

# Dodaci prehrani u žena koje su preboljele hormonski ovisan karcinom dojke

---

**Mašinović, Amela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:245660>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Amela Mašinović**

**Dodaci prehrani u žena 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 Klinička farmacija s farmakoterapijom, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo i doc. dr. sc. Tajane Silovski, dr. med. spec. interne medicine, uži spec. internističke onkologije.

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na ukazanoj prilici i stručnom vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojoj majci što mi je omogućila da postanem ovo što jesam.*

*I hvala sebi što nisam odustala!*

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Dodaci prehrani .....	1
1.2. Dodaci prehrani i rak .....	1
1.2.1. Multivitaminski pripravci i minerali.....	2
1.2.2. Antioksidansi i minerali.....	2
1.2.3. Antioksidansi i kemoterapija .....	4
1.2.4. Vitamin D .....	4
1.2.5. Nezasićene masne kiseline.....	5
1.3. Definicija raka.....	6
1.3.3. Klasifikacija raka dojke.....	7
1.3.4. Dijagnostika raka dojke.....	9
1.4. Rizični faktori.....	12
1.4.3. Dob.....	12
1.4.4. Obiteljska povijest bolesti.....	12
1.4.5. Reproductivni faktori .....	13
1.4.6. Estrogen.....	13
1.4.7. Životni stil .....	14
1.5. Epidemiologija .....	15
1.6. Terapija raka dojke .....	15
1.6.3. Lokalna terapija .....	16
1.6.4. Sistemska terapija .....	18
2. Obrazloženje teme.....	20
3. Materijali i metode .....	21
3.2. Uključni kriteriji.....	21
3.3. Prikupljanje podataka.....	22
3.4. Validirani instrumenti.....	22
3.5. Obrada podataka .....	22
4. Rezultati i rasprava .....	23
4.2. Opće karakteristike ispitanica.....	23
4.3. Analiza primjenjivanih dodataka prehrani .....	30
5. Zaključak .....	41
6. Literatura .....	42
7. Sažetak.....	52
8. Prilozi.....	53
8.1. Prilog 1 – Informirani pristanak.....	53
8.2. Prilog 2 – Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podatak.....	55

<b>9. Temeljna dokumentacijska kartica .....</b>	<b>56</b>
--	-----------

## **1. Uvod**

### **1.1. Dodaci prehrani**

Ministarstvo zdravstva definira dodatke prehrani kao hranu čija je uloga dopuniti svakodnevnu prehranu, a predstavlja koncentrirane izvore hranjivih tvari ili druge tvari prehrambenog ili fiziološkog učinka, pojedinačne ili u kombinaciji, na tržištu u doziranom obliku (kapsule, pastile tablete, pilule i sl., vrećice praha, ampule tekućine, bočice na kapaljku te slični oblici tekućine i praha) te pripravke proizvedene iz koncentriranih izvora hranjivih tvari (vitamini i minerali) ili drugih tvari s hranjivim i fiziološkim učinkom ([www.zdravstvo.gov.hr](http://www.zdravstvo.gov.hr)).

Izvorno, dodaci prehrani primjenjivani su u cilju nadoknađivanja esencijalnih mikronutrijenata u svakodnevnoj prehrani, najčešće u svrhu unaprjeđivanja ili održavanja zdravlja. Dok su u većini europskih zemalja smjernice usmjerene prema uravnoteženoj prehrani kao glavnom izvoru svih nutrijenata potrebnih za održavanje zdravlja, zbog današnjeg načina života mnogi ne mogu održavati takav način hranjenja. Projektom European Registries for Rare Endocrine Conditions (EURRECA) utvrđen je nedovoljan unos vitamina C, vitamina D, folne kiseline, kalcija, selena i joda. Zbog toga se javlja snažan interes za dodatke prehrani s funkcionalnim i/ili preventivnim karakteristikama sastavnica te je iz tog razloga prisutan značajan rast tržišta dodataka prehrani. U svijetu, primjena dodataka prehrani značajno varira. Primjerice, 43%, odnosno 59% odrasle populacije Njemačke i Danske svakodnevno primjenjuje dodatke prehrani, dok taj udio u Irskoj i Španjolskoj znatno manji, 23% i 9%, za svaki posebno ([www.eufic.org](http://www.eufic.org)).

Prethodne studije su pokazale da je primjena dodataka prehrani učestalija u odraslih osoba koje boluju od neke vrste karcinoma te onih s nezaraznim kroničnim bolestima u odnosu na zdrave odrasle pojedince. Međutim prisutno je podijeljeno mišljenje o stvarnoj ulozi dodataka prehrani u prevenciji, odnosno smanjenju progresije kroničnih bolesti. Neki su stručnjaci iskazali zabrinutost zbog mogućih interakcija prilikom istovremene primjene pojedinih dodataka prehrani i lijekova koji se koriste za liječenje kroničnih bolesti, posebno karcinoma. Prema podacima iz National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) baze podataka, primjena dodataka prehrani je u porastu od 70-ih godina prošlog stoljeća (Bailey i sur., 2010). Studija Prospective Epidemiological Research Studies in Iran (PERSIAN) koja se provodila u Iranu u periodu od 2014. do 2017. godine, pokazala je da je primjena dodataka prehrani učestalija u žena, starije životne dobi i višeg stupnja obrazovanja (Mahdavi-Roshan i sur., 2021).

### **1.2. Dodaci prehrani i rak**

Pacijenti koji boluju od raka mogu doživljavati dodatke prehrani kao sredstva za suzbijanje raka i toksičnosti terapije te su široko primjenjivana sredstva u toj populaciji (Gröber i sur., 2016). Ovisno o dobi i spolu te vrsti zloćudne bolesti, 30-90% pacijenata obogaćuje svoju svakodnevnu prehranu antioksidansima i imunomodulatornim mikronutrijentima kao što su selen, vitamin C i vitamin D, vrlo često bez liječničke konzultacije (Gröber i sur., 2010). S onkološkog stajališta postoji opravdana zabrinutost da dodaci prehrani mogu smanjiti učinkovitost kemoterapije i radioterapije. Međutim, novije studije pružaju sve više dokaza da je bolja podnošljivost terapije i suradljivost pacijenta (s nižom stopom prekida liječenja) kad se mikronutrijenti, poput selena, pažljivo dodaju pacijentovoj redovitoj terapiji. Savjeti o primjeni dodataka prehrani trebaju biti individualizirani i provjereni, a najbolje ih je potražiti od odgovornog liječnika (Gröber i sur., 2016).

### **1.2.1. Multivitaminski pripravci i minerali**

Nema mnogo studija koje su procjenjivale učinak multivitamina na toksičnost i preživljenje nakon postavljanja dijagnoze raka. Analizom podataka dobivenih od skupine oboljelih od raka debelog crijeva i dojke, gdje je 50-72% pacijenata samostalno primjenjivalo multivitamine, nisu opaženi niti korisni niti štetni učinci multivitaminskih pripravaka na toksičnost ili preživljenje (Harvie, 2014).

U periodu od ožujka do listopada 2012. godine, provedena je meta-analiza randomiziranih kontroliranih istraživanja u okviru koje je bilo uključeno ukupno 21 studija s pripadajućih 91074 pacijenata i 8794 umrlih. Rezultati su pokazali da suplementacija multivitaminskim pripravcima i mineralima nema značajnog učinka na ukupnu smrtnost niti na smrtnost uzrokovanu rakom (Macpherson i sur., 2013).

Dva velika randomizirana kontrolirana istraživanja pokazala su dokaze o smanjenoj incidenciji raka među muškarcima koji su svakodnevno uzimali multivitamine u odnosu na placebo. Mogući razlog učinkovitosti suplementacije kod muškaraca pokazan ovim ispitivanjima leži u činjenici da se istom postiže odgovarajući unos hranjivih tvari koji je u njihovoj svakodnevnoj prehrani bio nedovoljan. No ipak, nema dovoljno dokaza niti službenih preporuka za korištenje odgovarajućih doza multivitaminskih pripravaka i minerala u pacijenata s dijagnozom raka (Harvie, 2014).

### **1.2.2. Antioksidansi i minerali**

Antioksidansi mogu imati ulogu u primarnoj prevenciji raka smanjenjem oksidativnog oštećenja molekule DNA. Međutim, isti učinak antioksidansa može se očekivati i prilikom primjene radioaktivnog zračenja i kemoterapije, sredstava koja svoja djelovanja ostvaruju isključivo putem proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva i indukcijom apoptoze. Primjena prehranbenih antioksidansa bez istovremene potrebe za radioterapijom ili kemoterapijom može imati učinak na inhibiciju rasta stanica raka bez djelovanja na rast normalnih stanica. Međutim, neke studije su pokazale da relativno niske doze i visoke doze antioksidansa mogu smanjiti učinkovitost zračenja na tumorske stanice ili potaknuti njihov rast, no teško je donijeti konačne zaključke jer doze antioksidansa koje inhibiraju rast stanica raka značajno variraju među vrstama i tipovima tumora, a distribucija antioksidansa razlikuje se između tumorskih i normalnih stanica (Lawenda i sur., 2008).

Hoće li antioksidansi imati antineoplastične ili neoplastične učinke na pacijente s rakom, ovisi o nekoliko čimbenika: a) antioksidansu (specifičnom izboru antioksidansa, primijenjenoj dozi i obliku u kojem se koristi), b) životnim navikama pacijenta (loša prehrana, pušenje i visok unos alkohola mogu dovesti do prooksidativnih i drugih kancerogenih učinaka antioksidansa), c) mjestu tumora i terapiji (u tkivima s povišenim parcijalnim tlakom kisika, antioksidansi mogu imati prooksidativni učinak) (Harvie, 2014).

Bairati i sur. (2005) proveli su studiju na 540 pacijenata s rakom glave i vrata te su ih nasumično podijelili u dvije skupine od kojih je jedna primala  $\alpha$ -tokoferol sa ili bez  $\beta$ -karotena, a druga placebo. Istovremeno je provedena i terapija zračenjem. Statistički značajno 38%-tno smanjenje teških nuspojava zamijećeno je u pacijenata koji su primali oba antioksidansa. Međutim, zamijećena korist nadmašena je smanjenjem od 29%, odnosno 56% u lokalnim stopama kontrole tumora za  $\alpha$ -tokoferol, odnosno  $\alpha$ -tokoferol uz  $\beta$ -karoten. Također, rezultati pokazuju statistički značajno smanjenu stopu preživljavanja u pacijenata koji su primali antioksidanse (Bairati i sur., 2005).

Povijesna kohortna studija iz 2002. godine na 90 pacijentica s nemetastatskim rakom dojke koje su osim standardne terapije (kirurški zahvat, zračenje, kemoterapija i hormonska terapija) primjenjivale jedan ili kombinaciju visokih doza  $\beta$ -karotena, vitamina C, niacina, selena, koenzima Q10 i/ili cinka, pokazala je da je preživljenje specifično za rak dojke i preživljenje bez bolesti bilo kraće u skupini koja je primala visoke doze dodataka prehrani nego u skupini koja nije primala nikakve suplemente. Iako razlike u preživljavanju nisu bile statistički značajne, zabrinjavajuće je što to nije jedina studija čiji su rezultati ukazivali na lošije preživljavanje uz istovremenu primjenu antioksidansa i citotoksične terapije (Lesperance i sur., 2002).

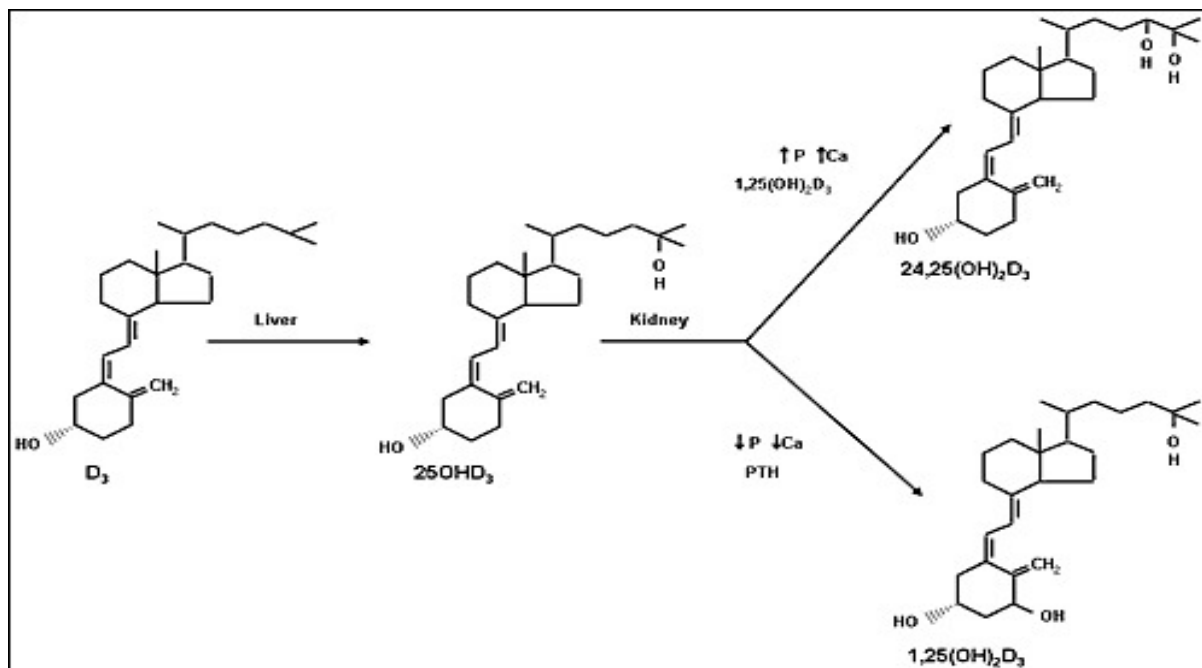


### 1.2.3. Antioksidansi i kemoterapija

Studija koja se provodila na 1134 pacijentice istraživala je povezanost primjene antioksidansa (vitamina A, vitamina C, vitamina E, karotenoida i koenzima Q10) prije i tijekom kemoterapije s povećanim rizikom od recidiva i smrti. Pretpostavljen je povećan rizik od recidiva i smanjenje ukupnog preživljenja za primjenu vitamina C, vitamin E i koenzima Q10 prije i tijekom liječenja. Samo 5 pacijenata koristilo je vitamin A prije i tijekom kemoterapije, ali njegova primjena je povezana sa značajno povećanim rizikom od recidiva i smrti. Slični rezultati dobiveni su za upotrebu karotenoidnih dodataka prehrani. U ovo istraživanje uključeni su i neoksidativni dodaci prehrani pa je tako primjena vitamina B12 prije i tijekom liječenja povezana sa lošijim preživljenjem bez bolesti i ukupnim preživljenjem, a suplementacija željezom s većim rizikom od recidiva kod primjene prije i tijekom kemoterapije (Ambrosone i sur., 2019).

### 1.2.4. Vitamin D

Vitamin D je vitamin topiv u mastima i njegov glavni izvor u organizmu je endogena sinteza potaknuta izlaganjem kože ultraljubičastom zračenju. Manji doprinos vitamina D su prehrambene namirnice kao što su masna riba, ulje riblje jetre, govedina, sir i žumanjci (Harvie, 2014). U fotokemijskoj reakciji pod utjecajem UVB zračenja (280-320nm) u keratinocitima bazalnog sloja epidermisa, 7-dehidrokolesterol (7-DHC) se pretvara u vitamin D3. Nakon izlaska u izvanstanični prostor, vitamin D3 ulazi u kapilarni sloj gdje ga veže vitamin D vezujući protein (DBP, eng. *vitamin D binding protein*). Oblik vitamina D unesen hranom ili proizveden u koži je neaktivan, a aktivacija se provodi kroz dvije uzastopne hidroksilacije. Prva hidroksilacija se odvija u hepatocitima uz pomoć CYP2R1 (vitamin D 25-hidroksilaza) pri čemu nastaje 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D3) te je to glavni metabolit vitamina D. Druga hidroksilacija se uz pomoć CYP27B1 odvija u bubrezima te nastaje 1,25(OH)2D3, odnosno kalcitriol (Piotrowska i sur., 2016). 24-hidroksilaza (CYP24A1) je enzim koji je odgovoran za deaktivaciju 1,25(OH)2D3 ili 25(OH)D3 i uklanjanje metabolita urinom čime se održava odgovarajuća razina vitamina.



**Slika 1. Endogena sinteza vitamina D. Preuzeto od Bikle 2021.**

U sistemskom pregledu 37 studija, 15 studija je procijenilo odnos kliničkih ishoda i koncentracije kalcidiola u bolesnika s rakom. Dvije od sedam studija je pokazalo da su niže koncentracije kalcidiola povezane s nižom mineralnom gustoćom kostiju, a pet nije pokazalo povezanost. Jedna od četiri studije uočila je veću prevalenciju prijeloma kostiju u pacijenata s nedostatkom vitamina D, a tri studije nisu izvijestile o povezanosti koncentracije kalcidiola i učestalosti prijeloma. Tri od četiri studije pokazale su povezanost viših koncentracija kalcidiola sa smanjenjem ukupne boli, a jedna studija je izvijestila o povezanosti nižih koncentracija kalcidiola s većom onesposobljenosti pacijenata zbog mišićno-koštanih simptoma, ali ne i jačine boli u zglobovima. Sedam studija je procijenilo odnos koncentracije kalcidiola s ishodima preživljenja pri čemu su više koncentracije bila povezane s poboljšanim ukupnim preživljenjem (Teleni i sur., 2013).

### 1.2.5. Nezasićene masne kiseline

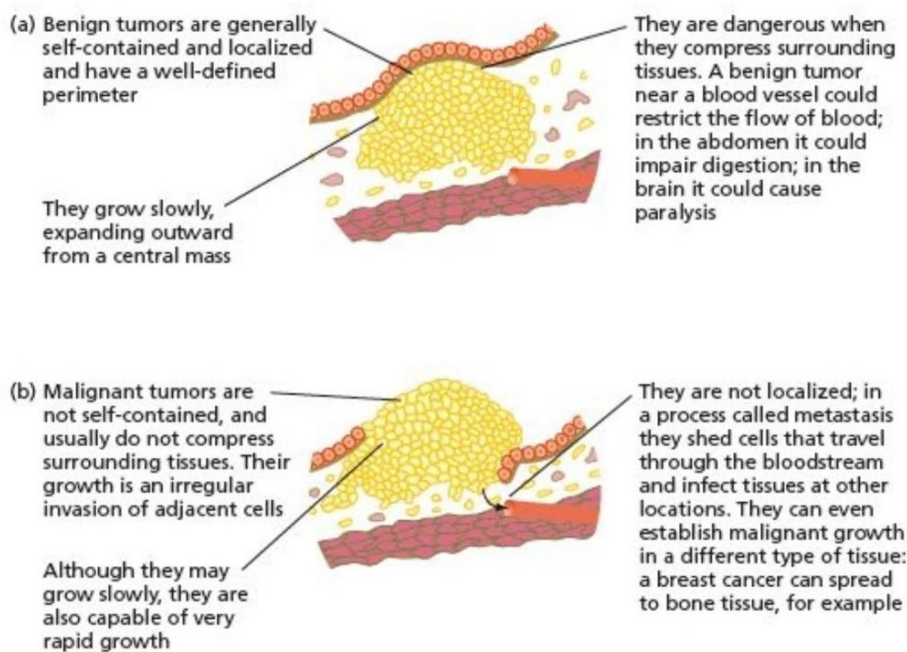
Polinezasićene masne kiseline, dokozaheksaenska (DHA) i eikozapentanenska (EPA) testiraju se kao potencijalni dodaci kemoterapiji radi povećanja kemosenzitivnosti tumorskih stanica jer mogu povećati proizvodnju reaktivnih kisikovih vrsta u stanicama zbog prisutnost dvostrukih veza koje su podložne oksidaciji (Harvie, 2014). Dokozaheksaenska kiselina ugrađuje se u fosfolipide stanične membrane brzorastućih ili proliferirajućih stanica kao što su tumorske stanice (Bougnoux i sur., 2009). Neke studije pokazuju da žene s visokim unosom omega-3

masnih kiselina (EPA i DHA) u odnosu na omega-6 masne kiseline (arahidonska kiselina) imaju smanjen rizik od razvoja raka dojke u usporedbi s onima kod kojih je unos omega-3 masnih kiselina niži. Vjerojatni mehanizmi učinkovitosti EPA i DHA uključuju inhibiciju proizvodnje citokina pod utjecajem nuklearnog faktora kB, smanjenje razine proupalnih derivata i smanjenje signalizacije preko receptora faktora rasta što je posljedica promjene u membrani lipidnih splavi. Istražuje se i njihov učinak na prevenciju ili ublažavanje uobičajenih problema nakon postavljanja dijagnoze raka dojke kao što su srčana i kognitivna disfunkcija i periferna neuropatija izazvana kemoterapijom.

Patterson i sur. (2011) proveli su studiju nad 3081 pacijenticom s dijagnozom ranog stadija raka dojke, čiji je cilj bio ispitati ima li unos EPA i DHA utjecaja na prognozu bolesti. Pacijentice koje su unosile 73mg/dan, odnosno 365mg/dan masnih kiselina iz morskih izvora, imale su 25%-tno, odnosno 40%-tno smanjenje rizika od ukupne smrtnosti u odnosu na žene s manjim unosom masnih kiselina. Rezultati su ostali isti i pri upotrebi dodataka masnih kiselina iz morskih izvora ili kombiniranju izvora iz prehrane i dodataka prehrani. Masne kiseline porijeklom iz dodataka u obliku ribljeg ulja nisu značajno povezane sa smrtnošću. Kod pacijentica koje su koristile masne kiseline u dozama većim od 73mg/dan, došlo je do 25%-tnog smanjenja rizika od razvoja dodatnih incidenata raka dojke (Patterson i sur., 2011).

### **1.3. Definicija raka**

Pojednostavljeno, rak predstavlja abnormalnu izraslinu prethodno normalnih stanica čija je transformacija obično uzrokovana nakupljenim promjena u njihovim DNA molekulama. Jedna od glavnih značajki kojom se stanice raka razlikuju od normalnih stanica je njihova sposobnost vrlo brze diobe što dovodi do akumulacije promijenjenih stanica koje se nazivaju tumor. Nastali tumor može ostati u tkivu u kojem je nastao i ne širiti se dalje te se onda naziva benigni. Kada tumori prelaze u okolna ili udaljena tkiva postaju maligni. Metastaze su tumorske stanice koje su se odvojile od primarne tvorevine i oformile sekundarne tumore u drugim dijelovima tijela.



**Slika 2. Usporedba benignog i malignog tumora. Preuzeto od Alemida i Barry 2011.**

Četiri su glavne vrste raka: karcinom, sarkom, leukemija i limfom. Karcinomi čine skoro 90% slučajeva raka, a većinom zahvaćaju kožu ili epitel unutarnjih organa, žlijezdi i tjelesnih šupljina. Najčešći karcinomi su karcinom dojke, kolorektalni karcinom, karcinom pluća, karcinom prostate te karcinom kože. Sarkomi započinju u kostima ili mekom tkivu (hrskavica, kost, mišićno tkivo ili masno tkivo) u različitim dijelovima tijela, ali najčešće su prisutni u rukama i nogama. Leukemija i limfom predstavljaju oblike raka koji ne stvaraju čvrste tvorbe, već nastaju primjerice u koštanoj srži ili unutar limfatičnog sustava (Almeida i Barry, 2011).

### 1.3.3. Klasifikacija raka dojke

Različite vrste raka dojke pokazuju različite biološke i histopatološke značajke te različite odgovore na terapiju. Stoga se smatra vrlo heterogenom bolešću koja se ne može jednostavno klasificirati (Viale, 2012). Tradicionalna klasifikacija raka koja je temeljena na kliničko-patološkim obilježjima i procjeni rutinskih biomarkera neće obuhvatiti klinički odgovor pojedinih karcinoma dojke (Elston, 2005).

Postoji više od 20 histološko različitih vrsta raka dojke. Dvije najzastupljenije kategorije su invazivni duktalni karcinom bez posebnog tipa (IDC – NST, eng. *invasive ductal carcinoma, no special type*) u koju spada 70-80% svih invazivnih karcinoma te invazivni lobularni karcinom (ILC, eng. *invasive lobular carcinoma*) sa oko 10% svih invazivnih karcinoma. Ostale vrste karcinoma prema histološkoj klasifikaciji su mucinozni, kribriformni, papilarni i

mikropapilarni, tubularni, medularni, metaplastični i apokrini karcinomi te su manje zastupljeni.

Određivanje *gradusa* karcinoma odnosi se na polukvantitativnu procjenu morfološke strukture raka dojke, odnosno pod mikroskopom se uspoređuje sličnost tumorskih stanica sa normalnim stanicama te se koristi kao prognostički faktor. Široko prihvaćena Nottingham metoda određivanja *gradusa* u obzir uzima tri karakteristike tumora: žljezdanu diferencijaciju, nuklearni pleomorfizam i mitotski broj. Svakoj karakteristici pojedinačno dodaje se vrijednost od jedan do tri te se na temelju konačnog zbroja određuje *gradus*:

- Gradus 1 (3 - 5 bodova) govori da se radi o karcinomima sa sporom tendencijom širenja i rasta te dobrim prognostičkim izgledima
- Gradus 2 (6 – 7 bodova) upućuje na lošiju prognozu jer se radi o stanicama tumora koje su značajno drugačije od normalnih stanica tkiva dojke
- Gradus 3 (8 – 9 bodova) ukazuje na slabo diferencirane karcinome s abnormalnim karakteristikama i bržom tendencijom rasta i širenja (Elston, 2005).

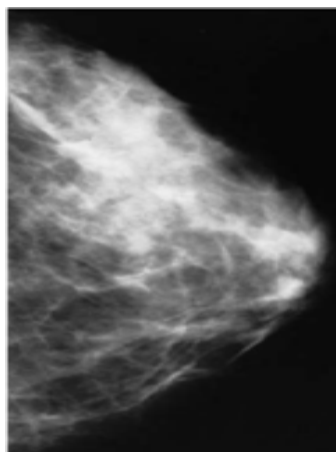
Estrogenski receptori (ER), progesteronski receptori (PR), koji su nuklearni spolni steroidni receptori, te receptori za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2), transmembranski glikoprotein s aktivnošću tirozin kinaze, važni su prognostički faktori koji upućuju na osjetljivost karcinoma na hormonalnu i HER2 ciljanu terapiju. ER/PR-pozitivni karcinomi nižeg su *gradusa* i manje agresivni, a čine otprilike 75% svih karcinoma dojke. Većina ER-pozitivnih karcinoma je i PR-pozitivna, a manji postotak karcinoma koji pokazuju ekspresiju samo jednog receptora slabije reagira na hormonsku terapiju te imaju lošiju prognozu (Tsang i Tse, 2020). HER2-receptor identificiran je kao marker lošeg prognoze te je prekomjerno izražen u oko 15% pacijenata s rakom dojke. Zbog nedostatka terapijskih meta, liječenje ovog tipa karcinoma je zahtjevno (Figueroa- Magalhães i sur., 2013). Trostruko negativni karcinomi (TNBC, eng. *triple negative breast cancer*) su skupina bolesti sa histološko, genomski i imunološko različitim karakteristikama, a povezuje ih nedostatak ekspresije estrogenskih i progesteronskih receptora te receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (Derakhshan i Reis-Filho, 2022).

TNM sustav klasifikacije, kojeg objavljuje Američko društvo za rak (AJCC, eng. *American Joint Committee on Cancer*) opisuje stadije proširenosti tumora u tijelu. Koristi podatke od veličini tumora (T), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnosti udaljenih metastaza (M). U novijim izdanjima dodani su i parametri o ER, PR i HER2 što pruža prognostičku vrijednost. Na temelju dobivenih vrijednosti, tumor se svrstava u jedan od pet stadija:

- Stadij 0 – *in situ* rak (Tis, N0, M0)
- Stadij I – lokalizirani rak (T1-T2, N0, M0)
- Stadij II – lokalizirani napredni rak, rani stadiji (T2-T4, N0, M0)
- Stadij III – lokalizirani napredni rak, kasni stadiji (T1-T4, N1-N3, M0)
- Stadij IV – metastatski rak (T1-T4, N1-N3, M1) (Rosen i Sapra, 2023?) (47)

#### 1.3.4. Dijagnostika raka dojke

Mamografija jest zlatni standard u otkrivanju raka dojke zbog jednostavnosti, cijene i korisnosti ([www.zzjzdnz.hr](http://www.zzjzdnz.hr)). Tijekom pregleda dojka pacijentice postavlja se na ravnu potpornu ploču i stisne s drugom paralelnom pločom koja se naziva lopatica. Dojku je potrebno stisnuti kako bi se skratila udaljenost između detektora i tako smanjila doza potrebnog zračenja te kako bi se spriječilo zamućivanje slike koje može nastati zbog pomicanja pacijentice. RTG-uređaj zatim proizvodi ionizirajuće zračenje (X-zrake) koje prolazi kroz dojku do detektora koji se na suprotnoj ploči. Detektor može biti ploča s fotografskim filmom koji snima rendgensku sliku na film ili detektor čvrstog stanja koji prenosi elektroničke signale u računalo kako bi se formirala slika koja se naziva mamogram. Tomosinteza ili 3D mamografija je novija vrsta mamografije kod koje se dojka jednom komprimira i snimke se uzimaju pod različitim kutovima kako bi se dobili tanki poprečni presjeci koji se spajaju u jednu trodimenzionalnu sliku. Dobivena slika je slična prikazu koji se dobije CT tehnologijom, ali se koriste manje doze X-zraka i izloženost ostatka prsnog koša zračenju je značajno smanjena ([www.nibib.nih.gov](http://www.nibib.nih.gov)).

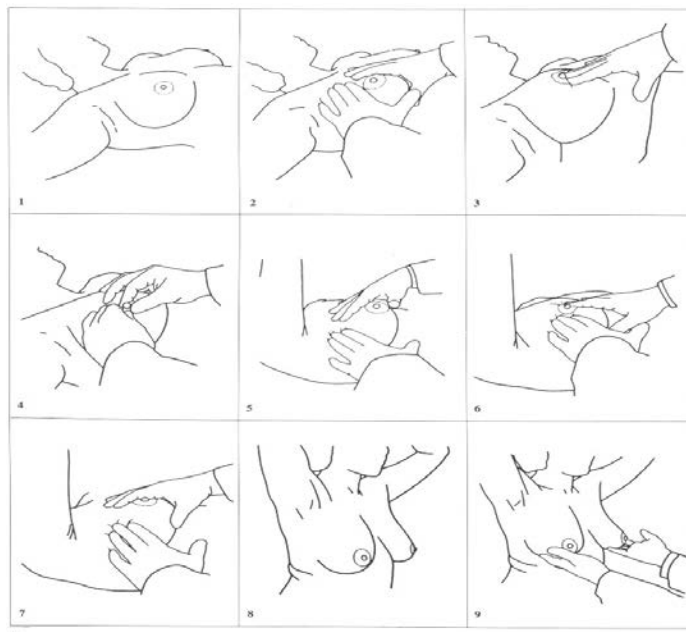


**Slika 3. Prikaz urednog mamograma. Preuzeto s [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) .**

Mamografija ima određena ograničenja:

- Lažno negativan nalaz podrazumijeva normalan mamogram iako je rak dojke prisutan. Češći su kod gušćeg tkiva dojke, odnosno mlađih pacijentica, kod karcinoma koji nisu ovisni o hormonima te kod brzorastućih karcinoma
- Lažno pozitivan nalaz pokazuje promjene iako nema karcinoma. Učestaliji su kod pacijentica mlađih od 50 godina, onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom, s gušćim dojkama te na hormonskoj nadomjesnoj terapiji u menopauzi. Lažno pozitivni nalazi dovode do dodatnih troškova u zdravstvu, utječu na psihološku dobrobit žena i narušavaju njihovu kvalitetu života neposredno nakon testiranja.
- Predijagnosticiranje (eng. *overdiagnosis*) je otkrivanje karcinoma koji tijekom života ne bi uzrokovali opasne promjene, međutim ne mogu se razlučiti od onih koji će rasti i širiti se.
- 10-15% karcinoma se ne može otkriti mamografijom pa se ultrazvučni pregled preporuča kao nadopuna ([www.zjzdnz.hr](http://www.zjzdnz.hr); Løberg i sur., 2015).

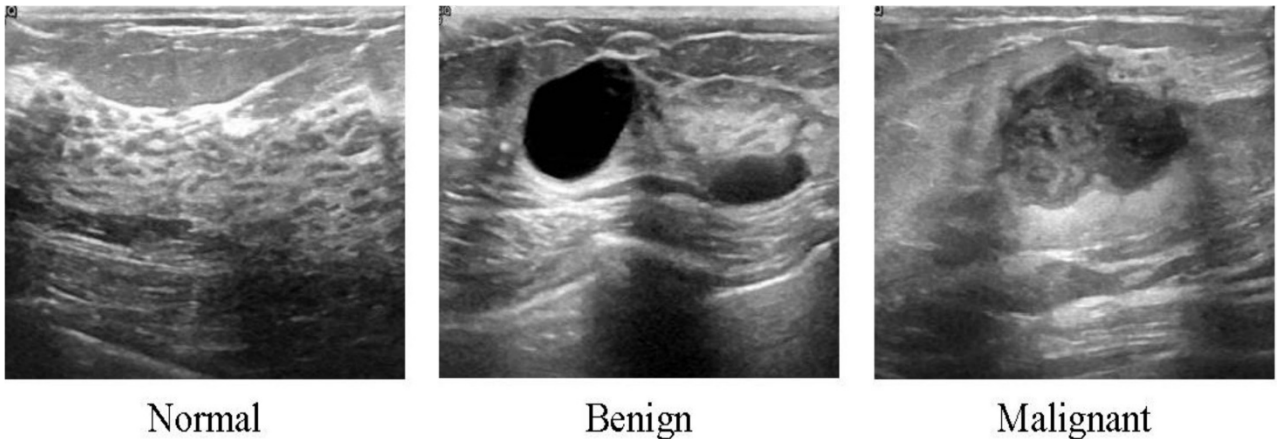
Klinički pregled dojke obavlja liječnik ili drugi zdravstveni djelatnik vizualnim pregledom i palpacijom. Ukoliko se sumnja na prisutnost abnormalnosti, zdravstveni djelatnik može uputiti pacijenticu na ponovni pregled u drugo vrijeme menstrualnog ciklusa, mamografiju, ultrazvuk ili pak kirurški zahvat, odnosno biopsiju (Powell, 1990).



**Slika 4. Ilustrativni prikaz kliničkog pregleda dojke. Preuzeto od Powell, 1990.**

Ultrazvučni pregled koristi zvučne valove za stvaranje slike (sonogram) organa, tkiva i drugih struktura organizma prilikom čega nema upotrebe zračenja. Sonda proizvodi i emitira zvučne

valove u tijelo, a oni se reflektiraju natrag do sonde preko granice između tkiva na putu zrake (primjerice granica između tkiva i kosti). Jednom kad dođu do sonde, odjeci generiraju električne signale koji se zatim šalju ultrazvučnom skeneru. Skener računa udaljenost između sonde i granice tkiva koristeći vrijeme povratka odjeka i brzinu zvuka na temelju čega se generiraju dvodimenzionalne slike tkiva i organa ([www.nibib.nih.gov](http://www.nibib.nih.gov)). Ultrazvuk razlikuje cistične tvorbe od čvrstih i koristan je alat u gustom tkivu dojke jer može otkriti tvorbe koje nisu dobre vidljive na mamogramu (Sood i sur., 2019).



**Slika 5. Prikaz sonograma zdrave dojke te dojke s benignom i malignom izraslinom.**

**Preuzeto od Al-Dhabyani i sur., 2020.**

Biopsija je uzimanje uzorka tkiva ili stanica za pregled od strane patologa. Ovisno o veličini i lokalizaciji željenog uzorka tkiva i broju promjena u tkivu, postoji nekoliko vrsta biopsije:

- Aspiracijska biopsija tankom iglom (eng. *fine needle aspiration biopsy*) ili citološka punkcija je minimalno invazivan način uzorkovanja tkiva ili tekućine iz sumnjivog područja. Nakon dezinfekcije mjesta uboda, igla se umetne u leziju uz aspiraciju ukoliko je područje opipljivo. Ako se lezija ne može opipati, za preciznije uvođenje igle koristi se ultrazvuk. Ukoliko uzorak nije zadovoljavajući za citološku analizu, veća količina tkiva se uzima biopsijom širokom iglom (Sigmon i Fatima, 2022).
- Biopsija širokom iglom (eng. *core needle biopsy*) koristi široku šuplju iglu za uzimanje cilindričnog uzorka tkiva. Postupak se izvodi uz praćenje ultrazvukom kako bi ne bi došlo do oštećenja veće krvne ili pratećih struktura (Lieu, 2022).
- Kirurška (otvorena) biopsija je postupak tijekom kojeg se uklanja cijelo abnormalno područje, odnosno tumor, s rubom normalnog tkiva oko tumora (ekcizijska biopsija) ili samo dio abnormalnog područja (incizijska biopsija) ([www.zzjzd.hr](http://www.zzjzd.hr)). Ukoliko se promjena koja se uzorkuje ne može napipati, prije postupka može se napraviti



mamografija, magnetska rezonanca te ultrazvuk ili pak postaviti žica ili radioaktivni reflektor kako bi kirurg preciznije obavio zahvat ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)).

Magnetska rezonanca (eng. *magnetic resonance imaging*) neinvazivna je tehnologija snimanja kojom se dobivaju trodimenzionalni prikazi anatomskih struktura. Uređaj za magnetsku rezonancu koristi magnete koji proizvode snažno magnetno polje. Protoni u organizmu se zatim orijentiraju u skladu s poljem. Protoni se stimuliraju pulsirajućim radiovalovima koji se propuštaju kroz tijelo i opiru magnetskom polju. Gašenjem polja, dolazi do ponovnog orijentiranja protona u skladu s poljem i oslobađanja energije koji detektiraju senzori. Liječnici mogu utvrditi razliku između tkiva na temelju vremena koje je potrebno da se protoni ponovno usklade s magnetskim poljem i količini oslobođene energije ([www.nibib.nih.gov](http://www.nibib.nih.gov)).

Termografija (eng. *termography*) je metoda koja koristi infracrvenu kameru kojom promatra temperaturu tijela. Zbog brze diobe, stanicama raka je potrebno više krvi bogate kisikom što dovodi do povećanog protoka krvi u tumor. Područja veće cirkulacije bilježe višu temperaturu što se onda može pojaviti na termogramu. Temperaturna razlika koristi se kao dijagnostički kriterij (Rakhunde i sur., 2022).

#### **1.4. Rizični faktori**

Mnoge studije pokazuju da je rizik za razvoj raka dojke kombinacija mnogih faktora, od kojih su najvažniji spol i dob.

##### **1.4.3. Dob**

Životna dob jedan je od najvažniji rizičnih faktora s obzirom da učestalost raka dojke značajno raste sa starošću. 2016. godine, 99.3%, odnosno 71,2% svih smrti povezanih sa rakom dojke zabilježeno je u žena iznad 40, odnosno 60 godina starosti. Ovaj podatak ukazuje na važnost redovitih mamografskih pregleda u žena u četrdesetima i starijih (Siegel i sur., 2017).

##### **1.4.4. Obiteljska povijest bolesti**

U Ujedinjenom Kraljevstvu provedena je kohortna studija na više od 113 000 žena čiji su rezultati pokazali da žene, koje imaju srodnika u prvom koljenu s dijagnozom raka dojke, izložene su 1,75 puta većem riziku od razvoja raka dojke nego žene bez srodnika s rakom dojke. Nadalje, rizik raste na 2,5 puta ili više u žena s dva ili više srodnika s rakom dojke u prvom koljenu (Brewer i sur., 2017). Mutacije gena povezanih s rakom dojke, BRCA1 i BRCA2, imaju ulogu u nasljednoj sklonosti raka dojke (Sun i sur., 2017).

#### **1.4.5. Reproductivni faktori**

S rizikom od razvoja raka dojke povezani su faktori kao što su dob udaje i prve trudnoće, stupanja u menopauzu i prve menstruacije (Sun i sur., 2017). Jedna je studija procijenila rizik do 7,0% kod žena koje su stupile u brak u dobi od 30 ili više godina, u odnosu na žene kod kojih je ta dob iznosila u prosjeku 20 godina. Kada je dob za stupanje u brak bila manja od 30 godina, ali je rođene prvog djeteta stupilo nakon 30 godina starosti, rizik je iznosio 1,4% (Hinyard i sur, 2017). Ovi rezultati su posljedica nedostatka diferencijacije tkiva dojke, veće izloženosti neestrogenskim mutagenima i genotoksičnosti estrogena (Dey i sur, 2009b). Sukladno tome, stupanje u menopauzu nakon 50 godina starosti stavlja žene u produljen period izloženosti estrogenu. Istraživanja pokazuju da rana trudnoća i dulji period dojenja mogu smanjiti rizik od ER pozitivnog i ER negativnog raka dojke (Dall i Britt, 2017b). Svaka godina za koju je odgođena menopauza povisuje rizik za razvoj raka dojke za 3% te svaka godina odgađanja prve menstruacije, odnosno svako dodatno rađanje, smanjuje rizik razvoja raka dojke za 5,0, odnosno 10,0% (Kashyap i sur., 2022).

#### **1.4.6. Estrogen**

Postoje egzogeni i endogeni izvori estrogena i oba su povezana s rizikom od razvoja raka dojke (MacMahon i sur., 1973). U žena u predmenopauzi endogeni estrogen se proizvodi u jajnicima te stoga ooforektomija smatra jednim od načina za smanjenje rizika od raka dojke. Glavni izvori egzogenog estrogena su oralna kontracepcija i hormonska nadomjesna terapija (HRT, eng. *hormone replacement therapy*) (Soroush i sur., 2016). Od 1960-ih godina, otkako se oralna kontracepcija naširoko koristi, njihove formulacije su unaprijeđene kako bi se smanjile nuspojave te je utvrđeno kako njihova primjena ne povećava rizik od raka dojke ukoliko se ne koriste duže od 10 godina (Washbrook, 2006). Hormonska nadomjesna terapija je primjena egzogenih estrogena ili drugih hormona ženama u menopauzalnoj ili postmenopauzalnoj dobi (Sun i sur., 2017). Mnoge su studije dokazale da hormonska nadomjesna terapija može povećati rizik od razvoja raka dojke. Studija koja se provela u Ujedinjenom Kraljevstvu, *The Million Women Study*, utvrdila je relativni rizik od 1,66 između žena koje su u trenutku istraživanja primjenjivale neki oblik hormonske terapije i onih koje ju nikad nisu koristile (Beral, 2003). Kohortna studija u Aziji koja se provela na 22 929 žena pokazala je omjere rizika od 1,48 i 1,95 nakon korištenja hormonske nadomjesne terapije tijekom 4 i 8 godina (Liu i sur., 2016). No, taj se rizik značajno smanjuje dvije godine nakon prestanka korištenja hormonske nadomjesne terapije (Narod, 2011). Osim što hormonska nadomjesna terapija dovodi do povećanja rizika za

razvoj raka dojke, njena primjena ima utjecaja i na visoku stopu recidiva među preživjelim od raka dojke. Omjer rizika za novi rak dojke u ovom je slučaju 3,6 (Fahlén i sur., 2013). Godine 2007. objavljeni su štetni učinci primjene hormonske nadomjesne terapije temeljeni na randomiziranom kontroliranom ispitivanju Inicijative za zdravlja žena (eng. *Women's Health Initiative*) te su rezultati te studije doveli do smanjenja učestalosti raka dojke u Americi za otprilike 7% zbog ograničavanja primjene hormonske nadomjesne terapije (Ravdin i sur., 2007).

#### 1.4.7. Životni stil

Novija istraživanja ukazuju na povezanost životnih navika, kao što su prehrambene navike, konzumacija alkoholnih pića i duhanskih proizvoda i tjelesna aktivnost, s rizikom od razvoja raka dojke i prognozama nakon obolijevanja.

Sjedilački način života i prehrambene navike karakterizirane povećanim unosom visoko kalorijskih obroka (bogatih šećerima i zasićenim mastima) te smanjenom konzumacijom zdravih namirnica (onih koje sadrže  $\omega$ -3 masne kiseline, vlakna i prirodne antioksidanse) vode do pretilosti. Pretilost je važan rizični faktor u žena u predmenopauzalnoj dobi te je povezana s lošijim ishodom bolesti u pacijentica svih dobi (De Cicco i sur., 2019). Studija u Sjedinjenim Američkim Državama pokazala je da oko 18% žena predmenopauzalne dobi ima povišenu vrijednost indeksa tjelesne mase (BMI, eng. *body mass index*) te su u visokom riziku za razvoj raka dojke (Kashyap i sur., 2022). Međutim, mnoge pacijentice, čak i bez promjene tjelesne mase, prolaze kroz razne promjene tjelesne kompozicije kao što su sarkopenija praćena povećanjem udjela masnog tkiva što predstavlja rizik za razvoj komorbiditeta (kardiovaskularne bolesti i dijabetes). Takve promjene utječu na dugoročnu stopu preživljavanja. Stoga je edukacija o zdravim prehrambenim navikama važna ne samo za smanjenje rizika od razvoja raka dojke u zdravih pacijenata, već i za poboljšanje izgleda i podnošljivosti terapije u pacijenata s već uspostavljenom dijagnozom (De Cicco i sur., 2019). Postoje snažni dokazi koji povezuju konzumaciju alkohola i menopauzalni status sa povišenim rizikom od razvoja raka dojke. Meta analiza provedena na ženama u predmenopauzi (n = 4 227) i postmenopauzi (n = 35 221) utvrdila je da na svakih 10g etanola koji se konzumiraju na dnevnoj bazi dolazi do statistički značajnog povećanja rizika za razvoja raka dojke od 5, odnosno 9%. Razlog tome se nalazi u sposobnosti etanola da potiče epitelno-mezenhimalnu tranziciju, rast tumora i formaciju metastaza (Xu i sur., 2015). Osim toga, može imati i utjecaj na povišenje koncentracije estrogena na nekoliko načina: povisuje aktivnost aromataze, inhibira enzime koji su uključeni u razgradnju estrogena, smanjuje sekreciju melatonina koji inhibira

produkciju estrogena te povećava hepatički oksidativni stres što dovodi do inhibicije metabolizma steroida. Ovi mehanizmi omogućuju da povišene razine estrogena ostvare svoje karcinogene učinke na tkivo dojke (Liu i sur., 2015). Indirektno, alkohol može imati utjecaja na nepovoljan unos esencijalnih nutrijenata kod ljudi koji konzumiraju velike količine alkohola dnevno. To se ponajviše odnosi na folate koji su nužni za sintezu i popravak DNA molekula (Seitz i sur., 2012).

### **1.5. Epidemiologija**

Prvi dostupni podaci o incidenciji karcinoma dojke datiraju iz 40-ih godina prošloga stoljeća. Već tada je uočen rastući trend incidencije raka dojke s godišnjim porastom oko 1-4%, što se odnosilo i na razvijene zemlje i na zemlje u razvoju (Bonilla i sur., 2017).

Rak dojke čini 11,7% novih slučajeva raka u oba spola u svijetu, s procijenjenih 2 261 419 slučajeva raka dojke u svijetu u 2020 godini. Na temelju dostupnih podataka, stope incidencije su najviše u Australiji, Novom Zelandu, velikom dijelu Europe i Sjevernoj Americi, srednje u Južnoj Americi i Istočnoj Europi, a najniže u većini Azije i Afrike. Međutim, stopa smrtnosti najveća je upravo u slabije razvijenim dijelovima svijeta kao što su Afrika, istočna Europa i Indonezijsko otočje ([Cancer Today \(iarc.fr\)](http://CancerToday.iarc.fr)) U zemljama u razvoju, dijagnoza raka dojke se uspostavlja u uznapredovanom stadiju zbog ograničene dostupnosti zdravstvenih usluga. U Sjedinjenim Američkim Državama, 70% žena redovito obavlja mamografske preglede. Ovaj postotak veći je u žena bijele rase (72,1%), višeg stupnja obrazovanja (80,1%), rođenih u Sjedinjenim Američkim državama (71,6%) i onih koje posjeduju zdravstveno osiguranje (73,6%). Sukladno tome, stopa preživljavanja u razvijenim zemljama iznosi 73%, a u zemljama u razvoju 57% (da Costa Vieira i sur., 2017).

U Hrvatskoj se šestu godinu za redom bilježi smanjenje smrtnosti od raka dojke te rak dojke više nije najčešći zloćudni uzrok smrti kod žena, već mu prethode rak završnog dijela crijeva te rak pluća na prvom mjestu. Prema podacima Hrvatskog Zavoda za Javno Zdravstvo (HZJZ), u Hrvatskoj od raka dojke godišnje oboli oko 3000 žena, a umre više od 700 (svaka deseta žena oboli od raka dojke, a najveći broj žena s dijagnozom raka dojke ima preko 50 godina (80%) ([www.zjzdnz.hr](http://www.zjzdnz.hr); [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)).

### **1.6. Terapija raka dojke**

Terapija raka dojke podrazumijeva multidisciplinarni pristup čiji je cilj postići maksimalnu terapijsku učinkovitost pažljivim odabirom terapijskih intervencija uz minimalne nuspojave

kako bi se smanjili ili eliminirali recidivi, otpornost i toksični učinci te osigurala dobra kvaliteta života pacijenata (Fisusi i Akala, 2019).

Generalno terapija raka dojke može se podijeliti na lokalnu i sistemska terapiju. Lokalna terapija podrazumijeva operativne zahvate na dojci i radioterapiju, a sistemska kemoterapiju, hormonsku terapiju, ciljanu terapiju te imunoterapiju ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)).

Prvi koraci kliničke evaluacije pacijentica s nemetastatskim rakom dojke je utvrđivanje kliničkih kriterija neoperabilnosti koji zahtijevaju primjenu neoadjuvantne terapije. Ti kriteriji su upalni karcinom, fiksacija tumora na koštano stijenku prsnog koša (rebro, sternum), koža zahvaćena ulceracijama ili satelitskim kožnim nodulima, fiksirana/matirana aksilarna limfadenopatija, zahvaćenost neurovaskularnih struktura aksile ili limfedem ipsilateralne ruke. U prisutnosti ovih kriterija, sistemska terapija je početni korak za smanjenje volumena tumora te će učiniti približno 80% pacijentica operabilnima. Također će omogućiti očuvanje dojke kad bi mastektomija bila neophodna i smanjit će potrebu za disekcijom aksilarnih limfnih čvorova.

### **1.6.3. Lokalna terapija**

Poštedni kirurški zahvati i mastektomija su standardni oblici lokalne terapije invazivnog raka dojke. Višestruka randomizirana klinička ispitivanja s praćenjem i do 20 godina pokazala su da su poštedni kirurški zahvati sigurni i imaju stopu preživljavanja usporedivo sa mastektomijom u I i II stadiju raka dojke. Ukoliko se usporede rezultati novijih studija koje prikazuju stope preživljavanja nakon poštednih kirurških zahvata u usporedbi s mastektomijom, s rezultatima studija s kraja 20. stoljeća, vidljiv je pad lokoregionalnog recidiva nakon poštednih zahvata. Taj pada LRR (eng. *locoregional recurrence*) može se povezati sa provedbom mikroskopske potvrde negativnih rubova resekcije i širokoj uporabi sustavne terapije (Moo i sur., 2018)

1991. godine Nacionalni institut za zdravlje je preporučio poštedne kirurške zahvate kao preferirani tretman ranog stadija raka dojke. Mnoga randomizirana ispitivanja s dugotrajnim vremenskim praćenjem pružila su dokaze da su preživljenje bez bolesti (DFS, eng. *disease free survival*), ukupno preživljenje (OS, eng. *overall survival*) i lokalni recidiv u BCS-u (eng. *breast conserving surgery*) bili čak i viši od mastektomije u ranom stadiju raka dojke (Sun i sur., 2017). BCS podrazumijeva uklanjanje zloćudne tvorevine uz očuvanje što je moguće više normalnog tkiva dojke nakon čega slijedi adjuvantno zračenje cijele dojke (WBI, eng. *whole breast irradiation*). Ponekad može uključivati uklanjanje dijela zdravog tkiva te limfnih čvorova. Ostali nazivi su lumpektomija, parcijalna mastektomija ili segmentalna mastektomija, ovisno o količini tkiva koja se uklanja ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)). Kako bi se izveo poštedni kirurški zahvat,

mora biti moguće izrezati tumor do negativnih rubova s prihvatljivim kozmetičkim ishodom, pacijentica mora biti sposobna primiti radioterapiju, a dojka mora biti prikladna za praćenje u svrhu brzog otkrivanja lokalnog recidiva. Kontraindikacije uključuju prisutnost difuznih sumnjivih ili zloćudnih kalcifikacija, bolest koja se ne može izrezati do negativnih rubova sa zadovoljavajućim kozmetičkim rezultatom te prisutnost kontraindikacija za terapiju zračenjem kao što je aktivna sklerodermija ili prethodno liječenje dojke. Negativni rub je definiran kao *bez tinte na tumoru*. Ako se negativan rub može postići s prihvatljivim kozmetičkim ishodom, lumpektomija se onda izvodi bez obzira na veličinu tumora. U pacijentica koje imaju velike tumore u odnosu na veličinu dojke, moguća je prethodna primjena neoadjuvantne terapije za smanjenje tumora. Zahvat nije kontraindiciran u pacijentica mlađe životne dobi, s agresivnim podtipom tumora (HER2 pozitivan i trostruko negativan tumor) i lobularnom histologijom. U pacijentica kod kojih je prisutna BRCA1/2 mutacija, u razmatranje se uzima bilateralna mastektomija s obzirom da rizik od razvoja novog primarnog raka dojke iznosi 26-40% u periodu od 20 godina nakon postavljanja dijagnoze, što ovisi o životnoj dobi otkrivanja inicijalnog raka, izvedbi ooforektomije te primjeni endokrine terapije. Unatoč prisutnim rizičnim čimbenicima, BRCA1/2 mutacija nije apsolutna kontraindikacija za zahvat te se u konačnici u obzir moraju uzeti i želje pacijentice (Moo i sur., 2017).

Glavni tipovi mastektomije su:

- Standardna mastektomija – uklanja se cijelo tkivo dojke i većina kože koja ga prekriva
- Mastektomija s poštedom kože – uklanja se cijelo tkivo dojke, uključujući i bradavicu, ali ostaje većina kože koja prekriva dojku
- Mastektomija s poštedom bradavice – tip mastektomije koja štedi kožu pri čemu se ne uklanja bradavica
- Radikalna mastektomija – uklanja se cijelo tkivo dojke kao i koža koja ga prekriva, dva mišića iza dojke i limfni čvorovi u pazuhu; postupak koji se danas rijetko izvodi
- Modificirana radikalna mastektomija – razlikuje se od radikalne mastektomije po tome što se ostavlja veliki mišić iza dojke (veći od dva prsna mišića) ([www.nhs.uk](http://www.nhs.uk)).

Radioterapija je najučinkovitiji oblik prevencije lokoregionalnih recidiva nakon operativnog zahvata invazivnog raka dojke te je pokazala povoljnije ishode od adjuvantne kemoterapije nakon mastektomije i poštednog kirurškog zahvata dojke. Također pokazala je i značajni porast preživljenja bez bolesti u pacijenata s visokim rizikom lokoregionalnog recidiva. Međutim, studije nisu pokazale poboljšanje ukupnog preživljenja zbog povećane stope smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim komplikacijama (Rutqvist i sur., 2003). Utvrdio se povećan rizik

za razvoj kardiovaskularnih događaja u žena s prethodnom dijagnozom kardiovaskularnih bolesti u prvih šest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze raka dojke i primitka radioterapije. Uzimajući u obzir jaču izraženost nepovoljnih učinaka zračenja u ranijim razdobljima liječenja, žene s rakom dojke i kardiovaskularnim komorbiditetom trebale bi biti pod nadzorom onkologa i kardiologa najmanje šest mjeseci nakon terapije zračenjem (Onwudiwe i sur., 2014).

#### **1.6.4. Sistemska terapija**

Kemoterapija se može administrirati pacijentici nakon operativnog zahvata na dojci kako bi se uništile tumorske stanice koje su možda zaostale i na taj način smanjio rizik od razvoja metastatske bolesti i u tom slučaju se naziva adjuvantna kemoterapija. Odabir adjuvantne sistemske terapije temelji se na procijenjenom riziku koji ovisi o uznapredovalosti bolesti (veličina primarnog tumora, broj zahvaćenih limfnih čvorova), biološkim karakteristikama bolesti (receptori prisutni na tumorskim stanicama) i genomskim testovima. Ukoliko se kemoterapija koristi prije operativnog zahvata, naziva se neoadjuvantna kemoterapija i cilj joj je smanjiti veličinu primarnog tumora kako bi se učinio operabilnim. U novije vrijeme, neoadjuvantna kemoterapija koristi se i na operabilnim tumorima u svrhu povećanja uspješnosti poštenog kirurškog zahvata na dojci. (Moo i sur., 2018)

Hormonska, odnosno endokrina terapija, djeluje na način da usporava ili sprječava rast hormon ovisnih karcinoma dojke blokirajući stvaranje estrogena i progesterona u tijelu ili ometajući njihove učinke na tumorske stanice. Primjena adjuvantne endokrine terapije kroz period od 5 do 10 godina je preporuka za gotovo sve pacijentice s ER-pozitivnim rakom dojke u svrhu sprječavanja nastanka metastaza, lokoregionalnih recidiva i kolateralnih karcinoma (Burstein, 2020). Jajnici su primarni organi proizvodnje estrogena u premenopauzalnih žena, stoga je blokada njihove funkcije jedan od mehanizama endokrine terapije. U tu svrhu, osim kirurškog odstranjenja jajnika ili radijacije, primjenjuju se agonisti gonadotropin otpuštajućeg hormona (GnRH, eng. *gonadotropin-releasing hormone*). Agonisti gonadotropin otpuštajućeg hormona ostaju duže vezani za receptore endogeno sintetiziranog hormona što posljedično dovodi do desenzitizacije receptora i supresije sekrecije luteinizirajućeg hormona (LH, eng. *luteinising hormone*) i hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH, eng. *luteinizing hormone-releasing hormone*), hormona koji potiču sekreciju estrogena u jajnicima ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

U žena postmenopauzalne dobi produkcija estrogena se uglavnom odvija u perifernim tkivima djelovanjem enzima aromataze (CYP19A1). U tom slučaju mogu se primijeniti inhibitori aromataze, spojevi koji blokiraju djelovanje enzima i tako sprječavaju transformaciju testosterona i androstendiona u  $17\beta$ -estradiol i estron (Cairns i sur., 2020). Njihova primjena je

kontraindicirana u žena premenopauzalne dobi koje ne primaju terapiju za supresiju funkcije jajnika jer bi blokiranje proizvodnje estrogena u perifernim tkivima dovelo do kompenzacijskog mehanizma povećane proizvodnje u jajnicima (Burstein, 2020).

Postoji mogućnosti blokiranja učinka estrogena na estrogenske receptore primjenom selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERM) i drugih antiestrogenskih lijekova. SERM-ovi se natječu s estrogenom za vezno mjesto na receptoru te moduliraju njegovu aktivnost mijenjajući kofaktore s kojima se povezuje. Riječ „selektivni“ opisuje različiti učinak SERM-a u različitim tkivima u organizmu. Primjerice, tamoksifen koji je najprimjenjiviji SERM u terapiji raka dojke, ispoljava antagonistički učinak u tkivu dojke, dok pokazuje agonistički ili djelomično agonisti učinak u tkivu maternice, kostima i srcu (Patel i Bihani, 2017). Selektivni snižavatelji estrogenskih receptora (SERD, eng. *selective estrogen receptor degrader*) su antiestrogeni lijekovi koji kompetitivno inhibiraju vezanje estrogena na ER i indukciju genske ekspresije (Liu i sur., 2013). Osim toga, s estrogenim receptorom stvaraju proteinski kompleks kojim se potiče proteasomom posredovana degradacija receptora (Hernando i sur., 2021).

Ciljana terapija raka dojke primjenjiva je u pacijentica kod kojih je vidljiva prekomjerna ekspresija karakterističnih proteina na površini stanica raka, prisutnost proteina kojih nema na normalnim stanicama, prisutnost mutiranih proteina i promjene u genetskom materijalu (Masoud i Pagès, 2017).

Ciljana terapija za HER2-pozitivan rak dojke:

- Anti-HER2-protutijela
- Inhibitori tirozin kinaze
- Anti HER-2 konjugati protutijela.

Ciljana terapija za HR+/HER2- rak dojke:

- CDK4/6 inhibitori
- mTOR inhibitori
- PI3K inhibitori.

Ciljana terapija za trostruko negativan rak dojke:

- TROP2 konjugati protutijela
- Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka.

Ciljana terapija za rak dojke s prisutnom BRCA1/2 mutacijom:

- PARP inhibitori (Jacobs i sur., 2022).



## **2.    Obrazloženje teme**

Svake godine pojavi se više od 2,3 milijuna novih slučajeva raka dojke što ga čini najučestalijim oblikom raka među odraslim osobama. U 95% zemalja svijeta, rak dojke je prvi ili drugi vodeći uzrok smrti žena od raka ([www.who.int](http://www.who.int)). Zdrave prehrambene navike, kao dio stila života, prepoznate su kao važni okolišni čimbenici u prevenciji nezaraznih kroničnih bolesti, uključujući i rak dojke. Primjena dodataka prehrani postala je uobičajena praksa kako bi se zadovoljile prehrambene potrebe te izbjegli nedostaci esencijalnih mikronutrijenata (Féart. 2020.).

Primjeri iz prakse pokazuju da primjena dodataka prehrani u pacijenata s rakom počinje tek nakon postavljanja dijagnoze raka, a jedan od najčešćih razloga za njihovim korištenjem bila je

potreba za poboljšanjem zdravlja i prevencija bolesti. Iako su blagotvorni učinci primjene dodataka prehrani dokazani, postoje studije koje su izvijestile o štetnim učincima nekih dodataka prehrani na prognozu raka (Pouchieu i sur., 2015). Osim općih učinaka na sveukupno zdravlje, dodaci prehrani kod pacijenata s rakom imaju jedinstvene implikacije zbog njihovih potencijalnih učinaka na postojeći rak te na čimbenike koji utječu na karcinogenezu poput imuniteta i interakcije s primjenjivanom terapijom (Giovannucci i Chan, 2010).

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi vrstu i učestalost dodataka prehrani koje najčešće primjenjuju pacijentice koje boluju od hormonski ovisnog raka dojke.

### **3. Materijali i metode**

#### **3.2. Uključni kriteriji**

Ovaj rad dio je presječnog ispitivanja „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 istraživanje su uključene žene starije od 18 godina koje su bolovale od hormonski ovisnog raka dojke stadija 0-III (od *in situ* do lokalno uznapredovalog raka dojke) prema American Joint Committee on Cancer (AJCC) klasifikaciji, a liječe se adjuvantnom endokrinom terapijom duže od 3 mjeseca. U istraživanje nisu uključene žene s uznapredovalim metastatskim rakom dojke, stadija IV prema AJCC, pacijentice koje boluju od psihotičnih poremećaja te pacijentice koje nisu bile u stanju samostalno odlučivati.

### **3.3. Prikupljanje podataka**

Prilikom liječničkog pregleda kod svog onkologa, pacijentice koje su ispunjavale prethodno navedene uključne kriterije, pozvane su na dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju. Pacijenticama koje su pokazale interes za sudjelovanjem u istraživanju predstavljeni su validirani anonimni upitnici koje su mogle ispunjavati samostalno ili uz pomoć prisutnog ispitivača. Sve pacijentice koje su sudjelovale u istraživanju bile su dužne potpisati Informirani pristanak (Prilog 1). Vrijeme potrebno za ispunjavanje upitnika iznosilo je oko 20 – 30 minuta što je ovisilo o dobi, razumijevanju, zainteresiranosti i zdravstvenom stanju pacijentice. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Zagreb i Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada (PEER) Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

### **3.4. Validirani instrumenti**

U prikupljanju sociodemografskih i kliničkih podataka koristio se upitnik (Prilog 2) koji se sastojao od 21 pitanja pri čemu je 21. pitanje glasilo:

Uzimate li dodatke prehrani?

ne

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

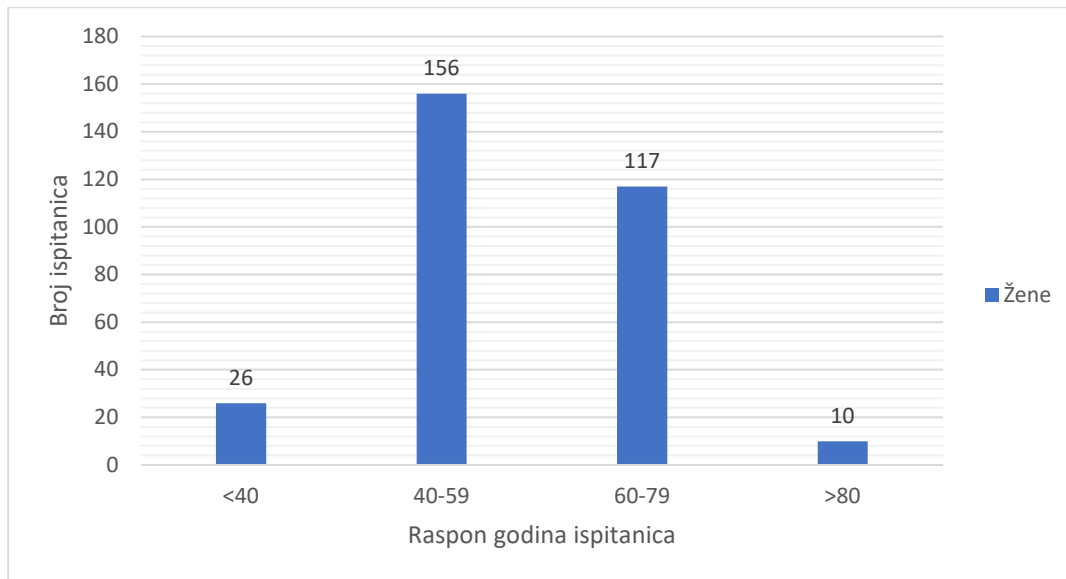
### **3.5. Obrada podataka**

Podaci prikupljeni tijekom istraživanja su obrađeni i prikazani statistikom i postotnom vrijednošću u programu Microsoft Excel 2010.

## **4. Rezultati i rasprava**

### **4.2. Opće karakteristike ispitanica**

U ovom istraživanju sudjelovalo je 310 pacijentica prosječne životne dobi  $56,8 \pm 12,8$  godina. Medijan dobi iznosio je 57 godina, a raspon dobi pacijentica, od 27 do 91 godine, prikazan je na slici 6. Dobiveni rezultati u skladu su s podacima istraživanja koje su proveli DeSantis i suradnici (DeSantis i sur., 2015). U trenutku postavljanja dijagnoze 53,67% pacijentica još nije bilo ušlo u menopauzu, 40,65% su bile žene u menopauzi, a 1,30% nije znalo svoj menopauzalni status. Najveći udio ispitanica nalazio se u dobnoj skupini od 40 do 60 godina.

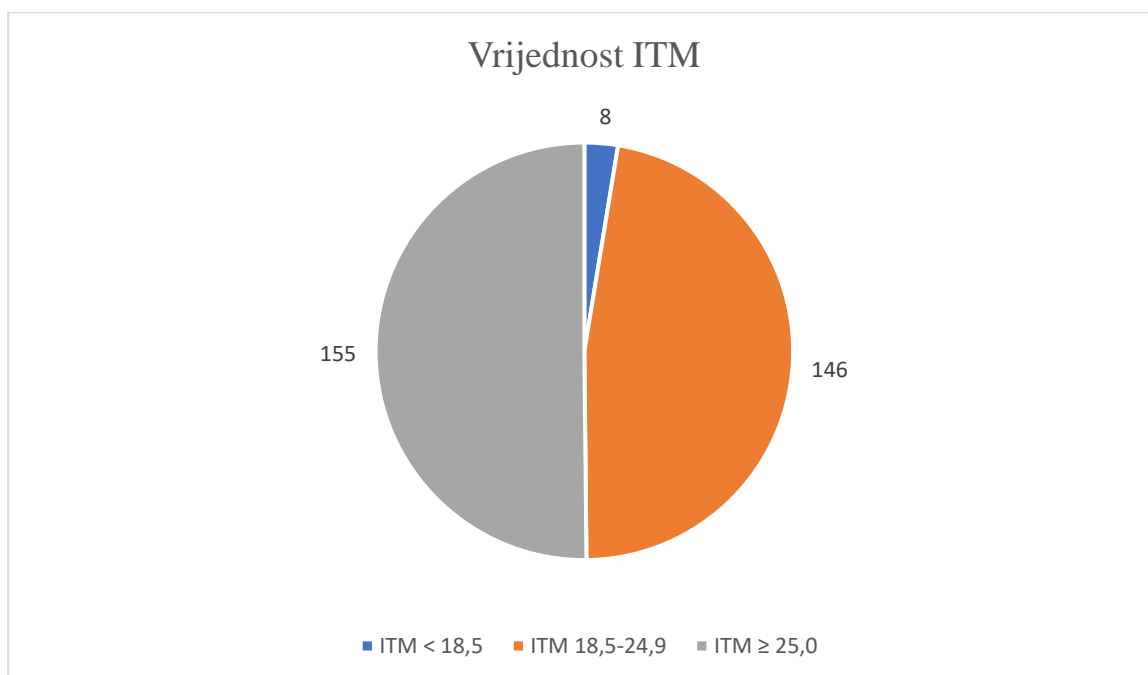


**Slika 6. Prikaz raspodjele ispitanica prema dobi**

Na slici 7 prikazana je raspodjela pacijentica prema indeksu tjelesne mase (ITM). Svjetska zdravstvena organizacija postavlja pet kategorija prema vrijednosti ITM-a, a to su:

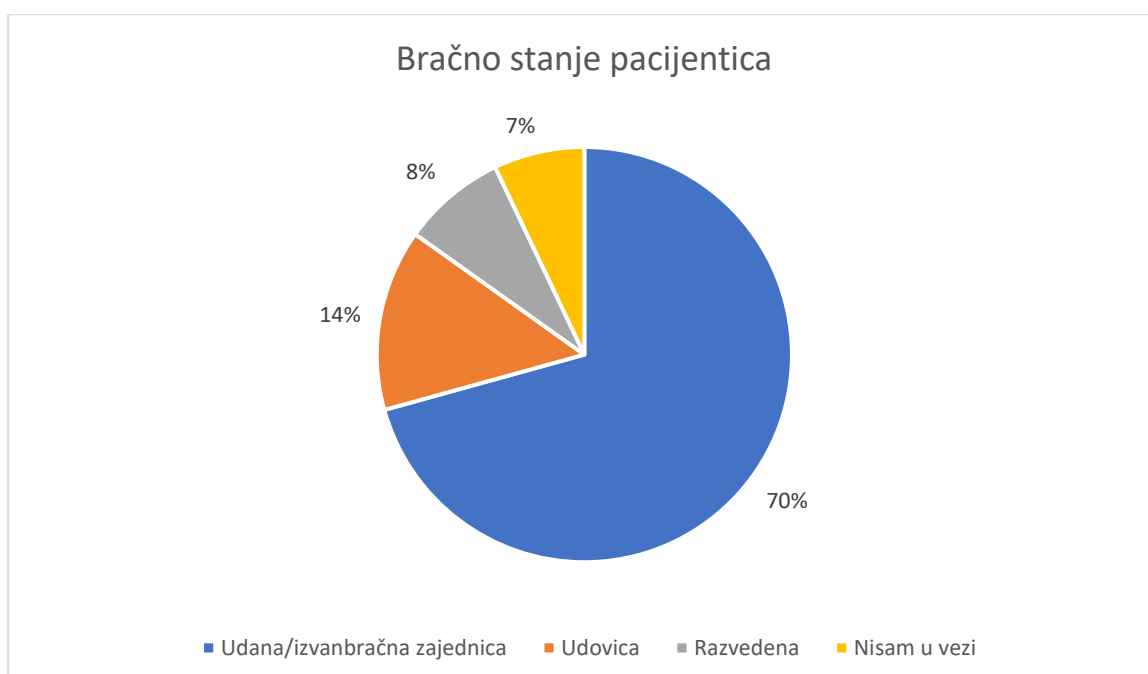
- Mršavost (eng. *thinness*):  $<17,0$
- Pothranjenost (eng. *underweight*):  $<18,5$
- Normalna tjelesna težina (eng. *normal weight*):  $18,5-24,9$
- Prekomjerna tjelesna težina (eng. *overweight*):  $\geq 25,0$
- Pretilost (eng. *obesity*):  $\geq 30,0$  ([www.who.int](http://www.who.int))

Za potrebe ovog istraživanja, pacijentice će biti podijeljene u tri kategorije: pothranjene (ITM  $<18,5$ ), normalne tjelesne težine (ITM:  $18,5 - 24,9$ ) i prekomjerne tjelesne težine (ITM  $\geq 25,0$ ).



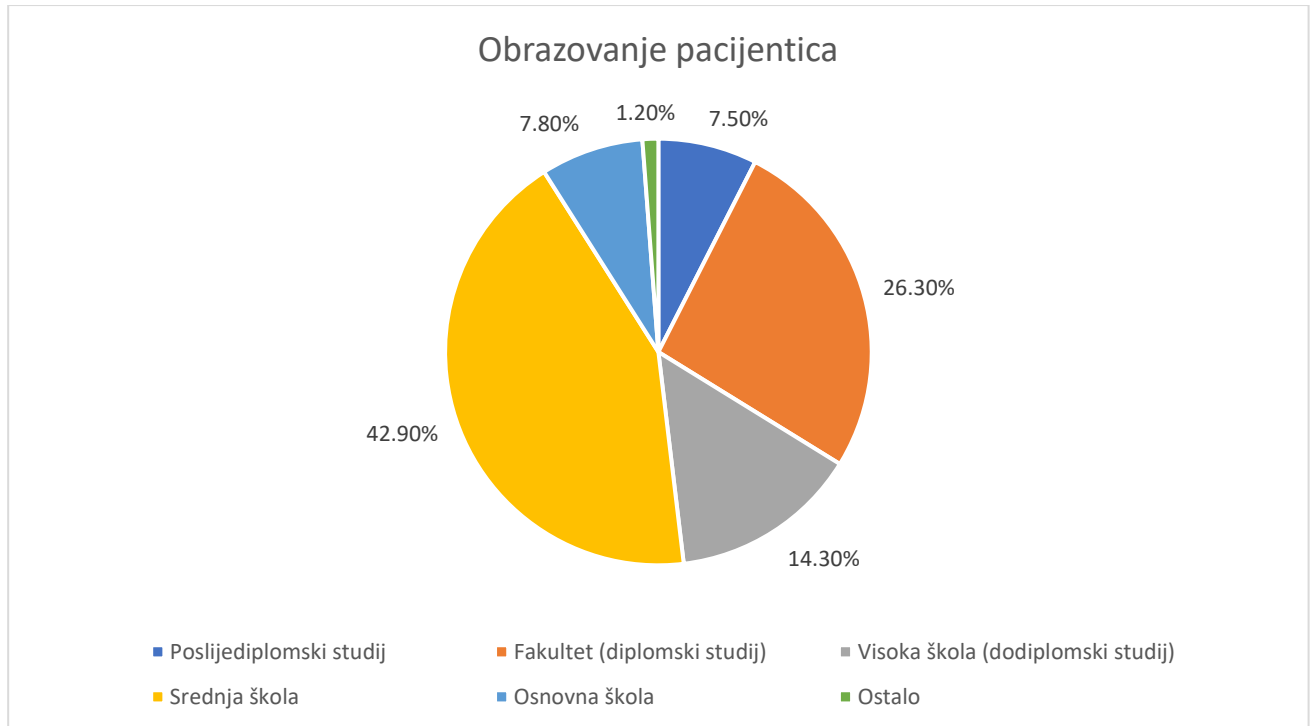
**Slika 7. Dijagram zastupljenosti pacijenata prema vrijednosti ITM**

Od ukupnog broja pacijenata, njih 70% je u bračnoj ili izvanbračnoj zajednici, 14% su udovice, a 15% je razvedeno ili u trenutku ispunjavanja nisu bile u vezi, što je grafički prikazano na slici 8.



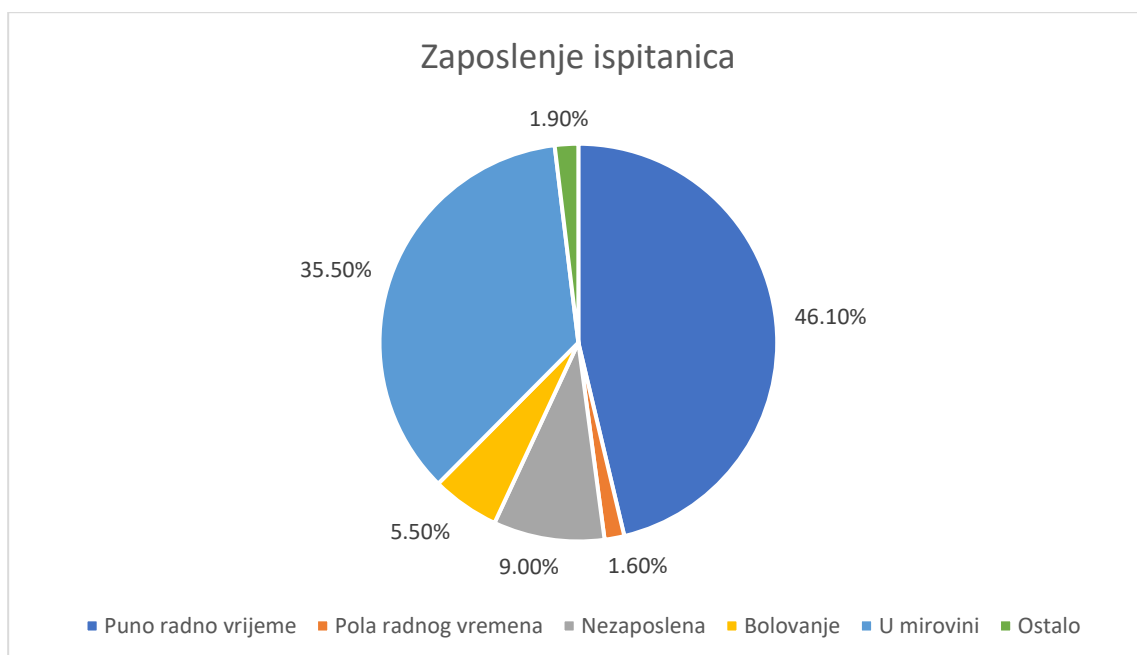
**Slika 8. Dijagram zastupljenosti ispitanica s obzirom na bračno stanje.**

Na slici 9 prikazana je zastupljenost ispitanica prema završenom stupnju obrazovanja. Ukupno je 48,10% ispitanica imalo završen diplomski i/ili specijalistički i doktorski studij, 42,90% je imalo srednju stručnu spremu, a 7,80% osnovnoškolsko obrazovanje.



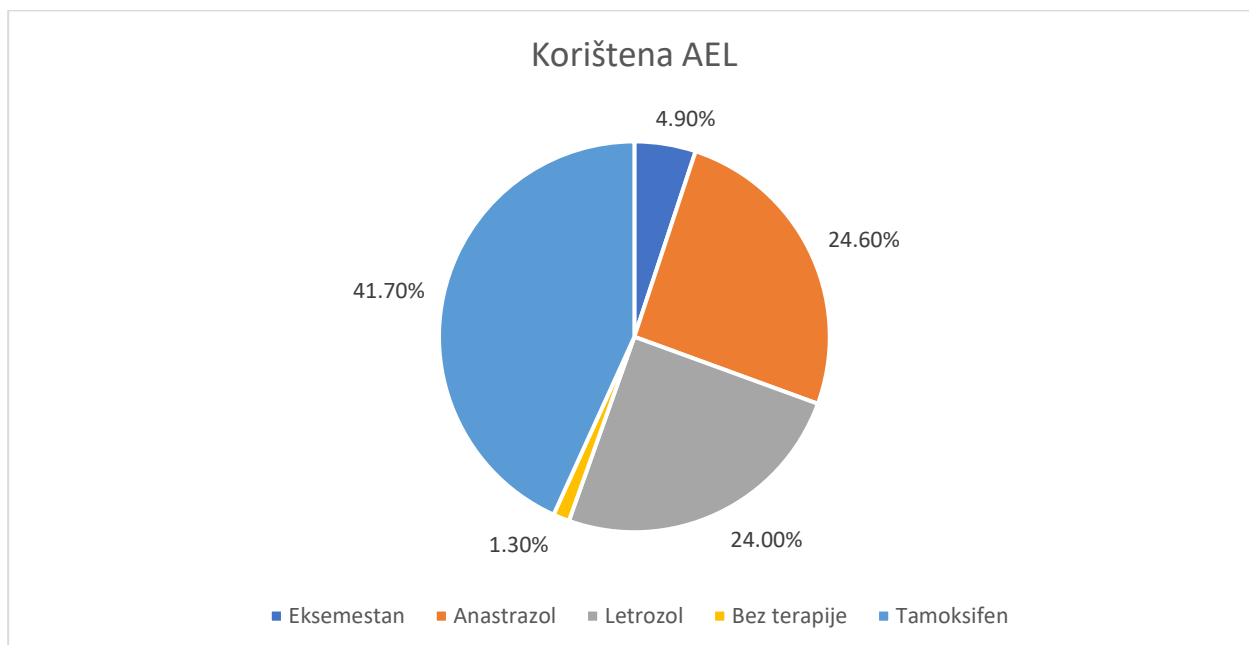
**Slika 9. Dijagram zastupljenosti ispitanica s obzirom na obrazovanje**

U trenutku sudjelovanja u ispunjavanju upitnika, većina ispitanica je bilo zaposleno na puno radno vrijeme ili u mirovini. Ostatak ispitanica bio je nezaposlen, trenutno na bolovanju ili zaposlen na pola radnog vremena. Grafički prikaz vidljiv je na slici 10.



**Slika 10. Dijagram zastupljenosti ispitanica s obzirom na zaposlenje**

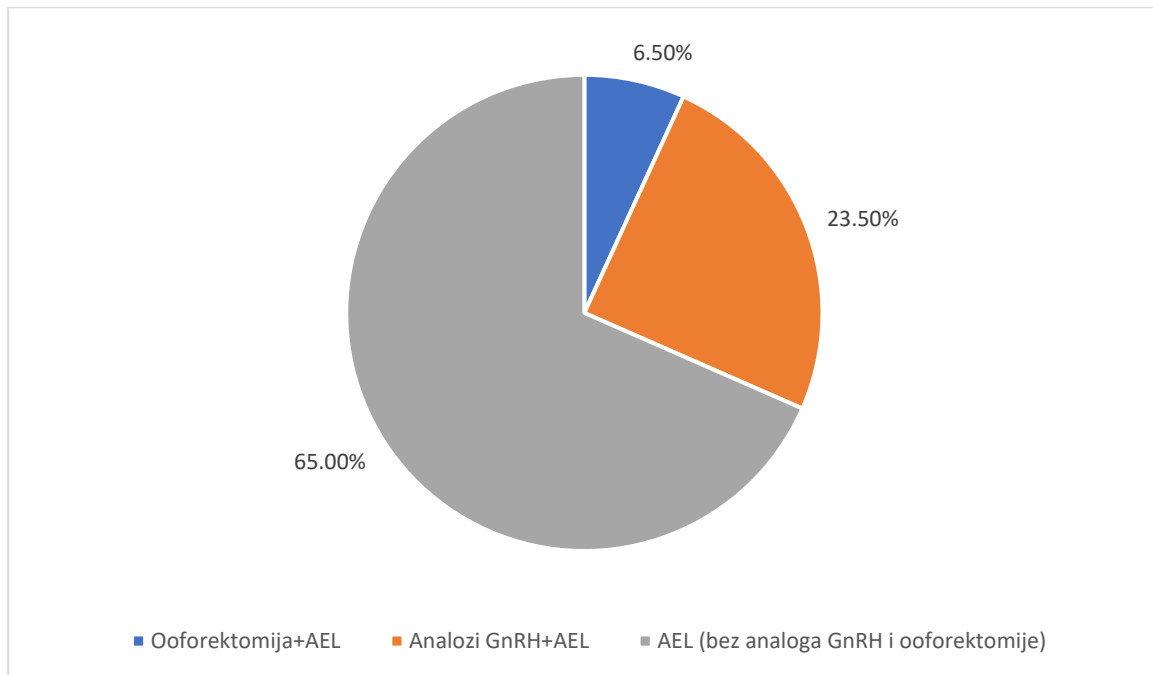
Sve su pacijentice, da bi sudjelovale u istraživanju, morale primjenjivati hormonsku terapiju u periodu od najmanje tri mjeseca. Tamoksifen je primjenjivalo 41,70% ispitanica, a inhibitore aromataze njih 53,50% (anastrozol 24,60%, letrozol 24,0%, eksemestan 4,9%). Grafički prikaz korištenih lijekova hormonske terapije vidljiv je na slici 11.



**Slika 11. Dijagram zastupljenosti ispitanica s obzirom na lijek korišten u AEL**

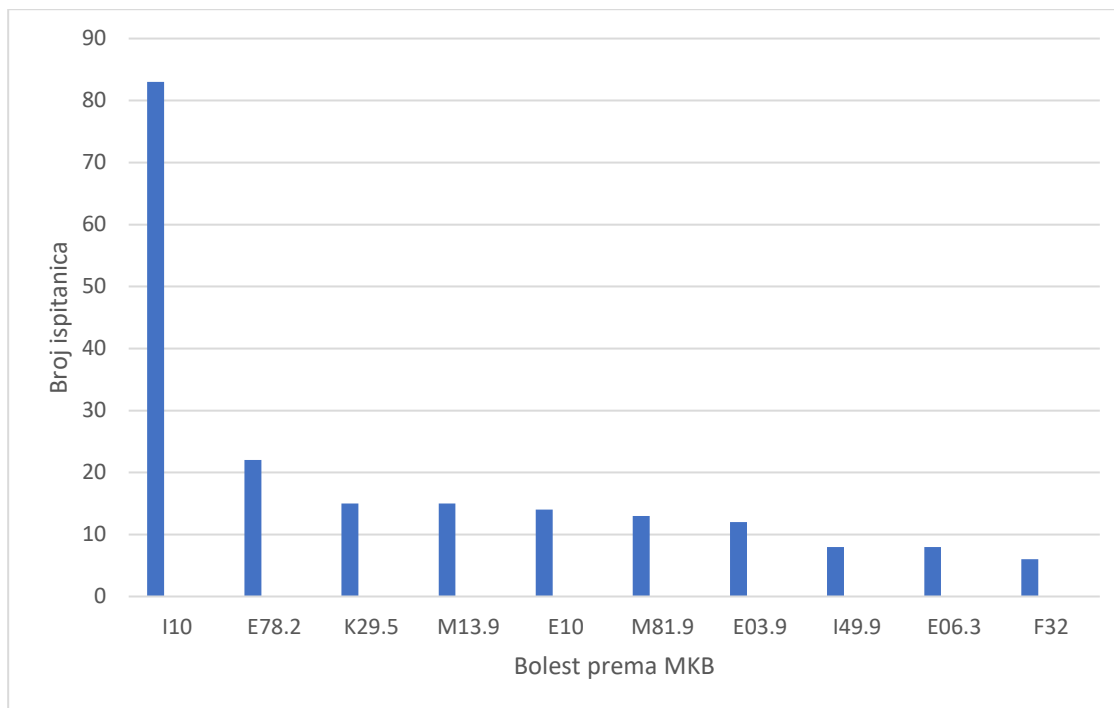


Zastupljenost odabrane vrste terapije prikazana je na slici 12. Ukupno se 23,5% pacijentica odlučilo na medikamentoznu supresiju funkcije jajnika injekcijama goserelina, a na kirurško odstranjivanje jajnika (ooforektomiju) njih 6,5%. Preostalih 65,0% pacijentica nije primilo niti jedan oblik supresije funkcije jajnika.



**Slika 12. Dijagram zastupljenosti ispitanica s obzirom na vrstu terapije**

Od 310 pacijentica koje su sudjelovale u istraživanju, njih 170 je izjavilo da boluje od još nekih drugih bolesti. Među 10 najučestalijih oboljenja koje su pacijentice navele nalaze se esencijalna primarna hipertenzija, hiperlipidemija, gastritis, artritis, dijabetes melitus, osteoporoza, hipotireoza, srčana aritmija, Hashimotov sindrom te depresija što je prikazano na slici 13.



**Slika 13. Prikaz zastupljenosti 10 najučestalijih pratećih bolesti**

Ukupno je 198 pacijentica prilikom ispunjavanja upitnika odgovorilo da uz endokrinu terapiju koristi dodatne lijekove na recept. Najučestaliji lijekovi koje su pacijentice navodile su bili kolekalciferol, bisoprolol, levotiroksin natrij, pantoprazol, alprazolam, ramipril, rosuvastatin, metformin, atorvastatin te diazepam te su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Zastupljenost 10 najčešće propisivanih lijekova na recept

Naziv lijeka	ATK	Zastupljenost lijeka	Zastupljenost lijeka izražena u postocima (%)
Kolekalciferol	A11CC05	42	9,40
Bisoprolol	C07AB07	39	8,72
Levotiroksin	H03AA01	30	6,71
Pantoprazol	A02BC02	19	4,25
Alprazolam	N05BA12	15	3,37
Ramipril	C09AA05	14	3,13
Rosuvastatin	C10AA07	14	3,13
Metformin	A10BA02	11	2,46
Atorvastatin	C10AA05	11	2,46
Diazepam	N05BA01	9	2,01

#### 4.3. Analiza primjenjivanih dodataka prehrani

Dodatke prehrani je primjenjivalo 66,5% (206) pacijentica. Prilikom ispunjavanja upitnika, pacijentice su navele ukupno 86 različitih dodataka prehrani. U prosjeku, pacijentice koriste  $1,67 \pm 1,89$  dodataka prehrani od kojih su najprimjenjivaniji bili vitamin D, vitamin C, vitamini B kompleksa, multivitaminski pripravci,  $\omega$ -masne kiseline,  $\beta$ -glukani, magnezij, cink, kalcij te probiotici (tablica 2).

Tablica 2. Zastupljenost 10 najprimjenjivanijih dodataka prehrani

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani izražena u postocima (%)</b>
Vitamin D	93	17,92
Magnezij	77	14,84
Vitamin C	56	10,79
Kalcij	40	7,71
Multivitaminski pripravci	25	4,82
Vitamini B kompleksa	24	4,62
Cink	19	3,66
Probiotici	18	3,47
$\Omega$ -masne kiseline	15	2,89
$\beta$ -glukani	14	2,70

Jedno je istraživanje analiziralo primjenu dodataka prehrani u pacijentica oboljelih od raka dojke uključenih u tri randomizirana kontrolirana ispitivanja provedena u vremenskom razdoblju od 2010. do 2017. godine. Temeljeno na rezultatima upitnika 393 pacijentice koje su sudjelovale u istraživanju, utvrđeno je korištenje 108 različitih dodataka prehrani od kojih su najkorišteniji bili vitamin D, kalcij, multivitaminski pripravci,  $\omega$ -3 masne kiseline, vitamin B12, vitamin C, glukozamin, riblje ulje, biotin te koenzim Q10 poredani prema padajućoj zastupljenosti (Harrigan i sur., 2021). Prema rezultatima ovog istraživanja vidljiv je određen stupanj podudaranja u vrsti primjenjivanih dodataka prehrani s našim istraživanjem.

Pacijentice su podijeljene u dvije dobne skupine, uzimajući kao granicu medijan dobi koji iznosi 57 godina. Cilj ove očite podjele bio je uvidjeti razliku u utjecaju dobi, s kojom dolaze različiti svjetonazori, uvjerenja i odnos prema lijekovima, razina medijske pismenosti i mnogi drugi faktori, na vrstu zastupljenosti dodataka prehrani. Sukladno tome, primjena dodataka prehrani u studiji koju su proveli Mahdavi-Roshan i sur. (2021) promatrana je prema dobi, završenom

stupnju obrazovanja, ekonomskim faktorima, bračnom statusu, prisutnim komorbiditetima i konzumaciji cigareta.

Od tih 206 pacijentica koje su koristile dodatke prehrani, njih 54% (112) je mlađe od 57 godina, što je utvrđeni medijan dobi ispitivane skupine. U toj grupaciji pacijentica, deset najčešće konzumiranih dodataka prehrani su: vitamin D, magnezij, vitamin C, kalcij, cink, multivitaminski pripravci, probiotici, vitamini B kompleksa,  $\beta$ -glukani te  $\omega$ -masne kiseline (tablica 3).

Tablica 3. Zastupljenost 10 najprimjenjivanijih dodataka prehrani u žena dobi mlađe od ustanovljenog medijana godina

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Zastupljenost navedenog dodatka prehrani</b>	<b>Zastupljenost navedenog dodatka prehrani izražena u postocima (%)</b>
Vitamin D	52	17,33
Magnezij	35	11,67
Vitamin C	31	10,33
Kalcij	16	5,33
Probiotici	14	4,67
Cink	14	4,67
Multivitaminski pripravci	14	4,67
Vitamini B kompleksa	12	4,0
$\beta$ -glukani	10	3,33
$\Omega$ -masne kiseline	10	3,33

U tablici 4 prikazano je 10 dodataka prehrani koji su najčešće korišteni u skupini pacijentica starijih od 57 godina (45,6%; 94), a to su bili magnezij, vitamin D, vitamin C, kalcij, vitamini B kompleksa, multivitaminski pripravci,  $\omega$ -masne kiseline, cink, matična mliječ te probiotici.

**Tablica 4.** Zastupljenost 10 najprimjenjivanijih dodataka prehrani u žena dobi starije od ustanovljenog medijana godina

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani izražena u postocima (%)</b>
Magnezij	42	19,18
Vitamin D	41	18,72
Vitamin C	25	11,42
Kalcij	24	10,96
Vitamini B kompleksa	12	5,48
Multivitaminski pripravci	11	5,02
$\Omega$ -masne kiseline	5	2,28
Cink	5	2,28
Matična mliječ	5	2,28
Probiotici	5	2,28

Nadalje, pacijentice su podijeljene u kategorije prema izračunatoj vrijednosti ITM i promotreni su najprimjenjivaniji dodaci prehrani u svakoj kategoriji, što je vidljivo u tablici 5. Zbog vrlo malog broja pacijentica s vrijednosti ITM manjom od 18,5, za tu kategoriju prikazana su samo 3 dodatka prehrani.

**Tablica 5.** Zastupljenost primjene dodataka prehrani u pacijentica s vrijednosti ITM manjom od 18,5 (pothranjene), između 18,5 i 24,9 (normalna tjelesna težina) te jednakom ili većom od 25,0 (prekomjerna tjelesna težina).

<b>ITM &lt; 18,5</b>		<b>ITM 18,5-24,9</b>		<b>ITM ≥ 25,0</b>	
Dodatak prehrani	Zastupljenost dodatka prehrani u postocima (%)	Dodatak prehrani	Zastupljenost dodatka prehrani u postocima (%)	Dodatak prehrani	Zastupljenost dodatka prehrani u postocima (%)
Vitamin D	35,7	Vitamin D	16,3	Vitamin D	19,1
Multi - vitaminski pripravci	14,3	Magnezij	11,8	Magnezij	18,6
Magnezij	14,3	Vitamin C	11,1	Vitamin C	10,9
		Kalcij	6,6	Kalcij	9,5
		Ω-masne kiseline	4,9	Vitamini B kompleksa	5,5
		Probiotici	4,5	Multi - vitaminski pripravci	4,5
		Multi - vitaminski pripravci	4,5	β-glukani	3,6
		Cink	4,2	Cink	2,7
		Vitamini B kompleksa	3,8	Probiotici	2,3
		β-glukani	1,7	Matična mlijječ	2,3

Prilikom daljnje obrade podataka, ispitanice su podijeljene u dvije kategorije s obzirom na razinu obrazovanja. Jednu kategoriju je činilo osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje, a drugu kategoriju razina obrazovanja stečena završetkom visoke škole (dodiplomski studij), fakulteta (diplomski studij) te poslijediplomskog studija. Promatrani su najkorišteniji dodaci prehrani u obje kategorije (tablica 6 i 7).

**Tablica 6.** Zastupljenost 10 najprimjenjivanijih dodataka prehrani u ispitanica sa završenim osnovnoškolskim i srednjoškolskim obrazovanjem

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani izražena u postocima (%)</b>
Vitamin D	41	19,90
Magnezij	38	18,45
Kalcij	23	11,17
Multivitaminski pripravci	15	7,28
Vitamin C	14	6,80
Vitamini B kompleksa	10	4,85
$\beta$ -glukani	7	3,40
Probiotici	6	2,91
$\Omega$ -masne kiseline	5	2,43
Med	5	2,43



Tablica 7. Zastupljenost 10 najprimjenjivanijih dodataka prehrani u ispitanica sa završenim dodiplomskim, diplomskim i poslijediplomskim studijem

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani u postocima (%)</b>
Vitamin D	52	16,61
Vitamin C	42	13,41
Magnezij	39	12,46
Kalcij	17	5,43
Cink	15	4,79
Vitamini B kompleksa	14	4,47
Probiotici	12	3,83
$\Omega$ -masne kiseline	10	3,19
Multivitaminski pripravci	10	3,19
$\beta$ -glukani	7	2,24

Nadalje ispitanice su podijeljene u zasebne kategorije s obzirom na zaposlenje u trenutku ispunjavanja upitnika: pacijentice koje su zaposlene na puno radno vrijeme, pacijentice koje su u mirovini te pacijentice koje su zaposlene na pola radnog vremena, trenutno nezaposlene i pacijentice koje su na bolovanju ili nisu u mogućnosti raditi ulaze u istu kategoriju zbog malog broja sudionica (tablica 8, 9 i 10).

Tablica 8. Zastupljenost 10 najprimjenjivanijih dodataka prehrana u pacijentica koje su zaposlene puno radno vrijeme

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani izražena u postocima (%)</b>
Vitamin D	41	14,86
Vitamin C	32	11,59
Magnezij	30	10,87
Kalcij	17	6,16
Cink	15	5,43
Vitamini B kompleksa	11	3,99
Probiotici	11	3,99
$\beta$ -glukani	9	3,26
Multivitaminski pripravci	9	3,26
$\Omega$ -masne kiseline	6	2,17

Tablica 9. Zastupljenost 10 najprimjenjivanijih dodataka prehrani u pacijentica koje su u mirovini.

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani izražena u postocima (%)</b>
Vitamin D	40	21,98
Magnezij	33	18,13
Kalcij	19	10,44
Vitamin C	18	9,89
Vitamini B kompleksa	11	6,04
Multivitaminski pripravci	9	4,95
$\Omega$ -masne kiseline	5	2,75
Probiotici	4	2,20
$\beta$ -glukani	4	2,20
Matična mliječ	4	2,20

Tablica 10. Zastupljenost 5 najprimjenjivanih dodataka prehrani u pacijentica koje su zaposlene na pola radnog vremena, trenutno nezaposlene, na bolovanju ili nisu u mogućnosti raditi

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani</b>	<b>Zastupljenost dodatka prehrani izražena u postocima (%)</b>
Vitamin D	12	19,67
Magnezij	10	16,39
Multivitaminski pripravci	6	9,84
Vitamin C	4	6,56
Kalcij	4	6,56

Ukupno 66,5% pacijentica je koristilo dodatke prehrani, 29% se izjasnilo da ih ne koristi, a 4,5% nije odgovorilo na pitanje. Obradom podataka pokazalo se da je primjena dodataka prehrani podjednako učestala u pacijentica starije životne dobi (67,1 %) i pacijentica mlađe životne dobi (65,9%). Nadalje, u ukupnom uzorku pacijentica, njih 50,3% je izjavilo da ima završenu osnovnu ili srednju školu, a njih 49,4% završen dodiplomski, diplomski ili poslijediplomski studij. Primjena dodataka prehrani bila je učestalija u pacijentica sa završenim dodiplomskim, diplomskim i poslijediplomskim studijem (69,3%), u odnosu na pacijentice sa završenim osnovnoškolskim i srednjoškolskim obrazovanjem (59,5%). Podaci provedene analize razlikuju se od rezultata istraživanja iz 2011. godine gdje je utvrđena veća učestalost primjene dodataka prehrani u pacijentica starije životne dobi i višeg stupnja obrazovanja (Kwan i sur., 2011) što je i očekivano s obzirom da sa starijom životnom dobi dolaze i dodatni zdravstveni problemi za koje pacijenti potencijalno vide rješenje u dodacima prehrani, a s većim stupnjem obrazovanja može se povezati i veća dostupnost informacija o benefitima proizvoda dostupnih na tržištu. S druge strane, istraživanje provedeno u Sloveniji 2017. godine, pokazalo je malo veću primjenu dodataka prehrani u pacijentica mlađe životne dobi i nižeg stupnja obrazovanja (Lunar i sur., 2020).

Prilikom podjele pacijentica prema dobi na mlađe i starije od utvrđenog medijana, nisu utvrđene prevelike razlike u vrsti primijenjenih dodataka prehrani. Kod starijih pacijentica veća je

zastupljenost preparata magnezija i kalcija, što je očekivano i može se objasniti poteškoćama u kretanju. Nadalje,  $\beta$ -glukan se uopće ne nalazi među 10 najprimjenjivanih dodataka prehrani u populaciji pacijentica starijih od 57 godina, dok se nalazi među mlađima od 57 godina. Umjesto toga, veća je primjena multivitaminskih pripravaka te vitamina C i vitamina B kompleksa, što može dati uvid u načine „dizanja“ imuniteta u različitim dobnim skupinama. Ovi rezultati bi se mogli objasniti studijom koju su proveli u kojoj su ispitali razloge uzimanja dodataka prehrani. Rezultati te studije pokazali su da mlađa populacija više uzima dodatke prehrani s ciljem sprječavanja recidiva i jačanja imuniteta, dok je kod starije populacije glavni motiv očuvanje zdravlje kostiju i „dobro je za mene“ (Silver i sur., 2021). Stoga je razumljiv veći postotak upotrebe vitamina D i izostanak  $\beta$ -glukana među pacijenticama starijim od 57 godina.

Suprotno očekivanom, prilikom podjele ispitanica prema zaposlenju, najveći postotak pacijentica koje primjenjuju dodatke prehrani bio je u kategoriji pacijentica u mirovini (72,1%). Nakon toga su najzastupljenije bile u kategoriji ispitanica zaposlenih na puno radno vrijeme (63,6%) i na kraju pacijentice koje su trenutno nezaposlene, zaposlene na pola radnog vremena te na bolovanju ili nisu u mogućnosti raditi (57,7%). Dobiveni rezultati donekle se razlikuju od rezultata studije koju su proveli Hammersen i sur. kojom je utvrđena veća primjena dodataka prehrani u pacijentica s povoljnijim socioekonomskim statusom (Hammersen i sur., 2019), što nije očekivano za kategoriju umirovljenika Republike Hrvatske. Ova podjela je bila važna jer je trebala predstaviti različite socioekonomske kategorije među pacijenticama što se onda trebalo odraziti na njihovu kupovnu moć. Međutim, rezultati nisu bili u skladu s očekivanim što se pak ponovno može povezati s većom željom pacijentica starije životne dobi da održe zdravlje kostiju i doprinesu očuvanju svog zdravlja zbog većeg broja bolesti, posebno kroničnih, s kojima se svakodnevno nose. Slično kao i prilikom uspoređivanja primjene dodataka prehrani između pacijentica mlađe i starije dobi, utvrđena je veća primjena preparata magnezija i kalcija u kategoriji umirovljenika, također zbog moguće teže pokretljivosti. Zamijećeno i je minimalno povećanje korištenja  $\omega$ -masnih kiselina, najvjerojatnije zbog povećanog kardiovaskularnog rizika. Nisu zamijećene veće razlike između vrsta primjenjivanih dodataka prehrani.

Primijećena je zanemarivo mala razlika u učestalosti primjene dodataka pacijentica u kategorijama vrijednosti ITM 18,5-24,9 (65,7% koristi i 34,3% ne koristi) i  $\geq 25,0$  (66,0% koristi i 37% ne koristi). Pacijentice su podijeljene u kategorije prema ITM vrijednosti u nadi da će se uočiti razlika u vrsti primijenjenih dodataka prehrani zbog moguće prisutnosti kardiovaskularnog rizika u pacijentica s većom tjelesnom masom. Multietnička kohortna studija izvješćuje o povezanosti pretilosti i višeg stupnja smrtnosti uzrokovanog rakom dojke i drugih

uzroka (Conroy i sur., 2011). U skupini pacijentica s BMI vrijednošću manjom od 18,5 sudjelovalo je premalo ispitanica za donošenje važećih zaključaka. Ponovno je zamijećena veća primjena dodataka prehrani s magnezijem i kalcijem u pacijentica s vrijednosti ITM  $\geq 25,0$ , no preparati s  $\omega$ -masnim kiselima uopće se nisu našli među 10 najprimjenjivanijih. Također je u istoj kategoriji primijećena i učestalija primjena matične mliječi, a u kategoriji pacijentica s vrijednosti ITM 18,25-24,9 veća je primjena probiotika, pretpostavlja se zbog rastuće svijesti o dobrobiti probiotika u očuvanju zdravlja, a manja primjena vitamina B kompleksa i  $\beta$ -glukana.

## **5. Zaključak**

Cilj ovog istraživanja je bio provesti analizu primjene dodataka prehrani u pacijentica s dijagnozom hormonski ovisnog raka dojke. Nakon obrade podataka, zaključeno je sljedeće:

- Više od polovice ispitanica koristi dodatke prehrane. Učestalost primjene nešto je veća među pacijenticama starije životne dobi i višeg stupnja obrazovanja
- Nisu zamijećene razlike u vrsti primjenjivanih dodataka prehrani među različitim kategorijama pacijentica i nije primijećena uporaba dodataka prehrani koji bi ciljano djelovali na prevenciju raka dojke ili nuspojave vezane uz primjenjivanu terapiju
- Iz navedenog proizlazi da potencijal dodataka prehrani u prevenciji i olakšavanju podnošenja terapije raka dojke nije iskorišten; promatrajući najprimjenjivnije dodatke prehrani, bez obzira na grupaciju pacijentica, vidljivo je da su u primjeni uvijek isti, generalno poznati pripravci jednostavnog sastava
- Iz ovoga slijedi da postoji potreba za dodatnom edukacijom pacijenata, ali i zdravstvenih radnika o mogućnostima primjene suplemenata uz naglasak na rizike i koristi od pojedinih.

## **6. Literatura**

Al-Dhabyani, W., Gomaa, M. A., Khaled, H., & Fahmy, A. A. (2020b). Dataset of breast ultrasound images. *Data in Brief*, 28, 104863.

Almeida, C. A., & Barry, S. A. (2010). *Cancer: Basic Science and Clinical Aspects*. Wiley-Blackwell.

Ambrosone, C. B., Zirpoli, G., Hutson, A. D., McCann, W. S., McCann, S. E., Barlow, W. E., Kelly, K. M., Cannioto, R., Sucheston-Campbell, L. E., Hershman, D. L., Unger, J. M., Moore, H. C. F., Stewart, J. T., Isaacs, C., Hobday, T. J., Salim, M., Hortobagyi, G. N., Gralow, J. R., Budd, G. T., & Albain, K. S. (2020). Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *Journal of Clinical Oncology*, 38(8), 804–814.

Bailey, R. L., Gahche, J. J., Lentino, C., Dwyer, J. T., Engel, J. S., Thomas, P. R., Betz, J. M., Sempos, C. T., & Picciano, M. F. (2010). Dietary supplement use in the United States, 2003–2006. *Journal of Nutrition*, 141(2), 261–266.

Bairati, I., Meyer, F. G., Gélinas, M., Fortin, A., Nabid, A., Brochet, F., Mercier, J., Têtu, B., Harel, F., Abdous, B., Vigneault, E., Vass, S., Del Vecchio, P., & Roy, J. (2005). Randomized Trial of Antioxidant Vitamins to Prevent Acute Adverse Effects of Radiation Therapy in Head and Neck Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 23(24), 5805–5813.

Beral, V. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, 362(9382), 419–427.

Bonilla, J. M., Tabanera, M. T., & Mendoza, L. R. (2017b). Breast cancer in the 21st century: From early detection to new therapies. *Radiología*, 59(5), 368–379.

Bougnoux, P., Hajjaji, N., Ferrasson, M. N., Giraudeau, B., Couet, C., & Floch, O. L. (2009). Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *British Journal of Cancer*, 101(12), 1978–1985.



Breast-conserving Surgery (Lumpectomy) | Treating Breast Cancer – American Cancer Society  
Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer/breast-conserving-surgery-lumpectomy.html>. Pristupljeno 21.03.2023.

Breast – Global Cancer Observatory – IARC. Dostupno na:  
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>

Brewer, H. J., Jones, M. P., Schoemaker, M. J., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165(1), 193–200.

Burstein, H. J. (2020). Systemic Therapy for Estrogen Receptor–Positive, HER2–Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 383(26), 2557–2570. <https://doi.org/10.1056/nejmra1307118>

Cairns, J., Ingle, J. N., Dudenkov, T. M., Kalari, K. R., Carlson, E. E., Na, J., Buzdar, A. U., Robson, M. E., Ellis, M. J., Goss, P. E., Shepherd, L. E., Goodnature, B., Goetz, M. B., Weinshilboum, R. M., Li, H., Bari, M. G., & Wang, L. (2020). Pharmacogenomics of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer and additional mechanisms of anastrozole action. *JCI Insight*, 5(16).

Conroy, S. M., Maskarinec, G., Wilkens, L. R., White, K., Henderson, B. E., & Kolonel, L. N. (2011). Obesity and breast cancer survival in ethnically diverse postmenopausal women: the Multiethnic Cohort Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 129(2), 565–574

Dall, G., & Britt, K. L. (2017b). Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Frontiers in Oncology*, 7.

Derakhshan, F., & Reis-Filho, J. S. (2022). Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology-mechanisms of Disease*, 17(1), 181–204.

DeSantis, C., Fedewa, S. A., Sauer, A. G., Kramer, J. S., Smith, R., & Jemal, A. (2015). Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 31–42.

Dey, S., Boffetta, P., Mathews, A., Brennan, P., Soliman, A. S., & Mathew, A. (2009b). Risk factors according to estrogen receptor status of breast cancer patients in Trivandrum, South India. *International Journal of Cancer*, 125(7),

Da Costa Vieira, R. A., Biller, G., Uemura, G., Ruiz, C. E., & Curado, M. P. (2017). Breast cancer screening in developing countries. *Clinics*, 72(4), 244–253.

De Cicco, P., Catani, M. V., Gasperi, V., Sibilano, M., Quaglietta, M., & Savini, I. (2019). Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*, 11(7), 1514.

Elston, C. W. (2005). Classification and grading of invasive breast carcinoma. *Pathology Research and Practice*, 89, 35–44.

Fahlén, M., Fornander, T., Johansson, H., Johansson, U., Rutqvist, L. E., Wilking, N., & Von Schoultz, E. (2013). Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *European Journal of Cancer*, 49(1), 52–59.

Féart, C. (2020b). Dietary Supplements: Which Place between Food and Drugs? *Nutrients*, 12(1), 204.

Figueroa-Magalhães, M. C., Jelovac, D., Connolly, R. M., & Wolff, A. C. (2014). Treatment of HER2-positive breast cancer. *The Breast*, 23(2), 128–136.

Fisusi, F. A., & Akala, E. O. (2019b). Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 7(1), 3–23.

Giovannucci, E., & Chan, A. T. (2010). Role of Vitamin and Mineral Supplementation and Aspirin Use in Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 28(26), 4081–4085.

Gröber, U., Holzhauser, P., Kisters, K., Holick, M. F., & Adamietz, I. A. (2016). Micronutrients in Oncological Intervention. *Nutrients*, 8(3), 163.

Gröber, U., Hübner, J., Holzhauser, P., & Kleeberg, U. R. (2010). Antioxidanzien und andere Mikronährstoffe in der komplementären Onkologie. *Onkologe*, *16*(1), 73–79.

Harrigan, M., McGowan, C. J., Hood, A., Ferrucci, L., Nguyen, T., Cartmel, B., Li, F., Irwin, M. L., & Sanft, T. (2021). Dietary Supplement Use and Interactions with Tamoxifen and Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Survivors Enrolled in Lifestyle Interventions. *Nutrients*, *13*(11), 3730.

Harvie, M. (2014). Nutritional Supplements and Cancer: Potential Benefits and Proven Harms. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, *34*, e478–e486.

Hernando, C., Ortega-Morillo, B., Tapía, M. R., Moragón, S., Martínez, M. J., Eroles, P., Garrido-Cano, I., Adam-Artigues, A., Lluch, A., Bermejo, B., & Cejalvo, J. M. (2021). Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(15), 7812.

Hinyard, L., Wirth, L. S., Clancy, J., & Schwartz, T. (2017). The effect of marital status on breast cancer-related outcomes in women under 65: A SEER database analysis. *The Breast*, *32*, 13–17.

Jacobs, A., Castaneda-Cruz, D. M., Rose, M. D., & Connelly, L. (2022b). Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. *Biochemical Pharmacology*, *204*, 115209.

Kashyap, D., Pal, D., Sharma, R., Garg, V., Goel, N., Koundal, D., Zaguia, A., Koundal, S., & Gelaw, A. B. (2022). Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Research International*, *2022*, 1–16.

Kwan, M. L., Greenlee, H., Lee, V. E., Castillo, A., Gunderson, E. P., Habel, L. A., Kushi, L. H., Sweeney, C., Tam, E. W., & Caan, B. J. (2011). Multivitamin use and breast cancer outcomes in women with early-stage breast cancer: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Research and Treatment*, *130*(1), 195–205.

Lawenda, B. D., Kelly, K. M., Ladas, E. J., Sagar, S. M., Vickers, A. J., & Blumberg, J. B. (2008). Should Supplemental Antioxidant Administration Be Avoided During Chemotherapy and Radiation Therapy? *Journal of the National Cancer Institute*, 100(11), 773–783.

Lesperance, M., Olivotto, I. A., Forde, N., Zhao, Y. B., Speers, C., Foster, H. E., Tsao, M., Macpherson, N., & Hoffer, A. (2002). Mega-Dose Vitamins and Minerals in the Treatment of Non-Metastatic Breast Cancer: An Historical Cohort Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 76(2), 137–143.

Lieu, D. (2022). FNA 2.0: Value of cytopathologist-performed ultrasound-guided core-needle biopsy. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 39(6), 426–435.

Liu, J. M., Chen, T. J., & Hwang, S. J. (2016). The Risk of Breast Cancer in Women Using Menopausal Hormone Replacement Therapy in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(5), 482.

Liu, S., Han, S., & Smith, C. A. (2013). Cooperative Activation of Gene Expression by Agonists and Antagonists Mediated by Estrogen Receptor Heteroligand Dimer Complexes. *Molecular Pharmacology*.

Liu, Y., Nguyen, N. T. A., & Colditz, G. A. (2015). Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. *Women's Health*, 11(1), 65–77.

Løberg, M., Lousdal, M. L., Bretthauer, M., & Kalager, M. (2015). Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Research*, 17(1)

Lunar, K. G., Kozjek, N. R., & Kovač, M. (2020). Changes in eating habits in breast cancer patients. *Slovenian Journal of Public Health*, 60(1), 65–71

MacMahon, B., Cole, P. A., & Brown, J. H. (1973). Etiology of Human Breast Cancer: A Review<sup>2</sup>. *Journal of the National Cancer Institute*, 50(1), 21–42.

Macpherson, H., Pipingas, A., & Pase, M. P. (2013). Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials,,. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(2), 437–444.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) - National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering.. Dostupno na: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/magnetic-resonance-imaging-mri>.. Pristupljeno: 03.03.2023.

Mahdavi-Roshan, M., Rezazadeh, A., Joukar, F., Khorshidi, Y. R., Naghipour, M., & Mansour-Ghanaei, F. (2021). Dietary supplements consumption and its association with socioeconomic factors, obesity and main non-communicable chronic diseases in the north of Iran: the PERSIAN Guilan Cohort Study (PGCS). *BMC Nutrition*, 7(1).

Malnutrition in women, - WHO, 2021. Dostupno na: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/malnutrition-in-women> Pristupljeno: 19.06.2023.

Mammography - National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering.. Dostupno na: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/mammography>.. Pristupljeno: 17.03.2023.

Mamografija | ZZZJZDNZ.HR. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/prevencija-raka/mamografija>.. Pristupljeno: 17.03.2023.

Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World Journal of Clinical Oncology*, 8(2), 120.

Mastectomy – NHS, 2021. Dostupno na: <https://www.nhs.uk/conditions/mastectomy/>.. Pristupljeno 12.02.2023.

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske - Što su dodaci prehrani?. Dostupno na: <https://zdravstvo.gov.hr/djelokrug-1297/javnozdravstvena-zastita/hrana-1359/dodaci-prehrani-1841/sto-su-dodaci-prehrani/2203>.. Pristupljeno: 03.01.2023.

Moo, T., Sanford, R., Dang, C. T., & Morrow, M. (2018b). Overview of Breast Cancer Therapy. *Pet Clinics*, 13(3), 339–354.

Narod, S. A. (2011). Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(11), 669–676.

Održan okrugli stol „16 godina provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj: rezultati i što nam slijedi“ | Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/news-2/odrzan-okrugli-stol-16-godina-provedbe-nacionalnog-programa-ranog-otkrivanja-raka-dojke-u-republici-hrvatskoj-rezultati-i-sto-nam-slijedi/>.  
Pristupljeno: 09.02.2023.

Onwudiwe, N. C., Kwok, Y., Onukwugha, E., Sorkin, J. D., Zuckerman, I. H., Shaya, F. T., & Mullins, C. D. (2014b). Cardiovascular event-free survival after adjuvant radiation therapy in breast cancer patients stratified by cardiovascular risk. *Cancer Medicine*, 3(5), 1342–1352.

Patel, H. K., & Bihani, T. (2017b). Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 186, 1–24.

Patterson, R. E., Flatt, S. W., Newman, V. A., Natarajan, L., Rock, C. L., Thomson, C. A., Caan, B. J., Parker, B. A., & Pierce, J. P. (2011). Marine Fatty Acid Intake Is Associated with Breast Cancer Prognosis. *Journal of Nutrition*, 141(2), 201–206.

Piotrowska, A., Wierzbicka, J., & Zmijewski, M. A. (2016). Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochimica Polonica*, 63(1).

Pouchieu, C., Fassier, P., Druesne-Pecollo, N., Zelek, L., Bachmann, P., Touillaud, M., Bairati, I., Herberg, S., Galan, P., Cohen, P., Latino-Martel, P., & Touvier, M. (2015). Dietary supplement use among cancer survivors of the NutriNet-Santé cohort study. *British Journal of Nutrition*, 113(8), 1319–1329.

Powell RW. Breast Examination. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 176. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285/>

Rak dojke | Prevencija raka | ZZJZDNZ.HR. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevencija-raka/1321..> Pristupljeno: 04.01.2023.

Rakhunde, M. B., Gotarkar, S., & Choudhari, S. G. (2022). Thermography as a Breast Cancer Screening Technique: A Review Article. *Cureus*.

Ravdin, P. M., Cronin, K. A., Howlader, N., Berg, C. D., Chlebowski, R. T., Feuer, E. J., Edwards, B. K., & Berry, D. A. (2007). The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 356(16), 1670–1674.

Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. [Updated 2023 Feb 13]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>

Rutqvist, L. E., Rose, C., & Cavallin-Ståhl, E. (2003). A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Breast Cancer. *Acta Oncologica*, 42(5–6), 532–545.

Seitz, H. K., Pelucchi, C., Bagnardi, V., & La Vecchia, C. (2012). Epidemiology and Pathophysiology of Alcohol and Breast Cancer: Update 2012. *Alcohol and Alcoholism*, 47(3), 204–212.

Siegel, R. L., Miller, K. A., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7–30.

Sigmon DF, Fatima S. Fine Needle Aspiration. [Updated 2022 May 2]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557486/>

Silver, J., Goldenberg, A., & Moore, A. A. (2021). Dietary supplement use and documentation in a breast cancer survivorship clinic. *Breast Cancer Research and Treatment*, 191(2), 385–388

Sood, R., Rositch, A. F., Shakoor, D., Ambinder, E. B., Pool, K., Pollack, E., Mollura, D. J., Mullen, L. A., & Harvey, S. C. (2019). Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Oncology*, 5, 1–17.

Soroush, A., Farshchian, N., Komasi, S., Izadi, N., Amirifard, N., & Shahmohammadi, A. (2016). The Role of Oral Contraceptive Pills on Increased Risk of Breast Cancer in Iranian Populations: A Meta-analysis. *Journal of Cancer Prevention*, 21(4), 294–301.

Sun, Y., Liao, M., He, L., & Zhu, C. (2017b). Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy. *Medicine*, 96(43), e8367.

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

Surgical Breast Biopsies | Breast Biopsy Surgery. - American Cancer Society. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-biopsy/surgical-breast-biopsy.html>.. Pristupljeno: 15.04.2023.

Teleni, L., Baker, J., Koczwara, B., Kimlin, M. G., Walpole, E., Tsai, K. M., & Isenring, E. (2013). Clinical outcomes of vitamin D deficiency and supplementation in cancer patients. *Nutrition Reviews*, 71(9), 611–621.

The European Food Information Council : Food facts for healthy choices | Eufic.. Dostupno na: <https://www.eufic.org/en/>.. Pristupljeno: 04.01.2023.

Tsang, J. Y. S., & Tse, G. (2020). Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, 27(1), 27–35.

Ultrasound - National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. Dostupno na: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/ultrasound>.. Pristupljeno: 21.03.2023.



Viale, G. (2012). The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology*, 23, x207–x210.

Washbrook, E. (2006). Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine*, 3(1), 8–14.

WHO launches new roadmap on breast cancer - WHO, 2023. Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/03-02-2023-who-launches-new-roadmap-on-breast-cancer>.

Pristupljeno: 07.04.2023.

Xu, M., Wang, S., Ren, Z., Frank, J. A., Yang, X., Zhang, Z., Ke, Z., Shi, X., & Luo, J. (2015). Chronic ethanol exposure enhances the aggressiveness of breast cancer: the role of p38 $\gamma$ . *Oncotarget*, 7(3), 3489–3505.

## 7. Sažetak

Dodaci prehrani definirani su kao pojedinačni ili kombinirani izvori hranjivih tvari namijenjeni za nadoknadu esencijalnih mikronutrijenata u svakodnevnoj prehrani u svrhu unaprjeđivanja ili održavanja zdravlja što je posebno važno za pacijente oboljele od malignih bolesti u čijoj je populaciji i zabilježena učestalija primjena dodataka prehrani. Iako dodaci prehrani imaju mnoge beneficije, postoji opravdana zabrinutost da njihova primjena može utjecati na

učinkovitost kemoterapije i radioterapije. Tako primjerice antioksidansi mogu smanjiti učinak kemoterapije i radioterapije interferiranjem s reaktivnim kisikovim spojevima koji induciraju apoptozu tumorskih stanica, a primjena nezasićenih masnih kiselina može se povezati sa smanjenjem ukupne smrtnosti. U ovom istraživanju sudjelovalo je 310 pacijentica dobi od 27 do 91 godine, a cilj je bio ispitati navike primjene dodataka prehrani u populaciji pacijentica oboljelih od hormonski ovisnog raka dojke. Utvrđeno je da je primjena učestalija u pacijentica starije životne dobi i višeg stupnja obrazovanja. U primjeni su većinom dodaci prehrani jednostavnijeg sastava bez posebnog učinka na nuspojave terapije ili prevenciju samog raka dojke iz čega se može zaključiti da njihov potencijal nije iskorišten.

Dietary supplements are defined as individual or combined sources of nutrients intended for the replacement of essential micronutrients in the daily diet for the purpose of improving or maintaining health, which is especially important for patients suffering from malignant diseases in whose population more frequent use of dietary supplements has been recorded. Although dietary supplements have many benefits, there is a legitimate concern that their use may affect the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy. For example, antioxidants can reduce the effect of chemotherapy and radiotherapy by interfering with reactive oxygen compounds that induce apoptosis of tumor cells, and the use of unsaturated fatty acids can be associated with a reduction in overall mortality. 310 patients between the ages of 27 and 91 participated in this study, and the goal was to examine the habits of using dietary supplements in the population of patients with hormone-dependent breast cancer. It was found that the application is more frequent in patients of an older age and a higher level of education. Most of the food supplements in use are of simpler composition without any special effect on the side effects of therapy or the prevention of breast cancer itself, from which it can be concluded that their potential has not been used.

## **8. Prilozi**

### **8.1. Prilog 1 – Informirani pristanak**

## **INFORMIRANI PRISTANAK**

Identifikacijski broj mjesta istraživanja

Identifikacijski broj ispitanice

--	--

--	--	--	--	--

## **Naslov istraživanja:**

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

## **Ispitivači:**

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

## **Kandidatkinja na doktorskom radu:**

Ana Dugonjić Okroša, mag. pharm.

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

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

Potvrđujem da sam u potpunosti informirana o:

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

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

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

---

(ime i prezime ispitanice)

---

(potpis ispitanice)

---

(datum)

---

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

---

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

---

(datum)

## 8.2. Prilog 2 – Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podatak

### **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) -
- 

## 9. Temeljna dokumentacijska kartica

### Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

# DODACI PREHRANI U ŽENA KOJE SU PREBOLJELE HORMONSKI OVISAN KARCINOM DOJKE

Amela Mašinović

## SAŽETAK

Dodaci prehrani definirani su kao pojedinačni ili kombinirani izvori hranjivih tvari namijenjeni za nadoknadu esencijalnih mikronutrijenata u svakodnevnoj prehrani u svrhu unaprjeđivanja ili održavanja zdravlja što je posebno važno za pacijente oboljele od malignih bolesti u čijoj je populaciji i zabilježena učestalija primjena dodataka prehrani. Iako dodaci prehrani imaju mnoge dobrobiti, postoji opravdana zabrinutost da njihova primjena može utjecati na učinkovitost kemoterapije i radioterapije. Tako primjerice antioksidansi mogu smanjiti učinak kemoterapije i radioterapije interferiranjem s reaktivnim kisikovim spojevima koji induciraju apoptozu tumorskih stanica, a primjena nezasićenih masnih kiselina može se povezati sa smanjenjem ukupne smrtnosti. U ovom istraživanju sudjelovalo je 310 pacijentica dobi od 27 do 91 godine, a cilj je bio ispitati navike primjene dodataka prehrani u populaciji pacijentica oboljelih od hormonski ovisnog raka dojke. Utvrđeno je da je primjena učestalija u pacijentica starije životne dobi i višeg stupnja obrazovanja. U primjeni su većinom dodaci prehrani jednostavnijeg sastava bez posebnog učinka na nuspojave terapije ili prevenciju samog raka dojke iz čega se može zaključiti da njihov potencijal nije iskorišten.

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

Rad sadrži: 60 stranica, 13 grafičkih prikaza, 10 tablica i 83 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Hormonski ovisan rak dojke, dodaci prehrani, endokrina terapija

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Ivana Perković**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: Kolovoz, 2023

## **Basic documentation card**

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

Diploma thesis

# DIETARY SUPPLEMENTS IN WOMEN WHO HAVE OVERCOME HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER

Amela Mašinović

## SUMMARY

Dietary supplements are defined as individual or combined sources of nutrients intended for the replacement of essential micronutrients in the daily diet for the purpose of improving or maintaining health, which is especially important for patients suffering from malignant diseases in whose population more frequent use of dietary supplements has been recorded. Although dietary supplements have many benefits, there is a legitimate concern that their use may affect the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy. For example, antioxidants can reduce the effect of chemotherapy and radiotherapy by interfering with reactive oxygen compounds that induce apoptosis of tumor cells, and the use of unsaturated fatty acids can be associated with a reduction in overall mortality. 310 patients between the ages of 27 and 91 participated in this study, and the goal was to examine the habits of using dietary supplements in the population of patients with hormone-dependent breast cancer. It was found that the application is more frequent in patients of an older age and a higher level of education. Most of the food supplements in use are of simpler composition without any special effect on the side effects of therapy or the prevention of breast cancer itself, from which it can be concluded that their potential has not been used.



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

Thesis includes: 60 pages, 13 figures, 10 tables and 83 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Hormone dependent breast cancer, food supplements, endocrine therapy

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

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Ivana Perković, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2023



