Oralne nuspojave kao posljedica liječenja karcinoma dojke

Hećimović, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:080852

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Ivana Hećimović

Oralne nuspojave kao posljedica liječenja karcinoma dojke

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija 2, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić na stručnoj pomoći, iskazanom povjerenju, vodstvu, korisnim diskusijama, susretljivosti i ljubaznosti tijekom izrade diplomskog rada. Zahvaljujem svim prijateljima i prijateljicama koji su uvijek imali razumijevanje za odgađanje naših druženja tijekom ispitnih rokova. Hvala prijateljici Lei na iskrenosti i pomoći u bilo kojem trenutku. Veliko hvala mojim roditeljima i bratu koji su uvijek bili uz mene u najtežim i najljepšim trenucima te na podršci i ljubavi koju su mi pružali tijekom studiranja. Zbog njih sve teško se činilo moguće i ostvarivo. I na kraju, hvala mojem Dariju na strpljenju, bodrenju i nesebičnoj ljubavi koju mi je pružao svih ovih godina.

SADRŽAJ:

1. UVOD 5

1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA DOJKE 6
1.2. RAK DOJKE 7
1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA 7
1.2.2. ETIOLOGIJA 9
1.2.3. PATOLOGIJA I VRSTE RAKA DOJKE 12
1.2.3.1. DUKTALNI KARCINOMI 12
1.2.3.2. LOBULARNI KARCINOMI 13
1.2.3.3. MEDULARNI KARCINOM 13
1.2.3.4. KOLOIDNI (MUCINOZNI) KARCINOM 14
1.2.3.5. PAGETOVA BOLEST 14
1.2.3.6. TUBULARNI KARCINOM 14
1.2.4. SIMPTOMI 14
1.2.5. DIJAGNOSTIKA 16
1.2.6. ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI 19

2. OBRAZLOŽENJE TEME 21

3. MATERIJALI I METODE 23

4. REZULTATI I DISKUSIJA 25

4.1. LIJEČENJE 26
4.1.1. LIJEČENJE LOKALNOGA, PRIMARNO OPERABILNOG RAKA DOJKE 26
4.1.2. LIJEČENJE LOKALNOG, PRIMARNO NEOPERABILNOG RAKA DOJKE 28
4.1.3. LIJEČENJE METASTATSKOG RAKA DOJKE 28
4.2. PREGLED LIJEKOVA KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU RAKA DOJKE 29
4.3. PROGNOZA I IZLIJEČENJE 31
4.4. MOGUĆE ORALNE NUSPOJAVE LIJEČENJA RAKA DOJKE U USNOJ ŠUPLJINI 32
4.4.1. MUKOZITIS 35
4.4.1.1. SPRIJEČAVANJE I LIJEČENJE MUKOZITISA 40
4.4.2. DISGEUZIJA 42
4.4.2.1 LIJEČENJE DISGEUZIJE 45
4.4.3. KSEROSTOMIJA 45
4.4.3.1. LIJEČENJE KSEROSTOMIJE 46
4.4.4. OSTEONEKROZA 47
4.4.5. SEKUNDARNE INFEKCIJE 49
4.4.5.1. GLJIVIČNE INFEKCIJE 50
4.4.5.2. VIRUSNE INFEKCIJE 51
4.4.5.3. BAKTERIJSKE INFEKCIJE 51
4.4.5.4. KARIJES 52
4.5. ORALNA SKRB PACIJENTICA OBOLJELIH OD RAKA DOJKE 53

5. ZAKLJUČCI 55

6. LITERATURA 58

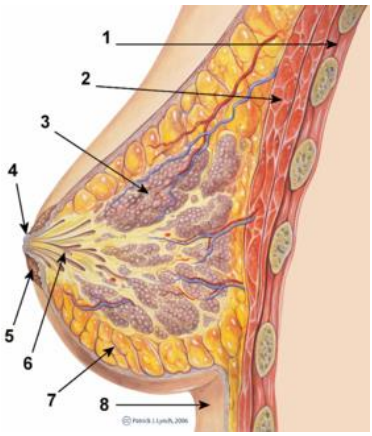
7. SAŽETAK/SUMMARY..... 63

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD 66

1. UVOD

1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA DOJKE

Dojka, *mamma,* (slika 1) prekriva veliki prsni mišić i proteže se do pazuha. Mliječna žlijezda, *glandula mammaria*, daje podlogu dojci, a građena je od 15-20 režnjeva, *lobi glandulae mammariae*, koji su međusobno odvojeni masnim tkivom. Kroz mliječne vodove, *ducti lactiferi*, mlijeko iz žlijezdanog tkiva odlazi prema bradavici, *papilla mammaria,* koja je okružena kružnim i tamnijim pigmentiranim područjem, *areola mammae* (Kovačić i Lukić, 2006).



Slika 1. Anatomija dojke: 1 - prsni koš; 2 - veliki prsni mišić; 3 - mliječne žlijezde; 4 - bradavica; 5 - areola; 6 - mliječni kanali; 7 - masno tkivo; 8 - koža
(https://hr.wikipedia.org)

Svaka dojka ima krvne i limfne žile. Te limfne žile prenose limfu između limfnih čvorova, a oni se nalaze po cijelom tijelu te su u obliku zrnatih struktura. Oni su nam itekako važni budući da filtriraju tvari u limfi te pomažu u borbi protiv infekcija i bolesti. Limfni čvorovi su smješteni u pazuhu, iznad ključne kosti i na prsima u blizini dojke (www.cancer.gov). Mreža limfnih žila dojke odvodi limfu prema limfnim čvorovima u pazuhu radi čega se rak dojke najčešće prvo proširi u limfne čvorove u području pazuha (www.onkologija.hr).
Njihov razvoj započinje u pubertetu, a potiču ga estrogeni hormoni koji se luče u mjesečnim spolnim ciklusima. U vrijeme trudnoće posteljica luči goleme količine estrogena što kao posljedica uzrokuje rast i grananje sustava kanalića dojke. Bitno je i djelovanje progesterona koji je odgovoran za konačni razvoj dojke u organ koji izlučuje mlijeko (Guyton i Hall, 2006). Estrogen i progesteron imaju inhibicijski učinak na izlučivanje mlijeka dok hormon prolaktin ima suprotan učinak tj. potiče izlučivanje mlijeka (Guyton i Hall, 2006). Oksitocin pri dojenju kroz mliječne vodove potiče izlučivanje mlijeka (Kovačić i Lukić, 2006).

1.2. RAK DOJKE

Suvremeno doba obilježava užurban način života popraćen stresom i nezdravom prehranom, što sve nažalost utječe na razvoj raznih vrsta bolesti. Jedna od njih je i rak dojke. Tijelo čovjeka sastoji se od tkiva i organa koji međusobno čine cjelinu, organizam. Oni su izgrađeni od stanica koje imaju sposobnost dijeljenja, umnožavanja te rasta koji je kontroliran. Problem nastaje kada stare stanice koje bi trebale odumrijeti to ne učine nego se nekontrolirano umnažaju i rastu te tako nakupljene počinju stvarati tkivo poput čvora, kvržice ili otekline – tumore. Oni se dijele na dobroćudne i zloćudne. Dobroćudan ili benigni tumor je onaj koji je odijeljen od tkiva koji ga okružuje, raste sporo te se lako odstranjuje. Oni ne napadaju zdrave stanice. Zloćudni ili maligni tumori rastu brže od benignih, urastaju u okolno tkivo i uništavaju zdrave stanice (http://hlpr.hr).

1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA

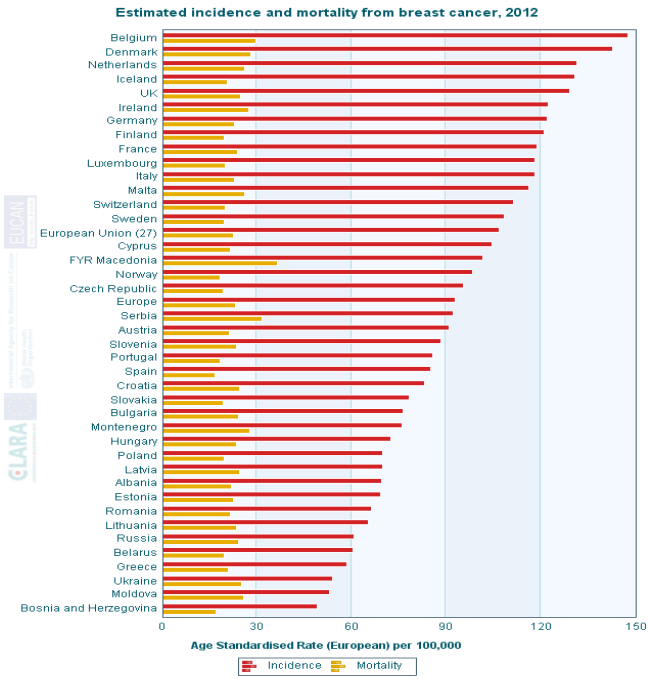
Rak dojke je najčešća vrsta raka kod žena u svijetu. Svake godine brojka novih dijagnosticiranih slučajeva raka dojke veća je od 1 700 000, a oko 500 000 oboljelih žena umre od ove zloćudne bolesti (http://hlpr.hr).

Zanimljivo je, ova vrsta raka znatno je češća u razvijenim i zemljama u razvoju, u kojima se pojavljuje kod jedne od osam žena pa tako razvijene zemlje imaju incidenciju od 60 do 100/100 000 žena, nego što je slučaj u nerazvijenim zemljama istoka, gdje je incidencija između 20 i 60/100 000 žena (Vrdoljak i sur., 2013). Međutim, treba napomenuti da, iako je najčešći, smrtnost od raka dojke u zemljama Europske Unije i u SAD-u kontinuirano pada za više od 30% posljednjih dvadesetak godina (http://hlpr.hr).

Tablica 1. Prikaz postotaka novih slučajeva, smrtnosti i 5-godišnjeg preživljavanja u Hrvatskoj i Europi (http://hlpr.hr)

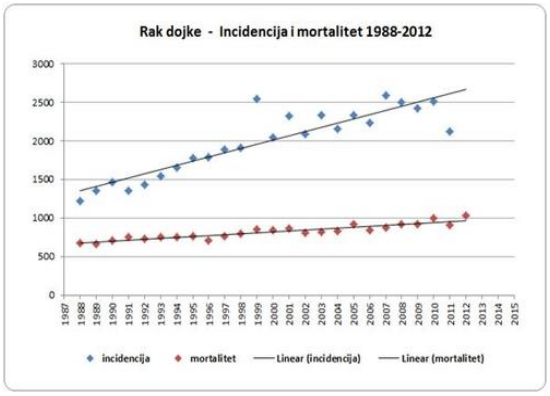
GODIŠNJE NA 100 000 STANOVNIKA		
	HRVATSKA	EUROPA
NOVIH SLUČAJEVA %	83.0	92.8
SMRTI OD RAKA DOJKE PROSJEČNO %	24.4	23.1
5-GODIŠNJE PREŽIVLJAVANJE %	82	79

U Americi jednoj od osam žena bit će dijagnosticiran rak dojke tijekom njezinog života. Svake godine se procjenjuje da će kod više od 230 000 žena u Americi biti dijagnosticiran rak dojke te da će njih 40 000 umrijeti (www.nationalbreastcancer.org). U Europi 2012. g. procijenjeno je da je incidencija raka dojke kod žena bila viša od 450 000, od čega je umrlo njih 131 000 (http://eu-cancer.iarc.fr).



Slika 2. Procjena učestalosti i smrtnosti raka dojke u europskim državama (http://eu-cancer.iarc.fr)

Od raka dojke u Republici Hrvatskoj godišnje oboli preko 2 500 žena, prema podacima iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz registra za rak. Iza ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti, rak dojke bio je treći uzrok smrti u ženskoj populaciji u 2012. godini prema posljednjim dostupnim epidemiološkim podacima. Preko 1 000 žena oboljelih od raka dojke u Hrvatskoj je umrlo u 2012. godini, što je jedna od najviših stopa smrtnosti u Europi (www.onkologija.hr).



Slika 3. Prikaz učestalosti i smrtnosti od 1988-2012.

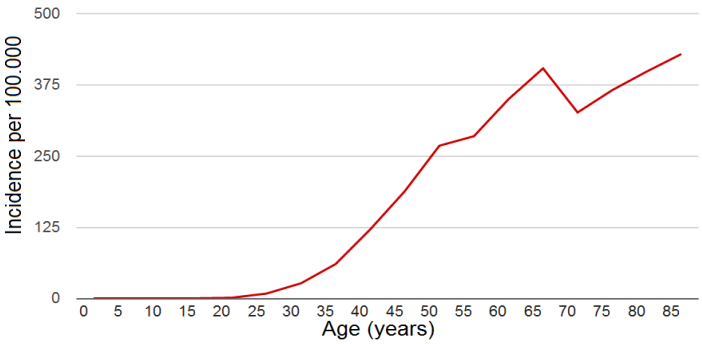
(www.onkologija.hr)

1.2.2. ETIOLOGIJA

Kao najčešća vrsta raka kod žena, radi veće uspješnosti liječenja potrebno je poduzimati mjere ranog otkrivanja raka kao i pokušati upozoriti te upoznati žene s određenim rizičnim čimbenicima koji se navode kao ključni kod nastanka i razvoja raka dojke ili ih u nekim slučajevima i izbjegavati. Iako točni etiološki čimbenici nisu u potpunosti poznati, kod onih žena koje imaju određene predispozicije za oboljenje postoji veća vjerojatnost za nastanak raka, a literatura navodi mnogobrojne rizične čimbenike koji na to utječu. U nastavku su navedeni i opisani najčešći (http://hlpr.hr).

Dob

Kao najveći čimbenik oboljenja od raka dojke kod žena navodi se dob. Od puberteta do 75.-80. godine rizik nastanka raka se mnogostruko povećava pa tako kod žena u dobi od 80 godina od raka dojke oboli njih 200-300/100 000, a 75-80% zloćudnih tumora dijagnosticira se kod žena starijih od 50 godina (Vrdoljak i sur., 2013).



Slika 4. Prikaz utjecaja starosti žene na incidenciju raka dojke

(https://en.wikipedia.org)

Rak dojke u obitelji

Ženečije su majka, teta, sestra ili rođakinje u prvom koljenu s majčine strane imale rak dojke, imaju 2-3 puta povećan rizik za nastanak raka dojke. Zanimljivo je da se taj broj rizika povećava 8-10 puta ako su dvije rođakinje u prvom koljenu s majčine strane oboljele od raka dojke i ako im je dijagnosticirana bolest prije 40. godine života. Ako u očevoj obitelji postoji netko tko je imao rak dojke, postoji rizik za nastanak te iste bolesti. U konačnici je zaključeno da se ipak mali postotak od 10-12% karcinoma dojke u odnosu na ukupan broj oboljelih može povezati s naslijeđenom genskom predispozicijom za nastanak raka dojke (http://hlpr.hr).

Genetika

Oko polovina nasljednih tumora se dovodi u vezu s mutacijama dva supresorska gena BRCA 1 i BRCA 2 (*breast cancer gen* 1 i 2) te je dokazano da žene s mutacijom jednog ili oba gena imaju 90% veću vjerojatnost za oboljenje od raka dojke, a isto tako istraživanja su pokazala da se rak dojke može povezati s oko 400 promijenjenih gena. U tim obiteljima gdje postoji genetska predispozicija, rak dojke je puno agresivniji i hormonski ovisan, a ženama nositeljima tih gena se preporučuje pojačan oprez, češći kontrolni pregled i mamografija (Vrdoljak i sur., 2013; http://hlpr.hr).

Menstruacijski ciklusi

Budući da je dužina izloženosti djelovanju estrogena i progesterona važan rizični čimbenik, vrlo je bitno kad je žena dobila prvu mjesečnicu i kada je žena ušla u razdoblje menopauze. Smatra se da žene koje su prvu mjesečnicu dobile prije 12. godine života imaju povećan rizik nastanka raka dojke, a žene koje su imale zakašnjelu prvu mjesečnicu imaju manji rizik nastanka raka dojke. Isto tako, žene koje iznad 55. godine imaju menopauzu imaju povećan rizik za dobivanje raka dojke. Uočeno je da kod onih žena kod kojih su prije 35. godine odstranjena oba jajnika postoji također manji rizik nastanka raka dojke. Zaključeno je da što je dulja izloženost djelovanju estrogena,to je veća vjerojatnot od razvoja raka dojke (Vrdoljak i sur., 2013; http://hlpr.hr).

Trudnoća i porod

Za one žene koje su prvo dijete rodile poslije 30. godine ili ako nisu uopće rodile postoji veći rizik i to 4 puta od obolijevanja od raka dojke. Međutim, dvostruko manji rizik za nastanak raka dojke imaju one žene koje su rodile prije 25. godine. Interesantno je što je broj porođaja

obrnuto proporcionalan s nastankom raka dojke i što ranija trudnoća i porođaj imaju protektivnu ulogu u razvoju raka dojke (Vrdoljak i sur., 2013; http://hlpr.hr).

Dojenje

Duljina razdoblja dojenja je bitan čimbenik te se smatra da žene koje doje dulje od godinu dana imaju na polovicu smanjen rizik nastanka raka dojke, što se nažalost ne može reći za one žene koje uopće nisu dojile (http://hlpr.hr).

Oralna kontracepcija

Istraživanja su pokazala da oralna kontracepcija ima slab učinak na razvoj raka dojke. Međutim, ustanovljeno je da djevojke koje su uzimale oralnu kontracepciju prije 25. godine u razdoblju duljem od 4 godine imaju 84% veći rizik za nastanak raka dojke za razliku od žena koje su uzimale u kasnijoj životnoj dobi oralnu kontracepciju gdje je dokazano da oralna kontracepcija nema uzročno-posljedičnu povezanost s razvojem oboljenja od te bolesti (Vrdoljak i sur., 2013; http://hlpr.hr).

Hormonsko nadomjesno liječenje

Iako se tvrdi da oralna kontracepcija nema utjecaj na nastanak raka dojke kod žena iznad 25 godina, suprotno su pokazala istraživanja da žene koje su imale dugotrajno (5-7 godina) hormonsko nadomjesno liječenje kojim se nadomještaju ženski spolni hormoni čija proizvodnja u jajnicima je počela opadati pred kraj reprodukcijskog razdoblja u dobi između 45-50 godine života imaju značajno povećan rizik obolijevanja od raka dojke. Zabilježeno je da je taj rizik 1.6 puta veći za žene koje su uzimale samo estrogene, a 2.5 puta veći za žene koje su uzimale terapiju kao estrogene i progesterone (Vrdoljak i sur., 2013; http://hlpr.hr).

Zračenje tijekom djetinjstva ili odrastanja

Kod djece koja su tijekom djetinjstva i odrastanja bila izložena radioaktivnom, ionizirajućem, dijagnostičkom ili terapijskom zračenju prsnog koša ili dojke u odrasloj dobi je zamijećen i do četiri puta veći rizik od obolijevanja. Zaključeno je da se relativni rizik povećava s istom dozom zračenja i mlađom ženinom dobi (Vrdoljak i sur., 2013; http://hlpr.hr).

Debljina

Kao što je i za većinu bolesti prehrana vrlo bitno svojstvo, tako i kod pretilih žena u postmenopauzi postoji dva puta veći rizik obolijevanja od raka dojke zbog povećanog

stvaranja estrogena konverzijom u masnom tkivu pomoću aromatoznog sustava (Vrdoljak i sur., 2013; http://hlpr.hr).

Socioekonomski status

Nije ništa čudno što žene višeg socioekonomskog statusa koje žive u gradovima pod utjecajem zagađenog, ubrzanog i stresnog načina života imaju dva puta veći rizik za nastanak raka dojke od onih žena nižeg socioekonomskog statusa s mirnijim i manje zagađenim životom u ruralnom području (http://hlpr.hr).

1.2.3. PATOLOGIJA I VRSTE RAKA DOJKE

Zloćudni tumori dojke najčešće, i to u 90% slučajeva, nastaju iz duktalnog epitela, a rijeđe, 10%, iz lobularnog epitela. Dijele se u dvije velike skupine, s obzirom na bazalnu membranu, na neinfiltrirajuće, *in situ* karcinome koji nisu probili bazalnu membranu i infiltrirajuće koji su probili bazalnu membranu, tj. invazivni rak (Kumar i sur., 1994).

Navedene su glavne vrste raka dojke koji se klasificiraju u A i B grupu (Kumar i sur., 1994).

Neinfiltrirajući (neinvazivni)

Intraduktalni karcinom (comedocarcinoma)

Intraduktalni papilarni karcinom

Lobularni karcinom in situ

Infiltrirajući (invazivni) duktalni karcinom

Nema ostalih specifičnosti (NOS)-scirozni

Invazivni lobularni karcinom

Medularni karcinom (carcinoma medullare)

Koloidni karcinom (mucinozni)

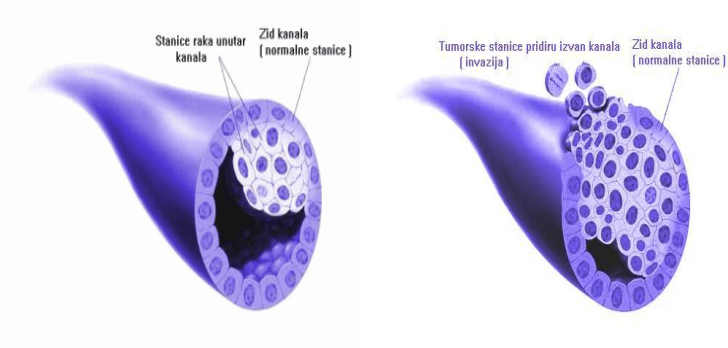
Pagetova bolest (morbus Paget)

Tubularni karcinom

1.2.3.1. DUKTALNI KARCINOMI

Najčešći oblici raka dojke su duktalni karcinomi koji čine 90% svih mamografski otkrivenih slučajeva, a ujedno su i najagresivniji oblici karcinoma dojke. Duktalnom karcinomu za prijelaz u invazivni oblik potrebno je 10 godina što je puno brže od npr. inatralobularnog

kojemu je potrebno 20 god. (http://emedicine.medscape.com). Invazivni duktalni karcinom (NOS) čini 75% karcinoma dojke i on je najčešći rak dojke. Makroskopski je vidljivo da je tumor invazivan te uvlači okolno vezivno i masno tkivo. Karakteristična je pojava ovapnjenje tumora (tvrdo tkivo). Uzrokuje uvlačenje kože, retrakciju bradavice ili fiksaciju za prsnu stijenku. Također su vidljive tumorske stanice kako infiltriraju okolno tkivo i krvne žile te ima tendenciju metastazirati putem limfe (Kumar i sur., 1994).



Slika 5. Prikaz duktalnog karcinoma insitu i invazivnog raka dojke

(www.svezanju.hr)

1.2.3.2. LOBULARNI KARCINOMI

Oko 11% svih slučajeva raka dojke čine lobularni karcinomi. Njihova pojavnost je, bilo istovremeno, bilo uzastopno, karakteristična u objema dojkama te se u 20% slučajeva javlja obostrano, u oko 30% slučajeva se razvija u istoj ili drugoj dojci, a razvija se od acinusa ili završnih kanalića lobulusa. Postoje dva oblika: lobularni karcinom in situ (neinvazivni) i invazivni lobularni karcinom (Kumar i sur., 1994).

Učestalost lobularnog karcinoma in situ se udvostručila tijekom proteklih 25 godina, dosegnuvši razinu od 2.8 na 100 000 žena u dobi od 40-50 godina (http://emedicine.medscape.com). Makroskopski je slabo omeđen, gumaste ili tvrde konzistencije i scirozan (Kumar i sur., 1994).

1.2.3.3. MEDULARNI KARCINOM

1% karcinoma dojke čini medularni karcinom (carcinoma medullare). Mekan i mesnat s oskudnom stromom, njegove tumorske stanice rastu sincicijalno u širokim nepravilnim poljima te su uglavnom nediferencirane. Uočeno je da postoji limfocitna infiltracija (Kumar i sur., 1994).

1.2.3.4. KOLOIDNI (MUCINOZNI) KARCINOM

Glavna karakteristika ovog oblika raka dojke je stvaranje sluzi unutar i izvan stanice. Makroskopski se vidi da se radi o mekanim, velikim, sivoplavkastim čvorovima. Jedan oblik mucinoznog tumora čine tumorske stanice u bazofilnoj sluzi, koja teče u susjedne tkivne prostore, a u drugom obliku tumorske stanice rastu u žljezdanim tvorbama, u čijim se lumenima nalazi sluzavi sekret (Kumar i sur., 1994).

1.2.3.5. PAGETOVA BOLEST

Posebni oblik duktalnog karcinoma dojke zahvaća žene starije životne dobi, a počinje kao tipični intraduktalni karcinom gdje odlazi u glavne izvodne kanale, nakon čega infiltrira kožu bradavice i areolu te je ta koža raspucana, ulcerirana i iz nje vlaži. Histološka slika tumora prikazuje invaziju epidermisa patognomonskim tumorskim stanicama, Pagetovim stanicama (intracelularne nakupine mukopolisaharida) (Kumar i sur., 1994).

1.2.3.6. TUBULARNI KARCINOM

U 10 do 20% slučajeva se dijagnosticira tubularni ili dobro diferencirani adeno karcinom. Lako se otkriva mamografijom, a makroskopski je obično mala lezija, manja od 1cm, tvrde konzistencije. U 65% slučajeva se kombinira s intraduktalnim karcinomom, a oko 10% daje metastaze (http://emedicine.medscape.com).

1.2.4. SIMPTOMI

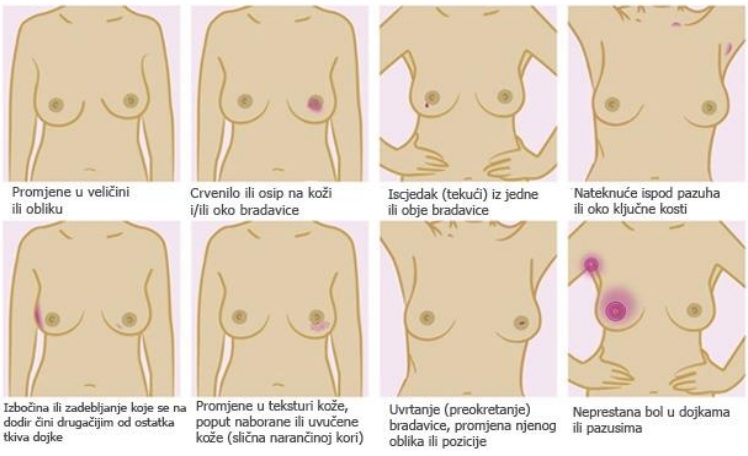
Uz sav razvoj medicine, tjelesna osviještenost žena te odgovorni odlasci na preventivne preglede ipak ostaju najvažniji za otkrivanje razvoja raka dojki. Tu svakako spada i samopregled pa tako prvi simptom u obliku kvržice (tvrde i nepomične) u dojki 80% pacijentica otkrije upravo njime (www.svezanju.hr; www.webmd.com).

Bolove u dojkama u ranim stadijima osjeća 10% pacijentica, a najgore je što rak dojke ne upućuje na rane simptome koji bi upozoravali na nastanak tumora. U malom postotku može biti prisutan vodenasti, gnojni, sukrvavi iscjedak iz bradavice. Ipak, kod jedne vrste raka dojke, Pagetov karcinom, mogu se uočiti rani simptomi kao pojava pečenja, svrbeža uz ekcematozne promjene na koži, kao npr. uvlačenje kože, neravnine ili uvlačenje bradavica (www.svezanju.hr; www.webmd.com).

Kad se pojave simptomi koji su već vidljivi i prepoznatljivi zapravo je nažalost došlo već do uznapredovalog karcinoma. Masa karcinoma je bitno različita od okolnog tkiva dojke, pričvršćen je za stijenku prsnog koša ili kožu iznad, a ukoliko su zahvaćeni i aksilarni limfni čvorovi te ukoliko se vidi povećanje supraklavikularnih i infraklavikularnih limfnih čvorova teško je prognozirati izlječenje čak i kirurškim zahvatom. Loša strana u otkrivanju raka dojke je što se u ranom stadiju ne primjećuju simptomi i ne uzrokuju bol, drugim riječima nema uopće simptoma, no budući kako karcinom raste mogu se uočiti promjene koje potencijalno ukazuju na mogući nastanak karcinoma dojke (www.svezanju.hr; www.webmd.com).

Ovdje su navedeni neki od simptoma te je vrlo važno rano otkriti i prepoznati bilo koji od ovih simptoma te se na vrijeme javiti liječniku (www.svezanju.hr; www.webmd.com):

- Oteklina dojke, okolnog područja ili pazušne jame
- Čvorić u dojci
- Promjena veličine ili oblika dojke
- Promjene bradavice, kao npr. uvlačenje bradavice unutra
- Promjene na koži, koža dojke može naličiti na narančinu koru
- Osjetljivost dojke, promjene izgleda ili osjeta dojke, areole ili bradavice (toplina, oteklina, crvenilo)
- Bol u bradavici
- Iscjedak iz bradavice



Slika 6. Prikaz simptoma raka dojke

(http://zdraviji.ba)

1.2.5. DIJAGNOSTIKA

Da bi se postavila prava dijagnoza, potrebno je na vrijeme, bilo da se pojave prvi simptomi ili se sumnja u genetičke predispozicije nastanka raka, napraviti dijagnostičke pretrage koje započinju anamnezom i kliničkim pregledom. Ti postupci dijagnosticiranja tumora dojke nazivaju se rano otkrivanje tumora dojke ili probir, a često i na engleskom jeziku *"screening"*. Konačna dijagnoza raka dojke završava patohistološkim ili citološkim pregledom uzoraka tkiva i stanica uzetih dijagnostičkim metodama te pažljivim mikroskopskim promatranjem specijalista patologa i citologa koji dovode do zaključka i postavljanja pravodobne dijagnoze (Vrdoljak i sur., 2013; http://hlpr.hr).

Tablica 2. Najčešće dijagnostičke metode i pretrage za otkrivanje raka dojke
(Vrdoljak i sur. 2013; http://hlpr.hr).

samopregled liječnički, klinički pregled (palpacija) radiološki pregled: • mamografija • ultrazvuk dojki • magnetska rezonanca tkivna dijagnostika: • core biopsija (punkcija 'debljom' iglom) • citopunkcija

SAMOPREGLED

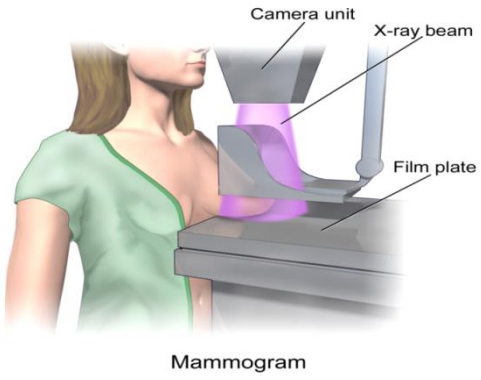
Samopregled dojki je potrebno početi već nakon 20-25. godine života i preporuča se da ga se vrši jedanput mjesečno. Budući da se dojke mijenjaju tijekom menstruacijskog ciklusa, potrebno je pregledavati dojke između 6. i 10. dana menstruacijskog ciklusa jer je tada dojka najmanje "čvornasta". To je orijentacijski pregled kojeg svaka žena obavlja sama pipanjem dojki, pazuha, područja ispod i iznad ključne kosti te donjeg dijela vrata. Bitno je obratiti pažnju na one tvorbe koje se ne mijenjaju nakon jednog do dvaju menstruacijskih ciklusa i uočiti izgled bradavice te je li vidljiv iscjedak iz nje. Ako se primijete kakve sumnjive promjene, vrlo važno je na vrijeme se javiti liječniku na pregled (http://hlpr.hr).

LIJEČNIČKI PREGLED

Liječnik svojim iskustvom obavlja fizikalni pregled dojke, pazuha, područja ispod i iznad ključne kosti te donjeg dijela vrata te je to jedan od prvih pregleda na kojem se vizualno i palpacijom može ustanoviti postoji li kakva kvržica te ukoliko postoji, provjeriti kakav joj je oblik, veličina, pomičnost i jesu li vidljive vanjske promjene na koži. Ako palpacijom napipa bilo kakvu tvorbu promjera 5-6 mm, treba raditi redovite preglede u vremenskim razmacima najčešće 1-2 godine ili češće (http://hlpr.hr).

MAMOGRAFIJA

Mamografija je najčešća, jednostavna, široko prihvaćena i najbolja metoda ranog otkrivanja raka dojke. To je rendgenska pretraga dojki za otkrivanje i preciznije utvrđivanje nastanka promjena u tkivu dojke koje zbog svoje male veličine teško mogu biti otkrivene fizikalnim pregledom. Međutim, važno je naglasiti da se u 30% slučajeva ne mogu prikazati svi postojeći tumori, a takvi rezultati se zovu "lažno negativni" nalazi. I obrnuto, ponekad se prikažu sumnjive tvorbe za koje se kasnije biopsijom utvrde da su ipak "lažno pozitivni" nalaz. Mamografiju treba raditi redovito u određenim vremenskim razmacima 1-2 godine kod žena iznad 45-50. godine života, a u slučaju žena s visokim rizikom preporučuje se i ranije (http://hlpr.hr).



Slika 7. Pregled dojke mamografijom

(https://en.wikipedia.org)

ULTRAZVUČNI PREGLED (UZV)

Ultrazvučni pregled je jednako vrijedna metoda kao i mamografija, a primjenjuje se kod mlađih žena u slučaju sumnjivih nalaza. To je metoda oslikavanja unutarnjih organa, može razlikovati cistu od solidnog tumora, a temelji se na principu refleksije putem zvučnih valova visoke frekvencije (ultrazvučni valovi) koji prolaze kroz dojku (http://hlpr.hr).

MAGNETSKA REZONANCA

Magnetska rezonanca nije uobičajena rutinska pretraga, ona se u prvom redu koristi za pronalaženje i praćenje metastaza raka dojke zbog izrazito gusto žljezdanog tkiva, zatim kod žena s mutacijom BRCA gena, žena s prethodnom operacijom, žena koje su bile podvrgnute zračenju te kod kojih je obavljena rekonstrukcija dojke zbog raka dojke. To je dijagnostički postupak koji se temelji na rezonanciji vodikovih iona u jakom magnetskom polju, nema primjene rendgenskih zraka (http://hlpr.hr).

Slika prikazanog organa se dobije pomoću kompjuterskih programa na način da se dio tijela koji se pregledava nalazi u statičkom magnetnom polju gdje se upotrebom radiofrekventnih valova pojavljuju signali koji daju jasnu sliku pretrage zahvaćenog područja (http://hlpr.hr).

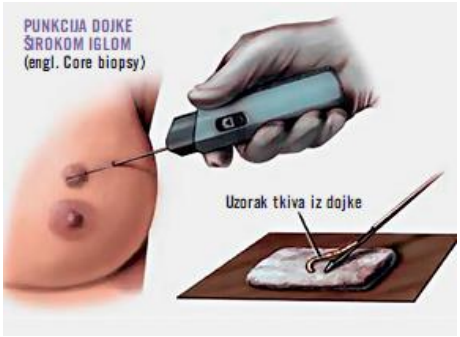
TKIVNA DIJAGNOSTIKA

Sumnjiva tvorba koja se dijagnosticirala prethodnim metodama se dalje podvrgava preciznijim metodama dijagnosticiranja tumora, a to su patohistološki pregledi koji sa sigurnošću mogu utvrditi je li tumor dobroćudan ili nije. Patohistološki pregled nam je važan kako bi što pouzdanije i na vrijeme mogli postaviti konačnu patohistološku dijagnozu. Također, utvrđuje se jesu li u tkivu tumora prisutni receptori za spolne hormone, HER-2 proteine, jer nam ti podaci koriste za utvrđivanje vrste tumora i bitni su za daljnje liječenje. Istraživanje je pokazalo da je rak dojke u 66% slučajeva hormonski osjetljiv što je bitno jer reagira na hormonsku terapiju, a u 15-25% slučajeva je HER-2-receptor pozitivan gdje je bolesnik pogodan za liječenje ciljanim protutijelom tj. biološkom terapijom. Patohistološka dijagnoza daje točne podatke o veličini, vrsti tumora, njegovim biološkim karakteristikama, a svi ti podaci su neophodni za daljnju prognozu i liječenje te bolesti (www.onkologija.hr/rak-dojke-dijagnoza).

Postoje dvije vrste analiza kojima se tkivo može analizirati, histološki (tkivo) i citološki (stanice) (http://hlpr.hr).

1. **Biopsija**

Biopsija je postupak kojim se uzima tkivo tumora za patohistološki pregled, a moguće ju je napraviti tako da se uzima uzorak tkiva, tzv.“core“ biopsija, ili se može napraviti tako da se dio ili cijela tvorba odstrani kirurški, tzv.“kirurška“ biopsija.



Slika 8. Prikaz pregleda punkcije tzv.“core“ biopsija

(http://hlpr.hr)

2. Citološka punkcija

Citološka punkcija je druga vrsta tkivne dijagnostike, vrlo je jednostavna, a za nju potrebne stanice tkiva dojke mogu se dobiti aspiracijom (uvlačenjem) tankom iglom, aspiracijom bradavice i duktalnom lavažom. Pod kontrolom ultrazvuka liječnik može točno ubosti i manja sumnjiva mjesta koja se ne mogu osjetiti palpacijski. Nakon uzimanja uzorka, mikroskopom se uočavaju promjene zahvaćenog područja te se dobivenim rezultatima utvrđuje stanje bolesti. Nalaz malignih stanica s velikom sigurnošću potvrđuje postojanje zloćudnog tumora dok negativan nalaz citološke punkcije ne isključuje malignu pojavu (http://hlpr.hr).

1.2.6. ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI

Kako je rana detekcija preduvjet za visoku stopu preživljavanja vrlo je bitno otkriti bolest u ranoj fazi te nakon otkrivanja bolesti utvrditi njezin stadij (veličina tumora, smještenost, proširenost i dr.) kako bi liječenje bilo što pravilnije i uspješnije. Stadij bolesti, tj. procjena proširenosti, određuje se prema takozvanom TNM sustavu na temelju triju elemenata: veličine primarnog tumora („T“ kategorija), zatim broj i lokalizacija zahvaćenih limfnih čvorova prožetih tumorskim stanicama („N“ kategorija) i (ne)postojanja udaljenih metastaza u drugim distalnim dijelovima organizma („M“ kategorija) (Gamulin i sur., 2005).

Limfne žile iz dojke i okolnih limfnih čvorova ulaze u prvi limfni čvor u pazuhu tzv. limfni čvor „stražar“. Ako se tijekom operacije ne pronađu maligne stanice u njemu, mala je vjerojatnost da se i u drugim limfnim čvorovima u pazuhu nalaze zloćudne stanice (http://hlpr.hr).

Nažalost, ako je tumor u kasnom stadiju, najčešća ostala mjesta koja su zahvaćena metastazama su limfni čvorovi u drugim dijelovima tijela, a to su kosti, jetra, pluća, jajnici, plućna ovojnica, trbušna ovojnica i središnji živčani sustav (http://hlpr.hr).

Stadij raka dojke ovisi o tome koliko je tumor veliki te ako ili koliko se proširio. Stadiji su opisani u sljedećim tablicama.

Tablica 3. TNM-klasifikacija raka dojke (Vrdoljak i sur., 2013)

Tis	Karcinom *in situ*
T1	Tumor do 2 cm u promjeru
T2	Tumor od 2 do 5 cm
T3	Tumor veći od 5 cm
T4	Tumor koji zahvaća kožu ili prsni koš
N0	Bez zahvaćenja limfnih čvorova
N1	Tumorom zahvaćena 1-3 limfna čvora u aksili
N2	Tumorom zahvaćeno 4-9 limfnih čvorova u aksili
N3	Tumorom zahvaćeno 10 ili više limfnih čvorova u aksili
M0	Bez udaljenih presadnica
M1	Udaljene presadnice

Tablica 4. Stadiji karcinoma dojke (Vrdoljak i sur., 2013)

Stadij 0	Tis N0 M0
Stadij I	T1 N0 M0
Stadij IIA	T0-T2 N0-N2 M0
Stadij IIB	T2N1M0, T3N0M0
Stadij III	AT0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
Stadij IV	Bilo koji T, bilo koji N, M1

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Karcinom dojke je najčešća maligna bolest ženske populacije u svijetu te je u razvijenim zemljama drugi po učestalosti uzrok smrti od karcinoma kod žena. Svake godine sve je veći broj novih dijagnosticiranih slučajeva raka dojke s velikom stopom smrtnosti od 500 000 godišnje. Rak dojke se češće javlja u razvijenim zemljama s incidencijom od 60 do 100/10000 žena, no zbog napredovanja medicine u Europi i SAD-u smrtnost ipak pada za više od 30% zadnjih dvadesetak godina.

U 2012. godini u Hrvatskoj je od raka dojke umrlo preko 1000 žena, što je jedna od najviših smrtnosti u Europi. Upravo zbog takvih zabrinjavajućih podataka bitno je određene rizične čimbenike koji su ključni u nastanku i razvoju raka svesti na što moguću manju mjeru i na vrijeme otkriti karcinom radi što uspješnijeg izlječenja. Postoji podjela vrste raka dojke od kojih je najčešći i najagresivniji duktalni karcinom (u 90% slučajeva). Svakako je važno napomenuti kako je bitna rana dijagnoza i da bi svaka žena trebala redovito obavljati samopreglede te jednogodišnju kontrolu mamografijom/ultrazvukom.

Uz rak dojke vežu se brojni simptomi koji se u većini slučajeva pojave kada je nažalost već došlo do uznapredovalog karcinoma. Terapijski pristup liječenja raka dojke je različit, ovisno o vrsti raka dojke te o stadiju karcinoma u kojem se nalazi. Budući da je terapija liječenja karcinoma dojke agresivna i izaziva veliki broj nuspojava, u ovom radu stavljen je naglasak na mogući razvoj oralnih komplikacija kao posljedice terapija i lijekova u primjeni.

Jedna od najčešćih nuspojava koja nastaje uslijed kemoterapije je mukozitis, zatim disgeuzija i kserostomija te mogući razvoj osteonekroze čeljusti i sekundarnih infekcija koje smanjuju kvalitetu života oboljelih od te teške bolesti. Svakako je ustanovljeno da veliki broj lijekova uzrokuje te neželjene nuspojave, a jedni od najutjecajnijih su zasigurno 5-fluorouracil, ciklofosfamid, metotreksat, everolimus, doksorubicin te inhibitori aromataze koji se često koriste i u kombinaciji što dodatno povećava postotak nastanka oralnih nuspojava. Važno je naglasiti ulogu onkologa i stručnog stomatološkog tima u prevenciji i liječenju oralnih nuspojava prilikom terapije karcinoma što dodatno upućuje na razmišljanje o sve većem posvećivanju pozornosti ovom problemu.

S obzirom na sve navedeno, ciljevi ovog diplomskog rada su: dati pregled osnovnih spoznaja o karcinomu dojke u smislu etiologije, epidemiologije, patologije, kliničke slike, postavljanja dijagnoze i načina liječenja raka dojke, o nastanku oralnih nuspojava prilikom primjene određenih terapija te o mjerama za uspješno smanjenje i liječenje nastalih oralnih komplikacija.

3. MATERIJALI I METODE

U pisanju ovog rada korišteni su relevantni udžbenici iz medicinske fiziologije, osnove patologije, patofiziologije, farmakologije, oralne medicine i kliničke onkologije čiji su literaturni podaci vezani uz rak dojke i oralne nuspojave u usnoj šupljini. Dan je pregled osnovnih saznanja o raku dojke (anatomija, fiziologija, etiologija, rizični čimbenici, dijagnoza, liječenje), o komplikacijama nastalim u usnoj šupljini tijekom liječenja karcinoma (mukozitis, kserostomija, disgeuzija itd.) te o prevenciji njihovog razvoja. Osim navedene literature, koristila sam se i stručnim te znanstvenim radovima do kojih sam došla pretraživanjem bibliografskih baza podataka prema ključnim riječima (breast cancer,chemotherapy oral side effects, breast cancer chemotherapy oral complications, mucositis, dysgeusia, tamoxifen side effects, perjeta, osteonecrosis, xserostomia etc.) te rezultatima pretraživanja mrežnih stranica.

4. REZULTATI I DISKUSIJA

4.1. LIJEČENJE

Kako bi se osiguralo što uspješnije liječenje oboljelih od raka dojke potrebno je da liječnik razmotri važne informacije o pacijentici, kao npr. povijest bolesti, obiteljska anamneza, menopauzalni status, rezultate kliničkog pregleda te opće stanje. Isto tako je potrebno imati važne informacije o raku koje se doznaju nakon postavljene dijagnoze i određivanja stadija raka, a zatim interdisciplinarni zdravstveni tim stručnjaka, kojeg čine onkolog, plastični kirurg i radiolog, započinju planiranje liječenja. Prognoza je bolja što je bolest manje uznapredovala. Svakako treba napomenuti da nije uobičajeno jedna vrsta načina liječenja nego je to najčešće kombinacija postupaka koji na tumor mogu djelovati lokalno, npr. operacija ili radioterapija (zračenje), i mogu djelovati na tumorske stanice u čitavom organizmu. Takav postupak liječenja naziva se sustavno liječenje. Tu spadaju kemoterapija, hormonska terapija i anti-HER2 terapija (www.esmo.org).

Literatura navodi razliku u terapiji raka ovisno o tome radi li se o lokalnom/primarnom operabilnom, lokalnom/primarno neoperabilnom ili metastatskom obliku (Vrdoljak i sur., 2013).

4.1.1. LIJEČENJE LOKALNOGA, PRIMARNO OPERABILNOG RAKA DOJKE

Terapijski pristup za lokalni rak dojke je kirurški zahvat jer je svrha ukloniti primarni tumor, te spriječiti daljnju mogućnost metastaziranja u limfne čvorove. Moguće su dvije najčešće vrste zahvata, mastektomija (uklanjanje cijele dojke) i poštedna operacija koja se u posljednje vrijeme sve više primjenjuje. U slučaju pacijentica kod kojih je ustanovljeno da postoji srednji i visoki stupanj rizika ponovne pojave raka potrebna je adjuvantna terapija, a to je zaštitna, sigurnosna terapija koja se daje nakon kirurškog uklanjanja primarnog tumora radi uništavanja eventualno zaostalih mikrometastatskih žarišta bolesti. Tako postoji nekoliko vrsta adjuvantnih terapija: adjuvantna radioterapija, adjuvantna hormonska terapija, adjuvantna kemoterapija i adjuvantna imunoterapija (Vrdoljak i sur., 2013).

ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA

Adjuvantna radioterapija se uvijek primjenjuje nakon poštednog kirurškog tumora. Ona podrazumijeva zračenje u dozi od 50 Gy na cijelu dojku tijekom 25 frakcija, praćena s još dodatnih zračenja od 15 Gy na primarno sijelo tumora tijekom 5 frakcija na mjesto primarnog

tumora, čime se smanjuje učestalost ponovnog nastanka raka na manje od 10 %. U nekim seslučajevima većih tumora, zahvaćenih aksilarnih čvorova tumorom te općenito većeg rizika ponovnog povrata bolesti, nakon mastektomije propisuje također radioterapija. Njezinom primjenom se povećava vjerojatnost izlječenja za 5-7 % (Vrdoljak i sur., 2013).

ADJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA

Kod onih žena koje su oboljele od raka dojke gdje im je indiciran pozitivan nalaz hormonskih estrogenskih ili progesteronskih receptora se primjenjuje hormonska adjuvantna terapija. Danas se za adjuvantnu hormonsku terapiju u premenopauzalnih žena kao „zlatni standard" koristi tamoksifen u trajanju od 5 godina čijom primjenom se smanjuje rizik od smrti raka dojke za 26%. Kod žena u postmenopauzalnoj dobi se kao „zlatni standard" koriste aromatazni inhibitori kao npr. letrozol, anastrazol i egzemestan u trajanju od 5 godina (Vrdoljak i sur., 2013).

ADJUVANTNA KEMOTERAPIJA

Pacijentice za koje je ustanovljeno da postoji srednji i visoki rizik za mogućnost ponove pojave raka dojke te za bolesnice s pozitivnim limfnim čvorovima u aksili i trostruko negativnim i HER-2 pozitivnim tumorima potrebna je primjena adjuvantne kemoterapije koja se primjenjuje prije radioterapije i hormonske terapije. Oboljele od raka dojke starije od 35 godina s hormonskim pozitivnim tumorima i stupnjem zloćudnosti tumora 1 nisu indikacija za primjenu adjuvantne kemoterapije. Kod bolesnica sa srednjim rizikom za povrat bolesti koristi se kemoterapija prema FEC-protokolu što podrazumijeva primjenu kombinacije 5-fluorouracila, epirubicina i ciklofosfamida u trajanju od 6 ciklusa i to svakih 21 dan. Zatim, kod starijih pacijentica se može koristiti kemoterapija prema CMF-protokolu, a to je kombinacija ciklofosfamida, metotreksata i 5-fluorouracila (Vrdoljak i sur., 2013).

Postoji i adjuvantna kemoterapija u slučaju većeg rizika za ponovnu pojavu raka dojke temeljena na taksanima kao npr. paklitaksel i docetaksel-AC-T ili TAC-protokol gdje je kombinacija taksana i doksorubicina i ciklofosfamida. Kod mlađih pacijentica gdje postoji veliki rizik za povratak bolesti daje se kemoterapija svaka 2 tjedna. Dokazano je da je primjenom adjuvantne kemoterapije za 30% smanjena smrtnost (Vrdoljak i sur., 2013).

ADJUVANTNA IMUNOTERAPIJA

Adjuvantna imunoterapija započinje poslije kemoterapije antraciklinima ili istodobno s kemoterapijom taksana te se još može koristiti u isto vrijeme s radioterapijom i hormonskom terapijom. Uobičajeno se pacijenticama dajetrastuzumab, u razdoblju od godinu dana kod onih koje su HER-2 pozitivne (Vrdoljak i sur., 2013).

U liječenju HER-2 pozitivnog raka dojke također se kao imunoterapija često koristi pertuzumab u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom za liječenje metastaziranog raka dojke kod žena koje nisu primale raniju terapiju (anti HER-2 ili kemoterapiju). Uz to, pertuzumab se može koristiti kao neoadjuvantna terapija HER-2 pozitivnog raka dojke (www.perjeta.com).

4.1.2. LIJEČENJE LOKALNOG, PRIMARNO NEOPERABILNOG RAKA DOJKE

Kemoterapija je primarni odabir za liječenje lokalnog neoperabilnog raka dojke stadija IIIa i IIIb. Time se postiže smanjenje primarnog tumora kako bi tumor bio što manji prije kirurškog zahvata. Drugim riječima, kemoterapija je priprema za kirurški zahvat. Postoji još terapija koje doprinose smanjenju mase tumora, poput hormonske terapije ili rijeđe radioterapije te se takav oblik liječenja prije primarnog lokalnog zahvatanaziva neoadjuvantna terapija (Vrdoljak i sur., 2013).

4.1.3. LIJEČENJE METASTATSKOG RAKA DOJKE

Liječenje metastatskog raka dojke podrazumijeva više različitih terapijskih mogućnosti, kao što su kemoterapija, hormonska terapija, imunoterapija, terapija tirozin-kinaznim inhibitorima, angiostatička terapija i radioterapija. Nažalost, preživljavanje metastatskog raka dojke je prosječno oko 3-5 godina (Vrdoljak i sur., 2013).

Liječenje i odabir sistemske terapije ovisi o vrsti tumora (hormonska ovisnost, HER-2 status), zatim o stupnju proširenosti bolesti, stanju pacijentice, dobi, tj. za svaku bolesnicu se pristupa s individualnom terapijom. Ako se ustanovi da je rak hormonski ovisan, liječenje se uvijek započinje s hormonskom terapijom (Vrdoljak i sur., 2013).

Kod premenopauzalnih žena to su tamoksifen i LHRH-agonisti (leuprolid i goserelin), a kod postmenopauzalnih žena aromatazni inhibitori (letrozol, anastrazol i egzemestan), tamoksifen, megestrol-acetat i fulvestrant (smanjenje ekspresije estrogenskih receptora) (Vrdoljak i sur., 2013).

Kemoterapija je drugi izbor liječenja metastatskog tumora u slučaju neuspjele hormonske terapije te se koristi i u liječenju trostruko negativnih tumora i u kombinaciji s anti-HER-2 lijekovima u liječenju HER-2 pozitivnih tumora. U kemoterapijski protokol spadaju FEC (kombinacija fluorouracila, epirubicina i ciklofosfamida), AT (kombinacija antraciklina poput doksorubicina i taksana kao paklitaksel ili docetaksel) te XT (kombinacija kapecitabina i paklitaksela) (Vrdoljak i sur., 2013).

Za drugu liniju liječenja nakon progresije tumora koriste se citostatici kapecitabin, vinorelbin, iksabepilon, mitomicin i mitoksantron. Najčešće se koriste 3-4 linije kemoterapije. Pokazalo se da izgled pacijentice dodatno poboljšava kombinacija kemoterapije s angiostatskim bevacizumabom (monoklonsko protutijelo za vaskularni endotelni čimbenik rasta). Za HER-2 pozitivan (3+) tumor primjenjuje se trastuzumab koji je monoklonsko protutijelo usmjereno na HER-2 receptor ili lapatinib. Ako dođe do progresije HER-2 pozitivnih tumora liječenjemkemoimunoterapijom, kombinacijom trastuzumaba i paklitaksela, onda se primjenjuje druga linija terapije, a to je kombinacija anti-HER-2 tirozin kinaznog inhibitora lapatiniba i kapecitabina (Vrdoljak i sur., 2013).

Za liječenje metastatskog raka dojke koristi se i palijativna radioterapija u dozi od 36 Gy tijekom 12 frakcija. Zaključno, kako je cilj liječenja određen stupnjem proširenosti tj. zahvaćenosti rakom, tako je za lokalni rak dojke svrha izlječenje, dok je za metastatski rak dojke svrha osigurati što kvalitetniji i dulji život (Vrdoljak i sur., 2013).

4.2. PREGLED LIJEKOVA KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU RAKA DOJKE

U liječenju raka dojke koriste se lijekovi raznih mehanizama djelovanja, ovisno o tome koji je tip, tj. stadij raka dojke utvrđen u dijagnozi i s obzirom na njega koja je metoda liječenja odabrana po anamnezi. U ovom radu stavljen je naglasak na kemoterapiju te na hormonsku terapiju.

Pod izborom lijekova za kemoterapiju nalaze se različiti lijekovi, od kojih se najčešće u liječenju ranog stadija karcinoma dojke koriste antraciklini (doksorubicin (Adriamycin®) i epirubicin (Ellence®)), taksani (paklitaksel (Taxol®) i docetaksel (Taxotere®)), 5-fluorouracil (5-FU), ciklofosfamid (Cytoxan®), karboplatin (Paraplatin®), često u kombinaciji jedan s drugim (www.cancer.org).

U slučaju uznapredovalog raka dojke najčešće se koriste slijedeći lijekovi, u većini slučaja kao monoterapija: docetaksel, paklitaksel, cisplatin, karboplatin, vinorelbin (Navelbine®), kapecitabin (Xeloda®), liposomalni doksorubicin (Doxil®), gemcitabin (Gemzar®), mitoksantron (Novantrone®), iksabepilon (Ixempra®), paklitaksel koji se veže na albumin (Abraxane®), eribulin (Halaven®) (www.cancer.org).

Tablica 5. Pregled mehanizama lijekova prikazanih kroz liječenje (Katzung i sur., 2011)

LIJEK	MEHANIZAM DJELOVANJA
Tamoksifen	Kompetitivni parcijalni agonist estrogenskih receptora. Selektivni modulator estrogenskih receptora SERM. Nesteroidne je građe.
Anastrazol	Selektivni nesteroidni inhibitor aromataze
Letrozol	Selektivni nesteroidni inhibitor aromataze
Eksemestan	Ireverzibilni steroidni inhibitor aromataze.
5-fluorouracil	Antimetabolit. Nužna aktivacija do ribozil i deoksiribozil nukleotidnih metabolita koji koče sintezu i funkciju DNA i RNA.
Epirubicin	Antraciklinski antibiotik.Inhibira topoizomeazu II, interkalira između nukleinskih parova baza, inhibira sintezu DNA i RNA,stvara slobodne radikale.
Ciklofosfamid	Alkilirajući lijek. Aktivira se u citotoksični 4-hidroksiciklofosfamid putem mikrosomalnih jetrenih enzima.
Metotreksat	Antimetabolit.Analog folne kiseline,inhibira dihidrofolatreduktazu i timidin sintazu,ometa sintezu tetrahidrofolata i *de novo* sintezu purinskih nukleotida.
Paklitaksel	Taksan. Lijek za mitotičko vreteno, ima visoki afinitet za mikrotubule i pojačava polimerizaciju tubulina
Docetaksel	Polusintetski derivat taksana. Lijek za mitotičko vreteno, ima visoki afinitet za mikrotubule i pojačava polimerizaciju tubulina
Doksorubicin	Antraciklinski antibiotik

Trastuzumab	Humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže za humani epidermalni čimbenik rasta, HER-2/neu.
Bevacizumab	Humanizirano IgG monoklonsko protutijelo koje se veže za vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) i spriječava njegovo vezanje za VEGF receptor. Antiangiogeni lijek, spriječava angiogenezu.
Leuprolid, Goserelin	Agonist receptora za GnRH (hormon koji oslobađa gonadotropine)
Fulvestrant	Antagonist estrogenskih receptora
Kapecitabin	Antimetabolit. Inhibira timidin sintazu, Ugrađivanje 5-fluorodeoksiuridin-5'-trifosfata u RNA i DNA. Promjene u obradbi RNA i sintezi DNA.
Vinorelbin	Polusintetski derivat vinblastina (alkaloid). Inhibira mitozu u M-fazi zbog inhibicije polimerizacije tubulina
Iksabepilon	Inhibitor mikrotubula u M-fazi staničnog ciklusa,nije taksan.
Mitomicin	Alkilirajući lijek koji stvara ukrižane veze s DNA,te stvara toksične kisikove radikale.
Mitoksantron	Antitumorski antraciklinski antibiotik koji se veže za DNA, uzrokuje lomove i inhibira sintezu DNA i RNA.

4.3. PROGNOZA I IZLIJEČENJE

Uspješnost izlječivosti raka dojke najviše ovisi o utvrđenom stadiju raka. U skladu s tim, bolesnice kojima je rak dojke dijagnosticiran u ranom stadiju, u slučaju *in situ* raka, imaju 100% šansu za potpuno izliječenje ukoliko se u liječenju primjenjivala odgovarajuća metoda. Što je primarni tumor veći i što je više limfnih čvorova zahvaćeno, to se smanjuje stupanj izlječenja kod invazivnih tumora. Prosječno, neovisno o stadiju, u razvijenim zemljama šanse za petogodišnje preživljavanje iznosi od 80-90%. Također, veliku ulogu u preživljavanju ima i adjuvantna terapija koja izglede petogodišnjeg preživljavanja povećava za 30-70% (Vrdoljak i sur., 2013).

Udruga Sve za Nju napravila je istraživanje o tome u kojem postotku zahvaćenost limfnih žlijezda utječe na preživljavanje bolesnice. U slučaju žena kod kojih rak nije zahvatio limfne žlijezde mogućnost 10godišnjeg preživljavanja je veće od 80%, a bez naknadne pojave bolesti veće od 70%. Kod žena kod kojih je rak pronađen u jednoj do tri žlijezde, mogućnost 10godišnjeg preživljavanja je oko 40-50%, a bez naknadne pojave bolesti oko 25-40%, dok kod onih gdje je rak zahvatio četiri ili više žlijezda, mogućnost 10godišnjeg preživljavanja iznosi oko 25-40%, a bez naknadne pojave bolesti oko 15-35% (www.svezanju.hr).

4.4. MOGUĆE ORALNE NUSPOJAVE LIJEČENJA RAKA DOJKE U USNOJ ŠUPLJINI

Budući da je rak dojke jedna od najučestalijih vrsta zloćudnih tumora koji se razvijaju kod žena te zbog sve većeg postotka preživljavanja, vrlo je bitno ustanoviti i razumjeti koje sve nuspojave mogu nastati kao rezultat liječenja raka dojke. U ovom radu posebno pratimo učinak kemoterapije koja osim što uništava tumorom zahvaćene stanice te ih time kontrolira, nažalost zahvaća i uništava zdrave stanice bolesnika. Tip stanica koje tako prve stradavaju su one koje se brzo dijele, npr. stanice probavnog sustava, krvne i spolne stanice, a među njima spadaju i tkiva stanica usne šupljine. Iz tog razloga, usna šupljina treba biti pod posebnim nadzorom pogotovo tijekom primanja terapije za rak budući da u njoj mogu nastati vidljive nuspojave (Marčetić, 2015).

Razina i vrsta toksičnosti tretmana uvelike ovisi o „ukupnom imunološkom statusu pacijentica prije i za vrijeme kemoterapije, o samom režimu, učestalosti i doziranju liječenja, načinu davanja terapije te vrsti tumora“ (Wong, 2014).

U američkom The Surgeon General objavljeno je izvješće kojim se procjenjuje da će u SAD-u više od 30-35% pacijentica liječenih od raka dojke, što je negdje oko 400 000 godišnje, razviti oralne simptome i bolesti. Iz tog razloga vodeće zdravstvene organizacije su na konferenciji o oralnim komplikacijama (National Institutes of Health-NIH) odlučile razviti smjernice za oralnu njegu pacijentica oboljelih od raka dojke (Taichman i sur., 2013).

Komplikacije koje nastanu mogu biti akutne ili kronične (Taichman i sur., 2014), a primarno tu spadaju:

1. Mukozitis
2. Disgeuzija
3. Kserostomija
4. Osteonekroza
5. Sekundarne infekcije

Kako bi se unaprijed moglo upozoriti i na vrijeme spriječiti ili kontrolirati mogući razvoj u usnoj šupljini negativnih posljedica lijekova koji se koriste prilikom liječenja raka dojke, također je bitno da sve strane (stomatolog, onkolog, pacijentica) budu upoznate s mogućim nuspojavama koje bi ti lijekovi, i kombinacije lijekova koje se najčešće koriste, mogli uzrokovati (tablice 7 i 8).

Tablica 6: Pregled mogućih oralnih nuspojava lijekova koji se koriste u liječenju raka dojke (www.breastcancer.org; www.cancerresearchuk.org; www.breastcancercare.org.uk; www.webmd.com; http://chemocare.com)

LIJEK	MOGUĆE ORALNE NUSPOJAVE
Tamoksifen	Osteonekroza (predmenopauzalne žene)
Anastrazol	Suhoća ustiju
Letrozol	Suhoća ustiju
Eksemestan	Suhoća ustiju
5-fluorouracil	10 od 100 ljudi upale i ulkusi u ustima
Epirubicin	Upale u ustima
Ciklofosfamid	1 od 10 od 100 ljudi ulceri u ustima
Metotreksat	10 od 100 ljudi upale i ulkusi u ustima (ili na usnama) te promjena okusa
Paklitaksel	Upale u ustima
Docetaksel	4 od 10 ljudi upale u ustima
Doksorubicin	10 od 100 ljudi upale u ustima i grlu
Trastuzumab	Upale u ustima

Pertuzumab	10 do 29 % pacijentica:iritacije i upale u ustima i abnormalne promjene u okusu (u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom)
Lapatinib	Upale u ustima ili grlu
Bevacizumab	Suha usta, upale u ustima
Vinorelbin	Upale u ustima
Iksabepilon	Bolne upale na usnama, u ustima ili grlu
Mitomicin	1 do 10 od 100 ljudi upale i ulkusi u ustima

Tablica 7: Pregled mogućih oralnih nuspojava kombinacija lijekova koje se koriste u liječenju raka dojke (www.cancerresearchuk.org)

Kombinacija lijekova	Moguće nuspojave
CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil)	10 na 100 liječenih - upale i ulkusi u ustima, metalni okus u ustima ili gubitak okusa
FEC (5-fluororacil, epirubicin, ciklofosfamid)	10 na 100 liječenih - upale i ulkusi u ustima, metalni okus u ustima ili gubitak okusa
FEC-T (5-fluororacil, epirubicin, ciklofosfamid)	10 na 100 liječenih - upale i ulkusi u ustima, metalni okus u ustima ili gubitak okusa
E-CMF (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil)	10 na 100 liječenih - upale i ulkusi u ustima, metalni okus u ustima ili gubitak okusa
(Epi-CMF) (ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil)	10 na 100 liječenih - upale i ulkusi u ustima, metalni okus u ustima ili gubitak okusa
AC (antraciklini)	10 na 100 liječenih - upale i ulkusi u ustima
EC (antraciklini)	1-10 na 100 liječenih - 10 od 100 ljudi - upale i ulkusi u ustima
MMM	10 na 100 liječenih - upale i ulkusi u ustima ustima, metalni okus u ustima ili gubitak okusa
MM	10 na 100 liječenih - upale i ulkusi u ustima, metalni okus u ustima ili gubitak okusa

4.4.1. MUKOZITIS

Jedan od najčešćih simptoma koji se javlja kod čak 35-75% bolesnika oboljelih od raka prilikom liječenja kemoterapijom je mukozitis (www.hkdm.hr).
Mukozitis je ulcerozna upala sluznice usne šupljine, karakterizira ga bolno stanje i moguće opasnosti od lokalnih i sustavnih infekcija kao i poremećaj funkcije usne šupljine i ždrijela popraćeno s krvarenjem. To sve bitno utječe na kvalitetu života oboljelog od raka te dodatno može zahtijevati bolničko liječenje (Greenberg i Glick, 2006).

Tijekom liječenja raka, upala sluznice i ždrijela su jedna od najčešćih nuspojava s kojom se oboljeli susreću te koja uzrokuje bolove. U tom slučaju se koriste opioidni analgetici koji doprinose i svoje nuspojave. Tako da sve agresivnija terapija sa ciljem izlječenja raka jako utječe na težinu komplikacija u usnoj šupljini. Kod bolesnika koji imaju neutropeniju postoji mogućnost oportunističkih ili stečenih mikroorganizama u usnoj šupljini koji uzrokuju ulceracije. Teže oblike upale sluznice usne šupljine su posljedica nižih, češćih doza zračenja ili kombinirana terapija zračenja i kemoterapije (Greenberg i Glick, 2006).

U literaturi se navodi sljedeća patogeneza mukozitisa. Kemoterapija ima izravno djelovanje tj. citotoksične učinke na stanice epitela te tako dovodi do istanjenja epitela i na kraju do potpunog gubitka granice prema sve dubljim dijelovima te se zahvaća i vezivno tkivo i krvožilni sustav. Na početku nastanaka mukozitisa dolazi do upale krvožilnog i epitelnog sustava, nakon čega dolazi do nastajanja ulceracija i bakterijskih infekcija te na kraju slijedi faza zacijeljivanja (Greenberg i Glick, 2006).

Tijekom godina razvijeno je nekoliko ljestvica za procjenu stadija mukozitisa. One se koriste kako bi se odredila toksičnost terapije raka na sluznicu usne šupljine, pratilo liječenje pacijenata te procjenila moguća terapija mukozitisa (https://bib.irb.hr). Iako je objavljeno veći broj ljestvica, niti jedna ne zadovoljava sve kriterije jer svaka od njih pridaje pozornost različitim parametrima i imaju svoja ograničenja. Postoji nekoliko ljestvica od kojih je najpoznatija i najčešće prihvaćena klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organisation; WHO) i klasifikacija Nacionalnog instituta za karcinom (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE. Navedene ljestvice promatraju oralne simptome, znakove i funkcionalne tegobe te svrstavaju mukozitis u četiri ili pet stupnjeva (https://bib.irb.hr).



Slika 9. Prikaz stupnjeva mukozitisa (www.prothelial.com)

Tablica 8: Pregled stupnjeva mukozitisa prema WHO i NCI-CTC: (https://bib.irb.hr)

Ljestvica	Nuspojava	Stupanj 0	Stupanj 1 blagi	Stupanj 2 umjereni	Stupanj 3 teški	Stupanj 4 životno ugrožavajući	Stupanj 5 smrt
WHO	Oralni mukozitis	Bez promjena	Bol u usnoj šupljini, eritem	Eritem, ulceracije; uzimanje krute hrane	Oralne ulceracije, uzimanje tekuće hrane	Nije moguća prehrana na usta	-
NCI-CTC	Mukozitis izazvan kemo-terapjom	Bez promjena	Bezbolni eritem, ulceracije, ili blaga bol,nema lezija	Bolni eritem, edem ili ulceracije,mogu-će žvakanje i gutanje	Bolni eritem, edem ili ulceracije koji zahtijevaju i.v.hidraciju	Teške ulceracije, potrebna enteralna ili parenteralna nutritivna potpora	Smrt zbog toksičnosti

Dokazano je da neki lijekovi koji se koriste u kemoterapiji uzrokuju mukozitis, a primjenjuju se i u svrhu liječenja raka dojke. Tu spadaju: doksorubicin, 5-fluorouracil, metotreksat, cisplatin, vinblastin i dr. Jačina mukozitisa se dodatno povećava kombinacijom kemoterapeutika (www.hkdm.hr).

Tablica 9: Uobičajeni kemoterapijski lijekovi koji uzrokuju mukozitis (Mosel i sur., 2011)

Antimetaboliti	**Interaktivni DNA lijekovi**	**Antimitotički lijekovi**
Citarabin	Aktinomicin D	Docetaksel
5-Fluorouracil	Amsakrin	Vinoblastin
Floksuridin	Bleomicin	Vinodesin
Metotreksat	Doksorubicin	
Tiogvanin	Etoposid	
	Mitoksantron	

Iako nema dovoljno studija o tome, studija Elting et al ispitivala je 599 pacijenata koji su primali kemoterapiju za solidne tumore. Njih 37% je razvilo mukozitis, njih 11% prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) je razvilo težak oblik mukozitisa, stupanj 3 ili 4, tijekom liječenja (Mosel i sur., 2011).

Tablica 10: Rizik za razvoj mukozitisa stupnja 3-4 korištenjem uobičajenih kemotrapeutika, prema ljestvici NCI-CTC (Bjarnason i sur., 2008)

Tip liječenja	Rizik za stupanj 3-4, %
Cijela dojka	4.08
A → T → C: doksorubicin, taksani (paklitaksel ili docetaksel) i ciklofosfamidi	2.29
AC → T: doksorubicin, ciklofosfamid i taksani (paklitaksel ili docetaksel)	2.80
A → CT: doksorubicin, ciklofosfamid i taksani (paklitaksel ili docetaksel)	5.26
A → T: doksorubicin i taksani (paklitaksel ili docetaksel)	4.17
AT: doksorubicin i taksani (paklitaksel ili docetaksel)	8.33
FAC: 5-Floururacil, doksorubicin i ciklofosfamid	3.33

AC: doksrubicin i ciklofosfamid	13.64
Paklitaksel	2.87
TAC: docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid	4.92

Poznato je da su nekoliko standardnih kemoterapeutika, kao što su 5-FU, antraciklini i taksani, povezani s visokim stupnjem oralnog mukozitisa. U liječenju hormon receptor pozitiv, HER2-negativ metastaziranog raka dojke jedna od standardnih metoda liječenja je mTOR inhibitor everolimus u kombinaciji s eksemestanom. U fazi 3 BOLERO-2 studije everolimusa i eksemestana uspoređivala se učestalost i težina nuspojava s monoterapijom everolimusa. Kod 56% pacijenata razvio se mukozitis, od toga kod 48% slabi i srednji, stupanj 1-2, a kod 8% pacijenata stupanj 3-4, prema ljestvici NCI-CTC-AE (Bjarnason i sur., 2008).

Osim što se mukozitis može naći kod pacijenata s rakom dojke koji primaju konvencionalne kemoterapeutske lijekove, on je prisutan i kod onih u čijem se liječenju koriste ciljane terapije kao što su TKI (tirozin kinaza inhibitori), mTOR (ciljana molekula rapamicina kod sisavaca; eng. mammalian target of rapamycin) inhibitor everolimus i lapatinib (Bjarnason i sur., 2008). Nedavna istraživanja pokazala su da je mukozitis, sa učestalosti od 44%, najčešća nuspojava povezana s terapijom everolimusom. Lapatinib je odobren za liječenje metastaziranog raka dojke koji izražava HER2, u kombinaciji s kapecitabinom, trastuzumabom ili s inhibitorima aromataze. Samo kada se koristi u kombinaciji s kapecitabinom, mukozitis je često prijavljena nuspojava (Bjarnason i sur., 2008).

Mehanizam djelovanja everolimusa je da inhibira protein mTOR (mammalian target of rapamycin), a on je odgovoran za kontrolu dijeljenja stanica i rast krvnih žila. Everolimus je po strukturi lakton makrolida iz Streptomyces hygroscopicus koji ima imunosupresivni, antifungalni i vrlo potentni antitumorski učinak (www.esmo.org; www.researchgate.net).

Everolimus se koristi u terapiji sa uznapredovalim karcinomom dojke koji je hormonski ovisan kod žena u postmenopauzalnom razdoblju. Također se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, kao što je egzemestan, kod neuspješnog liječenja raka dojke nesteroidnim inhibitorima aromataze (www.esmo.org).

No, i upotrebom everolimusa prijavljene su nuspojave, najčešće su to oralne ulceracije koje se povećavaju povećanjem doze. Bitno je napomenuti kako „klinički dokazi pokazuju da se oralni čirevi povezani s mTORI razlikuju od klasičnog oralnog mukozitisa uzrokovanog

kemoterapijom i radioterapijom i sličniji su, ali nisu identični, čirevima rekurentnog aftoznog stomatitisa, koji je prisutan kod opće populacije.“ (www.researchgate.net).

Oni se najviše razvijaju na nekeratniziranoj sluznici, ali i na keratiniziranoj sluznici. Nastanak mTOR stomatitisa varira od nekoliko dana do nekoliko mjeseci, a prijavljeno je da se razvijaju akutno u roku od 3 dana do nekoliko tjedana nakon primjene (www.researchgate.net). Kod žena s hormonski pozitivnim karcinomom dojke, everolimus se koristi u kombinaciji sa eksemestanom, a kao jedna od čestih nuspojava primjećen je stomatitis (bolni čirevi). Incidencija oralnih ulceracija (bilo kojeg stupnja) se pojavila u velikom rasponu od 44% do 86%, a u kombinaciji sa citotoksičnom kemoterapijom incidencija je iznosila 20% 3 ili 4 stupnja stomatitisa (klinička slika sličnija aromatoznom stomatitisu) (www.researchgate.net).

U obavljenom istraživanju, 74 godišnja žena sa uznapredovalim rakom dojke imala je jake oralne čireve te poteškoće s hranom i govorom. Nakon 30 dana terapijom everolimusom pojavili su se oralni čirevi što je za posljedicu imalo prekid terapije inhibitorima mTOR. Zatim se dala terapija koja je uspješno izliječila nastale čireve, a to je bila primjena aciklovira, metronidazola, topikalnog steroida (oralna otopina deksametazona), topikalnog mikonazola. Nakon izliječenja čireva, terapija everolimusom se nastavila, a pacijentica je prijavila blage simptomatske oralne čireve sa spontanim ozdravljenjem (www.researchgate.net).

Za liječenje oralnih ulkusa povezanih s mTOR inhibicijom koriste se steroidi, antimikrobna sredstva, a neki su prošli i spontano u roku od 4-5 dana. Korištenjem mTOR inhibitora povećava se rizik razvoja bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija zbog njegovog imunosupresivnog učinka pa je i u njegovom slučaju vrlo važno da su pacijenti i onkolozi upoznati s nuspojavama kako bi ih se moglo prevenirati ili liječiti na pravilan način (www.researchgate.net).

Također je provedeno nekoliko istraživanja u kojima se ispitivao utjecaj uobičajenih kemoterapijskih lijekova na upalu sluznice, a odnosila su se na pacijentice s HER2-pozitivnim metastaziranim rakom dojke (kombinacija lijekova trastuzumab+docetaksel te trastuzumab+docetaksel+Perjeta) te na pacijentice koje su prošle neoadjuvantnu terapiju gdje se istraživao učinak istih kombinacija uz kombinacije Perjeta+trastuzumab, Perjeta+docetaksel. Treće istraživanje se bavilo pacijenticama koje su prošle neoadjuvantnu terapiju s kombinacijama lijekova Perjeta+trastuzumab+FEC nakon čega je slijedila primjena Perjeta+trastuzumab+docetaksel, zatim Perjeta+trastuzumab+docetaksel nakon čega je slijedila FEC kombinacija te na kraju učinak kombinacije Perjeta+TCH (docetaksel+karboplatin+trastuzumab) (www.rxlist.com).

Rezultati su bili sljedeći (rxlist.com):
U slučaju HER2-pozitivnog metastatskog raka dojke postotak upale sluznice iznosio je 19.9% za trastuzumab+docetaksel te 27.8% za trastuzumab+docetaksel+Perjeta
U slučaju neoadjuvantne terapije 21.5% za trastuzumab+docetaksel, 26.2% za trastuzumab+docetaksel+Perjeta, 2.8% za Perjeta +trastuzumab, 25.5% za Perjeta+docetaksel
U slučaju neoadjuvantne terapije iznosi 23.6% za Perjeta+trastuzumab+FEC uz Perijeta+trastuzumab+docetaksel, 20% Perjeta+trastuzumab+docetaksel uz FEC kombinaciju te 17.1% za Perjeta +TCH

Što se tiče liječenja raka dojke radioterapijom „oralni mukozitis uzrokovan radioterapijom ili zračenjem nije problem kod pacijenata s rakom dojke“ (Bjarnason i sur., 2008).

4.4.1.1. SPRIJEČAVANJE I LIJEČENJE MUKOZITISA

U spriječavanju i liječenju oralnog mukozitisa navode se nekoliko načina i mogućnosti. Vrlo je važno svakodnevno četkanje zuba, čišćenje zubnim koncem i tekućinama za ispiranje usta koje sadrže klorheksidin. Iako je njegov učinak na spriječavanje mukozitisa upitan, ipak služi u prevenciji bakterijskih kolonija kod ulceroznih lezija mukozitisa (Mosel i sur., 2011).

Nažalost, niti jedan lijek se nije pokazao uspješnim u eliminaciji mukozitisa, ali se može barem s njime upravljati na način da se ublaži njegova prisutnost u usnoj šupljini. Tako se može ublažiti bol i oralni nemir koji uzrokuje mukozitis i poboljšati kvaliteta života pacijenta, a u prvom redu se misli na uzimanje hrane kao važan dio strategije upravljanja kemoterapijski induciranog oralnog mukozitisa. Tako se primjenjuje oralna smjesa otapala poznata pod nazivom "magic mouthwash" (difenhidramin, viskozni lidokain, bizmut salicilat i kortikosteroidi). Tako priređena otopina ublažava akutnu bol i smanjuje upalu budući da jačina boli pozitivno korelira sa stupnjem mukozitisa. Ostali lijekovi koje se koriste kod visokog stupnja boli su analgetski lijekovi, uključujući i opioide (Mosel i sur., 2011).

Danas su pod istragom i relativno novi terapijski postupci čija se učinkovitost ispituje u smanjenju razvoja teških, visoko stupnjevanih mukozitisa i u smanjenju njegova trajanja. Tako se proučavaju nekoliko čimbenika rasta i citokini kao potencijalne terapije. Palifermin je jedan od takvih lijekova koji se danas široko istražuje, a on je rekombinantni ljudski faktor

rasta keratinocita koji djeluje na način da stimulira proliferaciju epitelnih stanica sluznice (Mosel i sur., 2011).

Istraživanje koje je napravljeno s paliferminom (Spielberger et al) je pokazalo da pacijenti koji su uzimali intravenozni palifermin tri dana prije i poslije kemoterapije su imali mukozitis visokog stupnja (stupanj 3 i 4) za 35 % manje od skupine koja nije uzimala lijek tj. placebo skupine. Još se ustanovilo da je trajanje mukozitisa kraće, smanjena je upotreba parenteralne prehrane te se poboljšala fizička i funkcionalna dobrobit (Mosel i sur., 2011).

U jednoj manjoj studiji koja je istraživala one pacijenate koji u svojoj terapiji uzimaju metotreksat pokazalo se da je palifermin također koristan u prevenciji mukozitisa te je već samo jedna doza prije i nakon ciklusa kemoterapje spriječila težak oblik mukozitisa (Mosel i sur., 2011).

Još jedna od mogućih terapija koja se često koristi je oralna krioterapija tj. primjena komadića leda u ustima prije i svakih 30 minuta nakon kemoterapije radi akutnog suženja krvnih žila u usnoj šupljini čime se spriječava oslobađanje kemoterapijskih sredstava na epitel sluznice i na taj način smanjuje oralni mukozitis (Mosel i sur., 2011).

Postoje i drugi pristupi liječenja mukozitisa koji uključuju hormon leptin. On može ubrzati promet enterocita i ima pozitivan utjecaj na razvoj mukozitisa kod štakora liječenih metotreksatom (Mosel i sur., 2011).

Zatim postoji i preventivna terapija liječenjem aminokiselinom L-glutamin koja ima nisku toksičnost te je u kliničkim ispitivanjima nova formulacija oralnog glutamina Saforis. Pokazalo se da značajno smanjuje postotak bolesnika koji imaju WHO stupanj 2 i viši stupanj mukozitisa i to 38% u odnosu na placebo 49%. Imunomodulatori su u ispitivanju pokazali da su uspješni u liječenju mukozitisa uzrokovanim kemoterapijom i radioterapijom pa je tako gama-D-glutamil-triptofan (SCV-07) peptid koji smanjuje trajanje i težinu oralnog mukozitisa kod sirijskih hrčaka izloženih cisplatinu i radioterapiji (Mosel i sur., 2011).

4.4.2. DISGEUZIJA

Jedan od čestih problema s kojim se susreću osobe oboljele od raka je disgeuzija. Disgeuzija je stanje iskrivljene ili poremećene sposobnosti okusa, a visoki postotak pogađa bolesnike, i to od 50-75%, koji prolaze liječenje kemoterapijom, radioterapijom ili oboje. To stanje utječe na apetit bolesnika, prvenstveno se smanjuje unos hrane što naposljetku dovodi do smanjenja tjelesne težine i do pogoršanja nutritivnog statusa (Mosel i sur., 2011).

Razlozi za razvoj disgeuzije su različiti, poput izravne ozljede epitelne sluznice ili okusnih pupoljaka zbog utjecaja metode liječenja, a čest uzrok je i mukozitis. Također, većina antineoplastičnih lijekova već sami imaju neugodan okus te mogu ući u usta putem plazme, difuzijom kroz kapilare. Do disgeuzije mogu dovesti bakterijske, gljivične i virusne infekcije te loše dentalno stanje bolesnika i gingivitis (Mosel i sur., 2011).

Osjetilo okusa kod takvih pacijenata se može promijeniti kvantitativno (smanjena ili povećana percepcija promjene okusa) ili kvalitativno (iskrivljena percepcija). Hrana često ima drugačiji okus (neugodan) pa konzumiranje hrane postaje sve više odbojno. Takvi problemi koji su povezani s promjenom okusa, a koji mogu dovesti do pothranjenosti bitno utječu na svakodnevni život i emocionalno zdravlje pacijentica (Mosel i sur., 2011).

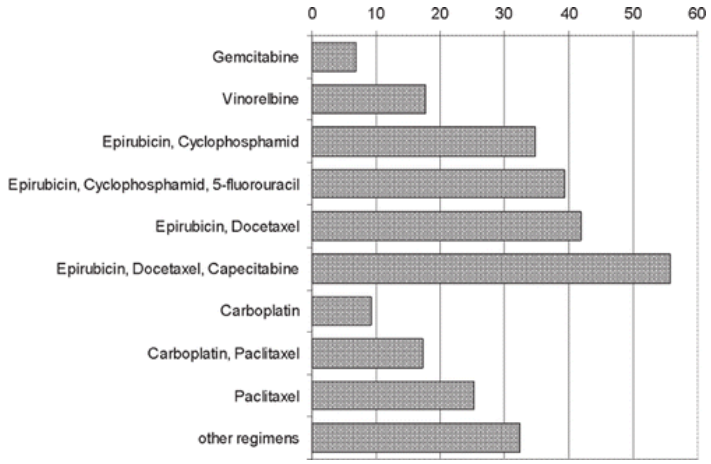
Iako postoji mnogo uzroka promjene okusa kod pacijentica koje prolaze kroz kemoterapiju, oni do danas ostaju neutvrđeni. Neki autori tvrde da čak i sam tumor doprinosi tom poremećaju. Ipak, neki uzroci su dobro poznati i sigurno doprinose promjeni okusa, a to su na primjer slaba oralna higijena, infekcije ili neki lijekovi (Mosel i sur., 2011).

Veliko istraživanje napravljeno je kod pacijentica oboljelih od raka dojke (67.9% raka dojke, 32.1% ginekološki rak) koji primaju kemoterapiju na Katedri za internu medicinu Županijske bolnice Kufstein. Rezultati su dali vrlo visok postotak učestalosti od 76.1 % u promjeni okusa kod pacijentica oboljelih od raka. Pokazalo se da postoje razlike u opsegu promjene okusa kao i u vremenskom tijeku liječenja te su najniže promjene okusa pronađene kod oboljelih od raka dojke koji su se liječili gemcitabinom, a najviše su pronađene kod onih pacijentica koje su se liječile epirubicinom, docetakselom i kapecitabinom. Rezultati su pokazali da bolesnice koje su primale različite režime kemoterapije imaju najviše problema s promjenom okusa (Gattringerb i sur., 2012).

U istraživanju, utvrđeno je da se promjena okusa javlja s početkom kemoterapije i traje od nekoliko sati do nekoliko tjedana, a ponekad potraje i po nekoliko mjeseci. Neke od kemoterapeutskih tvari kao što su antagonsti folne kiseline, ciklofosfamid i taksani su povezani s promjenom okusa koja daje metalni osjećaj u usnoj šupljini (Gattringerb i sur., 2012).

Predložen je mehanizam koji ima izravne učinke na epitelne stanice receptora okusa, tj dolazi do uništavanja tih receptora. Pokazalo se da neki citostatici mogu prodrijeti krvno-moždanu barijeru te na taj način utjecati na okus u središnjem živčanom sustavu. Oksidativni stres i metaboličke promjene još su neki od uzroka koji uzrokuju promjene okusa unutar kemoterapije (Gattringerb i sur., 2012).

Vrlo značajan utjecaj na promjenu okusa ima režim kemoterapije i dob bolesnika. Tako se promjena okusa povećava s dobi i duljim vremenskim periodom uzimanja kemoterapije (Gattringerb i sur., 2012).



Slika 10. Procijenjena prosječna promjena okusa za različite vrste kemoterapije

(Gattringerb i sur, 2012)

Grafički prikaz (slika 10) prikazuje prosječne promjene okusa za različite vrste kemoterapije. Pokazalo se da je promjena okusa česta nuspojava te da 26,4% bolesnika ima umjereni ili teški poremećaj promjene okusa tijekom kemoterapijskog tretmana. Najmanja promjena okusa zamjećena je kod bolesnica koje su uzimale gemcitabin, zatim vinorelbin ili paklitaksel. Najviše utjecaja na promjenu okusa kao što je već navedeno imaju epirubicin, docetaksel i kapecitabin (Gattringerb i sur., 2012).

Kod poli-kemoterapije se promatrao ukupan utjecaj primjenjenog režima na opseg promjene okusa te je svaka poli–kemoterapija sadržavala epirubicin u kombinaciji s ciklofosfamidom i 5-fluorouracilom ili docetakselom i kapecitabinom, a davale su se pacijenticama oboljelih od raka dojke u adjuvantnim i neoadjuvantnim terapijama (Gattringerb i sur., 2012).

Zaključeno je da je najviše promjene okusa primjećeno upravo kod onih pacijentica koje su uzimale kombinaciju epirubicina s docetakselom i kapecitabinom. Rane promjene okusa daje epirubicin koji dovodi do osjećaja gorkog i metalnog okusa što se može otkriti u slini danima nakon infuzije. Isto tako visoke doze epirubicina u kombinaciji sa docetakselom daje objašnjenje za ravoj promjene okusa iako klinički značaj koncentracije kemoterapijskih tvari u slini za razvoj promjene okusa nije razjašnjen (Gattringerb i sur., 2012).

Dokazano je da sam docetaksel pridonosi promjeni okusa na način da inhibira rastavljanje mikrotubula i time narušava osjetne živce. U kasnijoj fazi kemoterapije zbog izazivanja oksidativnog stresa i mukozalne toksičnosti, ciklofosfamid i 5-fluorouracil uzrokuju također promjene okusa. U jednoj studiji 22% pacijentica oboljelih od raka dojke koje su uzimale terapiju kombinacije epirubicin, ciklofosfamid, 5-fluorouracil ili metotreksat, ciklofosfamid i 5-fluorouracil izjavile su da je promjena okusa najgori oralni simptom tijekom kemoterapije (Gattringerb i sur., 2012).

Kao i u slučaju gore navedenih istaživanja o postotku razvoja upale sluznice kod pacijentica s HER2-pozitivnim metastatskim rakom dojke i onih koje su podvrgnute neoadjuvantnoj terapiji, provedeno je paralelno istraživanje koje se odnosi i na postotak disgeuzije u tim slučajevima. Tako je utvrđeno sljedeće (rxlist.com):
U slučaju HER2-pozitivnog metastatskog raka dojke postotak disgeuzije iznosio je 15.6% za trastuzumab+docetaksel te 18.4% za trastuzumab+docetaksel+Perjeta
U slučaju neoadjuvantne terapije 10.3% za trastuzumab+docetaksel, 15% za trastuzumab+docetaksel+Perjeta, 4.6% za Perjeta+trastuzumab, 7.4% za Perjeta+docetaksel
U slučaju neoadjuvantne terapije iznosi 11.1% za Perjeta+trastuzumab+FEC uz Perijeta+trastuzumab+docetaksel, 13.3% Perjeta+trastuzumab+docetaksel uz FEC kombinaciju te 21.1% za Perjeta +TCH

Pokazana je veza promjene okusa s gubitkom apetita što dovodi u pitanje prehranu oboljelih te općenito dovodi u opasnost pacijenticu od gubitka tjelesne težine i razvoja nutritivnih deficita. Također na percepciju okusa snažno utječe i osjetilo mirisa (Gattringerb i sur., 2012).

Zaključeno je da su monoterapije povezane s nižim razinama promjene okusa za razliku od poli-kemoterapija koje imaju značajniji utjecaj. Budući da su se one pokazale uspješne u liječenju raka dojke, nuspojave poput promjene okusa koja je posljedica primjene takvih terapija su od posebne važnosti za tu skupinu pacijenata (Gattringerb i sur., 2012).

4.4.2.1 LIJEČENJE DISGEUZIJE

Što se tiče liječenja, u literaturi je predloženo nekoliko strategija. Cink se navodi kao jedan od bitnih elemenata, strukturno je važan za proteine koji su uključeni u regulaciju pora okusnih pupoljaka. Također se smatra da unosom vitamina D dolazi do poboljšanja okusa; u istraživanju koje su proveli Fink et al utvrđen je manjak tog vitamina u slučaju dva bolesnika kod kojih se nakon liječenja kemoterapijom razvila dizgeuzija, a nakon primjene vitamina D njihovo se stanje poboljšalo (Mosel i sur., 2011).
Isto tako, pacijentima kod kojih je prisutna disgeuzija preporuča se uzimanje veće količine vode tijekom uzimanja obroka i polagano žvakanje hrane što potiče veću proizvodnju sline. To je bitno jer je kod tih pacijenata također prisutna i hiposlavacija (Mosel i sur., 2011).

4.4.3. KSEROSTOMIJA

Kserostomija ili suhoća usta je stanje smanjene količine sline u usnoj šupljini odnosno disfunkcija žlijezda slinovnica te ona sama po sebi ne predstavlja entitet bolesti već je jedan od čestih komplikacija kod pacijentica koje primaju kemoterapiju (Cekić-Arambašin, 2005).
Važno je prepoznavanje ovog simptoma za što bolje poboljšanje uvjeta u usnoj šupljini, s obzirom da nedostatak sline često manifestira upalu sluznice usne šupljine, nastanak karijesa i to naročito cervikalnih dijelova zuba, upalu velikih žlijezda slinovnica, neugodan osjećaj u usnoj šupljini sa smanjenom mogućnošću govora i hranjenja. Normalna količina lučenja sline iznosi od 0.4-0.5 ml sline u minuti, iako je vrlo teško odrediti normalnu količinu lučenja sline s obzirom da vrijednosti ovise o individualnim varijacijama (Cekić-Arambašin, 2005).

Oligosijalija je poremećaj kojinastane kada količina sline bude od 0.2 do 0.4 ml/min, a sve ispod 0.2 ml/min je kserostomija, tj. kada količina sline padne za 50% od normalne količine koja se izlučuje. Nekoliko velikih žlijezda slinovnica je odgovorno za taj poremećaj funkcije (Cekić-Arambašin, 2005).

Ono što karakterizira kserostomiju je stvaranje guste, ljepljive, viskozne sline što znatno otežava uzimanje hrane, gutanje, govor i nošenje protetskih radova. Kako dolazi do promjene količine i sastava sline dolazi i do promjene pH sline tj. do smanjenja pH, a to utječe na promjenu bakterijske mikroflore. Rezultat toga je povećani nastanak karijesa i infekcije sluznice usne šupljine (Marčetić, 2015).

Postoje tvrdnje koje potvrđuju djelovanje kemoterapeutika i na zdrave stanice u organizmu te njihov utjecaj na sintezu DNA ili replikaciju stanice, a kserostomija je jedna od nuspojava. Kemoterapeutici uzrokuju dilataciju duktusa i degeneraciju acinusa malih slinovnica u 50% pacijentica. Međutim, postoje teorije gdje neki autori navode kako nema nikakve povezanosti primjene kemoterapeutika i nastanak kserostomije (Vučićević-Boras, 2015).

Jedan od lijekova za koje se zna da uzrokuje upravo ovu disfunkciju je 5-fluorouracil. Taj poremećaj može biti privremeni jer žlijezdano tkivo ima mogućnost oporavka u periodu od 2 do 8 tjedana po završetku kemoterapije. No, postoje slučajevi gdje kserostomija može biti trajna posljedica kemoterapije (Muhvić i sur., 2012).

U nedavnom istraživanjima utvrđeno je da je došlo do smanjenja razine stimuliranog lučenja sline u slučaju bolesnica s rakom dojke koje su primale poli-terapiju CMF (ciklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracil), pri pregledu učinjenom tijekom liječenja. Antimetaboliti (5-fluorouracil i metotreksat) stvaraju na malim žlijezdama slinovnicama duktalnu dilataciju, formiraju ciste i potiču upalu (Jensen i sur., 2003).

U slučaju parotidnih i submandibularnih žlijezda oni uzrokuju njihovo povećanje. Citostatski antibiotici (doksorubicin i epirubicin) također u slučaju malih žlijezda slinovnica uzrokuju degradaciju acinusa, duktalnu dilataciju, stvaranje cista i upalu (Jensen i sur., 2003).

4.4.3.1. LIJEČENJE KSEROSTOMIJE

Za poticanje lučenja sline koriste se sijalogozi koji sadrže potrebne sastojke koji osiguravaju zaštitnu funkciju. Za njihovu primjenu potrebno je provesti mjerenje količine sline čime se određuje funkcija žlijezda. Za poticanje lučenja sline koriste se gume za žvakanje i slatkiši bez šećera (Greenberg i Glick, 2006).

Jedan od najbolje ispitanih sustavnih sijalogoga je pilokarpin. On je parasimpatomimitek koji djeluje na muskarinske kolinergične receptore acinusa žlijezda slinovnica. U slučaju suhih usta koristi se anetoletrition, a njegov mehanizam djelovanja uključuje porast broja receptora na acinusima žlijezda slinovnica. Zaključeno je da je dobar sinergizam djelovanja ovih dvaju lijekova u kombinaciji (Greenberg i Glick, 2006).

Kada se ne može potaknuti funkcija žlijezda slinovnica primjenjuje se umjetna slina i pripravci koji nadomještaju njen manjak. Zatim je potrebna češća konzumacija vode, naročito za vrijeme i poslije jela. Vrlo je važno da nadomjesci omoguće vlaženje usne šupljine i podmazivanje sluznice radi spriječavanja prekomjernog rasta patogenih mikroorganizama, da održe čvrstoću zubnog tkiva, da budu ugodnog okusa i da im je učinak dugotrajan. Većina njih se temelji na karboksimetil-celulozi, a neki sadrže i mucine životinjskog podrijetla, ali ne sadrže enzime i protutijela prirodne sline (Greenberg i Glick, 2006).

Žlijezdano tkivo se može stimulirati lokalno i sistemski ako je preostalo dovoljno aktivnog žlijezdanog tkiva. Za lokalnu stimulaciju koriste se kao što je već spomenuto žvakaće gume i bomboni bez šećera, parafin, glicerinske pastile i dvopek, a za sistemsku stimulaciju koriste se navedeni pilokarpin, hidroklorid, anetoltrition i piridostigmin (Vučićević-Boras, 2015).

Kada žlijezdano tkivo nije moguće stimulirati, koriste se preparati na bazi umjetne sline. Tu spadaju karboksilmetilceluloza, propilen glikol, mucin i glicerol. Nedostatak sline utječe na mikrobnu floru usne šupljine gdje se često u takvim uvjetima razvijaju gljivice roda Candide albicans te se tim pacijentima preporuča i terapija antimikoticima. U nekim slučajevima mogu nastati ascedentne infekcije velikih žlijezda slinovnica koje zahtjevaju antibiotsku terapiju. Budući da je 68% infekcija u usnoj šupljini uzrokovano mješovitom florom, najčešća primjena antibiotika su penicilin i metronidazol, a u slučaju alergija na penicilin koristi se eritromicin (Vučićević-Boras, 2015).

4.4.4. OSTEONEKROZA

Jedno od najugroženijih mjesta za razvoj metastaza kod pacijentica s uznapredovalim rakom dojke su kosti (incidencija iznosi od 65 do 75%; češće kod bolesnica s hormonski pozitivnim rakom dojke), a one mogu biti osteolitičke (48%), osteoblastičke (13%) ili miješane (38%) (Taichman i sur., 2013).

U očuvanju kostiju vrlo je bitan estrogen, kako iz razloga što štiti od parodontnih bolesti, spriječava stvaranje parodontnih đepova i smanjuje krvarenje desni, gubitak epitelnog i vezivnog pričvrsnog tkiva, on također povećava gustoću alveolarne kosti što ima pozitivan utjecaj na smanjenje ispadanje zubi. Isto tako, utječe na povećano lučenje sline što je važno da se spriječi nastanak karijesa, smanji nastanak gingivostomatitisa te osjećaj žarenja usne šupljine (Taichman i sur., 2013).

No estrogen je primarna meta i u liječenju raka dojke, u adjuvantnoj terapiji inhibitorima aromataze koja koči stvaranje estrogena, a koristi se u liječenju žena starije životne dobi (postmenopauzalnih žena). Iz tog razloga kod njih se razvijaju posljedice vezane s kostima budući da oni kočenjem estrogena ubrzavaju propadanje i gubitak koštane mase. Jedna od posljedica ove vrste terapije je osteoporoza i propadanje čeljusti, no trenutno ne postoji dovoljan broj istraživanja s kojima se može sa sigurnošću tvrditi ima li adjuvantna endokrina terapija inhibitorima aromataze štetan učinak na oralno zdravlje (Taichman i sur., 2013).

Za razliku od ove terapije, suprotan učinak ima tamoksifen koji doprinosi povećanju mineralne gustoće kosti kod žena u postmenopauzi, ali također nema dovoljno kliničkih podataka koje potkrepljuju tu činjenicu (Taichman i sur., 2013). Ta činjenica je zanimljiva jer je utvrđeno da kod žena u predmenopauzalnoj dobi koje uzimaju tamoksifen (antagonist estrogena) postoji povećani rizik za smanjenje gustoće koštane mase (Taichman i sur., 2014).

Također „u razdoblju od siječnja 2004 i listopada 2012, 744 pojedinaca koji primaju tamoksifen citrat prijavili su FDA-u o razvoju osteonekroze“ (http://factmed.com).

U slučaju ostenekroze bitno je napomenuti i utjecaj primjene imunoterapije (terapija Humaniziranim IgG monoklonskim protutijelom) na njezin mogući razvoj. Iz tog razloga je i FDA (Food and Drug Administration) izdala upozorenje o korištenju angiogenetskih lijekova poput bevacizumaba (Avastin) pri liječenju raka koje upućuje na njegov potencijalni učinak na razvoj osteonekroze. U nedavnom istraživanju utvrdilo se da je među pacijentima koji primaju bevacizumab, rizik za razvoj osteonekroze čeljusti iznosi 20 slučajeva od 10 000 slučajeva. No kad su pacijenti uzimali uz bevacizumab i zolendronat,taj iznos je porasao na 90 slučajeva na 10 000 slučajeva (www.ineedce.com).

Ukoliko kod raka dojke dođe do koštanih metastaza postoji nekoliko terapija, poput hormonalne terapije, operacije, kemoterapije, radioterapije i bisfosfonata. Bisfosfonati su lijekovi koji sprječavaju razgradnju kosti (imaju učinak da inhibiraju funkciju osteoklasta). Sve to zajedno utječe na apoptozu osteoklasta. Postoje dvije primjene bisfosfonata: oralnim putem u obliku tableta (ibandronat, klodronat, alendronat) i intravenska infuzija (pamidronat, zolendronatna kiselina) (Walter i sur., 2009; www.cybermed.hr).

Osteonekroza čeljusti je najvažnija nuspojava primjene bisfosfonata (BP-ONJ-om), prvi put je opisana godine 2003., a poslije je sve češće dijagnosticirana. Prema definiciji *AmericanAssociation of Oral and Maxillofacial Surgeons* BP-ONJ je eksponirana nekrotična kost u maksilofacijalnom području koja traje dulje od osam tjedana kod bolesnica koje su primale terapiju bisfosfonatima, a u anamnezi nemaju zračenje (Walter i sur., 2009; www.cybermed.hr).

Zabilježeno je da se osteonekroza čeljusti izazvana upotrebom bisfosfonata češće pojavljuje u mandibuli nego u maksili u odnosu 2:1 (Brakus i sur., 2013).

Ustanovilo se da bisfosfonati, osim na osteoklaste, imaju utjecaj i na osteoblaste, a to utječe na remodeliranje kosti. Postoje dokazi koji su pokazali da bisfosfonati mogu potaknuti propadanje sluznice te kao posljedicu imaju razvoj BP-ONJ-a. Tako pacijenti s BP-ONJ-om počinju gubiti zube, dobivaju zubobolje, parodontnu bolest, a na radiogramu se mogu vidjeti prijašnje ekstrakcije zubi kod nezacijeljenih alveola. Pacijenti mogu osjećati bol u kostima i mukoznim membranama u blizini inficirane kosti te se često kod njih osjeća zadah iz ustiju te može doći do oštećenja maksilarnog sinusa, zatim i nastati parestezija ako je došlo da zahvaćenja mandibularnog kanala (Walter i sur., 2009).

Nakon prvih istraživanja i studija sve je više incidencija BP-ONJ-a, a incidencija povezana s rakom dojke u rasponu je od 1.2 % kod retrospektivnih studija bez stomatološkog pregleda pacijentica do 11.4% kod presječnihstudija i 13.4% kod retrospektivnih s pregledom usne šupljine kod stomatologa (Walter i sur., 2009).

4.4.5. SEKUNDARNE INFEKCIJE

Sekundarne infekcije nastaju zbog mikroorganizama koji se normalno nalaze u usnoj šupljini, a promjenom uvjeta tj. padom imuniteta ti mikroorganizmi postaju patogeni. Ponajprije je velika opasnost od gljivica roda Candida, zatim herpes virusa, streptokoka i stafilokoka. Isto tako, infekcije mogu nastati od mikroorganizama koji se primarno ne nalaze u usnoj šupljini kao što su gljivica aspergilus, gram(-) bacili i koliformne bakterije. Infekcije tim gljivicama mogu biti vrlo opasne i mogu dovesti do sustavnih infekcija i sepse što dovodi u pitanje život pacijentice (www.hkdm.hr).

4.4.5.1. GLJIVIČNE INFEKCIJE

Jedna od gljivica koje, kad je sistemsko ili lokalno okruženje izmijenjeno (poput imunosupresije, hiposalivacije, oštećenja tkiva ili neravnoteže flore koje se javljaju kod pacijenata oboljelih od raka), stvaraju kolonizacije i infekcije je Candida albicans i njoj srodne gljivice. U pregledu literature od Lalla et al opisuje se učestalost oralnih gljivičnih infekcija u svim oblicima liječenja raka. Pokazalo se da 7.5% gljivičnih oboljenja ima prije terapije, 40% za vrijeme tretmana, a 30% nakon terapije te je stopa kolonizacije bila nešto malo manja od 70% za vrijeme i nakon liječenja. Najčešće se javljaju pseudomembranozna kandidijaza (kandidijaza), erythematous kandidijaza, angularni helitis, a hiperplastična kandidijaza se javlja vrlo rijetko. Putem oralne infekcije može doći do razvoja sepse koja može biti smrtonosna ako se na vrijeme ne otkrije, a posebno ako se radi o gljivici non-albicans vrsta Candida tropicalis (Mosel i sur., 2011).



Slika 11. Oralna kandidijaza (www.mayoclinic.org/)

Liječenje oralnih gljivica:

Liječenje oralnih gljivica topikalnom terapijom (antifungalna sredsta) ima manji rizik dodatnih nuspojava i interakcija s lijekovima. Smjernice Američkog društva zaraznih bolesti (IDSA) preporučuju kao prvu liniju za oralnu kandidijazu klotrimazol ili nistatin. Zbog visoke stope recidiva s topikalnim pripravcima, sistemska antifungalna sredstva su poželjnija za liječenje oralne kandidijaze pa se tako preporučuje sustavni flukonazol za umjerenu do tešku infekciju. Kao druga linija terapije protiv gljivica koristi se posakonazol te amfotericin B koji se, iako je njegova upotreba ograničena radi sistemskih nuspojava, koristi kod teških slučajeva oralne kandidijaze.

Zbog neželjenih interakcija s lijekovima i sistemskih nuspojava topikalna terapija liječenja oralnih gljivica ima prednost, ali treba imati na umu da je njihova učinkovitost tada upitna i teško primjenjiva (Mosel i sur., 2011).

4.4.5.2. VIRUSNE INFEKCIJE

Česte komplikacije kod liječenja raka su i virusne infekcije. Tu spadaju hepes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV) i citomegalovirus (CMV). Te infekcije mogu biti teške i mogu dovesti organizam do dehidratacije i pothranjenosti što je jako opasno po život te može uzrokovati encefalitis i dieminirane infekcije. Najčešći je HSV koji se javlja kod pacijenata sa oslabljenim imunitetom (Mosel i sur., 2011).

Liječenje virusa:

U liječenju se koriste aciklovir i valaciklovir, a u slučaju rezistencije na njih primjenjuje se intravenozni foskarnet i cidofovir (Mosel i sur., 2011).



Slika 12. Prikaz HSV-a (herpes simplex virusa) (www.treatcurefast.com)

4.4.5.3. BAKTERIJSKE INFEKCIJE

Zdrava normalna oralna flora sadrži mnogo bakterija koje također postaju patogene kada padne imunitet organizma. Kod pacijenata oboljelih od raka oralne bakterijske infekcije mogu dovesti do sepse. Bakterije koje dovode do neželjenih infekcija sluznice suViridans Strep, Prevotellae, Fusobacterium, Actinobacillus, Actinomycetemcomitans i Actinomyces vrste (Mosel i sur., 2011).

Liječenje bakterija:

To su uglavnom lokalne infekcije te se mogu liječiti kombinacijama penicilina i metronidazola. U svakom slučaju, korisna i obavezna je dobra dentalna higijena te je važno redovito uklanjanje bakterija iz zubi četkanjem, čišćenjem zubiju koncem i korištenjem antimikrobnog sredstva (klorheksidin) za ispiranje usta (Mosel i sur., 2011).

Predmet istraživanja nekoliko kliničkih studija također je bio način na koji terapije za rak utječu na zube tj. na nastanak karijesa i parodontnih bolesti. Predlaže se upotreba fluoridnih proizvoda i otopina za ispranje usne šupljine s klorheksidinom. Međutim, potrebno je više studija koje bi se bavile patofiziologijom bolesti zuba nakon kemogerapije i radioterapije (Mosel i sur., 2011).

4.4.5.4. KARIJES

Jedna od mogućih posljedica kserostomije je i karijes koji zahvaća površinu zuba uz gingivu, postranične kvržice i rubove kod prednjih zuba. Karijes nastaje zbog nedostatka sline koja je bitna za remodeliranje zuba, zatim zbog gubitka puferske sposobnosti, povećane kiselosti i promjene bakterijske flore. Da se to spriječi važno je dobro održavanje zubne higijene i liječenje kserostomije. Preparati na bazi fluora će učvrstiti zubnu caklinu i pospješiti remineralizaciju zuba (Greenberg i Glick, 2006).

Jedna studija je pokazala također dobar i jednak učinak neutralnog gela natrijeva fluorida u usporedbi sa otopinom fluora u spriječavanja i kontrole karijesa. Dokazan je visok rizik nastanka karijesa uzrokovanog mikroorganizmima *Streptococcus mutans i Lactobacillus spp.* Prije antimikrobne terapije radi se provjera količine kariogenih mikroorganizama te se rizikom za nastanak karijesa smatra prisutnost bakterija *Streptococcus mutans* višom od 10 na 5 CFU/ml sline i bakterija *Lactobacillus spp* višom od 10 na4 CFU/ml sline. Lokalna primjena floura i redovito ispiranje usta klorheksidinom snižava razinu bakterija *Streptococcus mutans* (Greenberg i Glick, 2006).

4.5. ORALNA SKRB PACIJENTICA OBOLJELIH OD RAKA DOJKE

Kako bi se smanjile ili spriječile nuspojave usne šupljine najvažnija je kontrola i sanacija usne šupljine prije, tijekom i poslije terapije raka dojke. Najvažniju ulogu u tome imaju stomatološki stručnjaci koji su educirani za prevenciju i pružanje informacija za njegu oralnog zdravlja kod pacijentica koje prolaze kemoterapiju tijekom liječenja raka dojke (Taichman i sur., 2014).

Prema smjernicama koje je sastavio Cancer Care Nova Scotia za spriječavanje i njegu oralnih nuspojava kod pacijentica oboljelih od raka dojke, navedene su mjere procjene dentalnog zdravlja i intervencije kod bolesnika koje su podvrgnute adjuvantnoj i palijativnoj kemoterapiji (pacijenti niskog rizika za razvoj oralnih komplikacija). Prije samog liječenja stomatolog bi trebao dobiti od onkološkog tima podatke o dijagnozi (vrsta i stadij raka te prognoza), najnoviju kompletnu krvnu sliku i ostale važne hematološke i imunološke podatke te informaciju o planiranom tretmanu (www.cancercare.ns.ca).

Također što prije, a najkasnije mjesec prije početka liječenja treba procijeniti jesu li potrebni neki invazivni tretmani (postupci) koji se mogu odnositi na lezije na sluznici, zubni karijes, peridontalne bolesti, abnormalnost sline, loši ili rizični protetski radovi i koje se odnose na potrebu edukacije pacijenta o planu dentalne higijene. Nakon toga stomatolog bi trebao obavijestiti onkološki tim o broju i ozbiljnosti dentalnih karijesa, broju zubi koji bi se trebali izvaditi ili popraviti (endodoncija), o statusu peridontalne bolesti, je li potrebna hitna dentalna intervencija te o vremenu koje je potrebno za stabilizaciju oralne bolesti ako je prisutna (www.cancercare.ns.ca).

Poslije kemoterapije trebali bi se izbjegavati dentalni postupci tijekom neutropenije ili trombocitopenije koje su uzrokovane kemoterapijom, može se dogovarati na redovite preglede s pacijentom i pratiti bilo koji dokazi o stvaranju osteonekroze čeljusti kod pacijenata koji su primali bisfosfonate (www.cancercare.ns.ca).

Također je vrlo važna i obostrana suradnja pacijenta i stomatološkog tima. Neki stomatolozi preporučaju prije takvih terapija primjenu antibiotika da se spriječe sekundarne infekcije prilikom pada imuniteta (Taichman i sur., 2014).

Ono što bi pacijent još trebao za svoju oralnu njegu učiniti su čišćenje zubiju zubnim koncem, korištenjem male mekane četkice za zube (ne preporučuju se električne) te upotreba paste koje sadrže fluor, često (i do 4 puta na dan) pranje zubi, ispiranje ustiju otopinom za ispiranje

što pomaže u održavanju vlažnosti ustiju i smanjuje skupljanje plaka i infekcija. Usne se preporuča njegovati lubrikantom na temelju ulja ili vode kako bi očuvali vlažnost. Što se tiče hrane pacijent bi trebao izbjegavati začinjenu, kiselu, vruću, tvrdu hranu te izbjegavati alkohol i duhan i hranu punu šećera, preporuča im se konzumacija hrane punu vlakana, proteina, vitamina B i C te dvije litre tekućine dnevno kako bi se održavala vlažnost membrana sluznice (www.cancercare.ns.ca).

5. ZAKLJUČCI

Na temelju proučene literature, možemo zaključiti sljedeće:

- Rak dojke je najčešća vrsta raka kod žena u svijetu gdje preko 500 000 oboljelih žena godišnje umre. U Republici Hrvatskoj godišnje oboli preko 2 500 žena od raka dojke, a smrtnost od te opake bolesti je oko1 000 žena tijekom godine.
- Na nastanak i razvoj raka dojke utječu mnogi rizični čimbenici kao što su npr. dob, rak dojke u obitelji, genetika, menstruacijski ciklusi, trudnoća, porod itd.
- Najčešći oblici raka dojke su duktalni karcinomi koji čine 90% svih mamografski otkrivenih slučajeva, a ujedno su i najagresivniji oblici karcinoma dojke.
- Rak dojke ne upućuje na rane simptome koji bi upozoravali na nastanak tumora nego kad se pojave simptomi koji su već vidljivi i prepoznatljivi zapravo je nažalost došlo već do uznapredovalog karcinoma.
- Za rano otkrivanje raka dojke potrebno je pravovremeno napraviti dijagnostičke pretrage od kojih je jedna od najčešćih metoda mamografija.
- Vrlo je bitno otkriti rak dojke u ranoj fazi za što bolje preživljavanje te nakon otkrivanja utvrditi u kojem se stadiju bolest nalazi pomoću TNM sustava.
- Važno je napomenuti da u terapiji liječenja raka dojke postoji više kombinacija načina liječenja ovisno o tome je li rak dojke lokalnog/primarnog operabilnog, lokalnog/primarnog neoperabilnog ili metastatskog oblika.
- Nakon kirurškog uklanjanja raka dojke,visokorizičnim bolesnicama s velikom mogućnošću recidiva potrebno je dati onkološku terapiju, radioterapiju, kemoterapiju te bioterapiju.
- Za vrijeme liječenja raka dojke terapije koje se primjenjuju uzrokuju teške nuspojave,a jedne od njih su i oralne nuspojave poput mukozitisa, disgeuzije, kserostomije, ostenekroze te posljedične sekundarne infekcije.
- Mukozitis je ulcerozna upala sluznice usne šupljine, a lijekovi koji ga uzrokuju su doksorubicin, 5-fluorouracil, metotreksat, ciklofosfamid, taksani, everolimus i njihove kombinacije dok je za radioterapiju ustanovljeno da ne uzrokuje mukozitis.
- U liječenju oralnog mukozitisa učinkoviti su se pokazali neki od lijekova poput palifermina, krioterapija, hormon leptin, L-glutamin i imunomodulatori.
- Veliki postotak bolesnica (od 50-75%) pogađa stanje iskrivljene ili poremećene sposobnosti okusa, disgeuzija.

- Lijekovi koji najviše dovode do poremećaja okusa su epirubicin, docetaksel i kapecitabin, mnogi uzrokuju metalni okus u usnoj šupljini poput antagonista folne kiseline, ciklofosfamid i taksani.
- U liječenju disgeuzije korisnim su sepokazali cink, vitamin D i uzimanje dovoljne količine vode tijekom obroka.
- Kserostomija ili suhoća usta je stanje smanjene količine sline u usnoj šupljini, a jedna je od čestih komplikacija kod pacijentica koje primaju kemoterapiju, lijek za koje se zna da uzrokuje upravo ovu disfunkciju je 5-fluorouracil.
- Liječenje tj. poticanje sline uzrukuju sijalogogi od kojih je najznačajniji pilokarpin, anetoletrition, zatim se koriste preparati na bazi karboksimetilceluloze i mucina, glicerol, žvakaće gume i bomboni bez šećera te je važno uzimanje dovoljne količine vode.
- Jedno od najugroženijih mjesta za razvoj metastaza kod pacijentica s uznapredovalim rakom dojke su kosti, a time posljedično može doći do propadanja čeljusti odnosno osteonekroze.
- Tamoksifen doprinosi povećanju mineralne gustoće kosti kod žena u postmenopauzi dok kod žena u predmenopauzalnom razdoblju uzrokuje smanjenje gustoće koštane mase, također potencijalni učinak na osteonekrozu ima i bevacizumab.
- Kod koštanog metastatskog raka dojke u liječenju se koriste bisfosfonati, a upravo su oni odgovorni za nastanak osteonekroze čeljusti.
- Sekundarne infekcije nastaju zbog mikroorganizama koji se normalno nalaze u usnoj šupljini, a promjenom uvjeta tj. padom imuniteta ti mikroorganizmi postaju patogeni.
- Najčešća gljivica koja uzrokuje infekcije usne šupljine je gljivica roda Candida albicans, a liječi se antifungalnim lijekovima poput klotrimazola i nistatina.
- Česte komplikacije kod liječenja raka dojke uzrokuju i virusi kao što su hepes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), a za njihovo liječenje najčešće se koriste aciklovir i valaciklovir.
- Oralne bakterijske infekcije mogu dovesti do sepse. Bakterije koje dovode do neželjenih infekcija sluznice su Viridans Strep, Prevotellae, Fusobacterium i Actinobacillus vrste. Liječe se penicilinima i metronidazolom.
- Da bi se smanjile ili spriječile oralne nuspojave najvažnija je redovita kontrola i sanacija usne šupljine prije, tijekom i poslije terapije raka dojke kod stomatologa te dobra oralna higijena radi očuvanja zdravlja usne šupljine.

6. LITERATURA

1. Antunac K. Liječenje koštanih metastaza u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, 2014., http://www.cybermed.hr/clanci/lijecenje_kostanih_metastaza_u_bolesnica_s_uznapredovalim_rakom_dojke, pristupljeno 7.4.2016.
2. Atherton Pickett F. Update on Medication Related Osteonecrosis of the Jaw, *The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2015., https://www.ineedce.com/courses/2862/PDF/1508cei_Pickett_DE_web.pdf, pristupljeno 3.4.2016.
3. Best Practical Guidelines for Menagement of Oral Complications from Cancer Therapy, Cancer Care Nova Scotia, 2006., http://www.cancercare.ns.ca/site-cc/media/cancercare/oral_care_cv_final.pdf, pristupljeno 15.4.2016.
4. Brakus I, Borić Brakus R, Poljak K, Filipović Zore I. Aquacell® Ag i ozonska terapija u liječenju bisfosfonatima inducirane osteonekroze čeljusti (BIONJ): prikaz slučaja, *Acta stomatologica Croatica*, 2013, 47, 241-245.
5. Breast cancer chemo side effects, 2014., http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/breast-cancer/treatment/chemotherapy/breast-cancer-chemo-side-effects, pristupljeno 22.3.2016.
6. Breast Cancer-Patient Version, http://www.cancer.gov/types/breast, pristupljeno 5.3.2016.
7. Breast cancer incidence by age in women (UK) 2006-08, https://en.wikipedia.org/wiki/Epidemiology_of_breast_cancer#/media/File:Breast_cancer_incidence_by_age_in_women_in_the_UK_2006-2008.png, pristupljeno 8.3.2016.
8. Cekić-Arambašin A. Oralna medicina. Zagreb, Školska knjiga, 2005, str. 280-282.
9. Chalasani P, Breast Cancer, 2016., http://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview#a8, pristupljeno 12.3.2016.
10. Chemotherapy for Breast Cancer, 2016., http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-treating-chemotherapy, pristupljeno 20.3.2016.
11. Chemotherapy, 2015., https://www.breastcancercare.org.uk/chemotherapy/side-effects, pristupljeno 22.3.2016.
12. Dojka, https://hr.wikipedia.org/wiki/Datoteka:Breast_anatomy_normal_scheme.png, pristupljeno 14.3.2016.
13. Drugs & Medications A-Z, http://www.webmd.com/drugs/index-drugs.aspx, pristupljeno 22.3.2016.

14. Eljuga Lj, Rak dojke, Hrvatska liga protiv raka, 2016., http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-dojke, pristupljeno 15.3.2016.
15. EUCAN, Breast Cancer, 2012., http://eu-cancer.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2, pristupljeno 8.3.2016.
16. Gampera EM, Giesingera JM, Oberguggenbergera A, Kemmlera G, Wintnera LM, Gattringerb K, Sperner-Unterwegera B, Holznera B i Zabernigg A. Taste alterations in breast and gynaecological cancer patients receiving chemotherapy: Prevalence, course of severity, and quality of life correlates, *Acta Oncologica*, 2012, 51, 490-496.
17. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici. Patofiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2005, str. 659.
18. Greenberg MS i Glick M. Oralna medicina - dijagnoza i liječenje. Zagreb, Medicinska naklada, 2006, str. 218-225.
19. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2006, str. 1038.
20. Illustration of mammogram, 2014., https://en.wikipedia.org/wiki/Mammography, pristupljeno 14.3.2016.
21. Jensen SB, Nauntofte B, Pedersen AM, Reibel J. Xerostomia and Hypofunction of the salivary glands in cancer therapy, *Supportive Care Cancer*, 2003, 11, 207-225.
22. Karcinom dojke - sve što trebate znati, 2015., http://zdraviji.ba/clanak/karcinom-dojke-sve-sto-trebate-znati/205, pristupljeno 14.3.2016.
23. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 935-962.
24. Kovačić N, Lukić IK. Anatomija i fiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2006, str. 297.
25. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Osnove patologije. Zagreb, Školska knjiga, 1994, str. 635-639.
26. Lončar Brzak B, Mravak Stipetić M. Ljestvice za procjenu oralnoga mukozitisa. *Medix*, 2014, 109/110, 213-216.
27. Marčetić P. Nuspojave kemo i radioterapije u usnoj šupljini. *Smile - informativni stomatološki časopis za pacijente*, 2015, 12, 4-6.
28. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP i Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients, *Oral Diseases*. 2011, 17, 550-559.

29. Mouth and Throat Sores (Mucositis), 2015., http://www.breastcancer.org/treatment/side_effects/mouth_throat_sores, pristupljeno 21.3.2016.
30. Muhvić Urek M, Glažar I, Pezelj-Ribarić S. Oralne komplikacije kemoterapije, *Vjesnik dentalne medicine*, 2012, 20, 27-31.
31. National Breast Cancer Foundation, Breast Cancer Facts, www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-facts, pristupljeno 7.3.2016.
32. Nicolatou-Galitis O, Bafaloukos D, Manolakis G, Panayiotidis P, Vardas E, Galiti D, Linardou H, Oral ulcers in cancer patients who receive mTOR inhibitors: an emerging oral toxicity, 2012, 2(2), *Mediterranean Oncology Journal*, 2012, 2, 50-56.
33. Oral Mucositis, http://www.prothelial.com/oral_mucositis/index.html, pristupljeno 25. 3. 2016.
34. Oral thrush, http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/oral-thrush/multimedia/oral-thrush/img-20006447, pristupljeno 10.4.2016.
35. Perjeta Side Effects Center, 2015, http://www.rxlist.com/perjeta-side-effects-drug-center.htm, pristupljeno 27.3.2016.
36. Perjeta, http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/Perjeta.aspx, pristupljeno 22.3.2016.
37. Perjeta, www.perjeta.com, pristupljeno 20.3.2016.
38. Rak dojke - dijagnoza, 2013., http://www.onkologija.hr/rak-dojke-dijagnoza/, pristupljeno 14.3.2016.
39. Rak dojke - statistika, epidemiologija, 2013., http://www.onkologija.hr/rak-dojke-statistika-epidemiologija/, pristupljeno 5.3.2016.
40. Rak dojke - statistika, epidemiologija, http://www.onkologija.hr/rak-dojke-statistika-epidemiologija/, pristupljeno 13.3.2016.
41. Rak dojke: Vodič za bolesnice, Informacije za bolesnice na temelju ESMO smjernica kliničke prakse, *Udruga žena oboljelih i liječenih od raka SVE za NJU* (ESMO/Anticancer Fund odobrio je prava prijevoda), 2013., https://www.esmo.org/content/download/65113/1174049/file/ESMO-ACF-Rak-Dojke-Vodic-za-Bolesnice.pdf, pristupljeno 17.3.2016.
42. Seiler S, Kosse J, Loibl S, Jackischa C. Adverse Event Management of Oral Mucositis in Patients with Breast Cancer. *Breast Care*, 2014, 9, 232–237.

43. Study of possible correlation between osteonecrosis and tamoxifen citrate, 2012., http://factmed.com/report-TAMOXIFEN%20CITRATE-causing-OSTEONECROSIS.php, pristupljeno 3.4.2016.
44. Taichman LS, Havens AM, Van Poznak CH. Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of postmenopausal women with breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137, 23-32.
45. Taichman SL, Gomez G, Rohr Inglehart M. Oral Health-Related Complications of Breast Cancer Treatment: Assessing Dental Hygienists' Knowledge and Professional Practice, *J Dent Hyg*, 2014, 88, 100-113.
46. Tomek R, Vrbanec D, Podolski P, Znanjem protiv raka dojke, *Liga protiv raka dojke*, 2014., http://hlpr.hr/images/uploads/RAK_DOJKE_za_web.pdf, pristupljeno 7.3.2016.
47. Udruga žena oboljelih i liječenih od raka dojke, njihovih obitelji i prijatelja "Sve za nju!", 2010-2013., http://www.svezanju.hr/, pristupljeno 12.3.2016.
48. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str. 193-201.
49. Vučićević-Boras Vanja. Kserostomija - uzroci, dijagnostika i liječenje, Zavod za Oralnu medicinu, Stomatološki fakultet, 2015., http://sonda.sfzg.hr/wp-content/uploads/2015/04/Vu%C4%8Di%C4%87evi%C4%87-Boras-V.-%E2%80%93-Kserostomija-uzroci-dijagnostika-i-lije%C4%8Denje.pdf, pristupljeno 2.4.2016.
50. Walter C, Groetz KA, Kasaj A, Albrich S, Schmidt M, Nauroth B, Al-Nawas B. Prevalencija osteonekroze čeljusti povezane s bisfosfonatima kod pacijenata s rakom dojke, *Acta Stomatologica Croatica*, 2009, 43, 271-278.
51. WebMD, Understanding Breast Cancer - Symptoms, 2015., http://www.webmd.com/breast-cancer/guide/understanding-breast-cancer-symptoms, pristupljeno 12.3.2016.
52. White Spots on Tonsils Causes Pictures, Meaning and How to Get Rid of White Dots on Tonsils, http://www.treatcurefast.com/throat/white-spots-tonsils/white-spots-on-tonsils-get-rid-no-pain-std-not-strep-fever-patches-dots-stuff/, pristupljeno 11.4.2016.
53. Wong HM. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy, *The Scientific World Journal*, 2014, 2014, 14 str.

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Užurban način života popraćen stresom i nezdravom prehranom utječe na razvoj raznih vrsta bolesti, a jedna od njih je rak dojke koji je najčešći rak među ženama. Broj novih dijagnosticiranih slučajeva svake godine iznosi oko 1 700 000 od čega 500 000 žena godišnje umre. Rak dojke javlja se s incidencijom od 60 do 100/100000 žena u razvijenim zemljama, a u nerazvijenim s incidencijom između 20 i 60/100000 žena. U Republici Hrvatskoj godišnje oboli preko 2 500 žena, a preko 1 000 žena je umrlo u 2012. godini.

Radi što bolje prevencije od raka dojke potrebno je poznavati određene rizične čimbenike koji mogu utjecati na nastanak bolesti. Jedan od najčešćih i najagresivnijih oblika raka dojke su duktalni karcinomi koji čine 90% svih mamografskih pregleda. Simptomi su nažalost vidljivi i prepoznatljivi tek nakon što je bolest već uznapredovala te je rano otkrivanje raka dojke dijagnostičkim pretragama (mamografijom) jedan od važnijih koraka za daljnje preživljavanje.

Ovisno o tome je li rak dojke lokalni/primarni operabilni, lokalni/primarni neoperabilni ili metastatski određuje se terapija koja je najčešće kombinacija nekoliko načina liječenja (radioterapija, hormonska terapija, kemoterapija, imunoterapija, kirurško uklanjanje). Lijekovi koji se najčešće koriste u terapiji raka dojke su različitih mehanizama djelovanja, a njihovom primjenom nastaju različite nuspojave od kojih su vrlo značajne oralne.

Komplikacije koje mogu nastati tijekom liječenja mogu biti akutne i kronične, a najčešće su mukozitis, disgeuzija, kserostomija, osteonekroza i posljedične sekundarne infekcije. One mogu ugroziti kvalitetu života oboljelih, a samim time mogu dovesti u pitanje i život (sepsa). Vrlo je važno znati kako ih spriječiti i smanjiti njihovu pojavu na što je moguće manje razine te da su stručni zdravstveni tim (onkolog, radiolog, stomatolog) i pacijentica dobro upoznati s neželjenim oralnim nuspojavama koje nastaju kao rezultat liječenja oboljelih od raka dojke.Iz tog razloga bitna je redovita oralna higijena i redoviti stomatološki pregledi prije, za vrijeme i nakon liječenja raka dojke.

SUMMARY

Busy lifestyle accompanied by stress and unhealthy diet has an effect on a development of various types of diseases. One of them is breast cancer, which is the most common type of cancer among women. The number of new cases diagnosed each year is about 1.7 million, of which 500,000 women decease annually. Breast cancer occurs with an incidence of 60 to 100 per 100,000 women in developed countries, whereas in developing countries the incidence is between 20 to 60 per 100,000 women. In the Republic of Croatia the annual number of diagnosed women is over 2,500 and over 1,000 women died in 2012.

It is necessary to know certain risk factors that affect the occurrence of a disease for a more successful prevention. One of the most common and the most aggressive form of breast cancer is ductal carcinoma which makes up 90% of all mammography screenings. Symptoms are unfortunately visible and recognizable only after the disease has already progressed and the early detection of breast cancer with diagnostic procedures (mammography) is one of the most important steps for better chances of further survival.

Depending on whether the breast cancer is local / primary operable, local / primary inoperable or metastatic, the treatment is determined and is most often a combination of several treatment methods (radiation therapy, hormonal treatment, chemotherapy, immunotherapy, surgical removal). Drugs that are commonly used in the treatment of breast cancer have different mechanisms of action and their use produces various side effects of which oral side effects are very significant.

Complications that may occur during treatment can be acute or chronic, such as mucositis, dysgeusia, xerostomia, osteonecrosis and subsequent secondary infections. These complications can compromise the quality of life of patients and thus result in life-threatening problems (sepsis). It is very important to know how to prevent and reduce their presence to the lowest possible level and that the professional health team (oncologist, radiologist, dentist) and patient are familiar with the unwanted possible oral side effects that can occur as a result of treating breast cancer. For these reasons, it is important to maintain regular oral hygiene and regular dental examinations before, during and after a breast cancer treatment.

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu **Diplomski rad**
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

ORALNE NUSPOJAVE KAO POSLJEDICA LIJEČENJA KARCINOMA DOJKE

Ivana Hećimović

SAŽETAK

Užurban način života popraćen stresom i nezdravom prehranom utječe na razvoj raznih vrsta bolesti, a jedna od njih je rak dojke koji je najčešći rak među ženama. Broj novih dijagnosticiranih slučajeva svake godine iznosi oko 1 700 000 od čega 500 000 žena godišnje umre. Rak dojke javlja se s incidencijom od 60 do 100/100 000 žena u razvijenim zemljama, a u nerazvijenim s incidencijom između 20 i 60/100 000 žena. U Republici Hrvatskoj godišnje oboli preko 2 500 žena, a preko 1 000 žena je umrlo u 2012. godini.

Radi što bolje prevencije od raka dojke potrebno je poznavati određene rizične čimbenike koji mogu utjecati na nastanak bolesti. Jedan od najčešćih i najagresivnijih oblika raka dojke su duktalni karcinomi koji čine 90% svih mamografskih pregleda. Simptomi su nažalost vidljivi i prepoznatljivi tek nakon što je bolest već uznapredovala te je rano otkrivanje raka dojke dijagnostičkim pretragama (mamografijom) jedan od važnijih koraka za daljnje preživljavanje.

Ovisno o tome je li rak dojke lokalni/primarni operabilni, lokalni/primarni neoperabilni ili metastatski određuje se terapija koja je najčešće kombinacija nekoliko načina liječenja (radioterapija, hormonska terapija, kemoterapija, imunoterapija, kirurško uklanjanje). Lijekovi koji se najčešće koriste u terapiji raka dojke su različitih mehanizama djelovanja, a njihovom primjenom nastaju različite nuspojave od kojih su vrlo značajne oralne.

Komplikacije koje mogu nastati tijekom liječenja mogu biti akutne i kronične, a najčešće su mukozitis, disgeuzija, kserostomija, osteonekroza i posljedične sekundarne infekcije. One mogu ugroziti kvalitetu života oboljelih, a samim time mogu dovesti u pitanje i život (sepsa). Vrlo je važno znati kako ih spriječiti i smanjiti njihovu pojavu na što je moguće manje razine te da su stručni zdravstveni tim (onkolog, radiolog, stomatolog) i pacijentica dobro upoznati s neželjenim oralnim nuspojavama koje nastaju kao rezultat liječenja oboljelih od raka dojke. Iz tog razloga bitna je redovita oralna higijena i redoviti stomatološki pregledi prije, za vrijeme i nakon liječenja raka dojke.

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

Rad sadrži: 63 stranice, 12 slika, 10 tablica i 53 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: karcinom dojke, oralne nuspojave kemoterapije, oralne komplikacije kod karcinoma dojke, mukozitis, nuspojave tamoxifena, perjeta, osteonekroza, kserostomia,

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet.*

Dr. sc., **Željan Maleš**, *redoviti profesor, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Dr. sc., **Maja Ortner Hadžiabdić**, *viši asistent, Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Rad prihvaćen: lipanj, 2016.

Basic documentation card

University of Zagreb **Diploma thesis**
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

ORAL SIDE EFFECTS AS A RESULT OF TREATMENT OF BREAST CANCER

Ivana Hećimović

SUMMARY

Busy lifestyle accompanied by stress and unhealthy diet has an effect on a development of various types of diseases. One of them is breast cancer, which is the most common type of cancer among women. The number of new cases diagnosed each year is about 1.7 million, of which 500,000 women decease annually. Breast cancer occurs with an incidence of 60 to 100 per 100,000 women in developed countries, whereas in developing countries the incidence is between 20 to 60 per 100,000 women. In the Republic of Croatia the annual number of diagnosed women is over 2,500 and over 1,000 women died in 2012.

It is necessary to know certain risk factors that affect the occurrence of a disease for a more successful prevention. One of the most common and the most aggressive form of breast cancer is ductal carcinoma which makes up 90% of all mammography screenings. Symptoms are unfortunately visible and recognizable only after the disease has already progressed and the early detection of breast cancer with diagnostic procedures (mammography) is one of the most important steps for better chances of further survival.

Depending on whether the breast cancer is local / primary operable, local / primary inoperable or metastatic, the treatment is determined and is most often a combination of several treatment methods (radiation therapy, hormonal treatment, chemotherapy, immunotherapy, surgical removal). Drugs that are commonly used in the treatment of breast cancer have different mechanisms of action and their use produces various side effects of which oral side effects are very significant.

Complications that may occur during treatment can be acute or chronic, such as mucositis, dysgeusia, xerostomia, osteonecrosis and subsequent secondary infections. These complications can compromise the quality of life of patients and thus result in life-threatening problems (sepsis). It is very important to know how to prevent and reduce their presence to the lowest possible level and that the professional health team (oncologist, radiologist, dentist) and patient are familiar with the unwanted possible oral side effects that can occur as a result of treating breast cancer. For these reasons, it is important to maintain regular oral hygiene and regular dental examinations before, during and after a breast cancer treatment.

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

Thesis includes: 63 pages, 12 figures, 10 tables and 53 references. Original is in Croatian language.

Keywords: breast cancer, chemotherapy oral side effects, breast cancer chemotherapy oral complications, mucositis, tamoxifen side effects, perjeta, osteonecrosis, xserostomia

Menthor: **Petra Turčić**, **Ph.D.,** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Petra Turčić**, **Ph.D.,** *Assistant Professor,University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Željan Maleš, **Ph.D.,** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Maja Ortner Hadžiabdić, **Ph.D.,** *Senior research assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis accepted: June, 2016.