

**Ivana Vrdoljak**

**POVEZANOST VRSTE I UČESTALOSTI NUSPOJAVA UZROKOVANIH  
ADJUVANTNOM ENDOKRINOM TERAPIJOM I DULJINE TRAJANJA TERAPIJE  
U PACIJENTICA KOJE SU PREBOLJELE HORMONSKI OVISAN KARCINOM  
DOJKE**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

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

*„Imaj strpljenja hodati malim koracima dok ne dobiješ krila za letjeti.“*

*Zahvaljujem se svojoj dragoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na pruženoj prilici za izradu ovog rada. Hvala Vam na uloženom vremenu, strpljenju i svim stručnim savjetima tijekom studiranja i pisanja diplomskog rada.*

*Hvala mag. pharm. Ani Dugonjić Okroša na povjerenju, idejama i provedbi ovog istraživanja.*

*Hvala Klinci za onkologiju KBC Zagreb, posebno dr. sc. Tajani Silovski, dr. med. na neprocjenjivom iskustvu tijekom ovog istraživanja i što ste mi svojim radom pokazali primjer zdravstvenog djelatnika kakvog jednog dana želim biti.*

*Najveće hvala mojim roditeljima bez kojih ništa od ovog ne bi bilo moguće! Hvala na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i vjeri u mene. Hvala što ste mi omogućili da ostvarim svoj san!*

*Posebno hvala mojoj sestri i mom bratu koji su dijelili sve moje strahove, radovali se svim mojim uspjesima i bili moja mirna luka. Vi ste moja najveća snaga!*

*Mojoj prijateljici Bruni koja je bila podrška od fizike do ljekarničke skrbi - hvala ti što si me ohrabivala prije svakog ispita i bila glas razuma. Hvala ti na svakom skuhanom ručku, kavi i što u malom prstu imam lijekove za GIT!*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama – Nikolina, Andrea, Lucija, Klara, Božena, Ana, Frane, Mislave, Matija ... što ste uljepšali i učinili moje studentske dane nezaboravnim.*

*Na kraju, još jednom hvala svima koji ste me svojim pitanjima tijekom studiranja poticali da uvijek tražim malo više i što ste mi podarili svoje povjerenje da budem Vaš „joker“ zovi u nedoumicama.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Rak dojke .....	1
1.1.1. Definicija .....	1
1.1.2. Klasifikacija .....	2
1.1.3. Epidemiologija .....	7
1.2. Hormonski ovisan karcinom dojke .....	9
1.2.1. Funkcija estrogena .....	9
1.2.2. Biosinteza estrogena .....	12
1.2.3. Hormonski ovisan karcinom dojke .....	13
1.2.4. Utjecaj estrogena na rak dojke .....	14
1.3. Liječenje .....	16
1.3.1. Endokrina terapija .....	17
1.3.1.1. Adjuvantna endokrina terapija .....	17
1.3.1.2. Mehanizam AEL .....	18
1.3.1.3. Nuspojave .....	20
1.3.1.4. Adherencija uzimanja AEL .....	21
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	23
3. MATERIJALI I METODE .....	24
3.1. Dizajn studije i uključni kriteriji .....	24
3.2. Protokol .....	24
3.3. Prikupljanje podataka .....	24
3.4. Analiza podataka .....	25
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	26
4.1. Opće karakteristike ispitanica .....	26
4.2. Analiza endokrinih simptoma ispitanica koje su uzimale tamoksifen .....	31
4.3. Analiza endokrinih simptoma ispitanica koje su uzimale aromatazne inhibitore .....	37
5. ZAKLJUČAK .....	44
6. LITERATURA .....	45
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	51
8. PRILOZI .....	53
8.1. Informirani pristanak .....	53
8.2. Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podataka .....	55

8.3.	Obrazac za prikupljanje medikacijske povijesti .....	56
8.4.	FACT-ES upitnik – hrvatska verzija .....	60

## **1. UVOD**

### **1.1. Rak dojke**

#### **1.1.1. Definicija**

Rak je zajednički naziv za skupinu bolesti koju definira nekontrolirani rast abnormalnih stanica (<https://www.onkologija.hr>). Može započeti gotovo u bilo kojem tkivu. Stanice raka razvijaju se zbog višestrukih promjena u njihovim genima uvjetovanih nasljednim faktorima i okolišnim čimbenicima. Posljedica su mutacija gena koji reguliraju rast i diferencijaciju stanica, uglavnom tumor supresor gena i onkogenima (Ruddon, 2007). Ovisno o sposobnosti invazije u okolna tkiva, razlikujemo dobroćudne (benigne) tumore koji su lokalizirani i zloćudne (maligne) tumore nedefiniranih granica koji brzo rastu i šire se krvlju ili limfom do drugih organa gdje metastaziraju (<https://www.onkologija.hr>). Širenjem primarnog tumora nastaju metastaze koje su najčešće lokalizirane u limfnim čvorovima, kostima, jetri ili plućima (Schulz, 2005). Sposobnost tumorskih stanica da izbjegnu imunski odgovor i napadnu tkivo domaćina te njihova otpornost na apoptotsku smrt rezultiraju poremećajem građe i funkcije tih tkiva, a nerijetko dovode do smrti te predstavljaju velik zdravstveni problem današnjice (Abbas i sur., 2018).

Rak dojke nastaje kad stanice dojke promjene svoja svojstva te počnu nekontrolirano rasti, umnožavati se, uništavati okolno zdravo tkivo i formirati kvržicu. Može zahvatiti epitelne (karcinom) ili žljezdane (adenokarcinom) stanice (Vrdoljak i sur., 2013). Uglavnom započinje u izvodnim kanalićima (duktusima) ili žljezdanim režnjevima (lobulima). U početnom stadiju, dok je tumor mal, obično nema simptoma. Najčešći fizički znak je opipljiva, bezbolna kvržica. Obično se otkrije mamografskim pregledom prije nego se razviju simptomi (asimptomatski) ili nakon pojave kvržice ili promjene na dojci (simptomatski). Postavljanje dijagnoze nakon što se simptomi jave uglavnom je prisutno kod mlađih žena koje nisu u kategoriji probira, starijih žena kojima se više ne preporuča probir ili žena koje nemaju pristup preventivnom probiru. Kod sumnje na rak, a za postavljanje dijagnoze, potrebno je napraviti biopsiju i pripadajuću mikroskopsku analizu (<https://www.cancer.org>). Karcinom dojke se najčešće javlja u gornjem kvadrantu i izdancima žljezdanog tkiva prema pazušnoj jami (Kopans 2007; Margaritoni 1993). Zbog različitih morfoloških karakteristika, kliničkih ishoda, ali i individualnih odgovora na različite terapije, rak dojke predstavlja heterogenu bolest koju je moguće klasificirati na više načina (Viale, 2012).

### 1.1.2. Klasifikacija

Karcinomi dojke su heterogeni, pokazuju varijabilna morfološka i biološka obilježja. Razlikuju se prema kliničkoj slici i odgovoru na terapiju. Cilj klasifikacije raka bitan je faktor kod postavljanja dijagnoze i predviđanja ponašanja tumora.

Ovisno o stupnju proširenosti na okolna tkiva, razlikujemo invazivni i neinvazivni (in situ) (Viale, 2012). Histološkom klasifikacijom koja se temelji se na patološkom obrascu rasta stanica, definira se više od 20 različitih podtipova invazivnih karcinoma dojke. Invazivni duktalni karcinom bez posebnog tipa je najzastupljeniji od 70% do 80%, dok invazivni lobularni čini svega 10% invazivnih karcinoma.

Manje uobičajeni su mucinozni, kribriformni, papilarni, tubularni, medularni, metaplastični i apokrini karcinomi (Tsang, Tse, 2020).

Veličina, stadij, stupanj diferenciranosti tumorskih stanica (gradus tumora), zahvaćenost limfnih čvorova, status receptora i ekspresija određenih gena najčešći su faktori za kategoriziranje karcinoma dojke. Svi navedeni utječu na prognozu karcinoma (Pusztai L., 2006). Za predviđanje odgovora na terapiju, najvažniji prognostički čimbenik je status hormonskih receptora i receptora epidermalnog faktora rasta 2 (eng. human epidermal growth factor receptor 2, HER2) (Tsang, Tse, 2020).

Otprilike 75% karcinoma dojke čine hormon ovisni karcinomi koji imaju eksprimirane nuklearne steroidne estrogenske (eng. estrogen receptor, ER) i progesteronske receptore (eng. progesterone receptor, PR). Većina ER+ karcinoma također je i PR+. Mali postotak čine jednostruko pozitivni hormon ovisni karcinomi koji su agresivniji i imaju slabiji odgovor na hormonsku terapiju u odnosu na ER+/PR+. (Tsang, Tse, 2020). Istraživanja provedena od strane Sørlie et al pokazala su da sveukupno preživljenje varira kod različitih podtipova karcinoma, a najmanje je kod HER2 pozitivnog i trostruko negativnog karcinoma dojke. HER2 pozitivan karcinom ima lošu prognozu zbog povećane ekspresije receptora za epidermalni faktor rasta (engl. Epidermal growth factor, EGF), ali pozitivno odgovara na liječenje inhibitorima tirozin kinaza (lijeak izbora je lapatinib) i monoklonskim protutijelima (trastuzumab) (Schnitt, 2010). Ipak, najlošiju prognozu imaju pacijenti s trostruko negativnim rakom dojke (eng. triple negative breast cancer, TNBC) koji ne ekspimiraju niti jedan od prethodno navedenih receptora. Čini 10-15% ukupnih karcinoma, a oko 80% njih čini podtip sličan bazalnom karcinomu dojke (Schnitt, 2010).

Prema smjernicama međunarodne konferencije o raku dojke iz St. Gallena 2011. godine, karcinom dojke klasificiran je na temelju imunohistokemijske (IHC) izraženosti receptora za

estrogen (ER) i progesteron (PR), HER2 receptora i proliferacijskog indeksa Ki-67. Kategorizira rak dojke u 4 podtipa:

1. Luminal A: ER+, PR+  $\geq$ 20%, HER2-, Ki67 < 20%
2. Luminal B: I) ER+, PR < 20% i/ili HER2- i/ili Ki67 > 20%
3. HER2 pozitivan: ER-, PR-, HER2+
4. Trostruko negativni: ER-, PR-, HER2-

(Yanagawa i sur., 2012)

Luminalni podtip A čini oko 40% svih karcinoma, ima nizak metastatski potencijal i dobre prognoze. Za razliku od podtipa A, luminalni podtip B ima nižu ekspresiju ER, nižu vrijednost ili potpuni izostanak ekspresije PR dok mu je ekspresija gena više povezana s proliferacijom i aktivacijom signalnih puteva receptora faktora rasta (Ignatiadis, Sotiriou, 2013).

Cheang et al u studiji iz 2009. godine, podtip Luminal B dijele u 2 podskupine: HER2 negativan, ER i/ili PR pozitivan, a Ki67 > 14% i HER2 pozitivan karcinom koji ima pozitivne vrijednosti ER i/ili PR i ne ovisi o Ki proliferacijskom faktoru (Cheang i sur., 2009).

Američko društvo za rak (eng. American Joint Committee on Cancer, AJCC) objavilo je TNM klasifikaciju za određivanje stadija, odnosno proširenosti tumora (Tablica 1). Ova metoda uključuje procjenu veličine primarnog tumora (T), stanje okolnih limfnih čvorova (N) i prisutnost udaljenih metastaza (M) (Tsang, Tsze, 2020).

Tablica 1. - TNM klasifikacija karcinoma dojke; Preuzeto i prilagođeno iz AJCC, 8th edition 2017

KATEGORIJA	KRITERIJ
<b>Tx</b>	Primarni tumor se ne može dokazati
<b>T0</b>	Nema dokaza o primarnom tumoru
<b>Tis (DCIS)</b>	Duktalni karcinom in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Pagetova bolest bradavice koja nije povezana s invazivnim karcinomom i/ili karcinomom in situ (DCIS-om)
<b>T1</b>	Tumor s najvećim promjerom $\leq$ 20 mm
<b>T1 mi</b>	Tumor s najvećim promjerom $\leq$ 1 mm
<b>T1 a</b>	Tumor s najvećim promjerom između 1 i 5 mm
<b>T1 b</b>	



<b>T1 c</b>	Tumor s najvećim promjerom između 5 i 10 mm Tumor s najvećim promjerom između 20 i 50 mm
<b>T2</b>	Tumor s najvećim promjerom između 20 i 50 mm
<b>T3</b>	Tumor s najvećim promjerom većim od 50 mm
<b>T4</b>	Tumor s izravnim proširenjem na zid prsnog koša i/ili na kožu (ulceracije ili makroskopski noduli)
<b>T4 a</b>	Tumor s invazijom zida prsnog koša
<b>T4 b</b>	Tumor dojke koji zahvaća kožu: edem kože/ulceracije/satelitski čvorići na koži
<b>T4 c</b>	Tumor koji obuhvaća T4a i T4b
<b>T4 d</b>	Karcinom dojke s upalnim promjenama
<b>cN0</b>	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
<b>cN1</b>	Metastaze pomične do ipsilateralnog level I, II, aksilarnih limfnih čvorova
<b>cN1 mi</b>	Mikrometastaze
<b>cN2</b>	Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru koji su pridruženi jedni drugima
<b>cN2 a</b>	Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru koji su pridruženi jedni drugima ili pridruženi na druge strukture
<b>cN2 b</b>	Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom čvoru bez metastaza u aksilarnom limfnom čvoru
<b>cN3</b>	Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom (level III aksilarnom)

	limfnom čvoru sa ili bez uključenja level I, II aksilarnog limfnog čvora
<b>cN3 a</b>	Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom limfnom čvoru
<b>cN3 b</b>	Metastaze u ipsilateralnom unutrašnjem limfnom čvoru i aksilarnim limfnim čvorovima
<b>cN3 c</b>	Metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfnom čvoru
<b>Mx</b>	Metastaze se ne mogu odrediti
<b>M0</b>	Nema kliničkih ni radiografskih dokaza udaljenih metastaza
<b>cM1</b>	Udaljene metastaze na temelju kliničkog ili radiografskog nalaza
<b>pM1</b>	Histološki dokazane udaljene metastaze u udaljenim organima ili ako su u neregionalnim čvorovima metastaze veličine $\geq 0,2$ mm
<b>pNx</b>	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
<b>pN0</b>	Nema identificiranih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
<b>pN1</b>	Mikrometastaze ili metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora
<b>pN1 mi</b>	Mikrometastaze (oko 200 stanica između 0,2 i 2,0 mm)
<b>pN1 a</b>	Metastaze u najmanje 1-3 aksilarna limfna čvora, jedna metastaza veća od 2,0 mm
<b>pN1 b</b>	Metastaze u ipsilateralnom unutarnjem sentinelnom čvoru
<b>pN1 c</b>	Kombinacija pN1 a i pN1 b

<b>pN2</b>	Metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova ili metastaze u ipsilateralnom unutarnjem sentinelnom čvoru
<b>pN2 a</b>	Metastaze u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova (najmanje jedna metastaza veća od 2,0 mm)
<b>pN2 b</b>	Metastaze u klinički otkrivenim unutarnjim limfnim čvorovima dojke s ili bez mikroskopske potvrde, s patološki negativnim aksilarnim čvorovima
<b>pN3</b>	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova
<b>pN3 a</b>	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm
<b>pN3 b</b>	pN1a ili pN2a u prisutnosti cN2b ili pN2a u prisutnosti pN1b
<b>pN3 c</b>	metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima

### 1.1.3. Epidemiologija

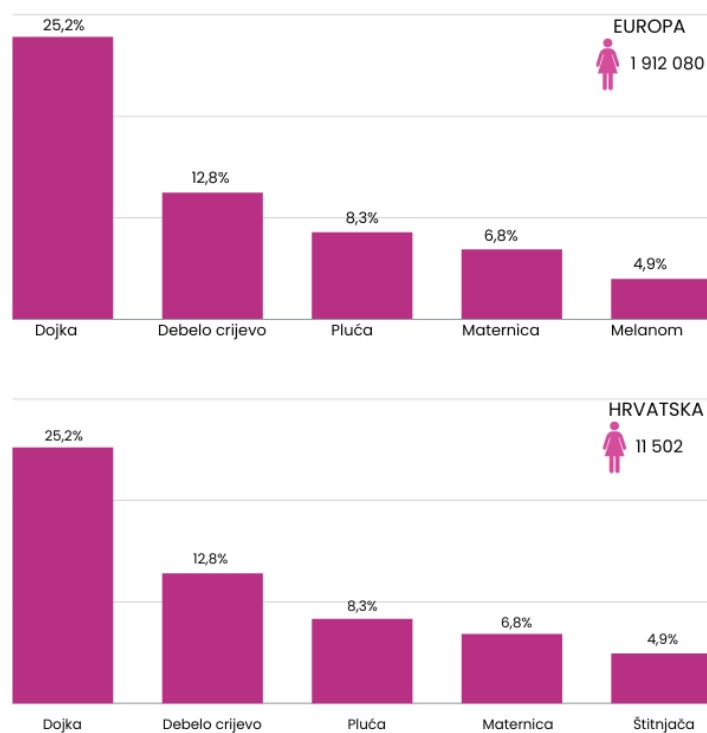
Prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka (eng. International Agency For Research on Cancer, IARC), rak dojke kod žena postao je najčešće dijagnosticiran tip raka u svijetu. Oko 2,3 milijuna žena 2020. godine dobilo je dijagnozu raka dojke, što po prvi put nadmašuje broj novih slučajeva raka pluća. Iste godine, od raka dojke umrlo je 685 000 ljudi te time postaje najčešćim uzrokom smrti od raka kod žena i peti najčešći uzrok smrti od raka u globalu (<https://www.iarc.who.int>). Razvija se postepeno, a većina dijagnoza otkrije se tijekom rutinskog pregleda. Unatoč povećanju stope incidencije raka dojke, ranim otkrivanjem i značajnim napretkom u liječenju, posljednjih 25 godina smanjuje se stopa smrtnosti u Sjevernoj Americi i dijelovima Europe dok u mnogim afričkim i azijskim zemljama (npr. Uganda, Južna Koreja, Indija) stope smrtnosti i dalje rastu. Incidencija raka dojke raste s dobi, od 1,5 slučajeva na 100 000 žena u dobi od 20 do 24 godine do 421,3 slučaja na 100 000 žena u dobi od 75 do 79 godina. 95% novih slučajeva dijagnosticira se ženama u dobi od 40 godina ili starijih (Alkabban, Ferguson, 2022).

Prema podacima iz Registra za rak u Hrvatskoj, 2020.godine zabilježeno je 2869 slučajeva raka dojke, a u 2021. od ove bolesti umrlo je 711 žena. Vlada Republike Hrvatske 2006.godine je usvojila Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. U okviru programa probira, svake dvije godine, na mamografski pregled pozivaju se žene u dobi 50-69 godina. Uvođenjem mamografskog probira bilježi se povećanje udjela slučajeva raka dojke koji su otkriveni u ranom, lokaliziranom stadiju, ali i pad mortaliteta (<https://www.hzjz.hr>). Po ukupnoj incidenciji i smrtnosti, Hrvatska je ispod prosjeka EU (Slika 1., Slika 2) (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>).

# PROCJENJENA INCIDENCIJA

## Najčešći karcinomi

Europa i Hrvatska, žene, uključena sva godišta, 2020

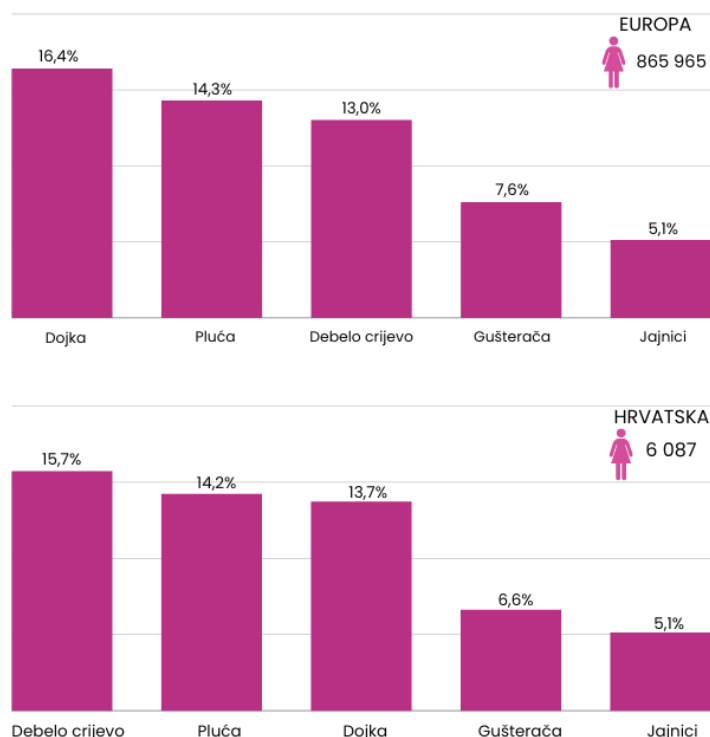


Slika 1. Procijenjena incidencija karcinoma kod žena u Europi i Hrvatskoj, 2020. (preuzeto i prilagođeno <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>).

# PROCJENJENA SMRTNOST

## Najčešći uzrok smrti od raka

Europa i Hrvatska, žene, uključena sva godišta, 2020



Slika 2. Najčešći uzroci smrti od raka kod žena u Europi i Hrvatskoj, 2020. (preuzeto i prilagođeno <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> ).

## 1.2. Hormonski ovisan karcinom dojke

### 1.2.1. Funkcija estrogena

Hormon estrogen signalna je molekula koja putuje krvotokom te najprisutniji i najvažniji hormon u ženskom tijelu. Steroidne je strukture te je dobro topljiv u lipidima. Razlikujemo tri oblika estrogena koji se prirodno sintetiziraju u ženskom tijelu - estradiol, estron i estriol. U jajnicima se stvara estradiol koji je dominantan kod žena u predmenopauzi i ima najveći afinitet vezanja na estrogenske receptore. Estron je metabolit estradiola, ali se stvara i u masnom tkivu iz androstendiona. Slabije je potentan u odnosu na estradiol. U postmenopauzi, razina estradiola opada jer jajnik prestaje sintetizirati estradiol dok nadbubrežna žlijezda i dalje stvara androstendion (prekursor estrona) tako da razine estrona ostaju nepromijenjene. Treći endogeni estrogen estriol također je periferni metabolit estradiola. Glavni je estrogen kojeg tijekom trudnoće proizvodi placenta (Ruggiero, Likis, 2002).

U ciljnim organima, estrogen difundira kroz staničnu i nuklearnu membranu. Unutar jezgre se veže na estrogenski receptor. Kompleks ligand-receptor veže se na DNA i utječe na ekspresiju

gena tako da usmjerava proizvodnju specifičnih proteina koji su bitni za fiziološko djelovanje ciljanog organa (Tablica 2).

U krvotoku je većina estrogena vezana za protein globulin koji veže spolne hormone (eng. Sex hormone-binding globulin, SHBG). U plazmi je samo 2% estrogena slobodno. Takav slobodni, nevezani estrogen je biološki aktivan i može ući u stanicu (Ruggiero, Likis, 2002).

Tablica 2. Fiziološko djelovanje estrogena u ciljnim organima; Preuzeto i prilagođeno (Ruggiero, Likis, 2002)

	<b>Fiziološki učinak</b>	<b>Značaj</b>
<b>Genitalni trakt</b>	stimulira razvoj ženskih reproduktivnih organa; stimulira rast glatkih mišića i razvoj epitelnog sloja maternice i vagine	regulacija menstrualnog ciklusa u žena u predmenopauzi
<b>Dojka</b>	stimulira proliferaciju žljezdanog i duktalnog tkiva dojke te alveolarni rast	razvoj tkiva dojke u pubertetu, nakon početka ovulacije i proizvodnje estriola u jajnicima
<b>Koža i mišići</b>	povećava koncentraciju vode i hijaluronske kiseline; mijenja metabolizam kolagena i smanjuje proliferaciju epitela	smanjena razina u postmenopauzi uzrokuje bore i vaginalnu atrofiju
<b>Kosti</b>	smanjuje reapsorpciju kostiju, povećava mineralnu gustoću kostiju	povećan rizik lomova u postmenopauzi
<b>Jetra</b>	potiče proizvodnju globulina koji vezuje spolne hormone (SHBG), povećava koncentraciju žučnih soli	estrogen vezan za SHBG nije bioraspoloživ; predstavlja sustav negativne povratne sprege koji održava stabilnu razinu bioraspoloživog estrogena u plazmi

<b>Lipidi</b>	povećava sintezu triglicerida i HDL-kolesterola, povećava uklanjanje LDL kolesterola; potiskuje aktivnost jetrene lipaze što povećava HDL	poboljšanje lipidnog profila s neodređenim učinkom na rizik od ateroskleroze i/ili kardiovaskularnih poremećaja
<b>Koagulacija</b>	stimulira protrombin i faktore VII, VIII, IX, X, povećava adheziju trombocita; smanjuje antitrombin III	povećava aktivnost i razinu faktora zgrušavanja tako i rizik od tromboembolijskih događaja
<b>Mozak</b>	učinci na SZS još nisu dobro dokumentirani; čini se da estrogen olakšava verbalno pamćenje	

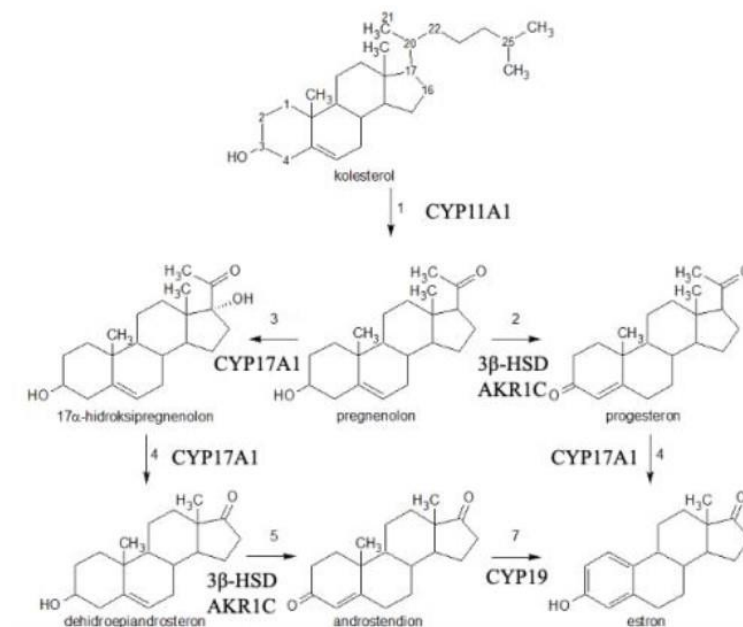
Biološki učinak estrogena posreduju dva tipa estrogenskih receptora, ER $\alpha$  i ER $\beta$ , kodirani odvojenim genima na dva različita nehomologna kromosoma (Hamilton i sur., 2017). ER $\alpha$  je uglavnom eksprimiran u reproduktivnom tkivu (maternica, jajnici), dojka, bubrezima, kostima, bijelom masnom tkivu i jetri, dok su ER $\beta$  pronađeni u jajnicima, središnjem živčanom sustavu, kardiovaskularnom sustavu, plućima, ženskim reproduktivnim organima, prostati, crijevu i bubrezima. Osim u jezgri stanice, ER su također pronađeni i u citoplazmi i mitohondrijima (Jia i sur., 2015).

Estrogenski receptori pripadaju superporodici nuklearnih hormonskih receptora i sastoje se od nekoliko glavnih strukturnih značajki. A/B transaktivacijska domena (AF-1) nalazi se na N – kraju, ne ovisi o ligandu i može pokrenuti transkripciju. U odnosu na AF-2 domenu je slabija i selektivnija. Na C – kraju se nalazi E transaktivacijska domena (AF-2) – tu se veže ligand (hormon), koaktivatori i korepresori. DNA vezna domena je domena C koju čine dva cinkova prstena, a na domenu E je povezana pomoću domene D. Kod inaktivnih receptora koji se nalaze u citosolu, nakon vezanja liganda događa se konformacijska promjena i translociranje u jezgru gdje se u obliku dimera vežu na DNA. Putem AF-1 domene ulaze u interakciju sa koaktivatorima čime se pokreće acetilacija i dekondezacija histona u DNA. Također, preko domene AF-1 su u vezi sa korepresorima putem kojih se regulira ekspresija gena (Schulz 2005).



### 1.2.2. Biosinteza estrogena

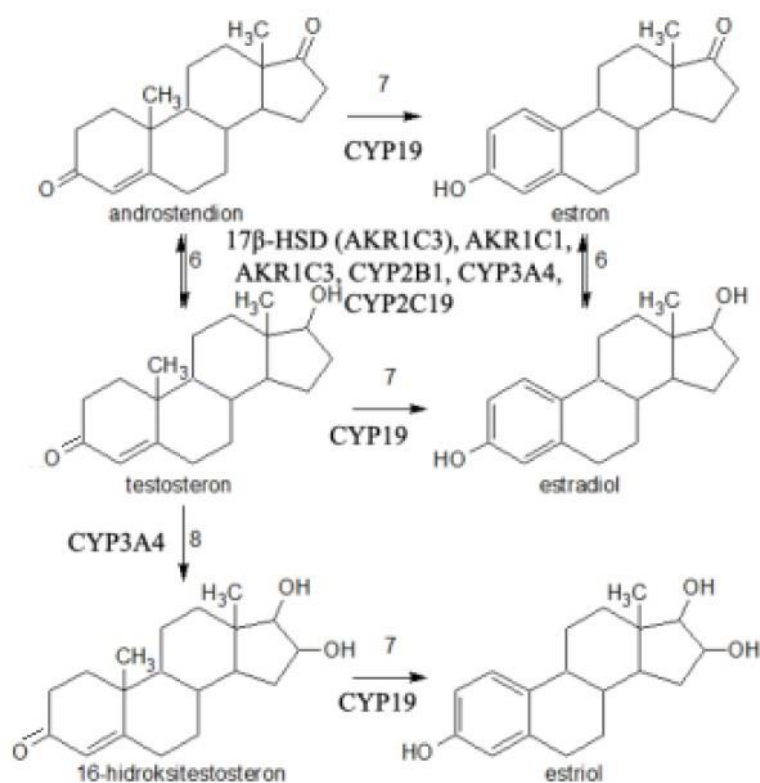
Biosinteza estrogena, kao i ostalih steroidnih hormona, započinje od kolesterola. Primarno nastaju u fazi razvoja folikula u jajnicima, žutom tijelu (corpus luteum) i placenti. Sintaza se u manjoj mjeri događa i u jetri, nadbubrežnoj žlijezdi, grudima i masnom tkivu te dominira kod žena u menopauzi (Fritz, 2000). Hipofiza oslobađa luteinizirajući hormon (LH) koji u jajnicima potiče sintezu estrogena. Sintaza započinje u teka stanicama sintezom androstendiona, odnosno testosterona iz kolesterola koji prelazi bazalnu membranu granulosa stanica i aromatizira se u estron pa u estradiol, izravno ili preko testosterona što katalizira enzim aromataza ili CYP19A1 (Fritz, 2000). Koncentracija estradiola varira tijekom menstruacijskog ciklusa, a prije ovulacije je najveća.



Slika 3. Biosinteza steroidnih hormona (Bojić 2020.)

Estriol nastaje aromatizacijom testosterona uz prethodnu hidrosilaciju na položaju C16 ili direktno C16-hidrosilacijom estrona katalizirano enzimom CYP3A4 (Rendić, 2016).

Aromatizaciju androgenih hormona (testosterona, androstendiona) u estrogene (estradiol, estron) čine tri uzastopne reakcije katalizirane CYP19A1 (Slika 4). Prva reakcija hidrosilacije na položaju 19 određuje brzinu reakcije. Iduća reakcija je još jedna hidrosilacija na položaju 19 te nastaje gem-diol-hidratni oblik aldehida, 19-oksiandrostendion. Zadnji korak je kidanje veze C10-C19, aromatizacija prstena A i nastanak estrona (Slika 3) (Rendić, 2016).



Slika 4. Biosinteza estrogena (Bojić 2020.)

### 1.2.3. Hormonski ovisan karcinom dojke

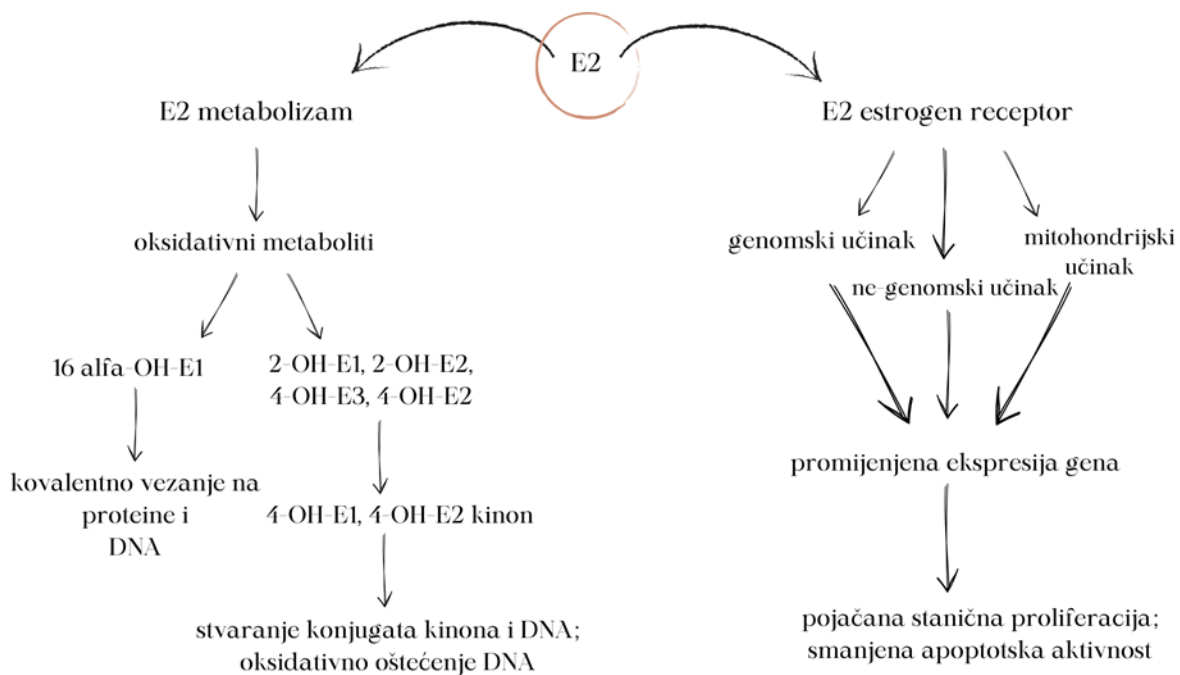
Poznavanje statusa hormonskih receptora ključan je faktor kod postavljanja dijagnoze i donošenja odluke o prikladnoj terapiji. Stanice raka uzete biopsijom ili tijekom operacije testiraju se imunohistokemijskim metodama kako bi se ustanovilo imaju li određene proteine koji su receptori hormona estrogena ili progesterona. Ukoliko najmanje 1% testiranih stanica ima eksprimirane receptore za estrogen i/ili progesterone, tumor se klasificira kao hormonski pozitivan.

Svi invazivni karcinomi dojke i DCIS trebaju se testirati na oba hormonska receptora metodom biopsije ili nakon odstranjenja tumora kirurškim zahvatom. Tri od četiri karcinoma dojke imaju bar jedan od receptora. Ovaj je postotak veći kod starijih nego mlađih žena.

Hormonski pozitivan tumor ima tendenciju sporijeg rasta u odnosu na trostruko negativne tumore (nemaju eksprimiran ni ER ni PR). Žene koje imaju hormonski pozitivan tumor imaju kratkoročno bolje izgleda iako se taj tumor može vratiti mnogo godina nakon liječenja (Vrdoljak i sur., 2013).

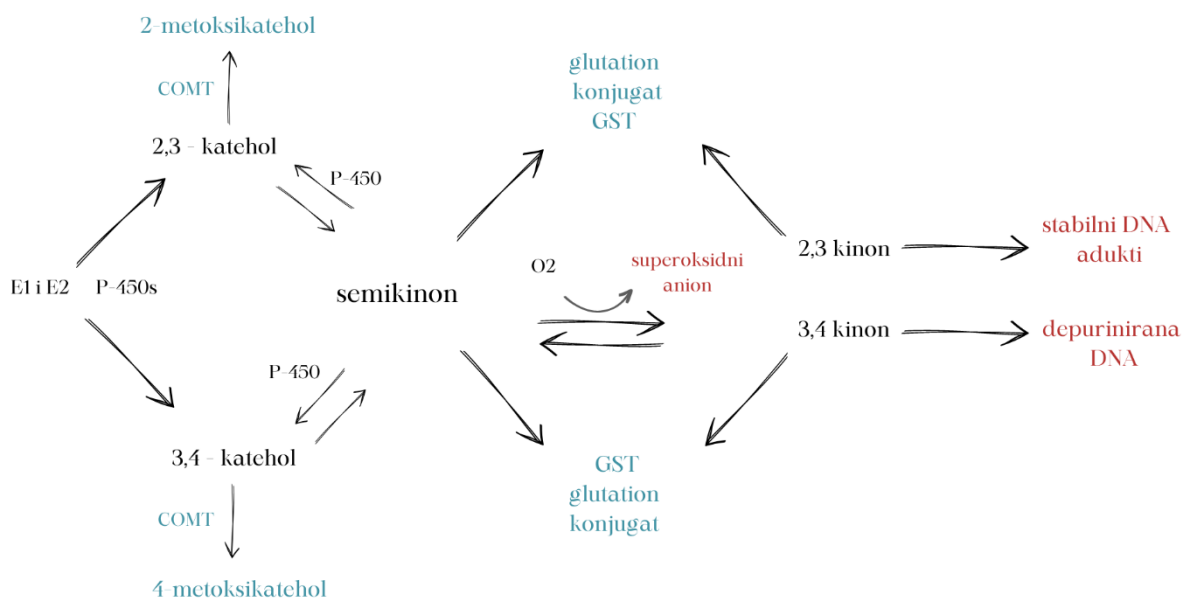
### 1.2.4. Utjecaj estrogena na rak dojke

U mnogim istraživanjima utvrđena je povezanost između raka dojke i povišene razine estrogena u krvi. Nekoliko čimbenika rizika povezanih s gestagenima povezuje se s povećanim rizikom od raka dojke kod žena u postmenopauzi. Jedan od njih je pretilost koja se povezuje s povećanom proizvodnjom estrogena djelovanjem aromataze u masnom tkivu. Drugi rizični čimbenik je duga izloženost estrogenima, bilo zbog rane menarhe, kasne menopauze ili nadomjesne terapije estrogenom. Osim toga, povećani rizik povezuje se i s višim razinama androstendiona i testosterona u krvi obzirom da se ovi androgeni aromatazom mogu izravno pretvoriti u estron odnosno estradiol (Yager i sur., 2006; Bolton, Thatcher, 2007). Više je mehanizama koji se smatraju odgovornima za kancerogenost estrogena (Slika 5). U različitim fazama menstruacijskog ciklusa, proliferaciju epitela u tkivu dojke reguliraju estrogeni iz jajnika i hormon rasta. Vezanje estrogena na ER u ciljnim tkivima dovodi do povećanja stanične proliferacije. U tim stanicama koje se brzo dijele, veće su šanse za pojavu mutacije i nakupljanja genetičkih pogrešaka što dovodi do pokretanja kancerogeneze (Clarke, 2004). Hormonalna kancerogeneza također je dokazana i kod raka endometrija, jajnika, prostate, testisa, štitnjače i osteosarkoma. Osim učestale stanične diobe uvjetovane hormonima, specifični geni su uključeni u napredovanje karcinoma povezanih s hormonima. Pretpostavlja se da su to geni koji sudjeluju u popravku DNA, tumor supresor geni (BRCA1 i BRCA2) i onkogeni (Henderson, Fiegelson, 2000).



Slika 5. Mehanizmi kancerogenosti estrogena

Jedan od mehanizama je stvaranje elektrofilnih/redoks aktivnih kinona (Slika 6). Oksidativnim metabolizmom estrogena, koji je dominantno kataliziran CYP1B1 enzimom, nastaju 2-hidroksikatehol estrogen (benigni učinak) i 4-hidroksikatehol estrogen (kancerogen). Daljnjim reakcijama oksidacije, nastaju semikinoni i kinoni od kojih se za estrogen 3,4-kinon smatra da stvara nestabilne adukte s adeninom i gvaninom u DNA pri čemu dovodi do depurinacije i destabilizacije DNA. U redoks ciklusu, redukcijom kinona u hidrokinone i katehole, nastaju reaktivni oksidativni spojevi koji uzrokuju oksidativna oštećenja lipida i DNA kao što su jednolančani lomovi i kromosomske abnormalnosti (Yager i sur., 2006; Bolton, Thatcher, 2007; Clarke, 2004; Henderson, Fiegelson, 2000).



Slika 6. Oksidativni metabolizam estrogena

U tkivu dojke aktivni su putevi detoksikacije koji uključuju sulfatiranje, metilaciju i reakciju s glutationom. Sve reakcije štite tkivo od oštećenja uzrokovanih reaktivnim metabolitima. Enzim katehol O-metiltransferaza (COMT) katalizira reakciju metilacije katehol estrogena dok glutation S transferaza (GST) katalizira reakciju konjugacije semikinona i kinona s glutationom.

C2,C3 - katehol dobar je supstrat katehol O-metiltransferaze (COMT), metilacijom na položaju C2 se detoksicira u 2-metoksikatehol. Kancerogeni C3,C4 - katehol slabiji je supstrat COMT-a, ali velika aktivnost enzima smanjuje njegov kancerogeni učinak prevodeći ga u C4 – metoksikatehol. Ukoliko je smanjena aktivnost COMT enzima, bilo inhibicijom ili genetskim polimorfizmom, povećava se toksični učinak hidroksi metabolita (Yager i sur., 2006).

Nekoliko je dokaza koji povezuju genotoksični, mutageni i kancerogeni potencijal oksidativnih metabolita estrogena. Pronađene razine estrogena u tkivu dojke kod žena u postmenopauzi, 10 do 50 puta su veće od razina u krvi, koncentracije estradiola bile su više u malignim tkivima nego u zdravim, a prisutnost metabolita i konjugata estrogena upućuje i na aktivnost oksidacijskih reakcija u tkivu dojke. Osim toga, neki podaci upućuju na znatno veće oštećenje DNA u stanicama koje sadrže više estrogenih receptora (ER) što objašnjava teoriju Trojanskog konja. Prema ovoj teoriji, metaboliti estrogena se vežu na estrogenske receptore koji ih prenose do gena osjetljivih za estrogen pri čemu dolazi do oštećenja DNA što rezultira mutacijama (Bolton, Thatcher, 2007).

Povezanost raka dojke i polimorfizma u genima koji kodiraju za enzime uključene u sintezu i metabolizam estrogena (CYP 17, CYP 19, CYP1B1, GST, COMT) još treba ispitati (Yager i sur., 2006).

### **1.3. Liječenje**

Liječenje raka dojke je multidisciplinarno. Najčešće se provodi kombinacija nekoliko metoda: kirurško odstranjivanje, radioterapija, kemoterapija i/ili endokrina terapija. Tim stručnjaka, onkolog, kirurg i radiolog, na temelju svih podataka kao što su vrsta i stadij raka, stupanj proširenosti, hormonski status, dob, ali i opće zdravstveno stanje donose odluku o smjeru liječenja (Čufer, 2001).

Kirurško je odstranjivanje dio liječenja karcinoma kod većine pacijentica. Ovisno o tipu i stadiju karcinoma, zahvaćenosti limfnih čvorova, obiteljskoj anamnezi, dobi i općem stanju, ide se u smjeru mastektomije ili poštodne operacije dojke (Čufer, 2001).

Poštodna operacija dojke zahvat je tijekom kojeg se ne uklanja cijelo tkivo dojke već samo primarni tumor, dio tkiva koje okružuje tumor i aksilarni čvorovi ukoliko su suspekti i/ili zahvaćeni. Nakon poštodne operacije potrebno je zračenje.

Mastektomija je radikalni zahvat kojim se uklanja cijelo tkivo dojke, a ponekad i veliki dio okolnog tkiva. Ovaj tip zahvata provodi se kod žena kojima poštodnom operacijom nije moguće ukloniti cijeli karcinom, kod inflamatornog raka dojke ili bolesti kao što je lupus ili sklerodermija, trudnoće - kada bi radioterapija utjecala na fetus ili ukoliko je velik rizik za recidiv.

Uz kirurško odstranjivanje, radioterapija (zračenje) osnovni je način lokalnog liječenja raka dojke. Ionizirajućim zrakama uništavaju se tumorske stanice koje su potencijalno zaostale nakon kirurškog odstranjenja tumora. Postupak zračenja, jačinu, duljinu trajanja odnosno broj postupaka zračenja određuje specijalist radiolog na temelju podataka o tumoru (<https://www.onkologija.hr>).

Jedan od oblika sustavnog liječenja uključuje kemoterapiju – primjena antitumorskih lijekova intravenski ili peroralno. Lijek ulazi u sistemsku cirkulaciju, putuje do tumorskih stanica i onemogućuje im daljnje dijeljenje. Obzirom na brojne nuspojave kemoterapije, liječnici se koriste testom Oncotype DX pomoću kojeg se usmjeravaju na što personaliziraniju kemoterapiju s najvećom koristi i što manjim nuspojavama. Oncotype DX je test koji je uključen u kliničkim smjernicama organizacija za onkologiju kao što je ASCO i ESMO. Analizira ekspresiju 21 gena u tumorskom tkivu koje je uklonjeno biopsijom ili operacijom. Na temelju rezultata rekurencije (Recurrence Score), rizik od predoziranja ili subdoziranja je manji. Mehanizam djelovanja antitumorskih lijekova nije selektivan što znači da osim što uništavaju zloćudne stanice, oštećuju i zdrave (najčešće krvotvorne stanice, stanice probavnog sustava itd.). Ipak, učinak na normalne stanice je manje izražen i zdrave stanice se brže oporavljaju. Obzirom da se stanice raka brže dijele od normalnih stanica, osjetljivije su na ove lijekove. U svrhu što uspješnijeg liječenja, u terapiji se najčešće koristi kombinacija nekoliko skupina lijekova koji imaju različite mehanizme djelovanja (Kopjar i sur., 2010).

### **1.3.1. Endokrina terapija**

Jedna od metoda liječenja raka dojke je hormonska terapija. Učinkovita je kod hormonski ovisnog karcinoma dojke koji čini oko 80% ukupnih. Djeluje na način da smanjuje razinu estrogena ili blokira njegov učinak. Ovisno o karakteristikama dijagnoze, može biti primijenjena kao neoadjuvantna i adjuvantna terapija te kod metastatskog karcinoma (Draganescu, Carmocan, 2017).

#### **1.3.1.1. Adjuvantna endokrina terapija**

Optimalna terapija za pacijenta ovisi o stadiju bolesti, tipu tumora i individualnim preferencama (Waks, Wiener, 2018). Adjuvantna endokrina terapija primjenjuje se kod pred i postmenopauzalnih žena nakon akutnog liječenja. Uzima se svakodnevno u razdoblju od 5 do 10 godina, izaziva manje nuspojave i lakše se podnosi u odnosu na kemoterapiju (Cardoso i sur, 2019). Indicirana je u liječenju na temelju individualnog rizika od relapsa, predviđene osjetljivosti i prilagođena je za pojedinog pacijenta (Reinbolt i sur., 2015). Znatno smanjuje recidiv tumora i smrtnost žena te je okosnica liječenja hormonski ovisnih karcinoma (Strasser-Weippl, Goss, 2005; Augerau i sur., 2017).

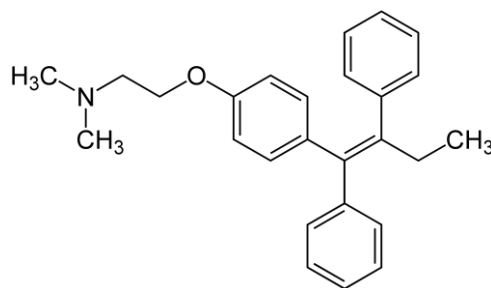
Prema smjernicama Hrvatskog onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke, kod predmenopauzalnih žena s niskim rizikom povrata bolesti primjenjuje se tamoksifen kroz pet do deset godina uz redovnu kontrolu debljine endometrija i morfologije jajnika; tijekom terapije tamoksifenom potrebno je svakih šest

mjeseci obavljati kontrolni ginekološki pregled ultrazvukom. Također kod predmenopauzalnih žena s višim ili visokim rizikom od relapsa bolesti, preporuka je uvođenje u jatrogenu menopauzu ili ovarijesalpingektomijom ili primjenom LNRH agonista (eng. Luteinising hormone release hormone) uz primjenu aromataznih inhibitora. Kod postmenopauzalnih žena savjetuje se terapija aromataznim inhibitorima, a u slučaju kontraindikacija ili teškog podnošenja može se primjenjivati i tamoksifen. Duljina liječenja ovisi o riziku relapsa i podnošenju terapije uz preporuku o petogodišnjem liječenju bolesnica s niskim i srednjim rizikom od povrata bolesti te desetogodišnjim liječenjem u bolesnica s višim rizikom (<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr>).

Kod žena u predmenopauzi, tamoksifen je zlatni standard adjuvantnog endokrinog liječenja. 2011. meta-analiza suradničke grupe stručnjaka za rano otkriveni rak dojke (EBCTCG) ispitala je podatke iz više od 20 studija koje su uključivale žene prije i nakon menopauze. U ovom istraživanju uspoređivane su žene koje su 5 godina uzimale tamoksifen i žene koje nisu uzimale adjuvantnu terapiju. Ova studija pokazala je da je tamoksifen značajno smanjio stope recidiva za 39% (n = 10 645; P < 0,00001). Stope recidiva značajno su smanjene tijekom 0. do 9. godine liječenja, dok nije primijećena korist tijekom 10. do 14. godine terapije (Reinbolt i sur., 2015).

### 1.3.1.2. Mehanizam AEL

Selektivni modulatori receptora estrogena (SERM) jedan su od standarda hormonske terapije kod predmenopauzalnih žena. Lijek izbora je tamoksifen (Slika 7) - antiestrogenski analog trifeniletilena, parcijalni agonist u kostima, maternici i jetri te parcijalni antagonist receptora u tkivu dojke, vaginalnoj sluznici i mozgu (Reinbolt i sur., 2015).



Slika 7. Struktura tamoksifena

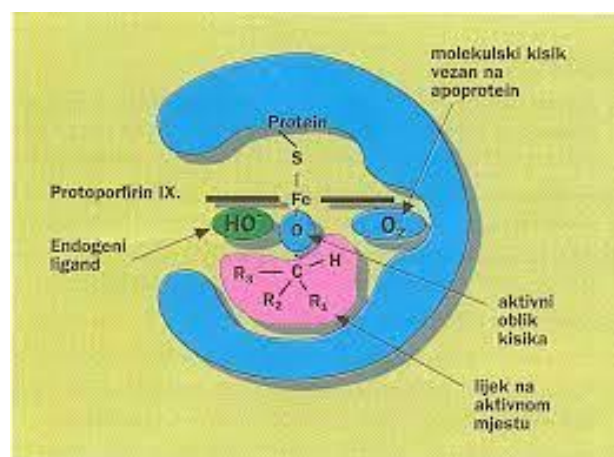
Antiestrogeni poput tamoksifena i njegovih metabolita kompetitivni su inhibitori estrogena – blokiraju vezanje estrogena i konformacijsku promjenu receptora čime je onemogućena ekspresija gena koji su odgovorni za staničnu proliferaciju. Ipak, tamoksifen vezanjem na ER blokira samo jednu domenu AF2 koja ima transkripcijsku aktivnost dok je druga domena AF1 i dalje aktivna. Ovaj mehanizam objašnjava parcijalno agonističko i antagonističko djelovanje

u različitim tkivima. Ovisno o tkivu i molekulama koaktivatorima ili kosupresorima transkripcije, može doći do aktivacije gena i stanične proliferacije (Platet, 2004, Osborne, Schiff, 2005, Burstein i sur., 2005).

Metabolizam i transport tamoksifena uključuju nekoliko polimorfnih enzima od kojih je najznačajniji CYP2D6. Ovaj enzim pripada skupini citokrom p450 enzima i odgovoran je za metabolizam tamoksifena – hidroksilacija u 4-hidroksi-tamoksifen koji se daljnjom N-dealkilacijom, katalizirano CYP3A4, prevodi u aktivniji metabolit endoksifen (4-hidroksi-N-desmetil-tamoksifen) koji je potentniji od tamoksifena 25-50 puta. Retrospektivna analiza žena koje su primale tamoksifen kao AEL, prema statusu CYP2D6 enzima, pokazala je bolje rezultate kod žena koje su brzi metabolizatori tamoksifena u odnosu na one koje su bile slabi (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609615233?via%3Dihub>).

Farmakogenomske analize mogu biti od značaja pri odabiru terapije, ovisno o genskom polimorfizmu CYP2D6, pri čemu se značajno može utjecati na ishod liječenja i profil nuspojava (Harris, Davis, 2010; Fenton i sur., 2015).

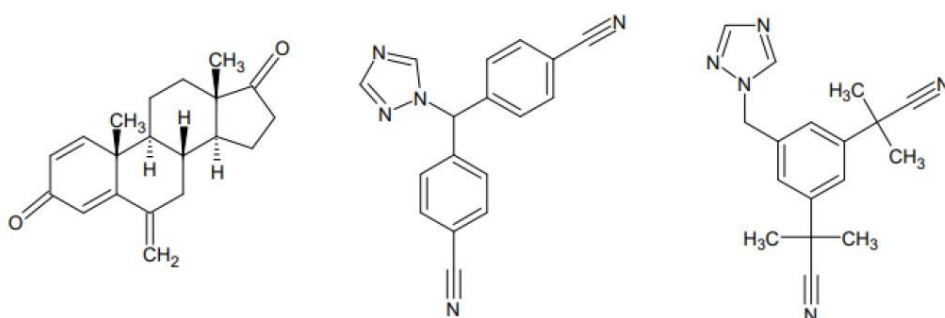
Za razliku od žena u predmenopauzi kod kojih se estrogen primarno sintetizira u jajnicima, kod žena u postmenopauzi dominantno se stvara u ne-ovarijskim tkivima pomoću enzima aromataze (CYP19). Aromataza je enzim koji se pretežno nalazi u masnom tkivu, jetri i mišićima. Ulaskom u menopauzu jajnici prestaju stvarati estrogen, a glavni izvor estrogena dolazi od aktivnosti aromataze. Stoga su lijekovi inhibitori aromataze vodeći dio AEL strategije liječenja žena u postmenopauzi s estrogen pozitivnim karcinomom dojke (Miller i sur, 2013; 52). Ciljano smanjuju proliferacijske učinke estrogena blokirajući djelovanje enzima CYP191 (Suzuki i sur., 2015). Kao i svi CYP enzimi, aromataza je građena od aminokiselinskih ostataka i jedne hem skupine po polipeptidnom lancu (Slika 8).



Slika 8. Građa CYP enzima (Rendić, 2016)



Inhibitori aromataze vežu se na hem skupinu i blokiraju vezanje androgena u aktivno mjesto enzima. Prema kemijskoj strukturi i mehanizmu djelovanja, razlikujemo dva glavna razreda aromataznih inhibitora (Slika 9). Steroidni, reverzibilni kompetitivni inhibitori, anastrozol i letrozol, čija inhibicija ovisi i o koncentraciji obzirom da su u kompeticiji s androgenima za vezanje u aktivno mjesto enzima (Haynes, 2003; <https://global.oup.com>).



Slika 9. Strukture aromataznih inhibitora (eksemestan, anastrozol, letrozol)

Razvijeni su iz prvog reverzibilnog inhibitora – aminoglutetimida koji se zbog brojnih nuspojava danas ne koristi (Lumachi i sur., 2013). Eksemestan je jedini nesteroidni, ireverzibilni inhibitor aromataze. Nepovratno se veže u aktivno mjesto enzima i dovodi do inaktivacije – suicidalna inhibicija (<https://www.accessdata.fda.gov>). Kod predmenopausalnih žena zbog visoke koncentracije estrogena i nemogućnosti primjene AI, indicirana je kombinirana terapija tamoksifen ili AI sa lijekovima koji suprimiraju funkciju jajnika (leuprolin, trolelin, goserelin) (Pondé, Zardavas i Picart, 2019). Goserelin je sintetski analog LHRH. Stimulira hipofizu i na početku primjene dovodi do porasta serumske razine luteinizirajućeg hormona, a kasnije do smanjivanja, što kod žena za posljedicu ima pad razine estrogena. Primjenjuje se kao depo-preparat, subkutano ili intramuskularno.

### 1.3.1.3. Nuspojave

Budući da hormonski ovisan karcinom dojke čini 75% karcinoma dojke, važno je poznavati nuspojave koje se mogu javiti tijekom liječenja, odnosno primjene adjuvantne endokrine terapije. AET (tamoksifen ili aromatazni inhibitori) moraju se uzimati svakodnevno pet ili deset godina kako bi se smanjio rizik od recidiva i smrtnosti.

Obzirom da estrogene djeluju na više sustava, endokrina terapija dovodi do široke toksičnosti, uključujući utjecaj na reproduktivni sustav – vaginalna iritacija, suhoća, atrofija, inkontinencija; na mišićno-koštani sustav – bol u zglobovima, osteopenija, osteoporoza, prijelomi kostiju; na kardiovaskularni sustav – hiperkolesterolemija, angina, miokard i cerebrovaskularna ishemija; na središnji živčani sustav – široki raspon nuspojava od vazomotornih simptoma (valunzi vrućine, noćno znojenje), umora, glavobolje, do depresije i kognitivne disfunkcije (Condorelli, Vaz-Luis, 2018).

Pacijentice koje su na terapiji tamoksifenom imaju veću učestalost nuspojava kao što je vaginalno krvarenje i vaginalni iscjedak te je veći rizik od zadebljanja i razvoja raka endometrija, ali i povećan rizik od venskih tromboembolijskih događaja. S druge strane, primjena aromataznih inhibitora se više povezuje s vaginalnom suhoćom i dispareunijom i veća je incidencija mišićno-koštanih poremećaja koji tipično uključuju bol u zglobovima, osteoporozu i prijelom kostiju (Condorelli, Vaz-Luis, 2018). Nedostatkom estrogena povećava se koštana reapsorpcija kojom se sprječava stvaranje nove kosti, a povećava se osteoblastična proizvodnja resorptivnih citokina - aktivator receptora nuklearnog faktora kapa B liganda (RANK-L), faktor stimulacije kolonija-1 (CSF-1), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) i faktor nekroze tumora (TNF-alfa). Sve to dovodi do smanjene aktivnosti osteoklasta i smanjene aktivnosti osteoblasta što rezultira prijevremenom osteoporozom, boli mišićno-koštanog sustava i smanjenjem koštane mase (Strasser-Weippl i sur. 2005).

Usprkos činjenici da većina žena razumije dobrobit AEL-a, utjecaj nuspojava na njihovu kvalitetu života može nadmašiti sve prednosti terapije (Humphries i sur., 2018).

#### **1.3.1.4. Adherencija uzimanja AEL**

Adherencija se definira kao mjera u kojoj se ponašanje bolesnika podudara s preporukama dogovorenim s liječnikom koji je propisao lijek. S ciljem poboljšanja pacijentovog zdravlja u obzir se uzima i liječničko medicinsko mišljenje i pacijentov stil života. Kod pacijenata s kroničnim bolestima, pridržavanje propisanog liječenja prioritet je javnozdravstvenih organizacija. U razvijenim zemljama tek je 50% pacijenta adherentno prema propisanoj terapiji, a taj postotak je još i niži u zemljama u razvoju (Fernandez-Lazaro i sur., 2019).

Unatoč činjenici da je kvalitetno uzimanje AEL (više od 80%) povezano s manjim rizikom od recidiva, pridržavanje oralne adjuvantne endokrine terapije značajan je klinički problem obzirom da je adherencija u praksi vrlo mala – tek 50% žena uspješno završi petogodišnju terapiju. Niz je čimbenika koji utječu na sposobnost pacijenta da ispravno slijedi preporuke liječnika – niska percepcija rizika od recidiva, nuspojave, godine, cijena lijekova, neoptimalna

komunikacija pacijenta i liječnika te nedostatak socijalne podrške (Chlebowski i sur., 2014). Veza pridržavanja i duljine uzimanja terapije obrnuto je proporcionalna; vjerojatnost prijevremenog prekida terapije AEL povećava se s godinama liječenja (Krauss i Stickeler, 2020). Kod žena na tamoksifenu stopa adherencije kreće se između 65% i 79%, dok je kod žena na AI nešto veća, 72% i 80% (Moon i sur., 2017). Jedan od glavnih razloga neadherencije su nuspojave koje narušavaju kvalitetu života, u prvom redu menopauzalne promjene i artropatije (Humphries i sur., 2018). Godine kao faktor koji utječe na adherenciju pokazuju kako najveću adherenciju imaju žene srednjih godina. Kod mlađih i starijih žena, godine imaju veliki utjecaj na prekid terapije (Hershman i sur. 2010) . Razlog odustajanja mlađih žena je nemogućnost začeca i ulazak u menopauzu u ranim godinama (Moon i sur., 2017). U posljednje vrijeme naglasak se stavlja i na psihosocijalne čimbenike koji utječu na adherenciju, odnosno da pridržavanje ovisi i o komunikaciji između liječnika i pacijenta (Hershman i sur. 2010).

Kako bi se unaprijedilo praćenje pacijentica koje su na AEL, razvijene su metode za praćenje procjene kvalitete života i određivanje liječenja koje će imati najmanje nuspojava. Jedna od metoda uključuje ispunjavanje standardiziranih upitnika i dnevnika. Iako ovaj pristup ima nedostatak objektivnosti i podložan je manipulaciji podataka i dalje je jako popularan u kliničkoj praksi za prikupljanje informacija o kvaliteti života pacijentica (Frommer i sur., 2018.).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Karcinom dojke najčešće je dijagnosticiran karcinom kod žena. Svake godine čini jednu od deset novih dijagnoza karcinoma te je drugi najčešći uzrok smrti od raka kod žena (<https://www.hzjz.hr>). Otprilike su tri četvrtine dijagnoza hormon ovisni karcinomi s izraženim estrogenim receptorima. Okosnicu liječenja ovakvog tipa karcinoma čini AEL. Preporučeno trajanje liječenja iznosi pet do deset godina, ovisno o riziku od recidiva i specifičnom režimu hormonske terapije. Uzima se oralno, svakodnevno, a za učinkovitost je ključna adherencija i ustrajnost u dugotrajnom liječenju. Prema podacima istraživanja, stope nepridržavanja uzimanja hormonske terapije su visoke i povezuju se s brojnim nuspojavama koje narušavaju kvalitetu života (Fleming L. i sur.,2022; Lambert LK i sur., 2018). Kod žena koje za terapiju uzimaju tamoksifen najčešće su nuspojave vaginalno krvarenje i vaginalni iscjedak, veći rizik od zadebljanja endometrija i venskih tromboembolijskih događaja. Primjenom aromataznih inhibitora, uočena je veća učestalost mišićno-koštanih promjena kao što je bol u zglobovima, osteoporoza i rizik od prijeloma kostiju.

Informiranost o samoj terapiji i bolesti ima utjecaj na liječenje i uzimanje terapije, a u tome uvelike sudjeluju ljekarnici. Kako bi pacijentice imale pozitivne stavove o terapiji, potrebno je izgraditi odnos povjerenja i kvalitete s ljekarnikom odnosno zdravstvenim djelatnikom.

Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati vrstu i učestalost nuspojava uzrokovanih AET-om u ovisnosti o duljini trajanja terapije s ciljem unaprjeđenja pristupa liječenju i poboljšanja adherencije.

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

#### **3.1. Dizajn studije i uključni kriteriji**

Ovaj rad dio je presječnog, opservacijskog istraživanja „Čimbenici koji utječu na adherenciju pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena s ranim rakom dojke u Hrvatskoj“ koje se provodilo u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb u razdoblju od rujna do studenog 2021. godine. U ispitivanju su sudjelovale punoljetne pacijentice oboljele od hormonski ovisnog raka dojke stadija 0-III (od in-situ do lokalno uznapredovalog) te se liječe antiestrogenskom terapijom duže od 3 mjeseca. Upitnik nisu ispunjavale pacijentice s metastatskim rakom dojke, pacijentice koje se liječe od ovisnosti te pacijentice koje imaju kognitivna oštećenja i nisu sposobne samostalno odlučivati.

#### **3.2. Protokol**

Istraživanje je provedeno u prostorima Klinike za onkologiju KBC Zagreb u razdoblju od listopada 2022. godine do siječnja 2023. Tijekom posjeta liječniku onkologu, pacijentice koje su zadovoljavale kriterije, pozvane su na dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju. Zainteresirane žene potpisale su Informirani pristanak (Prilog 1) što je i jedan od preduvjeta sudjelovanja. Ispitanicama su uručeni anonimni validirani upitnici koje su ispunjavale samostalno ili uz pomoć ispitivača koji je bio prisutan. Ovisno o dobi i zdravstvenom stanju, za ispitivanje upitnika bilo je potrebno 25-30 minuta. Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada (PEER) Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu izdalo je odobrenje za provedbu ovog istraživanja.

#### **3.3. Prikupljanje podataka**

U prvom dijelu upitnika (Prilog 2) prikupljeni su sociodemografski (Prilog 3) i klinički podaci (Prilog 2): dob, visina, tjelesna težina, bračni status, obrazovanje, zaposlenje, status menopauze, trajanje AEL, stadij bolesti, zahvaćenost limfnih čvorova, vrsta operacije, komorbiditeti, propisani lijekovi i dodaci prehrani. Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms upitnik (FACT-ES) korišten je za procjenu kvalitete života tijekom AEL (Prilog 4). Čine ga pitanja koja obuhvaćaju nuspojave koje su bile prisutne kod pacijentica u razdoblju od 7 dana prije ispunjavanja upitnika. Izjave se boduju Likertovom skalom s pet stupnjeva pri čemu se najjači intenzitet nuspojave „Jako puno“ boduje s četiri boda, a najblaži intenzitet „Uopće ne“ s nula bodova. Podijeljen je u dva dijela:

- FACT – G (engl. FACT – General) – čini 27 pitanja; 7 pitanja koja ispituju tjelesno zdravlje (engl. Physical Well-Being, PWB), 13 pitanja za emocionalne simptome (engl. Emotional

Well-Being, EWB) i društveno/obiteljske odnose (engl. Social/Family Well-Being, SWB) te 7 pitanja za funkcionalno stanje (engl. Functional Well-Being).

- Drugi dio upitnika sastoji se od 19 pitanja koja ispituju karakteristične simptome za pacijentice oboljele od raka dojke; krvožilne, vaginalne, neuropsihološke, gastrointestinalne (GIT) (Allowfield RJ i sur., 1999).

#### **3.4. Analiza podataka**

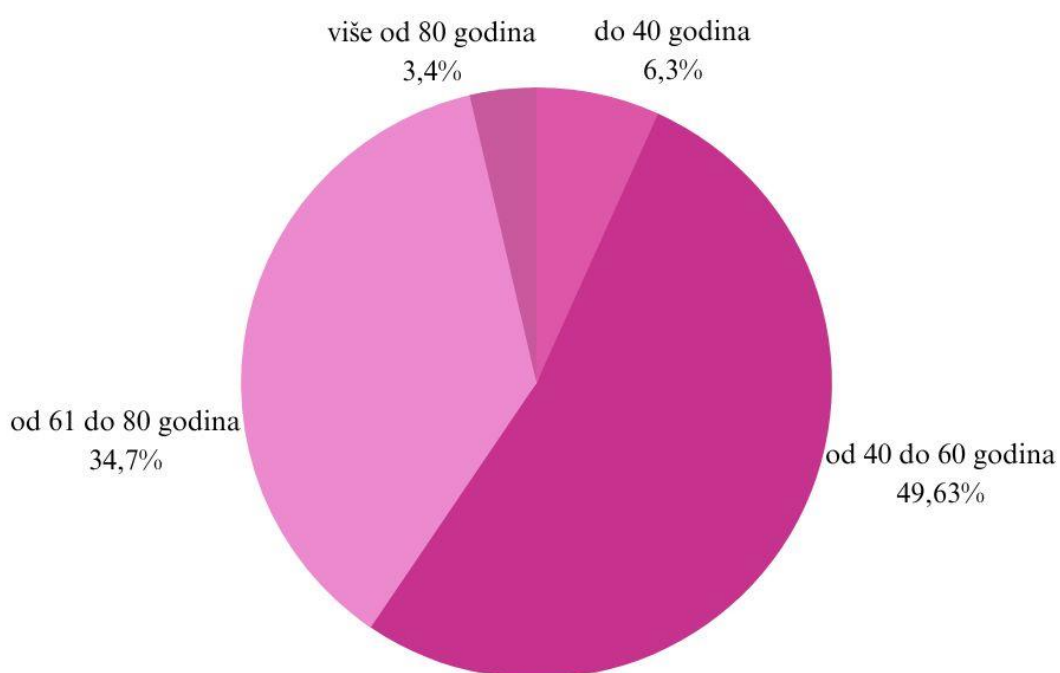
Podaci prikupljeni u ovom istraživanju nisu statistički obrađeni. Prikazani su deskriptivnom i postotnom vrijednošću u programu Microsoft Office Excel 2016.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

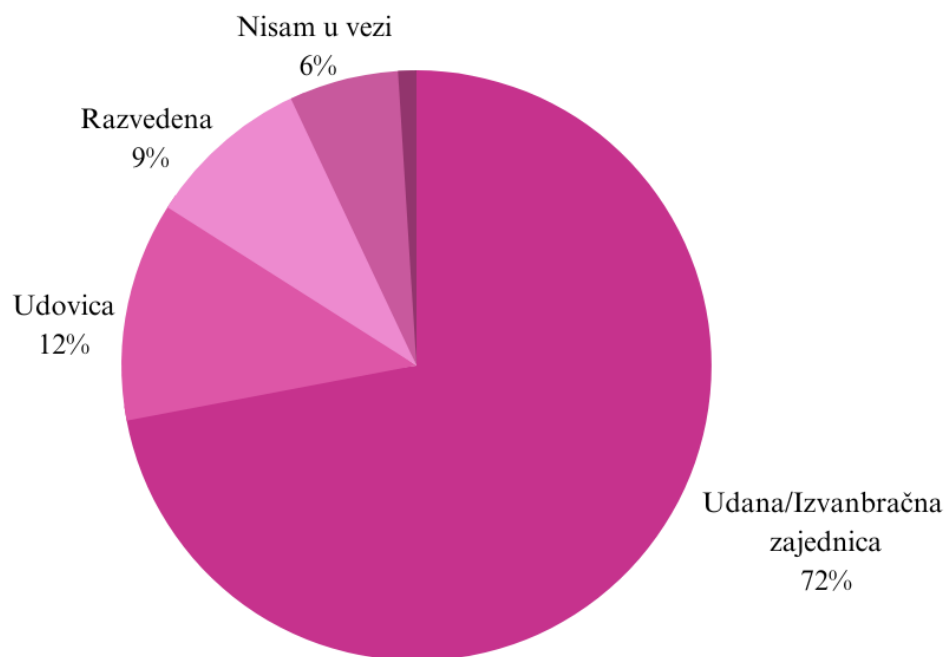
### 4.1. Opće karakteristike ispitanica

U istraživanju je sudjelovalo 419 pacijentica u rasponu od 23 do 97 godina (Slika 10). Medijan ispitanica iznosio je 57,7 godina.

Prema sociodemografskim podacima, 72% su činile *udane žene* ili žene koje žive u *izvanbračnoj zajednici* s partnerom (Slika 11).

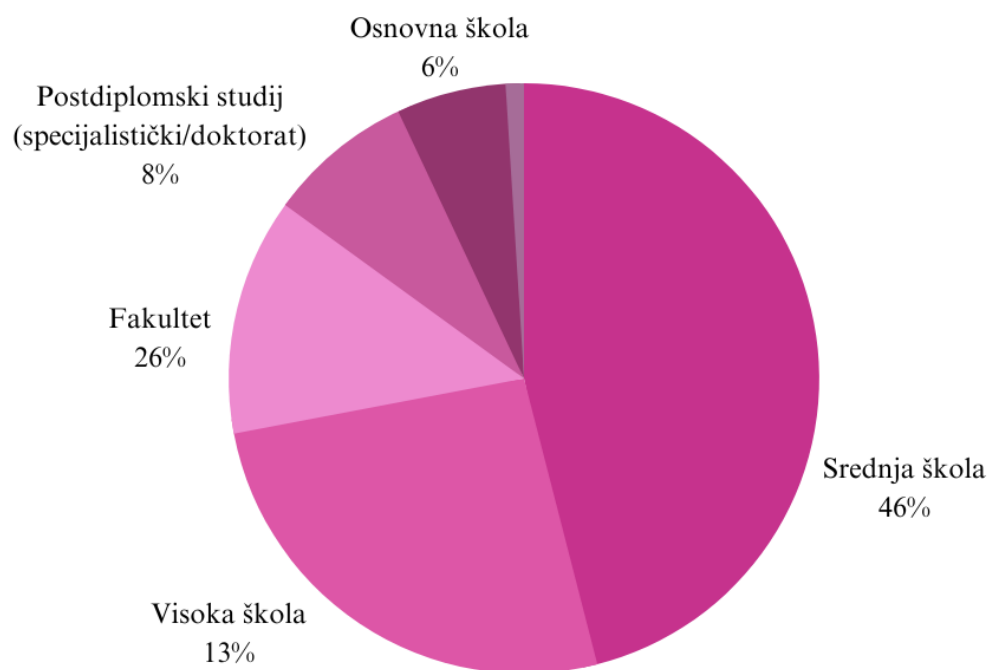


Slika 10. Prikaz raspodjele ispitanica prema dobi



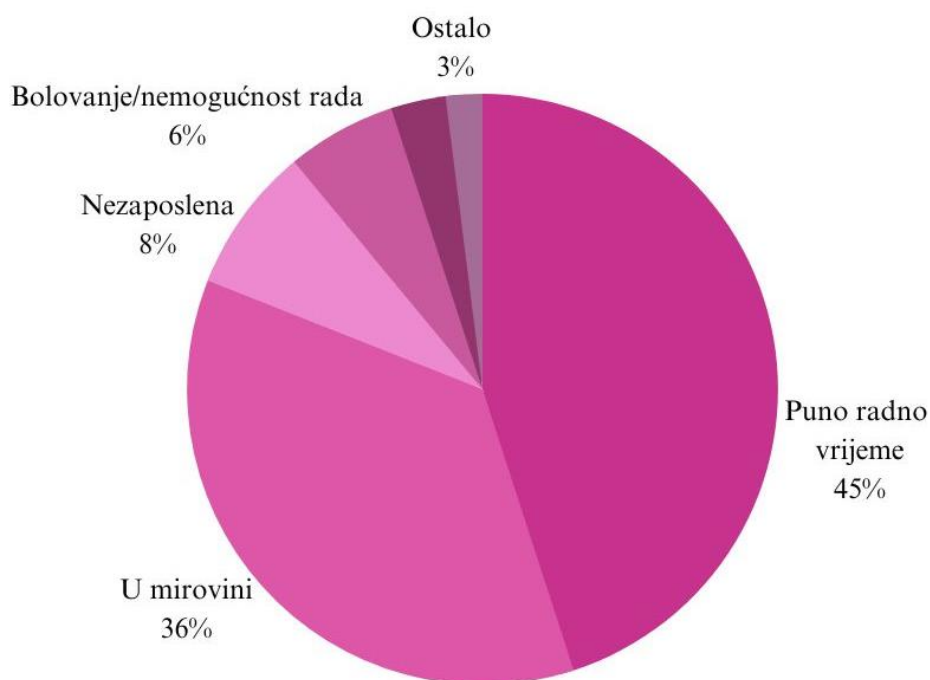
Slika 11. Dijagram zastupljenosti ispitanica obzirom na bračno stanje





Slika 12. Dijagram zastupljenosti ispitanica obzirom na obrazovanje

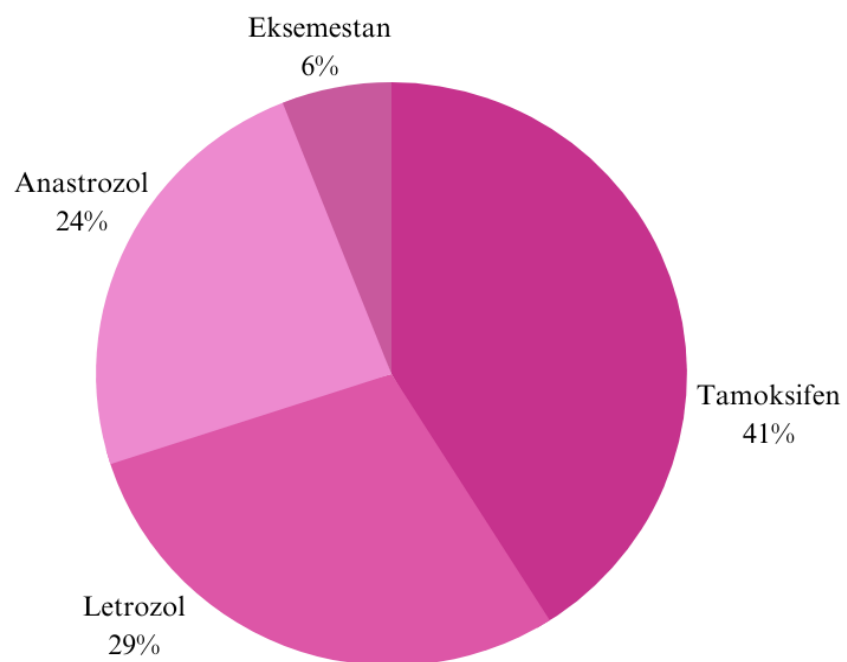
U trenutku ispunjavanja upitnika 47% su činile visokoobrazovane žene (Slika 12), a 45% bilo je zaposleno na puno radno vrijeme (Slika 13).



Slika 13. Dijagram zastupljenosti ispitanica obzirom na status zaposlenosti

Više od polovine pacijentica su predmenopauzalne žene (55%), 41% njih u trenutku postavljanja dijagnoze bile su u menopauzi, a 3% ih nije znalo odrediti svoj menopauzalni status. Kao zlatni standard u liječenju hormonski ovisnog raka, tamoksifen je bio najčešće korištena terapija u odnosu na aromatazne inhibitore (Slika 14). Od ukupnog broja ispitanica, kod 7% pacijentica operacijski su uklonjeni jajnici (ooforektomija), a 25% ih je za potiskivanje funkcije jajnika subkutano primilo injekcije goserelina.

Ukupno je 43% ispitanica navelo da boluje od drugih bolesti te da uz AET uzima dodatnu terapiju. Dodatke prehrani koristi 65% ispitanih pacijentica među kojima su najzastupljeniji magnezij i vitamin D obzirom na negativni učinak ovaj lijekova na mišićno-koštani sustav.



Slika 14. Dijagram zastupljenost ispitanica s obzirom na lijek korišten u AET

#### 4.2. Analiza endokrinih simptoma ispitanica koje su uzimale tamoksifen

Prevalencija nuspojava ispitanica koje su uzimale tamoksifen prikazana je u tablici 3. Kod žena koje su uzimale tamoksifen, nuspojava „Imam navale vrućine” imala je najveću prevalenciju u svim skupinama, neovisno o duljini uzimanja terapije. Ipak, najviše je izražena u periodu između 1 do 3 godine uzimanja terapije, 80%. Također, u istoj skupini najveća je prevalencija nuspojava hladan znoj – 56% i noćno znojenje - 72%.

Tablica 3. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale tamoksifen na pitanja o promjenama krvožilnog sustava ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=35) (%)	Od 1 do 3 godine (N=75) (%)	Više od 3 godine (N=52) (%)
<b>Imam navale vrućine</b>	25 (71,4)	60 (80)	37 (71,2)
<b>Obljeva me hladan znoj</b>	18 (51,4)	42 (56)	30 (38,5)
<b>Imam noćno znojenje</b>	18 (51,4)	54 (72)	27 (51,9)

Uz krvožilne nuspojave, veliku učestalost imala je vaginalna suhoća. Prevalencija ove nuspojave povećavala se s godinama uzimanja - nakon 1 godine 54,3%, a kod žena koje su uzimale terapiju duže od 3 godine 57,7% (Tablica 4). Dobiveni rezultati slažu se s istraživanjem Hellanda i sur. iz 2019. Prva je studija koja je izvijestila da se nuspojava vaginalne suhoće značajno povećava s povećanjem koncentracije tamoksifena i njegovih metabolita u serumu. Naime, tamoksifen se nakuplja u fosfolipidnom dvosloju stanične membrane i na taj način može mijenjati integritet i funkciju što za posljedicu ima poremećaj u lubrikacijskoj funkciji vaginalnih epitelih stanica. U istoj je studiji prikazano da će žene koje su prijavile vaginalnu suhoću kao nuspojavu unutar prve godine od uzimanja tamoksifena vrlo vjerojatnije ranije prekinuti liječenje (Helland i sur. 2019).

Duljim uzimanjem terapije, nuspojava vaginalni iscjedak imala je manju učestalost; 51,8% žena koje su uzimale terapiju do 1 godine odgovorilo je da ima nuspojavu, a kod žena koje su na terapiji više od 3 godine taj je postotak bio manji – 36,5%. Kod više od 90% ispitanica nije bila prisutna nuspojava vaginalno krvarenje.

Tablica 4. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale tamoksifen na pitanja o promjenama reproduktivnog sustava ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=35) (%)	Od 1 do 3 godine (N=75) (%)	Više od 3 godine (N=52) (%)
<b>Imam vaginalni iscjedak</b>	18 (51,8)	33 (44)	19 (36,5)
<b>Imam vaginalni svrbež/iritaciju</b>	7 (20)	20 (26,7)	17 (32,7)
<b>Imam vaginalno krvarenje ili vaginalno točkasto krvarenje</b>	0 (0)	3 (4)	1 (1,9)
<b>Imam vaginalnu suhoću</b>	19 (54,3)	40 (53,3)	30 (57,7)

Najčešće nuspojave gastrointestinalnog sustava javljale su se sljedećom prevalencijom nadutost, proljev, povraćanje, od najčešće prema najmanje često (Tablica 5). Značajno povećanje tjelesne mase prijavilo je 60% pacijentica u skupini uzimanja terapije između 1 do 3 godine.

Više od 70% ispitanica koje su bile na terapiji godinu dana prijavilo je neuropsihološke promjene, razdražljivost 82,9% i nagle promjene raspoloženja 71,4% (Tablica 6). S godinama uzimanja terapije, razdražljivost i promjene raspoloženja su nuspojave čija se prevalencija smanjuje na 51,9% i 59,6%. Ovi podaci se slažu s istraživanjem u kojem su pratili petogodišnju prevalenciju depresije i anksioznosti kod žena koje su imale rani karcinom dojke. Rezultati studije pokazali su da se anksioznost i depresija smanjuju s oko 50% u prvoj godini na oko 15% u petoj, što je recipročno pridržavanju endokrine terapije tijekom istog razdoblja (Burgess C. i sur. 2005).

Tablica 5. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale tamoksifen na pitanja o nuspojavama GIT-a ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=35) (%)	Od 1 do 3 godine (N=75) (%)	Više od 3 godine (N=52) (%)
<b>Dobila sam na tjelesnoj težini</b>	17 (48,6)	45 (60)	29 (55,8)
<b>Osjećam se naduto</b>	24 (68,6)	41 (54,7)	28 (53,8)
<b>Imam epizode povraćanja</b>	1 (2,8)	3 (4)	3 (5,8)
<b>Imam proljev</b>	3 (8,6)	4 (5,3)	5 (9,6)

Tablica 6. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale tamoksifen na pitanja o neuropsihološkim nuspojavama ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=35) (%)	Od 1 do 3 godine (N=75) (%)	Više od 3 godine (N=52) (%)
<b>Osjećam se ošamućeno</b>	10 (28,6)	25 (33,3)	17 (32,7)
<b>Imam glavobolje</b>	11 (31,4)	33 (44)	24 (46,2)
<b>Imam nagle promjene raspoloženja</b>	25 (71,4)	46 (61,3)	31 (59,6)
<b>Razdražljiva sam</b>	29 (82,9)	48 (64)	27 (51,9)

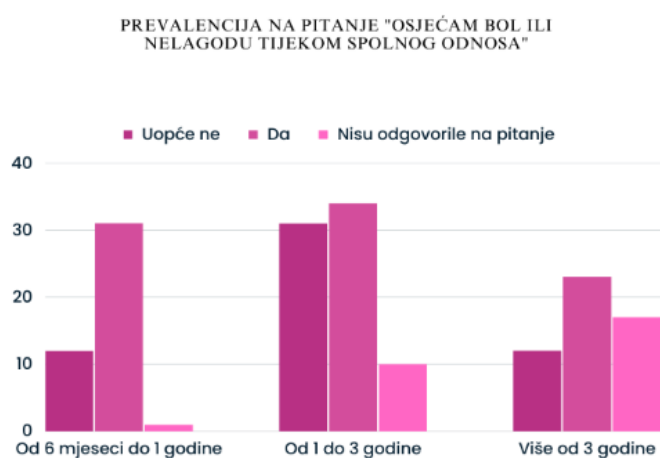
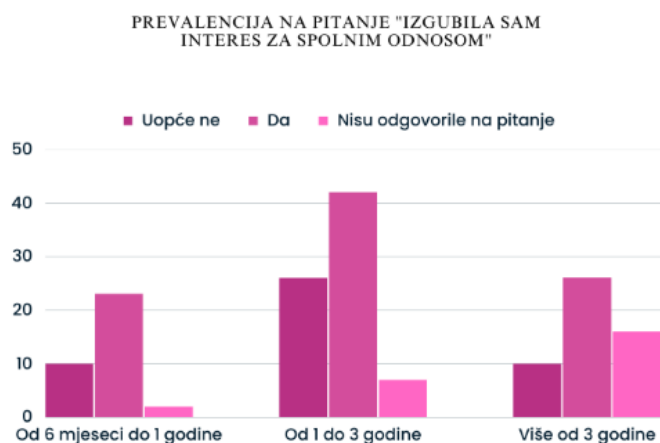
Prevalencija na pitanje „Bole me zglobovi“ rasla je s duljinom uzimanja terapije - više od 50% pacijentica imalo je izraženu nuspojavu unutar prve godine uzimanja dok je kod žena koje terapiju uzimaju više od 3 godine prevalencija bila veća od 70% (Tablica 7).

Tablica 7. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale tamoksifen na pitanje „Bole me zglobovi“ ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=35) (%)	Od 1 do 3 godine (N=75) (%)	Više od 3 godine (N=52) (%)
<b>Bol u zglobovima</b>	19 (54,3)	51 (68)	37 (71,2)

U istraživanju u kojem se ispitivala adherencija pacijentica na terapiji tamoksifenom zaključeno je da je 84% pacijentica bilo adherentno tijekom prve godine uzimanja terapije, ali da je ista smanjena za 50% nakon četiri godine uzastopne terapije (Hadji, 2010). Ovi se podaci mogu povezati s prevalencijom nuspojava koje su u visokom postotku prisutne kod pacijentica koje su terapiju uzimale više od 3 godine – navale vrućine (71,2%), vaginalna suhoća (57,7%), povećanje tjelesne mase (60%), bol u zglobovima (71,2%).

Prema bazi podataka Francuskog Nacionalnog sustava zdravstvenog osiguranja, 39,5% pacijentica prestalo je s uzimanjem terapije nakon 3 godine. Partridge i sur. iz SAD-a u svom su istraživanju dobili rezultate u kojima se adherencija nakon 4 godine uzimanja tamoksifena smanjila na 50%. Nadalje, u analizi koja se temelji na podacima zdravstvenog plana pokrajine New England, samo 27% pacijentica nastavilo je liječenje tamoksifenom ili aromataznim inhibitorom do kraja pete godine, a u retrospektivnom istraživanju Danilak et. al. dobiveni su rezultati u kojima je 22% pacijentica prekinulo terapiju unutar prve dvije godine od početka uzimanja (Hadji, 2013).



Slika 15. Dijagram prevelencije odgovora ispitanica koje su uzimale tamoksifen na pitanja „Izgubila sam interes za spolnim odnosom" i „Osjećam bol ili nelagodu tijekom spolnog odnosa" ovisno o duljini uzimanja terapije

Ukupno je 56% pacijentica iz skupine žena koje su terapiju uzimale do 3 godine prijavilo nuspojavu smanjen libido, a bol ili nelagodu tijekom spolnog odnosa iz iste skupine 45% ispitanica (Slika 15). Na ova dva pitanja najveći je postotak žena koje su odlučile ne odgovoriti.



Tablica 8. Učestalost endokrinih nuspojava ispitanica koje su bile na terapiji tamoksifenom u odnosu na duljinu uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=35) (%)	Od 1 do 3 godine (N=75) (%)	Više od 3 godine (N=52) (%)
<b>Imam navale vrućine</b>	25 (71,4)	60 (80)	37 (71,2)
<b>Bole me zglobovi</b>	19 (54,3)	51 (68)	37 (71,2)
<b>Imam noćno znojenje</b>	18 (51,4)	54 (72)	27 (51,9)
<b>Imam vaginalnu suhoću</b>	19 (54,3)	40 (53,3)	30 (57,7)
<b>Obljeva me hladan znoj</b>	18 (51,4)	42 (56)	30 (38,5)
<b>Dobila sam na tjelesnoj težini</b>	17 (48,6)	45 (60)	29 (55,8)
<b>Razdražljiva sam</b>	29 (82,9)	48 (64)	27 (51,9)
<b>Imam nagle promjene raspoloženja</b>	25 (71,4)	46 (61,3)	31 (59,6)
<b>Osjećam se naduto</b>	24 (68,6)	41 (54,7)	28 (53,8)
<b>Imam vaginalni iscjedak</b>	18 (51,8)	33 (44)	19 (36,5)
<b>Imam glavobolje</b>	11 (31,4)	33 (44)	24 (46,2)
<b>Osjećam se ošamućeno</b>	10 (28,6)	25 (33,3)	17 (32,7)
<b>Imam vaginalni svrbež/iritaciju</b>	7 (20)	20 (26,7)	17 (32,7)
<b>Imam proljev</b>	3 (8,6)	4 (5,3)	5 (9,6)
<b>Imam epizode povraćanja</b>	1 (2,8)	3 (4)	3 (5,8)
<b>Imam vaginalno krvarenje</b>	0 (0)	3 (4)	1 (1,9)

### 4.3 Analiza endokrinih simptoma ispitanica koje su uzimale aromatazne inhibitore

U odnosu na žene koje su u terapiji imale tamoksifen, kod žena koje su uzimale aromatazne inhibitore (anastrozol, letrozol, eksemestan) nuspojave krvožilnog sustava bile su postotno manje izražene te su s duljinom uzimanja terapije imale manju prevalenciju. Ipak, u prvoj godini uzimanja terapije 75% žena imalo je navale vrućine i 56,5 % noćno znojenje (Tablica 9).

Tablica 9. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale AI na pitanja o promjenama krvožilnog sustava ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=62) (%)	Od 1 do 3 godine (N=94) (%)	Više od 3 godine (N=82) (%)
<b>Imam navale vrućine</b>	47 (75,8)	63 (67)	45 (54,9)
<b>Obljeva me hladan znoj</b>	24 (38,7)	40 (42,3)	30 (36,6)
<b>Imam noćno znojenje</b>	35 (56,5)	45 (47,9)	32 (39)

Nuspojave vaginalni iscjedak i iritacija imale su učestalost manju od 20% neovisno o duljini uzimanja terapije, dok je na pitanje „ Imam vaginalno krvarenje" samo 2% ispitanica, koje su terapiju uzimale u periodu od 1 do 3 godine, odgovorilo pozitivno. Najveći intenzitet vaginalnih nuspojava imala je vaginalna suhoća, više od 50% (Tablica 10).

Tablica 10. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale AI na pitanja o promjenama reproduktivnog sustava ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=62) (%)	Od 1 do 3 godine (N=94) (%)	Više od 3 godine (N=82) (%)
<b>Imam vaginalni iscjedak</b>	10 (16,1)	13 (13,8)	12 (14,6)
<b>Imam vaginalni svrbež/iritaciju</b>	13 (21)	15 (16)	15 (18,3)
<b>Imam vaginalno krvarenje</b>	0 (0)	2 (2,1)	0 (0)
<b>Imam vaginalnu suhoću</b>	32 (51,6)	49 (52,1)	41 (50)

Antiestrogeno djelovanje aromataznih inhibitora najviše se povezuje s nuspojavama kao što su bol u zglobovima, osteoporoza, povećanje tjelesne mase, glavobolja, promjene raspoloženja i hiperkolesterolemija (Rosso, R i sur. 2023.). Tijekom svih godina uzimanja terapije, gotovo 80% ispitanica imalo je nuspojavu bol u zglobovima (Tablica 11). Ovakvi se rezultati slažu s rezultatima istraživanja u koje su bile uključene 622 pacijentice, od kojih je 30% prekinulo terapiju zbog nuspojava, pri čemu je najizraženija bila bol u zglobovima (Hadji, 2010).

Tablica 11. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale AI na pitanje „Bole me zglobovi” ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=62) (%)	Od 1 do 3 godine (N=94) (%)	Više od 3 godine (N=82) (%)
<b>Bol u zglobovima</b>	49 (79)	75 (79,8)	64 (78)

Duljim uzimanjem terapije, povećava se postotak žena koje su prijavile veću tjelesnu masu (Tablica 12). Nakon jedne godine uzimanja terapije, 38,7% žena prijavilo je povećanje tjelesne mase dok je kod žena koje su na terapiji između jedne godine i tri te više od tri godine prevalencija veća od 50%. Navedeni podaci slažu se s istraživanjem Camoriana i sur. u kojem su pratili srednju promjenu tjelesne težine 545 pacijentica nakon 60 tjedana primjene AEL – postmenopauzalne pacijentice dobile su na težini +3,6 kg, a žene u premenopauzi +5,9 kg

(Testini i sur. 2018). U odnosu na terapiju tamoksifenom, pokazalo se da liječenje aromataznim inhibitorima ima značajan utjecaj na lipidni status i metabolički poremećaj općenito (Redig i Munshi 2010).

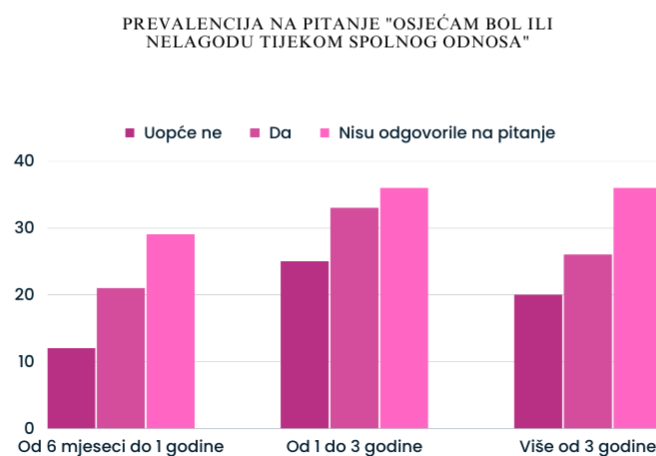
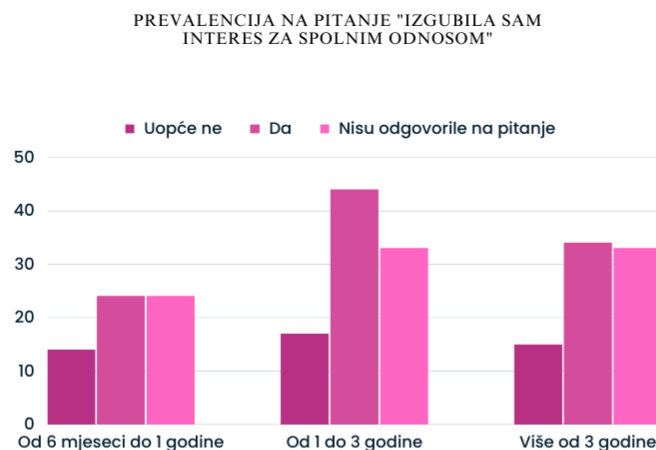
Od ostalih gastrointestinalnih nuspojava najveću prevalenciju ima nadutost, zatim proljev i povraćanje. Kao i kod žena koje su bile na terapiji tamoksifenom, učestalost nuspojava promjene raspoloženja, razdražljivost i glavobolja s godinama uzimanja terapije se smanjuju (Tablica 13). Najveća prevalencija je kod žena koje su u trenutku ispunjavanja upitnika bile na 1 do 3 godine; promjene raspoloženja 56,4%, razdražljivost 59,6%.

Tablica 12. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale AI na pitanja o nuspojavama GIT-a ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=62) (%)	Od 1 do 3 godine (N=94) (%)	Više od 3 godine (N=82) (%)
<b>Dobila sam na tjelesnoj težini</b>	24 (38,7)	49 (52,1)	43 (52,4)
<b>Osjećam se naduto</b>	26 (41,9)	40 (42,6)	37 (45,1)
<b>Imam epizode povraćanja</b>	3 (4,8)	11 (11,7)	2 (2,4)
<b>Imam proljev</b>	9 (14,5)	17 (18,1)	10 (12,2)

Tablica 13. Prevalencija odgovora ispitanica koje su uzimale AI na pitanja o neuropsihološkim nuspojavama ovisno o duljini uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=62) (%)	Od 1 do 3 godine (N=94) (%)	Više od 3 godine (N=82) (%)
<b>Osjećam se ošamućeno</b>	21 (33,8)	39 (41,5)	28 (34,1)
<b>Imam glavobolje</b>	21 (32,3)	40 (42,6)	29 (35,4)
<b>Imam nagle promjene raspoloženja</b>	33 (53,2)	53 (56,4)	40 (48,8)
<b>Razdražljiva sam</b>	33 (53,2)	56 (59,6)	44 (53,7)



Slika 16. Dijagram prevalencije odgovora ispitanica koje su uzimale AI na pitanja „Izgubila sam interes za spolnim odnosom“ i „Osjećam bol ili nelagodu tijekom spolnog odnosa“ ovisno o duljini uzimanja terapije

Kod žena na AI, smanjen libido prijavilo je 47% ispitanica koje su terapiju uzimale do 3 godine. Gotovo 40% pacijentica odbilo je odgovoriti na isto pitanje. Obzirom na dob pacijentica koje su ispunjavale upitnik, podatak o povećanju postotka žena koje nisu odgovorile na pitanje „Osjećam bol ili nelagodu tijekom spolnog odnosa“ nije iznenađujući; prema istraživanju Fallowielda i sur. iz 1999. žene navedene dobi su manje seksualno aktivne.

Kod žena koje su uzimale AI kao terapiju i to tijekom duljeg perioda, primijećene su pojačane seksualne nuspojave poput suženja ili stenoze rodnice, atrofije klitorisa, priraslica te skraćivanja vaginalnog kanala koje može biti uzrokovano gubitkom kolagena, glikogena i ostalih proteina u hipoestrogenom urogenitalnom epitelu.

Također se pokazalo kako pacijenti neće započeti razgovor o seksualnom životu, ali žele o tome razgovarati sa zdravstvenim djelatnicima. Ukoliko djelatnici zanemare razgovor o seksualnim problemima, često će ostati nespomenuti (Goldfarb S., 2015).

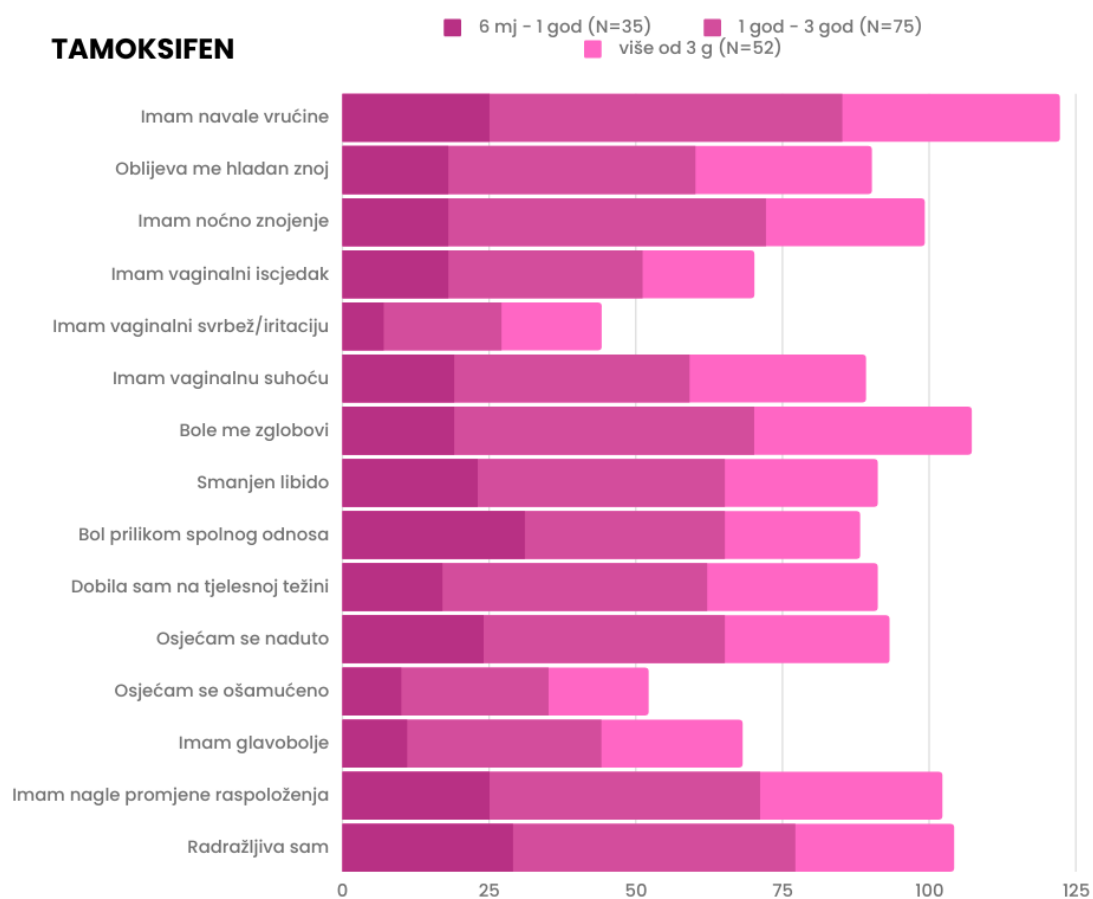
ATAC istraživanje pokazuje značajno pojačanje vaginalne suhoće, dispareunije i smanjenog libida kod žena na terapiji AI u odnosu na žene na terapiji tamoksifenom.

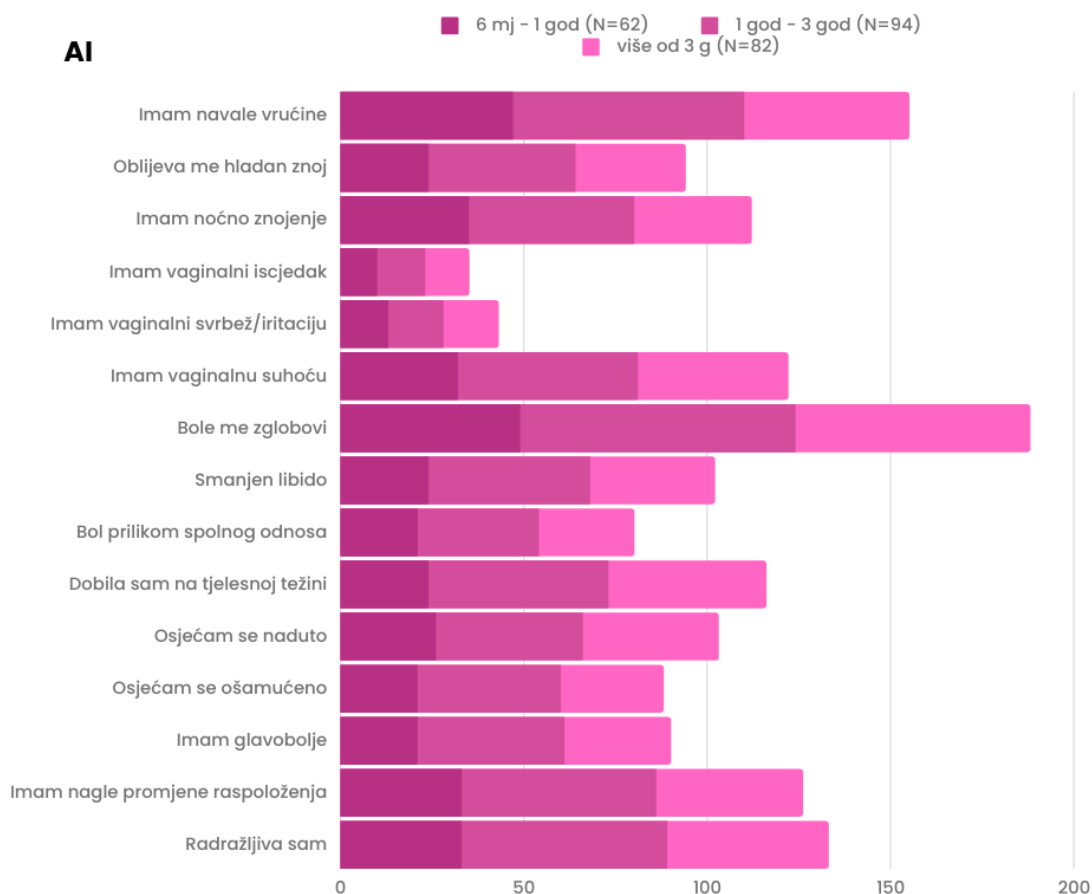
Studija Morales i sur. usporedila je akutne efekte uzimanja tamoksifena i treće generacije AI (letrozol) na simptome menopauze. Incidencija dispareunije značajno je veći nakon tri mjeseca kod žena na terapiji AI u odnosu na žene na terapiji tamoksifenom (Mok K. i sur., 2008).

Tablica 14. Učestalost endokrinih nuspojava ispitanica koje su bile na terapiji aromataznim inhibitorima u odnosu na duljinu uzimanja terapije

	Od 6 mjeseci do 1 godine ( N=62) (%)	Od 1 do 3 godine (N=94) (%)	Više od 3 godine (N=82) (%)
<b>Bole me zglobovi</b>	49 (79)	75 (79,8)	64 (78)
<b>Imam navale vrućine</b>	47 (75,8)	63 (67)	45 (54,9)
<b>Imam vaginalnu suhoću</b>	32 (51,6)	49 (52,1)	41 (50)
<b>Imam noćno znojenje</b>	35 (56,5)	45 (47,9)	32 (39)
<b>Razdražljiva sam</b>	33 (53,2)	56 (59,6)	44 (53,7)
<b>Imam nagle promjene raspoloženja</b>	33 (53,2)	53 (56,4)	40 (48,8)
<b>Dobila sam na tjelesnoj težini</b>	24 (38,7)	49 (52,1)	43 (52,4)
<b>Osjećam se naduto</b>	26 (41,9)	40 (42,6)	37 (45,1)
<b>Obljeva me hladan znoj</b>	24 (38,7)	40 (42,3)	30 (36,6)
<b>Imam glavobolje</b>	21 (32,3)	40 (42,6)	29 (35,4)
<b>Osjećam se ošamućeno</b>	21 (33,8)	39 (41,5)	28 (34,1)

<b>Imam vaginalni svrbež/iritaciju</b>	13 (21)	15 (16)	15 (18,3)
<b>Imam proljev</b>	9 (14,5)	17 (18,1)	10 (12,2)
<b>Imam vaginalni iscjedak</b>	10 (16,1)	13 (13,8)	12 (14,6)
<b>Imam epizode povraćanja</b>	3 (4,8)	11 (11,7)	2 (2,4)
<b>Imam vaginalno krvarenje</b>	0 (0)	2 (2,1)	0 (0)





Slika 17. Dijagram odgovora o pojedinoj endokrinnoj nuspojavi u FACT-ES upitniku prema korištenim lijekovima i duljini uzimanja AET

Kod žena na tamoksifenu najveću prevalenciju imaju krvožilne nuspojave s tim da je nuspojava „Navala vrućine“ najizraženija kod svih pacijentica. Proporcionalno s godinama uzimanja tamoksifena raste učestalost nuspojave vaginalna suhoća i bol u zglobovima. Od ostalih krvožilnih nuspojave, vaginalni iscjedak ima veću učestalost kod žena na tamoksifenu dok je vaginalni svrbež manje izražena nuspojava kod svih ispitanica.

S druge strane, žene na terapiji aromataznim inhibitorima nuspojavu bol u zglobovima imaju zastupljenu u istoj mjeri neovisno o duljini uzimanja terapije, ali nuspojava „Navala vrućine“ s godinama uzimanja ima manju učestalost. Više od pola ispitanica koje su uzimale i tamoksifen i aromatazne inhibitore, neovisno o duljini uzimanja terapije, imale su izražene nuspojave „Razdražljivost“ i „Nagle promjene raspoloženja“. Također, povećanje tjelesne težine bilo je izraženo kod svih pacijentica.



## 5. ZAKLJUČAK

- Ispitanice na tamoksifenu imale su veću prevalenciju krvožilnih nuspojava i to je nuspojava „Navala vrućine“ bila najizraženija kod svih pacijentica neovisno o duljini uzimanja terapije. Uz krvožilne nuspojave, kod ispitanica na tamoksifenu, prevalencija nuspojave vaginalna suhoća i bol u zglobovima povećavala se s godinama uzimanja terapije.
- Prema rezultatima istraživanja, ispitanice koje su bile na AI imale su izraženiju nuspojavu bol u zglobovima od samog početka uzimanja terapije. U odnosu na pacijentice koje su bile na tamoksifenu, kod pacijentica na AI nuspojava navala vrućine imala je manju učestalost nakon duljeg uzimanja terapije (više od 3 godine).
- Identificiranje nuspojava čija je prevalencija različita tijekom godina uzimanja adjuvantne endokrine terapije bitan je faktor koji može utjecati na adherenciju pacijentica. Ukoliko se provede detaljna analiza prošlih i budućih uzimanja terapije kroz godine, pacijentima će se moći bolje objasniti očekivane nuspojave uzimanja terapije u određenoj fazi, odnosno godini uzimanja iste. Ovakvim se pristupom unaprjeđuje komunikacija zdravstvenog djelatnika i pacijenta te se, s obzirom na saznanje kako će i kakve potencijalne nuspojave slijediti, očekuje spremnost na iste, a posljedično i povećanje adherencije koje doprinosi smanjenom riziku od recidiva raka.

## 6. LITERATURA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunost na tumore. U: Stanična i molekularna imunologija, 8.izd. (Batinić D, Lukinović-Škudar V), Zagreb, Medicinska naklada, 2018, 383-397.
2. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer*. 2000 Oct;36(15):1938-43
3. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
4. Augereau, P., Patsouris, A., Bourbouloux, E., Gourmelon, C., Abadie Lacourtoisie, S., Berton Rigaud, D., Soulié, P., Frenel, J. S., & Campone, M. (2017). Hormonoresistance in advanced breast cancer: a new revolution in endocrine therapy. *Therapeutic advances in medical oncology*, 9(5), 335–346
5. Bojić M. Predavanja iz kolegija Biokemija lijekova, Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2020./2021.
6. Bolton JL, Thatcher GR. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. *Chem Res Toxicol*. 2008 Jan;21(1):93-101
7. Breast Cancer Facts and Figures 2022-2024, <https://www.cancer.org> PDF, pristupljeno 31.5.2023
8. Brian E. Henderson, Heather Spencer Feigelson, Hormonal carcinogenesis, *Carcinogenesis*, Volume 21, Issue 3, March 2000, Pages 427–433
9. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ*. 2005 Mar 26
10. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*, 2019, 37(5), 423-38
11. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org) (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(8), 1194–1220

12. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, Andrykowski M. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncol Nurs Forum*, 2002, 29, E16–E25.
13. Chemoterapy for breast cancer <https://www.cancer.org>
14. Clarke RB. Human breast cell proliferation and its relationship to steroid receptor expression. *Climacteric*. 2004 Jun;7(2):129-37
15. Cronin-Fenton DP, Damkier P, Lash TL. Metabolism and transport of tamoxifen in relation to its effectiveness: new perspectives on an ongoing controversy. *Future Oncol*. 2014 Jan;10(1):107-22
16. Čufer, T. (2001). 'Rak dojke', *Medicus*, 10(2\_Maligni tumori), str. 173-178. Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/19347> (Datum pristupa: 31.05.2023.)
17. Davidson Nancy E, Yager James D. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2006
18. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 Jul-Aug
19. Fernandez-Lazaro, C.I., García-González, J.M., Adams, D.P. *et al.* Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract* **20**, 132 (2019)
20. Food and Drug Administration, Eksemestan <https://www.fda.gov/>
21. 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 Feb;138(1):185-91.
22. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Estrogen Hormone Biology. *Curr Top Dev Biol*. 2017; 125:109-146
23. Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, Dixon JM, Bhatnagar AS. The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003 Oct
24. Helland T, Hagen KB, Haugstøyl ME, Kvaløy JT, Lunde S, Lode K, Lind RA, Gripsrud BH, Jonsdottir K, Gjerde J, Bifulco E, Hustad S, Jonassen J, Aas T, Lende TH, Lien EA, Janssen EAM, Sjøiland H, Mellgren G. Drug monitoring of tamoxifen metabolites predicts vaginal dryness and verifies a low discontinuation rate from the Norwegian Prescription Database. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug;177(1):185-195.
25. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

26. Hugh, J., Hanson, J., Cheang, M.C., et al. (2009) Breast Cancer Subtypes and Response to Docetaxel in Node-Positive Breast Cancer: Use of an Immunohistochemical Definition in the bcirg 001 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 1168-1176
27. Humphries B, Collins S, Guillaumie L, Lemieux J, Dionne A, Provencher L, Moisan J and Lauzier S 2018 Women's Beliefs on Early Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Theory-Based Qualitative Study to Guide the Development of Community Pharmacist Interventions *Pharmacy*
28. I. Belac Lovasić i sur. 2022; Kliničke smjernice za invazivni rak dojke godište 144; 295–305 *Liječnički vjesnik 2022*
29. Ignatiadis, M., Sotiriou, C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 10, 494–506 (2013)
30. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015
31. Katherine R. Walter, Justin M. Balko, Christy R. Hagan. (2020) Progesterone receptor promotes degradation of STAT2 to inhibit the interferon response in breast cancer. *OncoImmunology* 9:1
32. Katja Krauss, Elmar Stickeler; Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *Breast Care* 21 August 2020; 15 (4): 337–346
33. Katzung Bertram G, *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb, Medicinska naklada, 2020, str. 955.-971.
34. Kopans DB. Breast imaging. Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business, 2007, 7-121; 199-219.
35. Kopjar, N., et al. (2010). 'Antineoplastični lijekovi kao čimbenik rizika u radnom okolišu: mehanizmi djelovanja na razini stanice i pregled metoda za otkrivanje njihovih genotoksičnih učinaka', *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 61(1), str. 121-145.
36. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SM. Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Curr Med Chem.* 2013;20(5):596-604
37. Margaritoni M. *Rak dojke*. 1. izd. Školska knjiga, Zagreb, 1993.
38. Miller WR, Anderson TJ, Evans DB, Krause A, Hampton G, Dixon JM. An integrated view of aromatase and its inhibition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 Sep;86(3-5):413-21
39. Moon Z, Moss-Morris R, Hunter MS, Hughes LD. More than just side-effects: The role of clinical and psychosocial factors in non-adherence to tamoxifen. *Br J Health Psychol.* 2017 Nov

40. Odjel za programe probira raka dojka, Nacionalni program za prevenciju <https://www.hzjz.hr> posjećeno 31.5.2023.
41. Osborne CK, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol*, 2005, 23, 1616-22
42. Peyman Hadji, Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 73, Issue 2, 2010, 156-166.
43. Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, 51, 55-67.
44. Puzstai L, Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential. *The Oncologist*, (2006), 11(8), 868-869
45. Rak dojke – radioterapija <https://www.onkologija.hr>
46. Reinbolt, R. E., Mangini, N., Hill, J. L., Levine, L. B., Dempsey, J. L., Singaravelu, J., Koehler, K. A., Talley, A., & Lustberg, M. B. (2015). Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Seminars in oncology nursing*, 31(2), 146–155
47. Rendić S. Biotransformacija ksenobiotika- metabolizam, biološki učinci interakcije lijekova, ostalih ksenobiotika i endobiotičkih tvari, 2016, str. 36-157.
48. Richard J. Santen, Wei Yue, Ji-Ping Wang, Estrogen metabolites and breast cancer, *Steroids*, Volume 99, Part A, 2015, 61-66.
49. Rosso, R.; D’Alonzo, M.; Bounous, V.E.; Actis, S.; Cipullo, I.; Salerno, E.; Biglia, N. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. *Curr. Oncol.* 2023, 30, 1461-1472
50. Rowan T. Chlebowski, Jisang Kim, Reina Haque; Adherence to Endocrine Therapy in Breast Cancer Adjuvant and Prevention Settings. *Cancer Prev Res (Phila)* 1 April 2014
51. Ruddon RW. *Cancer biology*. Oxford University Press, Inc., 2007.
52. Ruggiero RJ, Likis FE. Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. *J Midwifery Womens Health*. 2002,130-138
53. Ruggiero, R. (2002). Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. *Journal of Midwifery & Women’s Health*, 47(3), 130–138.
54. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology*, 2010, 23, S60-S64.

55. Schulz WA. Molecular Biology of Human Cancers,, an advanced student's textbook, 2005, 1-23.
56. Smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava HLZ-a <http://www.svezanju.hr>
57. Što je rak? <https://www.onkologija.hr>; pristupljeno 31.5.2023
58. Strasser-Weippl, K., & Goss, P. E. (2005). Advances in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(8), 1751–1759
59. Stuart-Harris R, Davis A. Optimal Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer. *Women's Health*. 2010;6(3):383-398
60. Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Moriya T, Ito K, Ohuchi N, Sasano H. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Dec
61. Tremont A, Lu J, Cole JT. Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Updated Review. *Ochsner J*. 2017 Winter;17(4):405-411
62. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2020
63. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology*, 2012, 23, x207-x210.
64. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M., Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija-Medicinska naklada*, 2013.
65. Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321(3), 288–300
66. World Cancer Day 2021: Breast cancer overtakes lung cancer in terms of number of new cancer cases worldwide <https://www.iarc.who.int>
67. Yanagawa, M., Ikemot, K., Kawauchi, S., Furuya, T., Yamamoto, S., Oka, M., ... Sasaki, K. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype. *BMC Research Notes*, (2012), 5(1), 376, 1-2
68. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije, *Prevenција raka*, 2020., <https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevencija-raka/1321>, pristupljeno 31.5.2023.
69. Goldfarb S. Endocrine therapy and its effect on sexual function. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e575-81.

- 70.** Mok K., Juraskova I., Friedlander M.,(2008) The impact of aromatase inhibitors on sexual functioning: Current knowledge and future research directions. *The Breast*, Volume 17, 436-440

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Karcinom dojke najčešće je dijagnosticirani karcinom kod žena, a 70% dijagnoza čini hormonski ovisan tip. Visoka stopa preživljavanja posljedica je učinkovitog endokrinog liječenja koje obuhvaća aromatazne inhibitore (anastrozol, letrozol i eksemestan) i tamoksifen. Primjena AET pokazuje brojne koristi, ali dugotrajno uzimanje terapije (od 5 do 10 godina) uzrokuje i brojne nuspojave koje utječu na kvalitetu života, pa navedeno doprinosi i slabijoj adherenciji.

Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati vrstu i učestalost nuspojava uzrokovanih AET-om u ovisnosti o duljini trajanja terapije s ciljem unaprjeđenja pristupa liječenju i poboljšanja adherencije. Istraživanje se provodilo u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb od rujna do studenog 2021. godine. Ispitano je 419 punoljetnih pacijentica, prosječne starosti 57 godina, oboljelih od hormonski ovisnog karcinoma dojke stadija 0-III koje se liječe antiestrogenskom terapijom duže od 3 mjeseca.

U prvom dijelu upitnika prikupljeni su sociodemografski i klinički podaci dok je drugi dio upitnika Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) korišten za ispitivanje učestalosti i vrste endokrinih nuspojava.

Ispitivanje je pokazalo da pacijentice na terapiji tamoksifenom imaju veću zastupljenost krvožilnih nuspojava. Prevalencija nuspojave navala vrućine bila je najveća kod svih ispitanica neovisno o duljini uzimanja terapije tamoksifena (više od 70%).

Kod pacijentica na terapiji AI s duljinom uzimanja terapije opada učestalost nuspojave navala vrućine, dok je nuspojava bol u zglobovima najviše izražena neovisno o duljini uzimanja terapije (80%).

Istraživanje ovog tipa prvi je put provedeno na pacijenticama oboljelim od hormonski ovisnog karcinoma dojke u Hrvatskoj te doprinosi boljem razumijevanju čimbenika koji mogu utjecati na adherenciju. Na pozitivan stav pacijentica prema terapiji utječe njihov odnos sa zdravstvenim djelatnikom, stoga je potrebno izgraditi povjerenje koje će utjecati na obostranu informiranost o ishodima terapije, ali i očekivanim nuspojavama.



Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women, and 70% of diagnoses are the hormone-dependent type. The high survival rate is a result of effective endocrine treatment that includes aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole and exemestane) and tamoxifen. The use of AET shows numerous benefits, but patient adherence is not satisfactory. Long-term use of therapy (from 5 to 10 years) also causes numerous side effects that influence the quality of life, so these are considered factors of poor adherence.

The aim of this thesis was to examine the type and frequency of side effects caused by AET depending on duration of therapy with aim of improving treatment access and adherence. The research was conducted at Clinical Hospital Center (KBC) Zagreb from September to November 2021. Patients were of adult age, average of 57 years, with hormone-dependent breast cancer stage 0-III who are treated with anti-estrogen therapy for more than 3 months.

First part of the questionnaire collected sociodemographic and clinical data, while the second part of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) questionnaire was used to examine the frequency and type of endocrine side effects.

The study showed that patients on tamoxifen therapy have a higher prevalence of vascular side effects. The prevalence of the side effect hot flushes was the highest among all subjects regardless of the length of the therapy (more than 70%).

In patients on AI therapy, the frequency of the side effect hot flushes decreases with the duration of therapy, while the side effect pain in the joints is the most frequent, regardless of the length of therapy (80%).

Research of this type was conducted for the first time on patients with hormone-dependent breast cancer in Croatia and contributes to a better understanding of factors that can improve adherence. Positive attitude of patients towards therapy is influenced by their relationship with the healthcare professional, therefore it is necessary to build trust that will result with mutual information about the outcomes of the therapy, as well as its expected side effects.

## 8. PRILOZI

### 8.1. Informirani pristanak

#### INFORMIRANI PRISTANAK

Identifikacijski broj mjesta istraživanja  
ispitanice

--	--

Identifikacijski broj

--	--	--	--	--

#### 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 medicinskih povijesti

## 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. FACT-ES upitnik – hrvatska verzija

##### DODATNA PITANJA

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

		Uopće ne	Malo	Donek le	Prilič no	Jako puno
ES1	Imam navale vrućine.	1	2	3	4	5
ES2	Oblijeva me hladan znoj.	1	2	3	4	5
ES3	Imam noćno znojenje.	1	2	3	4	5
ES4	Imam vaginalni iscjedak.	1	2	3	4	5
ES5	Imam vaginalni svrbež/iritaciju.	1	2	3	4	5
ES6	Imam vaginalno krvarenje ili vaginalno točkasto krvarenje.	1	2	3	4	5
ES7	Imam vaginalnu suhoću.	1	2	3	4	5

ES8	Osjećam bol ili nelagodu tijekom spolnog odnosa.	1	2	3	4	5
ES9	Izgubila sam interes za spolnim odnosom.	1	2	3	4	5
ES10	Dobila sam na tjelesnoj težini.	1	2	3	4	5
An9	Osjećam se ošamućeno (vrti mi se).	1	2	3	4	5
O2	Imam epizode povraćanja.	1	2	3	4	5
C5	Imam proljev.	1	2	3	4	5
An10	Imam glavobolje.	1	2	3	4	5
		<b>Uopće ne</b>	<b>Malo</b>	<b>Donek le</b>	<b>Prilič no</b>	<b>Jako puno</b>
Tax1	Osjećam se naduto.	1	2	3	4	5
ES11	Imam osjetljive/bolne dojke.	1	2	3	4	5
ES12	Imam nagle promjene raspoloženja.	1	2	3	4	5
ES13	Razdražljiva sam.	1	2	3	4	5
BRM1	Bole me zglobovi.	1	2	3	4	5

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

Diplomski rad

**POVEZANOST VRSTE I UČESTALOSTI NUSPOJAVA UZROKOVANIH  
ADJUVANTNOM ENDOKRINOM TERAPIJOM I DULJINE TRAJANJA TERAPIJE  
U PACIJENTICA KOJE SU PREBOLJELE HORMONSKI OVISAN KARCINOM  
DOJKE**

**Ivana Vrdoljak**

**SAŽETAK**

Karcinom dojke najčešće je dijagnosticirani karcinom kod žena, a 70% dijagnoza čini hormonski ovisan tip. Visoka stopa preživljavanja posljedica je učinkovitog endokrinog liječenja koje obuhvaća aromatazne inhibitore (anastrozol, letrozol i eksemestan) i tamoksifen. Primjena AET pokazuje brojne koristi, ali dugotrajno uzimanje terapije (od 5 do 10 godina) uzrokuje i brojne nuspojave koje utječu na kvalitetu života, pa navedeno doprinosi i slabijoj adherenciji. Cilj ovog diplomskog rada bio je ispitati vrstu i učestalost nuspojava uzrokovanih AET-om u ovisnosti o duljini trajanja terapije s ciljem unaprjeđenja pristupa liječenju i poboljšanja adherencije. Istraživanje se provodilo u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb od rujna do studenog 2021. godine. Ispitano je 419 punoljetnih pacijentica, prosječne starosti 57 godina, oboljelih od hormonski ovisnog karcinoma dojke stadija 0-III koje se liječe antiestrogenskom terapijom duže od 3 mjeseca. U prvom dijelu upitnika prikupljeni su sociodemografski i klinički podaci dok je drugi dio upitnika Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) korišten za ispitivanje učestalosti i vrste endokrinih nuspojava. Ispitivanje je pokazalo da pacijentice na terapiji tamoksifenom imaju veću zastupljenost krvožilnih nuspojava. Prevalencija nuspojave navala vrućine bila je najveća kod svih ispitanica neovisno o duljini uzimanja terapije tamoksifena (više od 70%). Kod pacijentica na terapiji AI s duljinom uzimanja terapije opada učestalost nuspojave navala vrućine, dok je nuspojava bol u zglobovima najviše izražena neovisno o duljini uzimanja terapije (80%). Istraživanje ovog tipa prvi je put provedeno na pacijenticama oboljelim od hormonski ovisnog karcinoma dojke u Hrvatskoj te doprinosi boljem razumijevanju čimbenika koji mogu utjecati na adherenciju. Na pozitivan stav pacijentica prema terapiji utječe njihov odnos sa zdravstvenim djelatnikom, stoga je potrebno izgraditi povjerenje koje će utjecati na obostranu informiranost o ishodima terapije, ali i očekivanim nuspojavama.

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

Rad sadrži: 61 stranica, 17 grafičkih prikaza, 14 tablica i 70 literaturnih navoda.  
Izvornik je na hrvatskom jeziku.

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

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

Ocjenjivači: **Dr. Sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*  
**Doc. Dr. Sc. Tajana Silovski**, *vanjski suradnik Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*  
**Dr. Sc. Andrea Brajković**, *asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: Srpanj 2023

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### **RELATIONSHIP OF THE TYPE AND FREQUENCY OF SIDE EFFECTS CAUSED BY ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY AND DURATION OF THE THERAPY IN PATIENTS WHO WERE TREATED FOR HORMONE DEPENDENT BREAST CANCER**

**Ivana Vrdoljak**

#### **SUMMARY**

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women, and 70% of diagnoses are the hormone-dependent type. The high survival rate is a result of effective endocrine treatment that includes aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole and exemestane) and tamoxifen. The use of AET shows numerous benefits, but patient adherence is not satisfactory. Long-term use of therapy (from 5 to 10 years) also causes numerous side effects that influence the quality of life, so these are considered factors of poor adherence. The aim of this thesis was to examine the type and frequency of side effects caused by AET depending on duration of therapy with aim of improving treatment access and adherence. The research was conducted at Clinical Hospital Center (KBC) Zagreb from September to November 2021. Patients were of adult age, average of 57 years, with hormone-dependent breast cancer stage 0-III who are treated with anti-estrogen therapy for more than 3 months. First part of the questionnaire collected sociodemographic and clinical data, while the second part of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptoms (FACT-ES) questionnaire was used to examine the frequency and type of endocrine side effects. The study showed that patients on tamoxifen therapy have a higher prevalence of vascular side effects. The prevalence of the side effect hot flushes was the highest among all subjects regardless of the length of the therapy (more than 70%). In patients on AI therapy, the frequency of the side effect hot flushes decreases with the duration of therapy, while the side effect pain in the joints is the most frequent, regardless of the length of therapy (80%). Research of this type was conducted for the first time on patients with hormone-dependent breast cancer in Croatia and contributes to a better understanding of factors that can improve adherence. Positive attitude of patients towards therapy is influenced by their relationship with the healthcare professional, therefore it is necessary to build trust that will result with mutual information about the outcomes of the therapy, as well as its expected side effects.

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

Thesis includes: 61 pages, 17 figures, 14 tables and 70 references.

Original is in Croatian language.

Keywords: Hormone dependent breast cancer, side effects, endocrine therapy

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

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Tajana Silovski, Ph.D.** *External associate*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Andrea Brajković, Ph.D.** *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2023