

# Povezanost samoprocjena rizika obolijevanja od raka dojke i stavova o primarnoj kemoprevenciji raka dojke u populaciji žena bez raka dojke

---

Grgić, Kaja

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:758586>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Kaja Grgić**

**POVEZANOST SAMOPROCJENA  
RIZIKA OBOLIJEVANJA OD RAKA  
DOJKE I STAVOVA O PRIMARNOJ  
KEMOPREVENCIJI RAKA DOJKE U  
POPULACIJI ŽENA BEZ RAKA DOJKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Kaja Grgić**

**POVEZANOST SAMOPROCJENA  
RIZIKA OBOLIJEVANJA OD RAKA  
DOJKE I STAVOVA O PRIMARNOJ  
KEMOPREVENCIJI RAKA DOJKE U  
POPULACIJI ŽENA BEZ RAKA DOJKE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

Rad je ostvaren u: Medicinski fakultet Osijek, Katedra za farmakologiju

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Martina Smolić, dr.med.

Rad ima 46 radnih listova i 11 tablica.

## **ZAHVALE**

*Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Martini Smolić, dr. med. na prihvaćanju mentorstva, vođenju i usmjeravanju tijekom pisanja diplomskog rada.*

*Zahvaljujem dr.sc. Kristini Bojanić, dr.med. koja mi je svojim znanjem i strpljenjem uvelike pomogla u pisanju diplomskog rada.*

*Zahvaljujem prijateljima, obitelji, a najviše mojoj majci na bezuvjetnoj podršci i beskrajnom strpljenju tijekom godina mojeg studiranja.*

*Zahvaljujem svima koji su mi svojim primjerom izvrsnog i odgovornog rada pokazali pravi put tijekom studiranja na Medicinskom fakultetu.*

## SADRŽAJ

|     |                                                                                    |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1   | UVOD                                                                               | 1  |
| 1.1 | Čimbenici rizika za rak dojke                                                      | 1  |
| 1.2 | Savjetovanje o riziku od raka dojke                                                | 5  |
| 1.3 | Matematički modeli procjene rizika od raka dojke                                   | 6  |
| 1.4 | Primarna prevencija raka dojke                                                     | 6  |
| 1.5 | Lijekovi za kemoprevenciju raka dojke                                              | 7  |
| 1.6 | Čimbenici koji utječu na uzimanje kemopreventivne terapije i adherenciju liječenju | 8  |
| 2   | CILJEVI ISTRAŽIVANJA                                                               | 11 |
| 3   | ISPITANICI I METODE                                                                | 12 |
| 3.1 | Ustroj studije                                                                     | 12 |
| 3.2 | Ispitanici                                                                         | 12 |
| 3.3 | Metode                                                                             | 12 |
| 3.4 | Statistička analiza                                                                | 13 |
| 4   | REZULTATI                                                                          | 14 |
| 5   | RASPRAVA                                                                           | 26 |
| 6   | ZAKLJUČAK                                                                          | 30 |
| 7   | SAŽETAK                                                                            | 31 |
| 8   | SUMMARY                                                                            | 32 |
| 9   | LITERATURA                                                                         | 33 |
| 10  | ŽIVOTOPIS                                                                          | 39 |



### 1 UVOD

Rak dojke je najčešća novodijagnosticirana zloćudna bolest kod žena (isključujući rak kože) u Republici Hrvatskoj. 2016. novodijagnosticirano je 2735 žena, što je 25 % novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti kod žena u Hrvatskoj. 2016. godine od raka dojke u Hrvatskoj umrlo je 990 žena (1).

Prema statistikama mortaliteta od raka dojke Statističkog ureda Europskih zajednica za 2015. (2) dobno standardizirana stopa mortaliteta u Hrvatskoj iznosila je 43,1/100 000, što je više od dobno standardizirane stope u EU28 koja je iznosila 32,7/100 000, pri čemu je dobno standardizirana stopa mortaliteta za žene preko 65 godina 101,3/100 000, što je izrazito više od iste stope u EU28 koja je iznosila 67,4/100 000 (2).

Zabrinjavajuć je i podatak da, unatoč Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka dojke, bolest kod čak 32,5 % žena kojima je novodijagnosticiran karcinom dojke bude u lokalno uznapredovalom stadiju ili s udaljenim metastazama (1).

#### 1.1 Čimbenici rizika za rak dojke

Čimbenici rizika za rak dojke razlikuju se prema tome može li se na njih lako utjecati ili ne, odnosno prema stupnju relativnog rizika (RR) koji nose i prema razini dokaza koji postoje o njihovom djelovanju (3). Dio čimbenika rizika povezan je sa specifičnim podtipovima raka dojke. Najviše poznatih čimbenika poznato je za HR+/luminalni tip karcinoma.(4) Starija životna dob smatra se osnovnim čimbenikom rizika, pri čemu se rizik kontinuirano povećava do 80. godine života (5).

Žene i muškarci s pozitivnom obiteljskom anamnezom raka dojke, pogotovo kod rođaka u najbližem srodstvu (roditelj, dijete, brat ili sestra), imaju povećan rizik. Taj rizik je dva puta veći kod žene s jednom ženskom srodnicom, a 3 - 4 puta veći kod žene s više od jedne ženske srodnice u prvom koljenu (6). Taj rizik je veći ako je srodnica imala rak u obje dojke ili joj je rak dijagnosticiran u ranoj dobi.

Naslijeđene mutacije u BRCA1 i BRCA2 genima zaslužne su za oko 5 % - 10 % slučajeva raka dojke kod žena, 5 % - 20 % kod muškaraca, i čak 15 % - 20 % slučajeva raka dojke kod žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom (7). U usporedbi sa ženama iz opće populacije koje imaju 10 % rizika da razviju rak dojke do 80. godine, nositeljice mutacije na BRCA1 i BRCA2 imaju rizik koji može biti do 70 % (8).

Rađanje djeteta prije 35 godine i veći broj živorođene djece povezan je s manjim rizikom od HR+ raka dojke (9). Nakon trudnoće (u trajanju od otprilike 10 godina) dolazi do prolaznog



## UVOD

povišenja rizika od HR - raka dojke. Ovo povećanje rizika izraženije je kod žena koje su starije ostvarile trudnoću (10).

Gustoća tkiva dojki oznaka je koja se koristi prilikom mamografije kako bi se opisao omjer žljezdanog i vezivnog tkiva (gusto tkivo) prema masnom tkivu (manja gustoća tkiva). Prema American College of Radiology (ACR) klasifikaciji radiolog subjektivno opisuje dojke kao A (gotovo potpuno masne), B (raspršene fibroglandularne gustoće), C (heterogeno guste) ili D (izrazito guste). Gustoća dojki pod utjecajem je genetike, ali u pravilu se smanjuje s dobi, trudnoćom, menopauzom i većom tjelesnom masom (11). Sama gustoća je čimbenik rizika za rak, ali u tkivu velike gustoće otežana je i detekcija raka što također ima negativan utjecaj (12). Poznato je da je rizik raka dojke 1,6 puta veći kod žena s gustoćom B, odnosno oko 2,3 puta veći kod žena s gustoćom C ili D (13). Od lijekova na gustoću utječu tamoksifen (smanjuje gustoću) i hormonska nadomjesna terapija (povećava gustoću) (14). Više od polovice saveznih država u SAD - u zahtjeva da nalaz mamografije uključuje informaciju o gustoći dojki. Također, dio saveznih država zahtjeva objašnjenje liječnika pacijentici kojoj je određena velika gustoća tkiva dojki na mamografiji o koristi koju bi mogla imati od dodatnog ultrazvučnog pregleda, digitalne tomosinteze ili magnetne rezonance (15). U Hrvatskoj ne postoji ovakva obaveza objašnjenja nalaza gustoće tkiva, iako se nalazi kao uobičajen dio nalaza i skrining i dijagnostičke mamografije.

Benigne bolesti dojke mogu predstavljati čimbenik rizika za razvoj raka dojke. Dije se na temelju patohistološkog nalaza biopsije u neproliferativne lezije, proliferativne lezije bez atipije, i proliferativne lezije s atipijom (stanice abnormalne veličine, broja, izgleda, uzorka rasta, ...). U neproliferativne lezije ubrajaju se fibroza i jednostavne ciste, odnosno fibrocistične promjene i umjerena hiperplazija. One nisu povezane sa značajnim rizikom od raka dojke. Proliferativne lezije bez atipije mogu biti povezane sa 1,5 do 2 puta većim rizikom u usporedbi sa ženama koje nemaju te lezije. U njih se ubrajaju duktalna hiperplazija bez atipije i fibroadenom. Proliferativne lezije s atipijom povezane su uz 4 puta veći rizik. U ovu grupu se ubrajaju atipična duktalna hiperplazija i atipična lobularna hiperplazija. Poveznica benignih bolesti dojke i raka izraženija je za HR+ rak dojke (16). DCIS, carcinoma in situ nastao iz epitela koji oblaže mliječne kanaliće, smatra se prekursorom karcinoma. Rizik pojave karcinoma kod žene kojoj je biopsijom opisan duktalni karcinom in situ je 10 puta veći nego kod žena iste dobi (17). LCIS, carcinoma in situ nastao iz epitela acinusa i terminalnih duktusa, ne smatra se prekursorom karcinoma, ali je rizik za pojavu invazivnog karcinoma kod ovih žena je 7 do 12 veći (18).

### 1.1.1 Čimbenici rizika povezani s izloženošću endogenim ili egzogenim hormonima

Brojni čimbenici rizika povezani su s cjeloživotnom izloženošću endogenim ili egzogenim hormonima (rana menarha, kasna menopauza, pretilost, uporaba hormonske kontracepcije i hormonskih preparata nakon menopauze). Smatra se da hormoni utječu na mogućnost pojave raka djelujući na proliferaciju stanica, što povećava mogućnost oštećenja na DNA, i poticanjem rasta tumorskih stanica. Kritičnim razdobljem za karcinogenezu smatra se razdoblje mladosti, od menarhe do prve trudnoće (19). Rizik za rak dojke povećava se za svaku godinu ranijeg početka menstrualnog ciklusa (za oko 5 %) odnosno svaku godinu kasnijeg početka menopauze (za oko 3 %). Ovo povećanje rizika izraženije je kod HR+ podtipa, i smatra se posljedicom dulje izloženosti spolnim hormonima (16).

Žene u postmenopauzi s visokim razinama endogenih spolnih hormona imaju dvostruko veći rizik u usporedbi sa ženama s niskim razinama hormona. Ovaj rizik povezan je uz HR+ tumore. Moguće je da su visoke razine hormona posljedica pretilosti i konzumiranja alkohola (20). Kod žena prije menopauze teže je istražiti ovu poveznicu zbog variranja razina hormona tijekom menstrualnog ciklusa, ali postoje neka istraživanja koja ukazuju na mali povećan rizik (21).

Upotreba hormonske nadomjesne terapije s kombiniranim estrogenima i gestagenima povećava rizik razvoja raka dojke. Rizik raste s produljenom uporabom, i veći je za žene koje započnu terapiju kod nastupa prvih simptoma menopauze (22). Ovaj rizik možda je povezan sa zadržavanjem veće gustoće dojki unatoč starenju (12).

Nedavna uporaba oralnih kontraceptiva također povećava rizik nastanka raka dojke. Ovo je izraženije kod žena koje su počele koristiti kontraceptive prije 20. godine života ili prije prve trudnoće (23). Rizik nestaje prestankom uporabe, i za oko 10 godina sličan je riziku žena koje nisu koristile hormonsku kontracepciju. Ova istraživanja proučavala su učinak kontracepcije s visokom dozom estrogena, čije je korištenje opalo. Učinak novijih formulacija s niskim dozama estrogena nije dovoljno istražen.

### 1.1.2 Čimbenici rizika povezani s načinom života

Oko jedne trećine slučajeva raka dojke kod postmenopauzalnih žena smatra se povezanim s čimbenicima rizika na koje se može utjecati. Primjer su pretilost, fizička inaktivnost, konzumacija alkohola i nedojenje djeteta (5).

Rizik od raka dojke u menopauzi je oko 1,5 veći kod žena prekomjerne tjelesne mase, a oko 2 puta veći kod pretilih žena nego li rizik žena s normalnim ili niskim BMI (24). Masno

## UVOD

tkivo je kod postmenopauzalnih žena glavni izvor estrogena, što je glavno objašnjenje ove poveznice. Moguće je da i visoke razine inzulina također imaju ulogu u razvoju raka (24). Pretilost je faktor rizika za dijabetes tipa II, koji je također povezan s rakom dojke u postmenopauzi (25). Pregled 40 studija pokazao je 16 % veći rizik kod žena koje su imale dijabetes tipa II neovisno o pretilosti (26). Dobivanje na tjelesnoj masi također povećava rizik pojave raka dojke u postmenopauzi. Svakih 5 kg tjelesne mase dobivene tijekom odrasle dobi povećava rizik za 11 % (27). Učinci gubitka kilograma nisu u potpunosti jasni, budući da je manja masa teže održiva. U suprotnosti ovome, pretilost ima protektivni učinak kad je u pitanju rak dojke prije menopauze. Mehanizam ovog učinka nije objašnjen, ali čini se da je smanjenje rizika izraženo samo kad je u pitanju HR+/luminal A tip raka dojke (4).

Žene koje imaju redovitu fizičku aktivnost imaju 10 % - 20 % manji rizik od žena koje su izrazito inaktivne. Ovaj učinak neovisan je o BMI - u i čini se ograničen na žene koje nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju (28). Učinak je izraženiji u slučaju vrlo intenzivne aktivnosti (29).

Poveznica konzumacije alkohola s povećanjem rizika od raka dojke je najbolje istražena od svih prehrambenih navika. Kroz brojne studije potvrđeno je povećanje rizika za 7 % - 10 % na svakih 10 g alkohola konzumirano svakodnevno (manje od jednog standardnog pića – manje od velike čaše piva, manje od čaše vina). Žene koje konzumiraju 2 - 3 alkoholna pića svaki dan imaju čak 20 % veću mogućnost obolijevanja od raka dojke u usporedbi sa ženama koje ne konzumiraju alkohol. Konzumacija alkohola prije prve trudnoće posebno jako utječe na povećanje rizika (19). Ovo se objašnjava povišenjem razina estrogena i androgena koje alkohol uzrokuje (30). Konzumacija alkohola izraženije je povezana s HR+ nego s HR - rakom dojke (30).

Dojenje djeteta dulje od 12 mjeseci povezuje se s malim smanjenjem rizika. Na svakih 12 mjeseci dojenja rizik se smanjuje za oko 4 % (31). Moguće objašnjenje je zaustavljanje menstrualnog ciklusa koje se događa tijekom dojenja i smanjuje broj menstrualnih ciklusa u cijelom životu (32). Moguće je da su u pitanju i strukturalne promjene koje se događaju u dojci nakon prestanka laktacije i dojenja (31). Učinak je izraženiji ili ograničen isključivo na trostruko negativni rak dojke (31).

Rizik od raka dojke povezan s implantatima je izrazito kontroverzna tema jer u pitanju nisu samo zdrave žene s potencijalno malim rizikom, već i žene s prethodno dijagnosticiranim rakom dojke i poznatim vrlo visokim rizikom nastanka novog karcinoma budući da se već dugi niz godina potiču rekonstruktivni zahvati nakon mastektomije kod žena kojima je dijagnosticiran i uklonjen karcinom. Trenutno niti jedna velika studija nije pronašla povećanje

## UVOD

rizika od karcinoma dojke, ali je sigurna poveznica silikonskih implantata i vrlo rijetkog anaplastičnog limfoma velikih stanica na mjestu implantata (BIALCL) (33). Potencijalni problem za žene koje imaju implantate u dojkama predstavlja ograničena korist mamografije sa standardnom projekcijom. Idealna zamjenska dijagnostička metoda je magnetna rezonanca.

### 1.2 Savjetovanje o riziku od raka dojke

Porastom pojave raka dojke u razvijenim zemljama došlo je do potrebe za učinkovitijim programima prevencije. Ovo znači postupni prelazak s organizirane sekundarne prevencije (organizirani skrining po pozivu na temelju dobi), na individualizirani pristup koji uzima u obzir čimbenike rizika i po potrebi rezultate genetskog savjetovanja.

Za većinu žena idealan trenutak za savjetovanje je odlazak na organiziranu skrining mamografiju prema pozivu (34), ali dio žena visokog rizika imao bi iznimnu dodatnu korist ranog savjetovanja. Rak dojke u ranoj dobi je agresivniji, ima lošiju prognozu i otkriva se u kasnijem stadiju od raka dojke u postmenopauzalnoj dobi (35).

Savjetovanje o riziku od raka dojke provodi se uzimanjem anamnestičkih podataka i uvrštavanjem podataka u neki od matematičkih modela procjene rizika od raka dojke. Ovi modeli ne uzimaju u obzir višestruki porast rizika povezan s nasljednim mutacijama gena i kod pažljivo odabranog vrlo malog dijela žena postoji potreba za komplementarnim genetskim savjetovanjem. Kritični anamnestički podaci u osobnoj ili najužoj obiteljskoj anamnezi koji mogu biti indikacija za genetsko savjetovanje su: rak jajnika ili jajovoda u bilo kojoj dobi, rak dojke prije 50. godine života, rak u obje dojke u bilo kojoj dobi, rak dojke i rak jajnika, rak dojke kod muškarca, trostruko negativni rak dojke, Aškenazi - židovsko podrijetlo i rak dojke u bilo kojoj dobi, više od jednog rođaka s rakom dojke, jajnika/jajovoda, prostate, gušterače ili melanomom (36). Ovi podaci uvrštavaju se u sustav davanja bodova na temelju kojeg se osobu upućuje na genetsko savjetovanje stručnjaku samo ako za to postoji opravdana sumnja. Stručnjak za genetičko testiranje na osnovu detaljnog rodoslovnog stabla bira prikladne testove.

Izračun rizika od raka na temelju matematičkih modela moguće je dopuniti radiološkim nalazom gustoće tkiva dojki, što utječe na preporuku o načinu skrininga (standardna mamografija, kompjuterizirana tomografija, ultrazvučni pregled ili magnetna rezonanca). Neke od verzija matematičkih modela koriste podatak o gustoći dojki i pri samom izračunu rizika.

### 1.3 Matematički modeli procjene rizika od raka dojke

Postoji nekoliko matematičkih modela za procjenu rizika od raka dojke temeljenih na velikim epidemiološkim studijama. Najpoznatiji je BCRAT model, poznat još i kao Gail model. Drugi modeli su Claus, Tyrer - Cuzik v6, Tyrer - Cuzik v7, BRCAPRO i BROADICEA. Ovi modeli međusobno se razlikuju po podacima koje koriste za izračun rizika. Primjeri podataka su: obiteljska povijest raka dojke u jednoj, dvije ili tri generacije, s dobi nastanka i osobinama tumora kod srodnika; reproduktivni, hormonalni i drugi čimbenici rizika; osobna povijest bolesti dojki i nalazi biopsije; rezultati genetskog testiranja. Modeli se međusobno razlikuju i po rizicima koje mogu izračunati – petogodišnji rizik, cjeloživotni rizik i rizik od DCISa.

Svaki od modela pronašao je specifičnu namjenu – davanje preporuke za učestalost pregleda, davanje preporuke za dodatan skrining s magnetnom rezonancom i davanje preporuke za kemopreventivne lijekove (36). Zbog jednostavnosti u kliničkoj praksi najprimjenjiviji je BCRAT model.

#### 1.3.1 BCRAT model

BCRAT model razvili su američki Nacionalni institut za rak (National Cancer Institute - NCI) i NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project). Pri izračunu rizika koristi podatke o dobi, dobi menarhe, dobi rođenja prvog djeteta, broju rođakinja u prvom koljenu koje su oboljele od raka dojke (majka, sestra, kći), broju prethodnih biopsija (i pozitivnih i negativnih) i podatke o nalazu biopsije (nalaz atipične hiperplazije). Ovaj model validiran je za predviđanje petogodišnjeg i cjeloživotnog rizika u žena u rasponu 35 - 90 godina u usporedbi sa ženama iste dobi kod kojih postoji prosječan rizik za obolijevanje od karcinoma dojke. Ne preporučuje se primjena Gailova modela kod žena koje u anamnezi imaju bilo invazivni bilo neinvazivni karcinom dojke. Nedostatak mu je što kod procjene rizika ne uzima u obzir ponekad izraženu obiteljsku anamnezu multigeneracijskih karcinoma dojke i/ili jajnika, prethodnu radioterapiju toraksa i ne može uključiti rizik vezan uz mutaciju BCRAT1/2 ili drugih gena vezanih uz rak dojke (37).

### 1.4 Primarna prevencija raka dojke

Primarna prevencija obuhvaća mjere koje su namijenjene sprječavanju nastanka bolesti kod zdravih osoba. Prepoznavanje žena koje su kandidati za primarnu prevenciju je vrlo teško. Žene uglavnom nemaju niti jedan poznati faktor rizika (vrlo često je to samo ženski spol i godine života), a na većinu najbitnijih čimbenika rizika nemoguće je utjecati (spol, starost,

## UVOD

prethodna dijagnoza raka dojke). Za žene s najvećim rizikom obolijevanja od raka dojke, na primjer žene sa BRCA1/BRCA2 mutacijama, postoji mogućnost kirurške intervencije – profilaktičke bilateralne mastektomije s ili bez profilaktičke ovarijalne ablacije. U visokorizičnim grupama moguće je primjeniti kemopreventivni lijek. Rizik se može u određenoj mjeri smanjiti i izbjegavanjem navika i stila života povezanih s porastom rizika od raka, na primjer značajnim povećanjem svakodnevne fizičke aktivnosti i održavanjem normalne tjelesne mase.

Profilaktička mastektomija i profilaktička ovarijalna ablacija su opcije primarne prevencije za žene s izrazito visokim rizikom od raka. Smanjenje rizika kod žena s nepoznatim BRCA statusom je do 90 %. Moguće je da je ovo smanjenje rizika manje kod žena koje su BRCA1/BRCA2 pozitivne (38). Profilaktička ovarijalna ablacija prema istraživanju na BRCA pozitivnim ženama nosi smanjenje rizika oko 50% (39).

Prema trenutnim spoznajama nije moguće u potpunosti ukloniti rizik obolijevanja od raka dojke, i stoga sekundarna prevencija i rano otkrivanje bolesti ostaju najznačajnije mjere prevencije u općoj populaciji, pogotovo među ženama niskog rizika. Za grupu žena visokog rizika iz randomiziranih kliničkih ispitivanja prepoznaju se iznimne koristi kemoprevencije.

### 1.5 Lijekovi za kemoprevenciju raka dojke

Estrogenski receptor i smanjenje učinaka estrogena su glavne mete kemopreventivnih lijekova s obzirom na to da je više od 70 % karcinoma dojke pozitivno na estrogenski receptor, i učinak ovih lijekova se očituje kao smanjenje rizika pojave ER+ karcinoma (40). Dvije velike grupe lijekova koji djeluju na smanjenje učinaka estrogena u tijelu su selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) i inhibitori aromataze (AI).

SERMovi djeluju ili kao agonisti ili antagonisti na estrogenske receptore. Tamoksifen je najpoznatiji predstavnik SERMova. U uporabi je za adjuvantno liječenje raka dojke preko 30 godina (63). S obzirom na broj pacijenata koji su koristili lijek i duljinu trajanja praćenja, tamoksifen ima najveću količinu dostupnih podataka. Svako od kliničkih istraživanja o učinku tamoksifena kao kemopreventivnog lijeka pokazalo je smanjenje rizika veće od 30 % nakon 5 godina uzimanja, ali samo na ER+ tumore. Nema značajnih učinaka na ER - tumore (41 - 44). Raloksifen pripada drugoj generaciji SERMova. Pokazao je manju efikasnost u kemoprevenciji raka dojke u usporedbi s tamoksifenom (43), ali s manjom učestalošću pojave karcinoma endometrija i tromboembolijskih komplikacija. Lijekovi tamoksifen i raloksifen unutar EU odobreni su u svrhu prevencije razvoja karcinoma dojke kod premenopausalnih žena.

## UVOD

Lijekovi raloksifen i tamoksifen imaju dio neželjenih učinaka koji su nužno vezni uz njihov terapijski učinak i pojavljuju se vrlo često ( kod  $\geq 10\%$  žena koja uzimaju lijek). Neke od ovih nuspojava veoma nalikuju simptomima menopauze: naleti crvenila uz osjećaj vrućine, vaginalno krvarenje, iscjedak iz rodnice, umor. Druge vrlo česte (kod  $\geq 10\%$  žena koja uzimaju lijek) nuspojave uključuju mučninu, zadržavanje tekućine, osip kože, povišen krvni tlak. Ovi lijekovi ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja. Vrlo ozbiljni neželjeni događaji vezani uz primjenu tamoksifena uključuju povećanje rizika za endometrijalni karcinom, tromboembolijske komplikacije (plućna embolija, duboka venska tromboza, cerebrovaskularni inzult i kataraktu. Rizik ovih neželjenih događaja veći je kod žena nakon 50. godine (45).

Kod postmenopauzalnih žena za kemoprevenciju preporučuju se inhibitori aromataze. Oni smanjuju plazmatsku koncentraciju estrogena inhibicijom aromataze, enzima koji katalizira biosintezu estrogena iz androgena. Ovime se inhibira glavni put sinteze estrogena u tijelu postmenopauzalnih žena (46). Prema kemijskoj strukturi razlikuju se steroidni i nesteroidni inhibitori aromataze. Nesteroidni inhibitori se reverzibilno vežu za aktivno mjesto enzima, ali do sada nema opaženih značajnih razlika u efikasnosti ovih lijekova. Cijeli niz istraživanja usporedio je efikasnost inhibitora aromataze i tamoksifena. Sva podupiru uporabu inhibitora aromataze umjesto tamoksifena kod postmenopauzalnih žena (47 - 49), ne samo zbog veće efikasnosti, već i zbog toga što za razliku od tamoksifena nisu povezani s izrazito ozbiljnim neželjenim učincima (karcinom endometrija, tromboembolijske komplikacije).

Ova grupa lijekova može uzrokovati sljedeće neželjene učinke: nesanicu, glavobolja, naleti crvenila uz osjećaj vrućina, mučnina, pojačano znojenje, umor, mišićno - koštana bol (kod  $\geq 10\%$  žena koja uzimaju lijek); depresija, anoreksija, omaglice, bol u abdomenu, povraćanje, osip, osteoporoza ( kod  $\geq 10\%$  žena koja uzimaju lijek). Lijekovi iz ove grupe ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja.

Trenutno postoje samo pripravci ovih ili srodnih lijekova u formi tableta, ali se istražuje mogućnost transdermalne primjene ovih lijekova na kožu dojke čime bi se utjecaj lijeka na sva ostala tkiva osim tkiva dojke sveo na minimum.

### **1.6 Čimbenici koji utječu na uzimanje kemopreventivne terapije i adherenciju liječenju**

Unatoč velikom potencijalu kemopreventivnih lijekova, uzimanje i adherencija liječenju je izuzetno niska. U SAD - u se procjenjuje da je niža od  $15\%$  (50), ali u ponekim randomiziranim kliničkim istraživanjima zabilježeno je čak do  $67\%$  (51). Do sada su

## UVOD

prepoznate brojne prepreke raširenoj uporabi kemopreventivnih lijekova: manjak znanja liječnika o ovoj uporabi SERMova i inhibitora aromataze, zabrinutost liječnika i pacijentica oko nuspojava lijekova, loša procjena vlastitog rizika obolijevanja od raka (50, 52). Ograničena količina istraživanja ispitala je sociodemografske i kliničke karakteristike povezane s uzimanjem kemopreventivne terapije među ženama visokog rizika obolijevanja od raka dojke, uključujući pacijentice s atipičnom hiperplazijom, LCISom i DCISom (53, 54).

Niz istraživanja već je proveden u cilju opisivanja povezanosti samoprocjene rizika obolijevanja od raka dojke i ponašanja vezanog uz sekundarnu prevenciju raka dojke (55), i mogu se smatrati umjereno povezanima i usporedivima i sa zainteresiranošću žena za kemopreventivne lijekove, odnosno primarnu prevenciju. Gotovo sva pokazuju da su navike odlaska na preventivne preglede, mamografiju i ultrazvučni pregled pod velikim utjecajem stavova o raku dojke, straha od bolesti i vlastitom shvaćanju mogućnosti obolijevanja od raka dojke i znanja o čimbenicima rizika, o raku dojke i mogućnostima liječenja. Vrlo bitno za vlastito razumijevanje rizika je i poznavanje osoba koje su oboljele od raka dojke, članova obitelji i prijatelja, a ne samo srodnica u prvom koljenu čiji rak dojke objektivno nosi značajno povećanje rizika (56).

Kemoprevenciju raka dojke može se pojednostavljeno pokušati opisati, kao i druga preventivna ponašanja vezana uz zdravlje *Modelom zdravstvenih uvjerenja* kojega je konstruirao psiholog Irwin M. Rosenstock. Ovaj model već je korišten pri opisu primarne i sekundarne prevencije raka dojke (55) i na jednostavan način opisuje brojne psihološke, socijalne i društvene čimbenike koji utječu na žene prilikom donošenja odluka o preventivnom ponašanju. Prema ovome modelu za postupke pojedinca bitno je:

1. procjena vlastite osjetljivosti odnosno rizika za bolest koju treba spriječiti;
2. procjena ozbiljnosti (težine) bolesti;
3. uvjerenje u uspješnost preventivne mjere i koristi od njenog provođenja;
4. procjena barijera, osobnih i iz okoline, za provođenje preventivne mjere;
5. procjena vlastite sposobnosti odnosno povjerenja u vlastite mogućnosti za provođenje preventivne mjere;
6. signal za akciju - čimbenik koji može potaknuti i poslužiti kao okidač za provođenje preventivne mjere; mogu biti unutrašnji (pojava tegobe) ili vanjski (razgovor s liječnikom ili oboljelom osobom, članak u novinama,...)
7. modificirajući faktori - individualne karakteristike koje mogu utjecati na navedene procjene ili ponašanje osobe; mogu biti demografske (uzrast, spol, razina obrazovanja,



## UVOD

vjerska pripadnost i dr.), psihosocijalne (tip ličnosti, socijalni status, vršnjački pritisak, i dr.) i strukturalne (znanje i prethodni kontakti s bolešću za koju se preduzima mjera, i dr.).

## 2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su :

1. Ispitati samoprocjenu rizika obolijevanja od raka dojke među ispitanicama
2. Usporediti samoprocjenu rizika s BCRAT modelom
3. Ispitati znanje o rizicima za nastanak raka dojke i lijekovima za primarnu kemoprevenciju raka dojke
4. Ispitati stavove o primjeni preventivne terapiji raka dojke
5. Odrediti povezanost samoprocjene rizika za obolijevanja od raka dojke sa stavovima o primjeni lijekova za primarnu kemoprevenciju raka dojke
6. Ispitati postoji li preferencija prema obliku (tableta/gel za topikalnu primjenu) u kojoj bi se lijek za prevenciju raka dojke uzimao
7. Ispitati jesu li mogući sistemski neželjeni učinci ovih lijekova razlog za odbijanje ovakve preventivne terapije

### 3 ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Studija je provedena kao presječno istraživanje.

#### 3.2 Ispitanici

Istraživanje je provedeno na 178 ispitanica nakon redovitog ultrazvučnog pregleda ili mamografije u Domu zdravlja Osijek od veljače 2019. do svibnja 2019. Kriterij isključenja ispitanica je nemogućnost izračuna rizika od raka dojke prema BCRAT statističkom modelu: osobna anamneze pozitivna na invazivni karcinom dojke, LCIS - lobularni karcinom in situ ili DCIS - duktalni karcinom in situ; pozitivan rezultat genetičkog testiranja BRCA1/BRCA2 gena; dijagnoza nasljednog sindroma povezanog s karcinomima na temelju genetičkog testiranja; prethodno liječenje radioterapijom toraksa.

Iz istraživanja je isključeno 13 ispitanica zbog nepotpunih podataka iz kojih se nije mogao izračunati BCRAT rizik, 1 ispitanica jer je prethodno liječena zbog raka dojke. Kod ispitanica dobi > 85 godina (n = 1) izračunat je samo BCRAT cjeloživotni rizik (izračun za hipotetsku dob od 90 godina). Medijan dobi uključenih 164 ispitanice je 52 godina (interkvartilnog raspona od 43 do 60 godina) u rasponu od 22 do 87 godina (Tablica 4).

#### 3.3 Metode

Ispitanice su uz pomoć istraživača ispunile upitnik od 5 cjelina.

Prvi dio upitnika ispituje samoprocjenu vlastitog rizika obolijevanja i zabrinutost zbog mogućeg obolijevanja od raka dojke. Drugi dio upitnika ispituje znanje ispitanica o čimbenicima rizika za obolijevanje od raka dojke. Treći dio upitnika ispituje anamnestičke podatke potrebne za objektivnu procjenu rizika obolijevanja od raka dojke prema BCRAT modelu i sociodemografske podatke o ispitanicama. Četvrti dio ispituje znanje o kemoprevenciji raka dojke. Peti dio upitnika ispituje stavove ispitanica o prevenciji raka dojke uzimanjem lijekova iz grupe blokatora estrogenskih receptora (SERM) i inhibitora aromataze. Ispitanice su razgovoru s ispitivačem mogu saznati osnovne značajke lijekova koji su pokazali učinkovitost u smanjenju rizika obolijevanja od raka dojke.

Ispitanicama se uzimanjem potrebnih anamnestičkih podataka utvrdio rizik obolijevanja od raka dojke koristeći se BCRAT modelom za procjenu rizika obolijevanja od raka dojke putem alata dostupnog na web stranici Nacionalnog centra za rak iz SAD - a. Ispitanice su se

## ISPITANICI I METODE

na osnovu izračunatog rizika svrstale u jednu od 2 grupe rizika – grupa prosječnog rizika i grupa visokog rizika. Nakon toga je taj podatak uspoređen sa samoprocjenom rizika svake ispitanice. Grupa žena visokog rizika definirana je s BCRAT rizikom za rak dojke u sljedećih 5 godina  $> 1,7\%$  ( $n = 47$ ), grupa žena s prosječnim rizikom definirana je sa BCRAT rizikom za rak dojke u sljedećih 5 godina  $\leq 1,7\%$  ( $n = 117$ ).

BCRAT petogodišnja procjena rizika i odgovori na pitanje o samoprocjeni rizika od raka dojke u 5 godina korišteni su za određivanje točnosti samoprocjene rizika.

Samoprocjena apsolutnog rizika definirana je kao točna ( $n = 110$ ) ako je ispitanica s BCRAT rizikom za rak dojke u sljedećih 5 godina  $\leq 1,7\%$  odgovorila sa „jako malen“, „malen“ ili „prosječan“, odnosno ako je ispitanica s BCRAT rizikom za rak dojke u sljedećih 5 godina  $> 1,7\%$  odgovorila sa „velik“ ili „jako velik“.

Samoprocjena apsolutnog rizika definirana je kao podcijenjena („underestimate“,  $n = 37$ ) ako je ispitanica s BCRAT rizikom za rak dojke u sljedećih 5 godina  $> 1,7\%$  odgovorila sa „jako malen“, „malen“ ili „prosječan“.

Samoprocjena apsolutnog rizika definirana je kao precijenjena („overestimate“,  $n = 13$ ) ako je ispitanica sa BCRAT rizikom za rak dojke u sljedećih 5 godina  $\leq 1,7\%$  odgovorila sa „velik“ ili „jako velik“.

### 3.4 Statistička analiza

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi - kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann - Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli u slučaju 3 i više skupina testirane su analizom varijance (ANOVA), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal - Wallisovim testom. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije  $r$ , a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha}=0,05$ . Za statističku analizu korišten je MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).

## REZULTATI

### 4 REZULTATI

U grupi žena prosječnog rizika za rak dojke (Tablica 1.), većina žena je dala točnu samoprocjenu svojeg rizika (89 %), dok je u grupi žena visokog rizika većina žena svoj rizik precijenila svoj rizik netočno manjim (80 %), što je značajna razlika u odnosu na druge grupe žena (hi - kvadrat test,  $P < 0,001$ ).

Pri procjeni relativnog rizika u usporedbi sa ženama iste dobi (Tablica 1.), žene prosječnog rizika također su značajno češće dale točnu samoprocjenu relativnog rizika (84 %), dok su žene visokog rizika u 76 % slučajeva podcijenile svoj relativni rizik (hi - kvadrat test,  $P < 0,001$ ).

Zabrinjavajućih 35 % žena iz grupe izračunatog visokog rizika svoj rizik samoprocijenilo je izrazito drugačije, kao malen rizik, odnosno svoj rizik u usporedbi sa ženama iste dobi kao manji (22 %).

Tablica 1. Usporedba samoprocjene apsolutnog i relativnog rizika od raka dojke kod ispitanica kojima je izračunat rizik od raka dojke prema BCRAT modelu

| Karakteristika                                    | Prosječni rizik<br>(n=117) | Visoki rizik<br>(n=47) | Ukupno<br>(n=164) | P*      |
|---------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|---------|
|                                                   | n (%)                      | n (%)                  | n (%)             |         |
| <b>Samoprocjena apsolutnog rizika za 5 godina</b> |                            |                        |                   |         |
| Malen rizik                                       | 50 (44)                    | 16 (35)                | 66 (41)           | 0,32    |
| Prosječan rizik                                   | 51 (45)                    | 21 (46)                | 72 (45)           |         |
| Velik rizik                                       | 13 (11)                    | 9 (20)                 | 22 (14)           |         |
| Procjena točna                                    | 101 (89)                   | 9 (20)                 | 110 (69)          | < 0,001 |
| Podcijenile rizik                                 | -                          | 37 (80)                | 37 (23)           |         |
| Precijenile rizik                                 | 13 (11)                    | -                      | 13 (8)            |         |
| <b>Samoprocjena relativnog rizika za 5 godina</b> |                            |                        |                   |         |
| Manji rizik                                       | 37 (33)                    | 10 (22)                | 47 (30)           | 0,28    |
| Isti rizik                                        | 58 (51)                    | 25 (54)                | 83 (52)           |         |
| Veći rizik                                        | 18 (16)                    | 11 (24)                | 29 (18)           |         |
| Procjena točna                                    | 95 (84)                    | 11 (24)                | 106 (67)          | < 0,001 |
| Podcijenile rizik                                 | -                          | 35 (76)                | 35 (22)           |         |
| Precijenile rizik                                 | 18 (16)                    | -                      | 18 (11)           |         |

\* $\chi^2$  test

## REZULTATI

Uzorak ispitanica anketiranih u studiji ima niži BCRAT rizik u odnosu na rizik ove grupe žena očekivan na temelju dobi ispitanica prema BCRAT modelu (Tablica 2.).

Tablica 2. Usporedba izračunatog petogodišnjeg i cjeloživotnog apsolutnog rizika ispitanica u studiji i prosječnog rizika žena iste dobi

|                                     | Medijan (interkvartilni raspon) |                                 |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                                     | Ispitanice (n=164)              | Rizik žena istih godina (n=164) |
| <b>Apsolutni rizik za 5 godina</b>  | 1,17 (0,83 - 1,79)              | 1,37 (0,81 - 1,78)              |
| <b>Cjeloživotni apsolutni rizik</b> | 9,65 (7,84 - 12,84)             | 10,79 (9,09 - 12,11)            |

Ispitanice iz grupe precijenjenog rizika (Tablica 3.) dale su netočno veću procjenu i za vlastiti rizik obolijevanja od raka dojke u sljedećih 5 godina (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ), i za vlastiti rizik obolijevanja u cijelom životu (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ), i za rizik u usporedbi sa ženama iste dobi u sljedećih 5 godina (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ), i za rizik u usporedbu sa ženama iste dobi za cijeli život (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ). Ipak, ove ispitanice nisu bile značajno više zabrinute zbog mogućeg obolijevanja od raka dojke u usporedbi s ostalim ispitanicama.

Zabrinutost ispitanica zbog obolijevanja od raka dojke slična je u svim grupama ispitanica, s medijanom 3, koji odgovara odgovoru „malo sam zabrinuta da ću oboljeti od raka dojke“ (Tablica 3.). Samoprocjene grupe žena koje su podcijenile svoj rizik u odnosu na izračunati nisu se značajno razlikovale u odnosu na ostale ispitanice.

## REZULTATI

Tablica 3. Usporedba samoprocjene rizika kod ispitanica točnog, podcijenjenog i precijenjenog rizika od raka dojke

|                                                                             | Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na točnost samoprocjene |                   |                   |              |        |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------|
|                                                                             | Procjena točna                                                   | Podcijenile rizik | Precijenile rizik | Ukupno       | P*     |
| <b>Moj rizik obolijevanja od raka dojke</b>                                 |                                                                  |                   |                   |              |        |
| u sljedećih 5 godina                                                        | 3 (1,75 - 3)                                                     | 3 (1,5 - 3)       | 4 (4 - 4)         | 3 (2 - 3)    | <0,001 |
| u cijelom životu                                                            | 3 (2 - 3)                                                        | 3 (1,25 - 3)      | 4 (4 - 4,5)       | 3 (2 - 3)    | <0,001 |
| <b>Moj rizik obolijevanja od raka dojke u usporedbi sa ženama iste dobi</b> |                                                                  |                   |                   |              |        |
| u sljedećih 5 godina                                                        | 3 (2 - 3)                                                        | 3 (2 - 3)         | 4 (4 - 4)         | 3 (2 - 3)    | <0,001 |
| u cijelom životu                                                            | 3 (2 - 3)                                                        | 3 (2 - 3)         | 4 (4 - 4,5)       | 3 (2 - 3)    | <0,001 |
| <b>Zabrinuta sam da ću oboljeti od raka dojke</b>                           |                                                                  |                   |                   |              |        |
| u sljedećih 5 godina                                                        | 3 (2 - 3)                                                        | 3 (1,5 - 3,5)     | 4 (2 - 4)         | 3 (2 - 3,75) | 0,36   |
| u cijelom životu                                                            | 3 (2 - 4)                                                        | 3 (1,25 - 4)      | 4 (2,25 - 4,75)   | 3 (2 - 4)    | 0,39   |

\*Kruskal Wallis test

Ispitanice koje su precijenile svoj rizik ( Tablica 4.) značajno češće imaju srodnika, osim srodnica u prvom koljenu, koji je imao/imala rak dojke (hi - kvadrat test, P = 0,006 ).

Ispitanice iz grupe podcijenjenog rizika značajno su starije (Kruskal Wallis test, P < 0,001 ) i značajno manje imaju aktivan menstrualni ciklus i mjesečnice (hi - kvadrat test, P = 0,001). Ispitanice koje su dale netočno manju procjenu rizika također značajno češće uzimaju svakodnevnu terapiju za kroničnu bolest (hi - kvadrat test, P = 0,01 ).

## REZULTATI

Tablica 4. Usporedba demografskih i epidemioloških podataka ispitanica iz grupa točne, precijenjene i podcijenjene samoprocjene rizika od raka

|                                                                                                                                 | Broj (%) u odnosu na točnost samoprocjene |                          |                          |                | P*                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|------------------------------|
|                                                                                                                                 | Procjena točna (n=110)                    | Podcijenile rizik (n=37) | Precijenile rizik (n=13) | Ukupno (n=164) |                              |
| <b>Dob ispitanica</b> (Medijan (25 % - 75 %))                                                                                   | 47,5 (41 - 58)                            | 64 (54 - 68)             | 43 (36 - 57)             | 52 (43 - 60)   | <b>&lt;0,001<sup>†</sup></b> |
| <b>Broj djece</b> (Medijan (25 % - 75 %))                                                                                       | 2 (1 - 2)                                 | 1 (1 - 2)                | 2 (1,75 - 2)             | 2 (1 - 2)      | 0,31 <sup>†</sup>            |
| <b>Razina obrazovanja</b>                                                                                                       |                                           |                          |                          |                |                              |
| NK, PK, NSS (niža stručna sprema)                                                                                               | 9 (8)                                     | 3 (8)                    | 2 (15)                   | 14 (9)         | 0,47                         |
| KV, SSS (srednja stručna sprema, 3 - godišnja ili 4 –godišnja srednja škola)                                                    | 63 (57)                                   | 26 (70)                  | 4 (31)                   | 95 (58)        |                              |
| VŠS (viša stručna sprema); bacc. (sveučilišni prvostupnik)                                                                      | 10 (9)                                    | 1 (3)                    | 2 (15)                   | 13 (8)         |                              |
| VSS (visoka stručna sprema); mag. (magistar struke)                                                                             | 27 (25)                                   | 7 (19)                   | 5 (39)                   | 41 (25)        |                              |
| mr.sc. (magistar znanosti)                                                                                                      | 0                                         | 0 (0)                    | 0 (0)                    | 0 (0)          |                              |
| dr.sc. (doktor znanosti)                                                                                                        | 1 (1)                                     | 0 (0)                    | 0 (0)                    | 1 (1)          |                              |
| <b>Radni status</b>                                                                                                             |                                           |                          |                          |                |                              |
| Učenica                                                                                                                         | 1 (1)                                     | 0 (0)                    | 0 (0)                    | 1 (1)          | 0,17                         |
| Studentica                                                                                                                      | 2 (1)                                     | 0 (0)                    | 0 (0)                    | 2 (1)          |                              |
| Zaposlena u privatnom sektoru                                                                                                   | 24 (22)                                   | 5 (14)                   | 2 (15)                   | 32 (20)        |                              |
| Zaposlena u državnom sektoru                                                                                                    | 44 (40)                                   | 9 (24)                   | 6 (46)                   | 60 (37)        |                              |
| Slobodna profesija                                                                                                              | 1 (1)                                     | 0 (0)                    | 0 (0)                    | 2 (1)          |                              |
| Nezaposlena                                                                                                                     | 15 (14)                                   | 3 (8)                    | 1 (8)                    | 20 (12)        |                              |
| Umirovljenica                                                                                                                   | 23 (21)                                   | 20 (54)                  | 4 (31)                   | 47 (29)        |                              |
| <b>Osoba iz moje najbliže obitelji imala je bilo koju vrstu raka</b>                                                            | 53 (48)                                   | 26 (70)                  | 8 (62)                   | 88 (54)        | 0,06                         |
| <b>Osoba iz moje obitelji, uključujući i druge osobe osim najbližih srodnike (majku, sestru, kći) imala je rak dojke</b>        | 14 (13)                                   | 12 (32)                  | 5 (39)                   | 32 (20)        | <b>0,006</b>                 |
| <b>U bliskom srodstvu sam s osobom koja je imala rak jajnika (majka, sestra, kći, teta</b>                                      | 11 (10)                                   | 4 (11)                   | 0 (0)                    | 15 (9)         | 0,48                         |
| <b>Imam aktivan menstrualni ciklus i mjesečnice</b>                                                                             | 54 (49)                                   | 4 (11)                   | 6 (46)                   | 65 (40)        | <b>0,001</b>                 |
| <b>Boluje od neke kronične bolesti za koju svakodnevno uzimate terapiju ( u obliku tableta, lokalno ili sistemsku terapiju)</b> | 40 (36)                                   | 24 (65)                  | 5 (39)                   | 72 (44)        | <b>0,01</b>                  |
| <b>Puši cigarete</b>                                                                                                            | 30 (28)                                   | 9 (24)                   | 4 (31)                   | 44 (27)        | 0,89                         |
| <b>Redovito konzumira alkoholna pića (ekvivalent je 2 dcl alkoholnog pića na dan)</b>                                           | 2 (2)                                     | 0 (0)                    | 0 (0)                    | 2 (1)          | 0,63                         |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Kruskal Wallis test



## REZULTATI

Od svih čimbenika rizika, ispitanicama u svim grupa, najpoznatiji čimbenik rizika je blisko srodstvo u prvom koljenu s osobom koja je imala rak dojke (majka, sestra, kći, baka) (Tablica 5.). U poznavanju ostalih čimbenika rizika nije bilo značajnih razlika među grupama ispitanica. Žene koje daju točnu samoprocjenu vlastitog rizika ne razlikuju se značajno u poznavanju pojedinačnih čimbenika rizika od ostalih ispitanica. Najmanje ispitanica prepoznaje ranu dob prve mjesečnice (22 %) i kasni ulazak u menopauzu (23 %) kao čimbenike rizika za rak dojke (Tablica 5.).

Tablica 5. Usporedba broja točno prepoznatih čimbenika rizika ispitanica iz grupa točne, precijenjene i podcijenjene samoprocjene rizika od raka

|                                                                                                                                              | Broj (%) točnih odgovora u odnosu na točnost samoprocjene |                          |                          |                |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|---------------|
|                                                                                                                                              | Procjena točna (n=110)                                    | Podcijenile rizik (n=37) | Precijenile rizik (n=13) | Ukupno (n=164) | P*            |
| Rastuća životna dob                                                                                                                          | 62 (57)                                                   | 15 (42)                  | 10 (77)                  | 88 (55)        | 0,07          |
| Rana dob prve mjesečnice                                                                                                                     | 25 (23)                                                   | 7 (19)                   | 3 (23)                   | 35 (22)        | 0,90          |
| Kasni ulazak u menopauzu                                                                                                                     | 28 (26)                                                   | 5 (14)                   | 4 (31)                   | 37 (23)        | 0,31          |
| Nerađanje djeteta                                                                                                                            | 40 (36)                                                   | 8 (23)                   | 6 (46)                   | 56 (35)        | 0,22          |
| Starija dob žene kod rođenja prvog djeteta                                                                                                   | 34 (31)                                                   | 10 (29)                  | 3 (23)                   | 48 (31)        | 0,82          |
| Blisko srodstvo s osobom koja je imala rak dojke (majka, sestra, kći, baka)                                                                  | 94 (87)                                                   | 31 (86)                  | 12 (92)                  | 140 (88)       | > <b>0,99</b> |
| Biopsijom dokazan brzi rast promijenjenih stanica (atipična hiperplazija, neinvazivni rak - DCIS, LCIS atipična duktalna hiperplazija - ADH) | 77 (72)                                                   | 25 (71)                  | 6 (46)                   | 108 (69)       | 0,16          |
| Nasljedna mutacija gena BRCA1/BRCA2 gen                                                                                                      | 77 (75)                                                   | 25 (86)                  | 9 (75)                   | 112 (77)       | 0,43          |
| Uzimanje hormonske nadomjesne terapije nakon menopauze                                                                                       | 69 (64)                                                   | 25 (69)                  | 8 (62)                   | 104 (65)       | 0,80          |
| Često konzumiranje alkohola                                                                                                                  | 63 (58)                                                   | 15 (42)                  | 4 (31)                   | 84 (53)        | 0,06          |
| Prekomjerna tjelesna masa                                                                                                                    | 54 (50)                                                   | 17 (47)                  | 2 (15)                   | 74 (47)        | 0,06          |
| Dojenje svakog djeteta dugačko razdoblje ( ukupno 12 mjeseci i dulje)                                                                        | 54 (50)                                                   | 19 (53)                  | 4 (31)                   | 78 (49)        | 0,38          |
| Redovita fizička aktivnost i aktivan život, hodanje, vožnja biciklom                                                                         | 76 (70)                                                   | 20 (56)                  | 7 (58)                   | 105 (66)       | 0,26          |
| Korištenje antiperspiranata                                                                                                                  | 63 (58)                                                   | 23 (64)                  | 8 (62)                   | 96 (60)        | 0,80          |
| Estetska operacija dojke i implantati u dojci                                                                                                | 37 (36)                                                   | 11 (34)                  | 6 (50)                   | 54 (36)        | 0,76          |
| Rastuća gustoća dojki                                                                                                                        | 40 (47)                                                   | 13 (43)                  | 6 (60)                   | 60 (47)        | 0,07          |

\* $\chi^2$  test

## REZULTATI

Izrazito malo ispitanica iz ukupnog uzorka prepoznaje naziv lijekova za kemoprevenciju (Tablica 6.). Najbolje je prepoznavanje naziva lijeka koji je najdulje u uporabi, tamoksifena.

Tablica 6. Prepoznavanje pojma kemoprevencije i lijekova za kemoprevenciju u cjelokupnom uzorku ispitanica

| Broj (%) ispitanica (n=164)                                                        |                    |                |                                  |                                    |                                           |        |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|--------|
|                                                                                    | Uopće se ne slažem | Ne slažem se   | Niti se slažem niti se ne slažem | Slažem se                          | U potpunosti se slažem                    | Ukupno |
| Prethodno sam čula za mogućnost sprječavanja nastanka raka uzimanjem lijekova      | 64 (40)            | 21 (13)        | 50 (31)                          | 16 (10)                            | 10 (6.2)                                  | 161    |
|                                                                                    | Nikada nisam čula  | Možda sam čula | Prepoznajem samo naziv lijeka    | Prepoznajem naziv i namjenu lijeka | Da prepoznajem naziv, namjenu i nuspojave |        |
| Jeste li ikada čuli za lijek tamoksifen (Nolvadex) ?                               | 139 (85)           | 10 (6)         | 5 (3)                            | 2 (1)                              | 7 (4)                                     | 163    |
| Jeste li ikada čuli za lijek raloksifen (Evista)?                                  | 143 (89)           | 5 (3)          | 2 (1)                            | 2 (1)                              | 9 (6)                                     | 161    |
| Jeste li ikada čuli za lijek eksemestan (Aromasin, Etadron, Exedra, Peramit)?      | 144 (89)           | 5 (3)          | 4 (3)                            | 3 (2)                              | 5 (3)                                     | 161    |
| Jeste li ikada čuli za lijek anastrozol (Anastris, Astralis, Strazolan, Arimidex)? | 144 (89)           | 4 (3)          | 5 (3)                            | 1 (0)                              | 7 (4)                                     | 161    |
| Jeste li ikada čuli za lijek letrozol (Siletris, Femara, Avomit, Letrilan)?        | 145 (90)           | 5 (3)          | 4 (3)                            | 1 (0)                              | 6 (4)                                     | 161    |

Ispitanice koje su podcijenile vlastiti rizik uzimaju značajno više tableta u svakodnevnoj terapiji (Kruskal Wallis test,  $P = 0,004$ ) (Tablica 7.). Medijan odgovora o poznavanju mogućnosti kemoprevencije raka je izrazito nizak (odgovara odgovoru 2 - Ne slažem se da sam prethodno čula za mogućnost prevencije raka lijekovima) (Tablica 7.).

## REZULTATI

Tablica 7. Usporedba medijana, minimuma i maksimuma broja svakodnevnih lijekova iz grupa točne, precijenjene i podcijenjene samoprocjene rizika od raka

|                                                                          | Medijan (minimum - maksimum) u odnosu na točnost samoprocjene |                   |                   |           |              |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|--------------|
|                                                                          | Procjena točna                                                | Podcijenile rizik | Precijenile rizik | Ukupno    | P*           |
| Koliko lijekova uzimate redovito koje Vam je prepisao liječnik           | 0 (0 - 4)                                                     | 2 (0 - 4)         | 0 (0 - 4)         | 1 (0 - 4) | <b>0,004</b> |
| Koliko lijekova uzimate redovito koji su dostupni u ljekarni bez recepta | 0 (0 - 4)                                                     | 0 (0 - 4)         | 0 (0 - 3)         | 0 (0 - 4) | 0,07         |

\*Kruskal Wallis test

Ispitanice koje su podcijenile rizik značajno manje prepoznaju naziv i uporabu lijeka raloksifena (Kruskal Wallis test,  $P = 0,004$ ). Medijan odgovora o poznavanju naziva, uporabe i neželjenih učinaka lijekova za kemoprevenciju u svim grupama i za sve lijekove je bio izrazito nizak (odgovara odgovoru 1 - NE, nikada nisam čula za ovaj lijek) (Tablica 8.).

Tablica 8. Usporedba medijana, minimuma i maksimuma prepoznavanja lijekova za kemoprevenciju ispitanica iz grupa točne, precijenjene i podcijenjene samoprocjene rizika

|                                                                                    | Medijan (minimum - maksimum) u odnosu na točnost samoprocjene |                   |                   |           |             |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|
|                                                                                    | Procjena točna                                                | Podcijenile rizik | Precijenile rizik | Ukupno    | P*          |
| Prethodno sam čula za mogućnost sprječavanja nastanka raka uzimanjem lijekova      | 1 (1 - 5)                                                     | 2 (1 - 5)         | 1 (1 - 5)         | 2 (1 - 5) | 0,47        |
| Jeste li ikada čuli za lijek tamoksifen (Nolvadex) ?                               | 1 (1 - 5)                                                     | 1 (1 - 2)         | 1 (1 - 5)         | 1 (1 - 5) | 0,06        |
| Jeste li ikada čuli za lijek raloksifen (Evista)?                                  | 1 (1 - 5)                                                     | 1 (1 - 1)         | 1 (1 - 5)         | 1 (1 - 5) | <b>0,04</b> |
| Jeste li ikada čuli za lijek eksemestan (Aromasin, Etadron, Exedrol, Peramit)?     | 1 (1 - 5)                                                     | 1 (1 - 1)         | 1 (1 - 5)         | 1 (1 - 5) | 0,06        |
| Jeste li ikada čuli za lijek anastrozol (Anastris, Astralis, Strazolan, Arimidex)? | 1 (1 - 5)                                                     | 1 (1 - 2)         | 1 (1 - 5)         | 1 (1 - 5) | 0,21        |
| Jeste li ikada čuli za lijek letrozol (Siletris, Femara, Avomit, Letrilan)?        | 1 (1 - 5)                                                     | 1 (1 - 1)         | 1 (1 - 5)         | 1 (1 - 5) | 0,06        |

\*Kruskal Wallis test

Većina ispitanica je zainteresirana za uzimanje preventivne terapije za rak dojke, s oko 15 % ispitanica koje izražavaju nezainteresiranost i negativan stav prema preventivnoj terapiji (Tablica 9.). Zabilježeno je povećanje pozitivnih odgovora o uzimanju terapije u pitanju o savjetovanju liječnika o koristi i uspjehu preventivne terapije i o visokom osobnom riziku obolijevanja. Dvostruko više ispitanica (porast broja odgovora „U potpunosti se slažem“ s 18 % na 41 %) pristalo bi na preventivnu terapiju u slučaju savjeta od strane liječnika o izrazito

## REZULTATI

visokom riziku od raka dojke (Tablica 9.). 67 % ispitanica navelo je zabrinutost oko učinaka na cijeli organizam kao razlog manje zainteresiranosti za uzimanje preventivne terapije u obliku tableta (Tablica 9.). Od čimbenika za zabrinutost i manju zainteresiranost za preventivnu terapiju u obliku gela 55 % ispitanica je izdvojilo zabrinutost oko štetnih učinaka na organe u neposrednoj blizini dojki (pluća, srce, ...).

## REZULTATI

Tablica 9. Stavovi ukupnog uzorka ispitanica o uzimanju kemopreventivnih lijekova

|                                                                                                                          | Broj (%)           |              |                                  |           |                        |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------|----------------------------------|-----------|------------------------|--------|
|                                                                                                                          | Uopće se ne slažem | Ne slažem se | Niti se slažem niti se ne slažem | Slažem se | U potpunosti se slažem | Ukupno |
| <b>Lijek za sprječavanje nastanka raka dojke</b>                                                                         |                    |              |                                  |           |                        |        |
| Na preporuku liječnika uzimala bih lijek                                                                                 | 19 (12)            | 14 (9)       | 48 (30)                          | 49 (31)   | 28 (18)                | 158    |
| Uzimala bih lijek bez obzira na moguće nuspojave                                                                         | 42 (27)            | 41 (26)      | 38 (24)                          | 25 (16)   | 11 (7)                 | 157    |
| Uzimala bih lijek ako mi liječnik predoči jasne dokaze o smanjenju mogućnosti obolijevanja od raka                       | 14 (9)             | 10 (6)       | 32 (20)                          | 66 (42)   | 36 (23)                | 158    |
| Uzimala bih lijek u slučaju da liječnik moj rizik od raka procijeni kao izrazito visok                                   | 10 (6)             | 12 (8)       | 20 (12,5)                        | 52 (33)   | 66 (41)                | 160    |
| Ne bih nikada uzimala lijek za prevenciju raka                                                                           | 64 (41)            | 36 (23)      | 33 (21)                          | 12 (8)    | 11 (7)                 | 157    |
| <b>U uzimanju lijekova za sprječavanje nastanka raka dojke ograničavalo bi me</b>                                        |                    |              |                                  |           |                        |        |
| Problem mi je izdvajati dodatne novce za lijek, ako cijena lijeka ne bi bila u potpunosti pokrivena osnovnim osiguranjem | 29 (18)            | 28 (18)      | 43 (27)                          | 37 (23)   | 22 (14)                | 159    |
| Brinule bi me moguće nuspojave lijeka                                                                                    | 12 (8)             | 9 (6)        | 29 (18)                          | 69 (43)   | 41 (26)                | 160    |
| Brinula bi me mogućnost neplanirane trudnoće i mogući učinak lijeka na dijete                                            | 86 (55)            | 12 (8)       | 15 (10)                          | 22 (14)   | 21 (14)                | 156    |
| Teško mi je paziti da svakodnevno koristim lijek u isto vrijeme                                                          | 95 (61)            | 26 (17)      | 16 (10)                          | 15 (10)   | 5 (3)                  | 157    |
| <b>Radije bih uzimala lijek za prevenciju u obliku</b>                                                                   |                    |              |                                  |           |                        |        |
| Tableta                                                                                                                  | 28 (18)            | 22 (14)      | 29 (19)                          | 36 (23)   | 39 (25)                | 154    |
| gela koji bi mazala na kožu                                                                                              | 28 (18)            | 15 (9)       | 28 (18)                          | 42 (26)   | 46 (29)                | 159    |
| <b>U uzimanju tableta ograničavalo bi me</b>                                                                             |                    |              |                                  |           |                        |        |
| što ne volim gutati tablete                                                                                              | 59 (38)            | 22 (14)      | 33 (21)                          | 26 (17)   | 16 (10)                | 156    |
| što ne želim neželjene učinke na cijeli organizam                                                                        | 19 (12)            | 7 (4)        | 28 (17)                          | 48 (30)   | 59 (37)                | 161    |
| <b>U korištenju lijeka u formi gela koji bih mazala na kožu dojke ograničavalo bi me</b>                                 |                    |              |                                  |           |                        |        |
| Brinulo bi me mogu li nastaviti s uobičajenim aktivnostima (npr. kupanje, tjelovježba) nakon nanošenja gela              | 50 (31)            | 22 (14)      | 27 (17)                          | 44 (28)   | 16 (10)                | 159    |
| Brinulo bi me prenošenje gela na odjeći i moguće prljanje odjeće                                                         | 63 (40)            | 24 (15)      | 25 (16)                          | 34 (22)   | 12 (8)                 | 158    |
| Ne bih bila sigurna jesam li nanijela dovoljnu količinu gela                                                             | 40 (25)            | 26 (17)      | 39 (25)                          | 40 (25)   | 13 (8)                 | 158    |

## REZULTATI

|                                                                                        |            |            |            |         |         |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|---------|---------|-----|
| Brinulo bi me hoće li se promijeniti tekstura i izgled kože dojki i izgled samih dojki | 43<br>(27) | 26<br>(16) | 34<br>(22) | 36 (23) | 19 (12) | 158 |
| Brinulo bi me prenošenje gela na druge osobe, predmete ili hranu preko ruku            | 50<br>(32) | 32<br>(20) | 17<br>(11) | 35 (22) | 24 (15) | 158 |
| Brinula bi me raspodjela lijeka iz gela po ostatku tijela                              | 43<br>(27) | 26<br>(17) | 33<br>(21) | 38 (24) | 18 (11) | 158 |
| Brinuli bi me štetni učinci na organe u neposrednoj blizini dojki (pluća, srce, ...)   | 25<br>(16) | 18<br>(11) | 28<br>(18) | 39 (24) | 50 (31) | 160 |

Ispitanice iz grupe precijenjenog rizika značajno manje su zabrinute zbog mogućih nuspojava lijekova za kemoprevenciju (Kruskal Wallis test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 10.).

Ispitanice iz grupe točne procjene vlastitog rizika značajno češće su zabrinute zbog mogućeg štetnog djelovanja na plod u slučaju neplanirane trudnoće (Kruskal Wallis test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 10.). Ispitanice iz ove grupe manje su zainteresirane za primjenu gela na koži dojki u odnosu na druge grupe ispitanica (Kruskal Wallis test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 10.)

## REZULTATI

Tablica 10. Medijani i interkvartilne vrijednosti odgovora na pitanja o stavovima vezanim uz kemoprevenciju

|                                                                                                                          | Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na točnost samoprocjene |                   |                   |              |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------------|
|                                                                                                                          | Procjena točna                                                   | Podcijenile rizik | Precijenile rizik | Ukupno       | P*          |
| <b>Lijek za sprječavanje nastanka raka dojke</b>                                                                         |                                                                  |                   |                   |              |             |
| Na preporuku liječnika uzimala bih lijek                                                                                 | 3 (3 - 4)                                                        | 3,5 (2,75 - 5)    | 4 (2 - 4)         | 3 (3 - 4)    | 0,95        |
| Uzimala bih lijek bez obzira na moguće nuspojave                                                                         | 3 (2 - 3)                                                        | 2 (1 - 3)         | 2 (2 - 4)         | 2 (1 - 3)    | 0,61        |
| Uzimala bih lijek ako mi liječnik predoči jasne dokaze o smanjenju mogućnosti obolijevanja od raka                       | 4 (3 - 4)                                                        | 4 (3 - 5)         | 4 (3 - 5)         | 4 (3 - 4)    | 0,92        |
| Uzimala bih lijek u slučaju da liječnik moj rizik od raka procijeni kao izrazito visok                                   | 4 (3 - 5)                                                        | 4 (3 - 5)         | 5 (4 - 5)         | 4 (3 - 5)    | 0,50        |
| Ne bih nikada uzimala lijek za prevenciju raka                                                                           | 2 (1 - 3)                                                        | 2 (1 - 2)         | 2 (1 - 2)         | 2 (1 - 3)    | 0,20        |
| <b>U uzimanju lijekova za sprječavanje nastanka raka dojke ograničavalo bi me</b>                                        |                                                                  |                   |                   |              |             |
| Problem mi je izdvajati dodatne novce za lijek, ako cijena lijeka ne bi bila u potpunosti pokrivena osnovnim osiguranjem | 3 (2 - 4)                                                        | 4 (2 - 4)         | 3 (2 - 4)         | 3 (2 - 4)    | 0,46        |
| Brinule bi me moguće nuspojave lijeka                                                                                    | 4 (3 - 5)                                                        | 4 (3 - 4)         | 4 (2 - 4)         | 4 (3 - 5)    | <b>0,03</b> |
| Brinula bi me mogućnost neplanirane trudnoće i mogući učinak lijeka na dijete                                            | 2 (1 - 4)                                                        | 1 (1 - 1)         | 1 (1 - 3)         | 1 (1 - 4)    | <b>0,01</b> |
| Teško mi je paziti da svakodnevno koristim lijek u isto vrijeme                                                          | 1 (1 - 3)                                                        | 1 (1 - 1,75)      | 1 (1 - 2)         | 1 (1 - 2)    | 0,06        |
| <b>Radije bih uzimala lijek za prevenciju u obliku</b>                                                                   |                                                                  |                   |                   |              |             |
| Tableta                                                                                                                  | 3 (2 - 4)                                                        | 3,5 (2 - 4)       | 4 (2 - 4)         | 3 (2 - 4,75) | 0,99        |
| gela koji bi mazala na kožu                                                                                              | 3 (2 - 4)                                                        | 4 (4 - 5)         | 4 (3 - 4)         | 4 (2 - 5)    | <b>0,02</b> |
| <b>U uzimanju tableta ograničavalo bi me</b>                                                                             |                                                                  |                   |                   |              |             |
| što ne volim gutati tablete                                                                                              | 2 (1 - 4)                                                        | 2 (1 - 4)         | 2 (1 - 3)         | 2 (1 - 4)    | 0,88        |
| što ne želim neželjene učinke na cijeli organizam                                                                        | 4 (3 - 5)                                                        | 4 (3 - 5)         | 3 (3 - 4)         | 4 (3 - 5)    | 0,25        |
| <b>U korištenju lijeka u formi gela koji bih mazala na kožu dojke ograničavalo bi me</b>                                 |                                                                  |                   |                   |              |             |
| Brinulo bi me mogu li nastaviti s uobičajenim aktivnostima (npr. kupanje, tjelovježba) nakon nanošenja gela              | 3 (1 - 4)                                                        | 2 (1 - 4)         | 2 (1 - 4)         | 3 (1 - 4)    | 0,11        |
| Brinulo bi me prenošenje gela na odjeći i moguće prljanje odjeće                                                         | 2 (1 - 4)                                                        | 2 (1 - 3,5)       | 2 (1 - 3)         | 2 (1 - 4)    | 0,55        |
| Ne bih bila sigurna jesam li nanijela dovoljnu količinu gela                                                             | 3 (2 - 4)                                                        | 3 (1 - 4)         | 2 (2 - 4)         | 3 (1,25 - 4) | 0,64        |
| Brinulo bi me hoće li se promijeniti tekstura i izgled kože dojki i izgled samih dojki                                   | 3 (1,5 - 4)                                                      | 3 (1 - 4)         | 2 (1 - 3)         | 3 (1 - 4)    | 0,38        |
| Brinulo bi me prenošenje gela na druge osobe, predmete ili hranu preko ruku                                              | 3 (1 - 4)                                                        | 2 (1 - 4)         | 2 (1 - 4)         | 2 (1 - 4)    | 0,75        |
| Brinula bi me raspodjela lijeka iz gela po ostatku tijela                                                                | 3 (2 - 4)                                                        | 3 (1 - 3,5)       | 2 (1 - 4)         | 3 (1 - 4)    | 0,31        |
| Brinuli bi me štetni učinci na organe u neposrednoj blizini dojki (pluća, srce, ...)                                     | 4 (3 - 5)                                                        | 3 (2 - 4)         | 3 (2 - 4)         | 4 (2 - 5)    | 0,06        |

\*Kruskal Wallis test

## REZULTATI

Ispitanice koje su podcijenile rizik, imale su značajno više srodnica u prvom koljenu koje su oboljele od raka dojke u usporedbi s ostalim grupama žena (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ). Žene koje nemaju srodnica u prvom koljenu koje su oboljele od raka dojke točnije procjenjuju svoj rizik od raka dojke. (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 11.).

Tablica 11. Usporedba podataka ispitanica iz grupa točne, precijenjene i podcijenjene samoprocjene rizika od raka o ispitanicama potrebnih za BCRAT izračun rizika

| BCRAT model                                                                               | Broj (%) u odnosu na točnost samoprocjene |                          |                          |                | P*                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|------------------------------|
|                                                                                           | Procjena točna (n=110)                    | Podcijenile rizik (n=37) | Precijenile rizik (n=13) | Ukupno (n=164) |                              |
| <b>Dijagnosticiran invazivni karcinom dojke, LCIS ili DCIS</b>                            | 0                                         | 0                        | 0                        | 0              | -                            |
| <b>Liječena radioterapijom toraksa</b>                                                    | 0                                         | 0                        | 0                        | 0              | -                            |
| <b>BRCA1/2 mutacija</b>                                                                   | 0                                         | 0                        | 0                        | 0              | -                            |
| <b>Dob ispitanica (Medijan (25 % - 75 %))</b>                                             | 47,5 (41 - 58)                            | 64 (54 - 68)             | 43 (36 - 57)             | 52 (43 - 60)   | <b>&lt;0,001</b>             |
| <b>Dob prve mjesečnice</b>                                                                |                                           |                          |                          |                | 0,75 <sup>†</sup>            |
| 7 do 11                                                                                   | 20 (18)                                   | 7 (19)                   | 1/13                     | 28 (18)        |                              |
| 12 do 13                                                                                  | 62 (56)                                   | 22 (60)                  | 7/13                     | 91 (57)        |                              |
| 14 i više                                                                                 | 28 (26)                                   | 8 (22)                   | 5/13                     | 41 (26)        |                              |
| <b>Dob rođenja prvog djeteta</b>                                                          |                                           |                          |                          |                | 0,57                         |
| nemam djece                                                                               | 19 (17)                                   | 9 (24)                   | 1 (8)                    | 29 (18)        |                              |
| < 20                                                                                      | 9 (8)                                     | 3 (8)                    | 1 (8)                    | 13 (8)         |                              |
| 20 – 24                                                                                   | 37 (34)                                   | 13 (35)                  | 7 (54)                   | 60 (37)        |                              |
| 25 – 29                                                                                   | 31 (28)                                   | 6 (16)                   | 4 (31)                   | 41 (25)        |                              |
| 30 i više                                                                                 | 14 (13)                                   | 6 (16)                   | 0                        | 21 (13)        |                              |
| <b>U bliskom srodstvu sam s osobom koja je imala rak dojke (majka, sestra, kći, teta)</b> |                                           |                          |                          |                | <b>&lt;0,001<sup>†</sup></b> |
| Da, u bliskom srodstvu sam s 1 osobom koja je imala rak dojke                             | 9 (8)                                     | 15 (41)                  | 4 (31)                   | 28 (17)        |                              |
| Da, u bliskom srodstvu sam s više od 1 osobe koja je imala rak dojke                      | 4 (4)                                     | 5 (14)                   | 0                        | 9 (6)          |                              |
| Ne                                                                                        | 97 (88)                                   | 17 (46)                  | 9 (69)                   | 123 (77)       |                              |
| <b>Prethodno sam bila na biopsiji tkiva dojke</b>                                         |                                           |                          |                          |                | 0,09 <sup>†</sup>            |
| Da, prethodno sam bila na jednoj biopsiji tkiva dojke                                     | 5 (5)                                     | 7 (19)                   | 1 (8)                    | 13 (9)         |                              |
| Da, prethodno sam bila na više od jedne biopsije tkiva dojke                              | 3 (3)                                     | 1 (3)                    | 0                        | 4 (2)          |                              |
| Ne                                                                                        | 102 (93)                                  | 29 (78)                  | 12 (92)                  | 143 (89)       |                              |
| <b>Nalaz biopsije bio je pozitivan na staničnu atipiju</b>                                |                                           |                          |                          |                | 0,08 <sup>†</sup>            |
| Da                                                                                        | 1 (1)                                     | 4 (11)                   | 0                        | 5 (3)          |                              |
| Ne                                                                                        | 10 (9)                                    | 4 (11)                   | 1 (8)                    | 15 (7)         |                              |
| Nikada nisam bila na biopsiji tkiva dojke                                                 | 99 (90)                                   | 29 (78)                  | 12 (92)                  | 140 (90)       |                              |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test



### 5 RASPRAVA

Ispitanice kojima je izračunat visok rizik od raka dojke u ovom istraživanju pokazale su malu točnost samoprocjene vlastitog rizika, odnosno nisku svjesnost o vlastitom riziku. Cijeli uzorak ispitanica davao je sličnu samoprocjenu rizika od raka, bez obzira na njihov objektivno izračunati rizik.

Samoprocjena rizika oboljevanja od raka dojke kod ispitanica u ovom istraživanju značajno se razlikuju od rezultata najvećeg istraživanja samoprocjene rizika od raka dojke i usporedbe s izračunatim rizikom (57). U istraživanju Abbitana i suradnika na 11 365 žena (57) 14,3 % žena je točno procijenilo, 44,2 % precijenilo, a 13,6 % podcijenilo svoj petogodišnji rizik od raka dojke. U našem istraživanju uzorak žena je značajno drugačiji, sa 69 % točnog, 8% precijenjenog i 23 % podcijenjenog rizika. Za ove velike razlike djelomično je odgovorna različita metodologija, a djelomično različitost uzorka žena uključenih u studiju.

Na ispitanice pri samoprocjeni rizika utjecao je broj srodnica s rakom dojke. U grupi žena precijenjenog rizika u 69 % slučajeva ispitanice nemaju srodnicu u prvom koljenu (broj srodnica u prvom koljenu koristi se pri izračunu rizika i izrazito utječe na povećanje rizika od raka dojke) koja je oboljela od raka dojke, a niti jedna od žena iz ove grupe nema više od jedne srodnice s rakom dojke. Ovo je zanimljivo u usporedbi s 39 % ispitanica koje su navele srodnicu osim srodnice u prvom koljenu koja je imala rak dojke. S druge strane, u ovoj studiji, žene koje su svoj rizik podcijenile imale su veći broj srodnica u prvom koljenu od ostalih žena.

Kod žena koje su imale oboljelu srodnicu u prvom koljenu je višestruko utvrđena izrazita poveznica razmišljanja, straha i zabrinutosti zbog mogućnosti raka (58) pri čemu je najbitnija uključenost u njegovanje oboljele srodnice i bliskost s voljenom oboljelom osobom. Trenutno je nejasno kako je obiteljska povijest raka dojke povezana sa samoprocjenom rizika - prema nekim dosadašnjim istraživanjima žene koje imaju oboljele bliske srodnice u precjenjuju svoj rizik (59), druga da samoprocjenjuju svoj rizik kao malen ili da imaju vrlo različito shvaćanje svog apsolutnog i relativnog rizika zbog pozitivne obiteljske anamneze (60). S obzirom na to da su ispitanice u ovoj studiji u iznimno visokom postotku prepoznale pozitivnu obiteljsku anamnezu kao bitan čimbenik rizika, ostaje nejasno jesu li ili nisu svjesne što taj čimbenik rizika znači za njihov rizik od raka.

Ispitivanja koja uz samoprocjenu rizika ispituju i znanje o čimbenicima rizika za rak na kojem bi bile utemeljene pretpostavke o vlastitom riziku ima vrlo malo (60). Na uzorku žena u ovoj studiji nije bilo značajne povezanosti samoprocjene rizika s poznavanjem osnovnih čimbenika rizika za rak, pri čemu se istaknulo samo poznavanje rizika vezanog uz pozitivnu

## RASPRAVA

obiteljsku anamnezu. Ovo je vrlo slično rezultatima dosadašnjih ispitivanja povezanosti znanja o čimbenicima rizika i vlastite procjene rizika koja su zaključila da samoprocjena vlastitog rizika nije povezana sa znanjem o čimbenicima rizika (61).

Većina ispitanica u ovoj studiji izrazito je zainteresirana za kemoprevenciju. Nema zabilježene povezanosti točnosti samoprocjene vlastitog rizika sa zainteresiranošću za kemoprevenciju.

Dosadašnja istraživanja upućuju na visoku povezanost točne samoprocjene vlastitog rizika obolijevanja od raka dojke sa spremnošću na uzimanje kemopreventivnih lijekova i kasnijom adherencijom terapiji, pri čemu su najbitnije studije usmjerene na ciljnu populaciju žena kojima je procijenjen visok rizik. U studiji Bobera i suradnika (62), 37 žena (29 % ) od 129 odlučilo se na preventivno uzimanje tamoksifena, i sve od njih pri samoprocjeni svrstale su se u grupu visokog rizika. Bober i suradnici također su prijavili da je 35 žena (27 % ) pristalo na sudjelovanje u randomiziranom kliničkom istraživanju koje je uspoređivalo dva lijeka za kemoprevenciju (tamoksifen i raloksifen), 31 žena (24 %) odlučila se protiv uzimanja kemopreventivne terapije, a 26 žena (20 %) nije donijelo nikakvu odluku. Grupe tih žena procijenile su svoj rizik manjim u odnosu na grupu koja se odlučila za uzimanje kemopreventivne terapije, iako su za kliničko ispitivanje izabrane samo žene kojima je izračunat visok rizik.

Spector i suradnici (63) zaključili su da je ponašanje vođeno više samoprocjenom rizika nego stvarnim rizikom. Od 32 žene koje su sudjelovale, 5 (16 %) prijavilo je nisku samoprocjenu rizika, iako zapravo pripadaju grupi visokog rizika. Niti jedna od ovih žena nije pristala na kemopreventivnu terapiju. Većina žena u ovoj studiji imala je povišenu samoprocjenu rizika, a 8 (30 %) žena imale su promjene povezane s uzimanjem nadomjesne terapije hormonima. 4 žene su prestale uzimati nadomjesnu terapiju, a 4 su započele kemopreventivno liječenje.

Svjesnost o osobnom riziku tek je jedan od faktora koji utječu na informiranu odluku o kemoprevenciji (51). Holmberg i suradnici u studiji Study of tamoxifen and raloxifen (STAR) zabilježili su bitnost osobnog iskustva pri odluci, dok je vrlo malo žena spomenulo procjenu vlastitog rizika kao bitan čimbenik pri odluci. (51) Trivedi i suradnici navodi osobne razloge kao bitne pri odluci o kemopreventivnoj terapiji, npr. Želja da se „osjećam bolje“ i da „budem tu za svoju obitelj“ (64, 65) Ovo sugerira kako je odluka o kemoprevenciji izbor koji se ne temelji samo na brojkama o riziku, čak i među ženama visokog rizika koje bi imale najviše koristi od terapije (65).

## RASPRAVA

Na pitanja o zainteresiranosti za kemoprevenciju u zadnjem dijelu upitnika u ovom istraživanju izrazito je povećanje pozitivnih odgovora u slučaju savjetovanja liječnika o kemoprevenciji, odnosno savjetu liječnika nakon izračunatog visokom rizika za pacijenticu.

Smatra se da je savjet liječnika od iznimne važnosti pri odluci o preventivnoj terapiji (53) i da manjak znanja o kemoprevenciji raka dojke među obiteljskim liječnicima djelomično kriv za nisku prihvaćenost kemoprevencije (52). U studiji Trivedi i suradnika (65) 565 pacijentica vrlo visokog rizika, s dijagnozom atipične hiperplazije epitela, DCISom ili LCISom, koje su bile upućene kliničkom onkologu na konzultaciju pristale su na kemopreventivnu terapiju u čak 67 % slučajeva. 1154 pacijentice koje je savjetovao liječnik obiteljske medicine pristale su na terapiju u samo 11 % slučajeva. U ovoj studiji 49,3 % pacijentica procijenilo je svoj rizik kao „umjereno“ ili „jako“ visok. 52,2 % smatralo je da je njihov rizik obolijevanja od raka dojke mnogo veći od žena iste dobi. Bober i suradnici (62) također su zabilježili da su žene kojima je medicinsko osoblje (liječnik, medicinska sestra ili sl.) direktno savjetovao kemoprevenciju češće pristale na uzimanje lijekova u kliničkom ispitivanju kemoprevencije tamoksifenom.

Većina ispitanica u ovom istraživanju navelo je zabrinutost oko učinaka na cijeli organizam kao razlog manje zainteresiranosti za kemoprevenciju u obliku tableta, odnosno 55 % ispitanica zabrinutost oko štetnih učinaka na organe u neposrednoj blizini dojki za preventivnu terapiju u obliku gela.

Zabrinutost zbog nuspojava često se citira kao veliki čimbenik pri donošenju odluke o preventivnoj terapiji. Mnoge žene svrstane u grupu visokog rizika smatraju rizik od tromboembolijskog incidenta ili raka maternice značajno većim od moguće koristi tamoksifena. (66 - 68) Ova istraživanja ukazuju na potrebu za savjetovanjem o raku dojke koje bi utjecalo na samoprocjenu rizika i omogućilo informiranu odluku o uzimanju kemopreventivne terapije.

Ovo istraživanje prvo je istraživanje o čimbenicima koji utječu na zainteresiranost žena za primarnu prevenciju i kemoprevenciju raka dojke u Hrvatskoj. Ovo je također prvo istraživanje samoprocjene rizika i točnosti samoprocjene rizika u usporedbi s izračunatim rizikom u Hrvatskoj. Prevalencija čimbenika rizika za rak dojke žena u Hrvatskoj kontinuirano je istraživana kroz studije Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke „Mamma“ (69), ali bez istovremenog istraživanja znanja žena o čimbenicima rizika. Studija o čimbenicima koji utječu na ponašanja vezana uz sekundarnu prevenciju raka dojke nedavno su objavljena na području Srbije (55), a u Hrvatskoj do sada nema objavljenih istraživanja koja bi opisala čimbenike koji utječu na zainteresiranost za sekundarnu prevenciju.

Ovo istraživanje ograničeno je malim brojem ispitanica, isključivo pacijentica u ambulantom Doma zdravlja Osijek. Buduća istraživanja potrebno je provesti s većim brojem

## **RASPRAVA**

ispitanica, u većem broju ambulanti, i kao prospektivno istraživanje. Nastavak studije moguć bi bio kao istraživanje učinka edukacijske intervencije o raku dojke i mogućnostima primarne kemoprevencije.

## ZAKLJUČAK

### 6 ZAKLJUČAK

Dosadašnje spoznaje o čimbenicima koji utječu na ponašanja vezana uz prevenciju raka dojke ukazuju na važnost vlastite procjene rizika od bolesti kao čimbenika koji značajno utječu na zainteresiranost za preventivno ponašanje. Ovdje treba istaknuti i važnost stavova i znanja o bolesti i metodama prevencije kao bitne za odluku o preventivnom ponašanju, uz niz drugih kompleksnih psiholoških i socioekonomskih faktora, od kojih je u slučaju raka dojke vrlo bitan strah od bolesti. S obzirom na iznimno malu zastupljenost i znanje u ženskoj populaciji o kemoprevenciji raka dojke važno je istražiti razmišljanja žena o raku dojke i strah vezan uz bolest kako bi se informiranju žena moglo pristupiti ciljano i s razumijevanjem. Spoznaje o razmišljanjima žena o raku dojke nužno je koristiti tijekom savjetovanja da bi ono u potpunosti postiglo svoj cilj.

Zaključci ovog istraživanja su:

1. Samoprocjena rizika među ispitanicama u studiji značajno se razlikuje od izračunatih procjena prema BCRAT matematičkom modelu
2. Znanje o čimbenicima rizika za rak dojke i poznavanje pojma kemoprevencije nije se značajno razlikovalo među grupama ispitanica na temelju njihove točnosti samoprocjene rizika
3. Ispitanice u studiji imale su pozitivan stav prema kemoprevenciji bez značajne povezanosti točnosti samoprocjene vlastitog rizika sa zainteresiranošću za kemoprevenciju
4. Ispitanice u studiji bile su više zainteresirane za korištenje topikalne preventivne terapije
5. Ispitanice u studiji izdvojile su sistemske neželjene učinke lijekova za kemoprevenciju kao bitan uzrok manje zainteresiranosti za kemopreventivne lijekove

### 7 SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Cilj istraživanja bio je odrediti znanje, stavove i mišljenja o prevenciji raka dojke lijekovima nakon redovitog ultrazvučnog pregleda ili mamografije u Odjelu za radiološku dijagnostiku i mamografiju Doma Zdravlja Osijek.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** Za studiju konstruiran je upitnik od 54 pitanja i proveden na 178 ispitanica dobi 35 - 85 godina bez invazivnog karcinoma dojke. Kriteriji isključenja: anamneza invazivnog karcinoma dojke, LCIS ili DCIS; BRCA1/BRCA2 mutacija gena; dijagnoza nasljednog sindroma povezanog s karcinomima; prethodno liječenje radioterapijom toraksa.

**Rezultati:** U grupi prosječnog rizika za rak dojke, većina žena je dala točnu samoprocjenu rizika (89 %). U grupi žena visokog rizika većina je svoj rizik podcijenila (80 %) (hi - kvadrat test,  $P < 0,001$ ). Ispitanice podcijenjenog rizika starije su (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ), značajno manje ih ima menstrualni ciklus (hi - kvadrat test,  $P = 0,001$ ), više ih uzima svakodnevnu terapiju za kroničnu bolest (hi - kvadrat test,  $P = 0,01$ ) i značajno više tableta svakodnevno (Kruskal Wallis test,  $P = 0,004$ ). U poznavanju čimbenika rizika nije bilo značajnih razlika među grupama. Najpoznatiji je blisko srodstvo s osobom koja je imala rak dojke. Izrazito malo ispitanica prepoznaje naziv lijekova za kemoprevenciju. Najbolje je prepoznavanje naziva tamoksifena. Većina ispitanica zainteresirana je za uzimanje preventivne terapije, s oko 15 % ispitanica koje imaju negativan stav prema preventivnoj terapiji.

**Zaključak:** Savjetovanje žena visokog rizika od strane liječnika o mogućnosti kemoprevencije moglo bi potaknuti donošenje informirane odluke o takvoj terapiji.

**Ključne riječi:** BCRAT; Kemoprevencija; Anastrozol; Tamoksifen; Rak dojke

## SUMMARY

### 8 SUMMARY

#### **Association of Breast Cancer Risk Self assessment and Attitudes toward Primary Breast Cancer Chemoprevention among Women without Breast Cancer at the Croatian Public Health Center**

**Objectives:** The goal of this study was to assess knowledge, attitudes and opinions about breast cancer prevention medications among women without diagnosed breast cancer after attending a routine breast ultrasound or mammography at the Department of Ultrasound Diagnostics and Mammography at the Health Center Osijek.

**Study design:** A cross - sectional study.

**Participants and methods:** A 54 - item questionnaire, divided into 4 sections, was constructed for the purpose of the study. Participants reported their breast cancer 5 - year and lifetime worry and self - perceived 5 - year and lifelong risk (absolute and relative to other women of the same age) of breast cancer using a 5 - point Likert scale. Participants' breast cancer risk was estimated based on The Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT). Knowledge about breast cancer risk factors was assessed through 15 items. Knowledge of chemopreventative agents used in breast cancer, attitudes about chemoprevention, preference in the route of administration (topical/oral) and side effects worry were tested using 5 - point Likert scales through 19 items. Sociodemographic, health and lifestyle - related characteristics were assessed as well.

**Results:** Participants (n=178; n=164 after applying exclusion criteria) were divided into 3 groups based on the accuracy of their 5 - year risk self - evaluation. Perceived risk was defined as accurate (n=110) if the participant with a BCRAT 5 - year risk  $\leq 1,7\%$  self - assessed the risk as "very low", "low" or "average", or if a participant with a risk of  $>1,7\%$  answered with "high" or "very high". Underestimation group (n=37) was defined with BCRAT risk  $>1,7\%$  and answers "very low", "low" or "average". Overestimation group (n=13) was defined by BCRAT risk  $\leq 1,7\%$  and answers "high" or "very high".

**Conclusion:** Raising awareness of chemopreventive options for breast cancer risk reduction may facilitate informed decision about preventative chemotherapy utilization among women with high risk of developing breast cancer.

**Keywords:** BCRAT; Chemoprevention; Anastrozole; Tamoxifen; High - risk women

## LITERATURA

### 9 LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo RZR RH. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. godine. 2019(Bilten br. 41).
2. Eurostat EC. Eurostat. Standardised death rate by residence (hlth\_cd\_asdr2). European Union (28 countries) Luxembourg: Eurostat, European Commission.; 2019 [Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>].
3. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(4):227 - 38.
4. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol*. 2017;7:110.
5. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith - Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2016;184(12):884 - 93.
6. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1856(1):73 - 85.
7. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389 - 99.
8. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1460 - 8.
9. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast - Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. <http://dxdoiorg/101056/NEJMoa1400382>. 2014.
10. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta - analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev*. 2016;49:65 - 76.
11. Boyd NF, Martin LJ, Rommens JM, Paterson AD, Minkin S, Yaffe MJ, et al. Mammographic density: a heritable risk factor for breast cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:343 - 60.



## LITERATURA

12. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*. 2013;310(13):1353 - 68.
13. Byrne C, Ursin G, Martin CF, Peck JD, Cole EB, Zeng D, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
14. Harris HR, Tamimi RM, Willett WC, Hankinson SE, Michels KB. Body size across the life course, mammographic density, and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2011;174(8):909 - 18.
15. Bertrand KA, Scott CG, Tamimi RM, Jensen MR, Pankratz VS, Norman AD, et al. Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(5):798 - 809.
16. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):268 - 78.
17. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, Barricarte A, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1009 - 19.
18. Lopez - Garcia MA, Geyer FC, Lacroix - Triki M, Marchio C, Reis - Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010;57(2):171 - 92.
19. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(1):65 - 77.
20. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta - analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):569 - 75.
21. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer*. 2011;105(5):709 - 22.
22. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):1 - 10.

## LITERATURA

23. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol*. 2015;25(3):193 - 200.
24. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *Oncologist*. 2011;16(6):726 - 9.
25. Picon - Ruiz M, Morata - Tarifa C, Valle - Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):378 - 97.
26. Maskarinec G, Jacobs S, Park SY, Haiman CA, Setiawan VW, Wilkens LR, et al. Type II Diabetes, Obesity, and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(6):854 - 61.
27. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta - analysis. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1608 - 17.
28. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity - related cancers: a dose - response meta - analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2).
29. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boyle P, Autier P. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta - analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016;52:138 - 54.
30. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):916 - 28.
31. Faupel - Badger JM, Arcaro KF, Balkam JJ, Eliassen AH, Hassiotou F, Lebrilla CB, et al. Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute - sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(3):166 - 74.
32. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(4):907 - 33.
33. Clemens MW, Miranda RN. Coming of Age: Breast Implant - Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma After 18 Years of Investigation. *Clin Plast Surg*. 2015;42(4):605 - 13.
34. Brinton JT, Barke LD, Freivogel ME, Jackson S, O'Donnell CI, Glueck DH. Breast Cancer Risk Assessment in 64,659 Women at a Single High - Volume Mammography Clinic. *Acad Radiol*. 2012;19(1):95 - 9.
35. Lee HB, Han W. Unique Features of Young Age Breast Cancer and Its Management. *J Breast Cancer*. 2014;17(4):301 - 7.

## LITERATURA

36. Barke LD, Freivogel ME. Breast Cancer Risk Assessment Models and High - Risk Screening. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(3):457 - 74.
37. Šamija M, Rendić - Miočević Z. Čimbenici povećanog rizika za rak dojke, preventivna dijagnostika i strategija smanjenja rizika. Zbornik radova XXIV znanstvenog sastanka "Bolesti dojke" : održanog 11 09 2014 u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti. 2019.
38. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, Greenup RA, Kiluk JV, Sacchini V, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple - Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi - institutional Study. *JAMA Surg.* 2018;153(2):123 - 9.
39. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1616 - 22.
40. Chlebowski RT, Prabhaker R, Tagawa T. Breast Cancer Chemoprevention: Targeting the Estrogen Receptor. *American Journal of Hematology / Oncology®.* 2019;12(1).
41. Smith SG, Sestak I, Howell A, Forbes J, Cuzick J. Participant - Reported Symptoms and Their Effect on Long - Term Adherence in the International Breast Cancer Intervention Study I (IBIS I). *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2666 - 73.
42. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast - cancer prevention trials. *Lancet.* 2003;361(9354):296 - 300.
43. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta - analysis of individual participant data. *Lancet.* 3812013. p. 1827 - 34.
44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P - 1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371 - 88.
45. Yang Y, Pan W, Tang X, Wu S, Sun X. A meta - analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of anastrozole versus tamoxifen for breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8(29):48362 - 74.
46. Hiscox S, Davies EL, Barrett - Lee P. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Maturitas.* 2009;63(4):275 - 9.
47. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta - analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):509 - 18.

## LITERATURA

48. Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, Fini A, Massidda B, Porpiglia M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1546 - 54.
49. Goss PE, Ingle JN, Ales - Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski - Wende J, et al. Exemestane for breast - cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2381 - 91.
50. Ropka ME, Keim J, Philbrick JT. Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta - analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3090 - 5.
51. Holmberg C, Waters EA, Whitehouse K, Daly M, McCaskill - Stevens W. My lived experiences are more important than your probabilities: The role of individualized risk estimates for decision making about participation in the Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR). *Med Decis Making*. 2015;35(8):1010 - 22.
52. Ravdin PM. The lack, need, and opportunities for decision - making and informational tools to educate primary - care physicians and women about breast cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 3. United States: 2010 aacr.; 2010. p. 686 - 8.
53. Reimers LL, Sivasubramanian PS, Hershman D, Terry MB, Greenlee H, Campbell J, et al. Breast Cancer Chemoprevention among High - risk Women and those with Ductal Carcinoma In Situ. *Breast J*. 2015;21(4):377 - 86.
54. Coopey SB, Mazzola E, Buckley JM, Sharko J, Belli AK, Kim EM, et al. The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(3):627 - 33.
55. Jovicevic A, Ristic S, Mandic V, Jovicevic D, Rajovic T, Stojanovic - Rundic S, et al. Factors influencing participation in breast cancer opportunistic screening in Belgrade, Serbia. *J buon*. 2018;23(3):706 - 12.
56. Paalosalo - Harris K, Skirton H. Mixed method systematic review: the relationship between breast cancer risk perception and health - protective behaviour in women with family history of breast cancer. *J Adv Nurs*. 2017;73(4):760 - 74.
57. Abittan B, Pachtman S, Herman S, Indelicato J, Herman J. Perception of Breast Cancer Risk in Over 11,000 Patients During Routine Mammography Exam. *J Cancer Educ*. 2019.
58. Whitney CA, Dorfman CS, Shelby RA, Keefe FJ, Gandhi V, Somers TJ. Reminders of cancer risk and pain catastrophizing: relationships with cancer worry and perceived risk in women with a first - degree relative with breast cancer. *Fam Cancer*. 2019;18(1):9 - 18.

## LITERATURA

59. Unic I, Stalmeier PF, Peer PG, van Daal WA. A review on family history of breast cancer: screening and counseling proposals for women with familial (non - hereditary) breast cancer. *Patient Educ Couns.* 1997;32(1 - 2):117 - 27.
60. Audrain - McGovern J, Hughes C, Patterson F. Effecting behavior change: awareness of family history. *Am J Prev Med.* 2003;24(2):183 - 9.
61. Daly MB, Lerman CL, Ross E, Schwartz MD, Sands CB, Masny A. Gail model breast cancer risk components are poor predictors of risk perception and screening behavior. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;41(1):59 - 70.
62. Bober SL, Hoke LA, Duda RB, Regan MM, Tung NM. Decision - making about tamoxifen in women at high risk for breast cancer: clinical and psychological factors. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4951 - 7.
63. Spector D, Mishel M, Skinner CS, Deroo LA, Vanriper M, Sandler DP. Breast cancer risk perception and lifestyle behaviors among White and Black women with a family history of the disease. *Cancer Nurs.* 2009;32(4):299 - 308.
64. Trivedi MS, Coe AM, Vanegas A, Kukafka R, Crew KD. Chemoprevention uptake among women with atypical hyperplasia and lobular and ductal carcinoma in situ. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(8):434 - 41.
65. Trivedi MS, Coe AM, Vanegas A, Kukafka R, Crew KD. Chemoprevention Uptake among Women with Atypical Hyperplasia and Lobular and Ductal Carcinoma In Situ. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(8):434 - 41.
66. Taylor R, Taguchi K. Tamoxifen For Breast Cancer Chemoprevention: Low Uptake by High - Risk Women After Evaluation of a Breast Lump. *Ann Fam Med.* 2005. p. 242 - 7.
67. Salant T, Ganschow PS, Olopade OI, Lauderdale DS. "Why Take It If You Don't Have Anything?" Breast Cancer Risk Perceptions and Prevention Choices at a Public Hospital. *J Gen Intern Med.* 2006;21(7):779 - 85.
68. Port ER, Montgomery LL, Heerdt AS, Borgen PI. Patient reluctance toward tamoxifen use for breast cancer primary prevention. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(7):580 - 5.
69. Vučić K, Department for Safety and Efficacy Assessment of Medicinal Products AfMPaMD, Zagreb, Croatia, Orešić T, Oncology DoS, Tumors UHf, Center SmUH, et al. Regionalne razlike u faktorima rizika novooboljelih pacijentica od raka dojke u Hrvatskoj. *Libri Oncologici : Croatian Journal of Oncology.* 2019;46(2 - 3):47 - 54.

# ŽIVOTOPIS

## 10 ŽIVOTOPIS

### Osobne informacije:

- Ime i prezime: Kaja Grgić
- Datum i mjesto rođenja: 13. siječnja 1994., Osijek
- Adresa: Savska 35, 31000 Osijek
- Kontakt: 095 865 9504
- e - mail: kaja.grgich@gmail.com

### Obrazovanje:

- 2008. – 2012. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku
- 2012. – 2019. Medicinski fakultet Osijek, Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

### Aktivnosti:

#### Studentske prakse

- rujan 2015. Institut für Neuroanatomie, Georg - August - Universität, 37075 Göttingen (Njemačka)
- rujan 2018. Centre Hospitalier Universitaire IBN Sina de Rabat, Rabat (Maroko)

#### Studentski poslovi

- 2016. – 2018. Medical article reviewer, ComFit Europe Ltd. Petőfi Sándor utca 1 B, 9700 Szombathely (Mađarska)

#### Aktivno članstvo u udruzi studenata medicine u Republici Hrvatskoj **CroMSIC**

- Kao edukator u srednjim školama sudjelovala sam na projektima Pogled u sebe (koordinator edukacija i edukator u srednjim školama o mentalnom zdravlju), mRAK kampanja (edukacija o važnosti i načinima prevencije nastanka najčešćih karcinoma u Republici Hrvatskoj), WAD edukacije (edukacija o spolnoprenosivim bolestima i HIV - u)
- Sudjelovala sam u organizaciji SCORE/SCOPE studentskih praksi i boravka stranih studenata medicine tijekom ljetnih mjeseci

#### Demonstrature

- Katedra za farmakologiju (ak. god. 2016./17., 2017./18.)
- Katedra za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine (ak. god. 2017./18.)

#### Stipendije

## ŽIVOTOPIS

- Stipendija Osječko - baranjske županije za darovite studente (ak. god. 2017./2018.)
- Stipendija zaklade Srce grada Osijeka (ak. god. 2018./19.)
- Stipendija Erasmus+ u svrhu obavljanja stručne prakse u inozemstvu (2019./20.)

Aktivno sudjelovanje na kongresima

- 8. Studentski kongres neuroznanosti NeuRi (2018.)
- Zagreb International Student Summit (2018.)
- 15. Croatian Student Summit CROSS (2019.)
- ISABS Conference on Forensic, Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine (2019.)