

# Retrospektivna analiza povezanosti nealkoholne masne bolesti jetre i karcinoma dojke

---

Ivšak, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:122989>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE

Ivana Ivšak

RETROSPEKTIVNA ANALIZA POVEZANOSTI NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI  
JETRE I KARCINOMA DOJKE

Diplomski rad



Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE

Ivana Ivšak

RETROSPEKTIVNA ANALIZA POVEZANOSTI NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI  
JETRE I KARCINOMA DOJKE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je 4. srpnja 2024. godine u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Vanja Licul, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

2. Izv.prof.dr.sc. Sanja Klobučar, dr. med.

3. Izv.prof.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

Rad sadrži 28 stranica, 2 tablice i 40 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Mikolašević dr. med. na prilici koju mi je pružila 2022. godine pozivom na zajednički rad u Gastroenterološkoj ambulanti te na pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, šogoru, a osobito sestri Martini na pruženoj podršci i potpori tijekom studiranja.

## Sadržaj

|         |                                      |    |
|---------|--------------------------------------|----|
| 1.      | UVOD .....                           | 1  |
| 1.1     | NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE ..... | 1  |
| 1.1.1   | Definicija.....                      | 1  |
| 1.1.2   | Epidemiologija .....                 | 1  |
| 1.1.3   | Patofiziologija .....                | 2  |
| 1.1.4   | Dijagnostika .....                   | 3  |
| 1.2     | KARCINOM DOJKE .....                 | 5  |
| 1.2.1   | Definicija i klasifikacija .....     | 5  |
| 1.2.1.1 | Tradicionalna klasifikacija .....    | 5  |
| 1.2.1.2 | Molekularna klasifikacija.....       | 6  |
| 1.2.2   | Epidemiologija .....                 | 8  |
| 1.2.3   | Dijagnostika .....                   | 9  |
| 1.2.4   | Liječenje.....                       | 10 |
| 1.2.4.1 | Hormonska terapija .....             | 11 |
| 2.      | SVRHA RADA.....                      | 13 |
| 3.      | ISPITANICI I METODE .....            | 14 |
| 4.      | REZULTATI.....                       | 15 |
| 5.      | RASPRAVA.....                        | 17 |
| 6.      | ZAKLJUČAK .....                      | 19 |
| 7.      | SAŽETAK.....                         | 20 |
| 8.      | SUMMARY .....                        | 21 |
| 9.      | LITERATURA.....                      | 22 |
| 10.     | ŽIVOTOPIS .....                      | 28 |

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA:**

AC (eng. *adjuvant chemotherapy*) – adjuvantna kemoterapija

ALP - alkalna fosfataza

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

BIA - električna bioimpedancija

BMI (eng. *body mass index*) - indeks tjelesne mase

CAP (eng. *controlled attenuation parameter*) - parametar masne promjene

CRP - C reaktivni protein

CT - kompjuterizirane tomografije

DCIS - duktalni karcinom in situ

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ER - estrogenski receptor

GGT – gama glutamil transferaza

HbA1c - glikolizirani hemoglobin

HCC - hepatocelularnim karcinomom

HDL - lipoprotein visoke gustoće

HER2 - receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2

HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije

KBC - Klinički bolnički centar

LCIS - lobularni karcinom in situ

LDL - lipoproteini niske gustoće

LSM (eng. *liver stiffness measurement*) - parametar fibroze

NAC (eng. *neoadjuvant chemotherapy*) - neoadjuvantna kemoterapija

NAFL (eng. *nonalcoholic fatty liver*) - nealkoholna masna jetra

NAFLD (eng. *non-alcoholic fatty liver disease*) - nealkoholna masna boleat jetre

NASH (eng. *non-alcoholic steatohepatitis*) - nealkoholni steatohepatitis

MetS - metabolički sindrom

MR - magnetska rezonanca

PR - progesteronski receptor

TNBC - trostruko negativan karcinom dojke



## **1. UVOD**

### **1.1 NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE**

#### **1.1.1 Definicija**

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD), jetrena komponenta metaboličkih poremećaja, razvila se od relativno nepoznate bolesti do najčešćeg uzroka kronične bolesti jetre širom svijeta. Iako je hepatitis masne jetre koji rezultira cirozom opisan gotovo 20 godina prije, pojam nealkoholni steatohepatitis (NASH) prvi put je opisan 1980. godine. NAFLD se definira kao prisutnost steatoze u više od 5% hepatocita zajedno s metaboličkim čimbenicima rizika (osobito pretilost i dijabetes tipa 2) te odsutnost prekomjerne konzumacije alkohola ili drugih kroničnih bolesti jetre. Na temelju histoloških karakteristika razlikujemo nealkoholnu masnu jetru (NAFL) i nealkoholni steatohepatitis (NASH). NAFLD uključuje sve slučajeve obilježene steatozom, s ili bez blage lobularne upale, dok je NASH definiran prisutnošću hepatocelularnog oštećenja kao što je balonirana degeneracija hepatocita, difuzna lobularna upala i fibroza. Napredovanje bolesti i odgovor na liječenje razlikuju se među pacijentima, zbog čega je procjena aktivnosti bolesti i fibroze jetre neophodna za određivanje težine i ishoda. Iako se jednostavna steatoza smatra "benignim" stanjem, njezino napredovanje do fibroze jetre može rezultirati cirozom i hepatocelularnim karcinomom (HCC). Posljedično, NAFLD je značajna determinanta smrtnosti povezane s bolestima jetre (1,2).

#### **1.1.2 Epidemiologija**

U razvijenim zemljama najčešći uzrok kronične bolesti jetre je NAFLD. Procjenjuje se da je globalna prevalencija NAFLD-a 25% među odraslim osobama, a veća je kod pacijenata s metaboličkim sindromom (MetS) ili njegovim komponentama (3). Prema Međunarodnoj dijabetičkoj federaciji za osobe europskog podrijetla dijagnoza metaboličkog sindroma može se postaviti ako su prisutne najmanje 3 od 5 komponenti (4):

- Obujam struka  $\geq 80$  cm za žene i  $\geq 94$  cm za muškarce;
- Glukoza natašte  $\geq 5.6$  mmol/L (100 mg/dL) ili liječenje lijekovima;
- Krvni tlak  $\geq 130/85$  mm Hg ili liječenje lijekovima;
- Trigliceridi  $\geq 1.7$  mmol/L (150 mg/dL) ili liječenje lijekovima; i
- HDL kolesterol  $< 1.3$  mmol/L (50 mg/dL) za žene i  $< 1.0$  mmol/L (40 mg/dL) za muškarce

Ukupna prevalencija NAFLD-a u Europi u odraslih je visoka te prelazi 25%, bez razlike između mediteranskih i nemediteranskih zemalja. Prevalencija NAFLD-a kod odraslih Europljana je veća kod muškaraca nego kod žena te kod pacijenata s MetS-om ili bilo kojom njegovom komponentom. Također, prevalencija je veća kod osoba s povezanim komorbiditetima kao što su pretilost, kardiovaskularne bolesti ili kronične bolesti bubrega, krećući se u rasponu između 37% i 75% (3). Iako je NAFLD češći kod muškaraca, prema nedavnoj meta-analizi, nakon što se razvije, brže napreduje kod žena, osobito starijih od 50 godina (5).

### 1.1.3 Patofiziologija

Patogeneza NAFLD-a je složena i višestruka, te uključuje nekoliko međusobno povezanih mehanizama. Među glavnim uzrocima NAFLD-a je inzulinska rezistencija, koja potiče oslobađanje slobodnih masnih kiselina (eng. *free fatty acids*) iz masnog tkiva u krvotok. Iz krvotoka ih preuzima jetra i pretvara u trigliceride, što dovodi do steatoze jetre. Kod NAFLD-a postoji neravnoteža između unosa, sinteze, oksidacije i izvoza lipida u hepatocitima. Povećana lipogeneza i smanjena oksidacija masnih kiselina doprinose nakupljanju lipida u hepatocitima. Prekomjerna masnoća u jetri dovodi do lipidne peroksidacije i stvaranja slobodnih kisikovih radikala. Slobodni kisikovi radikali uzrokuju oksidativni stres, oštećujući stanične strukture, uključujući proteine, lipide i DNK. Oksidativni stres pokreće upalne signalne putove. Protuupalni citokini poput TNF- $\alpha$ , IL-6 i TGF- $\beta$  su povišeni, što dovodi do upale, oštećenja hepatocita i fibroze. Nakupljanje pogrešno savijenih proteina u endoplazmatskom retikulumu zbog preopterećenja lipidima rezultira stresom endoplazmatskog

retikuluma, što dodatno doprinosi ozljedi hepatocita i upali. Disfunkcija mitohondrija igra ključnu ulogu u progresiji NAFLD-a. Narušena funkcija mitohondrija smanjuje oksidaciju masnih kiselina i povećava proizvodnju slobodnih kisikovih radikala, pogoršavajući ozljedu jetre. Genetske predispozicije, poput polimorfizama u genima kao što su PNPLA3, TM6SF2 i MBOAT7, utječu na podložnost i ozbiljnost NAFLD-a. Epigenetske modifikacije također igraju ulogu u regulaciji ekspresije gena uključenih u metabolizam lipida i upalu. Promjene u crijevnoj mikrobioti (disbioza) mogu povećati propusnost crijeva, omogućujući translokaciju endotoksina (npr. lipopolisaharida) u jetru. Endotoksini aktiviraju upalne putove preko receptora sličnih toll-u (eng. *Toll like receptors, TLR*), doprinoseći upali jetre i progresiji NAFLD-a (6).

#### **1.1.4 Dijagnostika**

Trenutno ne postoje specifični markeri za NAFLD koji mogu potvrditi dijagnozu, stoga dijagnosticiranje zahtijeva prepoznavanje metaboličkog sindroma i isključivanje drugih kroničnih stanja jetre (7). Većina pacijenata s NAFLD-om ne pokazuje simptome, iako neki navode probleme poput umora, slabosti ili nelagode ispod desnog rebrenog luka. Budući da je bolest tipično asimptomatska, često se otkrije slučajno kroz povišene razine jetrenih proba u analizi laboratorijskih nalaza, slučajnim prikazima steatoze jetre slikovnim metodama ili rijetko tijekom kirurškog zahvata ili putem ciljanog probira pojedinaca u riziku od razvoja metaboličkog sindroma. Povijest bolesti oboljelih pojedinaca često uključuje komorbiditete poput dijabetesa melitusa tip 2, prekomjerne tjelesna težine ili pretilosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije ili druge pokazatelje metaboličke disfunkcije (7,8). Vodeći uzrok abnormalnih razina jetrenih enzima u razvijenim zemljama je NAFLD. Dok neki pacijenti mogu imati razine aminotransferaza unutar normalnog raspona, većina pokazuje abnormalne razine. Tipično, razine aminotransferaza, osobito alanin aminotransferaze (ALT), su 1,5 do 5 puta više od normalnog raspona, razine gama glutamil transferaze (GGT) također

su često povećane. Normalne razine ALT-a ne isključuju NASH, NAFLD ili značajnu fibrozu, a povišeni ALT može se pojaviti u jednog od dva bolesnika s normalnom histologijom. U analizi laboratorijskih nalaza nailazi se na povišene trigliceride, povišeni ukupni i LDL kolesterol, sa sniženim HDL kolesterolom, povišenu razinu glukoze prije jela i postprandijalno ili abnormalne rezultate u oralnom testu tolerancije glukoze, kao i povišeni glikolizirani hemoglobin (HbA1c) koji ukazuje na abnormalnu regulaciju glukoze ili dijabetes mellitusa tip 2 u kontekstu metaboličkog sindroma. Neki pacijenti također mogu pokazati povišene razine mokraćne kiseline, ureje i kreatinina, ukazujući na oštećenje bubrega, što je uobičajeno u onih s metaboličkim sindromom (7).

Kako bi se isključili drugi uzroci povišenih jetrenih enzima i identificirale komplikacije bolesti jetre, uz laboratorijske testove, potrebno je koristiti slikovne pretrage. Za dijagnozu NAFLD-a, ultrazvuk je prva metoda izbora. Ostale slikovne metode koje se također mogu koristiti za otkrivanje srednje teške do teške steatoze, ali uz višu cijenu i manju dostupnost, su kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR). Međutim, nijedna od ovih slikovnih metoda ne može definitivno razlikovati jednostavnu steatozu od steatohepatitisa, stoga je biopsija jetre i dalje zlatni standard. Zbog svoje visoke cijene i invazivne prirode, biopsija jetre je rezervirana samo za odabrane pacijente (7,9). Tranzijentna elastografija (FibroScan®) je novija neinvazivna dijagnostička metoda koja omogućuje brzo, neinvazivno i istovremeno mjerenje steatoze i fibroze, a srednje vrijednosti mjerenja se koriste za kvantificiranje stupnja fibroze i steatoze jetre. Za mjerenje steatoze i fibroze fibroscanom koriste se dva parametra: parametar masne promjene jetre, CAP (eng. *controlled attenuation parameter*) i parametar tvrdoće jetre LSM (eng. *liver stiffness measure*) (10). CAP rezultat se izražava u decibelima po metru (dB/m) u rasponu od 100 do 400 dB/m, vrijednost veća od 238dB/m označava prisutnost steatoze. LSM se iskazuje u kilopaskalima

(kPa), normalni rezultati su u rasponu između 2 i 7 kPa, a najveći mogući rezultat mjerenja je 75 kPa (11).

## 1.2 KARCINOM DOJKE

### 1.2.1 Definicija i klasifikacija

Karcinom dojke je bolest u kojoj dolazi do transformacije zdravih stanica u maligne. Obuhvaća skupinu bolesti sa specifičnim kliničkim, histopatološkim i molekularnim svojstvima koja ima više entiteta te se prezentira različitim kliničkim nalazima i odgovorima na liječenje. Fenotipska razlika karcinoma dojke utječe na dijagnozu, liječenje te prognozu karcinoma dojke. Klasifikacija karcinoma ima za cilj pružiti točnu dijagnozu bolesti i predviđanje ponašanja tumora kako bi se olakšalo onkološko donošenje odluka. Osnova procjene karcinoma dojke određuje se prema dva primarna aspekta: prirodu tumora (tipizacija i stupnjevanje) i opseg tumora (stadij). Tipizacija i stupnjevanje temelje se na histološkim podtipovima i stupnjevima detaljno opisanim u klasifikaciji tumora Svjetske zdravstvene organizacije. Stadij uzima u obzir veličinu tumora, status limfnih čvorova i udaljene metastaze (TNM stadij) (12–14).

#### 1.2.1.1 Tradicionalna klasifikacija

Karcinom dojke se tradicionalno klasificira na temelju histološkog tipa, stupnjevanja, imunofenotipa i TNM stadija. Rutinske pretrage također uključuju određivanje statusa progesteronskih receptora (PR), estrogenskih receptora (ER) i receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) (13,14).

**Histološka klasifikacija** karcinoma dojke temelji se na patološkom obrascu rasta. Razlikujemo neinvazivne i invazivne tipove karcinoma. Neinvazivni su lobularni karcinom in situ (LCIS), koji se razvija unutar lobula i duktalni karcinom in situ (DCIS), koji je ograničen na kanaliće dojke. I LCIS i DCIS su rani oblici karcinoma dojke koji ne zahvaćaju okolna tkiva (14,15). Postoji preko 20 različitih histoloških tipova invazivnih karcinoma dojke, najčešći je invazivni

karcinom dojke bez posebnih oznaka (eng. *no special type* - NST), koji čini 70-80% svih invazivnih karcinoma dojke, te invazivni lobularni karcinom (eng. *invasive lobular carcinomas* - ILC), koji čini oko 10% svih invazivnih karcinoma. Manje uobičajeni histološki tipovi uključuju mucinozne, kribriiformne, mikropapilarne, papilarne, tubularne, medularne, metaplastične i apokrine karcinome dojke (14).

**Stupnjevanje** ili histološki gradus se temelji na mikroskopskoj procjeni histološke diferencijacije u obliku stvaranja tubula, nuklearne pleomorfije i proliferacije (mitotički indeks). Za tu svrhu se koristi i široko je prihvaćena Nottinghamova modifikacija Scarff-Bloom Richardson sustava za stupnjevanje kojom se svakom od gore navedenih parametara dodaje numerička ocjena od 1-3, zbirni broj ocjena daje nam histološki gradus tumora (I - III) (14). **TNM sustav** koristi kliničke i patološke informacije o veličini tumora (T), statusu regionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnosti udaljenih metastaza (M). Na temelju TNM sustava određuje se opći stadij proširenosti bolesti te se pacijenti svrstavaju u jedan od pet stadija bolesti (0, I, II, III i IV). Američki zajednički odbora za karcinome (od eng. *American Joint Committee on Cancer*) izdao je 2019. osmo izdanje priručnika za stadije karcinoma (AJCC-TNM8) koji u procjenu TNM stadija uključuje informacije o prisutnosti ER, PR i HER2 receptora (14,16).

### 1.2.1.2 Molekularna klasifikacija

Pionirski rad Peroua, Sorliea i njihovih kolega na početku 21. stoljeća molekularno je klasificirao karcinom dojke u različite podskupine, temeljene na sličnostima u ekspresijskim profilima gena, koristeći tehniku cDNK mikromreže (eng. *cDNA microarray*). Na temelju sveobuhvatnih studija ekspresijskih profila gena, razlikuju se četiri molekularna podtipa: Luminalni tip A, Luminalni tip B, HER2 pozitivan, i Trostruko negativan. Grupe gena odgovorne za segregaciju molekularnih podtipova karcinoma dojke su geni povezani s ekspresijom progesteronskih receptora (PR), estrogenskih receptora (ER), receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) i ekspresijom markera proliferacije stanica Ki-67.

Imunohistokemijski panel s gore navedena četiri biomarkera (ER/PR/HER2/Ki-67) smatra se učinkovitim i značajnim u stratifikaciji molekularnih subtipova karcinoma dojke (13,14).

**Luminalni karcinomi tip A** karakterizirani su prisutnošću ER i/ili PR te odsutnošću HER2 te niskom ekspresijom markera proliferacije stanica Ki-67. Klinički su niskog gradusa, sporo rastu i imaju najbolju prognozu s manjom učestalošću relapsa i višom stopom preživljavanja. Ovi karcinomi pokazuju dobar odgovor na hormonsku terapiju (tamoksifen ili inhibitori aromataze), ali ograničenu korist od kemoterapije (13,17).

**Luminalni karcinomi tip B** općenito su srednjeg ili visokog histološkog gradusa i imaju lošiju prognozu od Luminalnih karcinoma tip A. Oni su ER pozitivni, ekspresija Ki-67 im je visoka (više od 20%) te mogu biti PR negativni. Imaju umjereno nisku ekspresiju estrogenih receptora i povećanu ekspresiju gena za proliferaciju i stanični ciklus. Predstavljaju grupu luminalnih karcinoma s najlošijom prognozom. Odgovaraju na liječenje hormonskom terapijom i u većem postotku od prethodne grupe (Luminalni karcinom tip A) na kemoterapiju (17).

**HER2 pozitivni tip** čini 10 -15% karcinoma dojke karakteriziranih visokom ekspresijom HER2 uz odsutnost ER i PR. Rastu brže od luminalnih tumora i agresivniji su. Unutar ovog tipa mogu se razlikovati dvije podgrupe: luminalni HER2 (ER+, PR+, HER2+ i Ki-67:15-30%) i HER2 - obogaćen (HER2+, ER-, PR-, Ki-67>30%). HER2 obogaćeni imaju lošiju prognozu u usporedbi s luminalnim tumorima i zahtijevaju specifične lijekove usmjerene protiv HER2/neu proteina. Stopa odgovora na kemoterapiju im je visoka (17).

**Trostruko negativni karcinomi** dojke (TNBC) su ER-negativni, PR-negativni i HER2 - negativni te čine oko 20% svih karcinoma dojke. Najčešći su među ženama mlađim od 40 godina i kod afroameričkih žena. TNBC karakterizira agresivnost, rani recidiv, manja vjerojatnost rane detekcije, visoka stopa proliferacije, promjene u genima za popravak DNK i povećana genomska nestabilnost. Histološki, to je slabo diferencirana, visoko proliferativna, heterogena neoplazma. Klasificira se u nekoliko dodatnih podgrupa: bazalni tip 1 i bazalni tip

2, kludin-niski, mezenhimalni, luminalni androgen receptorski i imunomodulatorni tumor. Svaka od navedenih podgrupa ima jedinstvene kliničke ishode, fenotipove i farmakološku osjetljivost. Imunohistokemijski, dijele se na bazalne TNBC karakterizirane ekspresijom citokeratina 5/6 i humanog epidermalnog faktora rasta tip 1 (EGFR1) i nebazalne TNBC koji ne izražavaju citokeratine 5/6 (13,14,17).

### 1.2.2 Epidemiologija

Karcinom dojke je najčešći i čini oko 30% svih karcinoma kod žena, s 2.26 milijuna pacijentica dijagnosticiranih godišnje (18). Globalna incidencija karcinoma dojke značajno varira, krećući se od 27 na 100,000 u Africi i Istočnoj Aziji do 97 na 100,000 u Sjevernoj Americi, što odražava povezanost između incidencije karcinoma dojke i stupnja ekonomskog razvoja, socijalnih i životnih čimbenika (19). U Hrvatskoj je karcinom dojke vodeći karcinom kod žena s prosječnim godišnjim brojem dijagnosticiranih slučajeva u razdoblju 2014. do 2018. godine od 2,810. Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u 2018. godini zabilježeno je 2,845 novih slučajeva karcinoma dojke (gruba stopa incidencije od 134,7 na 100,000. U 2020. godini, 722 žene su umrle od karcinoma dojke (gruba stopa smrtnosti od 34,7 na 100,000). Prema procjenama Europskog informacijskog sustava o raku (eng. *European Cancer Information System - ECIS*) u 2020. godini Hrvatska je bila 19. mjestu po incidenciji karcinoma dojke te na 16. mjestu po smrtnosti (20).

Oko 10% svih slučajeva karcinoma dojke povezano je s genetskom predispozicijom ili obiteljskom anamnezom, s varijacijama po zemljama i etnicitetu. Najčešće germinativne mutacije povezane s karcinomom dojke su u genima BRCA1 i BRCA2, s prosječnim kumulativnim životnim rizikom od oko 70%. Velik dio slučajeva može se pripisati čimbenicima povezanim s trudnoćom, hormonskom terapijom, životnim stilom (poput pretilosti, tjelesne



neaktivnosti, unosa alkohola, prehrane s niskim udjelom vlakana i pušenja) i drugim čimbenicima rizika (19).

### **1.2.3 Dijagnostika**

Većina pacijentica s karcinomom dojke nema simptome, a lezije se otkrivaju tijekom rutinskog pregleda dojki ili tijekom probira mamografijom. S povećanjem veličine tumora, pacijentica može primijetiti opipljivu kvržicu. Bol u dojci je rijedak simptom koji se javlja u 5% slučajeva. Napredniji stadij bolesti može se manifestirati simptomima poput kože „nalik narančinoj kori“, otvorenih ulkusa, aksilarne limfadenopatije ili znakova udaljenih metastaza. Najčešće korištena metoda za probir i dijagnozu karcinoma dojke je mamografija. Abnormalni nalazi mamografije uključuju zasjenjenja, kalcifikacije ili arhitektonske deformacije (21). Standardno se koriste dvije projekcije: kranio-kaudalna, pri kojoj se dojka umeće između dvije ravne ploče i pritišće odozgo prema dolje, i medio-lateralna ili kosa projekcija, gdje se dojke postavljaju između istih ravnih ploča sa strane, pod kutom od 30 do 45 stupnjeva. Za jasno prikazivanje struktura unutar dojki na rendgenskom filmu potreban je određeni pritisak pri svakom postavljanju dojki, a film se razvija neposredno nakon snimanja. Za svaku dojku dobiju se dvije slike. Ako postoji promjena u dojci, potrebno ju je prikazati u obje projekcije radi detaljnije analize. Na mamografiji se prikazuju i mnoge dobroćudne promjene, poput cista, fibroadenoma, lipoma i slično (22). Mamografija je od ograničene koristi kod pacijentica s većom gustoćom dojki, kod mlađih pacijentica te kod onih koje ne mogu podnijeti kompresiju dojki koja je potrebna za snimanje. U takvim slučajevima mogu se koristiti ultrazvuk dojki ili magnetska rezonancija (MR) s kontrastom. Iako je MR najosjetljivija metoda snimanja, ona je vremenski zahtjevna i ima ograničenu dostupnost. Indikacije za MR uključuju zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova, multifokalne ili bilateralne karcinome, procjenu odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju i probir visokorizičnih pacijentica. Kada se identificira sumnjiva

lezija, izvodi se biopsija tkiva vođena ultrazvukom. Tijekom biopsije se postavljaju radiografski prepoznatljivi markeri kako bi se označilo mjesto primarne lezije i bazena limfnih čvorova radi lakšeg identificiranja i lokaliziranja lezije. Uzorak biopsije se potom mora patohistološki evaluirati i tipizirati imunohistokemijski (21). Rutinske laboratorijske pretrage i snimanja se ne preporučuju za operabilni karcinom dojke u odsutnosti simptoma. Ako su prisutni povezani simptomi, može se obaviti MR mozga, CT prsnog koša, scintigrafija kostiju ili CT abdomena i zdjelice. Ako se planira neoadjuvantna kemoterapija, indicirane su laboratorijske pretrage kompletne krvne slike i sveobuhvatni metabolički panel, uključujući testove funkcije jetre (21).

#### **1.2.4 Liječenje**

Glavni cilj u liječenju karcinoma dojke je izlječenje, a ako potpuno izlječenje nije moguće, očuvanje kvalitete života uz produljenje očekivanog životnog vijeka. Važnu ulogu u poboljšanju kliničkog ishoda igra učinkovita komunikacija između liječnika i pacijenata. Liječenje karcinoma dojke uključuje kemoterapiju, endokrine terapije, imunoterapiju, biološku terapiju, kirurške zahvate i radioterapiju (15). Kirurški zahvat je metoda liječenja pacijentica kod kojih nije došlo do širenja karcinoma na okolna tkiva ili pak metoda liječenja koja se koristi prije ili nakon nekog drugog oblika terapije. Poštedna mastektomija je terapijski izbor kod manjih operabilnih tumora kod kojih se mogu postići negativni rubovi uz prihvatljiv kozmetički ishod. Neki tumori mogu biti preveliki za poštednu mastektomiju i zahtijevaju radikalnu mastektomiju. Uklanjanje više limfnih čvorova i masnog tkiva aksile rezervirano je za pacijente koji imaju pozitivan sentinel čvor, pacijente s upalnim karcinomom dojke i pacijente s pozitivnim čvorovima nakon predoperativne kemoterapije (23).

Radioterapija koristi visokoenergetske X-zrake, protonske i druge čestice za uništavanje stanica raka. Brzo proliferirajuće stanice tumora, osjetljivije su na učinke radioterapije od zdravih stanica. Radioterapija se može koristiti predoperativno za smanjenje tumorske mase te postoperativno za eliminaciju preostalih malignih lezija te je učinkovita metoda koja smanjuje rizik od ponovne pojave karcinoma dojke nakon operacije (24).

Kemoterapija kod raka dojke uključuje neoadjuvantnu kemoterapiju (eng. *neoadjuvant chemotherapy* - NAC), adjuvantnu kemoterapiju (eng. *adjuvant chemotherapy* - AC) i spasonosnu (eng. *salvage*) kemoterapiju koja se primjenjuje kad karcinom ne reagira na ostale terapije. Neoadjuvantna kemoterapija primjenjuje se prije operacije s ciljem smanjenja tumora ili zaustavljanja njegovog širenja kako bi operacija bila manje invazivna i učinkovitija. Primjena neoadjuvante kemoterapije se preporučuje kod velikih tumora, velikog broja zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova (ALN) i agresivnih podtipova karcinoma, posebno za trostruko negativni i HER2 pozitivni karcinom dojke. Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se nakon operacije kako bi se ubile sve preostale stanice raka s ciljem smanjenja šanse za recidiv. Prethodne studije su pokazale da primjena neoadjuvante kemoterapije u usporedbi s primjenom kemoterapije postoperativno ima slične ishode lokalnog recidiva i preživljavanja, ali pacijentice liječene NAC-om imaju smanjenje stope mastektomije za 17 %. Osnovna terapija za trostruko negativni karcinom dojke, gdje endokrina terapija nije učinkovita, je kemoterapija i imunoterapija. Kemoterapija se također koristi kod pacijenata s metastatskim karcinomom dojke (25).

#### **1.2.4.1 Hormonska terapija**

Hormonska terapija, poznata još kao i endokrina terapija, koristi se za usporavanje i zaustavljanje rasta te za prevenciju recidiva karcinoma osjetljivih na hormone (HR+), blokiranjem sposobnosti organizma da proizvodi hormone ili ometanjem učinaka hormona na stanice karcinoma dojke. Karcinomi koji nemaju receptore za hormone, ne reagiraju na

hormonsku terapiju. Hormonsko liječenje HR+ karcinoma može biti invazivno i ne-invazivno. Invazivna metoda liječenja uključuje blokiranje sinteze estrogena u jajnicima ablacijom jajnika ili zračenjem. Neinvazivan i češće korišten način supresije proizvodnje estrogena u jajniku uključuje korištenje lijekova. Supresija proizvodnje estrogena može se postići uporabom agonista hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH) ili agonista hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH). Osim njih koriste se i inhibitori aromataze koji blokiraju aktivnost aromataza koje organizam koristi za proizvodnju estrogena. Oni se prvenstveno koriste kod bolesnica u postmenopauzi, no mogu se koristiti i kod bolesnica u predmenopauzi, ako se kombiniraju s terapijama koje potiskuju proizvodnju estrogena u jajnicima. Učinak estrogena može se i izravno blokirati korištenjem selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERM) poput tamoksifena koji se vežu se na estrogenske receptore, sprječavajući vezanje estrogena i blokirajući njegovu aktivnost. U ranoj fazi karcinoma dojke, tamoksifen se koristi kao adjuvantno hormonsko liječenje žena s ER+ tumorima u premenopauzi i postmenopauzi. Terapije tamoksifenom nakon operacije smanjuje rizik od recidiva (26,27).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada bila je istražiti utjecaj hormonske terapije na razvoj komponenti metaboličkog sindroma, jednog od glavnih prekursora razvoja NAFLD-a kod pacijentica oboljelih od hormonalno ovisnog karcinoma dojke. Koristeći tranzijentnu elastografiju, cilj je prikazati utjecaj hormonske terapije na razvoj steatoze i fibroze jetre. Proučavani su i učinci terapije na razvoj inzulinske rezistencije (HOMA-IR bodovni sustav) te promjene u sastavu tijela definirane BIA vagom.

### 3. ISPITANICI I METODE

U ovu retrospektivnu studiju uključeno je 115 pacijentica, u ranom stadiju karcinoma dojke, onkološke ambulante Kliničkog bolničkog centra Rijeka, prosječne dobi od 64 godine, koje su bile podvrgnute hormonskoj terapiji s potpunom blokadom proizvodnje estrogena. Ispitivana skupina pacijentica analizirana je na početku i tri mjeseca nakon početka hormonske terapije koristeći BIA vagu, tranzijentnu elastografiju (FibroScan®) i laboratorijske parametre. Analiza bioelektrične impedancije (BIA) je metoda korištena u ovoj retrospektivnoj studiji za procjenu tjelesnog sastava. Metoda je relativno jednostavna, jeftina, brza i neinvazivna. Osnovni princip BIA-e je određivanje električne impedancije električne struje koja prolazi kroz tijelo. Električna impedancija ( $Z$ ) sastoji se od dvije komponente, otpora ( $R$ ) i reaktancije ( $X_c$ ). Reaktancija je mjera mase tjelesnih stanica (eng. *Body cell mass* - BCM), a otpor je mjera ukupne vode u tijelu. Na temelju određene impedancije mogu se procijeniti razni BIA parametri (postotak tjelesne masti, mišićna masa, masa kostiju, ukupna masa tjelesne vode, indeks sarkopenije, fazni kut i dr.) (28,29). Od navedenih, u ovom istraživanju su se analizirali postotak masnog tkiva, postotak mišićne mase te fazni kut. LSM i CAP mjereni su pomoću uređaja FibroScan® opremljenog M i XL sondama. Odabir sonde je ovisio o BMI pojedine pacijentice; M sonde su korištene za mjerenje parametra na pacijenticama s  $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ , a XL sonda na pacijenticama s  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ . Pacijenticama su dane upute da najmanje 3 sata prije pregleda ne konzumiraju hranu. Pacijentice su postavljene u ležeći položaj s potpuno abduciranom desnom rukom, a mjerenja su rađena postavljanjem sonde u projekciji desnog reznja duž srednje aksilarne linije kroz interkostalne prostore. Valjanim su smatrani samo pregledi s najmanje deset mjerenja po pacijentici.

Svim pacijenticama uzeti su uzorci krvi za analizu u laboratoriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Laboratorijski parametri su uključivali kompletnu krvnu sliku, hepatogram (aspartat aminotransferaza - AST, ALT, ALP, GGT), serumsku glukozu, bubrežne parametre (kreatinin,

urea), lipidogram (HDL i LDL kolesterol, ukupni kolesterol, trigliceridi), C-reaktivni protein (CRP), urate, feritin, glikozilirani hemoglobin (HbA1c) i HOMA-IR indeks.

#### 4. REZULTATI

Prosječna dob 115 analiziranih pacijentica bila je  $64 \pm 1,2$  godina. Najveći postotak bolesnica primao je inhibitore aromataze, njih 67,8%. U tablici 1 navedena je terapija koju su bolesnice primale i pušenje kao značajna navika.

*Tablica 1 Dob, navike i terapija kod pacijentica s karcinomom dojke uključenih u studiju*

|                            | N (%)        |
|----------------------------|--------------|
| Prosječna dob, godine      | $64 \pm 1,2$ |
| Pušenje, n(%)              | 48 (41,7%)   |
| Anti-HER-2, n(%)           | 16 (13,9%)   |
| LHRH injekcije, n(%)       | 10 (8,7%)    |
| Tamoksifen, n(%)           | 38 (33%)     |
| Inhibitori aromataze, n(%) | 78 (67,8%)   |
| Doksorubicin, n(%)         | 15 (13%)     |
| Pakliskatel, n(%)          | 22 (19,1%)   |
| Docetaksel, n(%)           | 15 (13%)     |

Prosječne vrijednosti elastografskih parametara steatoze, fibroze, HOMA-IR bodovni sustav, parametri BIA vaganja te parametri metaboličkog sindroma mjereni su prije početka hormonske terapije (Tablica 2). Vrijednost parametra masne promjene jetre (CAP) bila je  $251,9 \pm 1,2$  dB/m, a parametra tvrdoće jetre (LSM)  $4,87 \pm 0,5$  kPa. Bolesnice su imale prosječan postotak tjelesne masti od  $30,4 \pm 0,6\%$  i postotak mišićne mase od  $65,7 \pm 0,4\%$ . Fazni kut izmjeren je na prosječno

5,2±0,2. Homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) bio je 3,98±0,2. Među bolesnicama 52 osobe (45,2%) su imale hipertenziju, 38 (33%) dijabetes, a 48 (41,7%) dislipidemiju. Prosječni indeks tjelesne mase (BMI) grupe bio je 29±1,6 kg/m<sup>2</sup>.

**Tablica 2** Prosječne početne vrijednosti elastografskih parametara steatoze i fibroze, HOMA-IR bodovni sustav, parametri BIA vaganja i parametri metaboličkog sindroma

|                        | N          |
|------------------------|------------|
| CAP, db/m              | 251.9±1,2  |
| LSM, kPa               | 4,87±0,5   |
| Postotak masnog tkiva  | 30,4±0,6   |
| Postotak mišićne mase  | 65,7±0,4   |
| Fazni kut              | 5,2±0,2    |
| HOMA-IR                | 3,98±0,2   |
| Hipertenzija, n(%)     | 52 (45,2%) |
| Šećerna bolest, n(%)   | 38 (33%)   |
| Dislipidemija, n(%)    | 48 (41,7%) |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> | 29±1,6     |

Nakon perioda praćenja od 3 mjeseca nije bilo statistički značajne razlike u faznom kutu (5,30 naspram 5,32, p= NS), postotku tjelesne masti (30,4 naspram 31, p= NS), mišićnoj masi (65,7 naspram 65,3, p= NS). Iako nije bilo statistički značajne razlike u vezi s HOMA-IR na početku studije i nakon perioda praćenja od tri mjeseca, primijetili smo tendenciju viših vrijednosti HOMA-IR (3,98 naspram 4,19, p= NS). Prema rezultatima, nakon perioda praćenja zabilježen je statistički značajan porast vrijednosti CAP-a (251,9 naspram 270,8, p= 0,04). Iako nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima LSM-a na početku studije i nakon perioda praćenja, uočili smo tendenciju viših vrijednosti LSM-a (4,87 naspram 5,2, p= NS).



Promatrajući jetrene enzime, uočili smo da je nakon perioda praćenja došlo do statistički značajnog porasta vrijednosti GGT-a ( $36\pm 0,4$  naspram  $43\pm 0,3$ ,  $p=0,05$ ), dok u ostalim vrijednostima jetrenih enzima (ALT, AST i ALP) nije bilo statistički značajne razlike između početnih vrijednosti i vrijednosti nakon perioda praćenja. Promatrajući vrijednosti serumskih lipida, serumske glukoze i indeksa tjelesne mase, utvrdili smo da nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima istih nakon perioda praćenja u odnosu na početne vrijednosti.

## 5. RASPRAVA

Prikazanom retrospektivnom studijom uočili smo statistički značajne promjene u jetrenim enzimima (GGT), elastografskom parametru steatoze (CAP) te HOMA-IR bodovnom sustavu. S obzirom na kratko trajanje studije (3 mjeseca) postavlja se pitanje dugotrajnih učinaka hormonalne terapije na razvoj NAFLD-a u pacijentica s karcinomom dojke.

Meta-analiza iz 2020. je jedna od novijih studija koje su ukazale na povezanost NAFLD-a i ekstrahepatičnih karcinoma. Meta-analiza na temelju 26 ranije provedenih studija zaključuje da NAFLD samostalno može značajno povećati rizik od razvoja kolorektalnih adenoma i raka, intrahepatičnog i ekstrahepatičnog kolangiokarcinoma, raka dojke, želuca, gušterače, prostate i jednjaka, te se može smatrati jednim od čimbenika sa značajnim utjecajem na dijagnozu i liječenje ekstrahepatičnih karcinoma (30).

Pacijentice koje boluju od karcinoma dojke s NAFLD-om pokazale su lošiju prognozu u smislu recidiva (31). Stoga je stav više studija da je dijagnostička procjena za NAFLD važna u liječenju pacijenata s karcinomom dojke (31,32). Međutim, postoje i studije koje navode da razvoj NAFLD-a nema prognostičku vrijednost u liječenju pacijentica s karcinomom dojke (33). Štoviše u jednoj studiji iz 2021. su bolesnice s HR+/HER2- karcinomom dojke imale dulji DFS od onih bez NAFLD-a, gdje je DFS (eng. *disease free survival*) definiran kao „Preživljenje bez bolesti“ odnosno vrijeme od trenutka „izlječenja“ do recidiva karcinoma ili smrti bilo kojeg uzroka (34).

Lijekovi koji se najčešće koriste u hormonalnoj terapiji su inhibitori aromataze i tamoksifen. Ovi lijekovi su povezani s pogoršanjem NAFLD-a zbog njihovog utjecaja na metaboličke puteve, na način da mogu dovesti do povećane inzulinske rezistencije i promjene u metabolizmu lipida, što potiče razvoj masne jetre (35).

U našoj studiji nakon tri mjeseca primijećena je tendencija viših vrijednosti HOMA-IR bodovnog sustava koji je pokazatelj inzulinske rezistencije. U radu iz 2018. godine navedeno je da inzulinska rezistencija pogoršava jetrenu steatozu poticanjem de novo lipogeneze i smanjenjem oksidacije masnih kiselina u jetri (36).

Naše istraživanje ukazuju na povezanost između hormonske terapije karcinoma dojke i napredovanja NAFLD-a. Hormonska terapija je jedan od ključnih terapija hormonski osjetljivog karcinoma dojke. Može uključivati blokiranje proizvodnje estrogena ili blokiranje mehanizama djelovanja estrogena na tumorske stanice kako bi se zaustavio rast tumora ili spriječio povratak bolesti nakon primarne terapije (npr. kirurgija ili kemoterapija) (25).

U recentnim azijskim studijama tamoksifen pokazuje značajan učinak na razvoj masne jetre u usporedbi s drugim modalitetima liječenja pacijenata s karcinomom dojke (37,38). Također, u južnokorejskoj kohortnoj studiji iz 2017. godine terapija tamoksifenom pokazala se kao neovisan čimbenik razvoja bolesti masne jetre u usporedbi s terapijom aromataza inhibitorima kod postmenopauzalnih žena s karcinomom dojke, no bez jasnog prognostičkog značaja na preživljenje i ishod liječenja (39). U drugoj pak kohortnoj studiji iz 2019. u kojoj su uspoređivane zdrave žene s bolesnicama koje imaju karcinom dojke te primaju terapiju aromataza inhibitorima prikazana je povećana incidencija razvoja NAFLD-a (40).

## 6. ZAKLJUČAK

Provedena studija potvrđuje dosadašnje stavove i upotpunjuje dosadašnja istraživanja o razvoju NAFLD-a u bolesnica koje primaju hormonsko liječenje karcinoma dojke. Terapija tamoksifenom je značajno povezana s rizikom razvoja NAFLD-a, iako prognostička važnost tamoksifen-induciranog NAFLD-a na ishod i preživljenje nije dovoljno istražena. Ovim radom pokazujemo da inhibitori aromataze također imaju statistički značajnu povezanost s razvojem NAFLD-a s obzirom da je 67,8% pacijentica u ovoj studiji liječeno upravo aromataza inhibitorima.

Utjecaj NAFLD-a na prognozu i ishod liječenja kod pacijentica s karcinomom dojke kao i utjecaj hormonalne terapije dojke na razvoj NAFLD-a je potrebno još utvrditi s obzirom da postoji i manji broj studija koje navode različite ishode.

## 7. SAŽETAK

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD), razvila se od relativno nepoznate bolesti do najčešćeg uzroka kronične bolesti jetre širom svijeta. Karcinom dojke obuhvaća skupinu bolesti sa specifičnim histopatološkim, molekularnim i kliničkim svojstvima, s različitim kliničkim nalazima i odgovorima na liječenje, te s više entiteta. Oko dvije trećine karcinoma dojke je pozitivno na hormonske receptore (izražava estrogenske receptore, progesteronske receptore ili oba) i podložno je liječenju hormonalnim terapijama kao što su tamoksifen i inhibitori aromataze.

Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj hormonske terapije karcinoma dojke na razvoj komponenti metaboličkog sindroma, jednog od glavnih prekursora razvoja NAFLD-a kod pacijentica oboljelih od karcinoma dojke. Koristeći tranzijentnu elastografiju, prikazati utjecaj hormonske terapije na razvoj steatoze i fibroze jetre. Proučavani su i učinci terapije na razvoj inzulinske rezistencije (HOMA-IR bodovni sustav) te promjene u sastavu tijela definirane BIA vagom. U ovu retrospektivnu studiju uključeno je 115 pacijentica onkološke ambulante Kliničkog bolničkog centra Rijeka, prosječne dobi od 64 godine, koje su bile podvrgnute hormonskoj terapiji s potpunom blokadom proizvodnje estrogena. Za mjerenja se koristio FibroScan® i BIA vaga. Bolesnicima je rađena i analiza krvi. Provedena studija potvrđuje dosadašnje stavove i upotpunjuje dosadašnja istraživanja o razvoju NAFLD-a u bolesnica koje primaju hormonsko liječenje karcinoma dojke. Terapija tamoksifenom je značajno povezana s rizikom razvoja NAFLD-a, iako prognostička važnost tamoksifen-induciranog NAFLD-a na ishod i preživljenje nije dovoljno istražena. Ovim radom pokazujemo da inhibitori aromataze također imaju statistički značajnu povezanost s razvojem NAFLD-a.

**Ključne riječi:** hormonalna terapija karcinoma dojke, karcinom dojke, nealkoholna masna bolest jetre

## 8. SUMMARY

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has evolved from a relatively unknown disease to the most common cause of chronic liver disease worldwide. Breast cancer comprises a group of diseases with specific histopathological, molecular and clinical characteristics, with different clinical findings and responses to treatment, and with multiple entities. About two-thirds of breast cancers are hormone receptor-positive (estrogen receptors expression, progesterone receptors expression or both) and are susceptible to treatment with hormonal therapies such as tamoxifen and aromatase inhibitors. The aim of this study was to examine the impact of hormone therapy for breast cancer on the development of components of metabolic syndrome, one of the main precursors of the development of NAFLD in patients with breast cancer. Using transient elastography, the study shows the influence of hormone therapy on the development of steatosis and liver fibrosis. The effects of therapy on the development of insulin resistance (HOMA-IR scoring system) and changes in body composition defined by the BIA scale were also studied. In this retrospective study, 115 patients of the oncology outpatient clinic of the Rijeka Clinical Hospital Center, with an average age of 64, were included, who were subjected to hormone therapy with a complete blockage of estrogen production. FibroScan® and BIA scales were used for measurements. Blood analysis was also performed on the patients. The conducted study confirms previous views and completes previous research on the development of NAFLD in patients receiving hormonal treatment for breast cancer. Tamoxifen therapy is significantly associated with the risk of developing NAFLD, although the prognostic significance of tamoxifen-induced NAFLD on outcome and survival has not been sufficiently investigated. In this study, we have shown that aromatase inhibitors also have a statistically significant association with the development of NAFLD.

**Keywords:** hormonal therapy of breast cancer, breast cancer, non-alcoholic fatty liver disease

## 9. LITERATURA

1. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet* [Internet]. lipanj 2021.;397(10290):2212–24. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620325113>
2. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 07. prosinac 2022.;23(24):15489.
3. Cholongitas E. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2021.;
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine.* 20. svibanj 2006.;23(5):469–80.
5. Balakrishnan M, Patel P, Dunn-Valadez S, Dao C, Khan V, Ali H, i ostali. Women Have a Lower Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease but a Higher Risk of Progression vs Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. siječanj 2021.;19(1):61-71.e15. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356520306121>
6. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab.* kolovoz 2021.;50:101122.
7. Virović Jukić L. Croatian guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Clin Croat.* 2021.;

8. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, i ostali. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* srpanj 2020.;73(1):202–9.
9. Martinou E, Pericleous M, Stefanova I, Kaur V, Angelidi AM. Diagnostic Modalities of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Biochemical Biomarkers to Multi-Omics Non-Invasive Approaches. *Diagnostics.* 04. veljača 2022.;12(2):407.
10. Xu X, Jin J, Liu Y. Performance of FibroScan in grading steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Arab Journal of Gastroenterology.* studeni 2023.;24(4):189–97.
11. Understanding Your Liver Elastography (FibroScan®) Results | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [citirano 21. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/understanding-your-fibroscan-results>
12. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet.* ožujak 2017.;389(10074):1134–50.
13. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *Journal of Breast Health.* 07. travanj 2015.;11(2):59–66.
14. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* siječanj 2020.;27(1):27–35.
15. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 02. prosinac 2017.;50(1):33.
16. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast Cancer Staging: Updates in the *AJCC Cancer Staging Manual* , 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists,

- From the *AJR* Special Series on Cancer Staging. *American Journal of Roentgenology*. kolovoz 2021.;217(2):278–90.
17. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. U: *Breast Cancer*. Exon Publications; 2022. str. 31–42.
  18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, i ostali. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 04. svibanj 2021.;71(3):209–49.
  19. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *The Lancet*. svibanj 2021.;397(10286):1750–69.
  20. Šupe Parun A, Čukelj P, Tešić V, Jelavić M, Brkljačić B. Results of the National Breast Cancer Screening Program in Croatia (2006-2016). *Croat Med J*. kolovoz 2022.;63(4):326–34.
  21. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 01. veljača 2016.;57(Supplement 1):9S-16S.
  22. Poliklinika Eljuga. *Affidea.hr*. 2024 [citirano 21. lipanj 2024.]. Mamografija. Dostupno na: <https://poliklinika-eljuga.hr/mamografija/zagreb/o-mamografiji>
  23. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, i ostali. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 15. ožujak 2001.;19(6):1688–97.



24. Radiation therapy for breast cancer - Mayo Clinic [Internet]. [citirano 29. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/radiation-therapy-for-breast-cancer/about/pac-20384940>
25. Wang J, Wu SG. Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. listopad 2023.;Volume 15:721–30.
26. Hormone Therapy for Breast Cancer Fact Sheet - NCI [Internet]. [citirano 20. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet#r9>
27. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, i ostali. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 12. srpanj 2018. [citirano 30. lipanj 2024.];379(2):122–37. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863451/>
28. Walter-Kroker A, Kroker A, Mattiucci-Guehlke M, Glaab T. A practical guide to bioelectrical impedance analysis using the example of chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr J*. 21. prosinac 2011.;10(1):35.
29. Silva AM, Campa F, Stagi S, Gobbo LA, Buffa R, Toselli S, i ostali. The bioelectrical impedance analysis (BIA) international database: aims, scope, and call for data. *Eur J Clin Nutr*. 02. prosinac 2023.;77(12):1143–50.
30. Liu SS, Ma XF, Zhao J, Du SX, Zhang J, Dong MZ, i ostali. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 31. prosinac 2020.;19(1):118.

31. Lee YS, Lee HS, Chang SW, Lee CU, Kim JS, Jung YK, i ostali. Underlying nonalcoholic fatty liver disease is a significant factor for breast cancer recurrence after curative surgery. *Medicine* [Internet]. 01. rujan 2019. [citirano 29. lipanj 2024.];98(39). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574842/>
32. Yan M, Wang J, Xuan Q, Dong T, He J, Zhang Q. The Relationship Between Tamoxifen-associated Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Prognosis of Patients With Early-stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 01. lipanj 2017.;17(3):195–203.
33. Wang C, Zhou Y, Huang W, Chen Z, Zhu H, Mao F, i ostali. The impact of pre-existed and SERM-induced non-alcoholic fatty liver disease on breast cancer survival: a meta-analysis. *J Cancer*. 2020.;11(15):4597–604.
34. Taroeno-Hariadi KW, Putra YR, Choridah L, Widodo I, Hardianti MS, Aryandono T. Fatty Liver in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer and Its Impact on Patient's Survival. *J Breast Cancer* [Internet]. 01. listopad 2021. [citirano 29. lipanj 2024.];24(5):417. Dostupno na: </pmc/articles/PMC8561135/>
35. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol* [Internet]. 25. ožujak 2021. [citirano 30. lipanj 2024.];11. Dostupno na: </pmc/articles/PMC8027241/>
36. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* [Internet]. 01. srpanj 2018. [citirano 30. lipanj 2024.];24(7):908. Dostupno na: </pmc/articles/PMC6553468/>
37. Lee B, Jung E, Yoo J, Kim SG, Lee C, Kim YS, i ostali. Prevalence, incidence and risk factors of tamoxifen-related non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*. 07. lipanj 2020.;40(6):1344–55.

38. Yoo JJ, Lim YS, Kim MS, Lee B, Kim BY, Kim Z, i ostali. Risk of fatty liver after long-term use of tamoxifen in patients with breast cancer. *PLoS One*. 30. srpanj 2020.;15(7):e0236506.
39. Hong N, Yoon HG, Seo DH, Park S, Kim S Il, Sohn JH, i ostali. Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: A propensity score-matched cohort study. *Eur J Cancer*. rujan 2017.;82:103–14.
40. Lee J Il, Yu JH, Anh SG, Lee HW, Jeong J, Lee KS. Aromatase Inhibitors and Newly Developed Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Postmenopausal Patients with Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Oncologist*. 01. kolovoz 2019.;24(8):e653–61.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Ivana Ivšak rođena je 10. lipnja 1996. godine u Koprivnici. Svoje srednjoškolsko obrazovanje započela je 2011. godine upisavši opći smjer u Gimnaziji Ivana Zakmardija Dijankovečkoga u Križevcima. Nakon završetka gimnazije, 2016. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija, 2022. godine priključuje se radu u Gastroenterološkoj ambulanti pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Mikolašević, dr. med. Godine 2023. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, zajedno s još četvero kolega studenata, osniva Sekciju za gastroenterologiju i hepatologiju.