

# Adherencija pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena koje su preboljele hormonski ovisan karcinom dojke

---

Damičević, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:163:273873>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**DIPLOMSKI RAD**

**MATEA DAMIČEVIĆ**

**ZAGREB, 2023.**

**Matea Damićević**

**ADHERENCIJA PRI ADJUVANTNOM  
ENDOKRINOM LIJEČENJU ŽENA KOJE SU  
PREBOLJELE HORMONSKI OVISAN  
KARCINOM DOJKE**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023. godine

*Ovaj rad prijavljen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo i suvoditeljstvom doc. dr. sc. Tajane Silovski, dr. med. spec. interne medicine, uži spec. internističke onkologije*

*Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na stručnom vodstvu, prenesenom znanju, strpljenju i uloženom vremenu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Posebne zahvale mag. pharm. Ani Dugonjić Okroša na pruženoj prilici, stručnoj pomoći i idejama tijekom ovog istraživanja.*

*Hvala dr. sc. Tajani Silovski na pruženoj prilici, neizmjerne pomoći i stručnim savjetima prilikom provedbe ovog istraživanja.*

*Željela bih se zahvaliti svojim roditeljima i bratu čije me je razumijevanje i bezuvjetna podrška pratilo sve od upisa na fakultet pa do danas. Zbog vas sam danas tu.*

*Hvala mojim prijateljima na svakoj kavi prije i poslije predavanja (nikako tijekom), svakom zajedničkom ponavljanju gradiva prije ispita te tješnju nakon istog. Vi ste učinili moje studentske dane nezaboravnim.*

*Na kraju posebno hvala Kristijanu koji mi je svojom potporom i ljubavlju neizmjereno pomogao tijekom pisanja ovog rada.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Karcinom i prevalencija karcinoma dojke</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Karcinom dojke</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2.1. Patogeneza karcinoma dojke</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2.2. Klasifikacija karcinoma dojke</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3. Hormon ovisan karcinom dojke</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3.1. Liječenje hormon ovisnog karcinoma dojke</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3.1.1. Kirurško odstranjenje karcinoma</b> .....	<b>10</b>
<b>1.3.1.2. Radioterapija</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3.1.3. Kemoterapija</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3.1.4. Adjuvantna endokrina terapija</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3.2. Nuspojave adjuvantne endokrine terapije</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4. Adherencija</b> .....	<b>15</b>
<b>1.4.1. Adherencija pacijentica na AET</b> .....	<b>16</b>
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>18</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1. Ispitanici</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2. Provedba ispitivanja</b> .....	<b>19</b>
<b>3.3. Validirani instrumenti</b> .....	<b>19</b>
<b>3.4. Obrada podataka</b> .....	<b>20</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1. Sociodemografski podaci</b> .....	<b>21</b>
<b>4.2. Klinički podaci</b> .....	<b>24</b>
<b>4.3. Analiza MARS_5 upitnika</b> .....	<b>28</b>
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>37</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>38</b>
<b>7. SAŽETAK / SUMMARY</b> .....	<b>47</b>

<b>8. PRILOZI.....</b>	<b>49</b>
<b>8.1. Informirani pristanak.....</b>	<b>49</b>
<b>8.2. Obrazac za prikupljanje sociodemografski podataka.....</b>	<b>51</b>
<b>8.3. Obrazac za prikupljanje kliničkih podataka.....</b>	<b>52</b>
<b>8.4. Upitnik o uzimanju lijekova MARS_5.....</b>	<b>56</b>
<b>9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC</b>	
<b>DOCUMENTATION CARD.....</b>	<b>57</b>

# 1. UVOD

## 1.1. Karcinom i prevalencija karcinoma dojke

Karcinom se klinički najčešće očituje kao nakupina velikog broja zloćudno preobraženih stanica. Zbog nekontrolirane stanične diobe broj zloćudno preobraženih stanica se nekontrolirano povećava. Međutim, mnogi dokazi upućuju na to da je rak monoklonskog podrijetla što bi značilo da nastaje zloćudnom transformacijom samo jedne zdrave stanice. Sam proces nastanka raka od zdravih stanica je složen, dugotrajan i odigrava se u više koraka. Takav proces kojim iz zdravog tkiva u više koraka nastaje rak nazivamo tumorskom progresijom (Vrdoljak i sur., 2013).

Nadalje, prema Izvješću o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2021. godini, novotvorine su druga po redu skupina bolesti vodećih uzroka smrti, odnosno uzrokuju 21,64% smrti, odmah iza bolesti cirkulacijskog sustava koje su uzrokovale 36,97% smrti (Erceg i Miler Knežević, 2022). Prema učestalosti karcinoma u Hrvatskoj 2020. godine, najčešće dijagnosticirani karcinom bio je karcinom debelog i završnog crijeva (27,45%), zatim karcinom pluća (23,96%) te na trećem mjestu karcinom dojke (21,44%). Kada promatramo učestalost zloćudnih uzroka smrti, ponovno se susrećemo s karcinomom dojke uz karcinom pluća i karcinom debelog i završnog crijeva ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)). Treba istaknuti kako je na razini Europske unije u 2020. godini karcinom dojke bila najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest u žena te je predstavljala 28,7% svih dijagnoza zloćudnih bolesti. Karcinom dojke je karcinom koji je uzrokovao najveći broj smrti žena u Europskoj uniji, njih 16,5 % ([www.ecis.jrc.ec.europa.eu](http://www.ecis.jrc.ec.europa.eu)).

## 1.2. Karcinom dojke

Karcinom dojke je heterogena bolest koja se sastoji od više entiteta povezanih s karakterističnim histološkim i biološkim značajkama, kliničkom slikom te odgovorom na terapiju (Weigelt i sur., 2010). Razvoj karcinoma dojke je proces koji se odvija u više koraka i uključuje više vrsta stanica (Sun i sur., 2017). Molekularne epidemiološke studije identificirale su nekoliko čimbenika povećanog rizika od nastanka karcinoma dojke povezanih s genima i vanjskim čimbenicima (Paz i sur., 2017). Demografske karakteristike povezane s povećanim rizikom od nastanka i razvoja karcinoma uključuju stariju dob, rođenje u Sjevernoj Americi ili

sjevernoj Europi, visok socioekonomski status te žene koje nikad nisu bile u braku. Dijagnoza raka dojke nakon 45. godine života karakteristična je za bijelu rasu. Rizike dodatno povećavaju rana dob pri pojavi prvog menstrualnog ciklusa, kasna dob pri ulasku u menopauzu, kasna dob u prvoj punoj trudnoći. Kao zaštitni faktor navodi se uklanjanje jajnika u ranoj dobi (Kelsey i Bernstein, 1996).

Najbolji pristup prevenciji ove bolesti je rana dijagnoza karcinoma, što je i pokazano time što je zahvaljujući ranoj prevenciji u nekim zemljama petogodišnja relativna stopa preživljenja pacijenata s rakom dojke iznad 80%. Važno je naglasiti kako su patogeneza i mehanizmi otpornosti tumora na lijekove pronađeni otkrivanjem matičnih stanica raka dojke te da su pronađeni mnogi geni koji su povezani s razvojem karcinoma dojke. Trenutno ljudi imaju više mogućnosti lijekova za kemoprevenciju karcinoma dojke, dok je biološka prevencija nedavno razvijena te ona znatno poboljšava kvalitetu života pacijenata. Unatoč svemu navedenom prevencija karcinoma dojke i dalje predstavlja izazov (Sun i sur., 2017).

### **1.2.1. Patogeneza karcinoma dojke**

Općenito tumori se mogu klasificirati kao benigni ili maligni (Patel, 2020). Tumor je benigni ako stanice nisu kancerogene te tada neće zahvatiti obližnja tkiva niti se širiti na druga područja u tijelu (metastazirati) (Sinha, 2018). Maligni tumori sadrže stanice koje nekontrolirano rastu i šire se lokalno i/ili na udaljena mjesta. To su kancerogeni tumori koji napadaju druga mjesta, a šire se na udaljena mjesta putem krvotoka ili limfnog sustava (metastaziraju) (Patel, 2020). Benigni tumori dojke nastaju iz bilo koje intralobularne strome ili žljezdanog epitela, dok maligni tumori nastaju iz duktalnih ili lobularnih struktura (Sharpe i Boivin, 2000).

Postoje dvije hipotetske teorije za početak i napredovanje raka dojke: teorija matičnih stanica raka i stohastička teorija (Sun i sur., 2017). Teorija matičnih stanica raka temelji se na hipotezi da se rak razvija iz skupa malignih stanica koje posjeduju karakteristike matičnih stanica koje se pak smatraju odgovornim za razvoj niza malignih bolesti, uključujući karcinom dojke. Ove matične stanice raka posjeduju karakteristike i matičnih stanica i stanica raka jer imaju svojstva samoobnavljanja, masimetrične stanične diobe, otpornosti na apoptozu, neovisnog rasta, tumorogenosti i metastatskog potencijala (Lawson i sur., 2009).



Prema hipotezi stohastičke teorije svaki podtip tumora nastaje iz jednog tipa stanice. Nasumične mutacije mogu se postupno nakupljati u bilo kojoj stanici dojke. Do pretvorbe stanica u tumorske stanice dovodi nakupljanje stanica odgovarajuće mutacije. Nažalost, iako su obje teorije potkrijepljene brojnim istraživanjima, niti jedna ne može u potpunosti objasniti podrijetlo raka dojke kod ljudi (Sun i sur., 2017).

### **1.2.2. Klasifikacija karcinoma dojke**

Cilj klasifikacije karcinoma je pružiti točnu dijagnozu bolesti i predvidjeti ponašanje tumora kako bi se olakšalo donošenje onkoloških odluka (Tsang i Tse, 2020). Povijest klasifikacije karcinoma dojke započinje prepoznavanjem potrebe za jedinstvenim i međunarodno prihvaćenim sustavom određivanja stupnjeva raka. U prvoj polovici dvadesetog stoljeća objavljen je prvi sustav određivanja stadija karcinoma koji je objavila Međunarodna unija za borbu protiv raka (Union for International Cancer Control, UICC). Uslijedila je klasifikacija raka kod žena Međunarodne federacije ginekologije i opstetricije (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO) i klasifikacija Američkog združenog odbora za rak (American Joint Committee on Cancer, AJCC), čije je prvo izdanje objavljeno 1977. godine (Arnone i sur., 2010).

Treba napomenuti kako je rak dojke složena, višestruka bolest koja obuhvaća veliku raznolikost entiteta koji pokazuju značajne varijacije u kliničkim, morfološkim i molekularnim atributima. Tradicionalna klasifikacija raka dojke, koja se uglavnom temelji na kliničko-patološkim značajkama i procjeni rutinskih biomarkera, neće obuhvatiti sve različite kliničke tipove pojedinačnih karcinoma dojke. Temeljna biologija u razvoju i napredovanju raka je komplicirana (Tsang i Tse, 2020). Tradicionalna klasifikacija dijeli tumore po njihovoj morfologiji u zasebne kategorije s različitim ponašanjem i prognozom. Međutim, postoje ograničenja ovakvog sustava klasifikacije (Eliyatkin i sur., 2015).

Najrašireniji sustav patološke klasifikacije je klasifikacija tumora dojke Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) ([www.pathologyoutlines.com](http://www.pathologyoutlines.com)). Trenutno postoji 20 glavnih tipova i 18 podtipova raka dojke koji su definirani i uključeni u nedavno objavljenu klasifikaciju WHO-a (Eliyatkin i sur., 2015). Klasifikacija tumora dojke WHO-a ne pokriva samo invazivne karcinome dojke, već i prekursore, lezije niskog malignog potencijala, benigne epitelne proliferacije, fibroepitelne, mioepitelne i mezenhimalne neoplazme (Sinn i Kreipe, 2013).

Prema mjestu na kojem je lokaliziran karcinom dojke razlikujemo nekoliko tipova karcinoma. Neinvazivni karcinom dojke ograničen je na kanale i ne napada okolna masna i vezivna tkiva dojke. Najčešći oblike neinvazivnog karcinoma dojke je duktalni karcinom in situ (ductal carcinoma in situ, DCIS). Izraz „in situ“ odnosi se na karcinom koji se nije proširio dalje od područja gdje se prvotno razvio. Rjeđi oblik neinvazivnog karcinoma dojke je lobularni karcinom in situ (lobular carcinoma in situ, LCIS). LCIS dovodi do naglog povećanje broja stanica unutar mliječnih žlijezda (lobulusa) dojke ( Sharma i sur., 2010).

Kod invazivnog karcinoma dojke invazivne stanice raka dojke probijaju kanal i lobularnu stijenku i napadaju okolno masno i vezivno tkivo dojke. Invazivni karcinom dojke može biti invazivan bez metastaziranja u limfne čvorove ili druge organe ( Sharma i sur., 2010). U tablici 1 prikazana je WHO klasifikacija karcinoma dojke prilagođena i preuzeta prema WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2.

Tablica 1. WHO klasifikacija karcinoma dojke, prilagođeno i preuzeto prema WHO  
Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2

Epitelijarni tumori
Invazivni karcinomi dojke
Rijetki tumori i tumori žljezdanih stanica
Neuroendokrine neoplazme
Epitelijarni-mioepilerijarni tumori
Neinvazivne lobularne neoplazije
Duktalni karcinomi in situ
Benigne epitelijarne proliferacije i prekursori
Adenoza i benigna skleroza stanica
Papilarne neoplazme
Adenomi
Mezenhijalni tumori
Vaskularni tumori
Fibroblastični i miofibroblastični tumori
Tumori ovojnice perifernog živca
Tumor glatkih mišića
Adipocitni tumori
Ostali mezenterički tumori i stanja slična tumorima
Fibroepitelni tumori
Tumori bradavice
Maligni limfomi
Metastatski tumori
Tumori dojke u muškaraca

U ranom stadiju karcinoma dojke za svaku pacijenticu se mora odrediti upotreba sustavne terapije. U rutinskoj praksi koriste se tri glavne prognostičke odrednice. Određuje se status limfnih čvorova, veličina tumora i histološki gradus (Rakha i sur., 2010). Tumor, noduli, metastaze sustav (TNM) klasifikacije tumora utemeljio je AJCC 1959. godine (Giuliano i sur., 2017). TNM sustav klasifikacije obuhvaća sljedeće kriterije: veličina primarnog tumora (T), status regionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnost udaljenih metastaza (M) (Arnone i sur., 2011). Sustav klasifikacije putem TNM-a najčešći je način na koji liječnici određuju anatomske raširenosti karcinoma (Zhang i sur., 2023). TNM sustav klasifikacije tumora pruža informacije o stupnju bolesti koje se zatim koriste za određivanje terapije i procjenu ishoda liječenja pacijenta (World Health Organization, 2006). Na žalost, trenutni TNM sustav nije dovoljan jer ne razlikuje tumore prema biološkim karakteristikama i pomoću njega se ne mogu predvidjeti ishodi liječenja koji bi pomogli pri donošenju terapijskih odluka za sve vrste tumora dojke (Park i sur., 2011). U tablici 2 prikazane su vrste tumora s obzirom na TNM sustav. Tablica je preuzeta i prilagođena prema Breast Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017.

**Tablica 2.** Vrsta tumora s obzirom na TNM sustav klasifikacije, prilagođeno i preuzeto prema Breast Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017.

Primarni tumor (T)	
Tx	Primarni tumor se ne može procijeniti
T0	Nema dokaza primarnog tumora
Tis (DCIS)	Karcinom in situ: duktalni (DCIS) ili lobularni (LCIS) karcinom, ili, bolest bradavice bez tumora
Tis (Paget)	Pagetov karcinom bradavice, ne povezan s invazivnim karcinomom ili karcinomom in situ (DCIS) u parenhimu dojke. Karcinomi lokalizirani u parenhimu dojke povezani s Pagetovom bolešću će se kategorizirati na temelju veličine i karakteristika Pagetove bolesti
T1	Tumor $\leq 20$ mm u najvećoj dimenziji
T1 mi	Tumor $\leq 1$ mm u najvećoj dimenziji
T1a	Tumor $> 1$ mm ali $\leq 5$ mm u najvećoj dimenziji
T1b	Tumor $> 5$ mm ali $\leq 10$ mm u najvećoj dimenziji
T1c	Tumor $> 10$ mm ali $\leq 20$ mm u najvećoj dimenziji
T2	Tumor $> 20$ mm, ali $\leq 50$ mm u najvećoj dimenziji

T3	Tumor >50 mm u najvećoj dimenziji
T4	Tumor bilo koje veličine s izravnim proširenjem na stijenku prsnog koša ili kožu (ulceracije ili mikroskopske nodule), invazija samo dermisa ne pripada u T4
T4a	Proširenje na stijenku prsnog koša ne uključujući prsni mišić
T4b	Edem, uključujući peau d'orange, ulceracija kože ili satelitske kože, čvorovi ograničeni na istu dojku
T4c	Oboje, T4a i T4b
T4d	Upalni karcinom
Regionalni limfni čvorovi (cN)	
cNx	Regionalni limfni čvor se ne može procijeniti
cN0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
cN1	Metastaza u pomičnom ipsilateralnom aksilarnom limfnom čvoru
cN1mi	Mikrometastaze (poprilici 200 stanica, većih od 0,2mm, ali manjih od 2 mm)
cN2	Metastaze u ipsilateralnom aksilarnom limfnom čvoru fiksirane jedna za drugu ili spojen za druge strukture <i>ili</i> klinički vidljive metastaze ipsilateralnog unutarnjeg mliječnog limfnog čvora u odsutnost klinički evidentnih metastaza u pazušnim limfnim čvorovima
cN2a	Metastaze u ipsilateralnom aksilarnom limfnom čvoru fiksirane jedna za drugu ili spojen za druge strukture
cN2b	Klinički vidljive metastaze ipsilateralnog unutarnjeg mliječnog limfnog čvora u odsutnost klinički evidentnih metastaza u pazušnim limfnim čvorovima
cN3	Metastaze u ipsilateralnim infraklavikularnim limfnim čvorovima <i>ili</i> metastaze u ipsilateralnim unutarnjim mliječnim limfnim čvorovima i metastaza u pazušnim limfnim čvorovima <i>ili</i> metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfnom čvoru sa ili bez metastaza u aksilarnim ili unutarnjim mliječnim limfnim čvorovima dojke
cN3a	Metastaze u ipsilateralnim infraklavikularnim limfnim čvorovima
cN3b	Metastaze u ipsilateralnim unutarnjim mliječnim limfnim čvorovima i metastaza u pazušnim limfnim čvorovima
cN3c	Metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfnom čvoru sa ili bez metastaza u aksilarnim ili unutarnjim mliječnim limfnim čvorovima dojke
Patološka klasifikacija (pN)	
pNx	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti
pN0	Bez metastaza na regionalnim limfnim čvorovima ili su samo ITC
pN0 (i+)	Samo ITC (klasteri malignih stanica ne veći od 0,2 mm u regionalnim limfnim čvorovima)

pN0(mol+)	Pozitivni molekularni nalaz dobiven pomoću lančane reakcije reverzne transkriptaze polimeraze, bez ITC-a
pN1	Mikrometastaze ili metastaze u 1 do 3 aksilarna limfna čvora i/ili klinički negativni unutarnji mliječni čvorovi s mikrometastazama ili mikrometastaze sentinela limfnih čvorova
pN1mi	Mikrometastaze (poprilici 200 stanica, veće od 0,2 mm, ali niti jedna nije veća od 2 mm)
pN1a	Metastaze u 1 do 3 aksilarna limfna čvora, barem jedna metastaza veća od 2 mm
pN1b	Metastaze u ipsilateralnom unutarnjem mliječnom sentinelu limfnih čvorova, bez ITC-a
pN1c	Oboje, pN1a i pN1b
pN2	Metastaze u 4 do 9 aksilarna limfna čvora <i>ili</i> metastaze u klinički vidljivim unutarnjim limfnim čvorovima dojke u odsutnost metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima
pN2a	Metastaze u 4 do 9 aksilarna limfna čvora (barem jedna nakupina tumorskih stanica veća od 2 mm)
pN2b	Metastaze u klinički vidljivim unutarnjim limfnim čvorovima dojke u odsutnost metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima
pN3	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova (najmanje jedna metastaza veći od 2 mm) ili metastaze u infraklavikularnim limfnim čvorovima <i>ili</i> metastaze u klinički vidljivom ipsilateralnom unutarnjem limfnom čvoru dojke u prisutnosti 1 ili više pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova <i>ili</i> više od 3 aksilarna limfna čvora i mikrometastaze ili metastaze otkrivene disekcijom sentinela limfnih čvorova <i>ili</i> metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfom čvoru
pN3a	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova (najmanje jedna metastaza veći od 2 mm) ili metastaze u infraklavikularnim limfnim čvorovima
pN3b	pN1a ili pN1b uz cN2b
pN3c	Metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfom čvoru
Udaljene metastaze (M)	
Mo	Nema kliničkih i radiografskih dokaza o udaljenim metastazama
cMo(i+)	Nema kliničkih i radiografskih dokaza o udaljenim metastazama u prisutnosti tumora ne većeg od 0,2 mm otkrivenog mikroskopski ili molekularnim tehnikama u cirkulirajućoj krvi, koštanoj srži ili drugim neregionalnim limfnim čvorovima kod pacijenata bez simptoma metastaza
cM1	Udaljene metastaze otkrivene radiografskih ili kliničkim sredstvima
pM1	Svaka histološki dokazana metastaza u udaljenim organima ili metastaza u neregionalnim limfnim čvorovima veća od 0,2 mm

### **1.3. Hormon ovisan karcinom dojke**

Novije klasifikacijske sheme karcinoma temelje se na imunohistokemijskoj karakterizaciji raka dojke, procjeni statusa hormonskih receptora, prekomjernoj ekspresiji ili amplifikaciji gena receptora ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2), proliferativnoj frakciji ili na profilima ekspresije gena. Takav način klasifikacije mnogo bolje korelira s kliničkim ishodom i prikladniji je za izbor sustavne terapije. Ovaj tip klasifikacije raka dojke uključuje tri glavne klase tumora; tumore koji se smatraju visoko osjetljivim na endokrini sustav, tumore koji ne reagiraju na endokrini sustav i posljednju skupinu tumora čiji endokrini odgovor ostaje neizvjestan (Viale, 2012).

Tumori koji reagiraju na endokrini sustav su tumori čije stanice imaju receptore za hormone poput estrogena i progesterona. Terapija koja će spriječiti vezanje hormona za receptore naziva se hormonskom terapijom. Za pacijente s tumorima koji ne reagiraju na endokrini sustav terapijska opcija je imunoterapija (PD-1 inhibitori) ili liječenje ciljanim lijekovima (trastuzumab, pertuzumab) (The American Cancer Society, 2021).

Na temelju prisutnosti ili odsutnosti molekularnih markera za receptore estrogena ili progesterona i HER2 rak dojke je kategoriziran u tri glavna podtipa: pozitivan na hormonski receptor/HER2 negativan (70% pacijenata), HER2 pozitivan (15%-20%) i trostruko negativni (tumori kojima nedostaju sva tri standardna molekularna markera; 15%). U vrijeme postavljanja dijagnoze više od 90% karcinoma dojke nije metastatsko (Waks i Winer, 2019).

#### **1.3.1. Liječenje hormon ovisnog karcinoma dojke**

Za osobe bez metastatske bolesti, terapijski ciljevi su eradikacija tumora i sprječavanje recidiva. Trostruko negativni rak dojke vjerojatniji je da će se ponovno javiti od druga dva podtipa (Waks i Winer, 2019). Sistemska terapija za nemetastatski rak dojke određena je podtipom: pacijentice s tumorima pozitivnim na hormonske receptore primaju endokrinu terapiju, a manji broj pacijentica prima i kemoterapiju; pacijentice s HER2-pozitivnim tumorima primaju HER2-ciljanu terapiju antitijelima ili inhibitorima malih molekula u kombinaciji s kemoterapijom. Pacijentice s trostruko negativnim tumorima primaju kemoterapiju ili imunoterapiju (The American Cancer Society, 2021).

Lokalna terapija za sve pacijentice s nemetastatskim rakom dojke sastoji se od kirurške resekcije, uz razmatranje postoperativnog zračenja ako se radi lumpektomija. Sve se češće primjenjuje sustavna terapija prije operacije. Metastatski rak dojke liječi se prema podtipovima, a s ciljem produljenja života i ublažavanja simptoma. Medijan ukupnog preživljenja za metastatski trostruko negativni rak dojke je približno jedna godina naspram približno pet godina za druga dva podtipa (Waks i Winer, 2019).

### **1.3.1.1. Kirurško odstranjenje karcinoma**

Rak dojke se najčešće dijagnosticira pomoću biopsije tkiva kvržice koja je otkrivena palpacijom ili mamografijom. Kada govorimo o operaciji dojke postoje dvije opcije: konzervativna operacija (lumpektomija) i kirurško odstranjenje cijele dojke (mastektomija). Konzervativna vrsta operacije je ona prilikom koje se uklanja samo tumor i tkivo koje ga okružuje. Prilikom mastektomije uklanja se cijela dojka. Ovisno o stadiju i vrsti tumora, radi se lumpektomija (uklanjanje samo kvržice) ili mastektomija (Sharma i sur., 2010).

Randomizirane studije su pokazale da u žena koje imaju stadij karcinoma I ili II ne postoji značajna razlika u preživljenju između pacijentica koje su bile podvrgnute mastektomiji i onih koje su bile podvrgnute konzervativnoj operaciji dojke (Ward i sur., 1989).

Prisutnost metastaza u aksilarnom čvoru najsnažnija je prognostička odrednica u primarno operabilnom karcinomu dojke, a za njegovu procjenu potrebna je histološka pretraga izrezanih aksilarnih limfnih čvorova. U prevenciji nekontroliranog aksilarnog relapsa važno je odgovarajuće liječenje aksile. U idealnom slučaju, sve bolesnice s ranim invazivnim rakom dojke trebaju imati aksilarno određivanje stadija i, ako su pozitivne na metastaze, liječenje za aksilarne bolesti (Association of Breast Surgery at Baso, 2009). Nedavno je postala popularna tehnika disekcije sentinela limfnih čvorova (SLN) koja rezultira s manje nuspojave, budući da zahtijeva uklanjanje manjeg broja limfnih čvorova (Sharma i sur., 2010).



### **1.3.1.2. Radioterapija**

Radioterapija uključuje korištenje visokoenergetskih X-zraka ili gama zraka koje ciljaju tumor ili mjesto tumora nakon operacije. Takva vrsta zračenja je vrlo učinkovita u ubijanju stanica raka koje mogu ostati nakon operacije ili se ponovno pojaviti tamo gdje je tumor uklonjen (Sharma i sur., 2010).

Kumulirani podaci potvrđuju povoljan učinak radioterapije u žena s rakom dojke (Senkus-Konefka i Jassem, 2006). Radioterapija se provodi nakon konzervativne operacije dojke kako bi se smanjila mogućnost pojave recidiva karcinom u istoj dojci ili u regionalnim limfnim čvorovima. Osim toga, provodi se i nakon mastektomije posebice u slučaju kada je karcinom bio veći od 50 mm te ako je bio pronađen u više limfnih čvorova. Radioterapija je nužna i ako je karcinom metastazirao u druge dijelove tijela poput mozga, kostiju i koštane moždine (The American Cancer Society, 2021). Često rezultira značajnim smanjenjem lokalne stope relapsa i povećanjem preživljenja (Senkus-Konefka i Jassem, 2006). Doza zračenja mora biti dovoljno jaka da osigura eliminaciju stanica raka. Tretmani se obično daju u razdoblju od pet do sedam tjedana, pet dana u tjednu pri čemu svaki tretman traje oko 15 minuta (Sharma i sur., 2010). Međutim, postoperativna radioterapija povezana je s nekim komplikacijama koje mogu utjecati na kvalitetu života bolesnika, a moguće i na preživljavanje (Senkus-Konefka i Jassem, 2006). Nuspojave radioterapije su umor (najčešća nuspojava), kožne reakcije, bol i dispneja (Sjövall i sur., 2010).

### **1.3.1.3. Kemoterapija**

Upotreba citotoksične kemoterapije u uznapredovalom i ranom stadiju raka dojke značajno je napredovala u posljednjih deset godina (Hassan i sur., 2010). Specifično liječenje raka dojke temelji se na općem zdravlju pacijenta, povijesti bolesti, dobi (ima li pacijentica menstruaciju ili ne), vrsti i stadiju raka, toleranciji na određene lijekove i terapijske postupke. Kemoterapijski tretmani često se daju u ciklusima (Sharma i sur., 2010.).

Kemoterapija u liječenu karcinoma dojke se može koristiti prije operacija (neoadjuvantna kemoterapija), poslije operacije (adjuvantna kemoterapija) i za liječenje metastatskog karcinoma dojke. Neoadjuvantna kemoterapija se koristi kako bi se smanjio tumor i tako omogućila konzervativna operacija umjesto mastektomije. Adjuvantnom kemoterapijom se pokušava ubiti tumorske stanice koje su nakon operacije ostale u organizmu (The American

Cancer Society, 2021). Adjuvantna kemoterapija produžuje preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje u bolesnika s ranim stadijem raka dojke, posebno u žena u predmenopauzi s tumorom negativnim na estrogenski receptor (ER). Nadalje, kemoterapija je učinkovitija u mlađih bolesnika. Njezina učinkovitost je vidljiva i kod ER pozitivnog i kod ER negativnog karcinoma dojke. Međutim, kod ER pozitivne bolesti koja se liječi endokrinom terapijom treba izračunati kolika je korist kemoterapije. To je osobito slučaj kada je rizik od recidiva nizak, ekspresija ER-a je visoka i/ili je pacijent starije dobi gdje postoji velik rizik od smrti (Association of Breast Surgery at Baso, 2009).

#### **1.3.1.4. Adjuvantna endokrina terapija**

Ekspresija ER glavni je pokazatelj mogućnosti odgovora na endokrinu terapiju (ET). Približno 70% karcinoma dojke kod ljudi je hormonski ovisno i ER-pozitivno (ER+) (Lumachi i sur., 2013). Hormonska terapija često se koristi nakon operacije (adjuvantna terapija) kako bi se smanjio rizik od recidiva karcinoma (The American Cancer Society, 2021). Uvođenje adjuvantne systemske terapije dovelo je do značajnog poboljšanja postkirurškog preživljenja i smanjenja recidiva bolesti, posebno u žena s ranim stadijem karcinoma dojke i onih s ER+ tumorima, koje mogu primati ET samu ili u kombinaciji s citotoksičnom terapijom (Lumachi i sur., 2013).

Adjuvantna endokrina terapija (AET) trenutno se sastoji od supresije jajnika, selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERMs), molekula koje selektivno degradiraju estrogenske receptore (SERDs) i inhibitora aromataze (AI) (The American Cancer Society, 2021). U bolesnika s ER+ tumorima farmakološka supresija jajnika pomoću agonista luteinizirajućeg hormona (LH-RH) u kombinaciji sa standardnom AET općenito je učinkovitija od same adjuvantne kemoterapije (Lumachi i sur., 2013).

Kod pacijentica u predmenopauzi uglavnom se estrogen opskrbljuje iz jajnika. Prije je uspješna ET takvih pacijentica započinjala operacijom kojom se je uzrokovala supresija jajnika, no danas je takav tip operacije u većini slučajeva zamijenjen terapijom lijekovima kao što su agonisti LH-RH (Kubo, 2020). Supresija jajnika izazvana agonistima LH-RH nakon prekida terapije je reverzibilna što je bolja opcija za one pacijentice koje po završetku liječenja karcinoma dojke žele zadržati mogućnost rađanja djece (Berlière i sur., 2004).

Otkrićem ER i razvojem tamoksifena lijekovi su postali glavno uporište ET (Kubo, 2020). Žene koje imaju veliki rizik od razvitka karcinoma dojke mogu koristiti tamoksifen kako bi smanjile navedeni rizik (The American Cancer Society, 2021). Tamoksifen suprimira estrogenski ovisan rast raka dojke kompetitivno inhibirajući vezanje estrogena za ER u jezgrama stanica raka dojke (Kubo, 2020). Žene koje su preboljele rak dojke mogu oboljeti od karcinoma kontralateralne dojke (The American Cancer Society, 2021). Randomizirana klinička ispitivanja adjuvantne terapije za ranu fazu raka dojke pokazala su smanjenje kontralateralnih karcinoma dojke za 35% među ženama koje su primale tamoksifen u usporedbi s kontrolnim skupinama, što ukazuje na potencijalnu ulogu tamoksifena u kemoprevenciji raka dojke kod žena s povećanim rizikom od bolesti. Studije adjuvantne terapije također pokazuju da tamoksifen dobro podnosi većina pacijenata i sugeriraju dodatne zdravstvene koristi kao što su promjene u razinama lipida u plazmi i smanjenje gubitka minerala u kostima kod žena koje primaju tamoksifen (Nayfield i sur., 1991). Istraživanja koja su uspoređivala nastanak recidiva u pacijentica koje su bile na adjuvantnoj terapiji tamoksifenom godinu dana, dvije godine i pet godina te onih koje nisu bile na terapiji tamoksifenom su pokazala da je učestalost pojave recidiva za 21%, 29%, odnosno 47% smanjena, sa značajnim povećanjem učinka s produženjem korištenja lijeka. Također se je proporcionalno smanjio i mortalitet. Apsolutno poboljšanje u recidivu bilo je veće tijekom prvih pet godina, dok je poboljšanje u preživljenju stalno raslo tijekom prvih deset godina terapije (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998).

U žena u postmenopauzi, androgen izlučen iz nadbubrežne žlijezde se u perifernim tkivima aromatazom pretvara u estrogen i opskrbljuje cijelo tijelo (Kubo, 2020). Aromataza (estrogen sintaza) je enzimski kompleks odgovoran za pretvorbu androgena u estrogene u završnom koraku steroidogeneze. Smanjenje razine cirkulirajućeg estrogena rezultat je učinkovite terapije hormonski ovisnog karcinoma dojke, a budući da je aromataza korak koji ograničava brzinu biosinteze estrogena, ona predstavlja prikladnu metu za inhibiciju (Oreilly i Brueggemeier, 1996). Kompetitivni AI su molekule koje se natječu sa supstratom androstendionom za nekovalentno vezanje na aktivno mjesto enzima te se tako smanjuje količina nastalog proizvoda. Snažni i selektivni AI treće generacije, anastrozol, letrozol i eksemestan, odobreni su za kliničku upotrebu u postmenopausalnih bolesnica s uznapredovalim hormon-ovisnim karcinomom dojke ili kod bolesnica kod kojih antiestrogenska terapija nije uspjela (Brueggemeier, 2004). Istraživanja su pokazala kako je petogodišnja upotreba AI dovela do povećanja broja godina bez recidiva u usporedbi s petogodišnjom upotrebom tamoksifena.

Također, ispitivanja su pokazala da su AI smanjili pojavu recidiva za 23% u usporedbi s tamoksifenom, ali nisu uspjeli smanjiti smrtnost. Metaanalize randomiziranih ispitivanja pokazale su da se je upotrebom AI smanjio desetogodišnji recidiv za 20% i mortalitet za 15% u usporedbi s tamoksifenom. Time se je dokazala bolja učinkovitost AI u odnosu na tamoksifen u žena u postmenopauzi s HR+ karcinomom dojke (Kubo, 2020).

### **1.3.2. Nuspojave adjuvantne endokrine terapije**

AET igra važnu ulogu u ranom liječenju HR+ karcinoma dojke. Pomoću ovog načina liječenja produžio se očekivani životni vijek milijuna žena (Perez, 2007). Mnogi pacijenti primaju AET tijekom najmanje pet godina nakon resekcije tumora. Terapija dulja od pet godina preporuča se onim pacijenticama koje imaju veći rizik od recidiva karcinoma. Putem alata koji se zove Breast Cancer Index može se procijeniti hoće li pacijentica imati koristi od terapije dulje od pet godina (The American Cancer Society, 2021).

Tamoksifen kao SERM, iako dokazano smanjuje mogućnost pojave recidiva raka dojke, uzrokuje određene nuspojave zbog kojih je njegova upotreba ograničena. Nuspojave koje on uzrokuje su valovi vrućine, noćno znojenje, ginekološki simptomi (suhoća rodnice, iscjedak iz rodnice), depresija, zaboravnost, debljanje i smanjena seksualna želja. Ponekad može uzrokovati i ozbiljnije nuspojave kao što su hiperplazija endometrija, rak endometrija te venska tromboembolijska bolest (Lorizio i sur., 2012). S druge strane tamoksifen će sniziti razinu kolesterola u serumu te štititi od gubitka koštane mase i kardiovaskularnih bolesti.

Pacijenticama koje su na terapiji AI nedostaje estrogena te samim time korištenje AI nije povezano s ozbiljnijim nuspojavama do kojih može doći upotrebom tamoksifena. Klinička istraživanja su pokazala kako pacijentice dobro podnose primjenu AI te je korištenje AI povezano s manjom incidencijom ginekoloških problema i valova vrućine nego što je ona pri primjeni tamoksifena. Međutim, primjena AI povezana je s mišićno-koštanim nuspojavama, kao što su artralgiya, mialgiya i gubitak koštane mase, ali ti se događaji mogu spriječiti. Također se i dalje istražuju učinci AI na metabolizam lipida i kardiovaskularni sustav (Perez, 2007).

#### 1.4. Adherencija

Dva problema koja kompliciraju liječenje su potreba za personaliziranom terapijom te pridržavanje propisane terapije (Blackwell, 1976). Klinički ishodi između ostalog ovise i o adherenciji pacijenata, odnosno pridržavanju dogovorenih i preporučenih režima liječenja (Martin i sur., 2005). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je adherenciju kao usporedbu u kojoj je mjeri ponašanje osobe – uzimanje lijekova, držanje dijete, i/ili provođenje promjena životnih navika, u skladu s dogovorenim preporukama dobivenim od pružatelja zdravstvenih usluga. Prethodno ovoj definiciji adherencija se definirala kao mjera u kojoj se pacijent pridržava liječnikovih uputa. Smatralo se je kako ta definicija pacijenta opisuje kao pasivnog promatrača vlastitog liječenja te kako u dovoljnoj mjeri ne opisuje opseg intervencija tijekom kroničnog liječenja pacijenata (WHO, 2003). Neadherencija je sveprisutna prijetnja zdravlju i dobrobiti pacijenata, a također može nositi značajan ekonomski teret. Iako samo jedna intervencija ne može poboljšati pridržavanje dogovorenih terapijskih preporuka od strane *svih* pacijenata, uspješni pokušaji poboljšanja adherencije pacijenata ovise o nizu ključnih čimbenika. Čimbenici koje moramo uzeti u obzir tijekom procjene adherencije pacijenata su pacijentovo znanje i razumijevanje režima liječenja, jasna i učinkovita komunikacija između zdravstvenih djelatnika i njihovih pacijenata te njegovanje povjerenja u terapijskom odnosu, odnosno odnosu između pacijenta i njegovih liječnika (Martin i sur., 2005).

Čimbenici koji doprinose lošijoj adherenciji su mnogobrojni i uključuju one koji su povezani s pacijentima (npr. suboptimalna zdravstvena pismenost i nedostatak uključenosti u proces donošenja odluka o liječenju), one koji su povezani s liječnicima (npr. propisivanje složenih terapijskih režima, komunikacijske prepreke, neučinkovita komunikacija informacija o štetnim učincima i pružanje skrbi od strane više liječnika) te one koje su povezane s organizacijom sustava zdravstvene skrbi (npr. ograničenje vremena posjeta ordinaciji, ograničen pristup skrbi i nedostatak zdravstvene informacijske tehnologije) (Brown i Bussell, 2011).

Pokazano je kako je adherencija pacijenata koji uzimaju kroničnu terapiju razočaravajuće niska te iznosi tek 40% - 50% (Partridge i sur., 2003; WHO 2003). Adherencija pri pravilnom uzimanju propisane terapije bitna je u liječenju svih bolesti, no ona je posebice važna pri liječenju kroničnih bolesti. Afinitet pacijenata prema propisanom lijeku ima važan utjecaj u postizanju zadovoljavajućih kliničkih učinaka. Primjerice, Američka udruga za dijabetes (American Diabetes Association, ADA) naglašava da su izbor bolesnika i sklonosti bolesnika

od iznimne važnosti pri odabiru terapije (Losi i sur., 2021). Problem adherencije pri dugoročnoj terapiji problem je globalnih razmjera u prosječno 50% država (WHO, 2003).

Možemo razlikovati dvije kategorije neadherentnih pacijenata, a oni uključuju a) namjerno i b) nenamjerno neadherentne. Do nenamjerne neadherencije dolazi kada je pacijentu teško primijeniti lijek, kada si ne može priuštiti lijek, kada mu se teško sjetiti načina primijene lijeka ili ga ne može sam primijeniti. Do namjerne neadherencije dolazi kada pacijent svjesno odluči ne slijediti preporuke liječnika (Horne i sur., 2013).

Pacijentima se mora dati prilika da ispričaju priču o svom jedinstvenom iskustvu bolesti kao i svom jedinstvenom terapijskom iskustvu. Poznavanje pacijenta kao osobe omogućuje zdravstvenom djelatniku razumijevanje elemenata koji su ključni za pacijentovo pridržavanje dogovorenog terapijskog režima: uvjerenja, stavovi, kulturni kontekst, društvena podrška te izazovi emocionalnog zdravlja, osobito depresija. Partnerstvo između liječnika i pacijenta ključno je pri odabiru terapijskih opcija kako bi se maksimizirala adherencija. Uzajamna suradnja potiče veće zadovoljstvo pacijenata, smanjuje rizik od nepridržavanja i poboljšava ishode zdravstvene skrbi pacijenata (Lehane i McCarthy, 2007).

#### **1.4.1. Adherencija pacijentica na AET**

Adherencija onkoloških pacijenata na AET varira između 20% i 100%. Ovisit će o vrsti karcinoma, dobi pacijenta te definiciji adherencije koja se je koristila u istraživanju (Banning, 2012). Poznato je kako je adherencija pacijentica koje koriste AET nakon postavljanja dijagnoze raka dojke suboptimalna unatoč poznatoj učinkovitosti terapije u smanjenju recidiva i smrtnosti (Brett i sur., 2018). Kako bi imale maksimalnu korist od AET-a, žene se trebaju pridržavati uzimanja lijekova kao što je propisano, no studije izvješćuju o neoptimalnom pridržavanju, pri čemu gotovo polovica svih žena ne ispunjava trenutno preporučeni petogodišnji tijek liječenja (Makubate i sur., 2013). Adekvatna adherencija je definirana kao uzimanje  $\geq 80\%$  propisane terapije (Ekinci i sur., 2018).

U predmenopauzalnih žena lijek izbora za AET je tamoksifen (Kubo, 2020). AET tamoksifenom smanjuje rizik od recidiv i pojave kontralateralnog karcinoma dojke za oko 50%. Osim toga rezultira i značajnim povećanjem ukupnog preživljenja žena s dijagnozom karcinoma dojke (Partridge i sur., 2003). Istraživanja ukazuju na to da je adherencija žena koje su na terapiji tamoksifenom u rasponu od 15% do 85% (Banning, 2012). Uz to, čak do 50%

žena u potpunosti odustane od terapije tamoksifenom tijekom predviđenog petogodišnjeg tijeka liječenja (Ziller i sur., 2013).

U postmenopauzalnih žena lijekovi izbora za AET su AI (Kubo, 2020). AI su se u liječenju postmenopauzalnih žena pokazali učinkovitijima od tamoksifena (Ziller i sur., 2013). Istraživanja ukazuju na to kako je adherencija pacijentica na terapiji AI između 27,7% i 81%. Razlika u stupnju adherencije pacijentica koje su na terapiji tamoksifenom i onih pacijentica koje su na terapiji AI moguća je zbog nuspojava povezanih s upotrebom tamoksifena (Banning, 2012).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Karcinom dojke najčešći je uzrok smrti od raka kod žena diljem svijeta (Key i sur., 2001). Otprilike 70 do 80% karcinoma dojke pozitivno je na estrogenske receptore i/ili progesteronske receptore zbog čega se postoperacijsko liječenje zasniva na korištenju endokrine terapije (Ekinci i sur., 2018). Kako bi se smanjio rizik od recidiva karcinoma hormonska terapija se često koristi u adjuvantnom i neoadjuvantnom režimu. Lijekovi koji se upotrebljavaju u AET uključuju selektivne modulatore estrogenskih receptora (tamoksifen), AI (anastrozol, letrozol, eksemestan) te agoniste LH-RH (Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer, 2016). Ovaj tip liječenja smanjuje 15-godišnju smrtnost za oko 30% -40%, a osim toga se i značajno smanjuje pojava recidiva (Krauss i Stickeler, 2020). Za postizanje maksimalnog učinka, AET se mora koristiti minimalno pet do deset godina (Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer, 2016). Unatoč poznatim pozitivnim ishodima, adherencija pacijenata koji su na terapiji tamoksifenom ili AI znatno je manja od idealne (Gotay i Dunn, 2011). Istraživanja pokazuju kako je čak 50% pacijenata neadherentno, a njih 70% prekine primjenu lijeka prije predviđenog završetka (Ekinci i sur., 2018).

S obzirom na dobrobit AET uz prisutnost neadherencije koju su brojna istraživanja do sada pokazala, kao i nedostatak podataka o istoj u Republici Hrvatskoj, pojavila se potreba za provedbom ovakvog tipa istraživanja. Cilj ovog diplomskog rada bio je ustanoviti adherenciju pacijentica s HR+ karcinomom dojke koje se liječe adjuvantnom endokrinom terapijom.



## **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje je dizajnirano kao presječno, opažajno u kojem su podatci prikupljeni u jednoj točki u vremenu. Ispitanici koje je obuhvatilo ovo istraživanje bile su osobe ženskog spola koje su bolovale od HR+ karcinoma dojke i koje se duže od tri mjeseca liječe adjuvantnom endokrinom terapijom. Isključni kriteriji su uključivali ispitanice mlađe od 18 godina, one koje boluju od metastatskog HR+ karcinoma dojke, uzimaju AET kraće od tri mjeseca te koje boluju od psihotičnih poremećaja i nisu u stanju samostalno odlučivati. Ispitanice su se mogle u bilo kojem trenutku predomisli i odustati od ispitivanja.

### **3.2. Provedba ispitivanja**

Ispitivanje se provodilo pri Kliničkom bolničkom centru Zagreb (Rebro) u Ambulanti za tumore dojke u razdoblju od rujna do prosinca 2021. godine. Pacijentice koje su zadovoljavale uključne kriterije bile su pozvane od strane svog onkologa na sudjelovanje u istraživanju. Po pristanku na sudjelovanje, od pacijentica se tražilo da ispune anonimni upitnik (Prilog 8.2., 8.3. i 8.4.) i potpišu informirani pristanak (Prilog 8.1.). U slučaju da ispitanice nisu razumjele neki dio upitnika, na raspolaganju su im bili ispitivači koji su na zahtjev ispitanica pomagali pri ispunjavanju upitnika. Ispitanicama je za ispunjavanje upitnika bilo potrebno 15- 30 minuta ovisno o njihovoj dobi, kompliciranosti liječenja i zainteresiranosti. Ispitivanje je odobrilo Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta te Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

### **3.3. Validirani instrument**

Za procjenu adherencije ispitanice su popunjavale validirani upitnik The Medication Adherence Report Scale (MARS\_5). Dodatno, prikupljali su se sociodemografski podaci i klinički podaci koji su uključivali dob, visinu, težinu, bračno stanje, obrazovanje, zaposlenje, podatak o tome je li osoba u menopauzi, stadij bolesti, kada je dijagnosticiran rak, zahvaćenost dojke i limfnih čvorova bolešću, provedeno liječenje, druge bolesti i propisane lijekove i dodatke prehrani.

Upitnik MARS-5 sastoji se od pet tvrdnji Likertovog tipa pomoću kojih ispituje se na koji način pacijent uzima propisanu terapiju, a kojima se ispituje pacijentovo pridržavanje terapije (1. zaboravim uzeti lijek, 2. mijenjam si dozu lijeka, 3. prestanem uzimati lijek na neko vrijeme, 4. odlučim ne uzeti lijek, 5. uzimam manje lijeka nego što bi trebala). Tvrdnje su bodovane prema ljestvici od pet stupnjeva u kojoj odgovor *uvijek* predstavlja pet bodova, a odgovor *nikada* predstavlja jedan bod čime se dolazi do zbroja bodova u rasponu od pet do dvadeset i pet bodova pri čemu viši rezultat ukazuje na lošiju adherenciju. Ispitanice smo, s obzirom na njihove odgovore, bili podijelili na adherentne i neadherentne pacijentice. Adherentne pacijentice smo bili definirali kao one koje su 100% adherentne, odnosno one čiji je zbroj bodova bio jednak broju pet. Neadherentne ispitanice su bile one kojima je odgovor na bilo koje od pitanja bio različit od *nikada*, odnosno one čiji je zbroj bodova bio veći od pet. Dodatno smo skupinu neadherentnih pacijentica podijelili na namjerno neadherentne, nenamjerno neadherentne pacijentice te one koje su bile namjerno i nenamjerno neadherentne. Nenamjerno neadherentne ispitanice su bile one ispitanice koje na 1. pitanje „Zaboravim uzeti lijek“ nisu odgovorili *nikada*, odnosno one koje su na tom pitanju imale više od jednog boda. Namjerno neadherentnim pacijenticama smatrali smo one koje su ukupno imale više od pet bodova, odnosno na jedno od pitanja nisu odgovorile *nikada*, ne uzimajući u obzir odgovor na 1. pitanje „Zaboravim uzeti lijek“. Dok smo u skupinu namjerno i nenamjerno neadherentnih ispitanica bili svrstali one ispitanice kojima odgovor na pitanje „Zaboravim uzeti lijek“ nije bio *nikada* odnosno na tom pitanju su imale više od jednog boda te na bilo kojem od ostalih pitanja također nisu bile odgovorile s *nikada* (Prilog 8.1.).

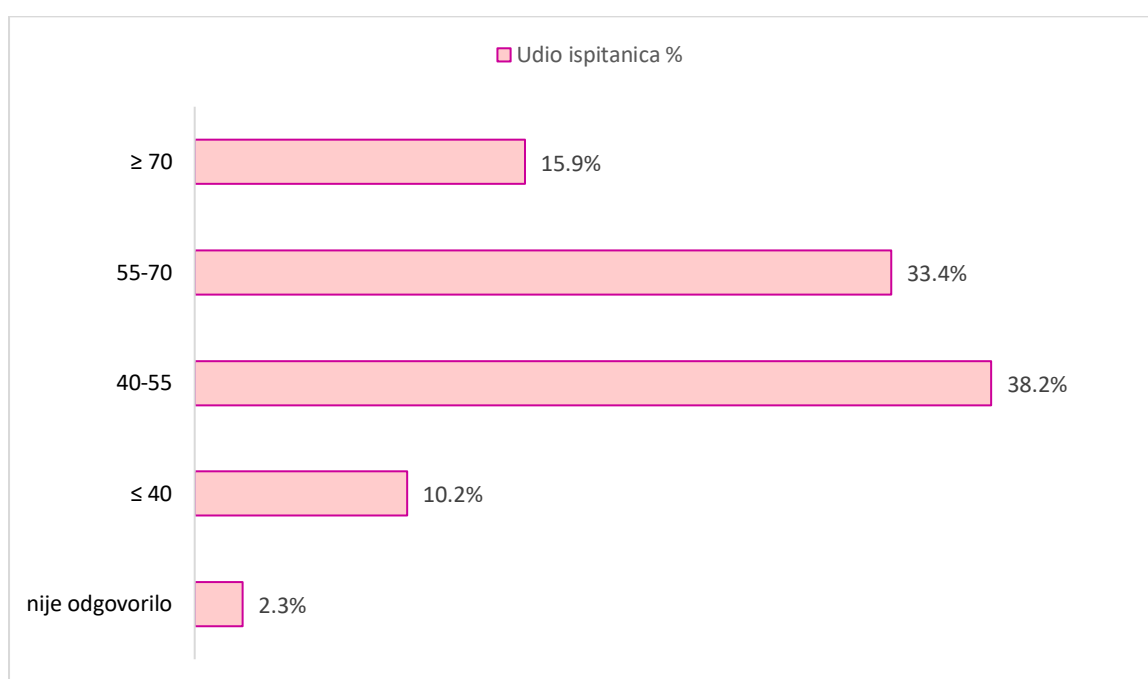
### **3.4. Obrada podataka**

Prikupljeni podaci statistički su obrađeni u programu Microsoft Office Excel 2016. Deskriptivna statistika korištena je u svrhu opisa sociodemografskih i kliničkih podataka. Učestalost zastupljenosti pojedinog odgovora u MARS-5 upitniku izražena je postotnom vrijednošću.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

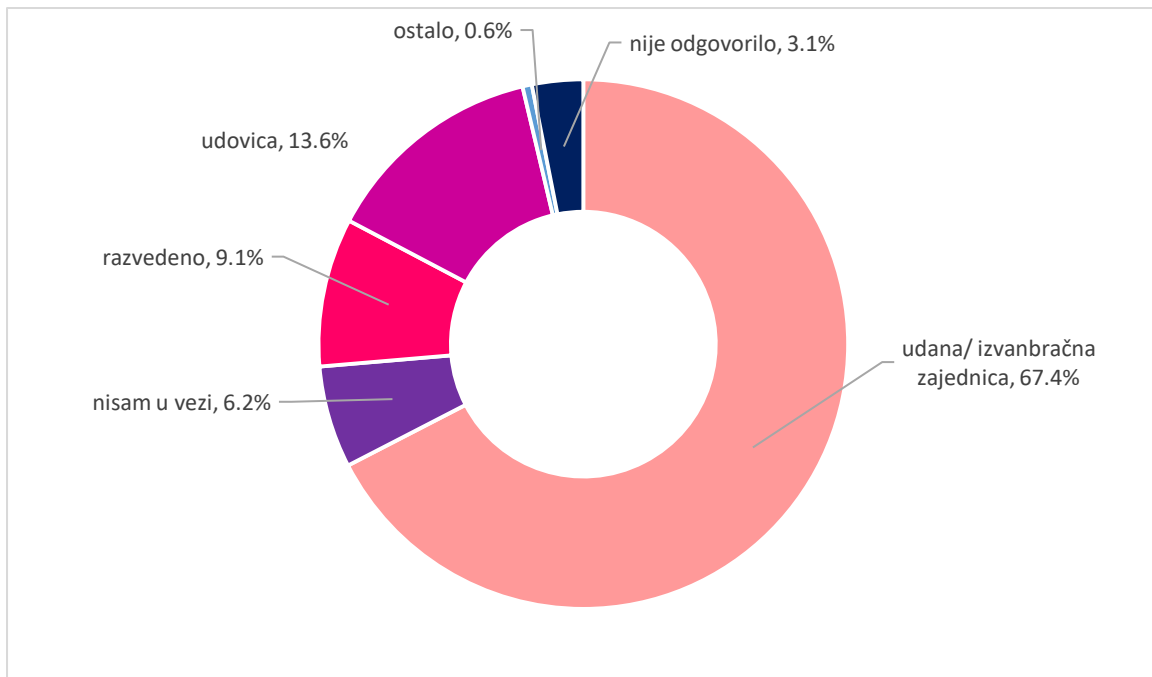
### 4.1. Sociodemografski podaci

U istraživanju je sudjelovalo 353 pacijentice čiji je raspon godina iznosio od 26 do 90 godina. Srednja dob pacijentica bila je 54,1 ( $\pm 11,89$ ) godina, dok je medijan dobi iznosio 56 godina. Najveći udio pacijentica nalazio se je u dobnoj skupini između 40 i 55 godina što odgovara istraživanju koje su proveli Kelsey i Bernstein (Kelsey i Bernstein 1996). Prikaz raspodjele ispitanica prema dobi nalazi se na slici 2.



Slika 2. Prikaz raspodjele ispitanica prema dobi

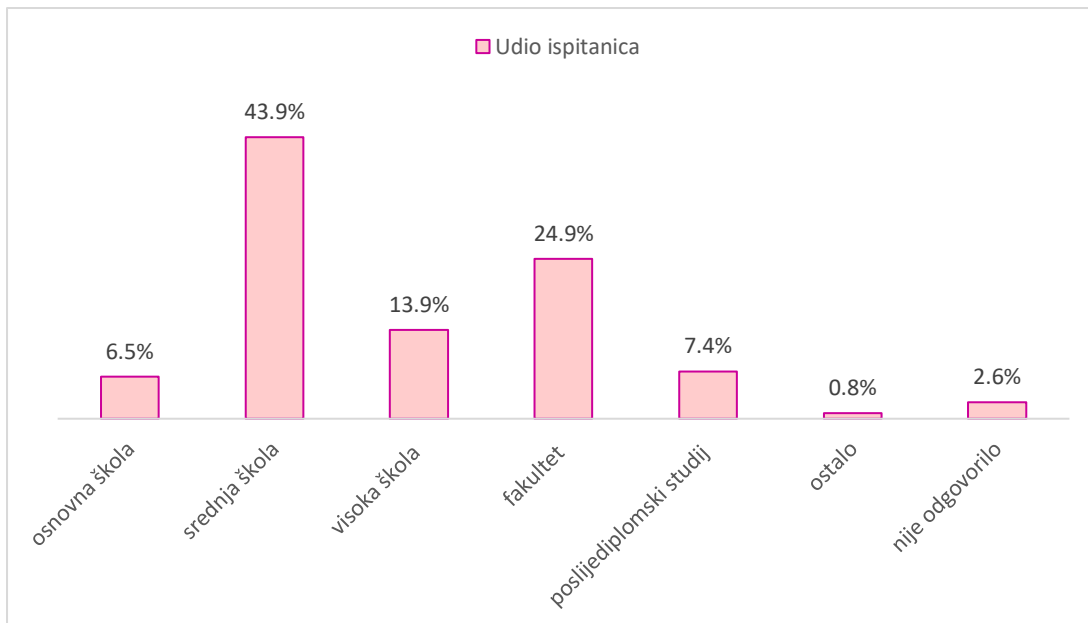
Prosječna visina naših ispitanica bila je 167,3 ( $\pm 6,74$ ) cm, a tjelesna težina 71,5 ( $\pm 12,24$ ) kg. Njihov indeks tjelesne mase (ITM) iznosio je 25,7 ( $\pm 4,7$ ) što nam govori kako je većina ispitanica bila prekomjerne tjelesne težine. Navedeno se slaže s istraživanjem Biglia i suradnika koje navodi kako su pacijentice s ITM većim od 25 pod većim rizikom od razvoja karcinoma dojke (Bigli i sur., 2012). Najveći udio ispitanica bio je udan ili živio u izvanbračnoj zajednici (67,4%), dok su udovice činile 13,6% ispitanica. Prikaz raspodjele ispitanica prema bračnom stanju nalazi se na slici 3.



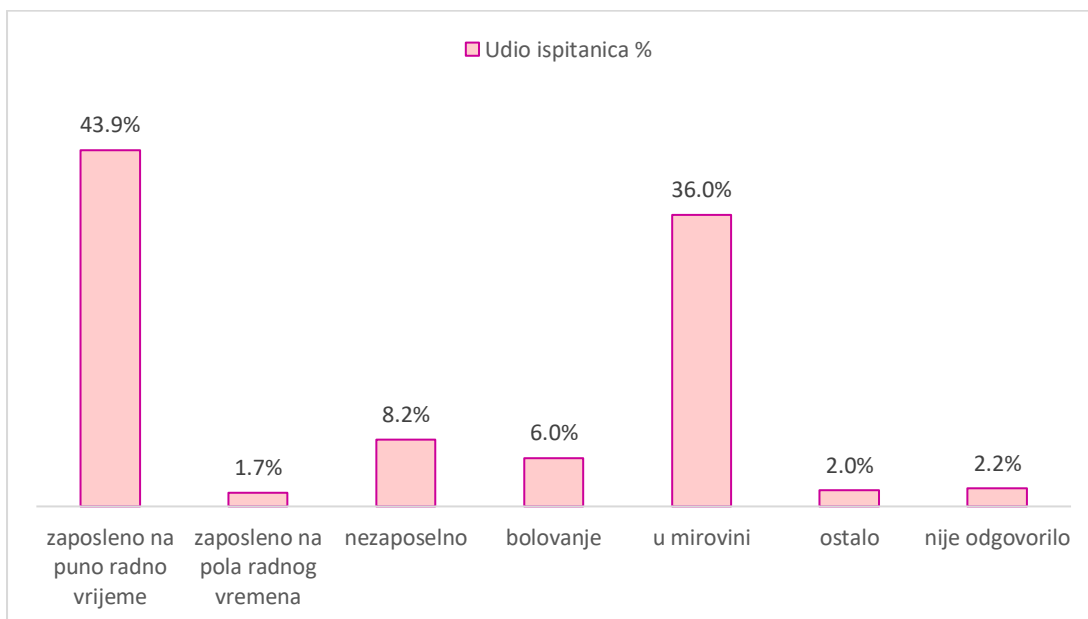
Slika 3. Prikaz raspodjele ispitanica prema bračnom stanju

Gotovo polovina ispitanica bila je visokog stupnja obrazovanja, njih 46,2% , dok je završeno srednjoškolsko obrazovanje imalo njih 43,9%. Prikaz raspodjele ispitanica prema stupnju obrazovanja je na slici 4.

Nešto manje od polovine ispitanica bilo je zaposleno na puno ili na pola radnog vremena dok je u mirovini bilo 36,0 % što je očekivano jer je 49,3% ispitanica bilo starije od 55 godina. Na slici 5 je prikaz raspodjele pacijentica prema zaposlenosti.



**Slika 4.** Prikaz raspodjele pacijentica prema stupnju obrazovanja

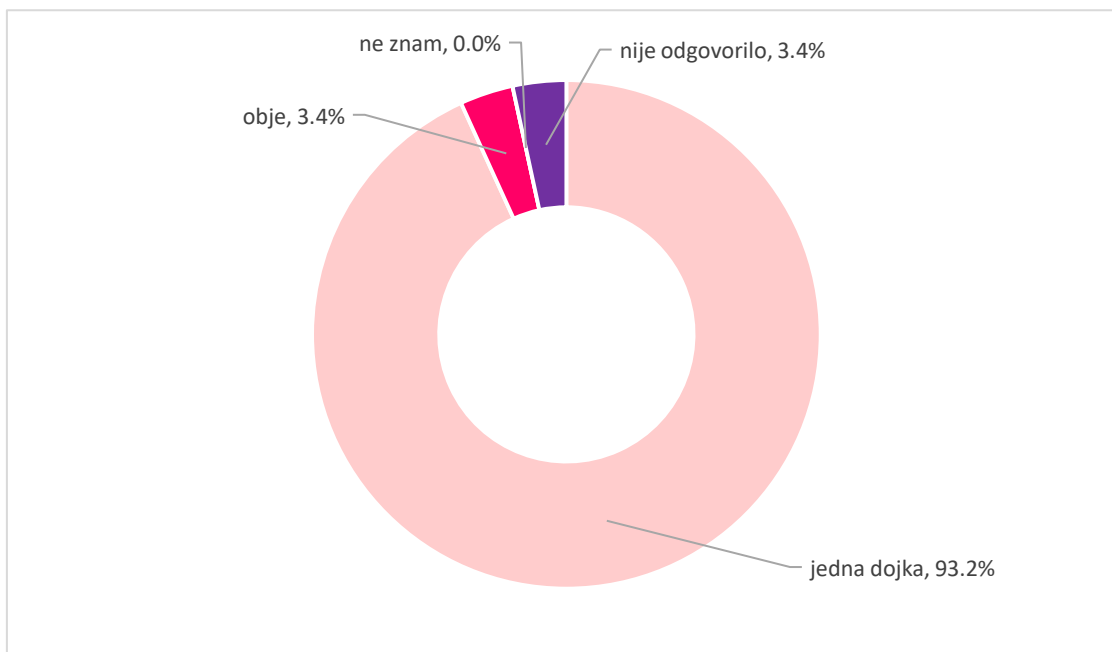


**Slika 5.** Prikaz raspodjele pacijentica prema zaposlenosti

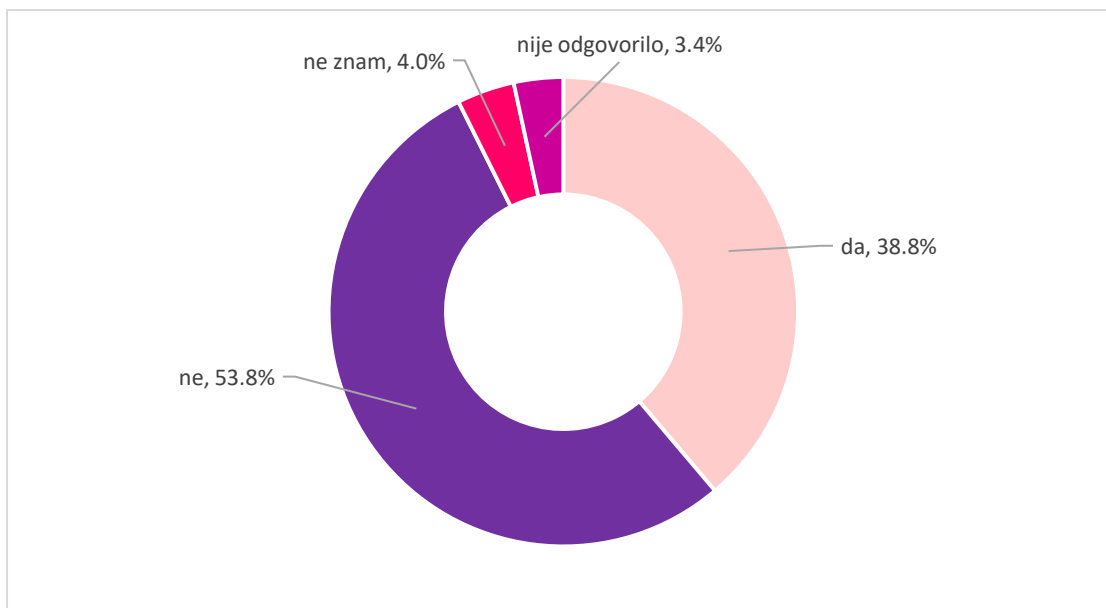
## 4.2. Klinički podaci

Nešto više od polovice ispitanica u trenutku svoje dijagnoze nije bilo u menopauzi, dok je 41,9% ispitanica bilo u menopauzi.

U 93,2% ispitanica bila je zahvaćena samo jedna dojka te u 53,8% nisu bili zahvaćeni limfni čvorovi. Na slici 6 nalazi se prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na zahvaćenost dojke bolešću, a prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova bolešću nalazi se na slici 7.



Slika 6. Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na zahvaćenost dojke bolešći



**Slika 7.** Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na zahvaćenost limfnih čvorova bolešću

Operacijskom/ kirurškom liječenju bilo je podvrgnuto 92,6% ispitanica. U 43,9% slučajeva radilo se je o uklanjanju kvržice na dojci (lumpektomija). Jednu dojku je moralo odstraniti 37,4% pacijentica dok je 12,6% odstranilo obje dojke (obostrana mastektomija).

Pazušni (aksilarni) limfni čvorovi bili su odstranjeni kod 47,6% ispitanica. Kemoterapiju je primilo nešto više od polovice ispitanica (57,5%), a radioterapiju 68,0% ispitanica. Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na provedeno liječenje te vrstu provedene operacije se nalazi u tablici 3.

**Tablica 3.** Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na provedeno liječenje te vrstu provedene operacije

<b>Provedeno liječenje</b>	
Nisam se liječila	0,6%
Operacija/kirurško liječenje	92,6%
Kemoterapija	57,5%
Zračenje	68,0%
Ne znam	0%
Ostalo	5,7%
Nije odgovorilo	3,7%

<b>Vrsta operacije</b>	
Nije bilo operacije	1,1%
Uklanjanje kvržice na dojci (lumpektomija)	43,9%
Odstranjenje jedne dojke (mastektomija)	37,4%
Odstranjenje obje dojke (obostrana mastektomija)	12,8%
Odstranjenje pazušnih (aksilarnih) limfnih čvorova	47,6%
Ne znam	0,0%
Ostalo	5,4%
Nije odgovorilo	3,7%

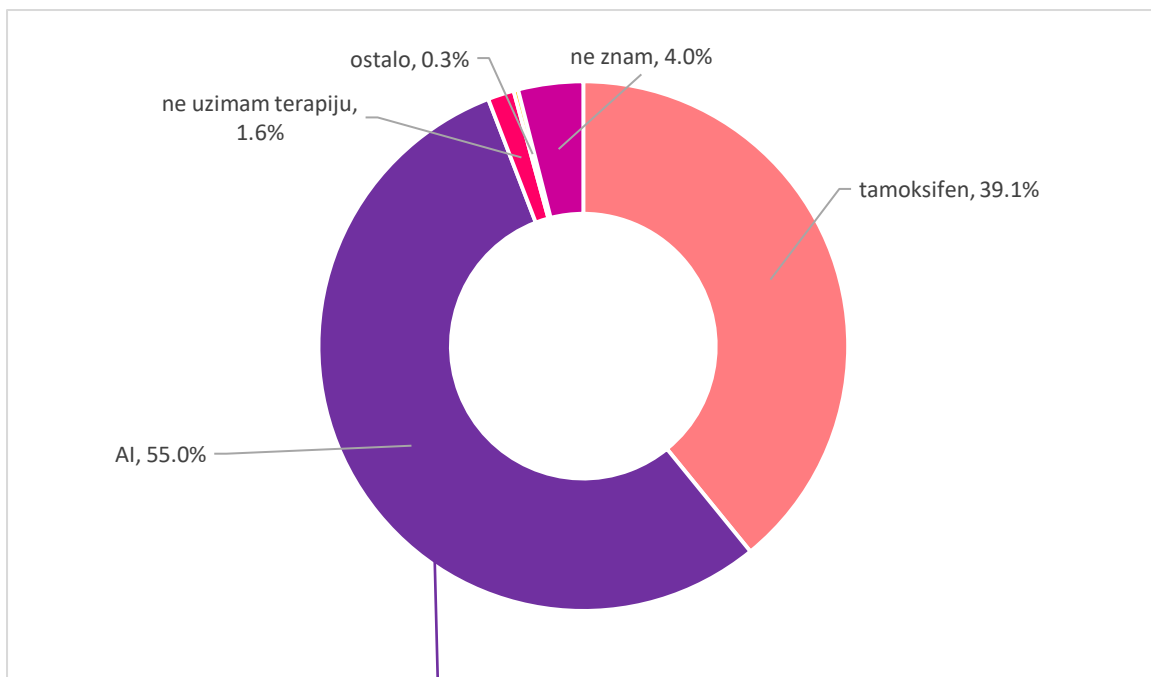
Ispitanica koje boluju od neke druge bolesti bilo je 54,7% dok je uz AET 63,2% ispitanica uzimalo i druge lijekove na recept. Dodatke prehrani koristilo je 65,2% ispitanica od kojih su najzastupljeniji bili vitamin D, razni probiotici te cimicifuga. Cimicifuga ublažuje tegobe menopauze koji su prisutni u obliku nuspojava u žena koje su na AET te je također sigurna za primjenu u navedenoj populaciji.

Tamoksifen je uzimalo 39,1% ispitanica, a na terapiji AI bilo je 55,0% ispitanica. Prikaz raspodjele ispitanica prema AET koja im je propisana prikazan je na slici 8.

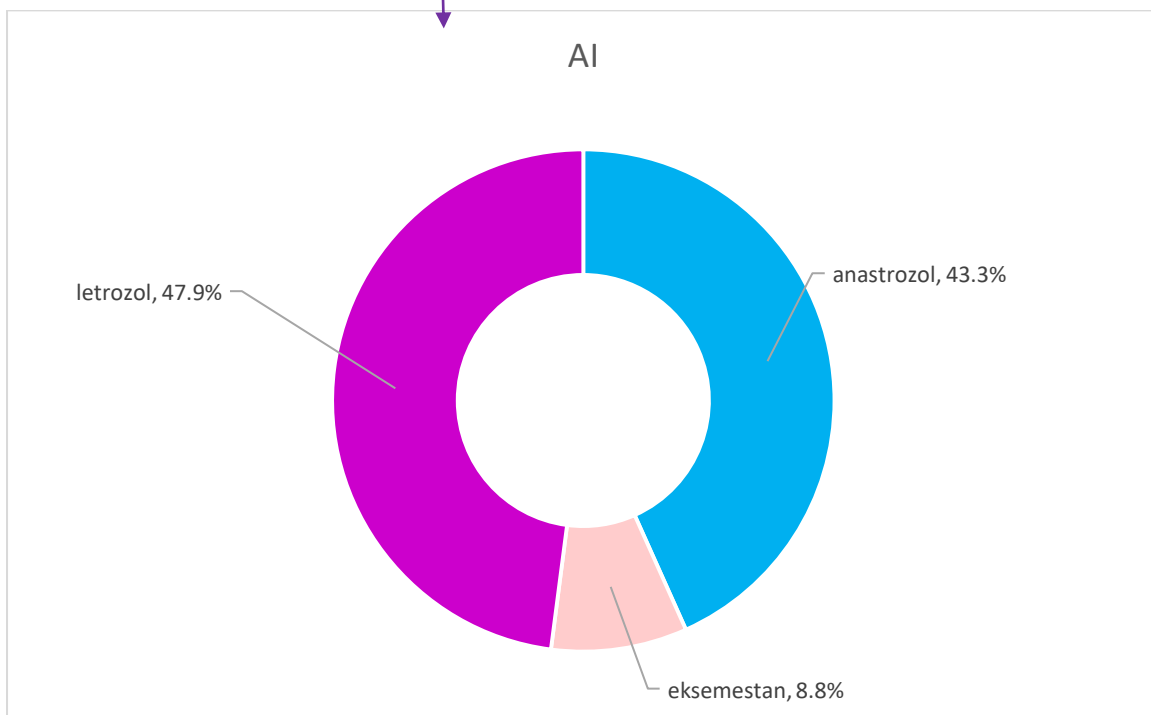
Od ispitanica na terapiji AI, njih 43,3% bilo je na terapiji anastrozolom (23,8% od ukupnog broja ispitanica), dok je letrozol uzimalo 47,9% ispitanica (od ukupnog broja ispitanica one su činile 26,5%) i eksemestanom 8,8% (4,7% ukupnog broja ispitanica). Na slici 9 nalazi se prikaz raspodjele ispitanica s obzirom na terapiju AI koja im je propisana.

Agonist LH-RH primalo je 22,7% ispitanica te su sve bile na terapiji goserelinom. Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na to jesu li na terapiji agonistom LH-RH nalazi se na slici 10.

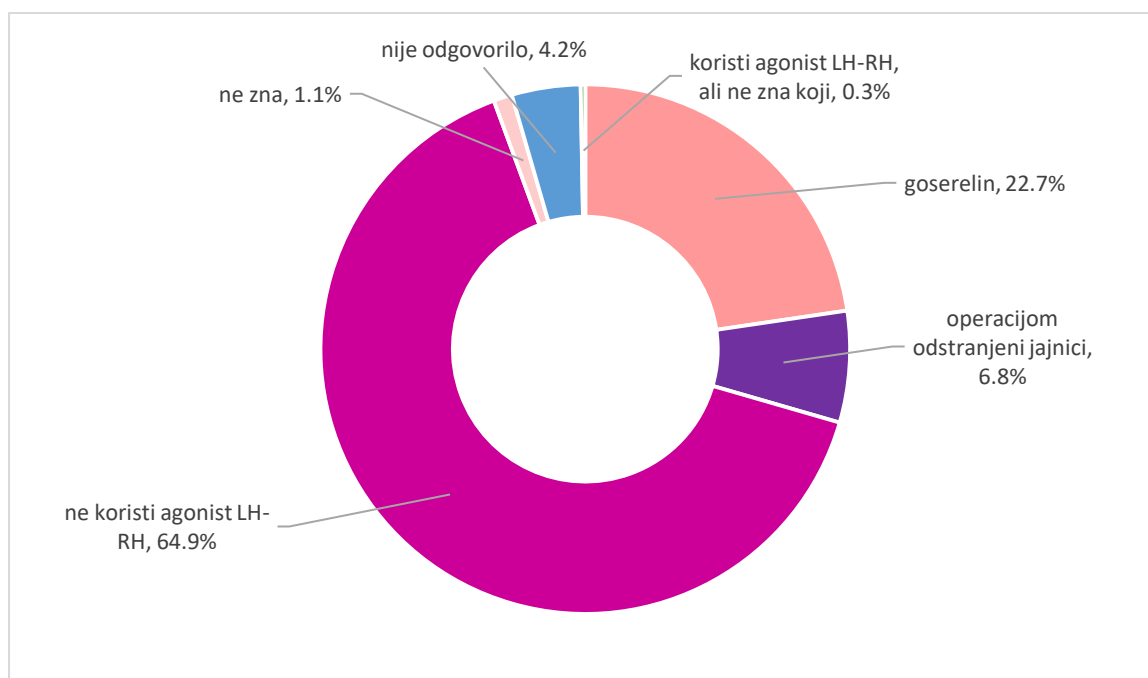




**Slika 8.** Prikaz raspodjele ispitanica prema endokrinoj terapiji koja im je propisana.



**Slika 9.** Prikaz raspodjele ispitanica s obzirom na terapiju inhibitorima aromataze koja im je propisana



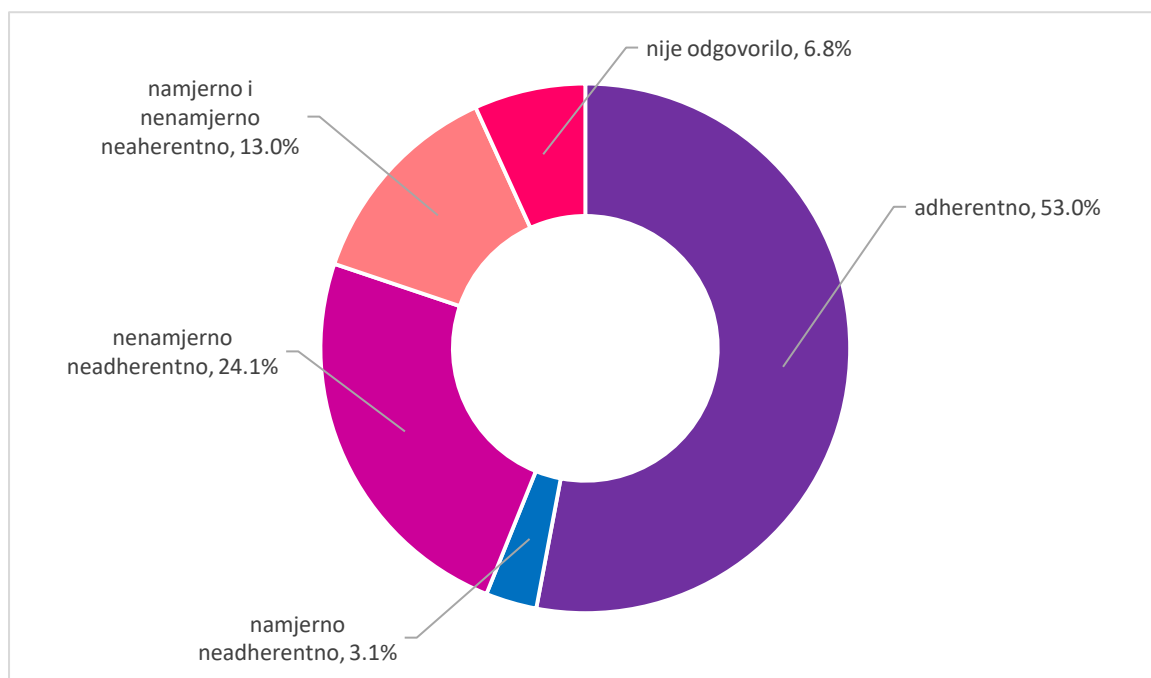
**Slika 10.** Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na to jesu li na terapiji agonistom LH-RH

### 4.3. Analiza MARS\_5 upitnika

Kako bi se ostvarili potencijalni pozitivni učinci upotrebe AET-a, žene se trebaju pridržavati uzimanja lijekova kao što im je propisano. Studije izvješćuju o neoptimalnom pridržavanju te o tome kako gotovo polovica svih žena ne ispunjava trenutno preporučeni tijekom liječenja (Makubate i sur., 2013). Niska adherencija pri uzimanju AET povezana je sa smanjenim godinama kvalitetnog života, povećanim medicinskim troškovima i povećanim rizikom od smrtnosti zbog recidiva (McCowan i sur., 2008). Kvantitativne studije su pokazale da su ekstremna životna dob (pacijenti starije ili mlađe životne dobi), sve veći troškovi iz vlastitog džepa, naknadna skrb kod liječnika obiteljske medicine i nuspojave liječenja u velikoj mjeri negativno povezane s adherencijom (Cahir i sur., 2015). Trenutno ne postoji zlatni standard za mjerenje adherencije. Adherencija se može procijeniti na temelju ostvarenih recepata, prema knjigama recepata u ljekarnama, pregledom medicinske dokumentacije, bolničkih baza podataka, broja preostalih tableta, samoprocjenom pacijenata te, rijetko, farmakološkim procjenama koncentracija lijeka (Chlebowski i sur., 2014).

Prema rezultatima MARS-5 upitnika adherentno je bilo 53,0% od ukupnog broja ispitanica dok je neadherentno bilo 40,2% ispitanica. Navedeno se slaže s istraživanjem Gotay i Dunn u kojem se navodi kako brojne studije iznose da je adherencija pacijentica na AET između 27% i 49% (Gotay i Dunn, 2011). U istraživanju provedenom u Japanu čak 85% ispitanica na AET je bilo adherentno (Kuba i sur., 2018). U navedenom istraživanju adherencija je bila definirana kao uzimanje  $\geq 80\%$  propisane terapije što se razlikuje od definicije adherencije našeg ispitivanja (uzimanje 100% terapije).

U našem istraživanju nenamjerno neadherentno je bilo 24,1% ispitanica, namjerno neadherentno 3,1% ispitanica dok je namjerno i nenamjerno neadherentno bilo 13,0% ispitanica. U istraživanju koje su proveli Brett i suradnici 22% ispitanica bilo je neadherentno, od čega 14% ispitanica je bilo namjerno neadherentno, a svega 8% je bilo nenamjerno neadherentno. U navedenom istraživanju pacijentice koje su namjerno neadherentne opisuju kao ispitanice koje su zabrinute zbog sigurnosti dugog korištenja AET i nuspojava. Nenamjerno neadherentne pacijentice profiliraju kao žene višeg stupnja obrazovanja i mlađe životne dobi (<65). Medijan dobi našeg istraživanja iznosio je 56 godina, a njihovog istraživanja 63 godine te navedeno može objasniti razlike u postotcima između istraživanja, posebice u postotku nenamjerno neadherentnih ispitanica. U istraživanju provedenom u Velikoj Britaniji 55% ispitanica se je bilo izjasnilo kao neadherentno, od čega je 45% ispitanica bilo nenamjerno neadherentno, a samo 10% namjerno neadherentno (Atkins i Fallowfield, 2006). U navedenom istraživanju nenamjerna neadherencija se ponovno povezuje s mlađom životnom dobi, a namjerna neadherencija s nuspojavama AET. Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na adherenciju nalazi se na slici 11.



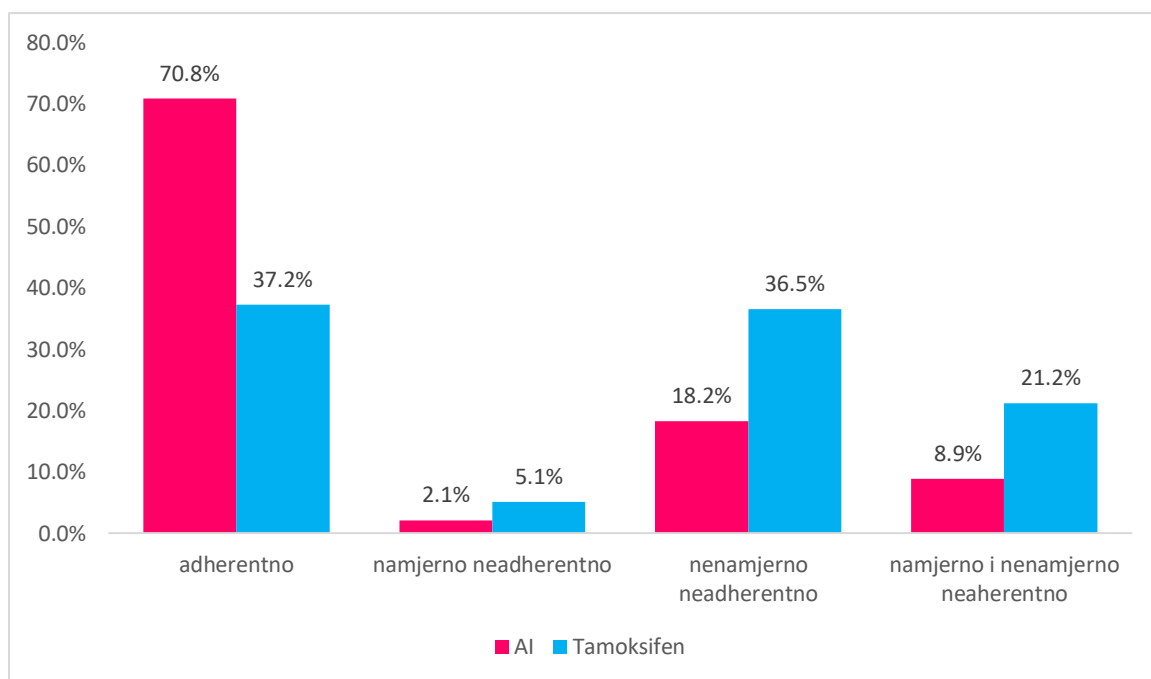
**Slika 11.** Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na adherenciju

Dodatno razlikovanje ispitanica s obzirom na AET koja im je propisana daje nešto drugačije rezultate po pitanju njihove adherencije. Uočena je velika razlika u adherenciji između pacijentica koje su bile na terapiji AI (70,8%) u odnosu na one koje su bile na terapiji tamoksifenom (37,2%). Navedeno se slaže s istraživanjem koje su proveli Chlebowski i suradnici prema kojem je očekivana adherencija žena koje su na terapiji tamoksifenom iznosila 41%–88%, dok je onih koje su na terapiji AI bila 52%–91% (Chlebowski i sur., 2014), no ne slaže s istraživanjem provedenim u Njemačkoj. U navedenom istraživanju znanstvenici su došli do zaključka kako je adherencija nakon godinu dana terapije tamoksifenom 80% -87%, a AI 69% -86 %. Takve rezultate objašnjavaju time što je poznato kako je u Njemačkoj adherencija pacijenata na terapiji koju propisuju ginekolozi veća nego na terapijama koju propisuju drugi liječnici (Hadji i sur., 2013).

U istraživanju baza podatak koje je obuhvatilo 2378 pacijentica na terapiji tamoksifenom znanstvenici su došli do zaključka kako je 84% pacijentica bilo adherentno tijekom prve godine uzimanja terapije, no adherencija je pala za čak 50% nakon četiri godine uzastopne terapije. Pad u adherenciji se slaže s podacima dobivenim u našem istraživanju u kojemu je adherentno 37,2% pacijentica na terapiji tamoksifenom. U jednom od istraživanja od 622 pacijentice koje su bile na terapiji AI 30% je odustalo od terapije zbog nuspojava od kojih je najizraženija

nuspojava bila bolovi u zglobovima. Navedeno se slaži i s našim istraživanjem u kojemu je bilo adherentno 70,8% pacijentica na terapiji AI (Hadji, 2010).

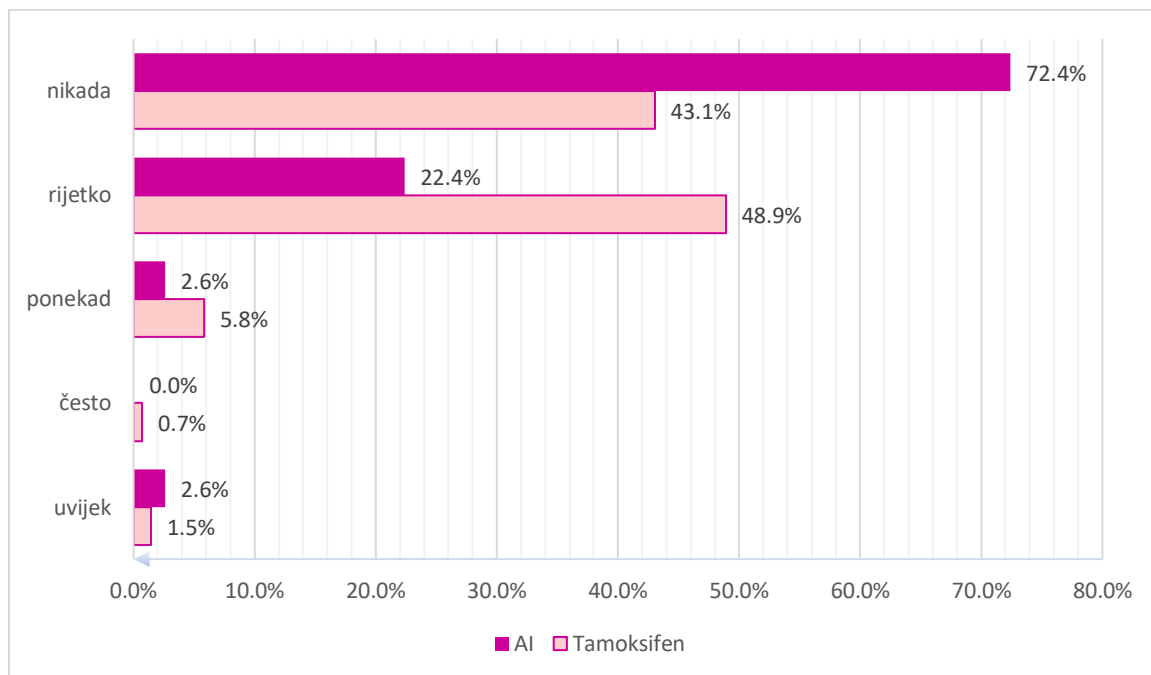
Većina pacijentica koje su bile neadherentne na terapiji tamoksifenom su bile nenamjerno neadherentne (36,5%) što je u skladu s istraživanjem koje su proveli Brett i suradnici, a u kojem su došli do zaključka kako su nenamjernoj neadherenciji podložnije žene mlađe životne dobi koje su najčešće na terapiji tamoksifenom (Brett i sur., 2016). Ispitanice koje su na terapiji tamoksifenom su bile u 21,2% slučajeva namjerno i nenamjerno neadherentne, a 5,1% ispitanica je bilo namjerno neadherentno. Najveći udio neadherentnih pacijentica na terapiji AI bilo je nenamjerno neadherentno, njih 18,2% ispitanica. Prikaz raspodjele pacijentica prema njihovoj adherenciji s obzirom na propisanu AET nalazi se na slici 12.



**Slika 12.** Prikaz raspodjele pacijentica prema njihovoj adherenciji s obzirom na propisanu AET

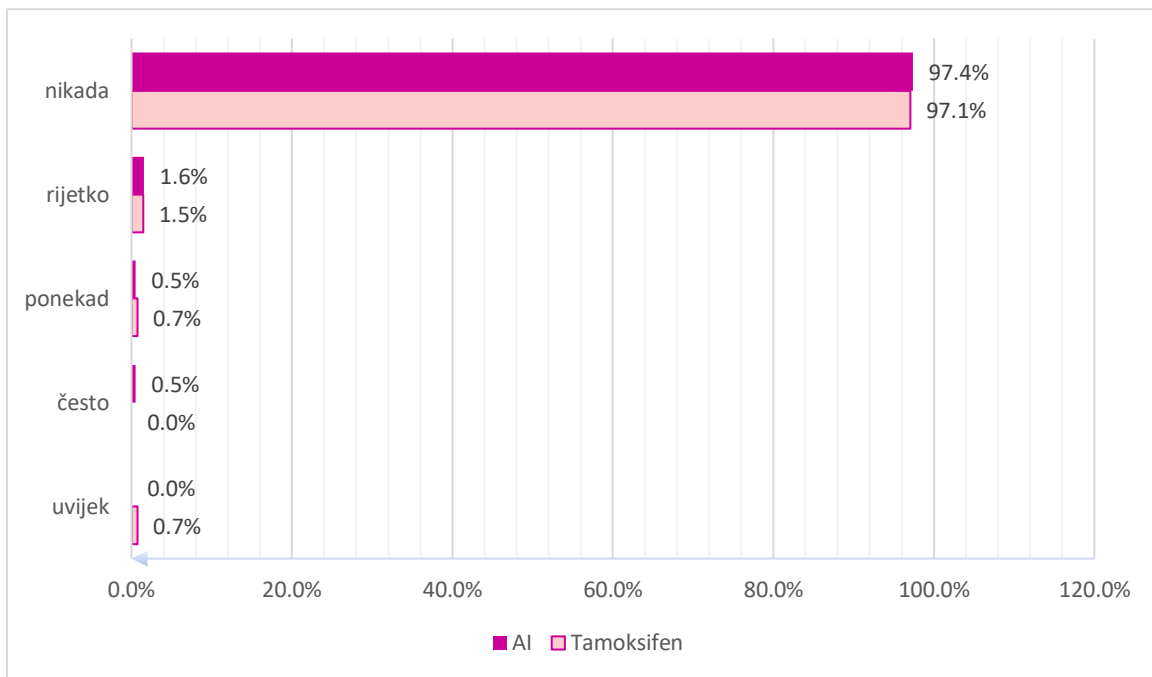
Od ukupnog broja ispitanica koje su odgovorile na pitanje „Zaboravim uzeti lijek“ 38,8% bilo je na terapiji tamoksifenom dok je 54,4% ispitanica bilo na terapiji AI. Samo 43,1% ispitanica koje su bile na terapiji tamoksifenom navelo je da nikad ne zaboravi uzeti lijek dok je postotak ispitanica koje su bile na terapiji AI i koje su navele da nikada ne zaborave uzeti lijek bio znatno veći, čak 72,4%. Kod pacijentica koje su bile na terapiji tamoksifenom njih 62,8% nije bilo adherentno. Većina je bila navela da rijetko zaboravi uzeti propisanu terapiju, čak 48,9%

ispitanica. Rezultati su nešto pozitivniji kada je riječ o pacijenticama koje su bile na terapiji AI. Njih 29,2% je bilo neadherentno. Propisanu terapiju rijetko je zaboravilo uzeti 22,4% ispitanica. Prikaz raspodjele pacijentica uzimajući u obzir odgovor na pitanje zaborave li uzeti lijek nalazi se na slici 13.

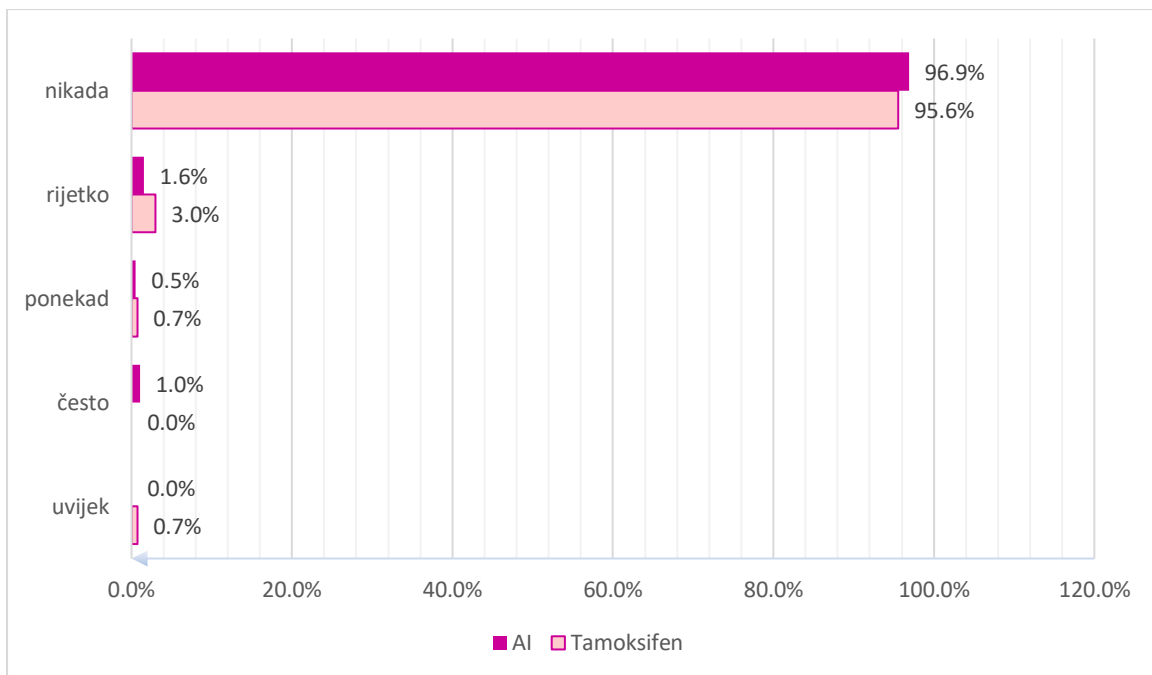


**Slika 13.** Prikaz raspodjele pacijentica uzimajući u obzir odgovor na pitanje zaborave li uzeti lijek

Na pitanja „Mijenjam si dozu lijeka“ i „Prestanem uzimati lijek na neko vrijeme“ većina je ispitanica bilo odgovorilo *nikada*. Prikazi raspodjela pacijentica uzimajući u obzir odgovore na pitanja mijenjaju li si dozu lijeka te prestanu li uzimati lijek na neko vrijeme nalaze se na slikama 14 i 15.



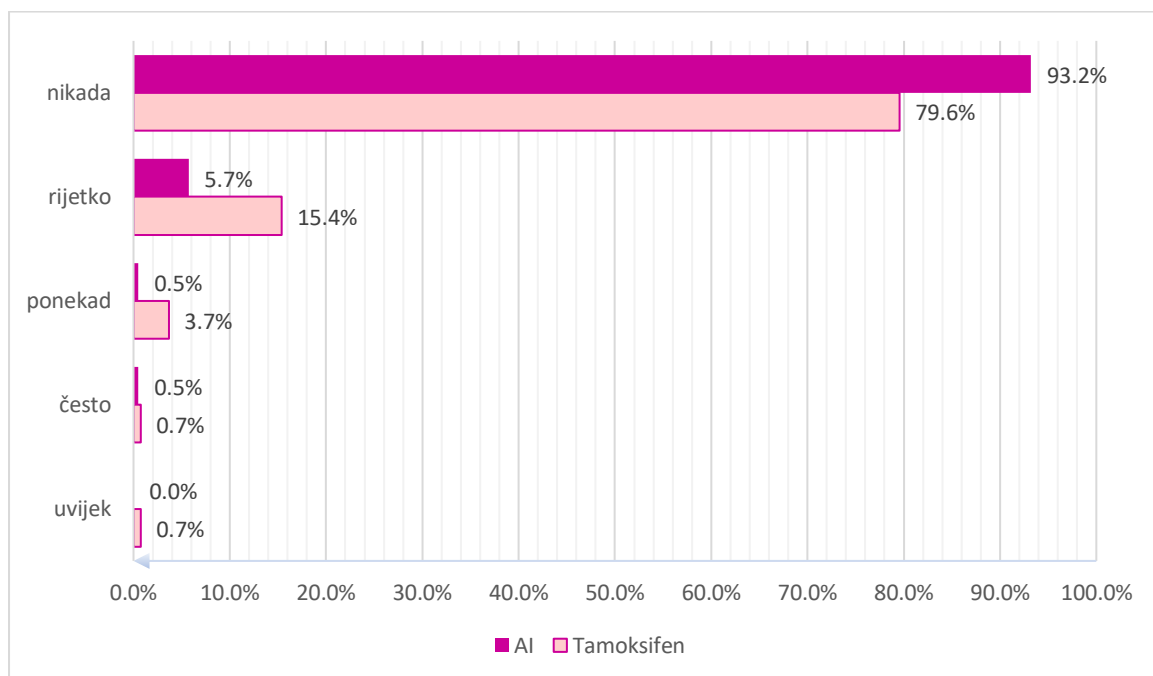
**Slika 14.** Prikaz raspodjele pacijentica uzimajući u obzir odgovor na pitanje mijenjaju li si dozu lijeka



**Slika 15.** Prikaz raspodjele pacijentica uzimajući u obzir odgovor na pitanje prestanu li uzimati lijek na neko vrijeme

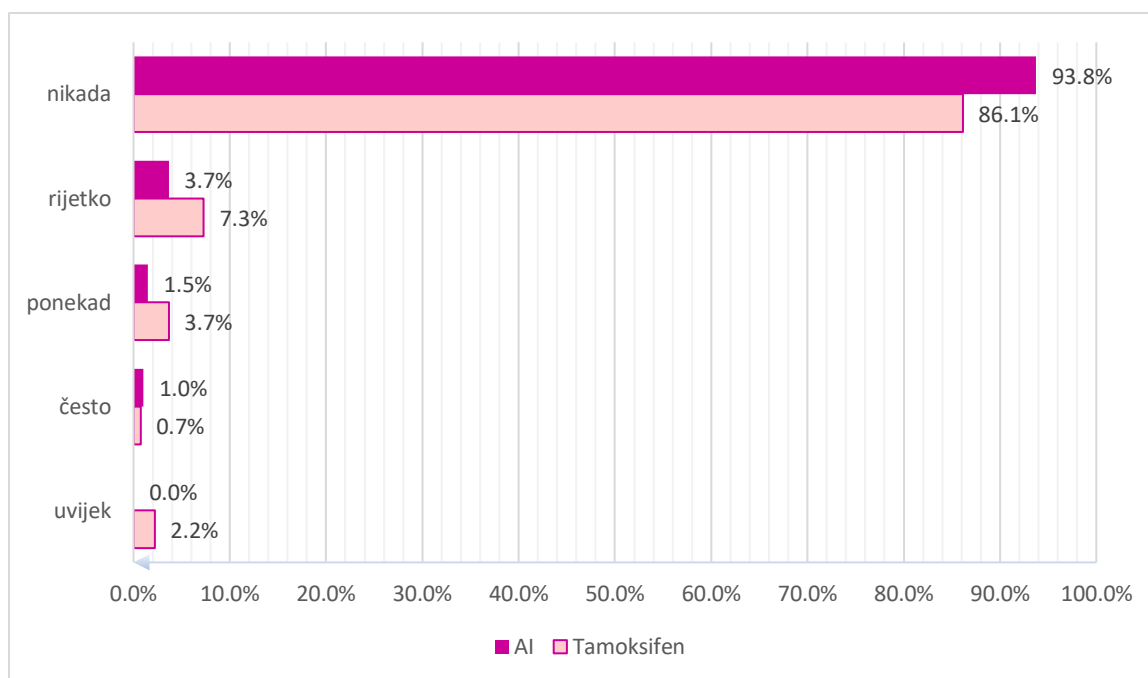
Propisanu terapiju *nikada* ne odluči ne uzeti 93,2% ispitanica koje su bile na terapiji AI. Postotak je nešto manji u slučaju pacijentica koje su bile na terapiji tamoksifenom (79,6%). Na slici 16 nalazi se prikaz raspodjele pacijentica uzimajući u obzir odgovor na pitanje odluče li ne uzeti lijek .

Svega je 6,2% ispitanica na terapiji AI odgovorilo kako uzima manje lijeka nego što bi trebalo. Kada promatramo uzimanje lijeka u skupini pacijentica koje su bile na terapiji tamoksifenom njih 13,9% uzima manje lijeka nego što bi trebalo. Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na odgovor na pitanje uzimaju li manje lijeka nego što bi trebala nalazi se na slici 17.



**Slika 16.** Prikaz raspodjele pacijentica uzimajući u obzir odgovor na pitanje odluče li ne uzeti lijek





**Slika 17.** Prikaz raspodjele pacijentica uzimajući u obzir odgovor na pitanje uzimaju li manje lijeka nego što bi trebala

S obzirom na to kako je adherencija pacijentica na AET ispod zadovoljavajuće razine, a u cilju postignuća iste potrebno je intervenirati na različite načine. Gotay i Dunn navode nekoliko konkretnih prijedloga intervencija kao što su veća uključenost onkoloških medicinskih sestara, savjetovanje i obrazovanje pacijenta od strane pružatelja zdravstvene zaštite, stalna procjena i pažnja na psihosocijalne čimbenike i nuspojave te poboljšanje dostupnosti zdravstvene zaštite (Gotay i Dunn, 2014). Kontinuirani razgovor onkologa i pacijenata o važnosti adherencije pri AET pridonosi poboljšanju adherencije te pacijente koji su adherentni potiče na nastavak terapije. U Njemačkoj se je provelo zanimljivo istraživanje čiji je cilj bilo povećati adherenciju pacijenata. Pacijenticama na terapiji anastrozolum svaki mjesec bili su poslani edukacijski materijali u obliku letaka i personalizirano pismo u kojem se je pojašnjavala važnost AET i očekivane nuspojave. Nažalost, nisu pronađene značajne statističke razlike u adherenciji pacijenata koji su primali edukacijske materijale i onih koji nisu. Smatraju da je razlog nesuspjeha ovog istraživanja u tome što je fokus bio na edukaciji pacijenata, a ne na edukaciji zdravstvenih radnika. (Hurtado-de-Mendoza i sur., 2016).

Važnost farmaceutičara u poboljšanju adherencije Gotay i Dunn ističu kroz prikaz studije u kojoj se je pratilo poboljšanje adherencije pacijenata koji su bili na terapiji alopurinolom. U navedenoj studiji važnu ulogu su imali farmaceuti u poticanju pridržavanja liječenja putem

programa edukacije pacijenta o lijekovima i praćenjem realizacije recepata u ljekarnama. Osim toga ljekarnici su neadherentnim pacijentima predlagali konzultacije te putem razgovora ih poticali na adherenciju (Gotay i Dunn, 2014).

Oblik intervencije biramo uzimajući u obzir radili se o pacijentu koji je namjerno neadherentan ili o pacijentu koji je nenamjerno neadherentan. Pacijentima koji su nenamjerno neadherentni možemo predložiti razne podsjetnike ili primjerice korištenje kutijica za lijekove koje će držati na stolu, odnosno tamo gdje češće obitavaju te na taj način podsjetiti se uzimanja terapije. Ekinci i suradnici navode zanimljive intervencije bazirane na tehnologijama. Jedna od njih je tekstovna poruka koja služi kao podsjetnik te je dobar način povećanja adherencije nenamjerno neadherentnih pacijenta koji su češće mlađe životne dobi te samim time i aktivniji korisnici mobilnih uređaja. Jedna od studija koju oni navode koristi intervenciju koju provodi medicinska sestra putem telefonskih poziva, a također uključuje interaktivni sustav glasovnih poruka, u vezi s uzimanjem lijekova, prilagođen ponašanju sudionika (Ekinci i sur., 2018). Namjerno neadherentni pacijenti najčešće su neadherentni zbog nuspojava koje AET uzrokuje i na taj način im smanjuje kvalitetu života. U tom slučaju važno je zajedno s pacijentom doći do odgovarajućeg rješenja. Ono može biti u promjeni AET, uvođenjem novog farmaceutika koji bi ublažio simptome, dodatka prehrani ili promjeni životnih navika (Brett i sur., 2016).

Osim toga Chlebowski i suradnici navode kako su se programi podsjetnika e-poštom i korištenje aplikacija za mobilne uređaje pokazali korisnima za poboljšanje adherenciju kod drugih bolesti te se samim time čine obećavajućim za poboljšanje adherencije pri AET. Nova tehnologija donijela je mnogo različitih mogućnosti poboljšanja adherencije. Unatoč tome ne smijemo zaboraviti na dosadašnje načine poboljšanja adherencije. Edukacija pacijenata o ET se pokazala kao uspješan način poboljšanja adherencije budući da optimizira realna očekivanja pacijenata i zahtjeve koje pacijenti imaju prema AET. Neophodno je usredotočiti se na povećanje razumijevanja bolesnika o dobrobiti, ali i o rizicima terapije (Chlebowski i sur., 2014). Tako bismo smanjili broj pacijentica koje su namjerno neadherentne.

## 5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog istraživanja bilo je ispitati adherenciju pri adjuvantnom endokrinom liječenju pacijentica koje su preboljele karcinom dojke i s obzirom na to zaključeno je:

- Gotovo polovica ispitanica ispitivanog uzorka nije bila adherentna pri čemu je jedna četvrtina od ukupnog uzorka bila nenamjerno neadherentna. Navedeno je važno jer informira koje vrste intervencija je potrebno kreirati s ciljem snižavanja stope nenamjerne neadherencije.
- Pacijentice na terapiji AI bile su značajno adherentnije od onih na terapiji tamoksifenom što upućuje na važnost adresiranja adherencije u žena mlađe dobne skupine koje primjenjuju tamoksifen. Tim se ispitanicama treba ponovno objasniti važnost pravilne primjene AET te predložiti razne mjere odnosno podsjetnike na uzimanje terapije.
- Ovo istraživanje pokazuje važnost uvođenja različitih oblika intervencija kako bi se adherencija pokušala dovesti na zadovoljavajuću razinu. Intervencije treba prilagoditi pacijentima s obzirom na razlog njihove neadherencije. Dovođenjem adherencije na zadovoljavajuću razinu možemo očekivati smanjenje stope recidiva bolesti te smanjenje mortaliteta.

## 6. LITERATURA

Vrdoljak E, Krajina Z, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D. Klinička onkologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013. str. 2.

Erceg M, Miler Knežević A. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2021. godini (prvi rezultati), Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2022. str. 3.

Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu, 2020., [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr), pristupljeno 15.01.2023.

ECIS - European Cancer Information System, 2021., [www.ecis.jrc.ec.europa.eu](http://www.ecis.jrc.ec.europa.eu), pristupljeno 16.01.2023.

Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu. Rev. Public Health*, 1996, 17, 47-67

Weigelt B, Geyer CF, Reis-Filho SJ. Histological types of breast cancer: how special are they?. *Mol. Oncol.* 2010, 4(3), 192-208

Sun Y, Zhao Z, Yang Z, Xu F, Lu H, Zhu Z, Shi W, Jiang J, Yao P, Zhu H. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int. J. Biol. Sci.*, 2017, 13(11), 1387–1397

Paz M, Barros de Alencar M, Gomes Junior A, Machado K, Islam M, Ali E, Shill M, Ahmed M, Uddin S, Ferreira da Mata A, Carvalho R, Machado K, Sobral A, Silva F, Souza J, Arcanjo D, Ferreira P, Mishra S, Silva J, Melo-Cavalcante A. Correlations between Risk Factors for Breast Cancer and Genetic Instability in Cancer Patients—A Clinical Perspective Study. *Front. Genet.*, 2017, 8, 236

Patel A. Benign vs Malignant Tumors. *JAMA Oncol.*, 2020, **6**(9), 1488

Sinha T. Tumors: Benign and Malignant. *Cancer Ther Oncol Int J*, 2018, **10**(3), 52-54

Sharpe C, Boivin JF. The etiology of female breast cancer. *Med Princ Pract*, 2000, **2**(1), 1-24

Lawson CJ, Blatch LG, Edkins LA. Cancer stem cells in breast cancer and metastasis. *Breast Cancer Res Treat.*, 2009, **118**(2), 241-54

Tsang J, Tse G. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv. Anat. Pathol.*, 2020, **27**(1), 27-35

Arnone P, Zurrída S, Viale G, Dellapasqua S, Montagna E, Arnaboldi P, Intra M, Veronesi U. The TNM classification of breast cancer: need for change. *Updates Surg*, 2010, **62**, 75–81

Eliyatkın N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health.*, 2015, **11**(2), 59-66

WHO classification, 2020., [www.pathologyoutlines.com](http://www.pathologyoutlines.com), pristupljeno 15.02.2023.

Sinn H, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*, 2013, **8**(2), 149-54

Sharma NG, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: an overview. *J Adv Pharm Technol Res.*, 2010, **1**(2), 109-26.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. *World Health Organization*, 2019, **5**(2)

Parker S. Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer. *NHS England*, 2016, str 29-31

Rakha AE, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs JD, Decker T, Eusebi V, Fox BS, Ichihara S, Jacquemier J, Lakhani RS, Palacios J, Richardson LA, Schnitt JS, Schmitt CF, Tan P, Tse MG, Badve S, Ellis OI. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.*, 2010, **12**(4), 207

Giuliano EA, Connolly LJ, Edge BS, Mittendorf AE, Rugo SH, Solin JL, Weaver LD, Winchester JD, Hortobagyi NG. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017, **67**(4), 290-303

Zhang B, Zhang Z, Gao B, Zhang F, Tian L, Zeng H, Wang S. Raman microspectroscopy based TNM staging and grading of breast cancer. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, 2023, 285, 121937

Hortobagyi NG, Connolly LJ, D'Orsi JC, Edge BS, Mittendorf AE, Rugo SH, Solin JL, Weaver LD, Winchester JD, Giuliano A. Breast Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. *Am. Coll. Surg.*, 2017, 8, 38-39

Park YH, Lee SJ, Cho EY, Choi Y La, Lee JE, Nam SJ, Yang J-H, Shin JH, Ko EY, Han B-K, Ahn JS, Im Y-H. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. *Ann Oncol.*, 2011, **22**(7), 1554-1560

Viale G. The current state of breast cancer classification. *Ann Oncol*, 2012, 10, 7-10.

The American Cancer Society medical and editorial content team, Treating Breast Cancer, 2021.,

Waks GA, Winer PE. Breast Cancer Treatment. *JAMA*, 2019, **321**(3), 288-300

Ward S, Heidrich S, Wolberg W. Factors women take into account when deciding upon type of surgery for breast cancer. *Cancer Nurs*, 1989, 12, 344-351

Association of Breast Surgery at Baso. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35, 1-22

Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of Breast-cancer Radiotherapy. *Clin. Oncol.*, 2006, **18**(3), 229-235

Sjövall K, Strömbeck G, Löfgren A, Bendahl P-O, Gunnars B. Adjuvant radiotherapy of women with breast cancer - information, support and side-effects. *Eur J Oncol Nurs*, 2010, **14**(2), 147-153

Hassan MSU, Ansari J, Spooner D, Hussain SA. Chemotherapy for breast cancer (Review). *Oncol Rep*, 2010, **24**(5), 1121-1131

Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso S. Treatment of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Curr. Med. Chem.*, 2013, **20**(5), 596-604

Kubo M. Adjuvant endocrine treatment for estrogen receptor (ER)-positive/HER2-negative breast cancer. *Chin Clin Oncol.*, 2020, **9**(3), 33

Berlière M, Galant C, Marques G, Piette Ph, Duck L, Fellah L, Donnez J, Machiels JP. LH-RH agonists offer very good protection against the adverse gynaecological effects induced by tamoxifen. *Eur J Cancer*, 2004, **40**(12), 1855-1861

Nayfield GS, Karp EJ, Ford GF, Dorr FA, Kramer SB. Potential Role of Tamoxifen in Prevention of Breast Cancer. *JNCI, J. Natl. Cancer Inst.*, 1991, **83**(20), 1450–1459

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1998, **351**(9114), 1451-1467

O'Reilly JM, Brueggemeier RW. Development of steroidal and nonsteroidal inhibitors of aromatase for the treatment of hormone-dependent breast cancer. *Curr. Med. Chem.*, 1996, **3**(1), 11-22

Brueggemeier RW. Aromatase inhibitors: New endocrine treatment of breast cancer. *Semin. Reprod. Med.*, 2004, **22**(1), 31-43

Perez EA, Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann. Oncol.*, 2007, **18**, 26-35

Lorizio W, Wu HBA, Beattie SM, Rugo H, Tchu S, Kerlikowske K, Ziv E. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, **132**(3), 1107-1118

Blackwell B. Treatment Adherence. *BJPsych*, 1976, **129**(6), 513 – 531

Martin RL, Williams LS, Haskard BK, DiMatteo MR. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag.*, 2005, **1**(3), 189–199



World Health Organization, ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: Evidence for action, Švicarska, World Health Organization, 2003, str. 3-5

Brown TM, Bussell KJ. Medication Adherence: WHO Cares?. *Mayo Clin Proc.*, 2011, **86**(4), 304–314

Partridge HA, Wang SP, Winer PE, Avorn J. Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen Therapy in Women With Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol.*, 2003, 21, 602-606

Losi S, Federico Berra CC, Fornengo R, Pitocco D, Biricolti G, Federic OM, The role of patient preferences in adherence to treatment in chronic disease: a narrative review. *Drug Target Insights*, 2021, 15, 13-20.

Banning M. Adherence to adjuvant therapy in post-menopausal breast cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care*, 2012, **21**(1), 10-9

Ziller V, Kyvernitakis I, Knöll D, Storch A, Hars O, Hadji P. Influence of a patient information program on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in breast cancer treatment – the COMPAS study. *BMC Cancer*, 2013, 13, 407

Brett J, Fenlon D, Boulton M, Hulbert-Williams NJ, Walter FM, Donnelly P, Lavery B, Morgan A, Morris C, Watson E. Factors associated with intentional and unintentional non-adherence to adjuvant endocrine therapy following breast cancer. *Eur J Cancer Care*, 2018, **27**(1)

Makubate B, Donnan PT, Dewar JA, Thompson AM, McCowan C. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. *Br J Cancer*, 2013, **108**(7), 1515-1524

Ekinci E, Nathoo S, Korattiyil T, Vadhariya A, Zaghoul AH, Niravath AP, Abughosh MS, Trivedi VM. Interventions to improve endocrine therapy adherence in breast cancer survivors: what is the evidence?. *J Cancer Surviv*, 2018, **12**(3), 348-356

Horne R, Chapman CES, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One*, 2013, **8**(12)

Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, Sismondi P. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.*, 2012, **29**(3), 263-267

Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: A comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int. J. Nurs. Stud.*, 2007, **44**(8), 1468-1477

Key JT, Verkasalo KP, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.*, 2001, **2**(3), 133-140

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

Gotay C, Dunn J. Adherence to long-term adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2011, **11**(6)

McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, Fahey TP. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br. J. Cancer*, 2008, 99, 1763–1768

Cahir C, Dombrowski US, Kelly MC, Kennedy JM, Bennett K, Sharp L. Women's experiences of hormonal therapy for breast cancer: exploring influences on medication-taking behaviour. *Support. Cancer Ther.*, 2015, 23, 3115–3130

Chlebowski TR, Kim J, Haque R. Adherence to Endocrine Therapy in Breast Cancer Adjuvant and Prevention Settings. *Cancer Prev Res*, 2014, 7, 378–387

Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*, 2000, **42**(3), 241-247

Atkins L, Fallowfield L. Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 2006, **42**(14), 2271-22

Kuba S, Maeda S, Matsumoto M, Yamanouchi K, Yano H, Morita M, Sakimura C, Hatachi T, Tokai Y, Takatsuki M, Fujioka H, Hayashida N, Nagayasu T, Eguchi S. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Women With Breast Cancer: A Prospective Observational Study in Japanese Women. *Clin Breast Cancer.*, 2018, **18**(2), 150-156

Hurtado-de-Mendoza A, Cabling LM, Lobo T, Dash C, Sheppard BV. Behavioral Interventions to Enhance Adherence to Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Systematic Literature Review. *Clin Breast Cancer.*, 2016, **16**(4), 247-255

Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J, Bauer M, Haas G, Schmidt N, Kostev K. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2013, 138, 185–191

Hadji P. Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. *Crit. Rev. Oncol.*, 2010, **73**(2), 156-166

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

Drugi po redu uzročnik smrti u Hrvatskoj predstavljaju novotvorevine. Karcinom koji se najviše dijagnosticira kod žena je karcinom dojke te gotovo 70% pacijentica koje su oboljele od karcinoma dojke imaju hormonski ovisan tip karcinoma. Terapija hormonski ovisnog karcinoma dojke često obuhvaća AET. Adjuvantna endokrina terapija se sastoji od supresije jajnika, SERM-ova (tamoksifen) i AI (anastrozol, letrozol i eksemestan). Unatoč dokazanim koristima koji se postižu primjenom AET adherencija pacijentica nije zadovoljavajuća. Smatra se kako se uzrok tome može pronaći u dugom trajanju terapije, ali i u nuspojavama koje sama terapija uzrokuje.

Cilj ovog diplomskog rada bilo je ustanoviti adherenciju pacijentica s HR+ karcinomom dojke koje se liječe adjuvantnom endokrinom terapijom. Istraživanje je dizajnirano kao presječno, opažajno u kojem su podaci prikupljeni u jednoj točki u vremenu. U istraživanju je sudjelovalo 353 ispitanice srednje dobi 54 ( $\pm$  11,89) godine. Većina ispitanica bila je udana ili je živjelo u izvanbračnoj zajednici, visoko obrazovano te zaposleno na puno radno vrijeme. Postotak ispitanica koje je bilo na terapiji tamoksifenom je 39,1% dok je na terapiji AI bilo 55,0% ispitanica (23,8% anastrozol, letrozol 26,5%, eksemestan 4,7%). Za procjenu adherencije ispitanice su popunjavale validirani upitnik MARS\_5. Ispitanice smo, s obzirom na njihove odgovore, bili podijelili na adherentne i neadherentne pacijentice. Rezultati MARS\_5 upitnika su pokazali kako je adherentno bilo 53,0% ispitanica dok je neadherentno bilo 40,2% ispitanica (24,1%, nenamjerno neadherentno, 3,1%, namjerno neadherentno, 13,0% namjerno i nenamjerno neadherentno). Postoji značajna razlika u adherenciji između pacijentica koje su bile na terapiji AI (70,8%) u odnosu na one koje su bile na terapiji tamoksifenom (37,2%).

Istraživanje ovakvog tipa na ženama koje su preboljele karcinom dojke te su trenutno na AET, prvi put je provedeno u Hrvatskoj. Ovo istraživanje doprinosi boljem razumijevanju adherencije žena koje su na AET te je važno identificirati razloge neadherencije pri AET te donijeti pravilne odluke o daljnjim intervencijama.

Second leading cause of death in Croatia is cancer. The most diagnosed carcinoma in women is breast cancer, almost 70% of patients with breast cancer have a hormone dependant breast cancer. Therapy for hormone-dependent breast cancer frequently include AET. Adjuvant endocrine therapy consists of ovarian suppression, SERMs (tamoxifen) and AI (anastrozole, letrozole and exemestane). Despite the proven benefits achieved by using AET, the adherence of patients is not satisfactory. It is believed that the cause of this can be found in the long duration of the therapy, but also in the side effects caused by the therapy itself.

The goal of this thesis was to examine the adherence of patients with HR+ breast cancer treated with adjuvant endocrine therapy. The research was designed as a cross-sectional, observational study in which data were collected at one point in time. Research was conducted on 353 respondents with an average age of 54 ( $\pm 11,89$ ). Most of the respondents were married or cohabiting, highly educated and were employed full-time. Percentage of subjects who were on tamoxifen therapy is 39,1%, while 55,0% of subjects were on AI therapy (23,8% anastrozole, 26,5% letrozole, 4,7% exemestane). To assess adherence, the subjects filled out the validated questionnaire MARS\_5. Based on their answers, we divided the subjects into adherent and non-adherent patients. The results of the MARS\_5 questionnaire showed that 53,0% of respondents were adherent, while 40,2% of respondents were non-adherent (24,1%, unintentionally non-adherent, 3,1%, intentionally non-adherent, 13,0% intentionally and unintentionally non-adherent). There was a significant difference in adherence between patients on AI therapy (70,8%) compared to those on tamoxifen therapy (37,2%).

Research of this type on women who have survived breast cancer and are currently on AET was conducted for the first time in Croatia. This research contributes to a better understanding of the adherence of women who are on AET. It is important to identify why adherence to AET is so low and to make proper decisions about further interventions.

# 8. PRILOZI

## 8.1. Informirani pristanak

### INFORMIRANI PRISTANAK

Identifikacijski broj mjesta istraživanja

--	--

Identifikacijski broj ispitanice

--	--	--	--	--

#### Naslov istraživanja:

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

#### Ispitivači:

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

#### Kandidatkinja na doktorskom radu:

Ana Dugonjić Okroša, mag. pharm.

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

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

Potvrđujem da sam u potpunosti informirana o:

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

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

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

---

(ime i prezime ispitanice)

---

(potpis ispitanice)

---

(datum)

---

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

---

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

---

(datum)



## 8.2. Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podataka

### SOCIODEMOGRAFSKI PODACI

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

1. Godina rođenja \_\_\_\_\_

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

3. Težina (kg) \_\_\_\_\_

4. Bračno stanje

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

\_\_\_\_\_

5. Obrazovanje

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

\_\_\_\_\_

6. Zaposlenje

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

\_\_\_\_\_

### 8.3. Obrazac za prikupljanje kliničkih podataka

#### KLINIČKI PODACI

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

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

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

\_\_\_\_\_

8. Prije koliko godina Vam je dijagnosticiran rak dojke?

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

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

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

\_\_\_\_\_

10. Kakva je bila zahvaćenost dojki bolešću?

- jedna dojke
- obje dojke
- ne znam

11. Jesu li bili zahvaćeni i limfni čvorovi?

- da
- ne

ne znam

12. Provedeno liječenje (označite koje ste liječenje primili)

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

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

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

14. Koliko dugo traje Vaše endokrino (antiestrogensko) liječenje

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

15. Koju endokrinu terapiju u obliku tableta trenutno uzimate?

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

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

\_\_\_\_\_

17. Jeste li tijekom endokrinog liječenja mijenjali lijek?

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

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

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

19. Bolujete li od još nekih drugih bolesti?

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

---

---

---

---

---

---

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

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

---

---

---

---

---

21. Uzimate li dodatke prehrani?

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

## 8.4. Upitnik o uzimanju lijekova MARS\_5

### UPITNIK O UZIMANJU LIJEKOVA

*The Medication Adherence Report Scale (MARS\_5) ©Professor Rob Horne*

- Mnogi ljudi koriste lijekove na način koji im odgovara.
- To se možda razlikuje od uputa o lijeku ili onoga što im je rekao njihov liječnik.
- Željeli bismo Vas pitati nekoliko pitanja o tome kako Vi uzimate svoj endokrini lijek.

Ovdje su neki načini za koje su ljudi rekli da koriste svoje lijekove.

Za svaku od tvrdnji, molimo Vas označite (X) kvadratić s odgovorom koji se najbolje odnosi na Vas.

#### Vaš način uzimanja Vašeg endokrinog lijeka

22. Zaboravim uzeti lijek

- uvijek       često       ponekad       rijetko       nikada

23. Mijenjam si dozu lijeka.

- uvijek       često       ponekad       rijetko       nikada

24. Prestanem uzimati lijek na neko vrijeme.

- uvijek       često       ponekad       rijetko       nikada

25. Odlučim ne uzeti lijek.

- uvijek       često       ponekad       rijetko       nikada

26. Uzimam manje lijeka nego što bih trebala.

- uvijek       često       ponekad       rijetko       nikada

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### ADHERENCIJA PRI ADJUVANTNOM ENDOKRINOM LIJEČENJU ŽENA KOJE SU PREBOLJELE HORMONSKI OVISAN KARCINOM DOJKE

Matea Damičević

#### SAŽETAK

Drugi po redu uzročnik smrti u Hrvatskoj predstavljaju novotvorevine. Karcinom koji se najviše dijagnosticira kod žena je karcinom dojke te gotovo 70% pacijentica koje su oboljele od karcinoma dojke imaju hormonski ovisan tip karcinoma. Terapija hormonski ovisnog karcinoma dojke često obuhvaća AET. Adjuvantna endokrina terapija se sastoji od supresije jajnika, SERM-ova (tamoksifen) i AI (anastrozol, letrozol i eksemestan). Unatoč dokazanim koristima koji se postižu primjenom AET adherencija pacijentica nije zadovoljavajuća. Smatra se kako se uzrok tome može pronaći u dugom trajanju terapije, ali i u nuspojavama koje sama terapija uzrokuje. Cilj ovog diplomskog rada bilo je ustanoviti adherenciju pacijentica s HR+ karcinomom dojke koje se liječe adjuvantnom endokrinom terapijom. Istraživanje je dizajnirano kao presječno, opažajno u kojem su podatci prikupljeni u jednoj točki u vremenu. U istraživanju je sudjelovalo 353 ispitanice srednje dobi 54 ( $\pm$  11,89) godine. Većina ispitanica bila je udana ili je živjelo u izvanbračnoj zajednici, visoko obrazovano te zaposleno na puno radno vrijeme. Postotak ispitanica koje je bilo na terapiji tamoksifenom je 39,1% dok je na terapiji AI bilo 55,0% ispitanica (23,8% anastrozol, letrozol 26,5%, eksemestan 4,7%). Za procjenu adherencije ispitanice su popunjavale validirani upitnik MARS\_5. Ispitanice smo, s obzirom na njihove odgovore, bili podijelili na adherentne i neadherentne pacijentice. Rezultati MARS\_5 upitnika su pokazali kako je adherentno bilo 53,0% ispitanica dok je neadherentno bilo 40,2% ispitanica (24,1%, nenamjerno neadherentno, 3,1%, namjerno neadherentno, 13,0% namjerno i nenamjerno neadherentno). Postoji značajna razlika u adherenciji između pacijentica koje su bile na terapiji AI (70,8%) u odnosu na one koje su bile na terapiji tamoksifenom (37,2%). Istraživanje ovakvog tipa na ženama koje su preboljele karcinom dojke te su trenutno na AET, prvi put je provedeno u Hrvatskoj. Ovo istraživanje doprinosi boljem razumijevanju adherencije žena koje su na AET te je važno identificirati razloge neadherencije pri AET te donijeti pravilne odluke o daljnjim intervencijama. Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 56 stranica, 17 grafičkih prikaza, 3 tablice i 68 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Rak dojke, adjuvantna endokrina terapija, adherencija

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Doc. Dr. sc. Tajana Silovski**, vanjski suradnik Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: travanj 2023.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### **AHDERANCE OF PATIENTS ON ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY WHO HAVE RECOVERED FROM BREAST CANCER IN CROATIA**

**Matea Damičević**

#### **SUMMARY**

Second leading cause of death in Croatia is cancer. The most diagnosed carcinoma in women is breast cancer, almost 70% of patients with breast cancer have a hormon dependant breast cancer. Therapy for hormone-dependent breast cancer frequently include AET. Adjuvant endocrine therapy consists of ovarian suppression, SERMs (tamoxifen) and AI (anastrozole, letrozole and exemestane). Despite the proven benefits achieved by using AET, the adherence of patients is not satisfactory. It is believed that the cause of this can be found in the long duration of the therapy, but also in the side effects caused by the therapy itself. The goal of this thesis was to examine the adherence of patients with HR+ breast cancer treated with adjuvant endocrine therapy. The research was designed as a cross-sectional, observational study in which data were collected at one point in time. Research was conducted on 353 respondents with an average age of 54 ( $\pm 11,89$ ). Most of the respondents were married or cohabiting, highly educated and were employed full-time. Percentage of subjects who were on tamoxifen therapy is 39,1%, while 55,0% of subjects were on AI therapy (23,8% anastrozole, 26,5% letrozole, 4,7% exemestane). To assess adherence, the subjects filled out the validated questionnaire MARS\_5. Based on their answers, we divided the subjects into adherent and non-adherent patients. The results of the MARS\_5 questionnaire showed that 53,0% of respondents were adherent, while 40,2% of respondents were non-adherent (24,1% unintentionally non-adherent, 3,1% intentionally non-adherent, 13,0% intentionally and unintentionally non-adherent). There was a significant difference in adherence between patients on AI therapy (70,8%) compared to those on tamoxifen therapy (37,2%). Research of this type on women who have survived breast cancer and are currently on AET was conducted for the first time in Croatia. This research contributes to a better understanding of the adherence of women who are on AET. It is important to identify why adherence to AET is so low and to make proper decisions about further interventions.

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

Thesis includes: 56 pages, 17 figures, 3 tables and 68 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Breast cancer, adjuvant endocrine therapy, adherence

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

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Tajana Silovski, Ph.D.** *External associate*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: April 2023.



