

Suradljivost na aromatazne inhibitore, vitamin D i kalcij postmenopauzalnih bolesnica s ranim invazivnim rakom dojke te onkologa na savjete iz smjernica

Bošković, Lidija

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:209586>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lidija Bošković

**Suradljivost na aromatazne inhibitore, vitamin D
i kalcij postmenopauzalnih bolesnica s ranim
invazivnim rakom dojke te onkologa na savjete
iz smjernica**

Doktorska disertacija

Split, 2018.

Rad je izrađen na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split.

Voditelj rada:

prof.dr.sc. Eduard Vrdoljak

*Veliku zahvalnost na stručnoj pomoći, savjetima i strpljenju u izradi doktorske disertacije dugujem svom mentoru prof. dr. sc. **Eduardu Vrdoljaku**.*

*Zahvaljujem **Maji Gašparić** na pomoći tijekom izrade doktorske disertacije.*

Ovaj rad posvećujem mojem suprugu Marinu i mojoj Nensi jer su moja ljubav i snaga.

SADRŽAJ

1. UVOD	6
1.1. Epidemiologija raka dojke	6
1.2. Etiologija raka dojke	7
1.3. Patohistološka klasifikacija raka dojke	8
1.4. TNM klasifikacija raka dojke	9
1.5. Liječenje ranog raka dojke	13
1.5.1. Kirurško liječenje	13
1.5.2. Adjuvantna radioterapija	14
1.5.3. Adjuvantna kemoterapija	15
1.5.4. Adjuvantna imunoterapija	15
1.5.5. Adjuvantna hormonska terapija	16
1.6. Aromatazni inhibitori	17
1.7. Osteoporoza	18
1.7.1. Patogeneza osteoporoze	19
1.7.2. Dijagnoza osteoporoze	21
1.7.3. Osteoporoza i rak dojke	22
1.7.4. Prevencija osteoporoze	22
1.8. Kalcij i vitamin D	23
1.9. Suradljivost na liječenje	25
1.9.1. Čimbenici koji utječu na suradljivost	26
1.9.2. Mjerenje suradljivosti	28
1.10. Praćenje bolesnica s ranim rakom dojke	30
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA	31
2.1. Ciljevi istraživanja	31
2.2. Hipoteza	32
3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA	33
3.1. Ispitanice	33
3.2. Metode istraživanja	34
3.2.1. Protokol studije	35
3.3. Statistički postupci	37
4. REZULTATI	37
4.1. Obilježja ispitanica	37

4.2. Analiza suradljivosti na aromatazne inhibitore.....	42
4.3. Analiza suradljivosti na kalcij i vitamin D.....	43
4.4. Analiza suradljivosti na bifosfonate.....	45
4.5. Analiza suradljivosti na kalcij, vitamin D i bifosfonate u određenim podgrupama.....	46
4.6. Analiza učestalosti dijagnostičkih pretraga napravljenih od strane onkologa tijekom praćenja.....	47
5. RASPRAVA.....	49
6. ZAKLJUČCI.....	56
7. SAŽETAK.....	57
8. SUMMARY.....	59
9. LITERATURA.....	61
10. ŽIVOTOPIS.....	79

POPIS I TUMAČ SKRAĆENICA

NCI	Nacionalni institut za rak (<i>engl.</i> National Cancer Institute)
BRCA1	gen karcinoma dojke 1 (<i>engl.</i> breast cancer 1)
BRCA2	gen karcinoma dojke 2 (<i>engl.</i> breast cancer 2)
PALB2	partner i lokalizator BRCA2 gena (<i>engl.</i> partner and localizer of BRCA2)
PTEN	gen homologa fosfataze i tenzina (<i>engl.</i> phosphatase and tensin homolog)
ATM	ataksija-teleangiektazija mutirajući gen (<i>engl.</i> ataxia telangiectasia mutated)
TP53	tumorski protein 53 (<i>engl.</i> tumor protein 53)
AI	aromatazni inhibitor
ER	estrogenski receptor
PR	progesteronski receptor
HER-2	receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (<i>engl.</i> human epidermal growth factor receptor 2)
FRAX	algoritam za procjenu rizika od prijeloma (<i>engl.</i> Fracture Risk Assessment Tool)
DXA	dvoenergetska apsorpciometrija X zraka (<i>engl.</i> dual-energy X-ray absorptiometry)
BMD	mineralna koštana gustoća (<i>engl.</i> bone mineral density)
RANK	receptor aktivatora nuklearnog čimbenika $\kappa\beta$ (<i>engl.</i> receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$)
RANKL	ligand receptora nuklearnog čimbenika $\kappa\beta$ (<i>engl.</i> receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$ ligand)
OPG	osteoprotegerin (<i>engl.</i> osteoprotegerin)
NOF	Nacionalna fondacija za osteoporozu (<i>engl.</i> National Osteoporosis Foundation)
IOM	Institut za medicinu (<i>engl.</i> Institute of Medicine)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (<i>engl.</i> deoxyribonucleic acid)
RR	redukcija rizika (<i>engl.</i> risk reduction)
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
1,25(OH)2D	1,25-dihidroksivitamin D

TNF α	čimbenik nekroze tumora α (<i>engl.</i> tumor necrosis factor α)
IGF-1	inzulinu sličan čimbenik rasta 1 (<i>engl.</i> insulin like growth factor 1)
MEMS	naprava za praćenje suradljivosti na liječenje (<i>engl.</i> medication event monitoring system)
ASCO	Američko društvo kliničke onkologije (<i>engl.</i> American Society of Clinical Oncology)
ESMO	Europsko društvo medicinske onkologije (<i>engl.</i> European Society of Medical Oncology)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
ECOG	bodovna ljestvica za procjenu općeg stanja bolesnika (<i>engl.</i> Eastern Cooperative Oncology Group)
IARC	Međunarodna agencija za istraživanje raka (<i>engl.</i> International Agency for Research on Cancer)
NCCN	Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (<i>engl.</i> National Comprehensive Cancer Network)
CEA	karcinoembrijski antigen (<i>engl.</i> carcinoembryonic antigen)
CA 15-3	karcinomski antigen 15-3 (<i>engl.</i> cancer antigen 15-3)
PET	pozitronska emisijska tomografija (<i>engl.</i> positron emission tomography)
CT	kompjutorizirana tomografija (<i>engl.</i> computed tomography)
PTH	paratireoidni hormon
SAD	Sjedinjene Američke Države
LHRH	hormon koji otpušta luteinizirajući hormon (<i>engl.</i> luteinizing hormone-releasing hormone)
IL 1	interleukin 1
IL 6	interleukin 6
FEC	5-fluorouracil/epirubicin/ciklofosamid
CMF	ciklofosamid/metotreksat/5-fluorouracil
AC	doksorubicin/ciklofosamid
AC-T	doksorubicin/ciklofosamid/paklitaksel
EC	epirubicin/ciklofosamid
TC	paklitaksel/cisplatin

1. UVOD

1.1. Epidemiologija raka dojke

Rak dojke predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Najčešći je rak u žena od kojeg godišnje u svijetu oboli 1.67 milijuna, što je 25% svih oboljelih od zloćudnih bolesti, a umre 521 927 žena, što je 29% svih smrti od zloćudnih bolesti (1).

Najveća incidencija raka dojke je u Sjevernoj Americi i zapadnoj Europi, a najmanja u Aziji i Africi (1). U zemljama koje duže vrijeme imaju programe ranog otkrivanja raka dojke (npr. Finska, Velika Britanija), unatoč općem trendu porasta incidencije bilježi se pad smrtnosti (1).

Rak dojke najčešća je zloćudna bolest u žena u Hrvatskoj s incidencijom u 2014. godini od 89.4/100 000 (2). Mortalitet raka dojke u 2014. godini u Hrvatskoj je 28.7/100 000 (2).

Ukupno preživljenje raka dojke značajno se razlikuje između razvijenih i nerazvijenih zemalja svijeta. U SAD-u i Australiji je petogodišnje preživljenje žena s dijagnozom raka dojke postavljenom između 2010. i 2014. godine 90%, dok je u Indiji 66%. U Europi, uključujući Ujedinjeno Kraljevstvo, petogodišnje se preživljenje od raka dojke u 16 zemalja povećalo na 85% ili više, dok je u zemljama Istočne Europe (Rusiji) ono ostalo na niskih 71%. Ukupno petogodišnje preživljenje u Hrvatskoj iznosi 79% (3).

Ukupno preživljenje također ovisi o stadiju proširenosti bolesti pa je tako, prema podacima Nacionalnog instituta za rak - NCI (*engl.* National Cancer Institute), petogodišnje preživljenje za stadij 0 i stadij I 100%, za stadij II 93%, za stadij III 72%, te za stadij IV 22%. Prosječno preživljenje kod metastatske bolesti iznosi 3-5 godina, a ovisi o cijelom nizu čimbenika, između ostalog o statusu hormonskih i HER-2 receptora, pa je, primjerice, najveće kod hormonski i HER-2 pozitivnih tumora, a najmanje kod trostruko negativnih tumora (4).

Muškarci također mogu oboljeti od raka dojke, ali puno rjeđe nego žene. Jedan posto svih slučajeva raka dojke zabilježeno je kod muškog spola (5).

1.2. Etiologija raka dojke

Rak dojke je višezročna bolest. Najvažniji rizični čimbenik za nastanak raka dojke je životna dob. Rijedak je prije 25 godine života, a učestalost mu raste sa starošću, s najvećom incidencijom u dobi od 55 godina i više (6).

Reproduktivni čimbenici imaju značajan utjecaj na nastanak raka dojke, a povezani su s izloženošću djelovanju hormona estrogena (7). Žene koje rode prvo dijete u dobi od 30-35 godina imaju 4 puta veći rizik za nastanak raka dojke u odnosu na populaciju žena koje su prvi porođaj imale u dobi od 20-25 godina. Broj porođaja obrnuto je proporcionalan s nastankom raka dojke, veći broj porođaja povezan je s manjom vjerojatnošću nastanka raka dojke. Nerotkinje imaju 4 puta veću učestalost raka dojke od žena koje su rađale. Rana menarha i kasna menopauza povećavaju relativni rizik za nastanak raka dojke (2-3 puta)(7). Važan protektivni čimbenik je dojenje. Poznato je da dulje trajanje dojenja smanjuje rizik od raka dojke (8).

Žene koje uzimaju kombiniranu hormonsku nadomjesnu terapiju imaju veći rizik od raka dojke. Rizik se povećava s povećanjem duljine uzimanja hormonske nadomjesne terapije (9). Tumori dojke koji nastaju kod ove skupine žena su veći i češće se šire u limfne čvorove (10).

Studije su pokazale da pretila postmenopauzalne žene imaju 20-40% veći rizik od raka dojke u odnosu na žene s normalnom tjelesnom težinom (11).

Povećan rizik za nastanak raka dojke imaju žene koje su već imale rak u istoj ili drugoj dojci (12).

Čimbenici okoliša koji se smatraju potencijalno odgovornim za nastanak raka dojke su alkohol, pušenje, prehrana bogata mastima i stres (13). Povezanost konzumacije alkohola i raka dojke je uočena kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih žena (14, 15).

Izloženost ionizirajućem zračenju, osobito u mlađoj životnoj dobi, prije 20-te godine života, povezana je s nastankom raka dojke, primjerice kod preživjelih nakon izloženosti atomskoj bombi te kod madih žena s Hodgkinovom bolesti koje su liječene mantle-field tehnikom radioterapije (16, 17).

Izrazito „guste“ (bujne) dojke na mamografskoj snimci povezane su s dvostruko većim rizikom od nastanka raka (18). Benigne proliferativne bolesti dojke s atipijom stanica također su povezane s povećanim rizikom od raka dojke (19).

U nastanku bolesti važna je pozitivna obiteljska anamneza, odnosno rizik od nastanka raka dojke je 1-3 puta veći kod žena čije majke, sestre ili kćerke imaju rak dojke (18). 5-10% svih karcinoma dojke je vezano za nasljeđe. To se poglavito odnosi na nositeljice mutacija BRCA1 i BRCA2 (*engl.* breast cancer) gena koje često obolijevaju i od raka jajnika. Ove se mutacije nasljeđuju autosomno dominantno i imaju različitu penetraciju. Procijenjeno je da nositeljice ovih mutacija imaju rizik od nastanka raka dojke od 26-85% (20). Rak dojke u takvih se bolesnica obično dijagnosticira u mlađoj životnoj dobi i često je obostran. Geni koji se također smatraju važnima u nastanku nasljednog raka dojke su PALB2 (*engl.* partner and localizer of BRCA2), PTEN (*engl.* phosphatase and tensin homolog), ATM (*engl.* ataxia telangiectasia mutated) i TP53 (*engl.* tumor protein 53) geni (21).

1.3. Patohistološka klasifikacija raka dojke

Važeća klasifikacija karcinoma dojke, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, temelji se na morfološkim osobitostima (22).

Na osnovi staničnog tipa, karcinomi dojke se dijele na:

1. Neinvazivne:
 - intraduktalni karcinom (DCIS)
 - lobularni karcinom in situ (LCIS)
 - intraduktalni papilarni karcinom.
2. Invazivne:
 - invazivni karcinom nespecificiranog tipa,
 - invazivni lobularni,
 - tubularni,
 - kribriformni,
 - mucinozni,
 - medularni,
 - karcinomi s apokrinom diferencijacijom,
 - karcinomi s diferencijacijom prstena pečatnjaka,
 - invazivni mikropapilarni karcinom,
 - metaplastični,
 - drugi rijetki tipovi.

Postoje četiri osnovna molekularna podtipa karcinoma dojke (23):

1. Luminalni A (ER+, PR>20%, Ki-67<20% i HER-2 negativan) (71% pojavnosti). Karakterizira ga sporiji rast i manja agresivnost u odnosu na ostale podtipove. Ima najbolju prognozu te dobar odgovor na hormonsku terapiju.
2. Trostruko negativan (ER-, PR- i HER-2 negativan) (12% pojavnosti). Najčešće se pojavljuje u premenopauzalnih žena i onih s BRCA1 mutacijom. Imaju lošiju prognozu u odnosu na ostale podtipove.
3. Luminalni B (ER+, PR<20% ili Ki-67>20%, ili HER-2 pozitivan) (12% pojavnosti). Višeg je stupnja zloćudnosti i ima lošije preživljenje u odnosu na luminalni A podtip.
4. HER-2 pozitivan (hormonski negativan i HER-2 pozitivan) (5% pojavnosti). Karakterizira ga agresivnost i brzi rast te lošija prognoza u odnosu na hormonski pozitivne karcinome; međutim, ciljana terapija poboljšala je ishod liječenja kod ovog podtipa.

Prognoza i izbor liječenja ovise o različitim kliničkim i patološkim značajkama kao što su (24):

- stadij bolesti,
- gradus tumora,
- status estrogenskih i progesteronskih receptora,
- HER-2 status,
- Ki-67 (proliferacijski indeks),
- nalaz genske analize (kod tumora koji su analizirani genskim testovima; primjerice Mammaprint ili Oncotype DX)
- histološki tip tumora,
- menopauzalni status bolesnika,
- dob i opće stanje bolesnika,
- komorbidnost.

1.4. TNM klasifikacija raka dojke

Jedan od najvažnijih čimbenika o kojem ovisi prognoza i izbor liječenja raka dojke je stadij proširenosti bolesti. Distribucija raka dojke prema stadijima ovisi o stupnju

razvoja društva i kvaliteti zdravstvenog sustava, pa se tako u razvijenim zemljama rak dojke najčešće otkriva u ranom stadiju (25).

Klinički stadij raka dojke određuje se prema TNM klasifikaciji koja je navedena u Tablici 1 (22).

Tablica 1. TNM klasifikacija raka dojke

Tis (DCIS)	duktalni karcinom in situ
Tis (Paget)	Pagetova bolest bradavice nepovezana s invazivnim karcinomom i/ili DCIS u podležućem parenhimu
T1	tumor ≤ 20 mm u najvećem promjeru
T1mi	tumor ≤ 1 mm u najvećem promjeru
T1a	tumor > 1 mm, ali ≤ 5 mm u najvećem promjeru
T1b	tumor > 5 mm, ali ≤ 10 mm u najvećem promjeru
T1c	tumor > 10 mm, ali ≤ 20 mm u najvećem promjeru
T2	tumor > 20 mm, ali ≤ 50 mm u najvećem promjeru
T3	tumor > 50 mm u najvećem promjeru
T4	tumor bilo koje veličine s direktnom invazijom stijenke prsnog koša i/ili kože (ulceracija ili makroskopski kožni čvorovi)
T4a	ekstenzija tumora na stijenku prsnog koša; invazija ili adherencija pektoralnog mišića u odsutnosti invazije struktura stijenke prsnog koša ne klasificira se kao T4
T4b	ulceracija i/ili ipsilateralni makroskopski satelitski čvor i/ili edem (uključujući 'peau d'orange') kože, koji ne uključuje kriterije inflamiranog karcinoma
T4c	prisutni kriteriji T4a i T4b
T4d	inflamirani karcinom

Nx	ne može se procijeniti (nije uzet uzorak za PHD analizu)
N0	nije se identificiralo metastaza u limfnim čvorovima ni ITC (Isolated tumour cells)
N0 (i+)	samo ITCs (nakupine malignih stanica ne veće od 0,2 mm) u regionalnim limfnim čvorovima
N0 (mol+)	pozitivan nalaz RT-PCR-om; nije se detektiralo ITCs
N1mi	mikrometastaze (> 0,2 mm, ali ≤ 2,0 mm)
N1a	metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora, najmanje 1 metastaza > 2,0 mm
N1b	metastaza u ipsilateralne interne mamarne limfne čvorove čuvare, isključujući ITC
N1c	N1a i N1b
N2a	metastaza u 4-9 aksilarnih limfnih čvorova (najmanje 1 tumorski depozit > 2,0 mm)
N2b	metastaze klinički detektirane u internim mamarnim limfnim čvorovima, s ili bez mikroskopske potvrde; s patološki negativnim aksilarnim limfnim čvorovima
N3a	metastaza u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova (najmanje 1 tumorski depozit > 2,0 mm) ili metastaza u infraklavikularne limfne čvorove (razina III aksilarnih limfnih čvorova)
N3b	N1a ili N2a u prisutnosti N2b (slikovnim metodama pozitivni interni mamarni limfni čvorovi); ili N2a u prisutnosti N1b
N3c	metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne čvorove
M0(i+)	bez kliničkog ili radiološkog dokaza o postojanju metastaze, uz prisutnost depozita tumorskih

	stanica < 0,2 mm dokazanog mikroskopski ili molekularnim metodama		
M1	metastaza dokazana klinički ili slikovnim metodama i/ili histološki		
	dokazana metastaza > 0,2 mm		
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stadij IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

Stadij IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadij IIIC	bilo koji T	N3	M0
Stadij IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

1.5. Liječenje ranog raka dojke

1.5.1. Kirurško liječenje

U liječenju ranog raka dojke inicijalno se koristi kirurški zahvat kojem je svrha uklanjanje primarnog tumora te mogućih presadnica u limfnim čvorovima aksile. Koristi se nekoliko kirurških zahvata, a to su mastektomija (uklanjanje cijele dojke), poštudne operacije poput kvadrantektomije i segmentektomije u kojima se uklanja samo dio dojke zahvaćen tumorom te subkutane mastektomije pri kojima se radi rekonstrukcija dojke tkivom bolesnice ili silikonskim implantatima (26, 27). U posljednje se vrijeme češće primjenjuju poštudne operacije, dok se mastektomija primjenjuje kod većih tumora, multicentričnih tumora, starijih žena, bolesnica s kolagenim bolestima (lupus, sklerodermija, dermatomiozitis – zbog mogućih znatnih postradioterapijskih oštećenja), te kod onih koje ne žele dolaziti na poslijeoperacijsku radioterapiju.

Što se tiče mortaliteta i učestalosti lokalnog recidiva, mastektomija i poštudna operacija dojke nakon koje slijedi radioterapija su podjednako učinkovite metode liječenja (28).

Radi boljeg probira bolesnica za disekciju aksilarnih limfnih čvorova provodi se biopsija limfnog čvora „čuvara“ (sentinelna biopsija), prvoga drenirajućeg limfnog čvora u aksili (29). Prije kirurškoga zahvata u kožu iznad tumora uštrca se radioaktivni koloid i/ili plava boja, radiodetektorom se definira vrući limfni čvor „čuvar“

te se kirurški odstrani. Ako je pozitivan jedan ili dva sentinelna limfna čvora, nije potrebna disekcija aksile. Ako se dobije više od dva pozitivna limfna čvora, treba obaviti disekciju aksile. Preporuča se disekcija I i II etaže limfnih čvorova (minimalno 10 limfnih čvorova)(30). Ako se pokaže ekstenzivna zahvaćenost u II etaži, disekciju valja proširiti i na III etažu (31). Primjenom biopsije limfnog čvora „čuvara“ značajno se smanjila pojavnost edema ruke u odnosu na disekciju aksilarnih limfnih čvorova (20% naspram 6%). Nakon kirurškog zahvata i patohistološke analize tumora definira se stadij bolesti, odnosno stupanj vjerojatnosti pojave lokalnog recidiva ili diseminacije raka dojke. U bolesnica sa srednjim i visokim stupnjem ponovne pojave tumora potrebno je ordinirati adjuvantnu terapiju.

S ciljem povećanja vjerojatnosti izlječenja ranog raka dojke ordinira se adjuvantna, zaštitna ili pridružena terapija: kemoterapija, radioterapija, imunoterapija ili hormonska terapija.

1.5.2. Adjuvantna radioterapija

Nakon poštenog kirurškog zahvata primjenjuje se adjuvantna eksterna radioterapija na linearnom akceleratoru uz pomoć X zraka visoke energije. U polje zračenja uključuje se dojka, a kod zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova i regionalna limfna drenaža. Standardne doze zračenja su od 45 do 50 Gy u 25-28 frakcija po 1.8-2 Gy, uz tzv. *boost* (dopunsku) dozu na primarno sijelo tumora 10-16 Gy u frakcijama po 2 Gy. Može se primijeniti i hipofrakcionirana radioterapija u ukupnoj dozi od 42.5 Gy tijekom 16 frakcija (32, 33). Primjenom radioterapije nakon poštenoga kirurškog zahvata smanjuje se učestalost lokalnog recidiva s 30-35% na manje od 5% (34). U nekim slučajevima se nakon mastektomije primjenjuje radioterapija, i to kod T3 tumora ili T2 tumora u manjim dojkama, zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova tumorom te kod pozitivnog ili bliskog resekcijskog ruba (35). Velike randomizirane kliničke studije i meta-analiza su pokazale da adjuvantna radioterapija smanjuje 15-godišnji rizik od smrti za 4% (36). Adjuvantna radioterapija može se izostaviti u bolesnica starijih od 70 godina, ako se radi o raku dojke I stadija i luminalnom A tipu tumora, a prema odluci multidisciplinarnog tima.

1.5.3. Adjuvantna kemoterapija

U bolesnica sa srednjim i visokim rizikom za ponovnu pojavu bolesti primjenjuje se adjuvantna kemoterapija. Većina bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima treba primiti adjuvantnu kemoterapiju, te bolesnice s trostruko negativnim i HER-2 pozitivnim tumorima (37). Adjuvantnu kemoterapiju ne trebaju primiti bolesnice s tumorom koji je izrazito hormonski pozitivan, s HER-2 negativnim tumorima koji imaju niski stupanj zloćudnosti, neovisno o životnoj dobi i komorbidnosti. Odluka o adjuvantnoj kemoterapiji treba biti individualizirana, odnosno temeljena na općem stanju i dobi bolesnice, bubrežnoj i srčanoj funkciji, komorbidnosti te osobnom izboru bolesnice.

Osnovni kemoterapijski protokol u adjuvantnom liječenju raka dojke je AC-T (4 trotjedna ciklusa doksorubicina i ciklofosfamida, nakon čega slijedi 12 tjednih aplikacija paklitaksela). Primjena adjuvantne kemoterapije temeljene na antraciklinima dovodi do 4% apsolutnog poboljšanja na 10 godina u ukupnom preživljenju u odnosu na kemoterapiju koja ne uključuje antracikline (38). Primjena taksana dovodi do poboljšanja u ukupnom preživljenju (HR 0.85; 95% CI, 0.79–0.91; $P < 0.001$) i do poboljšanja u preživljenju bez bolesti (HR 0.83; 95% CI, 0.79–0.87; $P < 0.001$) (39).

Kod bolesnica dobrog općeg stanja i mlađih bolesnica s visokim rizikom za povratak bolesti primjenjuje se veća gustoća kemoterapije (*engl.* dose dense) uz podršku hematopoetičkim čimbenikom rasta (40). Veća gustoća kemoterapije u odnosu na standardno doziranje kemoterapije poboljšava ukupno preživljenje (HR 0.86; 95% CI, 0.79–0.93; $P = 0.0001$) i preživljenje bez bolesti (HR 0.84; 95% CI, 0.77–0.91; $P < 0.0001$).

1.5.4. Adjuvantna imunoterapija

Adjuvantna imunoterapija s humaniziranim monoklonskim protutijelom usmjerenim na HER-2 receptor - trastuzumabom u trajanju od 12 mjeseci, primjenjuje se u bolesnica koje su HER-2 pozitivne i s tumorom većim od 0.5 cm (41). Primjenjuje se nakon kemoterapije koja uključuje antracikline, istodobno s kemoterapijom koja uključuje taksane te istodobno s radioterapijom i hormonskom terapijom ako su one indicirane (42, 43). Primjena adjuvantnog trastuzumaba gotovo je prepolovila rizik od pojave

recidiva bolesti te dovela do apsolutnog poboljšanja od 9% u 10-godišnjem ukupnom preživljenju bolesnica s HER-2 pozitivnim rakom dojke (44).

1.5.5. Adjuvantna hormonska terapija

Adjuvantna hormonska terapija primjenjuje se kod hormonski pozitivnih tumora i značajno poboljšava ukupno preživljenje oboljelih od raka dojke (45). Svim ženama s hormonski pozitivnim ranim rakom dojke se savjetuje ordinacija adjuvantne hormonske terapije u trajanju od 5 do 10 godina (46).

Odavno je utvrđeno da je estrogen najvažniji hormon u biologiji raka dojke (47).

Estrogenski receptori (ER) su proteini koji se nalaze u stanici i aktiviraju se vezivanjem estrogena (estradiola, estrona i estriola). Postoje dva razreda ER: nuklearni ER (ER α i ER β) i membranski ER (GPER, ER-X i G $_q$ -mER). Također postoje područja u citoplazmi gdje su smješteni ER, a pojedini su smješteni u mitohondrijima. Integracija učinaka estrogena na različitim mjestima u stanici preko estrogenskih receptora utječe na staničnu proliferaciju i diferencijaciju, što se očituje u reproduktivnim i nereproduktivnim organima (48).

Hormonska terapija prvenstveno utječe na opskrbu stanica raka dojke estrogenima, odnosno dovodi do blokade aktivnosti estrogena na razini receptora ili pak inhibicije stvaranja estrogena. Više od 30 godina, selektivni modulator estrogenskih receptora - tamoksifen koristi se u hormonskoj terapiji svih stadija hormonski ovisnog raka dojke, neovisno o dobi bolesnika ili menopauzalnom statusu (49, 50).

Tamoksifen se metabolizira u jetri od strane citokrom p450 enzima CYP2D6 i CYP3A4 u aktivne metabolite 4-hidroksitamoksifen i endoksifen koji imaju 30-100 puta veći afinitet za estrogenske receptore (ER α i ER β) od samog tamoksifena. Aktivni metaboliti kompetiraju s estrogenima za vezanje na estrogenski receptor (51). Učinak vezanja aktivnih metabolita tamoksifena za estrogenske receptore je različit, ovisno o ciljnom tkivu, odnosno stanici za koju se veže, i o tamo prisutnim koregulatornim proteinima (52). Dok vezanje za estrogenske receptore stanica tumora dojke rezultira antagonističkim, antiestrogenskim učinkom, spajanje s estrogenskim receptorima na stanicama kostiju ili endometrija proizvodi agonistički, estrogenski učinak. Većina estrogenskih aktivnosti tamoksifena su poželjne, kao što su očuvanje mineralne gustoće kosti u postmenopauzalnih žena te smanjenje razine lipoproteina, ali s druge strane mogu biti i štetne, kao što su povećani rizik od

tromboembolijskih događaja i nastanak raka endometrija (53). Meta-analiza randomiziranih kliničkih studija koje su ispitivale upotrebu tamoksifena pokazala je statistički i klinički značajno 15-godišnje smanjenje rizika od smrti. Godišnja stopa smrtnosti od raka dojke smanjena je za jednu trećinu (RR 0.70; $P < 0.00001$), a apsolutno smanjenje smrtnosti nakon 15 godina je iznosilo 9% (24% naspram 33%) (45). Primjena tamoksifena značajno smanjuje stopu povrata bolesti u prvih 10 godina (RR 0.53 za razdoblje od 0-4 godine, RR 0.68 od 5-9 godine; $P < 0.00001$) (45). Kod premenopauzalnih bolesnica, osim tamoksifena može se primijeniti kastracija-kirurška, radijacijska ili kemijska s LHRH (*engl.* luteinising hormone-releasing hormone) agonistima u kombinaciji s tamoksifenom ili aromataznim inhibitorom.

1.6. Aromatazni inhibitori

Za razliku od premenopauzalnih žena kod kojih jajnici proizvode gotovo sav estrogen, kod postmenopauzalnih žena ovarijska produkcija estrogena je oslabljena te glavina estrogena nastaje perifernom konverzijom adrenalnih steroida pomoću enzima aromataze. Enzim aromataza spada u citokrom p450 enzimski kompleks koji sudjeluje u završnom koraku sinteze estrogena iz androgena - androstendiona i testosterona koji se fiziološki stvaraju u nadbubrežnim žlijezdama žena. Proces periferne konverzije androstendiona i testosterona u estrogen zbiva se u perifernim tkivima (54). Blokada navedenog sustava od strane aromataznih inhibitora dovodi do deplecije hormonske stimulacije i terapijskog učinka na hormonski ovisne tumore dojke (55). Prvi aromatazni inhibitor (AI) koji se koristio u kliničkoj praksi bio je aminoglutetimid (56). Koristio se u kasnim 1970-im godinama kao druga linija liječenja uznapređovalog raka dojke. Međutim zbog svoje toksičnosti i neselektivnosti u djelovanju na aromatazu, zbog čega je bila potrebna nadoknada kortikosteroida - aldosterona i kortizola, više nije u upotrebi. AI druge generacije - fadrozol, nešto je učinkovitiji i selektivniji od aminoglutetimida, međutim i njegova primjena zahtijevala je nadoknadu kortikosteroida (57). To je dovelo do razvoja novih, učinkovitijih, selektivnijih i manje toksičnih AI treće generacije - anastrozola, letrozola i egzemestana (55). S obzirom na način djelovanja na enzim aromatazu i njegovu inaktivaciju, aromatazni inhibitori se dijele na steroidne i nesteroidne. Steroidni AI je egzemestan (58). Egzemestan je analog androgena, kompetira s endogenim androstendionom i testosteronom za aktivno mjesto na aromatazi te uzrokuje

ireverzibilnu inhibiciju enzima. Nesteroidni AI su letrozol i anastrozol, i također kompetiraju s endogenim supstratima za aktivno mjesto na aromatazi, gdje formiraju reverzibilne veze (59, 60).

Molekularne razlike između anastrozola, letrozola i egzemestana uključuju njihovu selektivnost za enzim aromatazu te sposobnost inhibicije aromatizacije i smanjenja razine estrogena u plazmi (55, 61, 62).

Najčešće nuspojave aromataznih inhibitora su vezane za stanje dublje estrogene ablacije: valunzi, suhoća vagine i glavobolja. AI ne povećava rizik od raka endometrija i tromboembolije za razliku od tamoksifena. S druge strane, AI često uzrokuju mišićno-koštane simptome te povećavaju rizik od osteopenije i osteoporoze, u usporedbi s tamoksifenom (63).

Aromatazni inhibitori su uspoređivani s tamoksifenom u više velikih, randomiziranih kliničkih studija faze III gdje je dokazana njihova učinkovitost, relativna superiornost u odnosu na tamoksifen te potencijalno bolji toksični profil (64-67). Liječenje aromataznim inhibitorima dovodi do smanjenja desetogodišnje smrtnosti od raka dojke u odnosu na tamoksifen (12.1% naspram 14.2%; RR 0.85; $P=0.009$), te do smanjenja stope povrata bolesti (19.1% naspram 22.7%; RR 0.72; $P<0.00001$)(68). Temeljem navedenih rezultata aromatazni inhibitori imaju vodeću ulogu u adjuvantnom liječenju postmenopauzalnih bolesnica s hormonski pozitivnim rakom dojke (68).

1.7. Osteoporoza

Osteoporoza je sistemska bolest koštanog sustava koju karakterizira smanjena mineralna gustoća i poremećena mikroarhitektura koštanog tkiva (69). Posljedica tih promjena je povećana lomljivost kostiju. Zbog visoke prevalencije koštanih prijeloma i troškova liječenja, osteoporoza je jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema razvijenog svijeta. Njena učestalost raste sa starenjem (69). Bolest je tri puta učestalija u žena nego u muškaraca, a razlozi su niža vršna koštana masa kod žena i hormonalne promjene u menopauzi (70). Smatra se da u Hrvatskoj 15% postmenopauzalnih žena ima osteoporozu, a 30% osteopeniju. Mlađe osobe mogu također oboljeti od osteoporoze, kada ona predstavlja komplikaciju u okviru drugih bolesti (reumatoidni artritis, upalne bolesti crijeva, dijabetes melitus, kronično zatajenje bubrega i dr.) ili je posljedica uzimanja nekih lijekova (kortikosteroidi,

barbiturati, fenitoin, heparin). Najčešći klinički oblik osteoporoze je postmenopauzalna osteoporoza u žena (tip I), koja je povezana s prestankom rada ovarija u menopauzi. Nakon 70. godine života prevladava senilna osteoporoza (tip II). No, bez obzira na uzrok, osteoporoza kao "tiha bolest" se ne iskazuje alarmantnim tegobama sve dok ne dođe do prvog prijeloma. Prvi znak koji bolesnici primijete je smanjenje visine tijela, bol u leđima i promjena stava tijela. Bolest izaziva značajnu invalidnost i smrtnost starije populacije (71). Tijekom života 40% žena i 15% do 30% muškaraca, koji boluju od osteoporoze, doživi barem jedan osteoporotički prijelom (72). Osteoporotični prijelomi dovode do kronične boli, otežane pokretljivosti, kao i do psiholoških problema uključujući depresiju. Prijelomi kralježaka, kuka i distalne podlaktice tipični su osteoporotički prijelomi. Nakon 50. godine života značajno raste broj prijeloma podlaktice, nakon 60. godine broj vertebralnih prijeloma, a nakon 70. godine broj prijeloma kuka (73). Pojavnost je najviša u Aziji, Sjevernoj Americi i sjevernoj Europi, osobito među pripadnicima bijele rase. Osteoporoza je učestalija u gradskim nego u seoskim područjima (73). FRAX (*engl.* Fracture Risk Assessment tool) je računalni algoritam dostupan na stranicama Sveučilišta u Sheffieldu koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) za računanje rizika za prijelom. FRAX izračunava desetogodišnji rizik za prijelom kralježnice, kuka, proksimalnog dijela nadlaktične kosti i podlaktice kod osoba u dobi između 40 i 90 godina (74).

1.7.1. Patogeneza osteoporoze

Kosti su građene od specijaliziranih stanica te mineraliziranog i nemineraliziranog vezivnog matriksa. Postoje tri vrste koštanih stanica: osteoblasti, osteociti i osteoklasti. Osteoblasti su sintetički aktivne stanice, a osteoklasti resorpcijski aktivne multinuklearne stanice. Osteociti su metabolički slabo aktivne stanice koje kontroliraju homeostazu građevnih elemenata već stvorene kosti i prepoznaju mehaničko opterećenje te, ovisno o opterećenju, utječu na izgradnju odnosno pregradnju kosti. Matriks se sastoji od anorganskih soli, uglavnom kalcija i fosfora, koje čine 75% koštane mase, i organskog dijela koji se zove osteoid. Osteoid je po svom sastavu pretežito kolagen (75).

Dvije su vrste koštanog tkiva, kompaktna (kortikalna) i spužvasta (trabekularna) kost. Kompaktna kost gradi vanjski, gusti dio, a spužvasta unutarnji dio kosti. Trabekularna

kost je metabolički aktivnija od kompaktne kosti i podložnija čimbenicima koji uzrokuju osteoporozu (76).

Važno obilježje koštanog sustava je stalna izmjena koštanog tkiva djelovanjem osteoblasta i osteoklasta, što se naziva pregradnjom kosti. Pregradnja kosti se odvija u tri faze: razgradnja, koja traje 2 do 4 tjedna, izgradnja kosti, koja traje oko 3 mjeseca, i mirovanje. Aktivnost tih jedinica odvija se na mnogim mjestima koštanog sustava i godišnje se zamijeni oko 10% koštanog tkiva (77). Tijekom rasta svrha pregradnje je izgradnja nove kosti i postizanje vršne koštane mase. Rast koštane mase kod žena značajno opada nakon menarhe, dok je u muškaraca rast koštane mase značajan sve do dvadesete godine. Kostur doseže vršnu koštanu masu oko tridesete godine i zadržava se na toj razini do četrdesete godine, nakon čega se količina kosti smanjuje. Svrha pregradnje u odrasloj dobi je održavanje koštane mase i uklanjanje oštećenja (78).

Poremećaj pregradnje temeljni je uzrok nastanka osteoporoze zbog sustavno manje količine stvorene kosti u odnosu na prethodno razgrađenu kost.

Glavni čimbenik koji kod žena uzrokuje neravnotežu između razgradnje i izgradnje kosti jest nedostatak estrogena (79). Estrogeni kontroliraju aktivnost osteoklasta posredno pomoću lokalnih medijatora u sustavu RANKL-OPG-RANK (receptor aktivatora nuklearnog faktora $\kappa\beta$ ligand-osteoprotegerin-receptor aktivatora nuklearnog faktora $\kappa\beta$) (80). RANK ligand (RANKL) se veže na receptor aktivatora nuklearnog faktora $\kappa\beta$ (RANK) i ubrzava sazrijevanje i funkciju osteoklasta. Estrogen potiče stvaranje osteoprotegerina (OPG) koji se veže na RANK ligand i blokira njegovu interakciju s receptorom aktivatorom nuklearnog faktora $\kappa\beta$ (RANK), te tako sprječava koštanu razgradnju (81). Kao posljedica nedostatka estrogena nakon menopauze raste razina RANK liganda, što uzrokuje ubranu razgradnju kosti. U nedostatku estrogena povišena je razina interleukina 1 i 6 (IL-1 i IL-6) i čimbenika nekroze tumora α (TNF α), koji također potiču razgradnju kosti. Osim ubrzane razgradnje kosti, zbog nedostatka estrogena smanjena je i izgradnja kosti jer je skraćen životni vijek osteoblasta.

Prvih 8 do 10 godina nakon menopauze dolazi do ubranog gubitka kosti. Nakon faze ubranog gubitka kosti slijedi faza sporijeg gubitka kosti, za koju je karakterističan porast razine paratireoidnog hormona (PTH), odnosno sekundarni hiperparatireoidizam. Manjak vitamina D, koji je čest u postmenopauzi, i manjak kalcija, kao posljedica izostanka učinka estrogena na apsorpciju kalcija u crijevima i

reapsorpciju u bubrezima, uzrok su sekundarnog hiperparatireoidizma. Uz porast paratireoidnog hormona (PTH) dolazi i do porasta biljega koštane pregradnje (80). Iako je gubitak koštane mase prvenstveno posljedica manjka spolnih hormona i sekundarnog hiperparatireoidizma, nastanku osteoporoze pridonose i drugi čimbenici. Neki od njih su: nedostatak vitamina D, smanjena proizvodnja čimbenika rasta, osobito inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (IGF-1) i niža vršna koštana masa (82, 83).

1.7.2. Dijagnoza osteoporoze

Smanjenje mineralne gustoće kosti - BMD (*engl.* bone mineral density) nastaje prije kliničke manifestacije osteoporoze i utvrđuje se pomoću denzitometrije kosti (84). Dvoenergetska apsorpciometrija X zraka (DXA) je denzitometrijska metoda koja se koristi X zrakama dvije jačine u vrlo maloj dozi koje se propuštaju kroz kost, mjerenjem apsorpcije X zraka i informatičkim izračunom gustoće skeleta (85). Razlika energije propuštenih i apsorbiranih X zraka omogućuje procjenu gustoće minerala kosti koja se izražava u apsolutnim vrijednostima u g/cm^2 . Mineralna gustoća kosti se mjeri u području slabinske kralježnice, vrata bedrene kosti (kuk) i donje trećine palčane kosti. Prilikom denzitometrijskog mjerenja mineralne gustoće kosti (BMD) rezultati se izražavaju na tri načina:

- u apsolutnim vrijednostima, u g/cm^2 ;
- kao "T score" (T vrijednost), koji predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BMD od vršne koštane mase mladih osoba izraženo u standardnim devijacijama;
- kao "Z score" (Z vrijednost), koji predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BMD od prosječne koštane mase osoba iste dobi izraženo u standardnim devijacijama.

Svjetska zdravstvena organizacija je 1994. godine usvojila kvantitativnu definiciju osteoporoze temeljenu na denzitometrijskom mjerenju mineralne gustoće kosti i procjeni T vrijednosti (86). Ovisno o T vrijednosti, rezultati označavaju različitu koštanu masu:

- povećana koštana masa $T > +1$
- normalna koštana masa T između -1 i $+1$
- osteopenija T između -1.0 i -2.5
- osteoporoza $T < - 2.5$ ili $Z < - 1.0$.

Na standardnom rendgenogramu skeleta osteoporoza se može utvrditi tek kad je gustoća koštane mase smanjena za 25 do 30% (85).

1.7.3. Osteoporoza i rak dojke

Osteoporoza predstavlja značajan zdravstveni problem kod bolesnica s rakom dojke (87, 88). Deprivacija estrogena kod žena s rakom dojke dovodi do smanjenja mineralne gustoće kosti i povećanja incidencije prijeloma za 30-40% (89).

Prirodni gubitak koštane mase koji nastaje u postmenopauzalnih žena dodatno je ubrzan daljnjim smanjenjem razine estrogena kojeg uzrokuje kemoterapija i terapija s aromataznim inhibitorima (90). Kemoterapija oštećuje funkciju jajnika i na taj način dovodi do smanjenog stvaranja estrogena. Studije pokazuju da kemoterapija može i direktno negativno djelovati na koštanu gustoću (91). Gubitak koštane mase uzrokovan aromataznim inhibitorima je više nego dvostruko veći od fiziološkog gubitka koji nastaje u postmenopauzi (1% godišnje naspram 2.6%) te značajno smanjuje kvalitetu života i povećava rizik od prijeloma kosti (92, 93).

Kliničke studije faze III koje su ispitivale aromatazne inhibitore u adjuvantnom liječenju pokazale su veću pojavnost koštanih prijeloma u odnosu na liječenje s tamoksifenom (7% naspram 5%; OR 1.45; $P=0.003$), stoga se aromatazni inhibitori smatraju čimbenikom visokog rizika za osteoporozu (65, 94).

1.7.4. Prevencija osteoporoze

Izuzetno važnu ulogu u utvrđivanju rizičnih faktora za nastanak osteoporoze te u pravovremenom otkrivanju i prevenciji gubitka koštane mase imaju liječnici.

Održavanje koštanog zdravlja kroz adekvatan unos kalcija i vitamina D, prevencija padova te fizička aktivnost čine osnovu. Kalcij i vitamin D su važni nutrijenti za prevenciju gubitka koštane mase i smanjenje rizika od koštanih prijeloma (95-97).

Adekvatan unos kalcija je integralni dio prevencije osteoporoze prema smjernicama američkih organizacija - National Osteoporosis Foundation (NOF) i Institute of Medicine (IOM). Konsenzus ove dvije organizacije jest da žene mlađe od 50 godina trebaju uzimati 1000 mg kalcija dnevno, a žene starije od 50 godina 1200 mg kalcija dnevno, najbolje putem hrane (98, 99).

Smjernice o koštanom zdravlju bolesnica s rakom dojke preporučuju inicijalnu denzitometriju, umjereno vježbanje, uz uzimanje kalcija i vitamina D (100-103). Morbiditet i mortalitet povezan s gubitkom koštane mase može se spriječiti adekvatnim probirom, promjenom stila življenja i liječenjem (104, 105).

1.8. Kalcij i vitamin D

Kalcij je najzastupljeniji mineral u ljudskom organizmu, esencijalni element i neophodan za brojne stanične funkcije (106). Ne samo da je važan za koštano zdravlje, nego također i za neuromuskularnu aktivnost, zgrušavanje krvi i normalnu srčanu funkciju (107). Više od 99% kalcija pohranjeno je u kostima i zubima, a manji dio se nalazi u ekstracelularnoj tekućini ili plazmi. Razina kalcija u plazmi određuje ravnotežu kalcija. Naime, ako se razina kalcija u plazmi smanji, povećava se resorpcija kalcija iz kosti. Adekvatan unos kalcija u organizam je neophodan da bi se održala ravnoteža. Kalcij se apsorbira iz tankog crijeva uz pomoć vitamina D (108). Izlučivanje kalcija odvija se prvenstveno preko bubrega, te mali dio preko fecesa. Najbolji način da se zadovolje dnevne potrebe je putem unosa hrane s visokim udjelom kalcija (109). Tu spadaju mliječni proizvodi (mlijeko, sir, jogurt) i zeleno povrće. Mliječni proizvodi čine najbolji izvor kalcija zahvaljujući visokoj koncentraciji kalcija, visokoj stopi apsorptivnosti i relativno niskoj cijeni. Jedan mliječni obrok sadrži oko 300 mg kalcija (109). Mineralna voda obogaćena kalcijem je također važan izvor kalcija. Studija Heaneya i suradnika je pokazala da mineralna voda obogaćena kalcijem ima apsorptivnost jednaku kalciju iz mlijeka i predstavlja važnu količinu biorasploživog kalcija (110). Osobe koje ne uzimaju dovoljno kalcija putem hrane trebaju uzimati suplemente. Najčešći oblici suplemenata kalcija su kalcijev karbonat i kalcijev citrat (111). Kalcijev karbonat ima najveći postotak elementarnog kalcija od svih kalcijevih soli. Sadrži oko 40% elementarnog kalcija, u usporedbi s 21% kod kalcijevog citrata, 13% kod kalcijevog laktata, te 9% kod kalcijevog glukonata (112).

Iz navedenog proizlazi da je potrebno uzeti manje tableta kalcijevog karbonata u odnosu na ostale kalcijeve soli, da bi se postigao optimalan dnevni unos kalcija. Za postizanje optimalne apsorpcije savjetuje se uzimati ga s obrokom i podijeljeno u nekoliko dnevnih doza. S obzirom da se u probavnom traktu može apsorbirati samo 500-600 mg kalcija odjednom, suplemente se preporuča uzimati s razmakom od 4-5 sati (113). Kalcijev citrat se podjednako dobro resorbira neovisno o uzimanju hrane, a preporuča se kod osoba sa smanjenom razinom želučane kiseline, s upalnim bolestima crijeva ili poremećajima apsorpcije. Nuspojave uzimanja kalcijevih soli su uglavnom probavne tegobe u smislu nadutosti i zatvora stolice. Podaci o povezanosti preparata kalcija i kardiovaskularnih bolesti nisu ujednačeni i dovoljno uvjerljivi (114). Vitamin D je važan nutrijent u održavanju koštanog zdravlja. Osnovna funkcija vitamina D je regulacija apsorpcije kalcija i stimulacija resorpcije kosti te na taj način održavanje koncentracije kalcija u serumu (115). Izvori vitamina D su sunčeva svjetlost, hrana i suplementi. 7-dehidrokolesterol koji se nalazi u koži apsorbira sunčevu svjetlost ili ultraljubičasto zračenje B spektra (UVB) i tako nastaje provitamin D3. Provitamin D3 je nestabilan te se brzo konvertira u vitamin D3 pod utjecajem topline (116). Vitamin D3 ulazi u kapilare iz ekstracelularnog prostora pomoću proteina koji veže vitamin D, prenosi se do jetre gdje dolazi do hidroksilacije te nastaje 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] (117). 25-hidroksivitamin D se ponovno veže za protein i prenosi do bubrežnih tubula gdje se hidroksilira te nastaje 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D](118). 1,25-dihidroksivitamin D je biološki aktivan oblik vitamina D koji je odgovoran za homeostazu kalcija. Najčešći izvori vitamina D u hrani su riba, mlijeko, neke žitarice i žumanjak iz jaja (119). Biljni izvori vitamina D uglavnom sadrže ergokalciferol ili vitamin D2, a životinjski izvori kolekalciferol ili vitamin D3. Istraživanje Moora i suradnika pokazalo je da u SAD-u 90% odraslih između 51-70 godina ne dobivaju dovoljno vitamina D iz hrane (120). Vitamin D iz hrane apsorbira se u limfatični sustav preko hilomikrona, ulazi u cirkulaciju, prenosi do jetre i bubrega pomoću proteina koji veže vitamin D i, u konačnici, nastaje 1,25-dihidroksivitamin D (121). U slučaju manjka vitamina D dolazi do smanjenja apsorpcije kalcija iz crijeva, što uzrokuje povećanu produkciju osteoklasta i povećava mobilizaciju kalcija iz kosti. U razdoblju smanjenog unosa kalcija u organizam dolazi do interakcije između 1,25-dihidroksivitamina D i receptora na osteoblastima, što uzrokuje povećano stvaranje osteoklasta (122). Zreli osteoklasti otpuštaju enzime koji razaraju koštani matriks otpuštajući kalcij i druge minerale iz kostiju u cirkulaciju

(117). Ako razina kalcija i dalje ostaje niska, dolazi do stimulacije paratireoidnih žlijezda. Otpuštanje paratireoidnog hormona uzrokuje renalnu apsorpciju kalcija i stimulira stvaranje osteoklasta, te tako dovodi do porasta kalcija u serumu. Ako manjak vitamina D nije korigiran, kalcij se nastavlja izvlačiti iz kosti te kod djece nastaje rahitis, a kod odraslih osteomalacija i osteoporoza. Brojna istraživanja su se bavila utjecajem vitamina D na pojavu prijeloma kosti. Manjak vitamina D je povezan s povećanom pojavnosti prijeloma kuka kod postmenopauzalnih žena (104, 105). U preglednom članku LeBoffa i suradnika, žene s osteoporozom koje su bile hospitalizirane poradi prijeloma kuka u 50% slučajeva su imale manjak vitamina D (123). Neka istraživanja su pokazala da uzimanje vitamina D povećava mineralnu gustoću kosti i smanjuje rizik od prijeloma kuka samo kada se uzimaju i preparati kalcija (124-126). Razina vitamina D u serumu može se izmjeriti kako bi se utvrdilo postoji li manjak. Mjeri se 25-hidroksivitamin D, s obzirom da ima najduže poluvrijeme života od dva tjedna te korelira sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, rahitisom i osteomalacijom (127). Normalne vrijednosti 25-hidroksivitamina D su 10-55 ng/ml (25-137.5 nmol/L) (128).

Bolesnice s ranim rakom dojke imaju visoku prevalenciju insuficijencije vitamina D (129). U meta-analizi Bischoff-Ferrari i suradnici preporučuju koncentraciju 25-hidroksivitamina D od 30 ng/ml, kao optimalnu vrijednost koja je potrebna da bi se spriječila pojava gubitka koštane mase i osteoporotičkih prijeloma (129). Nadalje, održavanje optimalne koncentracije 25-hidroksivitamina D u serumu preporuča se i u općoj populaciji u cilju prevencije gubitka koštane mase i nastanka koštanih prijeloma (130).

1.9. Suradljivost na liječenje

Stupanj suradljivosti se izražava kao postotak propisanih doza lijeka koje je bolesnik uzeo tijekom određenog perioda, a on je viši kod bolesnika u akutnim stanjima u usporedbi s onim u kroničnim stanjima. Slaba suradljivost u terapiji kroničnih bolesti predstavlja značajan javnozdravstveni problem u svijetu.

Svjetska zdravstvena organizacija je 2003.godine u svom izvještaju o suradljivosti istaknula da će povećanje učinkovitosti intervencija koje utječu na suradljivost imati veći utjecaj na zdravlje ljudi nego poboljšanje u bilo kojem specifičnom liječenju

(131). U razvijenim zemljama oko 50% bolesnika s kroničnim bolestima nije suradljivo na liječenje (131). Sličan postotak ne uzima preventivne preparate (132). Neki bolesnici uopće ne započnu s propisanom terapijom. Nesuradljivost je jedan od glavnih razloga zašto lijekovi koji su učinkoviti u istraživanjima nisu jednako učinkoviti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Nesuradljivost može biti namjerna i nenamjerna (133). Namjerna je kada bolesnik sam odluči da neće uzimati određenu terapiju koja mu je preporučena. Namjerna nesuradljivost može odražavati stav bolesnika prema medicini općenito, specifično uvjerenje ili zabrinutost prema određenoj preporučenoj terapiji (134). Studije o namjernoj nesuradljivosti pokazale su da je važno osobno iskustvo bolesnika prema terapiji ili pak iskustvo prijatelja i obitelji u donošenju odluke o nesuradljivosti (135). Nenamjerna nesuradljivost nije planirana od strane bolesnika. Razlozi nenamjerne nesuradljivosti su nerazumijevanje, zaboravnost i drugi razlozi koji su izvan bolesnikove kontrole, kao npr. nemogućnost podizanja lijeka. Brojne studije su pokazale da složenost uzimanja lijekova, kognitivna oštećenja i troškovi mogu smanjiti suradljivost (131). Istraživanje Meddingsa i suradnika je pokazalo da liječnici slabo utvrđuju suradljivost bolesnika na kroničnoj terapiji (136). Bolesnike bi trebalo kod svakog pregleda pitati o suradljivosti na liječenje. Postoje brojni standardizirani upitnici za mjerenje suradljivosti, ali se ne primjenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi (137). Pojedine studije klasificiraju nesuradljivost kao primarnu i sekundarnu. Primarna nesuradljivost predstavlja poteškoće u podizanju lijekova i započinanju liječenja (138). Sekundarna nesuradljivost je kada bolesnik podigne lijek, ali ga ne uzima, što ima negativan utjecaj ne samo na ishod liječenja, nego i na troškove liječenja (139).

1.9.1. Čimbenici koji utječu na suradljivost

Prema SZO, brojni čimbenici uzrokuju lošu suradljivost na liječenje i svrstavaju se u pet kategorija: socioekonomski čimbenici, čimbenici povezani sa zdravstvenim sustavom, čimbenici vezani uz zdravstveno stanje bolesnika, čimbenici povezani s liječenjem i čimbenici povezani s bolesnikom (131).

Socioekonomski čimbenici

Veliki utjecaj socioekonomskih čimbenika na suradljivost javlja se u siromašnim zemljama i zemljama u razvoju. Zbog slabijeg socioekonomskog stanja bolesnici često dolaze u položaj da moraju izabrati između liječenja i svakodnevnih potreba svojih obitelji. Neki čimbenici koji imaju značajan utjecaj na suradljivost su: slabiji socioekonomski status, siromaštvo, nepismenost, nezaposlenost, nedostatak učinkovite socijalne podrške, nestabilni životni uvjeti, velika udaljenost zdravstvenih ustanova, visoki troškovi prijevoza, visoki troškovi liječenja, promjena uvjeta okoliša, kultura, uvjerenja o bolesti i terapiji i obiteljski problemi. Dob je jedan od čimbenika koji utječe na suradljivost. Starije osobe čine najbrže rastući segment populacije u mnogim razvijenim zemljama (140). Ova demografska tranzicija dovela je do povećanja prevalencije kroničnih bolesti koje su osobito česte kod starijih osoba. Mnoge starije osobe istovremeno boluju od više kroničnih bolesti koje zahtijevaju složeno i dugotrajno liječenje kako bi se spriječilo pogoršanje bolesti i invalidnost. Ta složenost koja zahtijeva istovremeno liječenje više kroničnih bolesti i promjene u farmakokinetici i farmakodinamici čine stariju populaciju još osjetljivijom na probleme koji proizlaze iz nesuradljivosti. Slabo praćenje suradljivosti kod starijih osoba povećava vjerojatnost terapijskog neuspjeha, dovodi do povećanja troškova zdravstvene skrbi, kao i do invalidnosti i ranije smrti (141). Slaba suradljivost pogađa sve dobne skupine; međutim, prisutnost kroničnih bolesti, prisutnost kognitivnih i funkcionalnih poteškoća uz složene protokole liječenja kod starijih osoba povećava rizik za slabu suradljivost.

Čimbenici vezani uz zdravstveni sustav

Odnos između liječnika i bolesnika može utjecati na suradljivost. Dok dobar odnos između bolesnika i liječnika može poboljšati suradljivost, s druge strane mnogi čimbenici vezani uz zdravstveni sustav mogu imati loš utjecaj na suradljivost. To se odnosi na: nedovoljno znanje o nadzoru kroničnih bolesti, prezaposleni zdravstveni djelatnici, kratko vrijeme savjetovanja, nedostatni kapaciteti sustava koji bi omogućili bolju edukaciju bolesnika i osigurali praćenje njihove bolesti, nedovoljno znanje o važnosti suradljivosti u terapiji i nepoznavanje intervencija kojima se suradljivost može poboljšati (142).

Čimbenici vezani uz zdravstveno stanje bolesnika

Brojni komorbiditeti, kao što su psihičke tegobe, depresija i konzumacija droga i alkohola, važni su činitelji koji utječu na suradljivost. Njihovo značenje ovisi o tome koliko oni utječu na bolesnikovu percepciju rizika i važnosti suradljivosti u terapiji (143).

Čimbenici vezani uz liječenje

Mnogi čimbenici vezani uz samo liječenje utječu na suradljivost. Najznačajniji su oni vezani uz složenost liječenja, trajanje liječenja, prethodni terapijski neuspjeh, česte promjene terapije, brzi nastup povoljnih učinaka terapije, nuspojave i dostupnost medicinske pomoći u smislu otklanjanja nastalih nuspojava.

Čimbenici vezani uz bolesnika

Čimbenici vezani uz bolesnika odnose se na bolesnikovo znanje, stavove, vjerovanja, percepciju i očekivanja. Neki od čimbenika vezanih uz bolesnika koji utječu na suradljivost su: zaboravljivost, psihosocijalni stres, nervoza zbog mogućih nuspojava, slaba motivacija, nedovoljno znanje o bolesti i liječenju, nedovoljno shvaćanje važnosti liječenja, negativni stavovi prema uspješnosti liječenja, nerazumijevanje i neprihvatanje bolesti, nepovjerenje, nerazumijevanje uputa za provođenje terapije, neprihvatanje nadzora nad terapijom, neredovitost na kontrolnim pregledima i savjetovanjima, beznadnost i negativni osjećaji, frustriranost zbog zdravstvenog sustava, osjećaj stigmatiziranosti zbog bolesti (144). Zabrinutost u vezi s lijekovima obično nastaje iz straha zbog nuspojava, narušavanja životnog stila te zabrinutosti zbog dugoročnih učinaka lijekova, a sve je to povezano s negativnim stavom o lijekovima i sumnjom da liječnici propisuju previše lijekova (145).

1.9.2. Mjerenje suradljivosti

Mjerenje suradljivosti je važno i za kliničare i za istraživače. Rezultati kliničkih studija ne mogu biti objektivno prikazani bez informacija o suradljivosti (146).

Mjerenje suradljivosti predstavlja izazov. Postoje brojne metode za mjerenje suradljivosti, a odabir ovisi o individualnim potrebama i ciljevima kliničke studije ili pak svakodnevne kliničke prakse. Još uvijek nema zlatnog standarda te se preporuča primjena kombinacije metoda (146).

Mjerenje suradljivosti može biti subjektivno i objektivno. Subjektivno mjerenje oslanja se na procjenu bolesnika ili liječnika. Samoizvještaj bolesnika i procjena suradljivosti od strane liječnika su najčešće korištene metode (147). Korištenjem metode samoprocjene bolesnika najčešće dolazi do precjenjivanja suradljivosti da bi se izbjeglo neodobravanje od strane liječnika (148).

Objektivne metode su brojanje tableta, elektronsko monitoriranje, naknadna analiza baze podataka te biokemijska mjerenja (149). Brojanje preostalih jedinica (npr. tableta) je jedna od metoda koja obično rezultira precjenjivanjem suradljivosti, s tim da se ovakvim pristupom ne dobivaju važne informacije kao što su razlozi zbog kojih lijek nije uzet. Ta metoda je jednostavna, bolesnika se zamoli da na slijedeći pregled donese svoj spremnik s lijekovima, međutim bolesnici mogu odbaciti neuzete tablete (150). Nedavna inovacija je praćenje pomoću MEMS-a (*engl.* medication event monitoring system). To je elektronski uređaj koji bilježi sat i datum kada je otvorena posuda s lijekom, što nam bolje opisuje način na koji pacijent uzima lijekove, međutim, visoka cijena ovih uređaja onemogućuje njihovu širu upotrebu (151).

Baze podataka u ljekarni mogu se koristiti za provjeru prijevremenog prekida terapije ili uzimanje lijekova na način koji nije sukladan onome kako je preporučeno.

Korištenjem farmaceutskih baza podataka možemo dobiti uvid kada je lijek prvi put preuzet u ljekarni, kada ga bolesnik treba ponovo uzeti ako se pridržava uputa o pravilnom uzimanju terapije te kada je bolesnik prestao preuzimati lijek u ljekarni. Problem ovog pristupa je što preuzimanje lijeka u ljekarni ne znači da bolesnik koristi taj lijek. Jedna od prepreka vođenja baza podataka u ljekarnama je da one ovise o informatičkoj tehnologiji, koja je nedostupna u mnogim zemljama, i mjerenje suradljivosti putem ljekarničkih zapisa služi samo prilikom mjerenja suradljivosti kod dugotrajnih terapija.

Omjer posjedovanja lijeka prema propisanoj dozi - MPR (*engl.* Medication Possession Ratio) je metoda mjerenja suradljivosti kojom se mjeri postotak vremena u kojem je bolesnik opskrbljen lijekovima i koristi se kod bolesnika s kroničnim bolestima koji su na dugotrajnoj terapiji.

Biokemijska mjerenja predstavljaju također jedan od pristupa u mjerenju suradljivosti. Netoksični biološki markeri dodaju se lijeku i njihova prisutnost u krvi ili urinu dokazuju da je bolesnik nedavno uzeo lijek. Ni ovaj pristup nije bez nedostataka jer na rezultat ispitivanja mogu utjecati različiti individualni čimbenici kao što su način prehrane, apsorpcija i stupanj izlučivanja lijeka (152). Mjerenje koncentracije lijeka u plazmi, unatoč svojoj prividnoj objektivnosti, ima interpretativnih teškoća kod primjene lijekova čije je poluvrijeme raspada u plazmi 12 sati ili manje. Izmjerena koncentracija lijeka u plazmi u određenom trenutku odražava doziranje lijeka u periodu koji je prethodio, a koji odgovara vremenu koji je 3-4 puta duži od vremena poluraspada lijeka. Razdoblje od 36-48 sati prije vađenja krvi koincidira s posebnim periodom kod bolesnika koji inače redovito preskaču uzimanje lijekova, a koji 2-3 dana prije dogovorenog pregleda kod liječnika redovito uzimaju propisanu terapiju. To predpregledno poboljšanje se zove „suradljivost bijele kute“ i predstavlja glavnu smetnju kod interpretacije izmjerenih koncentracija lijeka u plazmi (153). Za lijekove koji imaju značajno duže poluvrijeme raspada, izmjerena koncentracije lijeka u plazmi označava ukupni unos lijeka kroz odgovarajući duži period, ali i dalje time ne dobivamo informacije o tome kada je došlo do preskakanja doze lijeka i drugih pogrešaka u uzimanju lijeka.

I subjektivne i objektivne metode imaju svoje prednosti i nedostatke i trebale bi se koristiti kombinirano.

1.10. Praćenje bolesnica s ranim rakom dojke

S obzirom na napredak u dijagnostici i liječenju raka dojke, broj bolesnica koje su bez znakova bolesti u onkološkom praćenju iz godine u godinu bilježi porast. Posljedično, optimalno praćenje bolesnica postaje sve važnije za zdravstveni sustav. Praćenje bolesnika nakon završenog adjuvantnog liječenja uobičajena je praksa u onkologiji, a svrha je rano otkrivanje drugog primarnog tumora ili recidiva koji je potencijalno izlječiv (154). Randomizirane kliničke studije su pokazale da smanjenje intenziteta praćenja ne utječe negativno na ishod bolesti, a da je intenzivnije praćenje povezano s većim troškovima (155). Rano otkrivanje metastatske bolesti kod asimptomatskih bolesnika upotrebom laboratorijskih metoda, tumorskih biljega ili radioloških pretraga ne dovodi do poboljšanja ukupnog preživljenja niti do poboljšanja kvalitete života (156-159). Sekundarni ciljevi praćenja bolesnika su otkrivanje i liječenje

komorbiditeta koji su nastali kao posljedica adjuvantnog liječenja, poboljšanje suradljivosti i pružanje psihosocijalne potpore (159-162).

U praćenju bolesnica s ranim rakom dojke nakon primarnog liječenja, međunarodne ASCO (*engl.* American Society of Clinical Oncology) i ESMO (*engl.* European Society of Medical Oncology) smjernice preporučuju jednom godišnje mamografiju te klinički pregled svakih 3-6 mjeseci u prve 2-3 godine, svakih 6-12 mjeseci u slijedeće dvije godine, te potom jednom godišnje (37, 163). Prema navedenim smjernicama, kontralateralni rak dojke, ipsilateralni recidiv te recidiv na torakalnom zidu mogu se otkriti rano i stoga kurativno liječiti (163). Rano otkrivanje udaljenih presadnica ne poboljšava ukupno preživljenje stoga smjernice preporučuju jednostavne protokole praćenja, odnosno laboratorijske i radiološke pretrage savjetuje se raditi samo u slučaju postojanja simptoma. Bez obzira na preporuke iz smjernica bilježi se porast uporabe tumorskih biljega, te radioloških pretraga kao što su PET (*engl.* positron emission tomography), scintigrafija skeleta, CT toraksa i abdomena (164-168). ASCO smjernice o praćenju bolesnica s ranim rakom dojke uvrštene su u ASCO top listu preporuka protiv uporabe nepotrebnih radioloških pretraga s nedokazanim benefitom (169).

Hrvatske smjernice za praćenje bolesnica s ranim rakom dojke preporučuju klinički pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi svakih 4-6 mjeseci u prvih 5 godina, a zatim jednom godišnje. Također preporučuju jednom godišnje mamografiju, te ultrazvuk dojki 1-2 puta godišnje, ovisno o dobi žene (170). Ne preporuča se raditi RTG torakalnih organa, ultrazvuk trbuha i scintigrafiju skeleta, osim u slučaju postojanja simptoma ili patoloških laboratorijskih nalaza. Žene koje uzimaju adjuvantnu hormonsku terapiju, prema hrvatskim smjernicama trebaju raditi denzitometriju kostiju svake 2 godine (170).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

2.1. Ciljevi

Osnovni (primarni) cilj ovog istraživanja je bio utvrditi suradljivost postmenopauzalnih bolesnica s ranim invazivnim hormonski osjetljivim rakom dojke na terapiju s

nesteroidnim aromataznim inhibitorima u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Hrvatskoj primjenom metode samoizvještaja.

Sekundarni ciljevi istraživanja su bili:

- Utvrditi suradljivost bolesnica na terapiji nesteroidnim inhibitorima aromataze u smislu uzimanja vitamina D i kalcija ako je to propisano od strane onkologa.
- Utvrditi pridržavaju li se onkolozi u Hrvatskoj smjernica o koštanom zdravlju (prikazano kroz postotak učinjenih denzitometrija skeleta, postotak bolesnica kojima je propisan kalcij, vitamin D i bifosfonati).
- Utvrditi učestalost primjene pojedinih dijagnostičkih pretraga tijekom kliničkog praćenja bolesnica s ranim rakom dojke.

2.2. Hipoteza

Očekujemo da će suradljivost bolesnica na aromatazne inhibitore, kao i suradljivost na vitamin D i kalcij, biti bolja u odnosu na do sada objavljene podatke iz zapadnih zemalja. Hipotezu temeljimo na činjenici da se bolesnice koje se uključe u kliničko praćenje dodatno motiviraju sa strane liječnika, medicinskih sestara, baš kao i sebe samih kroz ispunjavanje Dnevnika o suradljivosti.

Očekujemo da se naši onkolozi slabije pridržavaju smjernica o koštanom zdravlju (nedovoljan udio bolesnica koji je upućen učiniti denzitometriju, nedovoljan postotak bolesnica kojima je propisan kalcij, vitamin D i bifosfonati), kao i smjernica o kliničkom praćenju bolesnica s ranim rakom dojke (visoka učestalost nepotrebnih dijagnostičkih pretraga). Navedena hipoteza počiva na našem vjerovanju da zbog najrazličitijih objektivnih i subjektivnih razloga naš onkološki zdravstveni sustav nije dostatno organiziran, standardiziran, a jedan od načina izražavanja navedenoga jest kroz izračun suradljivosti u gore navedenim parametrima.

3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Ispitanice

U istraživanje su bile uključene bolesnice s dijagnosticiranim ranim invazivnim rakom dojke kojima je propisana terapija nesteroidnim inhibitorima aromataze i koje zadovoljavaju sljedeće kriterije uključivanja:

- hormonski ovisna bolest,
- postmenopauzalni status,
- ECOG 0-1,
- potpisani informirani pristanak.

Kriteriji za neuključivanje u ovo istraživanje su bili:

- metastatski rak dojke,
- premenopauzalni status,
- trudnoća ili dojenje,
- teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina manji od 20 ml/min),
- umjerena do teška jetrena bolest,
- preosjetljivost na anastrozol ili neku od pomoćnih tvari,
- istodobno liječenje lijekovima koji sadrže estrogen,
- istodobno liječenje tamoksifenom,
- prethodno liječenje tamoksifenom,
- prethodno liječenje nekim drugim aromataznim inhibitorom.

Bolesnice su liječene na onkološkim odjelima ili klinikama u KBC-u Split, KBC-u Sestre milosrdnice, KBC-u Osijek, KBC-u Rijeka, Klinici za tumore Zagreb, OB Zadar, OB Šibenik, OB Dubrovnik, OB Pula u razdoblju od 20. travnja 2011. do 27. kolovoza 2014. godine.

Novodijagnosticirane bolesnice i one koje su već primale aromatazne inhibitore do 3,5 godine mogle su biti uključene u ovo istraživanje. S obzirom na duljinu trajanja liječenja s aromataznim inhibitorima, prije uključivanja u ovo istraživanje bolesnice su podijeljene u 4 skupine:

- Skupina 1: bolesnice kod kojih je terapija nesteroidnim inhibitorima aromataze započela unutar 6 mjeseci.

- Skupina 2: bolesnice koje su već primale aromatazne inhibitore 1 godinu (± 6 mjeseci).
- Skupina 3: bolesnice koje su već primale aromatazne inhibitore 2 godine (± 6 mjeseci).
- Skupina 4: bolesnice koje su već primale aromatazne inhibitore 3 godine (± 6 mjeseci).

3.2. Metode istraživanja

Suradljivost bolesnica procijenjena je temeljem evidencije o uzimanju terapije koju su bolesnice vodile u svom Dnevniku. Bolesnice su na kraju svakog mjeseca u svom Dnevniku zabilježile koliko su redovito uzimale inhibitor aromataze, kalcij i vitamin D te bifosfonate (ako su isti propisani od onkologa).

Bolesnica je procijenila koliko redovito je uzimala inhibitor aromataze, kalcij i vitamin D izborom sljedećih kategorija:

- Redovito uzima
- Propušta ≤ 5 doza mjesečno
- Propušta 6-14 doza mjesečno
- Propušta ≥ 15 doza mjesečno
- Prestala je uzimati propisanu terapiju

Nadalje, bolesnica je procijenila koliko redovito je uzimala bifosfonate (ako je isto bilo propisano) izborom sljedećih kategorija:

- Redovito uzima terapiju
- Povremeno propusti uzeti terapiju (<20%)
- Često propušta uzeti terapiju (20-49%)
- Propušta u prosjeku svaku drugu dozu ($\geq 50\%$)
- Prestala je uzimati propisanu terapiju
- Terapija uopće nije propisana

Onkolog je na svakom pregledu provjerio Dnevnik bolesnice. Onkolog je u Test listi bolesnice zabilježio podatak za onaj mjesec između dva pregleda kada je suradljivost bolesnice bila najslabija. Ako je onkolog ustanovio da bolesnica ne uzima redovito

terapiju, ispitao je razloge i pokušao ustanoviti je li loša podnošljivost terapije razlog tome.

Ako bolesnica nije donijela svoj Dnevnik na pregled, onkolog ju je zamolio da za period od posljednjeg pregleda procijeni koliko je doza mjesečno u prosjeku propustila.

U završnoj analizi podataka bolesnica se smatrala suradljivom u smislu uzimanja inhibitora aromataze, kalcija, vitamina D i bifosfonata, ako je prema evidenciji u Dnevniku uzela $\geq 80\%$ propisane doze.

3.2.1. Protokol studije

Bolesnice su tijekom istraživanja uzimale anastrozol tbl od 1 mg ili letrozol tbl od 2,5 mg te su praćene ukupno do 24 mjeseca. Tijekom istraživanja bolesnice su pregledane od strane onkologa pet puta: nakon 2, 6, 12, 18 i 24 mjeseca od prvog pregleda. Ukupno je bilo 6 pregleda u periodu od 24 mjeseca.

Kod prvog pregleda, u sklopu istraživanja uzeti su slijedeći podaci od bolesnica: demografski podaci, visina, tjelesna težina, podaci o prethodnom liječenju karcinoma dojke, komorbiditeti, konkomitantna terapija, socijalno-ekonomski podaci i podaci o korištenju alternativne terapije (Tablica 1).

Kod svakog sljedećeg pregleda bilježili su se podaci o visini, tjelesnoj težini, rezultati kliničkog pregleda, nuspojave liječenja, uzimanje konkomitantne terapije i alternativne terapije (Tablica 2).

Ako je onkolog smatrao potrebnim, napravili su se laboratorijski testovi, ginekološki pregled, ultrazvuk dojki, mamografija, RTG ili CT pluća, ultrazvuk ili CT abdomena te denzitometrija skeleta.

Tablica 2. Pregled tijeka ispitivanja

	Pregled 1	Pregled 2	Pregled 3	Pregled 4	Pregled 5	Pregled 6
	Početak terapije	Nakon 2 mjeseca	Nakon 6 mjeseci	Nakon 12 mjeseci	Nakon 18 mjeseci	Nakon 24 mjeseca
Kriteriji uključivanja/isključivanja	x					
Informirani pristanak	x					
Dijagnoza/podaci o bolesti	x					
Demografija	x					
Socioekonomski parametri (upitnik)	x					
Visina	x					
Tjelesna težina	x	x	x	x	x	x
Vitalni znaci	x	x	x	x	x	x
Prethodna terapija raka dojke	x					
Dnevnik – predati bolesnici	x					
Dnevnik - provjera		x	x	x	x	x
Klinički pregled		x	x	x	x	x
Provjera suradljivosti bolesnice		x	x	x	x	x
Nuspojave		x	x	x	x	x
Konkomitantna terapija	x	x	x	x	x	x
Laboratorijski parametri ¹	x	x	x	x	x	x
Ginekološki pregled ¹	x	x	x	x	x	x
UZV dojke ¹	x	x	x	x	x	x
Mamografija ¹	x	x	x	x	x	x
UZV abdomena ¹	x	x	x	x	x	x
CT abdomena ¹	x	x	x	x	x	x
Rendgen pluća ¹	x	x	x	x	x	x
CT pluća ¹	x	x	x	x	x	x
Denzitometrija skeleta ¹	x	x	x	x	x	x

¹ Pretrage će se izvršiti isključivo prema procjeni liječnika i ako je u skladu sa standardnom kliničkom praksom

3.3. Statistički postupci

Budući da se radi o neintervencijskom ispitivanju, analizirali su se podaci svih bolesnica koje su primile barem jednu dozu lijeka te imale barem jedan pregled nakon početne evaluacije i uključivanja u ispitivanje (Pregled 1).

U analizi su se koristile metode deskriptivne statistike. Kontinuirane varijable su opisane srednjim vrijednostima, standardnom devijacijom, minimumom i maksimumom, a kategorijske varijable su opisane frekvencijama i postotcima. Napravljena je bivarijatna analiza čimbenika koji su povezani sa suradljivošću na aromatazne inhibitore, kalcij i vitamin D. Razlike u kontinuiranim varijablama analizirane su Wilcoxonovim testom, a razlike u kategorijskim varijablama χ^2 testom. Da bi se odredili neovisni čimbenici povezani sa suradljivošću, napravljen je test logističke regresije.

Model je uključio varijable za koje je bivarijatna analiza izračunala razinu značajnosti $P \leq 0.1$ te varijable od kliničkog interesa.

4. REZULTATI

4.1. Obilježja ispitanica

U ispitivanje je uključeno 438 postmenopauzalnih žena oboljelih od hormonski ovisnog ranog invazivnog raka dojke.

Bolesnice su liječene i praćene u prosjeku 23.5 (± 4.9) mjeseci i u prosjeku su imale 5.3 pregleda tijekom istraživanja.

387 bolesnica (88.4%) je primalo anastrozol, a 51 bolesnica (11.6%) letrozol.

Medijan trajanja bolesti prije uključivanja u istraživanje bio je 10.5 mjeseci (interkvartila 4.8-26.6).

Medijan dobi uključenih bolesnica bio je 64.7 godina (interkvartila 58.1-71.5).

Distribucija bolesnica prema duljini trajanja hormonske terapije prije uključivanja u istraživanje prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Broj bolesnica prema duljini trajanja hormonske terapije prije uključenja u istraživanje

Duljina trajanja hormonske terapije prije uključenja u istraživanje	n	%
0 - 6 mjeseci	241	55.0%
>6 - 18 mjeseci	71	16.2%
>18 - 30 mjeseci	70	16.0%
>30 - 42 mjeseci	56	12.8%
Ukupno	438	100.0%

Najčešći histološki tip raka dojke kod ispitivanih bolesnica je bio duktalni invazivni karcinom (80.8%), stadija I i II A (76%) i gradusa 2 (50%) (Tablica 4).

Tablica 4. Obilježja bolesti bolesnica uključenih u istraživanje

		Analizirana populacija (n=438)
Trajanje bolesti prije uključenja u istraživanje (mjeseci)	Mean ± SD	16.5 ± 16.4
	Medijan	10.5
	Interkvartila	4.7 – 26.6
Histološki tip (n, %)	Duktalni invazivni	354 (80.8%)
	Lobularni invazivni	46 (10.5%)
	Tubularni	9 (2.1%)
	Ostalo	25 (5.7%)
	Nema podataka	4 (0.9%)
Stadij (n, %)	I	216 (49.3%)
	IIa	117 (26.7%)
	IIb	50 (11.4%)
	IIIa	30 (6.8%)
	IIIb	13 (3.0%)
	IIIc	12 (2.7%)
Gradus (n, %)	1	118 (26.9%)
	2	219 (50.0%)

		Analizirana populacija (n=438)
	3	69 (15.8%)
	x	16 (3.7%)
	Nema podataka	16 (3.7%)
Pozitivni receptori (n, %)	ER ili PR	438 (100.0%)
	ER	434 (99.1%)
	PR	394 (90.0%)
	HER2	57 (13.0%)
ECOG status (n, %)	0	400 (91.3%)
	1	38 (8.7%)
Postmenopauzalni status (n, %)		438 (100.0%)
	Prethodna bilateralna ooforektomija	21 (4.8%)
	Dob ≥ 60 g.	287 (65.5%)
	Dob < 60 g. i amenoreja ≥12 mjeseci u odsustvu kemoterapije, tamoksifena, toremifena ili ovarijske supresije i vrijednosti FSH i estradiola u postmenopauzalnom rasponu	130 (29.7%)

Najveći broj bolesnica prethodno je liječen segmentektomijom dojke (54.6%) uz evakuaciju aksile (55.7%) (Tablica 5.). Adjuvantnu kemoterapiju je primilo više od polovice bolesnica (53.4%), najčešće po FEC (5-fluorouracil, epirubicin i ciklofosamid) protokolu (38.89%) (Tablica 4.). Više od polovice bolesnica (64.6%) prethodno je liječeno adjuvantnom radioterapijom, a 10.7 % je primalo imunoterapiju (Tablica 4.).

Najčešći komorbiditeti su arterijska hipertenzija kod 127/438 (29%) bolesnica te dijabetes melitus kod 33/438 (7.5%) bolesnica.

Tablica 5. Prethodno liječenje bolesnica uključenih u istraživanje

Liječenje		Analizirana populacija (n=438)
Operacija	Ukupno	436 (99.5%) ¹
	Mastektomija	189 (43.3%)
	Segmentektomija	238 (54.6%)
	Evakuacija aksile	243 (55.7%)
	Nije specificirano	12 (2.75%)
Kemoterapija	Ukupno	234 (53.4%)
	FEC	91 (38.89%)
	AC	51 (21.9%)
	FAC	45 (19.23%)
	CMF	25 (10.68%)
	AC-T	13 (5.56%)
	EC	6 (2.56%)
	TC	1 (0.4%)
	Nije specificirano	2 (0.86%)
Radioterapija	Ukupno	283 (64.6%)
	Lokalna	165 (58.3%)
	Lokoregionalna	115 (40.6%)
	Nije specificirano	3 (1.1%)
Imunoterapija	Ukupno	47 (10.7%)
	Trastuzumab	44 (93.6%)
	Trastuzumab i pertuzumab	1 (2.1%)
	Nije specificirano	2 (4.3%)

¹ Nema podataka za 2 bolesnice. Za 12 bolesnica nije specificirano je li napravljena mastektomija ili segmentektomija. Kod 3 bolesnice je napravljena segmentektomija i mastektomija.

Ukupno 382 bolesnice (87.2%) su ispunile upitnik o socioekonomskom statusu. Većina bolesnica je bila udata (64.9%), s 2 djece (41.4%), živi u vlastitom stanu ili kući (64.9%), ima srednjoškolsko obrazovanje (41.6%), u mirovini je (59.9%) i ima vlastite prihode koji zadovoljavaju njihove potrebe (47.4%). Većina bolesnica je procijenila svoj životni standard kao prosječan (69.1%). Detalji o socioekonomskom statusu su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Prikaz socioekonomskih značajki bolesnica uključenih u istraživanje

Parametar		Analizirana populacija (n=382)
Broj djece (n, %)	Bez djece	33 (8.6%)
	1	63 (16.5%)
	2	158 (41.4%)
	3	46 (12%)
	4	12 (3.1%)
	6	1 (0.3%)
	7	1 (0.3%)
		Nije specificirano
Bračni status (n, %)	Udata	248 (64.9%)
	Nije udata	21 (5.5%)
	Razvedena	22 (5.8%)
	Udovica	83 (21.7%)
	Nije specificirano	8 (2.1%)
Stanovanje (n, %)	Vlastita kuća/stan	248 (64.9%)
	Roditeljska kuća/stan	114 (29.8%)
	Iznajmljena kuća/stan	8 (2.1%)
	Nije specificirano	12 (3.1%)
Broj ukućana (n)	Medijan	2.0
	Interkvartila	2.0 – 3.0
Obrazovanje (n, %)	Bez osnovne škole	39 (10.2%)
	Osnovna škola	95 (24.9%)
	Srednja škola	159 (41.6%)
	Viša škola	30 (7.9%)
	Fakultet	49 (12.8%)
	Nije specificirano	10 (23.6%)
	Mr.sc.	3 (0.8%)
	Dr.sc.	2 (0.5%)
Posao (n, %)	Stalno zaposlena	86 (22.5%)
	Zaposlena, bez redovitih primanja	9 (2.4%)
	Privremeno zaposlena	2 (0.5%)

	Sezonski posao	4 (1.0%)
	Umirovljena	229 (59.9%)
	Nije specificirano	8 (2.1%)
Prihodi (n, %)	Vlastiti prihodi, zadovoljavaju potrebe	181 (47.4%)
	Vlastiti prihodi, ne zadovoljavaju potrebe	134 (35.1%)
	Prihodi od članova obitelji	50 (13.1%)
	Socijalna pomoć	2 (0.5%)
	Nije specificirano	15 (3.9%)
Samoprocjena životnog standarda (n, %)	Iznadprosječno	38 (9.9%)
	Prosječno	264 (69.1%)
	Ispodprosječno	74 (19.4%)
	Nije specificirano	6 (1.6%)

4.2. Analiza suradljivosti na aromatazne inhibitore

Od ukupnog broja ispitivanih bolesnica, suradljivo na aromatazne inhibitore je bilo 425/438 (97%), a nesuradljivo je bilo njih 13 (3%). Za 6 bolesnica nisu bili dostupni podaci o suradljivosti.

Kao najčešći razlog za nesuradljivost bolesnice su navele da su zaboravile uzeti lijek. Razlozi za nesuradljivost prikazani su u Tablici 7. U ovoj tablici također su prikazani i razlozi za neredovitost uzimanja lijeka kod bolesnica koje su se smatrale suradljivim (i.e. koje su uzimale ukupno $\geq 80\%$ lijeka).

Tablica 7. Razlozi za nesuradljivost na aromatazne inhibitore

Razlog	Broj izvještaja ¹
Nuspojave liječenja	7
Zaboravila uzeti lijek	57
Želja da zaboravi na bolest	1
Ostalo	10
5 godina liječenja	1
Artralgija	1
Odluka liječnika	1
Osteoporoza	1
Vertigo	1
Zaboravila podići recept	3
Nečitko	2

¹ Isti razlog može biti naveden više puta od strane iste bolesnice (i.e. kod svakog pregleda)

S obzirom da je bilo malo nesuradljivih bolesnica, planirana usporedba suradljivih i nesuradljivih bolesnica nije bila moguća.

4.3. Analiza suradljivosti na kalcij i vitamin D

Kalcij i vitamin D su propisani od onkologa u 329/438 (75.1%) bolesnica.

Kalcij i vitamin D češće su propisivani bolesnicama s T score ≤ -2.5 ili T score između -2.5 i -1 , u odnosu na bolesnice s T score > -1 ($>95\%$ naspram 83.5%)

Suradljivih bolesnica na kalcij i vitamin D je bilo 291/329 (88.4%), a nesuradljivih 38/329 (11.6%).

Razlozi za nesuradljivost na kalcij i vitamin D prikazani su u Tablici 8. U ovoj tablici također su prikazani i razlozi za neredovitost uzimanja terapije kod bolesnica koje su se smatrale suradljivim (i.e. koje su uzimale ukupno $\geq 80\%$ lijeka).

Tablica 8. Razlozi za nesuradljivost na vitamin D i kalcij

Razlog	Broj izvještaja ¹
Nuspojave liječenja	14
Zaboravila uzeti lijek	201
Želja da zaboravi na bolest	13
Ostalo	35
Bolesnica smatra da joj ne treba	17
Poteškoće s oblikom lijeka i doziranjem	4
Financijski razlozi	3
Uzima u obliku hrane	2
Ne želi uzimati	1
Slaba podnošljivost	1
Vertigo	1
Bolesnica nije znala da treba svaki dan uzimati	1
Postupak (TUR)	1
Nije podigla lijek u ljekarni	1
Nije specificirano	3

¹Isti razlog može biti naveden više puta od strane iste bolesnice (i.e. kod svakog pregleda)

U bolesnica koje su uzimale vitamin D i kalcij utvrđena je veća pojavnost koštanih nuspojava (bol u zglobovima, bol u kostima, oticanje zglobova i ukočenost), 24.8% naspram 16.3% ($P=0.0568$).

Tablica 9. Koštane nuspojave i uzimanje vitamina D i/ili kalcija

	Vitamin D i/ili kalcij (n = 315)	Bez vitamina D i/ili kalcija (n = 123)	<i>P</i> -vrijednost
Broj bolesnika s koštanim nuspojavama	78 (24.8%)	20 (16.3%)	0.0568
Broj događaja	84	22	
Stupanj			0.1448
Blagi	53 (63.1%)	13 (59.9%)	
Umjereni	31 (36.9%)	8 (36.4%)	
Teški	0 (0.0%)	1 (4.6%)	

4.4. Analiza suradljivosti na bifosfonate

Ukupno 54/438 (12.3%) bolesnica je primalo bifosfonate. Nesuradljivih bolesnica je bilo 3/54 (5.5%).

Razlozi za nesuradljivost prikazani su u Tablici 10. U ovoj tablici također su prikazani i razlozi za neredovitost uzimanja lijeka kod bolesnica koje su se smatrale suradljivim (i.e. koje su uzimale ukupno $\geq 80\%$ lijeka).

Tablica 10. Razlozi za nesuradljivost na bifosfonate

Razlog	Broj izvještaja ¹
Nuspojave liječenja	4
Zaboravila uzeti lijek	5
Želja da zaboravi na bolest	0
Ostalo	1
Bolesnica smatra da joj ne treba	1

¹ Isti razlog može biti naveden više puta od strane iste bolesnice (i.e. kod svakog pregleda)

4.5. Analiza suradljivosti na kalcij, vitamin D i bifosfonate u određenim podgrupama

Nije bilo razlike u broju bolesnica koje su primale vitamin D i kalcij u odnosu na prethodno liječenje adjuvantnom kemoterapijom.

Bolesnice koje su prethodno primale adjuvantnu kemoterapiju češće su primale bifosfonate, u odnosu na one koje nisu prethodno primale adjuvantnu kemoterapiju (15.8% naspram 7.9%, $P=0.0124$) (Tablica 11).

Tablica 11. Upotreba vitamina D, kalcija i bifosfonata u odnosu na adjuvantnu kemoterapiju

	Adjuvantna kemoterapija (n = 234)	Bez adjuvantne kemoterapije (n = 203)	P-vrijednost
Vitamin D	169 (72.3%)	144 (70.9%)	1.0000
Kalcij	170 (72.7%)	144 (70.9%)	0.7492
Bifosfonati	37 (15.8%)	16 (7.9%)	0.0124

Podatak o kemoterapiji nedostaje za jednog pacijenta.

Nije bilo statistički značajne razlike u suradljivosti na vitamin D, kalcij i bifosfonate između bolesnica koje su uzimale letrozol i anastrozol (Tablica 12).

Tablica 12. Upotreba vitamina D, kalcija i bifosfonata u odnosu na vrstu aromataznih inhibitora

	Anastrozol (n = 387)	Letrozol (n = 51)	P-vrijednost
Vitamin D	275 (71.1%)	39 (76.5%)	0.420
Kalcij	276 (71.3%)	39 (76.5%)	0.441
Bifosfonati	48 (12.4%)	5 (9.8%)	0.593

Denzitometrija skeleta je napravljena kod 142 bolesnice (32.4%) prije početka hormonske terapije, te kod još 38 bolesnica (8.6%) u vrijeme drugog pregleda. Ukupno je denzitometrija napravljena kod 180/438 (41.1%) bolesnica. 19.2% (84/180) bolesnica koje su imale napravljenu denzitometriju imale su T score između -2.5 i -1. Osteoporozna je utvrđena kod 24/438 bolesnice (5.5%), s tim da 258/438 (59%) bolesnica nije imalo denzitometriju skeleta iako su je po svim smjernicama trebale napraviti (Tablica 13). Bifosfonati su propisani kod 54/438 bolesnica (12.3%), dok je samo njih 19 (35.2%) imalo osteoporozu. Ukupno 7 bolesnica s osteoporozom nije primalo bifosfonate.

Tablica 13. Denzitometrija

	Analizirana populacija (n=438)
Denzitometrija – kod prvog pregleda	142 (32.4%)
Denzitometrija – kod drugog pregleda	38 (8.6%)
Denzitometrija – ukupno	180 (41.1%)
T score	
N	180
T manji od -2.5	24 (5.5%)
T između -2.5 i -1	84 (19.2%)
T veći od -1	72 (16.4%)

4.6. Analiza učestalosti dijagnostičkih pretraga tijekom praćenja

Broj napravljenih pretraga u godini dana tijekom kliničkog praćenja prikazan je u Tablici 14.

Analiza je pokazala da se RTG pluća, ultrazvuk abdomena i tumorski biljezi CEA i CA 15-3 redovito rade, iako to nije propisano u hrvatskim niti u međunarodnim smjernicama o praćenju bolesnika s ranim rakom dojke. Laboratorijske pretrage - kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi redovito se provode u skladu s nacionalnim smjernicama.

Tablica 14. Broj napravljenih pretraga u godini dana tijekom kliničkog praćenja

Pretraga	n	Mean	SD	Medijan	25 per	75 per	Min	Max
Ultrazvuk dojki	438	1.2	2.0	1.0	0.5	1.8	0.0	40.5
Mamografija	438	0.7	0.4	0.9	0.5	1.0	0.0	2.3
Ultrazvuk abdomena	438	0.9	0.8	0.9	0.0	1.5	0.0	6.0
CT abdomena	438	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5
RTG pluća	438	0.5	0.7	0.5	0.0	0.7	0.0	3.6
Ginekološki pregled	438	0.3	0.4	0.0	0.0	0.5	0.0	2.3
Denzitometrija skeleta	438	0.3	0.4	0.0	0.0	0.5	0.0	2.0
Laboratorijske pretrage	438	1.7	0.9	1.9	1.1	2.3	0.0	7.2
CA 15.3	438	1.6	2.1	1.8	0.5	2.4	0.0	40.5
CEA	438	0.8	2.2	0.0	0.0	1.2	0.0	40.5

5. RASPRAVA

Temeljem rezultata velikih randomiziranih kliničkih studija, aromatazni inhibitori imaju vodeću ulogu u adjuvantnom liječenju postmenopauzalnih bolesnica s hormonski osjetljivim rakom dojke (68). S obzirom na odličan odnos učinkovitosti i toksičnosti, svim ženama s hormonski pozitivnim ranim rakom dojke se savjetuje ordinacija adjuvantne hormonske terapije u trajanju od 5 do 10 godina (46). Preduvjet uspjeha adjuvantne hormonske terapije je redovito uzimanje iste (171). Usprkos vrlo dobrim rezultatima koji se postižu upotrebom hormonske terapije, upravo dugotrajnost uzimanja te kronične nuspojave mogu utjecati na suradljivost bolesnica, a time i na konačni ishod liječenja (172).

Slaba suradljivost u terapiji kroničnih bolesti predstavlja značajan javnozdravstveni problem u svijetu. U razvijenim zemljama oko 50% bolesnika s kroničnim bolestima nije suradljivo na liječenje (131). Svjetska zdravstvena organizacija je 2003. godine, u svom izvještaju o suradljivosti, istaknula da će povećanje učinkovitosti intervencija koje utječu na suradljivost imati veći utjecaj na zdravlje ljudi nego poboljšanje u bilo kojem specifičnom obliku ili metodi liječenja (131).

Čimbenici koji se smatraju prediktivnim za nesuradljivost na hormonsku terapiju su dob, komorbiditeti, kognitivna oštećenja te čimbenici povezani s bolešću (vrsta operativnog zahvata, kemoterapija, nuspojave, status limfnih čvorova)(173, 174). Čimbenici kao što su povjerenje, obrazovanje, socijalna podrška, izvor i kvaliteta informacija također mogu imati utjecaj na suradljivost, iako podaci iz studija nisu konzistentni (175, 176).

Za sada nema zlatnog standarda za mjerenje suradljivosti. Suradljivost može biti procijenjena pomoću samoizvještaja (upitnika ili dnevnika kojeg ispunjavaju bolesnici), evidencije liječnika, evidencije ljekarnika ili određivanja serumske koncentracije lijeka. Pregledom dostupne medicinske literature i prema našim spoznajama, ovo je prvi rad u kojem je analizirana suradljivost postmenopauzalnih bolesnica s ranim rakom dojke na aromatazne inhibitore, kalcij i vitamin D u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Hrvatskoj. Metodom samoizvještaja bolesnica utvrdili smo visoki stupanj suradljivost od 97% u ispitivanoj populaciji. Kao najčešći razlog nesuradljivosti bolesnice su navele da bi zaboravile uzeti lijek, dok je u više studija pokazano da su nuspojave, odnosno mišićno-koštana toksičnost najčešći uzrok prestanka liječenja (177, 178).

Suradljivost bolesnica s ranim rakom dojke na hormonsku terapiju istraživana je u kliničkim studijama te je pokazano da nesuradljivost na tamoksifen i aromatazne inhibitore iznosi 8-28% (66, 178, 179). Druge kliničke studije kao i istraživanja svakodnevne kliničke prakse, pokazala su da 10-50% bolesnica nije suradljivo na hormonsko liječenje, što može negativno utjecati na konačni ishod liječenja (180-182). Izvještaj Partridgea i suradnika jedan je od najranijih koji se bavi suradljivošću na tamoksifen u kliničkoj praksi. Retrospektivnom analizom su utvrdili da suradljivost opada s vremenom, te je nakon 1 godine suradljivo 83% ispitanica, nakon 2 godine 68%, nakon 3 godine 61% te nakon 4 godine samo 50% (183). Pregledni članak o suradljivosti u kliničkoj praksi analizirao je 29 studija te je utvrđeno da suradljivost na tamoksifen iznosi od 41-88%, dok je suradljivost na aromatazne inhibitore od 50-91% (184). Navedeni podaci iz kliničkih studija, kao i istraživanja svakodnevne kliničke prakse, pokazuju da je suradljivost bolesnica na hormonsku terapiju slaba, dok smo mi u našem istraživanju utvrdili visoku suradljivost. Objašnjenje za tako visoku suradljivost možemo pronaći u metodi koju smo koristili, a to je samoizvještaj bolesnica. Radi se o subjektivnoj metodi za koju su istraživanja pokazala, kada se ona koristi, da je stupanj suradljivosti viši nego kada se koriste druge metode mjerenja (183, 185). Korištenjem ove metode najčešće dolazi do precjenjivanja suradljivosti da bi se izbjeglo neodobravanje od strane liječnika (148).

Značajan zdravstveni problem kod pacijentica s rakom dojke predstavlja osteoporoza, koja nastaje kao posljedica ubrzanog gubitka mineralne gustoće kosti (88). Prirodni gubitak koštane mase koji nastaje u postmenopauzalnih žena, dodatno je ubrzan daljnjim smanjenjem razine estrogena kojeg uzrokuju aromatazni inhibitori (186). Gubitak koštane mase uzrokovan aromataznim inhibitorima značajno smanjuje kvalitetu života i povećava rizik od prijeloma kosti (92). Kliničke studije faze III koje su ispitivale aromatazne inhibitore u adjuvantnom liječenju pokazale su veću pojavnost koštanih prijeloma u odnosu na liječenje s tamoksifenom (7% naspram 5%; OR 1.45; $P=0.003$), stoga se aromatazni inhibitori smatraju faktorom visokog rizika za osteoporoza (65, 94). Morbiditet i mortalitet povezan s gubitkom koštane mase može se spriječiti adekvatnim probirom, promjenom stila življenja i liječenjem (104, 105). Već jako dugo je poznato, s visokom razinom dokaza, da su kalcij i vitamin D nutrijenti važni za koštano zdravlje koji sprječavaju gubitak koštane mase i nastanak prijeloma (95-97). Međunarodna onkološka društva ESMO i ASCO kreirala su smjernice koje se bave pitanjem koštanog zdravlja kod bolesnika s rakom dojke koji

uzimaju aromatazne inhibitore. Smjernice definiraju potrebu za inicijalnom denzitometrijom kao i savjet o uzimanju hrane bogate kalcijem, umjerenom vježbanju te uzimanju vitamina D od 600-2000 IU svakodnevno (100, 102). Međutim, važno je pitanje pridržavaju li se bolesnici i onkolozi smjernica o koštanoj zdravlju? U našem istraživanju utvrdili smo da su kalcij i vitamin D propisani od strane onkologa kod samo 75.1% bolesnika. Slično našim rezultatima pokazalo je istraživanje Thama i suradnika, u kojem su kalcij i vitamin D propisani kod samo 56% bolesnika s kemoterapijom izazvanom menopauzom (187). Kao što je ranije rečeno, suradljivost na bilo koje liječenje važan je čimbenik koji utječe na učinkovitost liječenja. To se odnosi i na suradljivost na kalcij i vitamin D. Druga istraživanja utvrdila su također lošu suradljivost na dugotrajno uzimanje kalcija i vitamina D, koja iznosi od 20-60% (175, 188, 189). Kod naših bolesnika kojima je onkolog propisao kalcij i vitamin D, nesuradljivost je utvrđena kod 38/329 bolesnika (11.6%). U usporedbi s drugim istraživanjima, suradljivost naših bolesnika na kalcij i vitamin D je nešto bolja, ali nije optimalna. Važno je istaknuti da je kod značajnog dijela bolesnica u našem istraživanju (36.5%) ugroženo koštano zdravlje zbog nepridržavanja smjernica sa strane onkologa (24.9% bolesnica nema propisanu terapiju s kalcijem i vitaminom D) te, s druge strane, zbog loše suradljivosti samih bolesnica (11.6%). Značajan pad u mineralnoj gustoći kosti pojavljuje se prije kliničkih znakova osteoporoze i prije pojave koštanih prijeloma; stoga je ključno rano otkrivanje bolesnika koji imaju rizik od gubitka koštane mase (190). Koštana denzitometrija je zlatni standard za procjenu mineralne gustoće kosti (84). U našem istraživanju je utvrđeno da je denzitometrija napravljena kod samo 180 (41.1%) bolesnika. Nadalje, inicijalna denzitometrija napravljena je samo kod 32.4% bolesnika. Smatramo ovaj podatak jako važnim jer pokazuje da brojne postmenopauzalne bolesnice s neotkrivenom osteoporozom započinju terapiju s aromataznim inhibitorima bez adekvatne suportivne terapije, što direktno ugrožava njihovo koštano zdravlje. Slične rezultate pokazala je retrospektivna studija Spanglera i suradnika, u kojoj od 342 bolesnice, njih 24% nije imalo napravljenu denzitometriju nakon 35 mjeseci liječenja s aromataznim inhibitorima (191).

Kod onih bolesnica koje su imale inicijalnu denzitometriju, postoji tendencija propisivanja kalcija i vitamina D kod onih kojima je utvrđen niži T score. Bifosfonati su propisani većini bolesnica s osteoporozom, ali i kod četvrtine žena kojima je T score bio između -2.5 i -1. S druge strane, neke bolesnice s osteoporozom nisu primale

bifosfonate, što pokazuje da se onkolozi slabo pridržavaju smjernica o koštanom zdravlju. Danas se bifosfonati ordiniraju svim postmenopauzalnim bolesnicama s hormonski pozitivnim ranim rakom dojke temeljem rezultata kliničkih studija i meta-analize koja je pokazala da osim pozitivnog utjecaja na koštano zdravlje značajno poboljšavaju ukupno preživljenje (RR 0.82; 95% CI, 0.73–0.93; $2P=0.002$) i smanjuju pojavnost recidiva bolesti (RR 0.86; 95% CI, 0.78–0.94; $2P=0.002$) (192).

Ograničenost našeg istraživanja je da nismo koristili neku od objektivnih metoda procjene suradljivosti kao što su brojenje uzetih tableta, elektronsko monitoriranje ili biokemijsko mjerenje koncentracije lijeka u plazmi. Da bi se poboljšala procjena suradljivosti, savjetuje se korištenje kombinacije subjektivnih i objektivnih metoda. Druga ograničenja našeg istraživanja su općenito ograničenja neintervencijskih studija s manje strogom organizacijom istraživanja (manje monitoriranja, loša financijska potpora, više podataka koji nedostaju).

U zaključku, gubitak koštane mase je preventabilan te je aktivni pristup u očuvanju koštanog zdravlja jako važan. Bolesnici koji uzimaju aromatazne inhibitore imaju visoki rizik od osteoporoze i potrebna im je rana procjena mineralne koštane gustoće te uvođenje terapije s bifosfonatima kada je to potrebno. Vrlo je važna edukacija bolesnika o koštanom zdravlju, savjetovanje o prehrani, vježbanju i uzimanju suplemenata (190). Nepridržavanje smjernica sa strane onkologa, vjerojatno kompromitira koštano zdravlje postmenopauzalnih žena s ranim rakom dojke. Kompromitirano koštano zdravlje povezano je sa smanjenjem kvalitete života te povećava troškove liječenja, što je itekako važno za naš prenapregnuti zdravstveni sustav. Problem pridržavanja smjernica sa strane liječnika i kontrola kvalitete je od najveće važnosti u našoj namjeri da poboljšamo rezultate onkološkog liječenja. Međunarodna agencija za istraživanje raka IARC (*engl.* International Agency for Research on Cancer) procjenjuje da će se dvije trećine smrti od raka pojaviti u zemljama s niskim i srednjim budžetima kao što su zemlje u tranziciji (1). Veće stope smrtnosti u tranzicijskim zemljama u odnosu na razvijene zemlje nastaju uglavnom zbog otkrivanja zloćudne bolesti u uznapređovanim stadijima, lošije organiziranosti onkološkog sustava, nedostatka multidisciplinarnih timova te nedostatka boljih, inovativnih opcija liječenja (193). Da bi se postiglo poboljšanje, jako je važno bolje organizirati sustav medicinske onkologije i spriječiti trošenje financijskih sredstava na nepotrebne pretrage. Upravo zbog manjka sredstava, u tranzicijskim zemljama je jako važno kreirati adekvatne smjernice o praćenju oboljelih od zloćudnih bolesti, čak

i važnije nego u razvijenim zemljama (193-195). Sredstva koja se troše na nepotrebne pretrage u praćenju bolesnika mogu se upotrijebiti za unaprijeđenje primarne i sekundarne prevencije raka, kao i za unaprijeđenje liječenja oboljelih od raka.

Za praćenje bolesnica s ranim rakom dojke, nakon primarnog liječenja ASCO i ESMO smjernice preporučuju samo mamografiju jednom godišnje te klinički pregled (37, 163). ASCO i ESMO preporučuju klinički pregled svakih 3-6 mjeseci u prve 2-3 godine, zatim svakih 6-12 mjeseci u sljedeće 2 godine, a zatim jednom godišnje (37, 163). Kontralateralni rak dojke, ipsilateralni recidiv i recidiv na torakalnoj stijenci imaju veću šansu za izlječenje ako se rano otkriju (163). Rano otkrivanje udaljenih presadnica ne poboljšava ukupno preživljenje, stoga većina smjernica preporuča jednostavne protokole praćenja. Sve smjernice navode da je uporaba radioloških metoda i laboratorijskih pretraga potrebna samo kod pojave simptoma. Međutim, literatura pokazuje da korištenje tumorskih biljega, radioloških pretraga kao što su scintigrafija skeleta, kompjutorizirana tomografija trbuha i prsnog koša, PET-CT s vremenom raste (164-168).

ASCO je preporuke za praćenje uključio u ASCO top pet listu (ASCO Top five list) savjeta protiv upotrebe radioloških pretraga koje nemaju dokazanu korist: PET, CT, scintigrafija skeleta i tumorski biljezi CEA i CA 15-3 (168). Hrvatske smjernice preporučuju klinički pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi svakih 4 do 6 mjeseci u prvih 5 godina, a zatim jednom godišnje. Smjernice također preporučuju mamografiju jednom godišnje, te ultrazvuk dojki jednom ili dvaput godišnje, ovisno o dobi bolesnice (170). Hrvatske smjernice ne preporučuju da se mamografija radi drukčije kod mastektomiranih bolesnica u odnosu na one s poštenim operativnim zahvatom. RTG pluća, ultrazvuk trbuha i scintigrafija skeleta su pretrage koje se ne preporuča raditi, osim u slučaju postojanja simptoma ili patoloških laboratorijskih nalaza. Prema hrvatskim smjernicama, bolesnice koje primaju adjuvantnu hormonsku terapiju trebaju raditi denzitometriju skeleta svakih dvije godine (170).

Veliki broj publikacija pokazao je korištenje nepotrebnih dijagnostičkih postupaka tijekom praćenja bolesnica s ranim rakom dojke (196, 197). Veća suradljivost na smjernice nedavno je utvrđena u australskom istraživanju Bella i suradnika (198, 199). Neke studije su pokazale da se liječnici ponekad koriste tzv. prilagođenim

praćenjem, odnosno da kod bolesnika s većim rizikom koriste i veći intenzitet praćenja (200, 201).

Do sada nije istraženo pridržavaju li se onkolozi u Hrvatskoj smjernica o koštanom zdravlju i smjernica o kliničkom praćenju bolesnica s ranim rakom dojke, što također može imati utjecaj na uspješnost liječenja i zdravstvenu potrošnju. Naše istraživanje može se smatrati reprezentativnim jer je bila uključena velika većina hrvatskih onkoloških institucija i znakovit udio naših onkologa. Analizirajući vrste pretraga koje su rađene tijekom praćenja, utvrdili smo da je RTG pluća rađen sa srednjom učestalosti od 0.5 godišnje. To nije preporuka u smjernicama poradi činjenice da je riječ o pretrazi koja je limitirana kod asimptomatskih bolesnika i dovodi do nepotrebnog izlaganja ionizirajućem zračenju (202-204). Mamografija je osnovna pretraga u praćenju kojom se otkriva 8-50% ipsilateralnih recidiva i 18-80% kontralateralnih metakronih karcinoma dojke (205). Što se tiče mamografije, u našem istraživanju rađena je u skladu s preporukama iz smjernica.

Naše istraživanje je pokazalo da se kod bolesnica s ranim rakom dojke koje primaju adjuvantnu hormonsku terapiju koriste nepotrebne dijagnostičke pretrage, koje ne preporučuju smjernice. Redovito se radio ultrazvuk trbuha i tumorski biljezi, iako to ne preporučuju smjernice. Kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi korištene su u skladu s hrvatskim smjernicama, iako ih ne preporučuju međunarodne smjernice. Svaka suvišna dijagnostička pretraga ili test povećava troškove, tako je procijenjeno da praćenje bolesnika koje nije u skladu sa smjernicama košta 2.2-3.6 puta više nego praćenje u skladu sa smjernicama (206). Najvjerojatniji razlog zašto onkolozi rade suvišne pretrage tijekom praćenja su želje bolesnika, strah onkologa od eventualnog previda povrata bolesti te nedostatak znanja o tome da ranije otkrivanje metastatskog raka dojke ne utječe na poboljšanje ukupnog preživljenja. U našem istraživanju, broj dijagnostičkih pretraga kod prvog pregleda bio je manji u skupini bolesnica kod kojih je predstudijsko hormonsko liječenje trajalo manje od 6 mjeseci. Bolesnice kod kasnijih pregleda imaju više napravljenih pretraga, a objašnjenje je da je kod bolesnica s kraćim trajanjem hormonske terapije relativno svježije napravljena prijeoperacijska dijagnostička obrada.

U zaključku, tumorski biljezi i radiološke pretrage su skupe i suvišne pretrage u praćenju bolesnica s ranim rakom dojke. Bolje pridržavanje smjernica o praćenju sa strane onkologa može značajno smanjiti troškove i poboljšati kvalitetu života bolesnika, bez negativnog utjecaja na preživljenje. Uštedjena sredstva u financijski

limitiranom zdravstvenom sustavu kao što je naš mogu se upotrijebiti za primarnu i sekundarnu prevenciju raka, kao i za primjenu novih metoda liječenja koje dokazano povećavaju preživljenje oboljelih od raka.

6. ZAKLJUČCI

1. Utvrđena je dobra suradljivost bolesnica s hormonski ovisnim ranim invazivnim rakom dojke na aromatazne inhibitore - 97%.
2. Dokazana je slaba suradljivost onkologa sa smjernicama o koštanom zdravlju: vitamin D i kalcij propisani od strane onkologa kod samo 75.1% bolesnica te denzitometrija napravljena kod samo 41.1% bolesnica koje uzimaju aromatazne inhibitore.
3. One bolesnice kojima je propisan kalcij i vitamin D pokazale su slabu suradljivost - 88.4%.
4. Potvrđeno je nepridržavanje smjernica sa strane onkologa o kliničkom praćenju bolesnica s ranim rakom dojke koje može imati negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnica i značajno povećati zdravstvenu potrošnju.

7. SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi suradljivost postmenopauzalnih bolesnica s ranim invazivnim hormonski osjetljivim rakom dojke na adjuvantnu terapiju s nesteroidnim aromataznim inhibitorima, vitaminom D i kalcijem (ako je to propisano od onkologa) u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Hrvatskoj. Cilj je također bio utvrditi da li se onkolozi u Hrvatskoj pridržavaju smjernica o koštanoj zdravlju te smjernica o kliničkom praćenju bolesnica s ranim rakom dojke. U prospektivno, neintervencijsko istraživanje je uključeno 438 bolesnica koje su uzimale nesteroidni aromatazni inhibitor anastrozol ili letrozol te su praćene u prosjeku 23.5 (\pm 4.9) mjeseci. Tijekom istraživanja, bolesnic su u prosjeku imale 5.3 pregleda. Suradljivost bolesnica procijenjena je primjenom metode samoizvještaja. Bolesnica se smatrala suradljivom ako je prema samoizvještaju uzela \geq 80% propisane doze inhibitora aromataze, vitamina D i kalcija.

U našem istraživanju utvrdili smo visoki stupanj suradljivosti na aromatazne inhibitore, odnosno od ukupnog broja bolesnica suradljivo na aromatazne inhibitore je bilo 425/438 (97%) bolesnica, a nesuradljivo je bilo njih 13 (3%). Kalcij i vitamin D su propisani od strane onkologa u samo 329/438 (75.1%) bolesnica. Bolesnica suradljivih na kalcij i vitamin D je bilo 291/329 (88.4%), a nesuradljivih 38/329 (11.6%). Denzitometrija skeleta je napravljena kod samo 180/438 (41.1%) bolesnica. Osteoporoza je utvrđena kod 24 bolesnice (5.5%), imajući na umu da 258/438 (59%) bolesnica nije imalo napravljenu denzitometriju. Bifosfonati su propisani kod 54/438 (12.3%) bolesnica, dok je samo 19 (35.2%) imalo osteoporozu. S druge strane, neke bolesnice s osteoporozom nisu primale bifosfonate.

Ovi rezultati pokazuju da je kod značajnog dijela bolesnica u našem istraživanju (36.5%) ugroženo koštano zdravlje zbog nepridržavanja smjernica sa strane onkologa (24.9% bolesnica nije imalo propisanu terapiju s kalcijem i vitaminom D) te, s druge strane, zbog loše suradljivosti samih bolesnica na kalcij i vitamin D (11.6% onih kojima je propisan kalcij i vitamin D nisu bile suradljive). Podatak da je samo 41.1% bolesnica imalo napravljenu denzitometriju skeleta, koja je obvezna kod svih bolesnica koje uzimaju aromatazne inhibitore, te da neke bolesnice s osteoporozom ne uzimaju bifosfonate, također pokazuje da se onkolozi slabo pridržavaju smjernica o koštanoj zdravlju.

Kompromitirano koštano zdravlje povezano je sa značajnim smanjenjem kvalitete

života te značajno povećava troškove liječenja.

Analiza je također pokazala da se onkolozi slabo pridržavaju smjernica o praćenju bolesnika s ranim rakom dojke jer su se tijekom kliničkog praćenja redovito radile suvišne i nepotrebne pretrage: RTG pluća, ultrazvuk abdomena i tumorski biljezi CEA i CA 15-3, iako to nije propisano u hrvatskim niti u međunarodnim smjernicama.

Bolje pridržavanje smjernica sa strane onkologa o praćenju može značajno smanjiti troškove, te poboljšati kvalitetu života bolesnika, a bez negativnog utjecaja na preživljenje.

8. SUMMARY

The aim of this analysis was to evaluate adherence of postmenopausal patients with early invasive hormone-dependent breast cancer to treatment with adjuvant non-steroidal aromatase inhibitors, vitamin D and calcium (if they were prescribed by their oncologists) in every day clinical practice in Croatia. The aim of this analysis was also to evaluate adherence of Croatian oncologists to the bone health guidelines and to the follow-up criteria as suggested by the current national and international guidelines for women with breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy.

In this prospective, noninterventional study a total of 438 postmenopausal patients receiving adjuvant endocrine treatment with non-steroidal aromatase inhibitors anastrozol or letrozol were included. Patients were followed up for an average 23.5 ± 4.9 months. Average number of oncological visits was 5.3.

Patients who took $\geq 80\%$ of the prescribed dose were considered adherent.

In our study self-reported adherence to aromatase inhibitors was 97% (425/438 patients) and there were only 13 (3%) non-adherent patients. Vitamin D and calcium were prescribed to only 329/438 (75.1%) patients at some point during the study.

Self-reported adherence to vitamin D and calcium was 88.4%, and there were 38/329 (11.6%) non-adherent patients.

Osteoporosis was diagnosed in 24 patients (5.5%) of the total study population, bearing in mind that 258/438 (59%) patients did not have densitometry.

Bisphosphonates were prescribed to 54/438 (12.3%) patients, whilst only 19 (35.2%) of those had osteoporosis. On the other hand, there were still patients with osteoporosis who were not treated with bisphosphonates.

These results shows that in significant number of our patients (36.5%) bone health was compromised because of lack of oncologists' adherence to the bone health guidelines (24.9% of patients did not have vitamin D and calcium prescription) and because of patients' non-adherence to vitamin D and calcium (11.6%).

Densitometry was performed in only 180/438 patients (41.1%) and this data also shows as above, bad compliance to the bone health guidelines by oncologists.

Compromised bone health is often associated with deteriorated patients' quality of life, and increased medical costs what is important issue in already overstretched health care budgets in transitional countries.

Our analysis among postmenopausal women with breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy also shows that more unnecessary and unproven follow-up procedures (chest radiograph, abdominal ultrasound, tumor markers CEA and CA 15-3) were done compared to the guidelines' recommendations.

The use of diagnostic tests not proven to increase survival during standard follow-up of early breast cancer patients, is not cost-effective and has become a large, unnecessary burden for overstretched and limited transitional countries' budgets. Improved adherence to the current guidelines can substantially cut medical costs, reduce risks and improve patient quality of life without adversely affecting outcome.

9. LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R i sur. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-86.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Bilten br 39. Zagreb: 2016.
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V i sur. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-1075.
4. SEER Cancer Statistics Factsheets: Breast Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Dostupno na: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>, zadnji uvid: 10/ožujak/2018.
5. Cutuli B, Cohen-Solal LC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C. Male breast cancer, evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:246-254.
6. Cutler WB, Burki RE, Genovesse E, Zacher MG. Breast cancer in postmenopausal women: what is the real risk? *Fertil Steril* 2009;92(3):S16.
7. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y i sur. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer* 2012;19(4):302-308.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-195.
9. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL i sur. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360(6):573-587.
10. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M i sur. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304(15):1684-1692.

11. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-578.
12. Ford D, Easton DF, Stratton M i sur. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 i BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
13. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2015;136(9):2204-9.
14. Liu Y, Nguyen N i Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health (Lond Engl)* 2015;11(1):65-77.
15. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286(17):2143-51.
16. Horwich A i Swerdlow JA. Second primary breast cancer after Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2004;90(2):294-298.
17. Ronckers CM, Erdmann CA i Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):21-32.
18. Nelson HD, Zakher B, Cantor A i sur. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:635-48.
19. Hartman LC, Sellers TA, Frost MH i sur. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229-237.
20. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 2006;25:5832-36.
21. Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Long J, Zheng W. Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. *Lancet Oncol* 2011;12(5):477-88.
22. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene PL, Troffi A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7. izd. New York: Springer; 2010, str. 347-76.
23. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G i sur. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1848-1855.

24. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS i sur. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24(9):2206-23.
25. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(10):1495-506.
26. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ i sur. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(5):941-7.
27. Feller WF, Holt R, Spear S i sur. Modified radical mastectomy with immediate breast reconstruction. *Am Surg* 1986;52(3):129-33.
28. Fisher B, Anderson S, Bryant J i sur. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;47(16):1233-41.
29. Rubio IT, Korourian S, Cowan C i sur. Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg* 1998;76(6):532-7.
30. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28(8-9):1415-8.
31. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB i sur. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;1(10):927-33.
32. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN i sur. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;62(6):513-20.
33. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P i sur. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87.
34. Clarke M, Collins R, Darby S i sur. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.

35. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J i sur. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-55.
36. Darby S, McGale P, Correa C i sur. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378 (9804):1707-16.
37. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S i sur. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:8-30.
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;65(9472):1687-717.
39. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D i sur. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.
40. Petrelli F, Cabiddu M, Coiu A i sur. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151(2):251-9.
41. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i sur. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
42. Perez EA, Romond EH, Suman VJ i sur. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-52.
43. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC i sur. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2638-44.
44. Slamon D, Eiermann W, Robert N i sur. Adjuvant trastuzumab in HER2-

- positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-784.
 46. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract* 2010;6(5):243-246.
 47. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens progestogens normal breast cell proliferation and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):17-35.
 48. Levin ER. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol* 2005;19(8):1951-9.
 49. Furr BJA, Jordan VC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1985;25:127-205.
 50. Jordan VC. Molecular mechanisms of antiestrogen action in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994;31:41-52.
 51. Shiau AK, Barstad D, Loria PM i sur. The structural basis of ER/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell* 1998;95(7):927-37.
 52. Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging* 2014;9:1437-1452.
 53. Ganz PA. Impact of tamoxifen adjuvant therapy on symptoms, functioning, and quality of life. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):130-4.
 54. Grodin JM, Siiteri P, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:207-214.
 55. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348(24):2431-42.
 56. Lønning PE, Kvinnsland S. Mechanisms of action of aminoglutethimide as endocrine therapy of breast cancer. *Drugs* 1988;35(6):685-710.

57. Bonnefoi HR, Smith IE, Dowsett M i sur. Therapeutic effects of the aromatase inhibitor fadrozole hydrochloride in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1996;73(4):539-42.
58. Evans TR, Di Salle E, Ornati G i sur. Phase I and endocrine study of exemestane (FCE 24304), a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women. *Cancer Res* 1992;52(21):5933-9.
59. Dowsett M, Jones A, Johnston SR, Jacobs S, Trunet P, Smith IE. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1(12):1511-5.
60. Dukes M, Edwards PN, Large M, Smith IK, Boyle T. The preclinical pharmacology of "Arimidex" (anastrozole; ZD1033)-a potent, selective aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;58(4):439-45.
61. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2620-35.
62. Buzdar AU. Pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):468S-72S.
63. Rabaglio M, Sun Z, Price KN. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009;20:1489-1498.
64. Howell A, Cuzick J, Baum M i sur. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62.
65. Coates A, Keshaviah A, Thurlimann B i sur. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-492.
66. Coombes R, Hall E, Gibson L i sur. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092.
67. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates A i sur. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757.

68. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341-1352.
69. Koršić M, Giljević Z. Osteoporoza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str.1330-36.
70. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2(6):285-9.
71. Gallagher JC, Tella SH. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:155-170.
72. Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV i sur. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporos Int* 1995;5(6):427-32.
73. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38(1):S4-9.
74. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK FRAX[®]: WHO Fracture Risk Assessment Tool. Dostupno na: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
75. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115(12):3318-25.
76. Cooper C. Bone and its characteristics in postmenopausal women. U: Roux C, ur. *The Living Skeleton*. Paris: Wolters Kluwer Health; 2007, str.61-77.
77. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332(5):305-11.
78. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *J Cell Sci* 2011;124(7):991-8.
79. Seeman E. The size, shape, spatial distribution and strenght of bone in adulthood. U: Roux C. *The Living Skeleton*. Paris: Wolters Kluwer Health; 2007, str.27-41.
80. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am* 2010;48(3):483-95.
81. Streicher C, Heyny A, Andrukhova O i sur. Estrogen regulates bone turnover by targeting RANKL expression in bone lining cells. *Sci Rep* 2017;7:6460.

82. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 1993;260(5108):626-7.
83. Chen YC, Zhang L, Li EN i sur. Association of the insulin-like growth factor-1 single nucleotide polymorphisms rs35767, rs2288377, and rs5742612 with osteoporosis risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(51):e9231.
84. Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1867-71.
85. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. *Radiographics*. 2011;31(5):1343-64.
86. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
87. Hill DA, Horick NK, Isaacs C i sur. Long-term risk of medical conditions associated with breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(1):233-243.
88. Chen Z, Maricic M, Pettinger M i sur. Osteoporosis and rate of bone loss among postmenopausal survivors of breast cancer. *Cancer* 2005;104:1520-30.
89. Hadji P, Aapro MS, Body JJ i sur. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011;22:2546-2555.
90. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management *J Clin Oncol* 2000;18:1570-1593.
91. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306-3311.
92. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:73-82.
93. Lee SJ, Kim KM, Brown JK. Negative impact of aromatase inhibitors on proximal femoral bone mass and geometry in postmenopausal women with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 2015;97:551-559.

94. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI i sur. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8(2):119-27.
95. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
96. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(4):827-36.
97. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD000227.
98. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL i sur. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: 10.17226/13050.
99. Dawson-Hughes B. A revised clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2463-2465.
100. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL i sur. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(6):611-35.
101. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;3:124-37.
102. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT i sur. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonate and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
103. Waltman N, Twiss JJ, Ott CD i sur. The effects of weight training on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal breast cancer survivors with bone loss: a 24-month randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2010;21:1361-1369.

104. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F i sur. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327(23):1637-42.
105. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337(10):670-6.
106. Bringhurst FR, Demay MB. Bone and mineral metabolism in health and disease. U: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, ur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Professional; 2005, str.2246-9.
107. Campbell AK. Calcium as an intracellular regulator. *Proc Nutr Soc* 1990;49:51-56.
108. Bootman MD, Collins TJ, Peppiatt CM i sur. Calcium signalling – An overview. *Semin Cell Dev Biol* 2001;2:3-10.
109. Cumming RG. Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990;47:194-201.
110. Heaney RP. Absorbability and utility of calcium in mineral waters. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):371-4.
111. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr* 2001;20(3):239-46.
112. Weisman SM. Calcium connection to bone health across a woman's lifespan – A roundtable. *J Reprod Med* 2005;50(11):879-84.
113. Heaney RP, Saville PD, Recker RR. Calcium absorption as a function of calcium intake. *J Lab Clin Med* 1975;85:881-90.
114. Waldman T, Sarbaziha R, Bairey Merz CN, Shufelt C. Calcium Supplements and Cardiovascular Disease: A Review. *Am J Lifestyle Med* 2015;9(4):298-307.
115. Reid IR. Clinical aspects of the use of vitamin D and its metabolites. U: Orwoll ES, Blizotes M, ur. *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. pp. 293-307.
116. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76(4):1536-8.

117. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135(11):2739-48.
118. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1689-96.
119. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1478-83.
120. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* 2004;104:9980-3.
121. Bouillon, R. Vitamin D. Photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. U: Degroot L, Jameson JL, Burger HG, ur. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001, str.1009-1028.
122. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1678-88.
123. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281(16):1505-11.
124. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1415-23.
125. Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age Ageing* 2004;33(1):45-51.
126. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E i sur. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int* 2002;13(3):257-64.
127. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):49-59.

128. Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1735-9.
129. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett W, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
130. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher B i sur. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-650.
131. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
132. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125(9):882-7.
133. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, van Dijk L. Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:675-82.
134. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999;14:1-24.
135. Laba TL, Essue B, Kimman M, Jan S. Understanding patient preferences in medication nonadherence: a review of stated preference data. *Patient* 2015;8(5):385-95.
136. Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res* 2012;12:270.
137. Lam WY, Fresco P. Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:217047.
138. Fischer MA, Stedman MR, Lii J i sur. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010;25:284-290.

139. Solomon MD i Majumdar SR. Primary non-adherence of medications: lifting the veil on prescription-filling behaviors. *J Gen Intern Med* 2010;25:280-281.
140. Oeppen J, Vaupel JW. Broken limits to life expectancy. *Science* 2002;296:1029-31.
141. Johnson MJ, Williams M, Marshall ES. Adherent and nonadherent medication-taking in elderly hypertensive patients. *Clin Nurs Res* 1999;8(4):318-35.
142. Rose LE, Kim MT, Dennison CR, Hill MN. The contexts of adherence for African Americans with high blood pressure. *J Adv Nurs* 2000;32:587-594.
143. Ciechanowski PS, Katon WJ i Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressives symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000;27:3278-3285.
144. Horne R. Patients' beliefs about treatment: the hidden determinant of treatment outcome? *J Psychosom Res* 1999;47:491-495.
145. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 1999;47:555-567.
146. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999;21:1074-1090.
147. Velligan DI, Wang M, Diamond P i sur. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2007;58:1187-1192.
148. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004;38:303-312.
149. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:331-342.
150. Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol* 1994;34:944-949.

151. Diaz E, Levine HB, Sullivan MC i sur. Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(4):325-329.
152. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR i sur. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control ClinTrials* 2000;21:188-194.
153. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. "White coat compliance" limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2008;9(4):238-46.
154. Hayes DF. Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:2505-2513.
155. Oltra A, Santaballa A, Munarriz B, Pastor M, Montalar J. Cost-benefit analysis of a follow-up program in patients with breast cancer: a randomized prospective study. *Breast J* 2007;13:571-574.
156. Palli D, Russo A, Saieva C i sur. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999;281:1586.
157. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994;271:1587-1592.
158. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow up. *JAMA* 1994;271:1593-1597.
159. Rojas MP, Telaro E, Moschetti I i sur. The recent update confirms that a regular physical and yearly mammogram are as effective as more intense methods of examination in detecting recurrent breast cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012;1:CD001768.
160. Taggart F, Donnelly P, Dunn J. Options for early breast cancer follow-up in primary and secondary care - a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:238.
161. Donnelly P, Hiller L, Bathers S, Bowden S, Coleman R. Questioning specialists' attitudes to breast cancer follow-up in primary care. *Ann Oncol* 2007;18:1467-1476.

162. van Hezewijk M, Hille ET, Scholten AN, Marijnen CA, Stiggelbout AM, van de Velde CJ. Professionals' opinion on follow-up in breast cancer patients; perceived purpose and influence of patients' risk factors. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:217-224.
163. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E i sur. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:961-965.
164. Lafata J, Simpkins J, Schultz L i sur. Routine surveillance care after cancer treatment with curative intent. *Med Care* 2005;43:592-599.
165. Keating N, Landrum M, Guadagnoli E, Winer EP, Ayanian JZ. Surveillance testing among survivors of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;25:1074-1081.
166. Mandelblatt J, Lawrence W, Cullen J i sur. Patterns of care in early stage breast cancer survivors in the first year after cessation of active treatment. *J Clin Oncol* 2008;24:77-84.
167. Grunfeld E, Hodgson D, Del Giudice M, Moineddin R. Population-based longitudinal study of follow-up care for breast cancer survivors. *J Oncol Pract* 2010;6:174-181.
168. Dinan MA, Curtis LH, Hammill BG i sur. Changes in the use and costs of diagnostic imaging among Medicare beneficiaries with cancer, 1999-2006. *JAMA* 2010;1625-31.
169. Schnipper LE, Lyman GH, Blayney DW i sur. American Society of Clinical Oncology 2013 Top Five List in Oncology. *J Clin Oncol* 2013;31:4362-70.
170. Tomek R, Beketić Orešković L, Vrdoljak E i sur. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer. *Liječn Vjesn* 2012;134:1-5.
171. McCowan C, Shearer J, Donnan PT i sur. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99:1763-1768.
172. Chlebowski RT, Geller ML. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology* 2006;71:1-9.

173. Ma AM, Barone J, Wallis AE i sur. Non compliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg* 2008;196:500-4.
174. Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W, Guadagnoli E, Silliman RA. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3309-15.
175. Castelo-Branco C, Cortés X, Ferrer M, UNICAD study investigators. Treatment persistence and compliance with a combination of calcium and vitamin D. *Climacteric* 2010;13(6):578-84.
176. Hadji P, Jackisch C, Bolten W i sur. Compliance and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Ann Oncol* 2014;25:372-377.
177. Henry N, Azzouz F, Desta Z i sur. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:936-942.
178. Goss PE, Ingle JN, Martino S i sur. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802.
179. van de Water W, Bastiaannet E, Hille ETM i sur. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. *Oncologist* 2012;17:55-63.
180. Gotay C, Dunn J. Adherence to long-term adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011;11(6):709-715.
181. Banning M. Adherence to adjuvant therapy in post-menopausal breast cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care* 2012;21:10-19.
182. Hadji P. Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. *Critic Rev Oncol Hematol* 2010;73:156-166.
183. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;4:556-562.

184. Murphy C, Bartholomew L, Carpentier M, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:459-78.
185. Ziller V, Kalder M, Albert US i sur. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:431-436.
186. Geisler J, Lønning PE. Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;118(4-5):294-9.
187. Tham YL, Sexton K, Weiss HL, Elledge RM, Friedman LC, Kramer RM. The adherence to practice guidelines in the assessment of bone health in women with chemotherapy-induced menopause. *J Support Oncol* 2006;4(6): 295-8, 304.
188. Sanfelix-Genovés J, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltran D i sur. Determinant factors of osteoporosis patients' reported therapeutic adherence to calcium and/or vitamin D supplements: a cross-sectional, observational study of postmenopausal women. *Drugs Aging* 2009;26(10):861-9.
189. Díez A, Carbonell C, Calaf J, Caloto MT, Nocea G. Observational study of treatment compliance in women initiating antiresorptive therapy with or without calcium and vitamin D supplements in Spain. *Menopause* 2012;19(1):89-95.
190. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:1121-31.
191. Spangler L, Yu O, Loggers E, Boudreau DM. Bone mineral density screening among women with a history of breast cancer treated with aromatase inhibitors. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22(2):132-40.
192. Coleman R, Powles T, Paterson A i sur. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1353-61.
193. Vrdoljak E, Wojtukiewicz MZ, Pienkowski T i sur. Cancer epidemiology in Central, South and Eastern European countries. *Croat Med J* 2011;52(4):478-87.

194. Vrdoljak E, Ciuleanu T, Kharkevich G i sur. Optimizing treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma in the Central and Eastern European region. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(5):781.
195. Vrdoljak E, Bodoky G, Jassem J i sur. Cancer Control in Central and Eastern Europe: Current Situation and Recommendations for Improvement. *Oncologist* 2016;21(10):1183-1190.
196. Hahn EE, Hays RD, Kahn KL, Litwin MS, Ganz PA. Use of imaging and biomarker tests for posttreatment care of early-stage breast cancer survivors. *Cancer* 2014;119(24):4316-24.
197. Kim KS, Kim Z, Shim EJ i sur. The reality in the follow-up of breast cancer survivors: survey of Korean Breast Cancer Society. *Ann Surg Treat Res* 2015;88(3):133-9.
198. Bell RJ, Fradkin P, Robinson PJ, Schwarz M, Davis SR. Intended follow-up of women with breast cancer at low risk of recurrence and at least 5 years from diagnosis. *Intern Med J* 2014;44(4):332-8.
199. Bell RJ, Schwarz M, Fradkin P, Davis SR. Use of imaging in surveillance of women with early stage breast cancer. *ANZ J Surg* 2013;83:129-134.
200. Natoli C, Brocco D, Sperduti I i sur. Breast cancer "tailored follow-up" in Italian oncology units: a web-based survey. *PLoS One* 2014;9(4):e94063.
201. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2007;96:1625-1632.
202. Hurria A, Leung D, Trainor K, Norton L, Hudis C. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. *J Oncol Manag* 2003;12(5):13-5.
203. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R i sur. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime risk attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-86.
204. Tanaka S, Sato N, Fujioka H i sur. Use of contrast-enhanced computed tomography in clinical staging of asymptomatic breast cancer patients to detect asymptomatic distant metastases. *Oncol Lett* 2012;3(4):772-776.

205. Arasu VA, Joe BN, Lvoff NM i sur. Benefit of semiannual ipsilateral mammographic surveillance following breast conservation therapy. *Radiology* 2012;264:371-7.
206. Mille D, Roy T, Carrere MO i sur. Economic impact of harmonizing medical practices: compliance with clinical practice guidelines in the follow-up of breast cancer in a French Comprehensive Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:1718-24.

10. ŽIVOTOPIS

Ime: Mr.sc. Lidija Bošković, dr.med.

Vrijeme i mjesto rođenja: 24.11.1972.g. u Splitu

Kućna adresa: Josipa Jovića 39, Split

Radna adresa: Klinički bolnički centar Split, Klinika za onkologiju i radioterapiju
Spinčićeva 1, Split

Telefon: 021 556 461

e-mail: lidija.boskovic123@gmail.com

Obrazovanje:

1997. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Studij u Splitu

Obvezni liječnički staž i državni ispit (1998.-1999.)

2000. - 2006. liječnica opće medicine, Ploče i Split

2004. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, poslijediplomski studij iz Kliničke medicine

2007-2012. specijalizacija iz radioterapije i onkologije

2012. Magistrica znanosti

2012. specijalistica radioterapije i onkologije, Klinički bolnički centar Split, Klinika za onkologiju

2012. asistentica na Katedri za Kliničku onkologiju Medicinskog fakulteta u Splitu

Članstva i funkcije u znanstvenim i strukovnim organizacijama:

Hrvatsko onkološko društvo, Tajnik društva od 2008.g.

Radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u Current Contents:

1. Vrdoljak E, Boban M, Omrčen T, Hrepić D, Fridl-Vidas V, **Bošković L**. Combination of capecitabine and mitomycin C as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer. Neoplasma 2011;58(2):172-8.

2. Vrdoljak E, Miše BP, Lukić B, Curić Z, **Bošković L**, Tica I. Long-lasting control of triple-negative metastatic breast cancer with the novel drug combination ixabepilone and capecitabine-case report. Onkologie 2010;33(1-2):53-6.

3. **Bošković L**, Gašparić M, Petković M, Gugić D, Lovasić IB, Soldić Ž, Miše BP, Dabelić N, Vazdar L, Vrdoljak E. Bone health and adherence to vitamin D and calcium therapy in early breast cancer patients on endocrine therapy with aromatase inhibitors. *Breast* 2017;31:16-19.

4. **Bošković L**, Gašparić M, Petrić Miše B, Petković M, Gugić D, Ban M, Jazvić M, Dabelić N, Belac Lovasić I, Vrdoljak E. Optimisation of breast cancer patients' follow-up - potential way to improve cancer care in transitional countries. *Eur J Cancer Care*. 2016 May 5. doi: 10.1111/ecc.12514.

Radovi koji se citiraju u drugim indeksnim publikacijama:

1. Vrdoljak E, **Bošković L**, Petrić-Miše B, Boraska-Jelavić, Viculin J, Strikić A. Novosti u onkološkom liječenju. *Medix* 2012;100:179-187.

2. Bacalja J, Ulamec M, Rako D, **Bošković L**, Trnski D, Vrdoljak E, Krušlin B. Persistence of primary MALT lymphoma of the urinary bladder after rituximab with CHOP chemotherapy and radiotherapy. *In Vivo* 2013;27(4):545-9.

3. Bišof V, Juretić A, Trivanović D, Dintinjana RD, Sarčević B, Jakić-Razumović J, Ban M, **Bošković L**, Petrić-Miše B, Bura M, Stančić-Rokotov D. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with cancer of unknown primary site. *Liječ Vjesn* 2015;137(3-4):65-9.

4. Samaržija M, Jakopović M, Boban M, **Bošković L**, Belac Lovasić I, Juretić A, Gugić D, Radić J, Seiwerth S, Tomić S, Lućin K, Pleština S, Roglić M, Juričić J, Smojver Ježek S, Stančić-Rokotov D, Mažuranić I, Kukulj S, Dolić K, Arar D, Kukuljan M, Vrdoljak E. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring patients with small cell lung cancer. *Liječ Vjesn* 2017;139:371-374.

5. Samaržija M, Jakopović M, Boban M, **Bošković L**, Belac Lovasić I, Juretić A, Gugić D, Radić J, Seiwerth S, Tomić S, Lućin K, Pleština S, Roglić M, Juričić J, Smojver Ježek S, Stančić-Rokotov D, Mažuranić I, Kukulj S, Dolić K, Arar D, Kukuljan M, Vrdoljak E. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring patients with non small cell lung cancer. *Liječ Vjesn* 2017;139:365-371.

Kongresni sažeci:

1. Vrdoljak E, **Boskovic L**, Gasparic M, Belac Lovasic I, Soldic Z, Petric Mise B, Jazvic M, Vazdar LJ, Bozac-Radolovic L, Jovic Zlatovic J, Petkovic M, Gugic D. Adherence to aromatase inhibitors, vitamin D and calcium in breast cancer patients in Croatia. 12 th Central European Oncology Congress, Opatija, Croatia, 22-25 June, 2016.
2. **Boskovic L**, Soldic Z, Belac Lovasic I, Petric Mise B, Jazvic M, Dabelić N, Vazdar LJ, Ledina D, Božić-Šakić M, Zorica R, Petković M, Ban M, Gašparić M, Gugic D, Vrdoljak E. Use of complementary alternative medicine among early breast cancer patients on endocrine therapy in Croatia. 12 th Central European Oncology Congress, Opatija, Croatia, 22-25 June, 2016.
3. Vrdoljak E, Soldić Ž, Gašparić M, **Bošković L**, Belac-Lovasić I, Dabelić N, Gugić D, Ledina D, Božić Šakić M, Raspović Ž, Zorica R, Trivanović D, Petković M. Optimisation of breast cancer patients' follow-up - potential way to improve cancer care in transitional countries. European Cancer Congress 2015, Vienna, Austria, 25-29 September 2015.
4. Vrdoljak E, Soldic Z, **Boskovic L**, Jazvic M, Dabelic N, Petric-Mise B, Gugic D, Bozac-Radolovic L, Jovic Zlatovic J, Vazdar Lj, Gasparic M, Petkovic M. Bone health and adherence to vitamin D and calcium therapy in early breast cancer patients on endocrine therapy with aromatase inhibitors. 10 th European Breast Cancer Conference, Amsterdam, 9-11 March 2016.
5. Omrčen T, Ledina D, Jelavić TB, Boban M, Miše BP, Mikuš S, **Bošković L**, Ban M, Prskalo T, Božić M, Viculin J, Strikić A, Vrdoljak E. Combination of adjuvant radiotherapy and androgen deprivation therapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients – retrospective analysis in single institution. Knjiga sažetaka. CEOC 2014.
6. Omrčen T, Ledina D, Jelavić BT, Boban M, Mikuš S, Božić M, Miše BP, **Bošković L**, Ban M, Prskalo T, Strikic A, Viculin J, Vrdoljak E. Handfoot syndrome as a potential biomarker for the effectiveness of sunitinib in renal cell carcinoma. Knjiga sažetaka. CEOC 2014
7. **Bošković L**. Optimalno liječenje mezotelioma. Knjiga sažetaka. HOK 2017.

8. Vrdoljak E, Berić-Jozić G, **Bošković L**, Ban M. Zbornik radova 20. Znanstvenog sastanka o bolestima dojke. 2010; 35-48.
9. **Bošković L**, Hrepić D, Viculin J, Boban M, Boraska-Jelavić T, Vrdoljak E. Nivolumab u liječenju nemikrocelularnog karcinoma pluća - iskustva Klinike za onkologiju KBC Split. HOK, 2018.
10. **Bošković L**, Hrepić D, Omrčen T, Ledina D, Vrdoljak E. The treatment with nivolumab in advanced renal cancer patients – experience at the Clinic of Oncology, University Hospital Split. Knjiga sažetaka. CEOC 2018.
11. **Bošković L**, Hrepić D, Viculin J, Boraska-Jelavić T, Boban M, Omrčen T, Ledina D, Vrdoljak E. Nivolumab in cinical practice: real world experience in the University Hospital Split. Knjiga sažetaka. CEOC 2018.

Sudjelovanje u pisanju medicinskih knjiga:

1. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija, Medicinska naklada Zagreb, 2013.
2. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija, Medicinska naklada Zagreb, 2018.