

# Procjena rizika prijeloma u bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke

---

Savić, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:759126>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Savić**

**PROCJENA RIZIKA PRIJELOMA U BOLESNICA LIJEČENIH ZBOG  
KARCINOMA DOJKE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Savić**

**PROCJENA RIZIKA PRIJELOMA U BOLESNICA LIJEČENIH ZBOG  
KARCINOMA DOJKE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Osteoporoza.....	2
1.1.1. Definicija.....	2
1.1.3. Etiologija i patogeneza.....	3
1.1.4. Čimbenici rizika za prijelom.....	5
1.1.5. Klinička slika.....	6
1.1.6. Denzitometrija.....	7
1.1.6.1. Analiza trabekularne strukture kosti.....	8
1.1.6.2. Alat za procjenu rizika prijeloma.....	9
1.1.7. Liječenje.....	11
1.2. Rak dojke.....	13
1.2.1. Definicija.....	13
1.2.2. Epidemiologija.....	13
1.2.3. Klinička slika.....	14
1.2.4. Farmakoterapija karcinoma dojke i utjecaj na kost.....	15
1.2.4.1. Rizik prijeloma u bolesnica s karcinomom dojke.....	17
2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	18
3. MATERIJALI I METODE.....	20
3.1. Opis istraživanja.....	21
3.2. Statistička obrada podataka.....	21
4. REZULTATI.....	22
4.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	23
4.2. Nalazi denzitometrije.....	23
4.3. Nalazi trabekularne strukture kosti.....	25
4.4. Nalazi procjene rizika prijeloma pomoću FRAX-a.....	26
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČCI.....	31
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	33
8. SAŽETAK.....	41
9. SUMMARY.....	43
10. ŽIVOTOPIS.....	45

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj dragoj mentorici izv. prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir, dr. med. na strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada te svom vremenu i znanju koje je savjesno posvetila meni te brojnim bivšim i budućim studentima. Hvala prijateljima koji su obogatili ovaj važan dio mog života. Hvala svim članovima Medicinskog fakulteta u Splitu na prenijetim znanjima i vještinama kako bih sutra bila vrijedan član zajednice hrvatskih liječnika. Naročito se zahvaljujem svojoj majci Tatjani, ocu Antunu Zoranu i sestrama na podršci, razumijevanju i poticaju, ne samo kroz ovih 6 godina, već i kroz čitav život.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

**BMD** – mineralna gustoća kosti (engl. *Bone Mineral Density*)

**DXA** – dvoenergetska apsorpciometrija X zraka (engl. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*)

**FRAX** – instrument procjene rizika za prijelom (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*)

**HER2** – receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (engl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)

**ITM** – indeks tjelesne mase

**LHRH** – luteinizirajući hormon (engl. *Luteinising Hormone Releasing Hormone*)

**SD** – standardna devijacija

**SERM** – selektivni modulator estrogenskih receptora (engl. *Selective Estrogen Receptor Modulators*)

**TBS** – trabekularna struktura kosti (engl. *Trabecular Bone Score*)

**TNF alfa** – čimbenik nekroze tumora alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor alpha*)

**T-score** – T-vrijednost

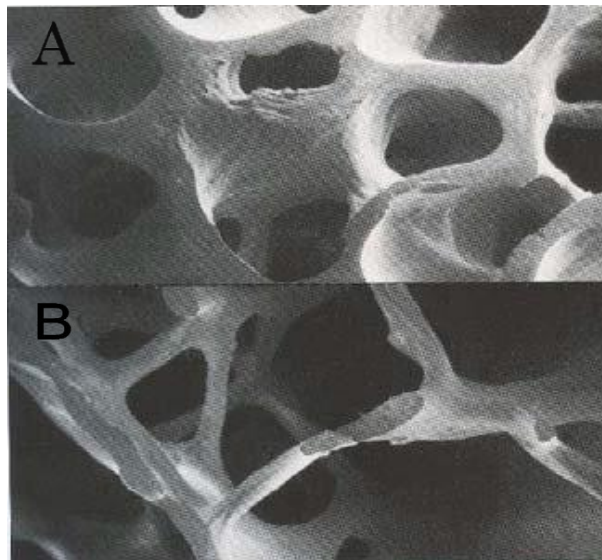
**Z-score** – Z-vrijednost

## **1. UVOD**

## 1.1. Osteoporoza

### 1.1.1. Definicija

Osteoporoza je bolest koštanog sustava koju karakterizira smanjena koštana masa i poremećena mikroarhitektura kosti što dovodi do povećane krhkosti kostiju i povećanog rizika za nastanak prijeloma (1). Čvrstoća kosti povezana je s mnogim čimbenicima u koje ubrajamo mineralnu gustoću kostiju, stopu izgradnje i razgradnje kosti, koštanu geometriju i mikroarhitekturu. Osnovni mehanizam nastanka osteoporoze je gubitak ravnoteže između koštane razgradnje i stvaranja nove kosti (Slika 1) (2). Klinički i javnozdravstveni značaj osteoporoze jest u povećanoj učestalosti prijeloma. Uobičajena mjesta osteoporotičnih prijeloma su kralježnica, kuk, distalni dio podlaktice i proksimalni dio nadlaktične kosti (3). Rana dijagnoza osteoporoze i procjena rizika prijeloma važni su zbog pravodobnog liječenja.



**Slika 1.** Normalna građa trabekularne kosti (a) i osteoporotična trabekularna kost (b) (Preuzeto: National Osteoporosis Foundation: Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Dostupno na: <http://www.nof.org> )

### 1.1.2. Epidemiologija

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju (1). Procjenjuje se da otprilike 10% svjetske populacije i 30% postmenopauzalnih žena boluje od osteoporoze, a dijagnosticira se samo u 20 - 25 % slučajeva, pa najveći dio bolesnika s osteoporozom ostaje neprepoznat (4). Prema podacima Američkog nacionalnog društva za osteoporozu smatra se da u Sjedinjenim Američkim Državama oko 10 milijuna ljudi boluje od osteoporoze, a

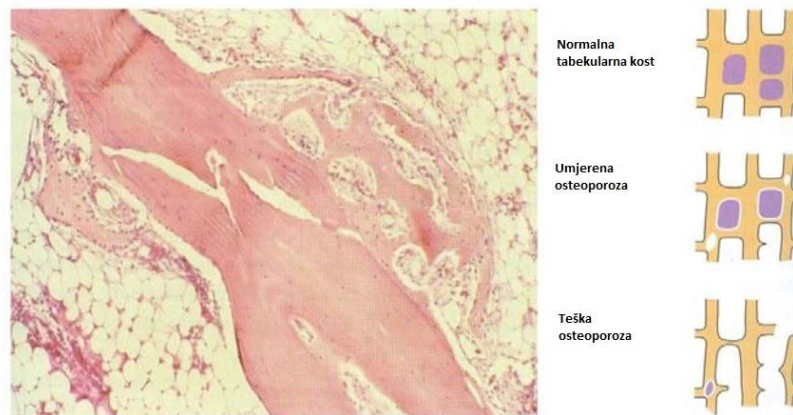


otprilike 43 milijuna ljudi ima smanjenu koštanu gustoću (5). Prema podacima iz 2010. procijenjeno je da 22 milijuna žena i 5.5 milijuna muškaraca u Europskoj Uniji, u dobi od 50 do 84 godine, boluje od osteoporoze. Pretpostavlja se da će se broj oboljelih do 2025. godine povećati za 23% (6). Nadalje, broj novih osteoporotičnih prijeloma u 2010.-oj godini iznosio je 3.5 milijuna, a od posljedica istih je umrlo 43 000 ljudi (6). Prema istraživanju iz 2009. koje je obuhvaćalo 19 338 ispitanika u Hrvatskoj, na temelju ultrazvučnog mjerenja mineralne gustoće petne kosti utvrđena je osteopenija u 46,1% ispitanika, a osteoporoza u 35,4% ispitanika (7).

### **1.1.3. Etiologija i patogeneza**

Snaga kostiju odraz je dviju glavnih značajki kosti: gustoće i kvalitete (8). Dokazano je da je rizik od prijeloma u negativnoj korelaciji s vrijednostima BMD-a (mineralna gustoća kosti, engl. *Bone Mineral Density*) (9). Iako je BMD zlatni standard u dijagnostici osteoporoze, potvrđeno je da mjerenje isključivo BMD-a nije dovoljno za procjenu rizika od prijeloma i procjenu učinkovitosti liječenja. Čvrstoća kosti određena je strukturom i svojstvima materijala koji zajedno doprinose ukupnoj kvaliteti kosti (10,11). Struktura kosti ovisi o geometriji i mikroarhitekturi kosti. Svojstva materijala koja izgrađuju kost ovise o kakvoći minerala, sastavu matriksa, veličini kristala, sastavu kolagena, vrsti i umreženosti vlakana te akumulaciji oštećenja. Na sastavnice čvrstoće kosti utječe brzina koštane pregradnje (10,11). Koštana pregradnja uključuje ravnotežu između procesa resorpcije kosti i stvaranja kosti uzajamnim djelovanjem osteoklasta i osteoblasta na koštanu mikroarhitekturu. To je jedinstven, povezan i koordiniran proces koji omogućuje održavanje kvalitete i prilagodbu kosti djelovanju vlačnih i tlačnih sila. Periostalno formiranje kosti se nastavlja tijekom života s posljedičnim povećanjem promjera kosti, ali i istovremenim smanjenjem debljine kortikalne kosti koja se uglavnom uklanja procesom endostalne resorpcije i resorpcije unutar Haversovih kanala, što rezultira povećanom poroznosti kosti. Trabekule u kralješcima mladih žena posložene su tako da formiraju gustu trodimenzionalnu mrežu. Gubitak kosti, koji se javlja u menopauzi i nastavlja s odmicanjem dobi, dovodi do prorjeđivanja horizontalnih i vertikalnih trabekula. Vertikalne trabekule relativno duže bivaju očuvane, dok je ovaj proces izraženiji u horizontalnim trabekulama. Progresivno prorjeđivanje horizontalnih trabekula može dovesti do perforacija i mikrofraktura, a potom i gubitka trabekularne povezanosti sa smanjenjem ukupne jačine kosti. Time ona gubi sposobnost

odupiranja silama opterećenja koje su posljedica gravitacije i fizičke aktivnosti (Slika 2). Ovo dovodi do povećane sklonosti prijelomima, posebice kralježaka (12).



**Slika 2.** Promjene u trabekularnoj kosti sa starenjem (Preuzeto i prilagođeno prema: Allen MR, Burr DB. Basic and Applied Bone Biology. Techniques in Histomorphometry. 2014; 7:131-48.)

Na koštanu pregradnju djeluju brojni hormoni, metabolički čimbenici, citokini i mehanički poticaji. Najvažniji čimbenici u pregradnji kosti su paratireoidni hormon i vitamin D, a važan je i utjecaj spolnih hormona (ponajprije estradiola), hormona štitnjače, kalcitonina, hormona rasta i kortizola. Estrogeni potiču lučenje niza čimbenika koji smanjuju koštanu razgradnju. Naime, estrogeni smanjuju lučenje interleukina 1 i 6 te TNF alfa (čimbenik nekroze tumora alfa, engl. *Tumor Necrosis Factor alpha*), što se očituje aktivacijom i smanjenjem apoptoze osteoblasta te povećanjem apoptoze osteoklasta (13). U postmenopauzalnih žena zbog nedostatka estrogena ubrzan je gubitak kosti što dovodi do značajnog povećanja rizika za prijelom. Naime, snižene razine estrogena dovode do povećane resorpcije kosti zbog produženog životnog vijeka osteoklasta uz smanjenu izgradnju kosti zbog skraćenog životnog vijeka osteoblasta (11,12). Procjenjuje se da stopa pregradnje kostiju u postmenopauzi dramatično raste i ostaje povišena desecima godina nakon prestanka funkcije jajnika, što dovodi do kontinuiranog progresivnog gubitka kostiju (14). Pokazalo se da niske serumske koncentracije estradiola i visoke serumske koncentracije globulina koji veže spolni hormon u žena starijih od 65 godina povećavaju rizik od prijeloma kuka i kralježaka neovisno o BMD-u (15,16).

Prema etiologiji, razlikuje se primarna osteoporoza, kada uzrok nije poznat, i sekundarna osteoporoza koja je posljedica postojeće bolesti ili primjene lijekova (2).

Primarna osteoporoza dijeli se na dva glavna tipa: tip 1 ili postmenopauzalna osteoporoza i tip 2 ili senilna osteoporoza. Tip 1 ili postmenopauzalna osteoporoza javlja se u žena u prvih desetak godina postmenopauze i primarni je uzrok manjak estrogena. Prijelomi se javljaju u području spužvastih kostiju, najčešće na distalnoj podlaktici i kralješcima. Tip 2 ili senilna osteoporoza pojavljuje se u osoba obaju spola nakon 70. godine života, a dvaput je češća u žena negoli u muškaraca. Najvažniji patofiziološki mehanizmi senilne osteoporoze su smanjena aktivnost osteoblasta, smanjeno stvaranje aktivnog vitamina D i sekundarni hiperparatireoidizam. Najčešći su prijelomi vrata bedrene kosti, proksimalnog dijela nadlaktice, potkoljenica te zdjeličnih kostiju. Sekundarna osteoporoza uzrokovana je različitim stanjima, bolestima i lijekovima. Neka stanja koja uzrokuju sekundaru osteoporozu jesu primarni hiperparatireoidizam, hipogonadizam, amenoreja, Cushingov sindrom, tireotoksikoza, šećerna bolest, reumatoidni artritis, poremećaji gastrointestinalne i hepatobilijarne funkcije, perniciozna anemija, kronična opstruktivna bolest pluća, dugotrajno mirovanje te kronična bubrežna insuficijencija (17).

Najčešći uzrok sekundarne osteoporoze je suvišak glukokortikoida (18). U suprafiziološkim koncentracijama, glukokortikoidi smanjuju diferencijaciju i životni vijek osteoblasta, a potiču aktivnost osteoklasta što dovodi do pojačane resorpcije kosti. Glukokortikoidi također smanjuju reapsorpciju kalcija u bubrežnim tubulima i apsorpciju kalcija u tankom crijevu što uzrokuje sekundarni hiperparatireoidizam (19).

#### **1.1.4. Čimbenici rizika za prijelom**

Brojni čimbenici doprinose riziku za nastanak osteoporotičnih prijeloma. Rasa je ključna odrednica BMD-a i rizika od prijeloma. Stope incidencije dobivene studijama među različitim rasnim i etničkim skupinama pokazuju da iako žene imaju višu stopu prijeloma u usporedbi s muškarcima u cjelini, ove razlike variraju ovisno o rasi i dobi. Primjerice, u skupini bijelih i azijskih ispitanika žene su imale višu stopu prijeloma od muškaraca za sve dobne skupine starije od 50 godina. U latinoameričkih ispitanika u dobi od 50 do 59 godina muškarci su imali višu stopu od žena, ali taj se odnos preokrenuo nakon 60. godine. Crnci su imali višu stopu od crkinja do 70. godine, nakon čega su žene imale višu stopu. Za oba spola, kao i za sve rase i etničke skupine, stopa se naglo povećala s dobi (20). Općenito, smatra se da je niska vršna koštana masa povezana sa povećanim rizikom osteoporotičnog prijeloma, iako uloga vršne koštane mase kao čimbenika osteoporoze nije temeljito istražena (21,22).

Nadalje, niski postotak tjelesne masti i niski indeks tjelesne mase dva su neovisna čimbenika koja doprinose postmenopauzalnoj osteoporozu. Nekoliko je studija pokazalo povezanost između prethodnih prijeloma, neovisno o mjestu prijeloma, i rizika od budućih prijeloma kralježaka i kuka te da prisutni poremećaji mikroarhitekture kostiju mogu utjecati na rizik od prijeloma neovisno o BMD-u (23-26). Štoviše, procjenjuje se da u žena koje imaju prijelom kralježaka, jedna od pet žena će imati novi prijelom kralježaka u sljedećoj godini (25). Poremećaji vida pridonose sklonosti padu i povećavaju rizik od prijeloma kuka u starijih žena (23,27). Nadalje, slaba čvrstoća stiska ruke, koja može biti uzrokovana kognitivnim oštećenjem, oštećenjem zglobova ili dijabetičkom neuropatijom, važan je neovisni čimbenik rizika za prijelome u žena u postmenopauzi (27). Među bihevioralne čimbenike rizika za razvoj osteoporoze i atraumatskih prijeloma kao najvažniji čimbenik navodi se pušenje cigareta koje je povezano s ubrzanim gubitkom kostiju i povećanim rizikom od frakture kuka u starijih osoba (29,30). Uz to, niska razina tjelesne aktivnosti te unos alkohola veći od 200 ml tjedno čimbenici su rizika za gubitak koštane mase (23,27,28). Također, manjak vitamina D potvrđen je čimbenik rizika za prijelome u starijih osoba (31). Vitamin D sudjeluje u metabolizmu kalcija i koštanoj pregradnji. Vitamin D, vezujući se za svoje receptore na paratireoidnoj žlijezdi, izravno smanjuje sintezu i lučenje paratireoidnog hormona te posredno povećava apsorpciju kalcija u crijevima, a osim toga, potiče reapsorpciju kalcija u sabirnim kanalima bubrega (31).

### **1.1.5. Klinička slika**

Osteoporoza u većini slučajeva nema kliničke manifestacije sve dok ne dođe do prijeloma. Prijelom kralježaka najčešća je klinička manifestacija osteoporoze (32). Iako je većina tih prijeloma je asimptomatska i dijagnosticira se kao slučajni nalaz na rendgenskoj snimci, temeljita anamneza i fizikalni pregled može pomoći u dijagnosticiranju osteoporoze. Bol kod prijeloma kralješka najčešće se javlja u području srednjeg ili donjeg dijela kralježnice i uzrokuje ograničenu pokretljivost kralježnice. Bol se pojačava sjedenjem ili stajanjem, kihanjem te kašljanjem, a smanjuje se u ležećem položaju (33). Dugoročne posljedice prijeloma jesu razvoj torakalne kifoze i gubitak lumbalne lordoze te smanjivanje visine bolesnika. Prijelom kuka smatra se najozbiljnijom posljedicom bolesti. U 90% slučajeva nastaje nakon pada iz stojećeg položaja. Nakon prijeloma javlja se bol i gotovo uvijek je

potrebna dugotrajna hospitalizacija, a smrtnost je povećana (34). Nakon prijeloma većina bolesnika ima problema sa obavljanjem svakodnevnih aktivnosti i ovisna je o tuđoj pomoći.

### 1.1.6. Denzitometrija

Zlatni standard u dijagnostici osteoporoze jest denzitometrija ili DXA (dvoenergetska apsorpcijometrija X zraka, engl. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*)) kojom se određuje BMD (Slika 3) (35).



**Slika 3.** Uređaj za mjerenje mineralne gustoće kosti dvoenergetskom apsorpcijometrijom  
(Preuzeto i dostupno na: <http://mnap.com/radiology/dexa-scan/dexa-scan/>)

DXA mjeri sadržaj minerala u gramima i površinu kosti u  $\text{cm}^2$ , a rezultat se izražava kao BMD u  $\text{g/cm}^2$ . Rezultati mjerenja prikazuju se kao T-vrijednost (T-score) i Z-vrijednost (Z-score). Obje vrijednosti izražavaju se u standardnim devijacijama (SD) koje predstavljaju odstupanje od referentne vrijednosti. T-vrijednost označava razliku između mineralne gustoće kosti ispitanika i prosječne vršne gustoće kosti mlade, zdrave populacije. Z-vrijednost predstavlja odstupanje izmjerene mineralne gustoće kosti od srednje vrijednosti koštane gustoće populacije iste dobi (36).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji rezultati T-vrijednosti koji su u rasponu između +1 i -1 SD označavaju normalnu mineralnu koštanu gustoću, rezultati T-vrijednosti

između -1 i -2,5 SD označavaju osteopeniju, a T-vrijednosti manje od -2,5 osteoporozu (Tablica 1) (37).

**Tablica 1.** Klasifikacija mineralne koštane gustoće prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

Dijagnoza	T-vrijednost
Normalan nalaz	T-vrijednost $\geq -1$
Osteopenija	$-2,5 < \text{T-vrijednost} > -1$
Osteoporozu	T-vrijednost $\leq -2,5$

Osobe koje imaju T-vrijednost nižu od -2,5 SD imaju najveći rizik od prijeloma. Međutim, veći je postotak prijeloma u osoba koji imaju T-vrijednost između -1 i -2,5 jer u ovoj kategoriji postoji mnogo više bolesnika (37). Osobe koje imaju Z-vrijednosti manje od -2 SD trebalo bi detaljno obraditi u smislu sekundarne osteoporoze.

#### 1.1.6.1. Analiza trabekularne strukture kosti

Program za analizu TBS (trabekularna struktura kosti, engl. *Trabecular Bone Score*) relativno je nova programska podrška DXA uređaja koja omogućava nadopunu denzitometrijskom snimanju. TBS vrši analizu DXA snimki lumbalne kralježnice s mogućnošću detaljnog prikaza mikroarhitekture kosti te daje podatke važne u predviđanju rizika za prijelom (38). Naime, TBS služi za procjenu mikroarhitekture trabekularne kosti iz dvodimenzionalnih DXA snimaka mjereći varijabilnost sive zone u pikselima na DXA prikazu lumbalne kralježnice (39). Program za trabekularnu strukturu kosti daje informacije neovisne o koštanoj gustoći, omogućujući detaljniji prikaz mikroarhitekture kosti. Gusta trabekularna struktura stvara sliku koja sadrži veliki broj varijacija vrijednosti piksela male amplitude. Suprotno tome, dvodimenzionalna projekcija porozne trabekularne strukture stvara sliku s malim brojem varijacija vrijednosti piksela velike amplitude (40).

TBS nije direktna mjera koštane mikroarhitekture, ali opisuje kvalitetu kosti. Niske vrijednosti TBS-a povezane su sa slabo povezanim i široko raspoređenim trabekulama, dok visoke vrijednosti TBS-a ukazuju na bolju trabekularnu strukturu.

Osnovni tehnološki pristup TBS-u jest u tome da dvodimenzionalna projekcija slike porozne trabekularne strukture ima mali broj varijacija u vrijednosti piksela visoke amplitude, dok dvodimenzionalna projekcija kvalitetne trabekularne strukture ima velik broj varijacija u vrijednosti piksela niske amplitude (41).

Snimka koja pokazuje očuvanu mikroarhitekturu kosti razlikuje se od one s narušenom mikroarhitekturom zbog distribucije piksela i amplitude varijacija u intenzitetu piksela.

Niske vrijednosti TBS-a povezuju se s lošijom koštanom strukturom, dok se više vrijednosti pripisuju očuvanoj koštanoj strukturi (40). Tablica 2 prikazuje referentne vrijednosti TBS-a u postmenopauzalnih žena (41).

**Tablica 2.** Referentne vrijednosti trabekularne strukture kosti

Dijagnoza	TBS
Očuvana mikroarhitektura kosti	$TBS \geq 1,350$
Narušena mikroarhitektura kosti	$1,200 < TBS < 1,350$
Potpuno narušena mikroarhitektura kosti	$TBS \leq 1,200$

TBS - vrijednost trabekularne strukture kosti

Niske vrijednosti TBS-a povezane su s visokim rizikom prijeloma kralježnice, kuka i velikim osteoporotičnim prijelomima u žena s postmenopauzalnom osteoporozom i šećernom bolesti tip 2 (38). TBS se može uključiti u algoritam za izračun procjene rizika za prijelom (42). Svakako je važno naglasiti da TBS ne služi u dijagnostici osteoporoze i ne smije se koristiti samostalno za odluku o terapiji.

#### 1.1.6.2. Alat za procjenu rizika prijeloma

Svjetska zdravstvena organizacija oblikovala je 2008. godine alat za procjenu rizika prijeloma poznat pod nazivom FRAX (instrument procjene rizika za prijelom, engl. *Fracture Risk Assessment Tool*) kojim se može predvidjeti 10-godišnji rizik za prijelom. Od 2008. godine procjena rizika za prijelom pomoću FRAX-a dostupna je na internetu te kao aplikacija za pametne telefone (43). Rizični čimbenici na temelju kojih se računa rizik prijeloma

pomoću FRAX-a uključuju dob bolesnika, anamnezu netraumatskog prijeloma, spol, obiteljsku anamnezu prijeloma bedrene kosti, pušenje, sekundarne uzroke osteoporoze, dijagnozu reumatoidnog artritisa, indeks tjelesne mase, BMD vrata bedrene kosti, konzumiranje alkohola te terapiju glukokortikoidima, kao što je navedeno u Tablici 3. Primjenom FRAX-a može se predvidjeti 10-godišnji rizik od tzv. velikih osteoporotičnih prijeloma u bolesnika (kralježnice, podlaktice, kuka ili proksimalnog dijela nadlaktice) ili zasebno prijeloma kuka. Koristi se u procjeni rizika za prijelom u osoba starijih od 40 godina koje nisu bile liječene zbog osteoporoze. Prema smjernicama, farmakološko liječenje treba razmotriti u osoba koje imaju visoki rizik prijeloma te je prema FRAX-u 10-godišnji rizik za prijelom kuka  $\geq 3\%$  ili za veliki osteoporotični prijelom  $\geq 20\%$  (21). Važno je naglasiti da FRAX ne bilježi promjenu rizika od prijeloma povezanu sa terapijom i ne preporuča se za praćenje bolesnika koji se liječe zbog osteoporoze (44). U Tablici 3 navedeni su klinički čimbenici rizika koji su uključeni u FRAX alat za procjenu rizika prijeloma (45).

**Tablica 3.** Klinički čimbenici rizika koji se koriste za procjenu rizika prijeloma uključeni u FRAX

---

Godine

Spol

Nizak indeks tjelesne mase

Prethodni prijelom na malu traumu (uključujući klinički i asimptomatski prijelom kralješka)

BMD vrata bedrene kosti

Terapija glukokortikoidima ( $\geq 5$  mg prednizona dnevno 3 mjeseca i dulje)

Pušenje

Konsumiranje alkohola (3 ili više jedinica na dan)

Obiteljska anamneza prijeloma kuka

Reumatoidni artritis

Sekundarni uzroci osteoporoze: Šećerna bolest tip 1, osteogenesis imperfekta u odraslih, neliječena i dugotrajna hipertireoza, hipogonadizam ili prijevremena menopauza (<40 godina), kronična malnutricija ili malapsorpcija i kronična jetrena bolest

---



### 1.1.7. Liječenje

Glavni cilj liječenja osteoporoze jest sprječavanje prijeloma. Nefarmakološke su mjere osnova prevencije i liječenja osteoporoze, uključujući promjenu životnog stila (prestanak pušenja, izbjegavanje alkohola i poticanje tjelesne aktivnosti) uz dostatan unos kalcija i vitamina D. Savjetuje se dnevni unos 1000 - 1500 mg kalcija i 400 - 800 IU vitamina D (46). Mnogi pacijenti zahtijevaju suplementaciju vitaminom D jer je teško postići dostatan unos kalcija i vitamina D isključivo prehranom. Potreban je oprez glede primjene lijekova za koje se zna da negativno djeluju na proces koštane pregradnje i pridonose smanjenju mineralne gustoće i kvalitete kosti. To su u prvom redu kortikosteroidi, no ne treba zanemariti ni nepovoljni utjecaj na kost od strane antikonvulziva, levotiroksina, nekih citostatika, tiazolidindiona, inhibitora protonske crpke i antikoagulantne terapije. Pažnju treba posvetiti i okolišu bolesnika, jer su skliski podovi, slabo svjetlo, neprimjerene stepenice i arhitektonske prepreke samo neki od poznatih čimbenika koji povećavaju rizik od pada (47). Važne mjere usmjerene smanjenju učestalosti padova jesu i korekcija oslabljenog vida, adekvatno liječenje neuroloških poremećaja, kao i bolesti srca koje se mogu prezentirati gubitkom svijesti.

Farmakološko liječenje se preporuča:

- U osoba s prethodnim netraumatskim prijelomom kuka ili kralježnice
- Kada je T-vrijednost kuka ili kralježnice niža od -2,5 SD, nakon isključenja sekundarnih uzroka osteoporoze
- Kada je T-vrijednost između -1 i -2,5 SD, a desetogodišnji rizik za prijelom izračunat prema FRAX -u najmanje 3% za prijelom kuka, odnosno najmanje 20% za velike osteoporotične prijelome (47)

Dvije su temeljne skupine lijekova koji se primjenjuju u liječenju osteoporoze: antiresorptivni i anabolički lijekovi (48). Antiresorptivni lijekovi suprimiraju djelovanje osteoklasta i na taj način smanjuju razgradnju kosti, dok osteoanabolici potiču izgradnju nove kosti. Među antiresorptivne lijekove ubrajaju se bisfosfonati, SERM (selektivni modulator estrogenskih receptora, engl. *Selective Estrogen Receptor Modulators*), hormonska nadomjesna terapija, kalcitonin i denosumab. Teriparatid, analog paratiroidnog hormona, spada u osteoanabolike. Svi navedeni lijekovi dokazano smanjuju rizik vertebralnih prijeloma, dok neki smanjuju i rizik nevertebralnih prijeloma, uključujući prijelom kuka (49). Otkrivanje klinički značajnog smanjenja BMD ili novog loma u liječenog pacijenta mora potaknuti traženje uzroka i čimbenika koji tome doprinose, kao što su loše pridržavanje terapije,

neadekvatna gastrointestinalna apsorpcija, neadekvatni unos kalcija i vitamina D te razvoj bolesti ili poremećaja koji imaju štetan učinak na kost. Osteoporoza zahtijeva dugogodišnje praćenje i liječenje. Odluka o trajanju liječenja mora biti prilagođena za svakog pacijenta posebno, a trebala bi se temeljiti na podacima o dobi, anamnezi prijeloma, prisutnosti čimbenika rizika za prijelom te rezultatima početnog i posljednjeg mjerenja mineralne gustoće kosti (50).

## **1.2. Rak dojke**

### **1.2.1. Definicija**

Tumori dojke dijele se na benigne i maligne. Podrijetlo tumora može biti iz strome ili epitela, a epitelni su tumori učestaliji od stromalnih tumora. Od malignih tumora najčešći su karcinomi dojke. Karcinom dojke je zloćudni epitelni tumor dojke koji najčešće nastaje monoklonalnom proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili dukto-lobularnih jedinica (51).

### **1.2.2. Epidemiologija**

Karcinom dojke najčešći je maligni tumor u žena i veliki javnozdravstveni problem diljem svijeta (52). Karcinom dojke je, iza karcinoma pluća, najčešće dijagnosticirana maligna bolest i obuhvaća više od dva milijuna slučajeva svake godine (53). To je također vodeći uzrok smrti od karcinoma u svijetu. U Sjedinjenim Američkim Državama karcinom dojke najčešći je karcinom u žena te drugi najčešći uzrok smrti od karcinoma u žena (52). U skladu s podacima Hrvatskog registra za karcinom pet najčešćih sjela zloćudnih tumora u žena jesu: dojka (26%), kolon (8%), traheja, bronhi i pluća (7%), tijelo maternice (6%), rektum i rektosigma (5%) (54). Najviša pojavnost karcinoma dojke zabilježena je u Europi i Sjevernoj Americi, dok su kontinenti s najnižom incidencijom obolijevanja Azija i Afrika (55). Prema podacima Hrvatskog registra za karcinom i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo stope incidencije u Hrvatskoj u stalnom su porastu posljednjih dvadeset godina, a broj oboljelih raste s dobi. Prema podacima za 2013. godinu incidencija karcinoma dojke iznosila je 115,3/100 000, prema kojoj se Hrvatska svrstava u zemlje s visokom incidencijom karcinoma dojke (54). Zahvaljujući uvođenju programa probira te napretku u liječenju, u posljednje vrijeme bilježi se pad smrtnosti u većini razvijenih zemalja. U 2014. godini obavljeno je 21065 preventivnih pregleda dojki od čega je 7.1% imalo patološki nalaz (56). Usprkos napretku dijagnostike i terapije, karcinom dojke je najčešći uzrok smrti žena u Hrvatskoj, sa stopom mortaliteta od 44,8/100 000 (54). Epidemiološka su istraživanja utvrdila čitav niz rizičnih čimbenika za nastanak karcinoma dojke, kao što su dob, način života, naslijeđe, prehrana, reproduktivna aktivnost, socioekonomski status i rasna pripadnost. Etiologija je karcinoma dojke multifaktorijalna. Mnogobrojne studije dokazale su ulogu spolnih hormona, slobodnih radikala, onkogeni, mutagenih čimbenika te enzima koji metaboliziraju karcinogene tvari u nastanku karcinoma dojke (57). Veliku važnost u nastanku

karcinoma dojke imaju i antropometrijske značajke bolesnica kao što su ITM (indeks tjelesne mase), opseg struka te omjer opsega struka i bokova (58).

Prognoza bolesnica s karcinomom dojke ovisi o stadiju bolesti. Tako bolesnice s *in situ* karcinomom dojke imaju stopostotnu razinu izlječivosti ako se primijene odgovarajuće metode lokalnog liječenja. Kod invazivnih se tumora stupanj izlječivosti smanjuje povećanjem veličine primarnog tumora i brojem zahvaćenih limfnih čvorova u aksili (59).

Petogodišnje preživljenje bolesnica s karcinomom dojke u razvijenim zemljama, prosječno gledajući i uzimajući u obzir sve stadije bolesti, iznosi 80 do 90%. Važan utjecaj na duljinu preživljenja bolesnica s karcinomom dojke ima ordinirana terapija. Epidemiološke studije pokazuju značajnu razliku u duljini petogodišnjega preživljenja u europskim zemljama od 70 do 95 %. Ona je uzrokovana različitim prosječnim stadijem bolesti pri utvrđivanju dijagnoze (viši u zemljama s lošijim petogodišnjim preživljenjem) te lošijom ordiniranom terapijom u zemljama s nižim preživljenjem. Odgovarajuća adjuvantna terapija karcinoma dojke (kemoterapija, hormonska terapija, imunoterapija i radioterapija) povećavaju vjerojatnost petogodišnjega preživljenja za 30 - 70 %, ovisno o obilježjima tumora (59).

### **1.2.3. Klinička slika**

U zemljama s uspostavljenim programima probira karcinoma dojke većina pacijentica otkrije se po nalazu mamografije. Međutim, do 15% žena dijagnosticira se karcinom dojke zbog prisutnosti mase na dojci koja nije otkrivena mamografijom, a dodatnih 30% dijagnosticira se s masom na dojci u intervalu između mamografije (60). Pored toga, žene koje nemaju pristup probiru mamografijom i žene mlađe od 40 godina koje nisu podvrgnute rutinskim probirima mogu imati masu na dojci ili aksilarnu masu sa ili bez promjena na koži. Klasična obilježja kancerozne lezije (mase) uključuju tvrdu, nepomičnu tvorbu s nepravilnim rubom. Međutim, po ovim obilježjima ne mogu se pouzdano razlikovati benigni od malignih tumora. Nadalje, znakovi uznapredovale lokoregionalne bolesti uključuju aksilarnu adenopatiju ili kožne nalaze poput eritema, zadebljanja ili potamnjenja kože iznad lezije, što upućuje na inflamatorni karcinom dojke. Simptomi metastatskog karcinoma dojke ovise o organima koji su uključeni, a najčešće lokalizacije su kosti (npr. bol u leđima ili nogama), jetra (bol u trbuhu, mučnina, žutica) i pluća (npr. kratkoća daha ili kašalj).

#### 1.2.4. Farmakoterapija karcinoma dojke i utjecaj na kost

Adjuvantna hormonska terapija indicirana je u svake bolesnice s karcinomom dojke koja ima pozitivan nalaz hormonskih receptora (estrogenskih ili progesteronskih). Provodi se nakon ordinirane adjuvantne kemoterapije i radioterapije. Trenutačno se kao zlatni standard adjuvantne hormonske terapije premenopauzalnih bolesnica primjenjuje selektivni estrogenski receptor modulator tamoksifen u dozi od 20 mg na dan u trajanju od 5 do 10 godina (59). Na taj se način rizik smrti zbog karcinoma dojke smanjuje za oko 25%, rizik lokalnog recidiva za 45% te rizik pojave karcinoma na drugoj dojci za 45 %. U liječenju premenopauzalnih bolesnica može se s jednakim ili boljim stupnjem učinkovitosti primjenjivati kastracija. Ona može biti kirurška, radijacijska ili kemijska - LHRH (luteinizirajući hormon, engl. *Luteinising Hormone Releasing Hormone*) agonistima u kombinaciji s aromataznim inhibitorima ili tamoksifenom. Zlatni standard u adjuvantnom liječenju postmenopauzalnih bolesnica s hormonski ovisnim tumorima jest primjena aromataznih inhibitora (letrozol, anastrozol, egzemestan) u trajanju 5 - 10 godina (59). Njihovom je primjenom postignuto daljnje poboljšanje preživljenja bez znakova bolesti u usporedbi s tamoksifenom. Pri odluci o duljini trajanja hormonske terapije (dulje od 5 godina) treba voditi računa o kvaliteti života bolesnice (prisutnost toksičnosti hormonske terapije) te stupnju rizika povrata bolesti. Vrijedno je navesti da gotovo četvrtina bolesnica ne završi planiranu adjuvantnu terapiju te kako bi se djelovanjem na suradljivost i senzibilnost bolesnica mogao dodatno povećati stupanj ukupnog preživljenja (59).

Za razliku od žena u premenopauzi, poznato je da liječenje tamoksifenom u žena s karcinomom dojke u postmenopauzi stabilizira ili povećava BMD (61,62). Prema dvostruko slijepom randomiziranom kontroliranom ispitivanju, godišnji porast BMD-a u žena koje su primale tamoksifen iznosio je 0,6% dok je u kontrolnoj skupini uočeno smanjenje BMD-a od 1,0%. Ista studija pokazala je značajno smanjenje incidencije prijeloma u bolesnica liječenih tamoksifenom (61,63). Pored povećanog BMD-a, zabilježeno je i značajno poboljšanje kvalitete koštane strukture (64,65).

Terapija inhibitorima aromataze dovodi do smanjenja serumskog estradiola (66). Manjak estrogena izazvan inhibitorima aromataze dovodi do povećane resorpcije kostiju, smanjenja BMD-a te povećanog rizika od frakture (67). Gubitak koštane mase povezan s korištenjem inhibitora aromataze jest 2 - 3 puta veći od gubitka koštane mase u zdravih postmenopauzalnih žena iste dobi. Posljedica jest značajno veća učestalost prijeloma (68).

Svim ženama s karcinomom dojke koje su primale inhibitore aromataze preporučuje se periodično praćenje vrijednosti BMD, a za pacijente s normalnim T-vrijednostima ili blagom osteopenijom (ako imaju godišnje smanjenje BMD od 10% ili više) preporučuje se farmakološka intervencija (69).

Adjuvantna se kemoterapija primjenjuje u svih bolesnica sa srednjim i visokim rizikom za recidiviranje bolesti. Većina bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima u aksili treba primiti adjuvantnu kemoterapiju, kao i sve bolesnice s trostruko negativnim HER2 (receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2, engl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) pozitivnim tumorima. Adjuvantna se kemoterapija ordinira prije radioterapije i hormonske terapije u nizu adjuvantnog liječenja karcinoma dojke. Primjena adjuvantne kemoterapije smanjuje vjerojatnost smrti od karcinoma dojke za 30 % (59).

Kemoterapija lijekovima poput taksana, doksorubicina, 5-fluorouracila, ciklofosfamida, metotreksata i cisplatina može dovesti do povećane resorpcije kosti i smanjenja koštane mase (59). U životinjskim modelima zabilježeno je 60-postotno smanjenje trabekularne koštane strukture. Također, posljedica liječenja može biti sekundarna amenoreja u žena u premenopauzi s karcinomom dojke, što dovodi do dodatnog, klinički značajnog gubitka kostiju zbog povećane aktivnosti osteoklasta (70,71,72). U velikoj studiji koja je uključivala 352 žene u postmenopauzi, uočena je 5 puta veća incidencija prijeloma godišnje, a relativni rizik u žena sa karcinomom dojke povećao se 2,8 puta. Žene s rekurentnim karcinomom dojke pokazale su šesterostruko povećanje rizika od prijeloma već na početku studije i 23 puta veću učestalost prijeloma godišnje, kao i 24,5 puta povećani relativni rizik (73).

Adjuvantna imunoterapija trastuzumabom u trajanju od jedne godine primjenjuje se u bolesnica koje su HER2 pozitivne i s tumorom većim od 0,5 centimetara. Primjenjuje se nakon kemoterapije koja uključuje antracikline, odnosno istodobno s kemoterapijom koja uključuje taksane te istodobno s radioterapijom i hormonskom terapijom ako su one indicirane. Primjenom adjuvantne imunoterapije revolucionarno se poboljšalo preživljenje sa smanjenjem smrtnosti u bolesnica s HER2 pozitivnim karcinomom dojke za 40% (59). Ne postoje studije koje opisuju utjecaj adjuvantne imunoterapije trastuzumabom na kost.

#### **1.2.4.1. Rizik prijeloma u bolesnica s karcinomom dojke**

Rezultati ispitivanja utjecaja liječenja karcinoma dojke na BMD i rizik od prijeloma u oboljelih žena su raznoliki . Većina studija pokazala je da karcinom dojke povećava rizik od prijeloma u oboljelih žena (74,75,76). U većini tih ispitivanja prijelomi su zabilježeni samo kao nuspojave liječenja. Međutim, rezultati nekih studija bili su iznenađujući. Prema rezultatima tih istraživanja karcinom dojke nije bio povezan sa povećanim rizikom od prijeloma. Primjerice, u istraživanju rizika prijeloma u mladih postmenopauzalnih žena koje boluju od karcinoma dojke, vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti bili su slični u skupini bolesnica s karcinomom dojke i u kontrolnoj skupini. 57,1% žena iz ispitivane skupine imalo je osteopeniju (u usporedbi s 42,4% u kontrolnoj skupini), dok je 16,3% imalo osteoporozu (u usporedbi s 18,6% u kontrolnoj skupini). Dvije trećine žena imale su normalnu trabekularnu strukturu kosti procijenjenu vrijednostima TBS-a i analizom FRAX-a te nije bilo razlike između dviju skupina u desetogodišnjem riziku za veliki osteoporotični prijelom i prijelom vrata bedrene kosti. Zaključak je ovog istraživanja da žene u postmenopauzi mlađe od 60 godina s karcinomom dojke ne pokazuju razlike u početnom BMD, TBS ili TBS prilagođenom FRAX-u u usporedbi sa zdravim ženama (77). Suprotno tome, velika opažajna studija koja je obuhvaćala žene s anamnezom karcinoma dojke (N = 5 298) pokazala je da postmenopauzalne žene koje su imale karcinom dojke imaju veći rizik za prijelom u usporedbi s postmenopauzalnim ženama kojima nije dijagnosticiran karcinom dojke, posebice za prijelom kralježaka, i to u žena kojima je dijagnosticiran karcinom dojke prije dobi od 55 godina (78). Slične rezultate pokazala je nekoliko studija koje su uključile postmenopauzalne žene nakon kemoterapije karcinoma dojke gdje se bilježi ubrzan gubitak kostiju i time povećan rizik za prijelome (79,80).

## **2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**



Cilj ovog istraživanja jest procijeniti rizik prijeloma u žena liječenih zbog karcinoma dojke u odnosu na postmenopauzalne žene bez karcinoma dojke.

Hipoteze:

- Mineralna gustoća kosti je manja u bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke u usporedbi s postmenopauzalnim ženama koje nisu liječene od karcinoma dojke.
- Trabekularna struktura kosti lošija je u bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke u usporedbi s postmenopauzalnim ženama koje nisu liječene od karcinoma dojke.
- Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih prijeloma izračunat pomoću FRAX alata veći je u bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke u usporedbi s postmenopauzalnim ženama koje nisu liječene od karcinoma dojke.



### **3.1. Opis istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom. Na početku istraživanja svi su ispitanici obaviješteni o načinu provođenja istraživanja, te su potpisali suglasnost za sudjelovanje. Svi uključeni ispitanici su anketirani za vrijeme redovnih pregleda. Za prikupljanje podataka o ispitanicima (opći i anamnestički podatci) korišten je anketni upitnik, nalaz denzitometrije iz kojih se računao FRAX i nalaz TBS-a.

U istraživanju je sudjelovalo 86 postmenopausalnih žena. Glavnu skupinu činile su 43 ispitanice koje su liječene od karcinoma dojke, a kontrolnu skupinu 43 ispitanice koje nisu bolovale od karcinoma dojke. Iz istraživanja su isključene pacijentice koje nisu u postmenopauzi i kojima je dijagnosticirana druga kronična bolest koja ima utjecaj na koštani metabolizam. Podatci su prikupljeni u razdoblju od 21. siječnja 2019. godine do 15. veljače 2020. godine. Po organizaciji, ovo je studija slučajeva i kontrola.

### **3.2. Statistička obrada podataka**

Podatci su analizirani pomoću deskriptivne i inferencijalne statistike. Za analizu FRAX kuka i FRAX za velike frakture korišten je Welch t-test za nezavisne uzorke. Za ostale učinjene analize korišten je t-test za nezavisne uzorke. Razina statističke značajnosti je postavljena na  $P < 0.05$  te su svi intervali pouzdanosti (CI) postavljeni na 95%. Za statističku analizu korišten je program MEDCALC(2019).



#### 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Ispitanice u skupini bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke bile su uravnotežene s obzirom na dob, visinu i tjelesnu masu s ispitanica koje nisu liječene od karcinoma dojke. Osnovna obilježja ispitanika prikazana su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Osnovna obilježja ispitanika.

<b>Parametri</b>	<b>Zdrave ispitanice (n=43)</b>	<b>Ispitanice s karcinomom dojke (n=43)</b>	<b>P*</b>
Dob (god)	66 (23-82)	68 (33-80)	0,472
Visina (cm)	163 (161.1-165.5)	166 (163.86-165.1)	0,354
Masa (kg)	71.6 (66.7-76.5)	75.9 (72.1-79.7)	0,654
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 (25.7-27.9)	27.5 (26.8-29.2)	0,473

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

\*Mann-Whitney U test

#### 4.2. Nalazi denzitometrije

Nisu pronađene statistički značajne razlike između kontrolne i skupine ispitanica s karcinomom dojke u prosječnoj vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice ( $0,88 \pm 0,17$  vs.  $0,94 \pm 0,17$ ;  $P = 0,07$ ), prosječnoj vrijednosti BMD-a kuka ( $0,71 \pm 0,13$  vs.  $0,43 \pm 0,23$ ;  $P = 0,15$ ) i prosječnoj vrijednost BMD-a vrata bedrene kosti ( $0,71 \pm 0,13$  vs.  $0,43 \pm 0,23$ ;  $P = 0,29$ ) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Usporedba vrijednosti mineralne gustoće kosti u ispitivanim skupinama.

Parametri	Zdrave ispitanice (n=43)	Ispitanice s karcinomom dojke (n=43)	P*
BMD lumbalna kralježnica (g/cm <sup>2</sup> )	0,88 ± 0,17	0,94 ± 0,17	0,070
BMD kuk (g/cm <sup>2</sup> )	0,79 ± 0,13	0,84 ± 0,15	0,150
BMD vrat bedrene kosti (g/cm <sup>2</sup> )	0,71 ± 0,13	0,43 ± 0,23	0,290

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

\*t test za nezavisne uzorke

Kratice: BMD - mineralna gustoća kosti (engl. *Bone mineral density*)

Prema nalazu prosječne T- vrijednost vrata bedrene kosti u skupini ispitanica liječenih zbog karcinoma dojke i kontrolnoj skupini utvrđena je osteopenija, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama ( $-1.10 \pm 1,21$  vs.  $-1.23 \pm 1,20$ ;  $P = 0,17$ ). U skupini ispitanica koje su liječene zbog karcinoma dojke u odnosu na kontrolnu skupinu imale su nešto više T-vrijednosti na lumbalnoj kralježnici, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama ( $-0.98 \pm 1,36$  vs.  $-1.42 \pm 1,5$ ;  $P = 0.140$ ). Također, u skupini ispitanica koje su liječene zbog karcinoma dojke u odnosu na kontrolnu skupinu imale su nešto više T-vrijednosti i na kuku, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među skupinama ( $-0.89 \pm 1,25$  vs.  $-1.2 \pm 1,19$ ;  $P = 0,171$ ) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Usporedba T-vrijednosti ispitivanih skupina.

Parametri	Zdrave ispitanice (n=43)	Ispitanice s karcinomom dojke (n=43)	P*
T-vrijednost lumbalna kralježnica	-1.42 ± 1,51	-0.98 ± 1,36	0.140
T-vrijednost vrat bedrene kosti	-1.23 ± 1,20	-1.10 ± 1,21	0.170
T-vrijednost kuka	-1.2 ± 1,19	-0.89 ± 1,25	0.171

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

\*t test za nezavisne uzorke

#### 4.3. Nalazi trabekularne strukture kosti

Prema rezultatima TBS-a ispitanice liječene zbog karcinoma dojke imale su narušenu mikroarhitekturu kosti ( $1.26 \pm 0,12$ ), ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama ( $P = 0,55$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Usporedba vrijednosti trabekularne strukture kosti u ispitivanim skupinama.

Parametri	Zdrave ispitanice (n=43)	Ispitanice s karcinomom dojke (n=43)	P*
TBS lumbalne kralježnice	1.28 ± 0,08	1.26 ± 0,12	0.550

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

\*t test za nezavisne uzorke

Kratice: TBS - vrijednost trabekularne strukture kosti (engl. *Trabecular bone score*)

#### 4.4. Nalazi procjene rizika prijeloma pomoću FRAX-a.

Prema rezultatima FRAX-a u ispitanica liječenih zbog karcinoma dojke nije ustanovljen visoki rizik za prijelom kuka (1.9% (1.03%-3.25%)) i visoki rizik za velike osteoporotične prijelome (10.22% ± 3,54).

Nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama u vrijednostima FRAX-a za velike osteoporotične prijelome ( $P = 0,49$ ) i u vrijednosti FRAX -a za prijelom kuka ( $P = 0,62$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Usporedba rizika prijeloma kuka u ispitivanim skupinama dobivena FRAX alatom.

Parametri	Zdrave ispitanice (n=43)	Ispitanice s karcinomom dojke (n=43)	P
FRAX kuk (postotci)	1,90 (0,78-4,10)	1,90 (1,03-3,25)	0.620*
FRAX veliki osteoporotični prijelomi (postotci)	10,89 ± 4,75	10,22 ± 3,54	0.490†

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) za FRAX kuk i kao srednja vrijednost ± standardna devijacija za FRAX veliki osteoporotični prijelomi

\*Mann-Whitney U test; †Welch test za nezavisne uzorke

Kratice: FRAX - instrument procjene rizika za prijelom (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*)





Cilj ovog istraživanja bio je ispitati postoji li povećan rizik prijeloma u žena liječenih od karcinoma dojke u usporedbi sa zdravim, postmenopauzalnim ženama.

U istraživanju su uspoređivane 43 ispitanice koje su liječene zbog karcinoma dojke sa kontrolnom skupinom od 43 ispitanice koje nisu bolovale od karcinoma dojke. Srednja dob ispitanica koje su liječene od karcinoma dojke bila je 68 godina i sukladna je dobi ispitanica u kontrolnoj skupini. S obzirom da je karcinom dojke iznimno rijetka bolest u žena mlađih od 20 godina, a najčešća u perimenopauzi, dob ispitanica u ovom istraživanju je u skladu s epidemiološkim podacima Registra za karcinom Republike Hrvatske (81). Srednja tjelesna masa ispitanica koje su liječene od karcinoma dojke bila je uravnotežena s tjelesnom masom ispitanica u kontrolnoj skupini. Važno je naglasiti da iako povećana tjelesna masa predstavlja čimbenik rizika za karcinom dojke zbog povećanog stvaranja estrogena u masnom tkivu, kod osteoporoze se smatra zaštitnim čimbenikom zbog posljedičnog povećanog mehaničkog opterećenja koje ima pozitivan učinak na izgradnju kosti.

Da bismo ispitali postoji li povećan rizik prijeloma u žena liječenih od karcinoma dojke u usporedbi sa zdravim, postmenopauzalnim ženama, koristili smo nekoliko neovisnih mjernih parametara. Kao prvo, analizirali smo prosječni BMD vrata bedrene kosti, kuka i lumbalne kralježnice. Rezultati su pokazali da nema statistički značajnih razlika među promatranim skupinama u parametrima BMD-a lumbalne kralježnice, kuka i vrata bedrene kosti. Dosadašnja istraživanja procjene rizika prijeloma i analize BMD u žena liječenih od karcinoma dojke su oprečna. Studija Polonia i suradnika utvrdila je značajno smanjenje vrijednosti BMD-a u žena liječenih od karcinoma dojke (82), dok je kohortno istraživanje Khana i suradnika pokazalo umjereno sniženje vrijednosti BMD-a kuka i lumbalne kralježnice u žena liječenih od karcinoma dojke aromataznim inhibitorima (83). Manjak estrogena izazvan inhibitorima aromataze dovodi do povećane resorpcije kostiju, smanjenja BMD-a te povećanog rizika prijeloma (67). Procjenjuje se da je gubitak koštane mase povezan s korištenjem inhibitorima aromataze 2-3 puta veći od gubitka koštane mase u zdravih postmenopauzalnih žena iste dobi (68). Posljedica je značajno veća učestalost prijeloma pa se preporuča svim ženama sa karcinomom dojke koje su liječene inhibitorima aromataze periodično praćenje vrijednosti BMD-a, a za one koje imaju godišnje smanjenje BMD od 10% ili više uz uredne T-vrijednosti ili osteopeniju farmakološka terapija (69). Nekoliko studija je ukazalo na nisku mineralnu gustoću kostiju u postmenopauzalnih žena

koje su bolovale od karcinoma dojke te ubrzan gubitak kosti nakon kemoterapije sugerirajući povećan rizik za prijelome u bolesnica s karcinomom dojke (79,80).

U istraživanju rizika prijeloma u mladim postmenopauzalnih žena s karcinomom dojke BMD lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti nije se razlikovao od kontrolne skupine. Isto istraživanje je pokazalo da je najveći postotak ispitanica liječenih od karcinoma dojke imao osteopeniju i prosječna T-vrijednost nije se razlikovala od kontrolne skupine (77). Rezultati tog istraživanja odgovaraju našim jer prema nalazu prosječne T-vrijednosti vrata bedrene kosti ispitanice u obje skupine su imale osteopeniju. Rezultati su također pokazali da nema statistički značajnih razlika u prosječnoj T-vrijednosti kuka, vrata bedrene kosti i lumbalne kralježnice među promatranim skupinama.

U ovom istraživanju ispitanice liječene zbog karcinoma dojke i kontrolna skupina prema prosječnoj vrijednosti TBS lumbalne kralježnice imale su poremećenu mikroarhitekturu kosti. Rezultati su pokazali da nema statistički značajnih razlika među promatranim skupinama u prosječnoj vrijednosti TBS-a lumbalne kralježnice. Slične rezultate je pokazala kohortna studija B-ABLE u bolesnica s karcinomom dojke liječenim aromataznim inhibitorima (84) dok je u istraživanju o riziku prijeloma u mladim postmenopauzalnih žena s karcinomom dojke najveći postotak žena imao očuvanu mikroarhitekturu kosti prema vrijednostima TBS-a (77).

U ovom istraživanju korištenjem FRAX-a procijenjen je desetogodišnji rizik za veliki osteoporotični prijelom i kuk u obje skupine ispitanika. Rezultati FRAX-a za velike osteoporotične prijelome i kuk u obje skupine nisu utvrdile visok rizik za veliki osteoporotični prijelom i prijelom kuka te nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina.

Za napomenuti je da korištenje FRAX alata u svrhu procjene rizika od frakture u bolesnica s karcinomom dojke nije precizno. Prema Leslie i suradnicima, upotreba FRAX alata u procjeni rizika od frakture nije opravdana jer nedostaje precizno određivanje rizika prijeloma u bolesnica koje se liječe zbog karcinoma dojke primjerice aromataznim inhibitorima (85).

Rezultati ovog istraživanja, uspoređujući vrijednosti BMD-a, mikroarhitekture kosti procijenjene TBS-om i vrijednostima FRAX-a, pokazuju da bolesnice liječene od karcinoma dojke nisu imale veći rizik prijeloma u odnosu na zdrave, postmenopauzalne žene.

Ograničenja ovog istraživanja su nedovoljno velik uzorak te nedostatak anamnestičkih podataka o vrsti i duljini liječenja koji bitno utječu na parametre rizika prijeloma.

Iako je ovo istraživanje provedeno na malom broju ispitanika, upućuje na potrebu procjene rizika prijeloma u svih žena liječenih zbog karcinoma dojke da bi se omogućila pravodobna i individualizirana terapija.



Ovim istraživanjem nije potvrđena hipoteza da je rizik prijeloma u bolesnica liječenih od karcinoma dojke veći u usporedbi s postmenopauzalnim ženama koje nisu liječene od karcinoma dojke.

1. Nije utvrđena značajna razlika u mineralnoj gustoći kosti u bolesnica liječenih od karcinoma dojke u usporedbi s postmenopauzalnim ženama koje nisu liječene od karcinoma dojke.
2. Nije utvrđena značajna razlika u trabekularnoj strukturi kosti u bolesnica liječenih od karcinoma dojke u usporedbi s postmenopauzalnim ženama koje nisu liječene od karcinoma dojke.
3. Desetogodišnji rizik prijeloma kuka i velikih prijeloma izračunat pomoću FRAX alata nije se značajno razlikovao između ispitivanih skupina.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Kehler T. Epidemiologija osteoporoze i osteoporotičnih prijeloma. *Reumatizam*. 2014;61:60-4.
2. Raisz L. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts and prospects. *Clin Invest*. 2005;115:3318-25.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H i sur. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women; *Osteoporos Int*. 2013;24:23-57.
4. Wang P, Abdin E, Shafie S, Chong SA, Vaingankar JA, Subramaniam M. Estimation of Prevalence of Osteoporosis Using OSTA and Its Correlation with Sociodemographic Factors, Disability and Comorbidities. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:2338.
5. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S i sur. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *Bone Miner Res*. 2014;29:2520-6.
6. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J i sur. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8:137.
7. Kralik M, Potočki K, Štern-Padovan R i sur. Epidemiološki pokazatelji osteoporoze u rizičnoj populaciji Republike Hrvatske-desetogodišnja studija. U: 5. hrvatski kongres o osteoporozi; Rovinj, 2009, str. 11.
8. National Institutes of Health. NIH consensus statement: osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consens Statement*. 2000;17:1-45.
9. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254-9.
10. Link TM, Majumdar S. Osteoporosis imaging. *Radiol Clin North Am*. 2003;41:813-39.
11. Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther*. 2005;27:1-1.
12. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:25-38.
13. Khosla S. Estrogen and the death of osteoclasts: a fascinating story. *Bone Key*. 2007;4:267-72.
14. Zhou S, Tao Z, Zhu Y, Tao L. Mapping theme trends and recognizing hot spots in postmenopausal osteoporosis research: a bibliometric analysis. *PeerJ*. 2019. doi:10.7717/peerj.



15. Löfman O, Larsson L, Toss G. Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis: reference population, definition of peak bone mass, and measured site determine prevalence. *J Clin Densitom.* 2000 Summer;3:177-86.
16. Mosekilde L. Vertebral structure and strength in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1993;53:121-5.
17. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R131-R151.
18. Koršić M, Giljević Z. Osteoporoz. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B, sur. *Interna medicina.* 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1330-6.
19. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:98-109.
20. Villa ML, Nelson L. Race, ethnicity, and osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis.* San Diego: Academic Press; 1996.p.435-47.
21. National Osteoporosis Foundation. *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis.* Washington (DC): National Osteoporosis Foundation; 2010.p.1.
22. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:39-63.
23. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE i sur. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995;332:767-73.
24. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:721-39.
25. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB i sur. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-3.
26. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1999;14:821-8.
27. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone.* 2003;32:78-85.
28. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW i sur. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:710-20.

29. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res.* 1999;14:215-20.
30. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ.* 1997;315:841-6.
31. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22:477-501.
32. Genant HK, Cooper C, Poor G i sur. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;10:259.
33. Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Vertebral fracture and other predictors of physical impairment and health care utilization. *Arch Intern Med.* 1996;156:2469.
34. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. *Am J Public Health.* 1997; 87:398.
35. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J.* 2007;83(982):509-17.
36. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva 1994. Dostupno na: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_843.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_843.pdf).
37. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ i sur. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25:1439-43.
38. Silva BC, Broy SB, Boutroy S i sur. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom.* 2015;18:309.
39. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008 Apr;
40. Silva BC, Leslie WD, Resch H i sur. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29:518.
41. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom.* 2013;16:287-96.

42. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposals of use. For the Medimaps Group, 2012. Dostupno na: <http://www.medimapsgroup.com/upload/medimaps-uk-web.pdf>.
43. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Kanis JA. FRAX updates 2016. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:433.
44. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM i sur. Can change in FRAX score be used to "treat to target"? A population based cohort study. *J Bone Miner Res* 2014;29:1074.
45. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK 2008.
46. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, 2010. Dostupno na: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>.
47. Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B Randall i sur. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359-81.
48. Hrvatski konsenzus o osteoporozu. Smjernice za dijagnostiku, prevenciju i liječenje osteoporoze (temeljene na EBM). *Medix*. 2014;20:36-41.
49. Ko NY, Chen KH. Medical Treatment for Osteoporosis: From Molecular to Clinical Opinions. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2213.
50. Nuti R, Brandu ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P i sur. Guidelines for the Management of Osteoporosis and Fragility Fractures. 2019;14:85-102.
51. Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija*. Medicinska naklada: Zagreb 2008; 778-92.
52. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70:7.
53. Šamija M, Juzbašić S, Šeparović V, Vrdoljak VD. *Tumori dojke*. Medicinska naklada: Zagreb 2007; 28-9.
54. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak, Incidencija karcinoma u Hrvatskoj 2013. Bilten br38.
55. Parkin DM, Muir C, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J i sur. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication: Lyon, France 1992, vol VI.
56. Poljičanin T, Benjak T. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Zagreb 2015.
57. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ*. 2000;321:624-8.

58. Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European journal of Cancer Prevention* 2001;10:15-32.
59. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. karcinom dojke. U: Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, ur. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.str 203-13.
60. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ i sur. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130:725.
61. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC i sur. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1992;326:852-6.
62. Turken S, Siris E, Seldin D, Flaster E, Hyman G, Lindsay R. Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1086-8.
63. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM i sur. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-88.
64. Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Menschik T, Kalder M, Kuck J i sur. The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. *Breast.* 2009;18:159-64.
65. Kalder M, Hans D, Kyvernitakis I, Lamy O, Bauer M, Hadji P. Effects of Exemestane and Tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer. *J Clin Densitom.* 2014; 17:66-71.
66. Hamilton A, Piccart M. The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 1999;10:377-84.
67. Dhesy-Thind SK. Screening for osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer receiving aromatase inhibitors: less is more? *J Clin Oncol.* 2012;30:1408-10.
68. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;69:73-82.
69. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, Gnani M, Guise T, Lipton A: Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol.* 2011.

70. Hadji P, Gnani M, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE i sur. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev.* 2012;38:798-806.
71. Delmas PD, Fontana A. Bone loss induced by cancer treatment and its management. *Eur J Cancer.* 1998;34:260-2.
72. Greep NC, Giuliano AE, Hansen NM, Taketani T, Wang HJ, Singer FR. The effects of adjuvant chemotherapy on bone density in postmenopausal women with early breast cancer. *Am J Med.* 2003;114:653-59.
73. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer.* 1999;79:1179-81.
74. Tremollieres F, Ribot C. Bone mineral density and prediction of non-osteoporotic disease. *Maturitas.* 2010;65:348-51.
75. Zain NM, Seriramulu VP, Chelliah KK. Bone mineral density and breast Cancer risk factors among premenopausal and postmenopausal women a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:3229-34.
76. Tremollieres FA, Pouilles JM, Laparra J, Ribot C. Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence. *Osteoporos Int.* 2008;19:1497-504.
77. Schaffler-Schaden D, Kneidinger C, Schweighofer-Zwink G, Flamm M, Iglseder B, Pirich C. Evaluation of baseline fracture risk in younger postmenopausal women with breast cancer using different risk assessment methods. *Skeletal Radiol.* 2020;49:1015-19.
78. Chen Z, Maricic M, Bassford TL i sur. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:552-8.
79. Twiss JJ, Waltman N, Ott CD, Gross GJ, Lindsey AM, Moore TE. Bone mineral density in postmenopausal breast cancer survivors. *J Am Acad Nurse Pract.* 2001;13:276-284.
80. Lindsey AM, Gross G, Twiss J, Waltman N, Ott C, Moore TE. Postmenopausal survivors of breast cancer at risk for osteoporosis: nutritional intake and body size. *Cancer Nurs.* 2002;25:50-6.
81. HZJZ, Registar za rak, Incidencija karcinoma u Hrvatskoj 2015, Bilten br.40, Zagreb 2018.
82. Ferreira Poloni P, Vespoli HL, Almeida-Filho BS, Bueloni-Dias F, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *Climacteric.* 2017;20:491-7.

83. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: A review and synthesis of the literature. *Curr Oncol.* 2008;15:S30-40.
84. Garcia-Giralt N, Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D i sur. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:385-95.
85. Leslie WD, Morin SN, Lix LM i sur. Performance of FRAX in Women with Breast Cancer Initiating Aromatase Inhibitor Therapy: A Registry-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2019;34:1428-35.

## **8. SAŽETAK**

**Naslov :** Procjena rizika prijeloma u bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke.

**Ciljevi :** Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti rizik prijeloma u žena liječenih zbog karcinoma dojke u odnosu na postmenopauzalne žene bez karcinoma dojke.

**Materijali i metode:** Istraživanje je provedeno u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. U istraživanju je sudjelovalo 86 postmenopauzalnih žena. Glavnu skupinu činile su 43 ispitanice koje su liječene od karcinoma dojke, a kontrolnu skupinu 43 ispitanice koje nisu bolovale od karcinoma dojke. Za prikupljanje podataka o ispitanicama korišten je anketni upitnik, nalaz denzitometrije iz kojih se računao FRAX te nalaz TBS-a.

**Rezultati:** Ispitanice liječene zbog karcinoma dojke i postmenopauzalne žene koji nisu liječene zbog karcinoma dojke imali su niže vrijednosti BMD-a, a prema prosječnoj T-vrijednosti na vratu bedrene kosti obje skupine ispitanica imale su osteopeniju. Rezultati su pokazali da nema statistički značajnih razlika među promatranim skupinama u vrijednostima BMD lumbalne kralježnice ( $P= 0,07$ ), BMD kuka ( $P= 0,15$ ) i BMD vrata bedrene kosti ( $P= 0,29$ ), kao i u T-vrijednosti za lumbalnu kralježnicu ( $P= 0,14$ ), T-vrijednosti za kuk ( $P= 0,171$ ) i T-vrijednost za vrat bedrene kosti ( $P=0,17$ ). Ispitanice liječene zbog karcinoma dojke i zdrave, postmenopauzalne žene imale su narušenu mikroarhitekturu kosti, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama u TBS -u ( $P=0,55$ ). Naposljetku, obje skupine ispitanica, prema rezultatima FRAX-a, nisu imale visok desetogodišnji rizik za velike osteoporotične prijelome i prijelome kuka i nije bilo statistički značajne razlike među promatranim skupinama u desetogodišnjem riziku za velike osteoporotične prijelome ( $P= 0,49$ ) i prijelome kuka ( $P= 0,62$ ).

**Zaključak:** Naše istraživanje je pokazalo da su bolesnice liječene zbog karcinoma dojke imale podjednaku mineralnu gustoću kosti i trabekularnu strukturu kosti u odnosu na zdrave, postmenopauzalne žene. Rizik prijeloma u bolesnica liječenih zbog karcinoma dojke bio je jednak riziku prijeloma zdravih, postmenopauzalnih žena. Daljnja istraživanja s većim uzorkom su potrebna kako bi se mogli donositi zaključci.



## **9. SUMMARY**

**Title:** Fracture risk assessment in patients treated for breast cancer

**Objectives:** The aim of this study was to assess fracture risk in women treated for breast cancer compared to postmenopausal women without breast cancer.

**Materials and methods:** The research was conducted at the Regional Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolism Diseases of the Clinical Hospital Center Split. 86 postmenopausal women participated in the study. The main group consisted of 43 subjects treated for breast cancer, and the control group consisted of 43 subjects who did not have breast cancer. To collect data on subjects we used a survey questionnaire, TBS results and densitometry findings from which FRAX was calculated.

**Results :** Subjects treated for breast cancer and postmenopausal women not treated for breast cancer had lower BMD values, and according to the average T-score in the femoral neck, both groups of subjects had osteopenia. The results showed that there were no statistically significant differences between the observed groups in the BMD values of the lumbar spine ( $P=0,07$ ), hip ( $P=0,15$ ) and femoral neck ( $P=0,29$ ), as well as in the T-scores for the lumbar spine ( $P=0,14$ ), hip ( $P=0,171$ ) and femoral neck ( $P=0,17$ ). Subjects treated for breast cancer and healthy, postmenopausal women had impaired bone microarchitecture, but no statistically significant difference was found between the observed groups in TBS ( $P=0,55$ ). Finally, both groups of subjects, according to FRAX results, did not have a high ten-year risk neither for major osteoporotic fractures nor hip fractures and there were no statistically significant differences between the observed groups in the ten-year risk for major osteoporotic fractures ( $P=0,49$ ) and hip fractures ( $P=0,62$ ).

**Conclusion:** : Our study showed that patients treated for breast cancer had equal bone mineral density and trabecular bone structure compared to healthy, postmenopausal women. The fracture risk in patients treated for breast cancer was equal to the fracture risk in healthy, postmenopausal women. Further research with a larger sample is necessary in order to draw more detailed conclusions.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Karla Savić

Datum rođenja: 13. siječnja 1996. godine

Mjesto rođenja: Zadar, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Elektronska pošta: savickar1aa@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2010. - 2014. Privatna gimnazija Zadar

2014. - 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu - smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozačka dozvola B kategorije