

Utjecaj analoga gonadotropina na prevalenciju i intenzitet nuspojava adjuvantne endokrine terapije u premenopausalnih žena koje su preboljele hormon ovisni rani rak dojke

Bibić, Marcela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:747384>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Marcela Bibić

**Utjecaj analoga gonadotropina na prevalenciju i
intenzitet nuspojava adjuvantne endokrine
terapije u premenopauzalnih žena koje su
preboljele hormon ovisni rani rak dojke**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023. godine

Ovaj je rad prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te je izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv.prof.dr.sc. Ive Mucalo i suvoditeljstvom doc.dr.sc.Tajane Silovski, dr.med.spec. interne medicine, uži spec. internističke onkologije.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Ivi Mucalo na svojoj pruženoj pomoći, vodstvu i savjetima te na velikoj količini znanja koju mi je prenijela, kako tokom studija tako i tijekom mentorstva za diplomski rad.

Također se od srca zahvaljujem mag.pharm. Ani Dugonjić Okroša te doc.dr.dc. Tajani Silovski na pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima, braći, te posebno svojoj nani Ivanki na svojoj podršci koju su mi pružili od prvog dana škole te su samnom slavili svaki moj uspjeh.

Posebno se zahvaljujem svojim prijateljima iz Studentskog doma Stjepan Radić, koji su mi studij učinili nezaboravnim zahvaljujući svojoj pozitivnosti i podršci. Prava je privilegija imati tako divne ljude oko sebe i s njima zajedno prolaziti kroz studij.

SADRŽAJ

1. UVOD

| | |
|--|-----------|
| 1.1.Karcinom dojke..... | 1 |
| 1.1.1. Definicija karcinoma dojke..... | 1 |
| 1.1.2. Distribucija karcinoma dojke u populaciji..... | 2 |
| 1.1.3. Faktori rizika..... | 3 |
| 1.1.4. Tipovi i klasifikacija karcinoma dojke..... | 4 |
| 1.2.Hormon ovisan karcinom dojke..... | 5 |
| 1.2.1. Metode liječenja HER 2+ karcinoma dojke..... | 6 |
| 1.2.1.1.Radioterapija..... | 7 |
| 1.2.1.2.Terapija hormon ovisnog karcinoma dojke- citostatici i pametni lijekovi..... | 8 |
| 1.2.1.3.Nuspojave kemoterapije..... | 10 |
| 1.3.Adjuvantna endokrina terapija..... | 11 |
| 1.3.1. Nuspojave adjuvantne endokrine terapije..... | 13 |
| 1.3.2. Kirurška supresija funkcije jajnika – ooforektomija..... | 15 |
| 1.3.3. Analози gonadotropina..... | 15 |
| 1.3.4. Utjecaj analoga gonadotropina na nuspojave..... | 17 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME..... | 18 |
| 3. MATERIJALI I METODE..... | 19 |
| 3.1.Uključni kriteriji..... | 19 |
| 3.2.Prikupljanje podataka..... | 19 |
| 3.3.Validirani instrument..... | 20 |
| 3.4.Obrada podataka..... | 21 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA..... | 22 |
| 4.1.Sociodemografski podatci..... | 22 |
| 4.2.Klinički podatci..... | 24 |
| 4.3.Utjecaj GnRH analoga na izraženost nuspojava..... | 29 |
| 4.3.1. Vazomotorni simptomi..... | 29 |
| 4.3.2. Ginekološki simptomi..... | 30 |
| 4.3.3. Uobičajeni simptomi antiestrogenske terapije..... | 33 |
| 5. ZAKLJUČAK..... | 40 |
| 6. LITERATURA..... | 41 |

| | |
|---|----|
| 7. SAŽETAK/SUMMARY | 47 |
| 8. PRILOZI | 50 |
| 8.1. Informirani pristanak..... | 50 |
| 8.2. Obrazak za prikupljanje sociodemografskih podataka..... | 52 |
| 8.3. Obrazac za prikupljanje kliničkih podataka..... | 54 |
| 8.4. FACT-ES upitnik..... | 59 |
| 9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD | |

UVOD

1.1.Karcinom dojke

1.1.1. Definicija karcinoma dojke

Karcinom dojke je heterogena bolest koja se sastoji od više različitih entiteta povezanih s histološkim i biološkim značajkama, kliničkom slikom i odgovorom na terapiju (Weigelt i sur., 2010).

Vrlo je heterogena bolest, kako na morfološkoj, tako i na molekularnoj razini, zbog čega zahtijeva individualizirani pristup k liječenju.

Karcinom dojke je najčešće dijagnosticiran oblik karcinoma u žena te je vodeći uzrok smrtnosti povezane s karcinomom kod žena (Sung i sur.,2021).

Može biti lokaliziran, odnosno ograničen na primarno sjelo, lokalno uznapredovali (kada zahvaća regionalne limfne čvorove) te prošireni, kada zahvaća druge organe i tkiva (Lambaša i sur., 2011).

Procjena stadija bolesti temelji se na veličini primarnog tumora, statusu limfnih čvorova te prisutnosti metastaza u vrijeme postavljanja dijagnoze.

1.1.2. Distribucija karcinoma dojke u populaciji

U Hrvatskoj se svake godine dijagnosticira oko 2300 novih slučajeva raka dojke. Kao rezultat retrospektivne studije koja se provodila tijekom 11 godina u KB Dubrava, pokazalo se da je u prosječno 6% slučajeva karcinom dijagnosticiran u neinvazivnom (*in situ*) stadiju, a srednja je dob pacijentica pri prvoj dijagnozi iznosila 56,8 godina (Lambaša i sur., 2011).

Petogodišnja stopa preživljavanja za oboljele od metastatskog karcinoma dojke je svega 30% (Riggio i sur., 2021).

U Hrvatskoj je karcinom dojke najčešći rak koji pogađa žene, te je u razdoblju 2014.-2018. prosječan broj dijagnosticiranih slučajeva godišnje iznosio 2810.

U onim državama koje su uvele program screeninga (probira za rak dojke), ukupna se smrtnost smanjila (Altobelli i sur., 2014).

Kao rezultat screeninga na karcinom dojke u Hrvatskoj, u periodu 2006.-2016. pokazalo se da je projekt održiv i uspješan, s 4.8 postavljenih dijagnoza na svakih 1000 mamografija. Ukupno je detektirano 5583 slučaja, u četiri ciklusa (Šupe Parun i sur., 2022).

Globalno je udio muškaraca u oboljelima od karcinoma dojke manji od 1% (Houghton i Hatkinson, 2021).

1.1.3. Faktori rizika

Karcinom dojke zastupljeniji je u bogatijim zemljama, gdje mu je incidencija veća (571/100000) nego u slabije razvijenim zemljama (95/100000).

Različiti podtipovi karcinoma imaju različite histopatološke karakteristike te su češće zastupljeni u određenim dobnim skupinama ili rasama.

Tako su, naprimjer, HR+ podtipovi karakteristični za mlađe i predmenopauzalne žene, kao i one afro-amerikanskog ili azijskog porijekla.

U razvijenim su zemljama glavni faktori rizika nezdravi životni stil te sve kasnija dob prvorođkinja, dok su u nerazvijenim zemljama to neadekvatna zdravstvena skrb koja uključuje zastarjele dijagnostičke metode i nedostupnost lijekova.

Neki ostali čimbenici rizika uključuju prehranu bogatu mesnim proizvodima, nedostatak fizičke aktivnosti i pretilost. Pokazalo se se kako dobitak na težini u odrasloj dobi povećava rizik od obolijevanja od postmenopauzalnog karcinoma dojke. Zanimljivo je, međutim, što dobitak na težini u toj istoj dobi (od 18 do 30 godina) smanjuje rizik od premenopauzalnog karcinoma dojke (www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics).

Usprkos naprednim metodama liječenja, mortalitet od raka dojke ostaje visok (Kashyap i sur., 2022).

Istraživanja su pokazala kako su genetički faktori značajni: osoba koja je kao bližeg srodnika imala osobu oboljelu od karcinoma dojke ima dva do tri puta veću šansu od toga da i sama oboli od karcinoma.

Procjenjuje se da je za 5-10% slučajeva raka dojke odgovorna perzistentna genska mutacija BRCA1 ili BRCA2 gena te je veći postotak BRCA1 mutacija pronađen u žena kojima je dijagnosticiran trostruko negativni karcinom.

S obzirom na reproduktivne faktore, vjerojatnost oboljenja veća je kod žena koje kasnije ulaze u menopauzu i kod rođilja, kod kojih vjerojatnost od obolijevanja raste nakon porođaja, doseže vrhunac oko 5 godina *post-partum* te ostaje povišena čak 20 godina.

Međutim, žene koje su višestruko rađale imaju manje ukupne šanse od obolijevanja, koje se smanjuju sa svakim slijedećim porođajem.

Duži period dojenja također smanjuje vjerojatnost od obolijevanja (Houghton i Hankinson, 2021).

Korištenje oralnih kontraceptiva, a pogotovo intrauterinih uređaja koji sadrže levonorgestrel povećavaju rizik od oboljenja i do 10 godina nakon prestanka korištenja.

Međutim, budući da se takve metode kontracepcije najčešće koriste u mlađoj reproduktivnoj dobi (kada je pojavnost karcinoma i inače niža) smatra se kako nemaju utjecaj na stope pojavnosti karcinoma dojke u populaciji (Houghton i Hankinson, 2021).

Znatni utjecaj na razvoj karcinoma dojke ima pušenje, pogotovo ako je s njim pacijentica započela prije rođenja prvog djeteta i ako je ono dugotrajno.

Postoje i naznake kako bi pasivno pušenje moglo povećati rizik od oboljenja (Houghton i Hankinson, 2021).

1.1.4. Tipovi i klasifikacija karcinoma dojke

Rak dojke klasificiran je u 3 glavna podtipa s obzirom na prisutnost molekularnih markera za receptore estrogena, progesterona i ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2).

Prvi je tip pozitivan na hormonski receptor i HER2 negativan, drugi je tip HER2 pozitivan a treći je tip trostruko negativan, što znači da mu nedostaju sva tri standardna molekularna markera. Što se tiče zastupljenosti pojedinih vrsta, procjenjuje se kako 70% pacijenata boluje od HER2 negativnog, 15-20% od HER2 pozitivnog te oko 15% od trostruko negativnog podtipa (Waks i Winer, 2019).

Metastaziranje je proces diseminacije tumorskih stanica od mjesta primarne neoplazme do sekundarnih tkiva ili organa. Ovaj se proces odvija u nekoliko koraka, započinje s odvajanjem stanica iz primarnog tumora te lokalnom invazijom, nakon čega slijedi intravazacija, preživljavanje u krvotoku te ekstravazacija - tzv. metastatski "seeding".

Diseminacija najčešće zahvaća limfne čvorove (posebice aksilarne), mozak, kosti, jetru i pluća.

Metastatska je bolest najčešće posljedica relapsa te se javlja nakon provedenog liječenja.

Iako se pokazalo kako se incidencija relapsa karcinoma dojke smanjuje, i dalje se pretpostavlja kako su metastaze u konačnici odgovorne za smrt 20-30% pacijentica (Riggio i sur., 2020).

1.2. Hormon ovisan karcinom dojke

Približno 80% dijagnosticiranih slučajeva karcinoma dojke u premenopauzalnih žena su hormonski ovisni, tj. HR+ (Khan i sur., 2023).

Estrogenski je receptor u stvari transkripcijski faktor ovisan o vezanju hormona estrogena. Normalna diferencijacija i razvoj tkiva dojke ovisni su o pravilnom funkcioniranju i aktivaciji estrogenskih receptora.

Iz tog je razloga abnormalna ER signalizacija česta meta endokrinih terapija (Khan i sur., 2023).

Suvremena istraživanja ukazuju na to da estrogen igra ključnu ulogu u razvoju karcinoma dojke. Ta je teorija prihvaćena budući da je uočeno kako se vjerojatnost pojavnosti raka dojke drastično smanjuje nakon bilateralne ooforektomije (uklanjanja jajnika), te tim više što su ranije jajnici otklonjeni.

Endogeni su estrogenski uvjerljivo povezani s razvojem raka dojke u postmenopauzalnih žena, te nešto manje u premenopauzalnih žena zbog fluktuacija razine hormona tijekom menstrualnog ciklusa te zbog općenito manjeg broja slučajeva (Samavat i Kurzer, 2014).

Jedan od najznačajnijih "rezervoara" za rekurentni hormonski ovisan karcinom je središnji živčani sustav, tako da do 50% pacijentica s HR+ karcinomom može potencijalno razviti metastaze u mozgu.

Pored toga, krvno-tumorska barijera (koja se razvija iz krvno-moždane barijere) dodatno regulira distribuciju kemoterapeutika u središnji živčani sustav, što predstavlja značajan izazov u liječenju (Swain i sur., 2022).

1.2.1. Metode liječenja hormon ovisnog karcinoma dojke

Kod pacijentica kojima je karcinom dijagnosticiran u ranim stadijima često se koristi neoadjuvantna terapija, kao i kod pacijentica s lokalno uznapredovalim karcinomom (kako bi se utvrdio odgovor tumora na lijekove i kako bi se povećale šanse za poštednu operaciju dojke (Breast Conserving Surgery, BCS).

Operativni zahvati kod raka dojke najčešće uključuju mastektomiju (uklanjanje tkiva dojke) ili lumpektomiju (uklanjanje dijela tkiva dojke), iza koje najčešće slijedi iradijacija cijele dojke.

Adjuvantna terapija karcinoma dojke može uključivati lokalno ozračivanje, sistemsku terapiju citotoksičnim agensima, ciljanu terapiju ili kombinaciju ovih metoda.

U terapiji hormonski ovisnog karcinoma dojke koristi se, u prvom redu, adjuvantna endokrina terapija.

Ona uključuje blokadu estrogenskih receptora (najčešće tamoksifenom), privremenu supresiju sinteze estrogena u jajnicima korištenjem GNRH analoga i trajnu supresiju sinteze estrogena pomoću radioterapije ili ooforektomije (Bui KT i sur., 2020).

Dodatak trastuzumaba (anti-HER monoklalnog protutijela) kemoterapiji značajno je povećao šanse za preživljenje kod bolesnica s ranim stadijem HR+ karcinoma dojke.

Nažalost, smatra se će i dalje oko ¼ pacijentica iskusiti relaps bolesti, pa se u novije vrijeme teži ili produžiti postojeću terapiju anti-HER lijekovima ili korištenjem kombinacije nekoliko lijekova usmjerenih na HER2.

U današnje vrijeme većina pacijentica s pozitivnim karcinomom dojke >2 cm prima neoadjuvantnu terapiju, koja je prije bila uglavnom rezervirana za inoperabilne ili lokalno uznapredovale slučajeve.

Trenutni je standard za neoadjuvantnu terapiju korištenje kemoterapije na bazi taksana/antraciklina uz trastuzumab ili pertuzumab, nakon čega slijedi operacija te radioterapija

(ako je indicirana). Pacijentice s hormonski ovisnim karcinomom nastavljaju uzimati antiestrogensku terapiju još najmanje 5 godina (Ban i sur., 2020).

1.2.1.1. Radioterapija

Radioterapija predstavlja ključni dio multidisciplinarnog liječenja karcinoma dojke.

Regionalna iradijacija limfnih čvorova ima pozitivne učinke kao što su smanjena ukupna toksičnost i superiorna pokrivenost tumora.

Djelomična se iradijacija dojke najčešće primjenjuje kod pacijentica s karcinomom malog rizika, dok su istraživanja pokazala kako mnogostruka zračenja čahure tumora poboljšavaju lokalnu kontrolu, iako imaju negativne kozmetičke učinke.

Radijacijska terapija nakon mastektomije (PMRT) najčešće se sastoji od iradijacije prsne šupljine, supraklavikularnih limfnih čvorova te unutarnjih limfnih čvorova u dojci.

Upravo je iradijacija intramamarnih limfnih čvorova u zadnje vrijeme predmet diskusija, zbog toga što posljedično uzrokuje veću količinu zračenja koju moraju primiti srce i pluća.

Što se tiče razlike u prijavljenoj kvaliteti života između pacijentica koje su prošle djelomičnu (PBI) odnosno kompletnu (CBI) iradijaciju dojke, one koje su bile podvrgnute PBI prijavile su znatno manje nuspojave kao što su zatezanje i bol u dojci.

Sve se češće koristi tzv. boost terapija, gdje dolazi do naknadne aplikacije i eskalacije doze zračenja direktno u tumorsku čahuru, što ima povoljne dosimetrijske učinke budući da se tako smanjuju štetni učinci na unutarnje organe.

1.2.1.2. Terapija hormonski ovisnog karcinoma dojke – citostatici i pametni lijekovi

Tradicionalno je kemoterapija karcinoma dojke uključivala kombinaciju alkilirajućeg agensa (kao npr. ciklofosfamida) sa antimetabolitom (npr. metotreksat ili 5- fluorouracil).

Generalno se smatra kako je politerapija značajno učinkovitija pri liječenju karcinoma dojke i smanjenju rizika od rekurencije.

Kemoterapiji može prethoditi neoadjuvantna terapija, tj. primjena lijekova prije inicijalnog kirurškog zahvata ili početka same kemoterapije.

Za sada neoadjuvantni režimi uključuju primjenu antraciklin-taksan sekvence sa trastuzumabom i pertuzumabom ili docetaksel-karboplatin sa dualnom HER blokadom (Harbeck, 2022).

Prije otprilike 25 godina, otkriće HER-a kao visoko osjetljive mete za terapeutike dovelo je do razvoja (i odobrenja) prvog lijeka koji specifično cilja HER2; to je monoklonsko protutijelo trastuzumab.

Od tad su se, uz monoklonska protutijela, počeli razvijati i drugi pristupi također usmjereni na HER2 kao što su inhibitori tirozin kinaze i antitijelo-antigen konjugati.

Nažalost, iako je trastuzumab prva linija u liječenju HER2 pozitivnog karcinoma dojke, dio bolesnika razvije rezistenciju na kemoterapeutik ili doživi relaps bolesti.

Rane su studije pokazale kako korištenje monoklonalnih protutijela koje se vežu na različita mjesta na receptoru ima povoljni učinak na liječenje raka dojke, što je dovelo do razvoja pertuzumaba.

On se veže na ECD 2 dio HER2 receptora (za razliku od trastuzumaba koji se veže na ECD 4) i tako sprječava njegovu dimerizaciju s HER1, HER3 i HER4 te onemogućuje nizvodnu tumorsku signalizaciju.

Inhibitori tirozin kinaze (TKI) kao npr. lapatinib su male molekule koje ciljaju intracelularnu katalitičku domenu HER2 te onemogućuju fosforilizaciju i aktivaciju nizvodne kaskade.

Zahvaljujući svojoj maloj veličini, u usporedbi s monoklonskim antitijelima, lapatinib se često koristi u tretiranju metastaza u mozgu zato što ima sposobnost prelaska krvno-moždane barijere.

Konjugati antitijelo-lijek djeluju na način da dio koji sačinjava antitijelo cilja receptor, nakon čega dolazi do internalizacije konjugata, pucanja sintetičkog mosta koji povezuje dva dijela i aktiviranja citotoksičnog agensa.

Prednost ovakvih lijekova je to što citotoksični agens može doći i do ostalih stanica koje sačinjavaju tumor, a možda nemaju dovoljno eksprimirane proteine koje bi protutijelo moglo samo naciľjati.

Najnoviji načini liječenja raka dojke uključuju primjenu bispecifičnih monoklonalnih protutijela, koji imaju dva vezna mjesta usmjerena na različite epitope istog receptora (Swain i sur., 2022).

1.2.1.3. Nuspojave kemoterapije

Nažalost, gotovo svi lijekovi koji se koriste u kemoterapiji hormonski ovisnog karcinoma dojke imaju nuspojave, zbog čega zahtijevaju praćenje.

U prvom redu to su kardiotsični učinci, pogotovo u terapiji metastatskog karcinoma kada se koriste skupa s antraciklinima.

Kardiotsičnost koji uzrokuje trastuzumab uglavnom je asimptomatska i reverzibilna, međutim ipak se preporučuje procjena lijeve ventrikularne ejijske frakcije (LVEF) prije započinjanja terapije trastuzumabom.

Još je jedna od čestih nuspojava gastrotoksičnost, koja je posebno izražena kod terapije inhibitorima tirozin kinaze koji ciljaju EFGR (epidermalni faktor rasta).

Jedan od načina kako bi se moglo spriječiti ovakve nuspojave je postepeno uvođenje neratiniba u terapiju kroz dva tjedna.

Povišeni jetreni enzimi kao naznaka hepatotoksičnosti pojavljuju se pri terapiji trastuzumab-emtansinom ili tukatinibom.

Uz navedene nuspojave, još neke od njih uključuju trombocitopeniju te intersticijsku plućnu bolest (Swain i sur., 2020).

Što se tiče nuspojava citostatika koji se koriste u kemoterapiji karcinoma dojke, kapecitabin je povezan s hand-foot sindromom, anemijom, neutropenijom i gastrointestinalnim nuspojavama kao što su mučnina i povraćanje (Li JS i sur., 2017).

1.3. Adjuvantna endokrinska terapija

Antiestrogenska terapija uključuje razne strategije kojima je cilj smanjiti proizvodnju estrogena te izbor lijeka uglavnom ovisi o preferenciji pacijentice, menopauzalnom statusu ili primjećanim nuspojavama (Shah i O'Regan, 2018).

Također, odabir prikladne terapije ovisi o riziku od rekurencije karcinoma koji je specifičan za svaku pacijenticu.

Inhibitori aromataze (AI) kao što su letrozol, anastrozol i eksemestan djeluju na način da inhibiraju enzim aromatazu koja inače katalizira korak u procesu biosinteze estrogena.

Posljedica toga je smanjena koncentracija cirkulirajućeg estradiola, budući da je blokirana konverzija iz androgena u estrogen.

Kod postmenopauzalnih žena učinkovitiji su od tamoksifena, dok su kod premenopauzalnih žena neučinkoviti u odsustvu terapije kojom se suprimira funkcija jajnika zbog toga što se razvijaju kompenzatorni fiziološki mehanizmi koji dovode do povećane sinteze estrogena u jajnicima.

Inhibitori aromataze se koriste u liječenju još nekih stanja, npr. za induciranje ovulacije u neplodnih žena, a našli su i primjenu u liječenju endometrioze, budući da ekstrasuterino endometrijsko tkivo djeluje kao izvor estrogena.

Inhibitori aromataze, međutim, nisu indicirani u liječenju muškaraca s karcinomom dojke (Peters i Tadi, 2022).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) (npr. tamoksifen) djeluju tako što se natječu s estrogenom za vezno mjesto na estrogenskom receptoru.

Nakon vezanja, SERM-ovi stupaju u interakciju s transkripcijskim faktorima i onemogućavaju transkripcijsku aktivnost u tkivu dojke.

Neki stručnjaci predlažu korištenje tamoksifena u profilaksi raka dojke kod žena s jako velikim rizikom od oboljenja, u trajanju od 5 godina.

Pozitivni učinci terapije tamoksifenom traju daleko više od inicijalnih pet godina te se smatra da je njihov protektivni učinak vidljiv i do 20 godina nakon terapije (Cuzik i sur., 2015).

Novije generacije SERM-ova, koje uključuju bazedoksifen i lazofoksifen uspjele su zadržati antagonistički efekt u tkivu dojke, uz zaštitu kostiju i bez uterotropnih efekata.

Nažalost, svi su se pokazali inferiornima naspram učinka tamoksifena u kliničkom okruženju.

Trenutno je terapija tamoksifenom u trajanju od 5 godina standard u liječenju niskorizičnih pre i perimenopauzalnih pacijentica, dok je za premenopauzalne pacijentice visokog rizika preporučena kombinirana terapija inhibitora aromataze ili tamoksifena uz supresiju funkcije ovarija.

Još jedan od načina prilagodbe terapije za premenopauzalne žene visokog rizika je produljenje adjuvantne terapije i do 10 godina.

Preferirana strategija za liječenje postmenopauzalnih žena je terapija inhibitorima aromataze, koja može također po potrebi biti produžena ovisno o stupnju rizika od rekurencije (Cuccinello i sur., 2022).

S druge strane, selektivni degraderi estrogenih receptora (SERD) kao što je fulvestrant sprječavaju dimerizaciju receptora te stvaraju nestabilni proteinski kompleks koji dovodi do razgradnje estrogenog receptora u proteasomu (Hernando i sur., 2021).

Nažalost, antiestrogenska terapija podložna je razvoju rezistencije, a neki od načina na koji se ista razvija uključuju modulaciju ER receptora, promjene u ER koaktivatorima/korepresorima, transkripcijskim faktorima te epigenetičke modulacije.

Trenutno nema određene terapije kojom se pokušava boriti protiv rezistencije na endokrinu terapiju, već se u tu svrhu koriste imunomodulatori kao što su everolimus i palbociklib (Saatci i sur., 2021).

1.3.1. Nuspojave antiestrogenske terapije

Nuspojave endokrine terapije su se pokazale kao glavni razlog za smanjenje adherencije, što automatski smanjuje dobrobiti od uzimanja antiestrogenske terapije.

Neke od nuspojava koje su zajedničke svim skupinama lijekova koji se koriste u endokrinoj terapiji su vazomotorne nuspojave poput valunga i noćnog znojenja, bolovima u zglobovima i ginekoloških simptoma.

Nuspojave tamoksifena su u prvom redu ginekološki simptomi, do kojih dolazi do smanjenja koncentracije cirkulirajućih estrogena.

Tako one pacijentice koje primaju terapiju tamoksifenom imaju značajno povišen rizik od nuspojava kao što su abnormalna krvarenja, hiperplazija endometrija i pojava polipa.

Također, upotreba tamoksifena je povezana s rizikom od razvoja sarkoma uterusa i karcinoma endometrija, s tim da se rizik povećava kod veće doze i duljeg trajanja terapije tamoksifenom.

Ove su potencijalne nuspojave uočene češće kod postmenopausalnih žena na terapiji tamoksifenom.

Ultrasonografija je najčešća metoda kojom se procjenjuje debljina endometrija, kao metoda kojom se prati uspješnost i moguće zadebljanje endometrija kao posljedica liječenja.

Polipi, kao najčešća patologija uterusa povezana s terapijom tamoksifenom imaju očekivanu prevalenciju od čak 40,7%, s tim da su u većini slučajeva asimptomatski.

Također, daljnja su istraživanja potrebna da bi se definiralo kolika je točno stopa učestalosti maligne transformacije polipa uzrokovanih tamoksifenom (Lee i sur., 2020).

Za razliku od tamoksifena, primjenom inhibitora aromataze može se doskočiti potencijalno ozbiljnim nuspojavama koje mogu nastati primjenom SERM-ova kao što su karcinom endometrija ili tromboembolija.

Što se tiče kognitivnih nuspojava tamoksifena, sumnja se da pri terapiji tamoksifenom može doći do smanjene verbalne memorije, brzine procesuiranja informacija i radne memorije.

Postoje naznake kako tamoksifen može uzrokovati i neuropsihijatrijske pojave kao što su depresija i anksioznost, dok se s druge strane tamoksifen počinje promatrati kao potencijalna terapija psihijatrijskih bolesti kao što su shizofrenija i bipolarni poremećaj, zbog toga što su simptomi ovih bolesti ovisni o estrogenskom statusu.

Tako je kod bipolarnih pacijenata zabilježena egzacerbacija maničnih i depresivnih simptoma u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa (kada je smanjena razina estrogena) (Novick i sur., 2020).

Iako su inhibitori aromataze uglavnom lijekovi prvog izbora kod liječenja HR+ karcinoma dojke zbog svoje dobre podnošljivosti i efikasnosti, imaju određene nuspojave koje uglavnom uključuju nepovoljne kardiovaskularne događaje i veći stupanj inzulinske rezistencija, koja može dovesti do dijabetesa (Boszkiewicz i sur., 2022).

Jedna od značajnijih nuspojava je muskuloskeletalni sindrom asociran s inhibitorima aromataze (AIMSS).

Ovaj sindrom uključuje simptome kao što su artralgiya, mijalgija, zakočenost zglobova i smanjena gustoća kostiju.

Pretpostavlja se da će 1/3 pacijentica koje uzimaju AI razviti ovaj sindrom, koji je ujedno i glavni razlog odustajanja od terapije ili prebacivanja na tamoksifen (Hyder i sur., 2021).

Također uzrokuju više vaginalne suhoće u usporedbi s tamoksifenom, kao i više neredovitog vaginalnog krvarenja.

Najčešće su nuspojave, međutim, čirevi ili mjehuri na koži, angioedemi, osteopenija i poremećaji u jetrenoj funkciji sa ili bez ikterusa (Peters i Tadi, 2022).

Što se tiče nuspojava kod muškaraca, pri korištenju tamoksifena može doći do psihijatrijskih nuspojava kao što su anksioznost, premećaji libida te poremećaji spavanja (Wibowo i sur., 2016).

1.3.2. Kirurška supresija funkcije jajnika – ooforektomija

Suprimiranje estrogena može se postići farmakološkim putem u vidu antiestrogenske terapije, ili ireverzibilnim kirurškim procedurama kao što je ooforektomija.

Ooforektomija je kirurško odstranjenje jajnika, a može biti unilateralna i bilateralna te predstavlja još jednu metodu kojom se može postići smanjena razina estrogena kod oboljelih.

Neki od negativnih učinaka ooforektomije na zdravlje žena uključuju povećan kardiovaskularni rizik, prosječno smanjenje gustoće kostiju za 8,5% do čega dolazi zbog toga što estrogen sprječava resorpciju kostiju.

Smanjenu gustoću kostiju prati i povećan rizik fraktura (Hibler i sur., 2016).

Razvojem analoga gonadotropina omogućena je reverzibilna supresija funkcije jajnika, pogodna za mlade žene s ranim karcinomom dojke (Francis, 2023).

1.3.3. Analози gonadotropina

Analози gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH analози) su kratki peptidni analози gonadotropina GnRH koji se često koriste u liječenju karcinoma dojke i prostate.

Analози gonadotropin-otpuštajućeg hormona kao što su goserelin, triptorelin i leuprorelin inicijalno stimuliraju proizvodnju luteinizirajućeg (LH) i folikularnostimulirajućeg (FSH) hormona u hipofizi, a LH i FSH potom povećavaju sintezu estrogena u jajnicima, zbog čega je moguća pojava privremenog pogoršanja HR+ karcinoma dojke.

Međutim, budući da zbog djelovanja analoga GnRH ostaje dugotrajno vezan na svoje receptore, dolazi do desenzitizacije receptora zbog kontinuirane stimulacije.

Ova desenzitizacija će djelovati na smanjenje LH i FSH te smanjiti proizvodnju estrogena u jajnicima i tako u žena inducirati prijevremenu menopauzu (Gupta i sur., 2021).

Smanjena dostupnost estrogena mikrometastatskim tumorskim stanicama usporava ili zaustavlja daljnju progresiju i širenje karcinoma dojke.

Analozi gonadotropina uzrokuju učinkovitu supresiju jajnika u premenopauzalnih žena te su dobra alternativa ooforektomiji ili iradijaciji zdjelice.

Ovi lijekovi induciraju menopauzu u žena koja je reverzibilna po prestanku terapije te se koriste zajedno s tamoksifenom ili inhibitorima aromataze kako bi se postigla tzv. kombinirana estrogenska blokada.

Ovi su lijekovi formulirani najčešće u sporo otpuštajućem depo-obliku, te se primjenjuju supkutano svakih 28 dana.

Pokazalo se kako pacijentice na terapiji goserelinom u kliničkim ispitivanjima imaju jednaku stopu preživljenja bez rekurencije kao i one na citotoksičnoj terapiji ciklofosfamidom, 5-fluorouracilom ili metotreksatom (Robertson i sur., 2003).

1.3.4. Utjecaj analoga gonadotropina na nuspojave

Najznačajnije nuspojave vezane za liječenje s analogima gonadotropina su: smanjena plodnost i libido, znojenje, valunzi, glavobolje i smanjena gustoća kostiju (Goel i sur.,2009).

Iako se tumori dojke najčešće povezuju sa starijim ženama, karcinom dojke je zapravo najčešće dijagnosticirana maligna promjena u žena reproduktivne dobi.

Zbog toga se u posljednje vrijeme velika pažnja posvećuje mogućnosti očuvanja plodnosti kod žena koje su mlade preboljele karcinom dojke.

Trenutno se preporučuje odgoditi trudnoću (ako je moguće) barem dvije godine nakon prestanka terapije, budući da je tad rizik od rekurencije karcinoma najveći.

Što se tiče metoda, krioprezervacija oocita i embrija su standardne metode za pacijentice koje planiraju začće nakon terapije GnRH analogima (Vuković i sur., 2019).

Nuspojave i štetni učinci analoga gonadotropina su (uz invazivni način primjene) glavni faktori koji negativno utječu na adherenciju žena na terapiji GnRH analogima.

Uzimajući u obzir mehanizam djelovanja analoga gonadotropina, koji ne uzrokuje stimulaciju jajnika, vrlo je malo vjerojatno da će ovi lijekovi uzrokovati zadebljanje endometrija.

Također, budući da GnRH analozi nemaju estrogenu-slično agonističko djelovanje, ne postoji rizik od neželjene stimulacije tumora do koje dolazi zbog razvoja rezistencije na terapiju, npr. tamoksifenom (Jonat W, 1998).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Karcinom dojke je najčešći uzrok smrti žena diljem svijeta (Wilkinson i Gathani,2022).

Skupina oboljelih od karcinoma dojke jako je heterogena i uključuje pacijentice iz različitih dobnih skupina i menopauzalnog stastusa, s različitim komorbiditetima te različitim odgovorom na adjuvantnu terapiju.

Iako je većina žena u vrijeme prvotne dijagnoze karcinoma dojke već ušla u menopauzu, veliku skupinu oboljelih čine upravo predmenopauzalne žene kod kojih je potrebno provesti supresiju jajnika (operativnim putem ili uz pomoć lijekova), i to najčešće u obliku terapije GnRH analozima.

Analozi gonadotropina koriste se već godinama kod ove skupine pacijentica te su pokazali značajnu dobrobit, bilo da su korišteni sami ili u kombinaciji s tamoksifenom, u vidu dužeg preživljenja bez povrata bolesti te dužeg preživljenja općenito (Robertson i Blamey, 2003).

Nažalost, adherencija pacijentica na terapiji analozima gonadotropina i dalje ostaje nezadovoljavajuća, u prvom redu zbog nuspojava koje utječu na kvalitetu života pacijentica te variraju od fizioloških do emocionalnih i kognitivnih (Sukumar i sur., 2021).

Upravo su te nuspojave najčešći razlog odustajanja od terapije ili nezadovoljstva adjuvantnom terapijom.

Stoga je cilj ovog diplomskog rada bio prikazati utjecaj analoga gonadotropina na prevalenciju i intenzitet nuspojava adjuvantne endokrine terapije u premenopauzalnih žena koje su preboljele hormon ovisni rani rak dojke.

Potreba za ovakvim tipom istraživanja postoji budući da nuspojave i njihov intenzitet znatno utječu na stopu adherencije kod primjene adjuvantne terapije kroz predviđeno trajanje liječenja, a samim time i na stopu preživljavanja oboljelih.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Dizajn istraživanja i uključni kriteriji

Ovaj rad dio je presječnog, opservacijskog istraživanja „Čimbenici koji utječu na adherenciju pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena s ranim rakom dojke u Hrvatskoj“ koje je započelo u rujnu 2021. godine. Navedeno se istraživanje provodilo u razdoblju od studenog 2022. do veljače 2023. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC), u Ambulanti za bolesti dojke. U istraživanje su bile uključene žene oboljele od hormonski ovisnog (HR+) karcinoma dojke stadija 0-III prema American Joint Committee on Cancer (AJCC) klasifikaciji (od stadija *in situ* do lokalno uznapredovalog raka dojke) te su bile starije od 18 godina. Istraživanje nije uključivalo oboljele od metastatskog karcinoma, pacijentice koje ne mogu samostalno odlučivati te boluju od psihotičnih poremećaja te sve pacijentice koje su adjuvantnu endokrinu terapiju koristile kraće od 3 mjeseca.

3.2. Prikupljanje podataka

Pacijenticama koje su zadovoljavale sve od navedenih kriterija je prilikom posjeta onkologu ponuđeno dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju. Ispitivanje je u prosjeku trajalo 20 minuta, ovisno o dobi ili zainteresiranosti ispitanica.

Pacijentice su upitnik ispunjavale većinom samostalno, osim u slučaju kad su imale poteškoća s čitanjem ili razumijevanjem, u kojem bi se slučaju upitnik provodio u obliku razgovora s jednim od ispitivača.

Također, ispitivači su ispitanicama cijelo vrijeme bili na raspolaganju kako bi razjasnili ikakve nedoumice te je sudionicama objašnjeno da iz bilo kojeg razloga mogu u bilo kojem trenutku odustati od ispitivanja.

Žene koje su pristale na ispunjavanje anonimnog upitnika također su potpisale i informirani pristanak (Prilog 8.1.) koji jamči anonimnost pacijentica te definira svrhu istraživanja.

Ovo je ispitivanje odobrilo Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (PEER), kao i Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb.

3.3. Validirani instrument

Validirani se instrument sastojao od upitnika (za prikupljanje sociodemografskih i kliničkih podataka) te skala za procjenu težine nuspojava.

Neki od socioekonomskih i kliničkih podataka koji su se prikupljali su dob, zaposlenje, bračni status, obrazovanje, zahvaćenost limfnih čvorova i provedeno liječenje.

Za procjenu intenziteta nuspojava ispitanice su ispunjavale Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms (FACT-ES) upitnik (Prilog 8.4).

FACT-ES upitnik razvio je L J Fallowfield 1999. godine kako bi se bolje mogla procijeniti kvaliteta života žena na adjuvantnoj endokrinoj terapiji (Fallowfield i sur., 1999). Isti je preveden na hrvatski jezik uz dozvolu za korištenje od strane kompanije koja ga je proizvela.

Prvi je dio upitnika FACT-G (eng. FACT - General), koji se odnosi na tjelesno zdravlje, emocionalne simptome, društvene/obiteljske odnose te funkcionalno stanje, a sadrži ukupno 47 pitanja koja se odnose na posljednjih sedam dana.

Drugi se dio upitnika sastojao od 19 tvrdnji koje se odnose na različite očekivane nuspojave antiestrogenske terapije.

Neki od simptoma čija se prevalencija procjenjuje bile su navale vrućine, vaginalna suhoća, gubitak interesa za spolnim odnosom i bol u zglobovima.

Tvrdnje su se odnosile na simptome koje su pacijentice iskusile u posljednjih tjedan dana, te su u odnosu na ponuđene tvrdnje mogle odgovoriti sa "uopće ne", "malo", "donekle", "prilično", i "jako puno".

Svaka se izjava boduje pomoću Likertove skale s pet stupnjeva, tako da se izjava "uopće ne" boduje s nula bodova, dok se izjava "jako puno" boduje s maksimalna četiri boda.

Pacijentice smo podijelili u tri grupe, s obzirom na vrstu endokrine terapije koju primaju te smo promatrali razlike u FACT-ES score-u s obzirom na terapiju.

3.4.Obrada podataka

Prikupljeni su podatci obrađeni u programu Microsoft Office Excel 2016 te su prikazani deskriptivnom statistikom i postotnom vrijednošću.

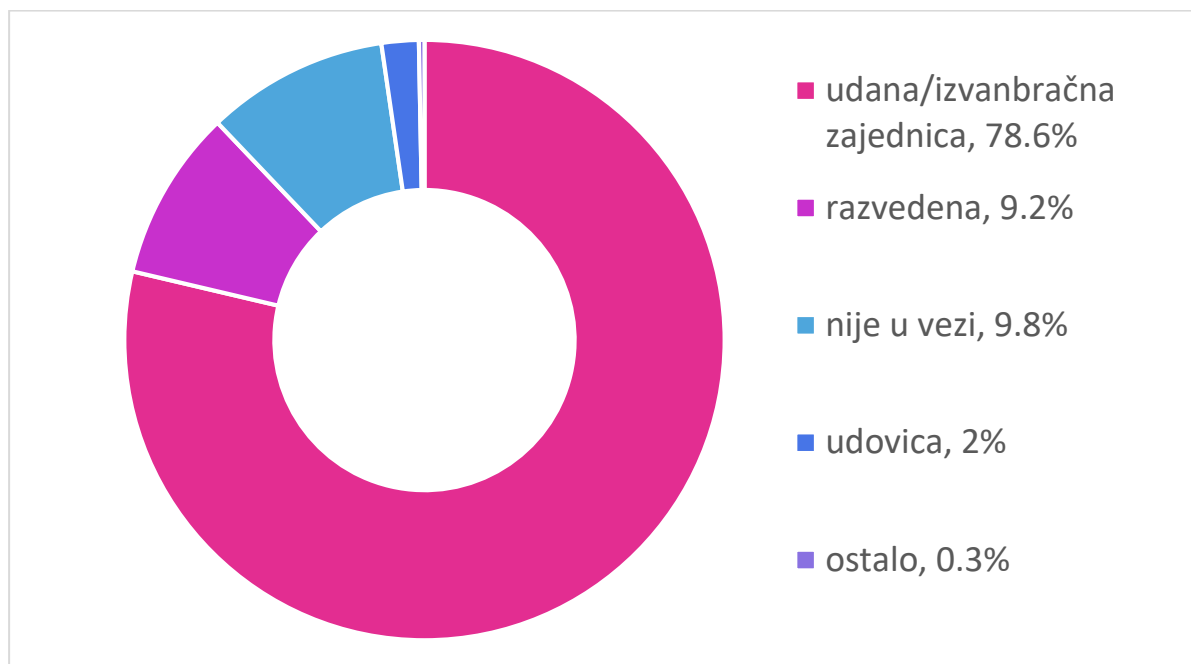
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1.Sociodemografski podatci

U istraživanju je sudjelovalo 413 ispitanica prosječne dobi od 45 godina, s time da je raspon godina ispitanica iznosio 22-69 godina.

Prosječna ispitanica je u vrijeme ispunjavanja upitnika uzimala terapiju dvije godine, a duljina uzimanja terapije je varirala od 6 mjeseci do 12 godina kod starijih pacijentica.

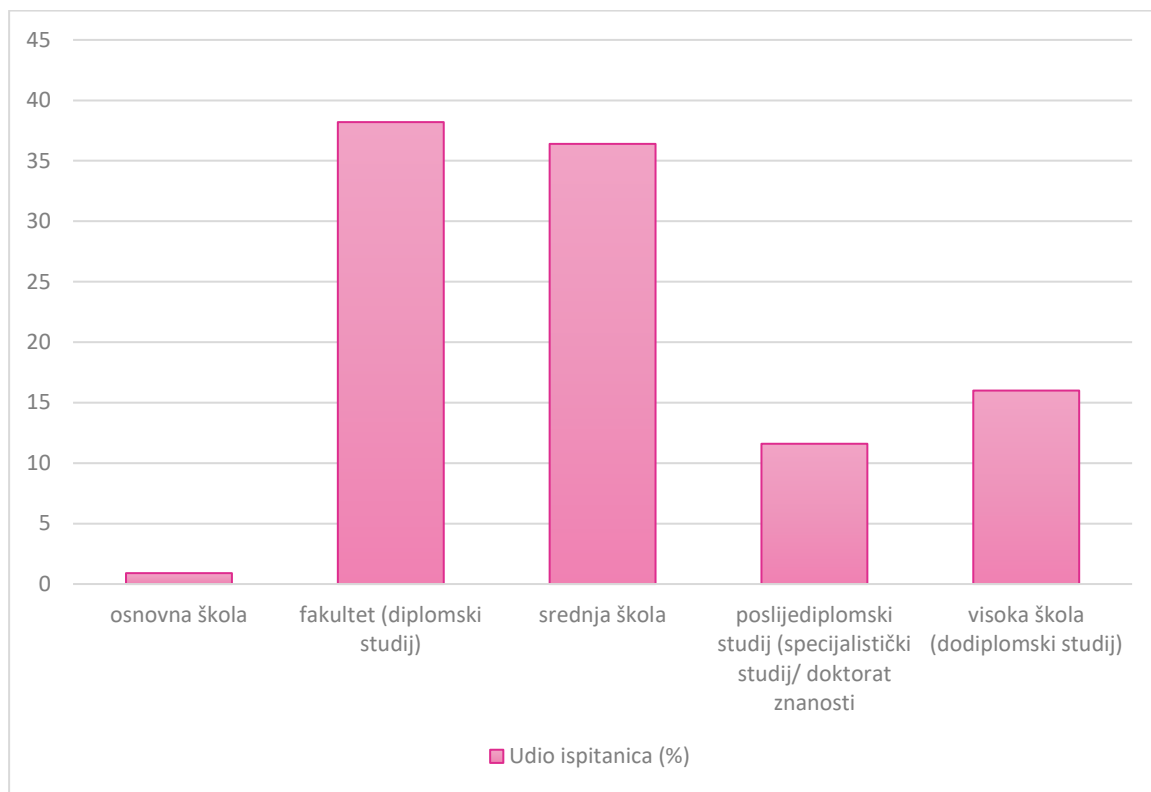
Većina je ispitanica bila udana ili u izvanbračnoj zajednici, a prikaz raspodjele ispitanica prema bračnom statusu nalazi se na slici 1.



Slika 1. Prikaz raspodjele ispitanica prema bračnom statusu

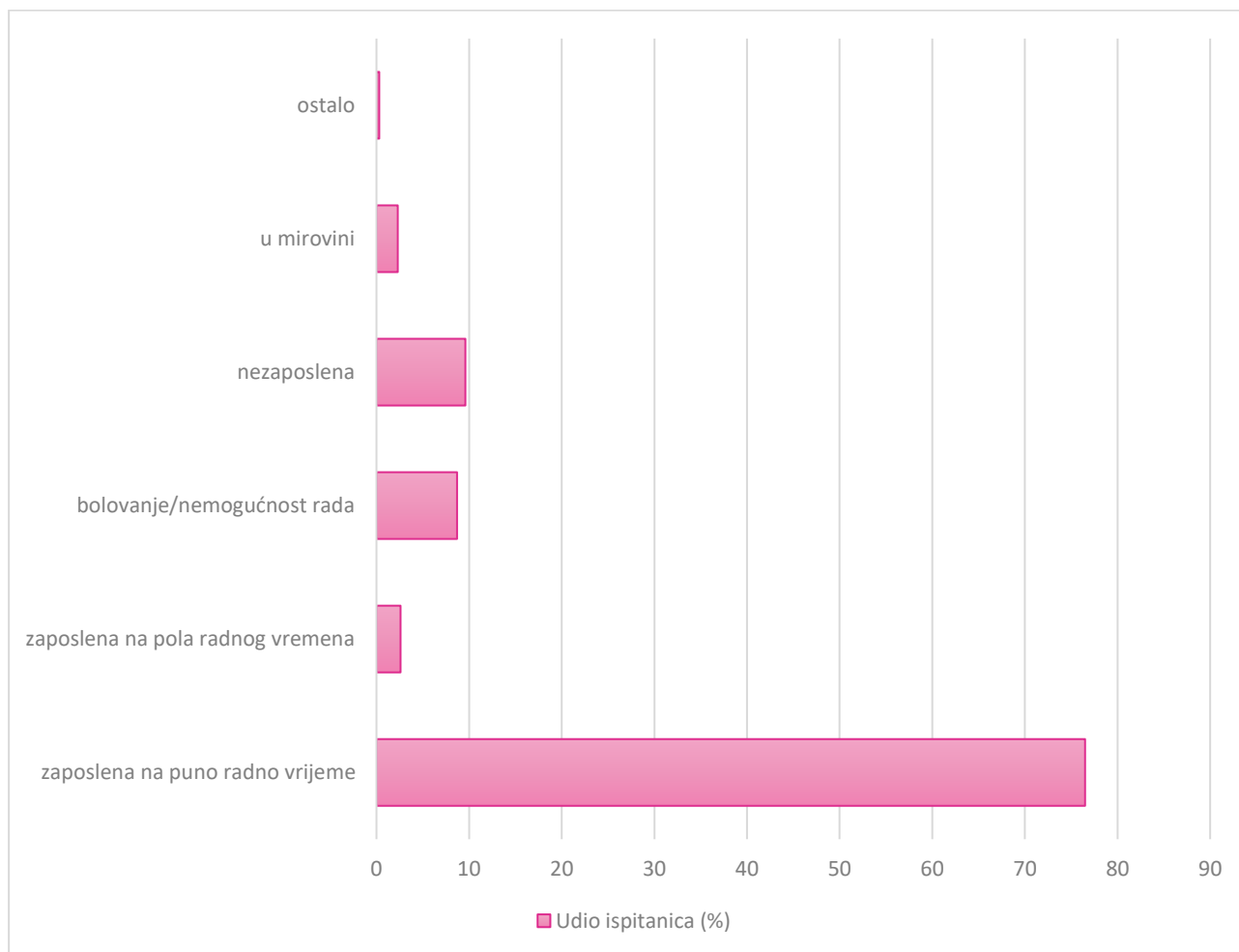
S obzirom na obrazovanje, oko polovica ispitanih je završila diplomski (38,2%) ili poslijediplomski studij (11,6%), dok je sudjelovalo najmanje ispitanica koje samo imaju osnovnoškolsko obrazovanje (0,9%).

Prikaz raspodjele ispitanica s obzirom na obrazovni status prikazana je na slici 2.



Slika 2. Prikaz raspodjele ispitanica s obzirom na obrazovni status

Najveći udio pacijentica, njih čak 76,5% bilo je zaposleno na puno radno vrijeme, a prikaz s obzirom na zaposlenje pacijentica nalazi se na slici 3.



Slika 3. Prikaz ispitanica prema zaposlenju

4.2. Klinički podatci

Što se tiče zahvaćenosti dojki bolešću, gotovo je kod svih žena (njih 98,3%) bila zahvaćena samo jedna dojka, dok je kod 1,7% zahvaćenost bila obostrana.

Taj postotak se razlikuje od trenutne incidencije bilateralnog raka dojke u svijetu gdje se procjenjuje da 2-11% pacijentica boluje upravo od ovakve vrste karcinoma (Pan i sur., 2019). Kod više od polovice ispitanica (62,1%) u vrijeme dijagnoze nisu bili zahvaćeni limfni čvorovi. Na slici 4 nalazi se prikaz prema zahvaćenosti limfnih čvorova.



Slika 4. Prikaz raspodjele ispitanica prema zahvaćenosti limfnih čvorova bolešću

Operaciji, tj. kirurškom liječenju raka dojke podvrglo se 98% pacijentica, dok su 63,9% ispitanica prošle kemoterapiju.

Ukupno je 70,8% pacijentica kao metodu liječenja prošlo i zračenje.

Što se tiče vrsta operacije, najčešće se radilo o odstranjenju limfnih čvorova (60,7%), te mastektomiji (43,1%)

U tablici 1 prikazana je raspodjela pacijentica s obzirom na provedeno liječenje i vrstu operacije.

Tablica 1. Prikaz raspodjele ispitanica s obzirom na provedeno liječenje i vrstu operacije

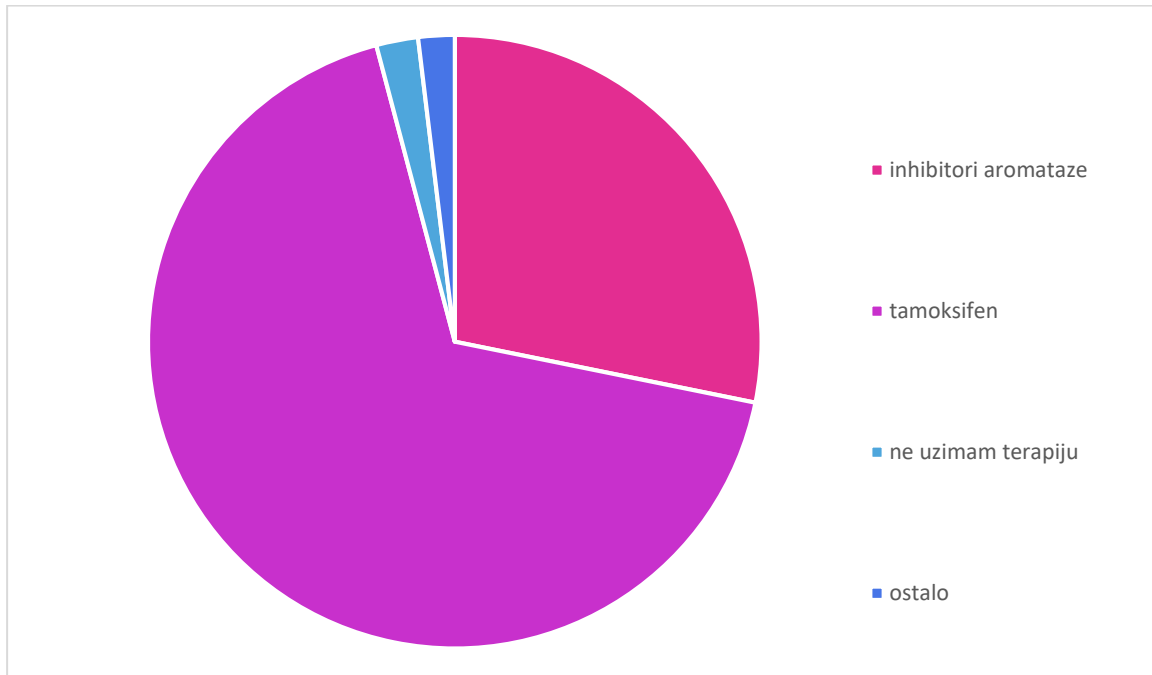
| Provedeno liječenje | Postotak |
|------------------------------|-----------------|
| Zračenje | 70,8% |
| Kemoterapija | 63,9% |
| Lumpektomija | 32,71% |
| Mastektomija | 43,1% |
| Obostrana mastektomija | 13,3% |
| Odstranjenje limfnih čvorova | 60,7% |

S obzirom na vrstu antiestrogenske terapije, većina pacijentica prima tamoksifen (70,6%), a ostale primaju inhibitore aromataze (29,4%) od kojih anastrozol prima 20,75%, eksemestan 29,60% i letrozol 45,24%.

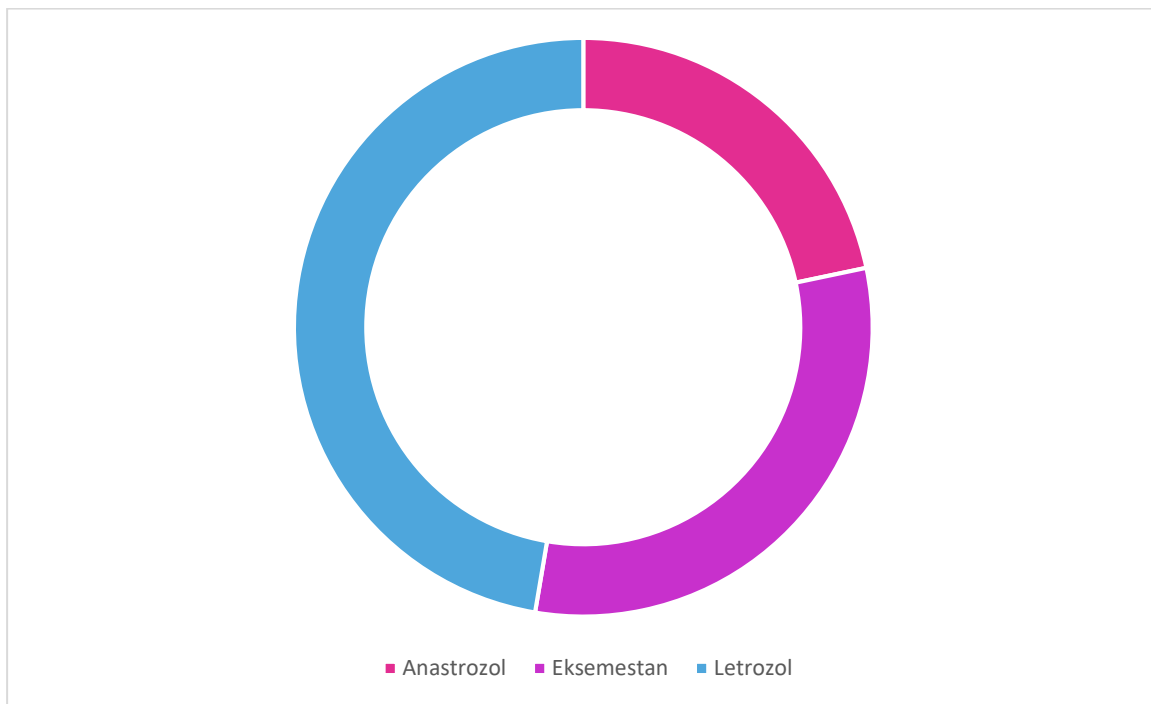
Od ukupnog broja pacijentica, njih 54,4% prima terapiju GnRH analozima te najveći dio (90,26%) pacijentica prima goserelin.

0,9% ispitanica ne zna točno koju terapiju GnRH analozima prima. Na slici 7 prikazana je raspodjela žena prema vrsti terapije GnRH analozima.

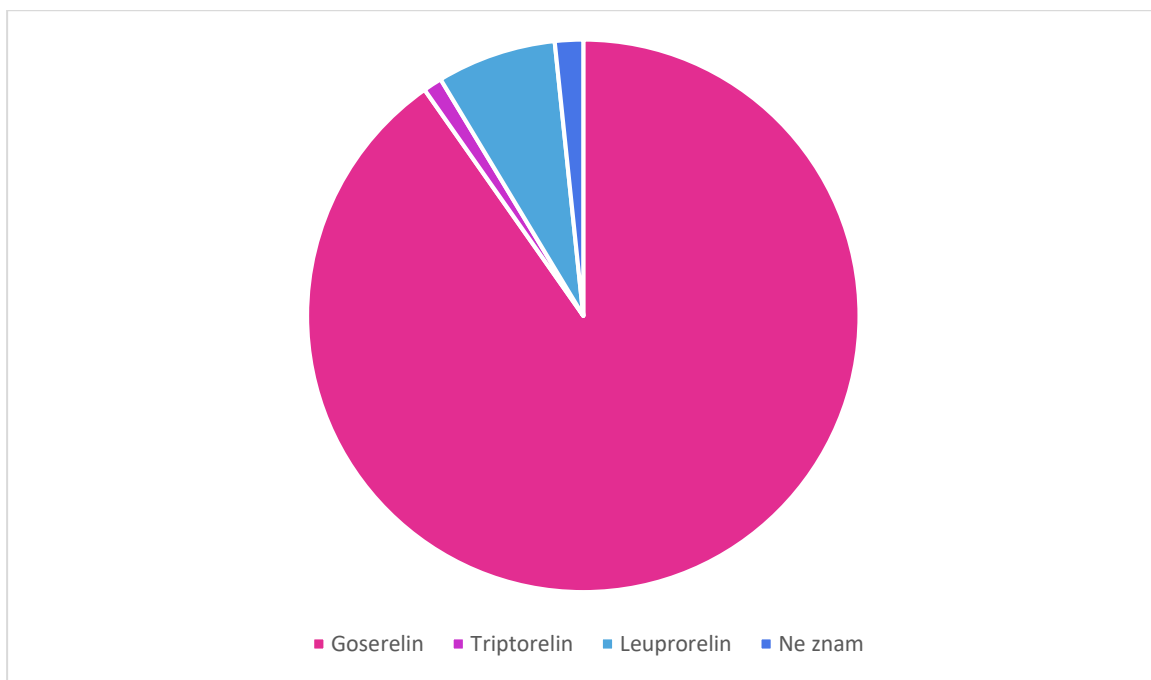
Na slici 5 nalazi se prikaz raspodjele ispitanica prema vrsti endokrine terapije koja im je propisana, a na slici 6 raspodjela prema vrsti inhibitora aromataze.



Slika 5. Prikaz raspodjele prema vrsti propisane endokrine terapije



Slika 6. Prikaz raspodjele ispitanica s obzirom na terapiju inhibitorima aromataze koja im je propisana



Slika 7. Prikaz raspodjele pacijentica s obzirom na vrstu terapije GnRH agonistima

4.3. Utjecaj GnRH na izraženost nuspojava

4.3.1. Vazomotorni simptomi

S obzirom na vazomotorne simptome, uočena je razlika u učestalosti navala vrućina između pacijentica koje su na terapiji tamoksifenom sa i bez GnRH analoga, gdje je učestalost navala vrućine kod onih koji su na terapiji s tamoksifenom 73,76% a kod onih koji uz to primaju i GnRH analoge čak 96,30%.

Sličan je i odnos između pacijentica koje uzimaju tamoksifen i onih koje uzimaju kombinaciju inhibitora aromataze i GnRH analoga, kod kojih je pojavnost valunga 91,30%.

Ovi su rezultati u skladu s rezultatima istraživanja kojeg su provodili Ribi i sur. 2016., a rezultati kojega također pokazuju kako su valunzi i noćno znojenje izraženiji kod pacijentica na terapiji tamoksifenom i GnRH analogom, nego kod onih na tamoksifenu.

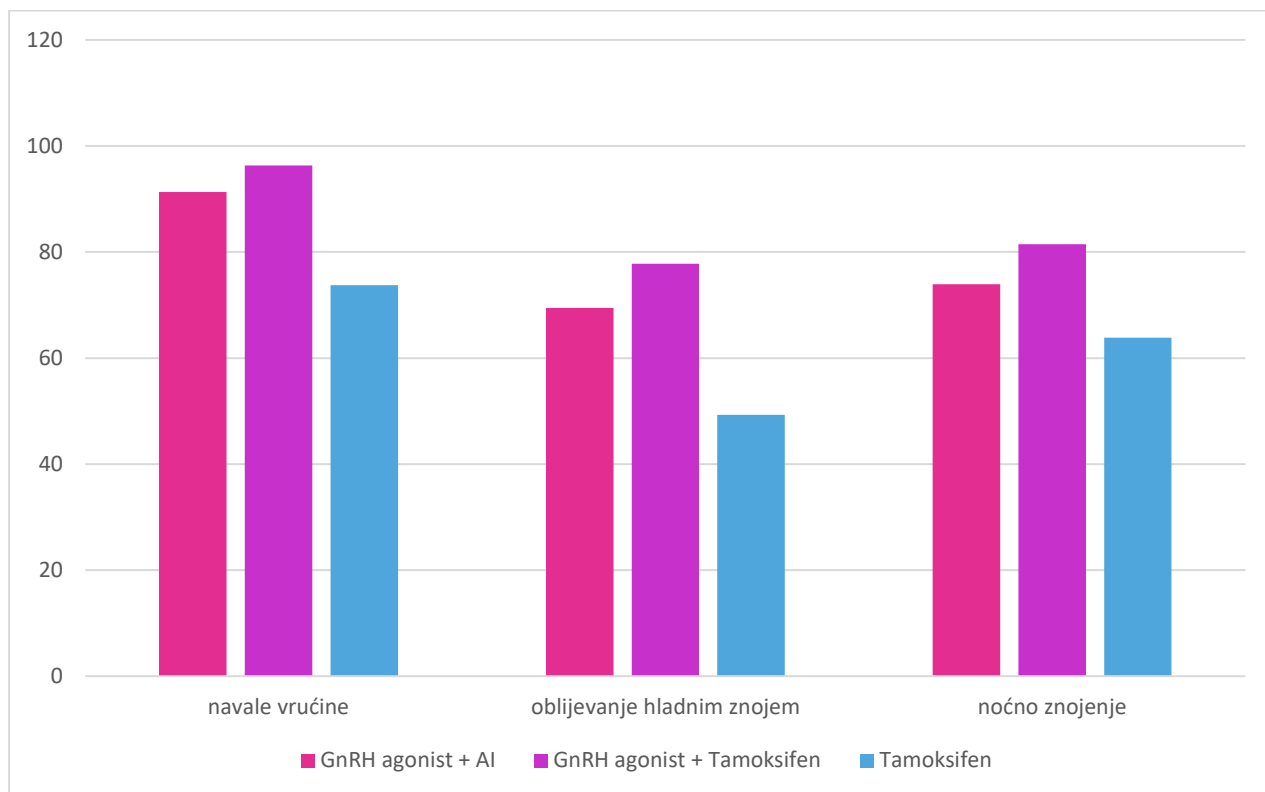
Ova je razlika, međutim, zanemariva nakon 60 mjeseci terapije (Ribi i sur., 2016).

Sa izjavom "oblijeva me hladan znoj" složilo se 49,29% ispitanica na tamoksifenu, u usporedbi s 77,78% onih na terapiji GnRH analogom i tamoksifenom.

Noćno znojenje, kao jedna od najčešćih nuspojava endokrine terapije, bilo je zastupljeno u sve tri skupine, najviše u skupini koja je primjenjivala tamoksifen i GnRH analog (81,48%).

Rezultati istraživanja koje je provela Pagani i sur. 2014. također pokazuju kako su noćno znojenje i valunzi zastupljeniji u skupini koja prima tamoksifen i GnRH analoge.

Prikaz raspodjele pacijentica prema zastupljenosti vazomotornih simptoma nalazi se na slici 8.



Slika 8. Prikaz zastupljenosti vazomotornih simptoma kod ispitanica s obzirom na terapiju

4.3.2. Ginekološki simptomi

Suprimiranjem funkcije jajnika u obliku agonista GnRH ili korištenjem modulatora estrogenskih receptora lijekovi djeluju tako da smanjuju razinu estrogena, na čiju su razinu sva tkiva, a pogotovo ona reproduktivnog sustava, jako osjetljiva.

Upravo su zbog toga ginekološke nuspojave i promjene libida jedne od najzastupljenijih i najraznovrsnijih nuspojava kod oboljelih od karcinoma dojke.

Na izjavu "imam vaginalni iscjedak" pozitivno je odgovorilo 62,86% pacijentica na terapiji tamoksifenom, dok je kod onih na GnRH analog + AI terapiji tako bilo samo u 34,78% slučajeva.

Pojačana vaginalna iritacija ili svrbež je simptom kod kojeg možemo uočiti kombinaciju GnRH analog +AI kao posebno sklonu (45,65% ispitanica ima nuspojavu).

Točkasto krvarenje je relativno rijetki simptom, pogotovo kod žena koje primaju GnRH analoge; skupina GnRH analog+ tamoksifen 2,5%, a GnRH analog+AI 3,30%.

Kod onih na terapiji tamoksifenom taj je udio znatno veći (12,23%).

Vaginalna suhoća jedna je od glavnih posljedica suprimiranja estrogena kod žena, i općenito jedna od glavnih problema s kojima se susreću žene u perimenopauzi i menopauzi.

U našem je istraživanju suhoću kao nuspojavu navelo 83,52% pacijentica na terapiji GnRH agonistom+AI te 74,07% onih na terapiji GnRH analogom + tamoksifenom.

U našem istraživanju veći postotak pacijentica koje su istovremeno na terapiji GnRH analogima i tamoksifenom ili AI u usporedbi s tamoksifenom imaju vaginalnu suhoću kao nuspojavu, što odgovara rezultatima koje su 2016. dobili Ribi i sur.

Kombinacija faktora kao što su povećana vaginalna suhoća i iritacija, često dovode do pojave nelagode ili boli prilikom spolnog odnosa.

Ovaj je simptom podjednako zastupljen u skupinama GnRH analog+ tamoksifen (71,05%) i GnRH analog+ AI (72,09%) i kod kojih je ta pojava značajno zastupljenija nego u skupini s tamoksifenom (55,30%).

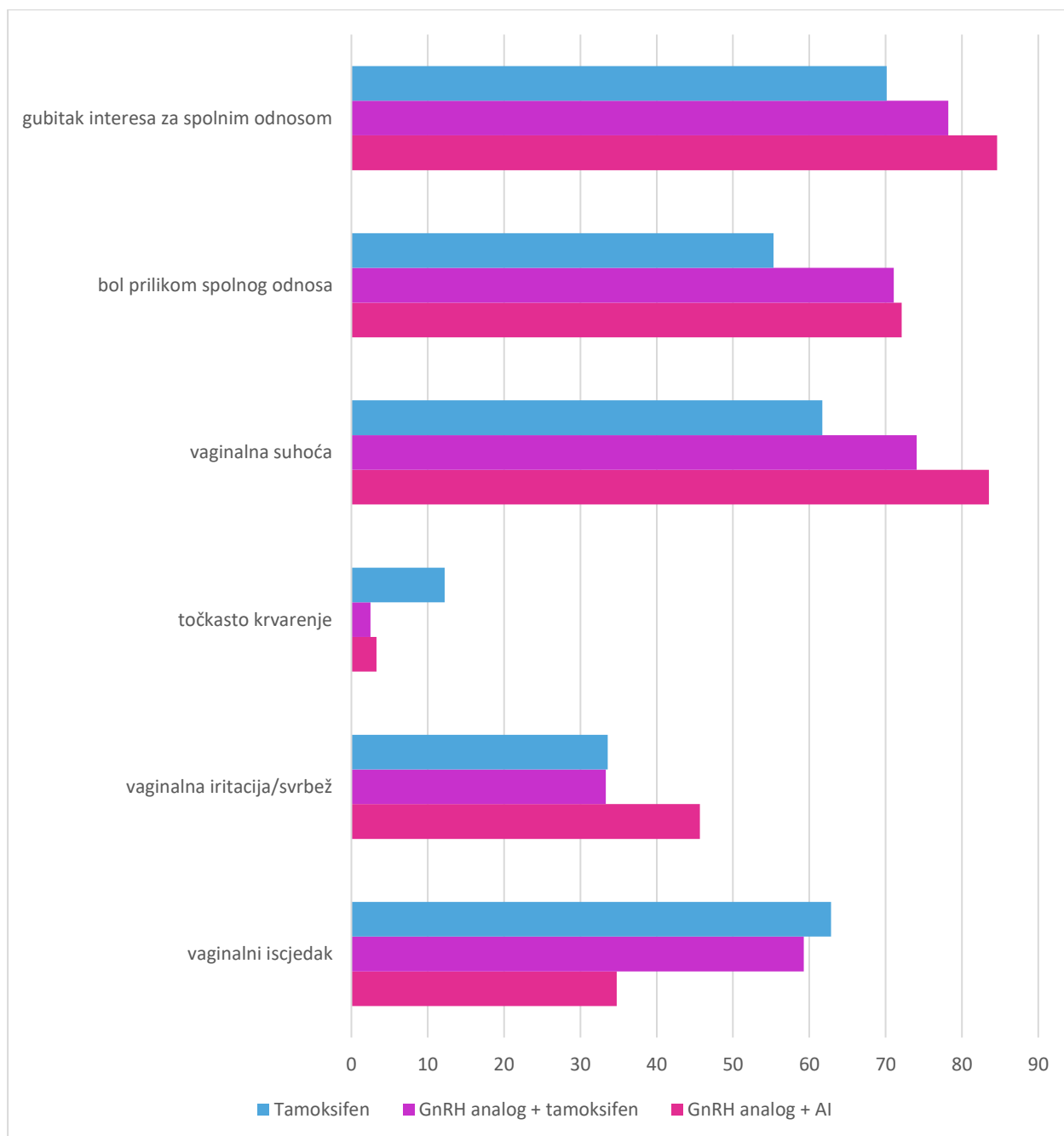
Većina žena tijekom liječenja izgubi želju za spolnim odnosom, najviše u skupini GnRH analog + AI (84,62%) i GnRH analog + tamoksifen (78,21%).

Na prisutnost ovog simptoma utječe mnogo faktora, u prvom redu neizbježno narušeno psihičko i emocionalno stanje, u kombinaciji s ginekološkim nuspojavama.

Rezultati studije provedene 2016. također su zaključili kako interes za spolnim odnosom pacijentica kontinuirano pada tijekom terapije, s klinički značajnim gubitkom interesa između 6. i 60. mjeseca terapije GnRH analogom+ tamoksifenom i nakon 36. mjeseca kod žena na terapiji samo tamoksifenom (Ribi i sur., 2016).

Generalno se menopauzalni ginekološki simptomi pogoršavaju uvođenjem analoga gonadotropina u terapiju, te su naši rezultati u skladu s istraživanjem koje su proveli Teevarwerk i sur., u kojem su zaključili kako su ove razlike primjetne u početku terapije te da kasnije razlika u nuspojavama postaje manje klinički značajna, vjerojatno zato što će nakon nekoliko godina prilično velik broj žena prirodno ući u menopauzu (Teevarwerk i sur., 2014).

Pojavnost ginekoloških nuspojava prema vrsti terapije prikazana je na slici 9.



Slika 9. Prikaz zastupljenosti pojedinih ginekoloških simptoma kod pacijentica s obzirom na terapiju

4.3.3 Uobičajene nuspojave antiestrogenske terapije

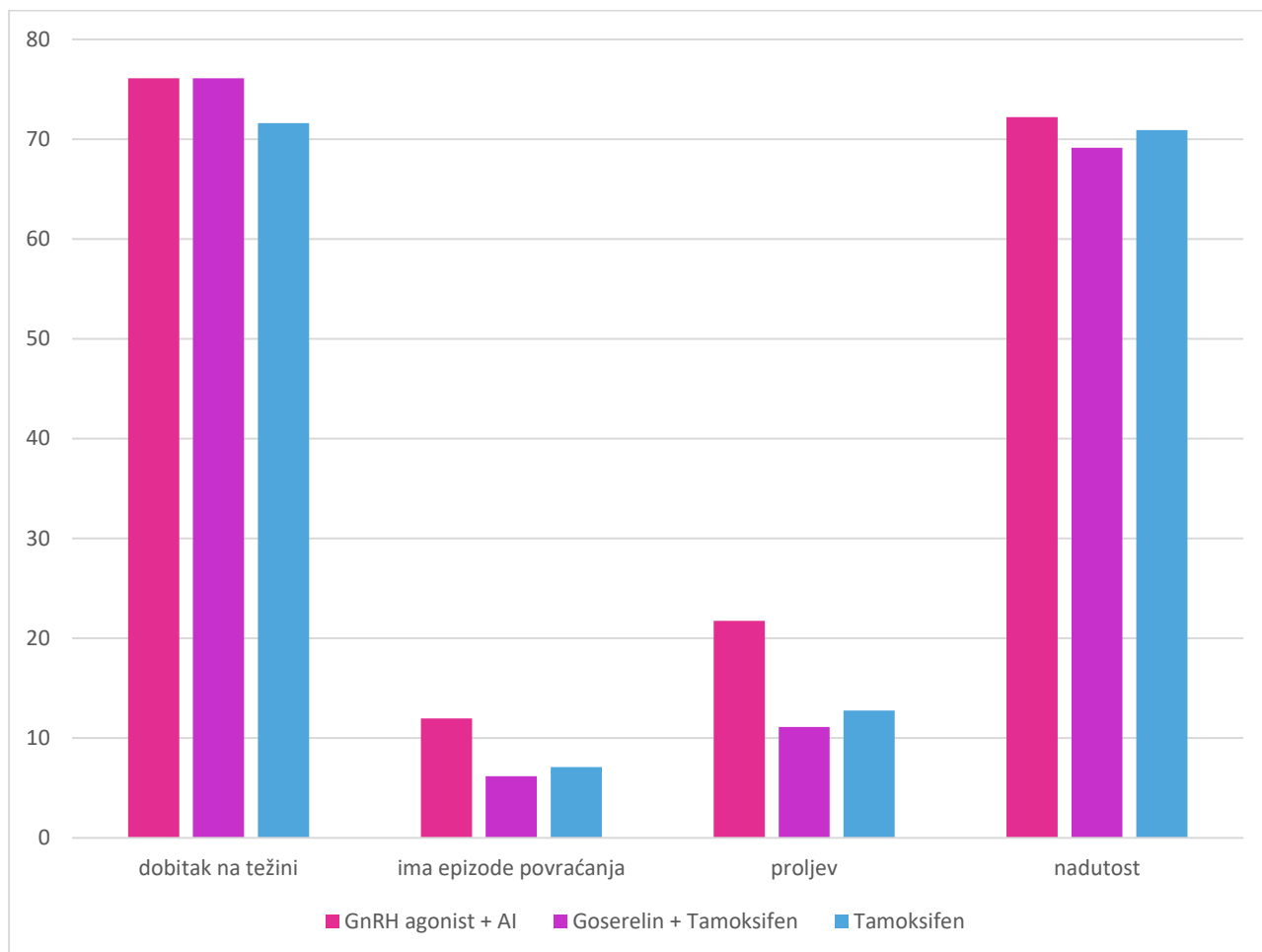
Gastrointestinalne nuspojave predstavljaju neke od najčešćih, pri čemu prednjače nadutost, proljev i povraćanje. Uz to, većina je ispitanica iskusila dobitak na težini tijekom terapije.

S izjavom "imam epizode povraćanja" složilo se 7,09% pacijentica na tamoksifenu, 6,17% iz skupine GnRH analog + tamoksifen i 11,96% iz skupine GnRH analog + AI.

I kod zastupljenosti proljeva kao nuspojave prednjači skupina koja prima GnRH agonist i AI (21,74%).

Nadutost je prisutna kod većine ispitanica, u skupini tretiranoj s tamoksifenom iznosi 70,92%, u onoj s GnRH analogom+tamoksifenom 69,14% a u GnRH analog +AI 72,22%.

Prikaz zastupljenosti pojedinih gastrointestinalnih nuspojava nalazi se na slici 10.



Slika 10. Prikaz zastupljenosti pojedinih gastrointestinalnih simptoma u ovisnosti o primljenoj terapiji

Što se tiče utjecaja endokrine terapije na raspoloženje i kogniciju, najčešće pritužbe ispitanica odnosile su se upravo na ošamućenost, promjene raspoloženja, glavobolje i razdražljivost. Glavobolju je kao simptom navelo 65,22% pacijentica iz skupine GnRH analog + AI, što je značajno više nego u ostale dvije skupine.

Razdražljivost je bila prisutna kod 86,67% ispitanica na terapiji GnRH agonist +AI, a kod onih na terapiji tamoksifenom i kombinaciji s GnRH analogom negdje podjednako.

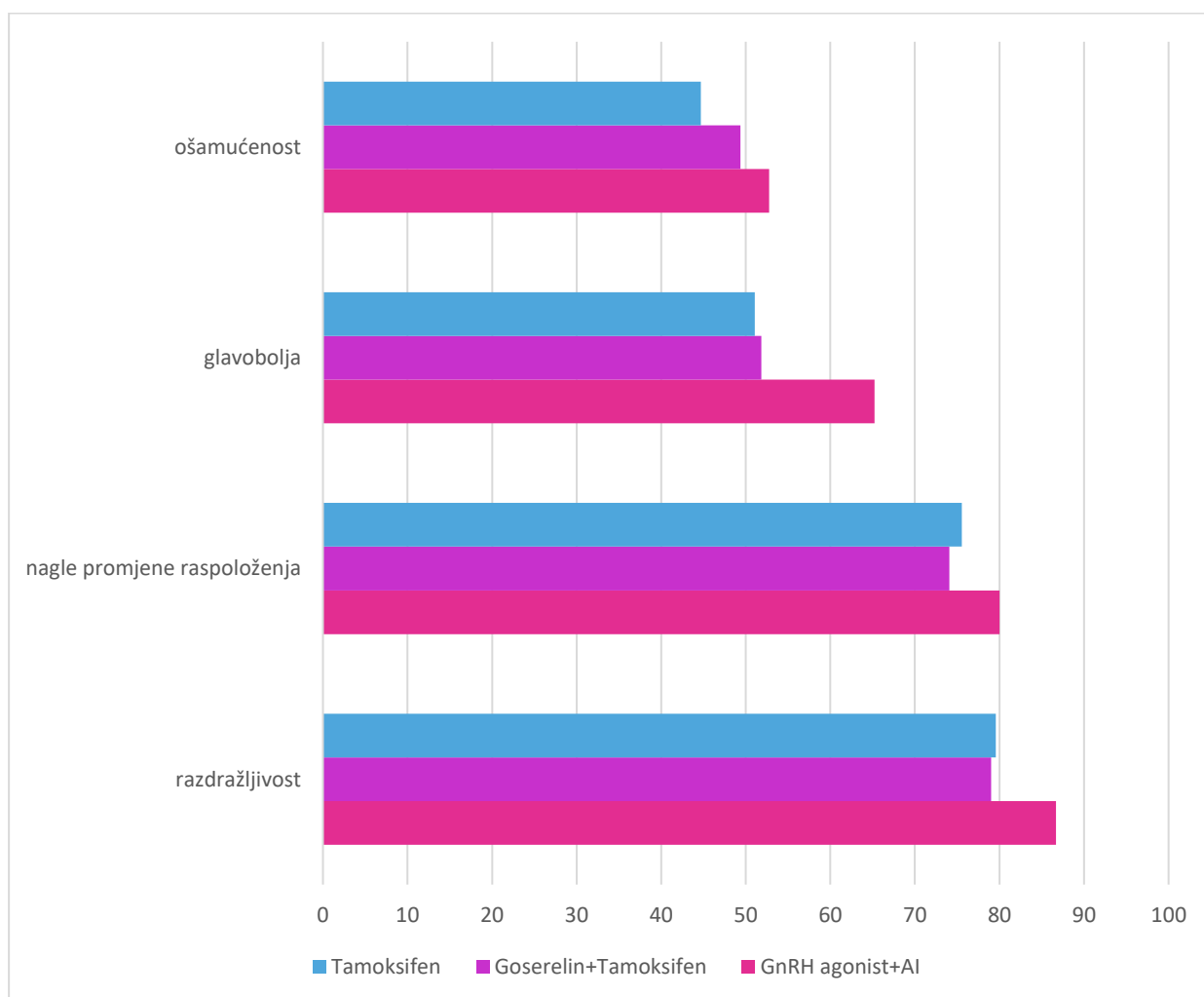
Promjene raspoloženja česta su nuspojava antiestrogenske terapije, kao i većine terapija koje imaju utjecaj na endokrini sustav.

S izjavom "imam nagle promjene raspoloženja" složilo se 75,54% pacijentica na terapiji tamoksifenom, 74,07% onih na kombinaciji GnRH analog+tamoksifen i 80% ispitanica na terapiji GnRH analog +AI.

Rezultati istraživanja Bui i sur. također pokazuju kako uvođenje GnRH analoga nema značajan učinak na promjene raspoloženja i razdražljivost (Bui i sur.,2020).

Ošamućenost je bila prisutna podjednako kod sve tri skupine ispitanica.

Prikaz ovih nuspojava prikazan je na slici 11.



Slika 11. Prikaz zastupljenosti kognitivnih i psiholoških nuspojava u ovisnosti o terapiji

Osjetljive su dojke češće navedene kao simptom kod ispitanica na tamoksifenu (47,18%) nego kod onih na GnRH analog+tamoksifen ili GnRH analog+AI terapiji.

Prikaz raspodjele za ovaj simptom nalazi se na slici 12.

Bolovi u zglobovima očekivana su nuspojava te su prisutni kod većine ispitanica.

Značajno su češće kod skupine GnRH analog+AI (88,89%), nego kod druge dvije (65,43% za GnRH analog+tamoksifen i 72,54% za tamoksifen).

Ovi su rezultati u skladu s rezultatima istraživanja provedenog 2014. gdje se pokazalo kako se kod 13,2% pacijentica koje su primale AI + GnRH analog razvila osteoporoza, dok se u skupini koja je primala tamoksifen + GnRH analog to bilo puno rjeđe (6,4%) (Pagani i sur., 2014).

Do istog su zaključka došli i članovi EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) u svom istraživanju 2015. gdje je petogodišnji rizik od frakture iznosio 8,2% kod pacijentica na terapiji AI + GnRH analog, a kod onih na terapiji tamoksifenom + GnRH tek 5,5%.

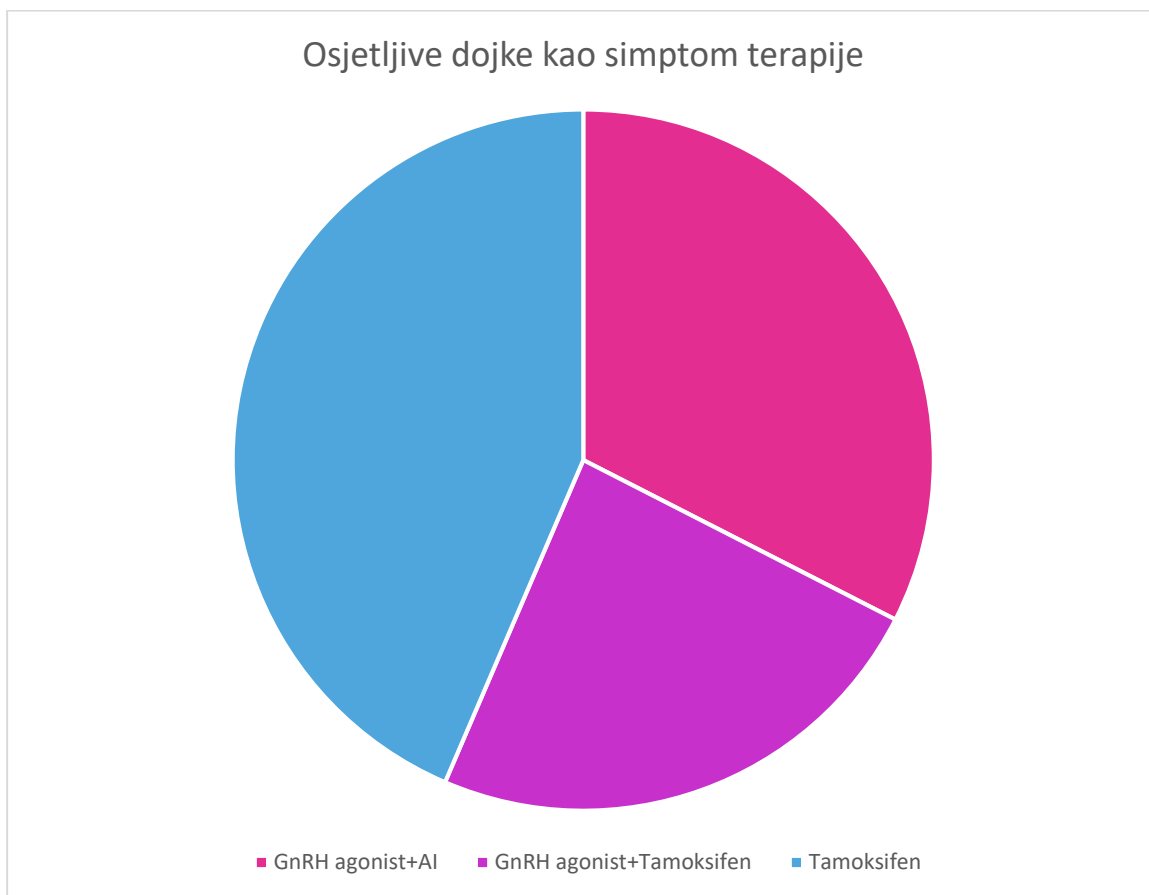
Također, incidencija fraktura je bila viša u prvoj skupini pacijentica, te je ostala viša tijekom cijelog trajanja liječenja (EBCTCG, 2015).

Bol u zglobovima i kostima u pravilu tijekom terapije postaje sve jača neovisno o načinu liječenja (Saha i sur., 2017),

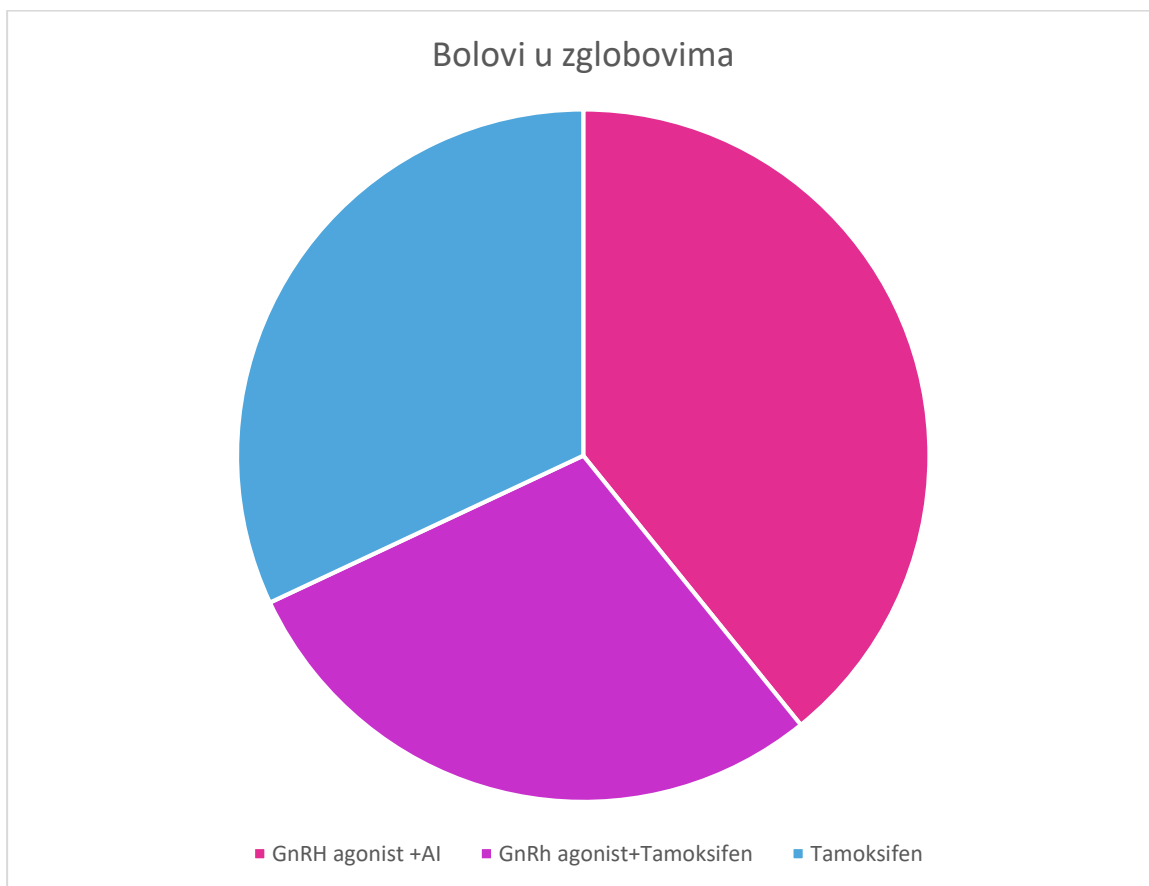
Inhibitori aromataze imaju sposobnost induciranja osteoporoze, te je AIA sindrom (AI induced Arthralgia) visoko prevalentan u oboljelih te predstavlja jedan od češćih uzorka prekidanja terapije (Tenti i sur., 2020).

Tako se u studiji koju su proveli Rosso i sur. pacijentice navele jaku bol u zglobovima kao glavni razlog odustajanja od terapije (artralgija je u 64% slučajeva bila navedena kao razlog neadherenciji, te je artralgija također bila najčešća nuspojava kod pacijentica bez obzira na vrstu terapije (Rosso i sur., 2023.).

Prikaz zastupljenosti bolova u zglobovima prema vrsti terapije nalazi se na slici 13.



Slika 12. Prikaz zastupljenosti osjetljivih dojki u ovisnosti o terapiji



Slika 13. Prikaz zastupljenosti bolova u zglobovima u ovisnosti o terapiji

Što se tiče najizraženijih nuspojava vezanih za terapiju inhibitorima aromataze i GnRH analogima, naši su rezultati slični onima dobivenima od Pagani iz 2014. gdje su muskuloskeletne nuspojave, vaginalna suhoća i smanjen interes za spolnim odnosom bili jače izraženi kod skupine pacijentica koje su se liječile AI + GnRH analogom (Pagani i sur., 2014). Burstein i sur. su u svojoj studiji također zaključili kako u usporedbi sa liječenjem samo s tamoksifenom, uvođenje supresije jajnika u terapiju uzrokuje značajno pojačanje učestalosti menopausalnih simptoma, seksualne disfunkcije i općenito smanjene kvalitete života (Burstein i sur., 2016).

Što se tiče intenziteta nuspojava, Francis i sur. su 2015. došli do zaključka kako su 31.3% pacijentica koje su na dodatnoj terapiji GnRH analogom doživjele nuspojavu razreda III (jaka

ili medicinski značajna nuspojava, ali ne i životno ugrožavajuća) u usporedbi s 23,7% onih koje su bile na terapiji samo tamoksifenom (Francis i sur., 2015). Ovim su rezultatima slični i oni koje su dobili Rosso i sur. gdje se uvođenjem GnRH analoga u terapiju pacijentica na tamoksifenu povećala i incidencija vaginalne suhoće, valunga i dispareunije (boli prilikom spolnog odnosa).

Stoga ne čudi kako su u 84% slučajeva značajne nuspojave razlog neadherencije, tj. odustajanja od adjuvantne endokrine terapije (Rosso i sur., 2023).

5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj terapije GnRH analogima (goserelinom, triptorelinom i leuprorelinom) na prevalenciju i težinu nuspojava adjuvantne endokrine terapije kod premenopausalnih žena koje su preboljele hormonski ovisan rani karcinom dojke.

S obzirom na to zaključeno je:

- Pacijentice koje su primale analoge gonadotropina imale su češće i intenzivnije nuspojave adjuvantne endokrine terapije u odnosu na ostale žene, pogotovo vazomotorne (valunzi, oblijevanje hladnim znojem) i ginekološke simptome (pojačana vaginalna suhoća i bol tijekom spolnog odnosa).
Kao skupina s najizraženijim nuspojavama pokazala se skupina žena koje primaju GnRH analog i inhibitor aromataze, koje uz navedene vazomotorne i ginekološke simptome također imaju i najintenzivnije gastrointestinalne i kognitivne nuspojave.
- Budući da su analozi gonadotropina neizostavan dio liječenja raka dojke, ponajprije kod predmenopausalnih žena s hormonski ovisnim karcinomom dojke, te lijekovi koji imaju iznimno povoljan učinak na preživljenje te smanjenje rekurencije karcinoma dojke, rezultati ukazuju na potrebu za poboljšanjem kvalitete života pacijentica kako bi se povećala adherencija tokom cijelog liječenja, a samim tim i stopa preživljenja.
- S obzirom na rezultate istraživanja, pristup predmenopausalnim ženama na terapiji GnRH agonistima s dijagnozom karcinoma dojke u budućnosti trebao bi se temeljiti na minimizaciji nuspojava koje remete kvalitetu života (uz postupke kao što su savjetovanje u farmakoterapijskom savjetovalištu ili korištenje učinkovitih i odgovarajućih dodataka prehrani) te na prikladnom praćenju terapije (npr. redovita denzitometrijska kontrola).

6. LITERATURA

Altobelli E, Lattanzi A. Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014 (review). *Int J Oncol*. 2014 Nov

Ban M, Petrić Miše B, Vrdoljak E. Early HER2-Positive Breast Cancer: Current Treatment and Novel Approaches. *Breast Care (Basel)*. 2020 Dec

Boszkiewicz K, Piwowar A, Petryszyn P. Aromatase Inhibitors and Risk of Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects in Breast Cancer Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 May

Bui KT, Willson ML, Goel S, Beith J, Goodwin A. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar

Burstein JH, Lachetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon K. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 14 (May 10, 2016)

Cucciniello L, Gerratana L, Del Mastro L, Puglisi F. Tailoring adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: When, how, and how long? *Cancer Treat Rev*. 2022 Nov;110:102445. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102445. Epub 2022 Aug 4

Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, Forbes JF; IBIS-I Investigators. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015

Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 May

Francis PA. Role of Ovarian Suppression in Early Premenopausal Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023 Feb

Francis P, Regan M, Fleming G, Lang I, Circuelos E, Bellet M, Bonnefoi H, Climent M, Da Prada G, Burstein H, Martino S, Davidson N. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015

Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct

Gupta A, Bandaru S, Manthri S. Goserelin Ovarian Ablation Failure in Premenopausal Women With Breast Cancer. *Cureus.* 2021 Nov

Hibler EA, Kauderer J, Greene MH, Rodriguez GC, Alberts DS. Bone loss after oophorectomy among high-risk women: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Menopause.* 2016 Nov

Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 May

Harbeck N, Burstein HJ, Hurvitz SA, Johnston S, Vidal GA. A look at current and potential treatment approaches for hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Cancer.* 2022 Jun

Hernando-Calvo A, Cescon DW, Bedard PL. Novel classes of immunotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Jan

Hyder T, Marino CC, Ahmad S, Nasrazadani A, Brufsky AM. Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome: Understanding Mechanisms and Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul

Jonat W. Luteinizing hormone-releasing hormone analogues--the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *Br J Cancer*. 1998 Sep

Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr

Khan F, Rojas K, Schlumbrecht M, Jeudin P. Oophorectomy in Premenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: New Insights into Long-Term Effects. *Curr Oncol*. 2023 Feb

Lambasa S, Lončarić CT, Stanec Z, Ostović KT, Krizanac S. Analiza dobne distribucije i stupnja lokalne prosirenosti raka dojke kod bolesnica operiranih u 11-godisnjem razdoblju u Klinickoj bolnici "Dubrava" [Trends in stage and age characteristics of the female breast cancer treated in 11-year period at University Hospital "Dubrava"]. *Lijec Vjesn*. 2011 Sep-Oct

Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J*. 2020 Apr;6

Li YS, Yang Q, Qi M, Li JY. Evaluation of the clinical benefits of adjuvant capecitabine monotherapy in elderly women with breast cancer: A retrospective study. *Mol Clin Oncol*. 2017 Oct

Libson S, Lippman M. A review of clinical aspects of breast cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2014 Feb

Novick AM, Scott AT, Neill Epperson C, Schneck CD. Neuropsychiatric effects of tamoxifen: Challenges and opportunities. *Front Neuroendocrinol*. 2020 Oct;59:100869

Obesity, weight gain and cancer risk, 2023., www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/risk-factors/obesity-weight-gain-and-cancer/ , pristupljeno 12.07.2023.

Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA, Ciruelos E, Stearns V, Bonnefoi HR, Martino S, Geyer CE Jr, Pinotti G, Puglisi F, Crivellari D, Ruhstaller T, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Bernhard J, Luo W, Ribí K, Viale G, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Francis PA; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014 Jul

Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov

Peters A, Tadi P. Aromatase Inhibitors. 2022 Jul 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan

Ribi K, Luo W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, Bellet M, Pavesi L, Lluch A, Visini M, Parmar V, Tondini C, Kerbrat P, Perelló A, Neven P, Torres R, Lombardi D, Puglisi F, Karlsson P, Ruhstaller T, Colleoni M, Coates AS, Goldhirsch A, Price KN, Gelber RD, Regan MM, Fleming GF. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *J Clin Oncol*. 2016 May

Regan MM, Pagani O, Francis PA, Walley BA, Ribí K, Bernhard J, Luo W, Gómez HL, Burstein HJ, Parmar V, Torres R, Stewart J, Bellet M, Perelló A, Dane F, Moreira A, Vorobiof D, Nottage M, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Colleoni M, Fleming GF; SOFT; TEXT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Treatment Efficacy, Adherence, and Quality of Life Among Women Younger Than 35 Years in the International Breast Cancer Study Group TEXT and SOFT Adjuvant Endocrine Therapy Trials. *J Clin Oncol*. 2017 Sep

Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*. 2021 Jan

Robertson JF, Blamey RW. The use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists in early and advanced breast cancer in pre- and perimenopausal women. *Eur J Cancer*. 2003 May

Rosso, R.; D'Alonzo, M.; Bounous, V.E.; Actis, S.; Cipullo, I.; Salerno, E.; Biglia, N. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. *Curr. Oncol*. 2023

Ryu KJ, Kim MS, Lee JY, Nam S, Jeong HG, Kim T, Park H. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov

Saatci O, Huynh-Dam KT, Sahin O. Endocrine resistance in breast cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Dec

Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett*. 2015 Jan

Shah R, O'Regan RM. Adjuvant Endocrine Therapy. *Cancer Treat Res*. 2018;173:15-29.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May

Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 Feb

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*. 2022 Aug

Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, Martino S, Ingle JN, Sparano JA, Solin LJ, Wood WC, Robert NJ. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative,

hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014 Dec

Tenti S, Correale P, Cheleschi S, Fioravanti A, Pirtoli L. Aromatase Inhibitors-Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug

Vuković P, Kasum M, Raguž J, Lonjak N, Bilić Knežević S, Orešković I, Beketić Orešković L, Čehić E. FERTILITY PRESERVATION IN YOUNG WOMEN WITH EARLY-STAGE BREAST CANCER. *Acta Clin Croat*. 2019 Mar

Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan

Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*. 2010 Jun

Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022 Feb

Wibowo E, Pollock PA, Hollis N, Wassersug RJ. Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology*. 2016 Sep

7. SAŽETAK/SUMMARY

Karcinom dojke najčešće je dijagnosticiran karcinom u žena, te se na godišnjoj razini u Hrvatskoj dijagnosticira 2300 novih slučajeva raka dojke.

Oko 20% dijagnosticiranih slučajeva odnose se na HR+ karcinom dojke, u čijem se liječenju koristi adjuvantna antiestrogenska terapija SERM-ovima (tamoksifen) i AI (eksemestan, anastrozol, letrozol), a kod predmenopauzalnih žena toj se terapiji nadodaje i liječenje analogima gonadotropina kao što su goserelin, triptorelin ili leuprorelin.

Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti utjecaj analoga GnRH-a na težinu i prevalenciju nuspojava adjuvantne endokrine terapije kod premenopauzalnih žena s preboljenim ranim karcinomom dojke.

Ovaj rad dio je presječnog i opservacijskog istraživanja " Čimbenici koji utječu na adherenciju pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena s ranim rakom dojke u Hrvatskoj", te se provodio u Ambulanti za bolesti dojke u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od studenog 2022. do veljače 2023. godine. Težina nuspojava u zadnjih tjedan dana procjenjivala se korištenjem FACT-ES upitnika, koji je sadržavao tvrdnje vezane za tjelesno zdravlje, emocionalne simptome, društvene odnose te intenzitet očekivanih nuspojava antiestrogenske terapije. Upitnik su ispitanice ispunjavale samostalno ili uz pomoć ispitivača.

U istraživanju je sudjelovalo 413 ispitanica prosječne dobi od 45 godina te ih je većina bila udana ili u izvanbračnoj zajednici, zaposlena na puno radno vrijeme i visoko obrazovana.

Rezultati upitnika ukazali su na to da dodatna terapija analogima gonadotropina uz tamoksifen ili inhibitor aromataze uzrokuje teže i češće nuspojave u usporedbi s terapijom koja se sastoji samo od tamoksifena ili AI-a, stoga su žene koje pripadaju skupini koja uz tamoksifen ili AI prima i analoge gonadotropina u gotovo svim slučajevima iskusile učestalije i izraženije vazomotorne, gastrointestinalne, kognitivne i ginekološke nuspojave.

Uzimajući u obzir da neke od istraživanih nuspojava značajno smanjuju kvalitetu života te da su nuspojave najčešći uzrok neadherencije kod oboljelih od karcinoma dojke, ovakvi rezultati ukazuju na potrebu za promjenom pristupa liječenju.

To se pogotovo odnosi na mlađe i predmenopauzalne žene koje su primorane uzimati analoge GnRH-a zbog suprimiranja funkcije ovarija, te bi se takvim pacijenticama boljom

podnošljivosti terapije uvelike ulakšalo uzimanje terapije kroz cijeli predviđeni period adjuvantnog liječenja.

Istraživanje ovog tipa na ženama koje su preboljele karcinom dojke te primaju adjuvantnu endokrinu terapiju prvi je put provedeno u Hrvatskoj te može doprinijeti razumijevanju utjecaja kojeg analogi gonadotropina imaju na težinu nuspojava adjuvantne endokrine terapije, što je bitno kako bi se smanjili neželjeni simptomi endokrine terapije te optimizirala farmaceutska skrb usmjerena na oboljele od karcinoma dojke.

Breast cancer is the most diagnosed cancer worldwide, with 2300 new cases of breast cancer being diagnosed in Croatia each year.

HR positive breast cancer represents around 20 % of all diagnosed cases, while the most used treatments for this cancer type include SERMs (tamoxifene) and AIs (exemestane, letrozole, anastrozole), which are accompanied by GnRH agonists (gosereline, triptoreline, leuproreline) in regards to treating pre-menopausal women.

The goal of this thesis was to examine the effects of GnRH agonists on the prevalence and intensity of adjuvant endocrine therapy side-effects.

This thesis is a part of a cross-sectional and observational study "Factors that influence adherence to adjuvant endocrine therapy of women with early breast cancer in Croatia". which was carried out in the Clinical hospital center Zagreb from November 2022 to February 2023. The severity of side effects in the last week was evaluated with the help of the FACT-ES questionnaire, which contained statements regarding physical health, emotional symptoms, social relationships and the intensity of expected side effects of adjuvant endocrine treatment. The participants filled out the forms themselves or with the help of the research assistants.

413 women, aged 45 on average, participated in this study. Most of them were married, working full-time jobs and highly educated.

This study showed that the women who received gonadotropin analogues in conjunction with tamoxifene or AIs reported stronger and more frequent vasomotor, cognitive, gastrointestinal and gynecological side effects than women who only had tamoxifene or AIs as their adjuvant therapy. Considering that some of these side effects dramatically alter the quality of life, as well as the fact that adverse effects represent the main cause of non adherence, these results point to a need for modifying the approach to therapy of breast cancer patients.

This is especially true for younger and pre-menopausal women, who have to take GnRH agonists and who would benefit greatly from better tolerability of the medications, which would allow them to take the medication throughout the entire intended duration of the adjuvant endocrine therapy.

This is the first time that this type of study on breast cancer patients is being conducted in Croatia. It may contribute to the understanding of the effects that gonadotropin analogues have on the intensity of adjuvant endocrine therapy side effects, so that the unwanted side effects can be reduced and the pharmaceutical care of breast cancer patients could be optimised.

8. PRILOZI

8.1. Informirani pristanak

INFORMIRANI PRISTANAK

Identifikacijski broj mjesta istraživanja
ispitanice

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

Identifikacijski broj

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

Naslov istraživanja:

„Adherencija pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena koje su bolovale od raka dojke u Hrvatskoj: presječno ispitivanje“

Ispitivači:

izv.prof. dr. sc. Iva Mucalo (Centar za primijenjenu farmaciju Farmaceutsko-biokemijski fakultet)

doc.dr.sc. Natalija Dedić Plavetić (Klinika za onkologiju, KBC Zagreb)

dr.sc Tajana Silovski (Klinika za onkologiju, KBC Zagreb)

Kandidatkinja na doktorskom radu:

Ana Dugonjić Okroša, mag. pharm.

Centar za primijenjenu farmaciju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Potvrđujem da sam pročitala *Informacije za ispitanice* ovog istraživanja. Imala sam dovoljno vremena razmisliti o pročitanim informacijama, te sam dobila zadovoljavajuće odgovore na sva postavljena pitanja.

Potvrđujem da sam u potpunosti informirana o:

(1) Vrsti istraživanja;

- (2) Svrsi istraživanja;
- (3) Mogućim koristima istraživanja;
- (4) Mogućim rizicima istraživanja
- (5) Naknadama;
- (6) Tajnosti podataka;
- (7) Publiciranju rezultata;
- (8) Sudjelovanju u istraživanju i izlasku;
- (9) Osobama za kontakt.

Razumijem da je sudjelovanje u ovom istraživanju dobrovoljno i da mogu odustati od sudjelovanja u bilo kojem trenutku bez davanja objašnjenja i da mi neće biti zakinuta prava u sustavu zdravstvenog osiguranja.

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

(ime i prezime ispitanice)

(potpis ispitanice)

(datum)

(ime i prezime osobe koja vodi
razgovor u vezi Informiranog pristanka)

(potpis osobe koja vodi
razgovor u vezi Inform. pristanka)

(datum)

8.2. Obrazac za prikupljanje sociodemografskih podataka

SOCIODEMOGRAFSKI PODACI

Molimo Vas navedite svoje podatke ili označite odgovore koji se odnose na Vas upisivanjem znaka X u odgovarajući kvadratić.

1. Godina rođenja _____

2. Visina (cm) _____

3. Težina (kg) _____

4. Bračno stanje

udana/izvanbračna zajednica

nisam u vezi

razvedena

udovica

ostalo (molim Vas navedite) -

5. Obrazovanje

osnovna škola

srednja škola

visoka škola (dodiplomski studij)

fakultet (diplomski studij)

poslijediplomski studij (specijalistički studij/doktorat znanosti)

ostalo (molim Vas navedite) -

6. Zaposlenje

- zaposlena na puno radno vrijeme
- zaposlena na pola radnog vremena
- nezaposlena
- bolovanje/nemogućnost rada
- u mirovini

ostalo (molim Vas navedite) -

8.3.Obrazac za prikupljanje kliničkih podataka

KLINIČKI PODACI

Molimo Vas navedite svoje podatke ili označite odgovore koji se odnose na Vas upisivanjem znaka **X** u odgovarajući kvadratić.

7. Jeste li u trenutku dijagnoze raka dojke bili u menopauzi

- da
- ne
- ne znam
- ostalo (molim Vas navedite) -

8. Prije koliko godina Vam je dijagnosticiran rak dojke?

- prije manje od 1 godine
- prije više od 1, ali manje od 2 godine
- prije više od 2, ali manje od 3 godine
- prije više od 3, ali manje od 4 godine
- prije više od 4, ali manje od 5 godina
- prije više od 5, ali manje od 6 godina
- drugo (navedite godinu kada Vam je dijagnosticiran rak dojke)

9. Koji je bio stadij Vaše bolesti (raka dojke) u trenutku dijagnoze ?

- stadij 0 ("in situ")
- stadij 1
- stadij 2

- stadij 3
 - stadij 4
 - ne znam
 - ostalo (molim Vas navedite)
-

10. Kakva je bila zahvaćenost dojki bolešću?

- jedna dojke
- obje dojke
- ne znam

11. Jesu li bili zahvaćeni i limfni čvorovi?

- da
- ne
- ne znam

12. Provedeno liječenje (označite koje ste liječenje primili)

- nisam se liječila
 - operacija/kirurško liječenje
 - kemoterapija
 - zračenje
 - ne znam
 - ostalo (molim Vas navedite)
-

13. Vrsta operacije (molim Vas označite jednu ili više tvrdnji koje se odnose na Vaše kirurško liječenje)

- nije bilo operacije
- uklanjanje kvržice na dojci (lumpektomija)
- odstranjenje jedne dojke (mastektomija)

- odstranjenje obje dojke (obostrana mastektomija)
 - odstranjenje pazušnih (aksilarnih) limfnih čvorova
 - ne znam
 - ostalo (molim Vas navedite)
-

14. Koliko dugo traje Vaše endokrino (antiestrogensko) liječenje

- ne znam
- između 6 mjeseci i jedne godine
- 1-2 godine
- 2-3 godine
- 3-4 godine
- 4-5 godina
- više od 5 godina (navedite koliko godina traje Vaše liječenje) _____

15. Koju endokrinu terapiju u obliku tableta trenutno uzimate?

- ne znam
 - ne uzimam terapiju
 - tamoksifen (Nolvadex)
 - anastrozol (Anastris, Anastrozol JGL, Anastrozol Pliva, Anastrozol Sandoz, Aremed, Arimidex, Armotraz, Astralis, Ivel, Strazolan)
 - eksemestan (Aromasin, Eksemestan JGL)
 - letrozol (Avomit, Femara, Lametta, Letrilan, Letrofar, Letrozol JGL, Letrozol Sandoz, Lezelan, Lortanda, Siletris)
 - ostalo (molim Vas navedite koju terapiju uzimate)
-

16. Koliko doza trenutno propisanog endokrinog lijeka ste propustili uzeti u zadnjih mjesec dana (zadnjih 30 dana)?

17. Jeste li tijekom endokrinog liječenja mijenjali lijek?

- ne
- da (molim Vas navedite koji ste lijek uzimali prije)

18. Dobivate li lijek za potiskivanje funkcije jajnika u obliku injekcija ili implantata?

- ne znam
- da (zaokružite lijek koji dobivate ako znate njegovo ime)
 - a) triptorelin (Decapeptyl)
 - b) leuprorelin (Eligard, Lerin (implantat), Lutrate Depo)
 - c) goserelin (Reseligo, Zoladex (implantat))
- ne
- operacijom su mi jajnici odstranjeni

19. Bolujete li od još nekih drugih bolesti?

- ne
- da (molimo Vas da navedete od kojih drugih bolesti bolujete i jesu li te bolesti pod zadovoljavajućom kontrolom)

20. Uzimate li, uz svoju endokrinu terapiju, još neke druge lijekove na recept?

- ne

- da (molimo Vas navedite koje još lijekove uzimate, dozu i kada ih uzimate)

21. Uzimate li dodatke prehrani?

- ne
- da (molimo Vas navedite koje dodatke prehrani uzimate, jačinu i kada ih uzimate)

8.4.FACT-ES upitnik

Upitnik kvalitete života uz endokrine simptome

Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-ES)

- U nastavku se nalazi lista izjava za koje su druge osobe s istom bolesti kao što je Vaša rekle da su važne.
- Molimo odaberite odgovor (zaokružite broj) koji se odnosi na posljednjih 7 dana.

TJELESNO ZDRAVLJE

| | | Uopće ne | Malo | Donekle | Prilično | Jako puno |
|-----|---|----------|------|---------|----------|-----------|
| GP1 | Nedostaje mi energije. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GP2 | Imam mučnine. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GP3 | Zbog zdravstvenog stanja teško mi je ispuniti očekivanja moje obitelji. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GP4 | Imam bolove. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GP5 | Smetaju mi popratne pojave (nuspojave) terapije. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GP6 | Osjećam se bolesno. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GP7 | Prisiljena sam provoditi vrijeme u krevetu. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

DRUŠTVENI/OBITELJSKI ODNOSI

| | | Uopće ne | Malo | Donekle | Prilično | Jako puno |
|-----|--|----------|------|---------|----------|-----------|
| GS1 | Osjećam bliskost sa svojim prijateljima. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GS2 | Obitelj mi daje emocionalnu podršku. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GS3 | Prijatelji mi daju podršku. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GS4 | Moja je obitelj prihvatila moju bolest. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GS5 | Zadovoljna sam načinom na koji se unutar moje obitelji govori o mojoj bolesti. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GS6 | Osjećam bliskost s partnerom (ili s osobom koja mi je glavni oslonac). | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Q1 | Bez obzira na trenutnu razinu vaše seksualne aktivnosti, molimo vas da odgovorite na sljedeće pitanje. Ako ne želite odgovoriti, označite ovaj <input type="checkbox"/> odgovor i prijedite na sljedeći odjeljak. | | | | | |
| GS7 | Zadovoljna sam svojim spolnim životom. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

EMOCIONALNO STANJE

| | | Uopće ne | Malo | Donekle | Prilično | Jako puno |
|-----|--|----------|------|---------|----------|-----------|
| GE1 | Osjećam se tužno. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GE2 | Zadovoljna sam kako se nosim sa svojom bolešću.. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GE3 | Gubim nadu u borbi protiv svoje bolesti. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GE4 | Osjećam se nervozno. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GE5 | Brine me umiranje. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GE6 | Brinem se da će se moje stanje pogoršati. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

FUNKCIONALNO STANJE

| | | Uopće ne | Malo | Donekle | Prilično | Jako puno |
|-----|--|----------|------|---------|----------|-----------|
| GF1 | Sposobna sam raditi (uključujući i rad kod kuće). | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GF2 | Moj posao (uključujući i rad kod kuće) daje mi zadovoljstvo. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GF3 | Sposobna sam uživati u životu. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GF4 | Prihvatila sam svoju bolest. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | | | | | |
|-----|---|---|---|---|---|---|
| GF5 | Dobro spavam. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GF6 | Uživam u stvarima koje obično radim iz zabave. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| GF7 | Zadovoljna sam trenutnom kvalitetom svog Života | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

DODATNA PITANJA

Molimo odaberite Vaš odgovor koji se odnosi na **posljednjih 7 dana**.

| | | Uopće ne | Malo | Donekle | Prilično | Jako puno |
|-----|--|-------------|------|---------|----------|--------------|
| ES1 | Imam navale vrućine. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES2 | Oblijeva me hladan znoj. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES3 | Imam noćno znojenje. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES4 | Imam vaginalni iscjedak. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES5 | Imam vaginalni svrbež/iritaciju. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES6 | Imam vaginalno krvarenje ili vaginalno točkasto krvarenje. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES7 | Imam vaginalnu suhoću. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES8 | Osjećam bol ili nelagodu tijekom spolnog odnosa. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES9 | Izgubila sam interes za spolnim odnosom. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | | | | | |
|------|------------------------------------|---------------------|-------------|----------------|-----------------|----------------------|
| | | | | | | |
| ES10 | Dobila sam na tjelesnoj težini. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| An9 | Osjećam se ošamućeno (vrti mi se). | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| O2 | Imam epizode povraćanja. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| C5 | Imam proljev. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| An10 | Imam glavobolje. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | | Uopće ne | Malo | Donekle | Prilično | Jako puno |
| Tax1 | Osjećam se naduto. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES11 | Imam osjetljive/bolne dojke. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES12 | Imam nagle promjene raspoloženja. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ES13 | Razdražljiva sam. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| BRM1 | Bole me zglobovi. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za primjenjenu farmaciju
Klinička farmacija s farmakoterapijom
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Utjecaj analoga gonadotropina na prevalenciju i intenzitet nuspojava adjuvantne endokrine terapije u premenopauzalnih žena koje su preboljele hormon ovisni rani rak dojke

Marcela Bibić

SAŽETAK

Karcinom dojke najčešće je dijagnosticiran karcinom u žena, te se na godišnjoj razini u Hrvatskoj dijagnosticira 2300 novih slučajeva raka dojke. Oko 20% dijagnosticiranih slučajeva odnose se na HR+ karcinom dojke, u čijem se liječenju koristi adjuvantna antiestrogenska terapija SERM-ovima (tamoksifen) i AI (eksemestan, anastrozol, letrozol), a kod predmenopauzalnih žena toj se terapiji nadodaje i liječenje analogima gonadotropina kao što su goserelin, triptorelin ili leuprorelin.

Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti utjecaj analoga GnRH-a na težinu i prevalenciju nuspojava adjuvantne endokrine terapije kod premenopauzalnih žena s preboljenim ranim karcinomom dojke.

Ovaj rad dio je presječnog i opservacijskog istraživanja "Čimbenici koji utječu na adherenciju pri adjuvantnom endokrinom liječenju žena s ranim rakom dojke u Hrvatskoj", te se provodio u Ambulanti za bolesti dojke u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od studenog 2022. do veljače 2023. godine.

Težina nuspojava u zadnjih tjedan dana procjenjivala se korištenjem FACT-ES upitnika, koji je sadržavao tvrdnje vezane za tjelesno zdravlje, emocionalne simptome, društvene odnose te intenzitet očekivanih nuspojava antiestrogenske terapije. Upitnik su ispitanice ispunjavale samostalno ili uz pomoć ispitivača.

U istraživanju je sudjelovalo 413 ispitanica prosječne dobi od 45 godina te ih je većina bila udana ili u izvanbračnoj zajednici, zaposlena na puno radno vrijeme i visoko obrazovana. Rezultati upitnika ukazali su na to da dodatna terapija analogima gonadotropina uz tamoksifen ili inhibitor aromataze uzrokuje teže i češće nuspojave u usporedbi s terapijom koja se sastoji samo od tamoksifena ili AI-a, stoga su žene koje pripadaju skupini koja uz tamoksifen ili AI prima i analoge gonadotropina u gotovo svim slučajevima iskusile učestalije i izraženije vazomotorne, gastrointestinalne, kognitivne i ginekološke nuspojave.

Uzimajući u obzir da neke od istraživanih nuspojava značajno smanjuju kvalitetu života te da su nuspojave najčešći uzrok neadherencije kod oboljelih od karcinoma dojke, ovakvi rezultati ukazuju na potrebu za promjenom pristupa liječenju. To se pogotovo odnosi na mlađe i predmenopauzalne žene koje su primorane uzimati analoge GnRH-a zbog suprimiranja funkcije ovarija, te bi se takvim pacijenticama boljom podnošljivošću terapije uvelike ulakšalo uzimanje terapije kroz cijeli predviđeni period adjuvantnog liječenja. Istraživanje ovog tipa na ženama koje su preboljele karcinom dojke te primaju adjuvantnu endokrinu terapiju prvi je put provedeno u Hrvatskoj te može doprinijeti razumijevanju utjecaja kojeg analogi gonadotropina imaju na težinu nuspojava adjuvantne endokrine terapije, što je bitno kako bi se smanjili neželjeni simptomi endokrine terapije te optimizirala farmaceutska skrb usmjerena na oboljele od karcinoma dojke.

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

Rad sadrži: 63 stranica, 13 grafičkih prikaza, 1 tablicu i 48 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: hormon ovisan karcinom dojke, analogi gonadotropina, adjuvantna endokrina terapija

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo** *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Tajana Silovski, *vanjska suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Andrea Brajković, *asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2023.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Centre for Applied Pharmacy
Clinical Pharmacy with Pharmacotherapy
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Effect of gonadotropin analogues on the prevalence and intensity of side effects of adjuvant endocrine therapy in premenopausal women suffering from early stage hormone receptor positive breast cancer

Marcela Bibić

SUMMARY

Breast cancer is the most diagnosed cancer worldwide, with 2300 new cases of breast cancer being diagnosed in Croatia each year. HR positive breast cancer represents around 20 % of all diagnosed cases, while the most used treatments for this cancer type include SERMs (tamoxifene) and AIs (exemestane, letrozole, anastrozole), which are accompanied by GnRH agonists (gosereline, triptoreline, leuproreline) in regards to treating pre-menopausal women.

The goal of this thesis was to examine the effects of GnRH agonists on the prevalence and intensity of adjuvant endocrine therapy side-effects.

The thesis is a part of a cross-sectional and observational study "Factors that influence adherence to adjuvant endocrine therapy of women with early breast cancer in Croatia", which was carried out in the Clinical hospital center Zagreb from November 2022 to February 2023. The severity of side effects in the last week was evaluated with the help of the FACT-ES questionnaire, which contained statements regarding physical health, emotional symptoms, social relationships and the intensity of expected side effect of adjuvant endocrine treatment. The participants filled out the forms themselves or with the help of the research assistants.

413 women, aged 45 on average, participated in this study. Most of them were married, working full-time jobs and highly educated.

This study showed that the women who received gonadotropin analogues in conjunction with tamoxifene or AIs reported stronger and more frequent vasomotor, cognitive, gastrointestinal and gynecological side effects than women who only had tamoxifene or AIs as their adjuvant therapy. Considering that some of these side effects dramatically alter the quality of life, as well as the fact that adverse effects represent the main cause of non adherence, these results point to a need for modifying the approach to therapy of breast cancer patients. This is especially true for younger and pre-menopausal women, who have to take GnRH agonists and who would benefit greatly from better tolerability of the medications, which would allow them to take the medication throughout the entire intended duration of the adjuvant endocrine therapy. This is the first time that this type of study on breast cancer patients is being conducted in Croatia. It may contribute to the understanding of the effects that gonadotropin analogues have on the intensity of adjuvant endocrine therapy side effects, so that the unwanted side effects can be reduced and the pharmaceutical care of breast cancer patients could be optimised.

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

Thesis includes: 63 pages, 13 figures, 1 table and 48 references. Original is in Croatian language.

Keywords: hormone dependent breast cancer, gonadotropin analogues, adjuvant endocrine therapy

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Tajana Silovski, Ph.D. *External Associate* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Andrea Brajković, Ph.D. *Assistant* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July, 2023.