

# Akutne i kronične nuspojave kemoterapije i terapijske mogućnosti zbrinjavanja istih u pacijentica koje su preboljele rani rak dojke

---

**Tomas, Marija**

**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:163:562719>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-07**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Marija Tomas**

**Akutne i kronične nuspojave kemoterapije i  
terapijske mogućnosti zbrinjavanja istih u  
pacijentica koje su preboljele rani rak dojke**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

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

*Hvala mojoj obitelji i mojim prijateljima za svaku riječ ohrabrenja i beskrajno strpljenje tijekom studiranja. Bez vaše bezuvjetne prisutnosti ništa ne bi bilo moguće.*

*Veliko hvala mojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na stručnom vodstvu, ukazanom povjerenju i pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se i Klinici za onkologiju KBC Zagreb, posebno dr. sc. Tajani Silovski, dr. med. na neprocjenjivom znanju stečenom kroz našu suradnju.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Rak dojke .....	1
1.1.1. Definicija raka.....	1
1.1.2. Patologija raka dojke.....	1
1.1.3. Klasifikacija i tipovi raka dojke .....	2
1.1.4. Epidemiologija raka dojke .....	8
1.2. Kemoterapija u liječenju ranog raka dojke .....	9
1.2.1. Lijekovi u kemoterapiji raka dojke i njihov mehanizam djelovanja.....	10
1.2.2. Kemoterapijski režimi u liječenju ranog raka dojke .....	15
1.2.3. Indikacije kemoterapije u liječenju ranog raka dojke .....	18
2. CILJ I OBRAZLOŽENJE TEME.....	19
3. MATERIJALI I METODE .....	20
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	21
4.1. Akutne nuspojave kemoterapije i njihove terapijske mogućnosti.....	21
4.1.1. Mučnina i povraćanje.....	22
4.1.2. Umor .....	25
4.1.3. Alopecija .....	28
4.1.4. Mijelosupresija (neutropenija i trombocitopenija).....	30
4.1.5. Dijareja.....	31
4.1.6. Mukozitis .....	33
4.2. Kronične nuspojave i njihove terapijske mogućnosti .....	36
4.2.1. Periferna neuropatija.....	37
4.2.2. Debljanje .....	40
4.2.3. Promjene na noktima .....	42
4.2.4. Rana menopauza .....	44
4.2.4.1. Osteoporoza .....	45
4.2.4.2. Navale vrućine .....	46
4.2.4.3. Neplodnost .....	48
4.2.4.4. Vaginalna suhoća.....	49
4.2.5. Srčana disfunkcija.....	50
4.2.6. Kognitivna disfunkcija.....	52

5. ZAKLJUČAK.....	55
6. LITERATURA.....	56
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	65

# 1. UVOD

## 1.1. Rak dojke

### 1.1.1. Definicija raka

Rak (tumor ili neoplazma) je bolest u kojem se stanice nekog tkiva nekontrolirano dijele i rastu (<https://www.nhs.uk>). U normalnim uvjetima ljudske stanice prolaze kroz ciklus rasta i diobe kako bi zamijenile stanice koje su stare ili oštećene. U trenutku kada taj visoko regulirani proces diobe zakaže, oštećene stanice koje inače budu zamijenjene novim stanicama se neregulirano dijele i rastu te tvore tumor (<https://www.cancer.gov>). Da bi normalna stanica postala tumorska moraju se dogoditi genetske promjene u genima koji reguliraju stanični rast i diferencijaciju (Whittlesea and Hodson, 2019). Takvi abnormalni odnosno promijenjeni geni se nazivaju onkogenima (Hall i sur., 2021). Skupina gena koji su također zahvaćeni promjenom su tumor supresorski geni. Kada oni prolaze mutaciju ili deleciju stanica poprima neoplastične karakteristike (Katzung, 2017). Promjenu u genima mogu izazvati i vanjski utjecaji poput bioloških, kemijskih i fizičkih kancerogena (<https://www.who.int>). Invazivnost tumorskih stanica leži u njihovim karakteristikama koje ih razlikuju od nekancerogenih stanica. Tumorske stanice ne poštuju uobičajene granice rasta zato što im nije potrebna prisutnost signala za rast koji je neophodan zdravim stanicama kako bi se razmnožavale. One također imaju tendenciju lutanja organizmom pošto su manje adhezivne od normalnih stanica te im to omogućuje da dospiju do različitih dijelova tijela putem krvi ili limfe. Proces u kojem se tumor širi s primarnog organa na neki drugi organ ili tkivo se naziva metastaziranje te se takav rak naziva metastatski. Rak dojke će za primjer najčešće metastazirati u okolne limfne čvorove, pluća i središnji živčani sustav (Whittlesea and Hodson, 2019). Između ostalog također ignoriraju signale koji bi ih inače poslali u proces programirane smrti (apoptoze) te imaju različite načine na koje moduliraju imunski odgovor, koji je prisutan da bi ih eliminirao, u svoju korist (<https://www.cancer.gov>).

### 1.1.2. Patologija raka dojke

Dojka je građena od epitelnog, žlijezdanog i potpornog tkiva. Masno tkivo i vezivno tkivo su glavne sastavnice potpornog tkiva, dok žlijezdano tkivo čine mliječni kanali (duktusi) i mliječne žlijezde (lobuli). Većina karcinoma makroskopski nastaje u gornjem vanjskom

kvadrantu dojke i većina (95% njih) ih je epitelnog porijekla (Vrdoljak i sur., 2018; Mallon, 2000). Jedan sloj epitelnih stanica iza kojih su mioepitelne (bazalne) stanice čine terminalne duktalne lobularne jedinice - lobule. Proliferacija oba tipa stanica će voditi do stvaranja lezije koja će se smatrati benignim stanjem. Hiperplazija epitela će biti prvi korak u nastajanju raka dojke. Sljedeći korak u razvoju raka je atipična duktalna hiperplazija. Također, smatra se da sve zloćudne proliferacije proizlaze iz ili duktalnog ili lobularnog fenotipa tkiva. Akumulacija genetske štete će dovesti do razvijanja bilokoje maligne tvorevine, pa tako i raka dojke (Mallon, 2000). Stanice dojke promjene svoja svojstva te počnu nekontrolirano rasti, umnožavati se i uništavati okolno zdravo tkivo dojke (Vrdoljak i sur. 2013.). Rak koji započinje u duktalnom ili lobularnom tkivu, no ostaje ograničen na to područje i ne probija bazalnu membranu nazivamo neinvazivnim rakom. Druga vrsta je invazivni karcinom, u kojem maligne stanice prelaze bazalnu membranu (Vrdoljak i sur., 2018). Metastaze zatim smrt se zbivaju u slučaju invazivne bolesti (Richie i Swanson, 2003).

### **1.1.3. Klasifikacija i tipovi raka dojke**

Rak dojke je klinički i genetski iznimno heterogena bolest s mnogo podtipova. Sustavi klasifikacije raka dojke su razvijeni kako bi mogli organizirati i standardizirati jezik koji koristimo prilikom liječenja ove bolesti (Malhotra, 2010). Što se više spoznaje o ovom tipu karcinoma teže je imati jednu klasifikaciju pošto se one rapidno mijenjaju kroz godine. Kako bi odabrali odgovarajuće liječenje i najučinkovitiju farmakoterapiju za pojedinog pacijenta ključno je detaljno poznavati tip karcinoma. Najčešći korišteni kriteriji su: stadij tumora, stupanj diferenciranosti, histopatologija, ekspresija određenih gena te status receptora (Schnitt, 2010).

Najčešća podjela u obzir uzima imunohistokemijske karakteristike odnosno ekspresiju pojedinih hormonskih receptora i receptora za faktor rasta na površini stanice raka. To su estrogenski receptori (ER), progesteronski receptori (PR) i receptori humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2, engl. Human epidermal growth factor). Stoga rak dojke može biti ER, PR i/ili HER2 pozitivan (+) ili negativan (-). Sukladno tome razlikujemo: luminalni A, luminalni B, HER2-pozitivni i trostruko negativni rak dojke (TNBC) (Orrantia-Borunda i sur., 2022).

Tablica 1. Subtipovi raka dojke po ekspresiji pojedinih receptora. Preuzeto i prilagođeno prema Orrantia-Borunda i sur., 2022

	<b>Luminalni A tip</b>	<b>Luminalni B tip</b>	<b>HER2-pozitivni tip</b>	<b>TNBC</b>
<b>ER ekspresija</b>	Da	Da	Nekad	Ne
<b>PR ekspresija</b>	Da	Nekad	Nekad	Ne
<b>HER ekspresija</b>	Ne	Ne	Da	Ne

Ekspresija ovih receptora je česta pojava u tumorima dojke, toliko da od svih karcinoma dojke ukupno 75% njih su hormonski ovisni. Možemo zaključiti da je prisutnost ovih receptora važan dijagnostički i prognostički biomarker. Stoga, sve pacijentice kojima je dijagnosticiran hormonski ovisan rak dojke moraju biti liječene hormonskom terapijom (Šantek i Koretić, 2020). Blokiranje interakcija između estrogena i estrogen ovisnih puteva koji stimuliraju maligne stanice karcinoma cilj je hormonalne terapije (Łukasiewicz i sur., 2021). Lijekovi koji se najčešće primjenjuju su selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) i aromatazni inhibitori (AI). Najbolju prognozu, najnižu stopu relapsa i najveće stope preživljenja ima luminalni A tip karcinoma dojke jer će jako dobro odgovoriti na hormonalnu terapiju uz operaciju i zračenje. Zbog povećane ekspresije receptora za epidermalni faktor rasta HER2 pozitivni tumori imaju lošiju prognozu (Schnitt, 2010). Njihovo liječenje zahtjeva primjenu lijekova koji su usmjereni na blokiranje aktivnosti HER2 (monoklonska protutijela poput trastuzumaba) i enzim tirozin kinazu (inhibitori tirozin kinaze poput lapatiniba) (Orrantia-Borunda i sur., 2022). Najlošiju prognozu ima trostruko negativni rak dojke (engl. triple negative breast cancer, TNBC) kod kojeg se ne eksplicira niti jedan od prethodno navedenih receptora te zato ne odgovara na niti jednu ciljanu terapiju (Schnitt, 2010). Otprilike 20% raka dojke su prepoznati kao trostruko negativni, od kojih 80% njih čini podtip sličan bazalnom raku dojke (Orrantia-Borunda i sur., 2022; Schnitt, 2010).

Histopatološka podjela temelji se na karakteristikama uzorka karcinoma koji se promatra pod svjetlosnim mikroskopom. Bitna činjenica u klasifikaciji na ovoj razini predstavlja stupanj proširenosti na okolna tkiva (stroma, prisutnost u mliječnim žlijezdama i lobulama) odnosno opseg invazivnosti karcinoma (www.uptodate.com). Prema tome razlikujemo in situ (neinvazivni, stadij 0) i invazivni (infiltrirajući, stadij I-IV) rak dojke (Malhotra i sur., 2010).



In situ karcinome grubo dijelimo na duktalne i lobularne. Duktalni karcinom in situ (DCIS) je najčešći neinvazivni karcinom dojke. Njega karakterizira proliferacija malignih stanica unutar dukalnog sustava bez invazije na okolnu stromu. Asimptomatski je u otprilike 90% slučajeva (Neal and Hoskin, 2009). Na temelju razlike u uzorcima rasta odnosno arhitekturnim karakteristikama DCIS dijelimo na 5 subtipova: komedo, kribriformni, mikropapilarni, papilarni i solidni tip ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)). Komedo i kribriformni su najagresivniji od navedenih subtipova. Lobularni karcinom in situ (LCIS) je manje čest tip neinvazivnog raka dojke te se rjeđe razvija u invazivni tip. Abnormalne stanice su ograničene na epitel lobula dojke ([cancer.org](http://cancer.org)). Može se još nazvati prekancerogenim stanjem, no dijagnoza LCIS-a upućuje na veći rizik kasnijeg razvoja raka u obje dojke ([www.nationalbreastcancer.org](http://www.nationalbreastcancer.org)). Invazivni karcinomi se slično kao neinvazivni karcinomi dijele u subtipove. Invazivni duktalni karcinom (IDC, NOS), koji čini 70 do 80% svih invazivnih lezija, je najčešći tip invazivnog karcinoma, ali i karcinoma dojke općenito (Malhotra i sur., 2010; [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)). IDC započinje rast u duktusima dojke nakon čega se širi u okolna tkiva dojke otkuda ima sposobnost metastazirati ([www.nationalbreastcancer.org](http://www.nationalbreastcancer.org)). Invazivni lobularni karcinom (ILC) je drugi najčešći invazivni tip te je odgovoran za oko 5 do 10% svih invazivnih lezija ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)). Svoj maligni rast započinje u lobulima dojke, širi se na okolno tkivo i metastazira ([www.nationalbreastcancer.com](http://www.nationalbreastcancer.com)). Ostali tipovi invazivnog karcinoma dojke su: mukozni (koloidni), tubularni, medularni i papilarni (Malhotra i sur., 2010). Treći histološki tip po učestalosti, nakon invazivnog dukalnog (80% svih rakova dojke) i invazivnog lobularnog (10%), je medularni karcinom koji čini 5% svih dijagnosticiranih tumora dojke.

Tablica 2. WHO klasifikacija raka dojke. Preuzeto i prilagođeno prema Scarff i Torloni 1968.

<b>A. Neinvazivni</b>
1. Intraduktalni karcinom
2. Intraduktalni papilarni karcinom
3. Lobularni karcinom in situ
<b>B. Invazivni</b>
1. Invazivni duktalni karcinom – bez posebnih karakteristika – NOS (engl. <i>Not Otherwise Specified</i> )

2. Invazivni lobularni karcinom
3. Medularni karcinom
4. Koloidni karcinom
5. Pagetova bolest
6. Tubularni karcinom
7. Adenoidni cistični karcinom
8. Invazivni komedo karcinom
9. Apokrini karcinom
10. Invazivni papilarni karcinom

TNM sistem (engl. Tumor-Node-Metastasis) se nakon svoje implementacije koristi širom svijeta kao internacionalni standard kojim se opisuje stadij i anatomska proširenost raka. (Cserni i sur., 2018). Karakterizira primarni tumor (T) u njegovoj veličini i relaciji s okolnim tkivom, regionalne limfne čvorove (N) i njihovu zahvaćenost malignim stanicama te udaljene metastaze koje zahvaćaju tkiva koje primarni tumor originalno nije zahvatio (M) (AJCC, 8th edition 2017.; [www.pennmedicine.org](http://www.pennmedicine.org)). Pomaže nam odrediti terapiju koju ćemo koristiti te daje uvid u prognozu (Neal i Hoskin, 2009).

Tablica 3. TNM klasifikacija raka dojke. Preuzeto i prilagođeno prema AJCC, 8th edition 2017.

<b>Tx</b> Primarni tumor se ne može dokazati
<b>T0</b> Nema dokaza o primarnom tumoru
<b>Tis (DCIS)</b> Duktalni karcinom in situ
<b>Tis (Paget)</b> Pagetova bolest bradavice NE povezana s invazivnim i/ili karcinomom in situ (DCIS) u temeljnom parenhimu dojke. Karcinomi u parenhimu dojke povezani s Pagetovom bolešću kategorizirani su na temelju veličine i karakteristika parenhimalne bolesti, iako bi se prisutnost Pagetove bolesti i dalje trebala evidentirati.
<b>T1</b> Tumor s najvećim promjerom $\leq 20$ mm
<b>T 1mi</b> Tumor s najvećim promjerom $\leq 1$ mm

<b>T 1mi</b> Tumor s najvećim promjerom $\leq 1$ mm
<b>T1b</b> Tumor s najvećim promjerom između 5 i 10 mm
<b>T1c</b> Tumor s najvećim promjerom između 10 i 20 mm
<b>T2</b> Tumor s najvećim promjerom između 20 i 50 mm
<b>T3</b> Tumor s najvećim promjerom većim od 50 mm
<b>T4</b> Tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem na zid prsnog koša i/ili na kožu (ulceracije ili makroskopski noduli) ; invazija samog dermisa se ne klasificira kao T4
<b>T4a</b> Zahvaćen zid prsnog koša ; invazija samog pektoralnog mišića bez zida prsnog koša se ne klasificira kao T4
<b>T4b</b> Edem, prožimanja ili ulceracija kože dojke (uključujući i peau d'orange) koji ne zadovoljavaju kriterije upalnog karcinoma ili okolni kožni čvorovi, u području iste dojke
<b>T4c</b> Obuhvaća T4a i T4b
<b>T4d</b> Upalni karcinom
<b>cN0</b> Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
<b>cN1</b> Metastaze pomične do ipsilateralnog level I , II aksilarnih limfnih čvorova
<b>cN1mi</b> Mikrometastaze (oko 200 stanica, veličine između 0,2 mm do 2,0 mm)
<b>cN2</b> Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru koji su pridruženi jedni drugima
<b>cN2a</b> Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru koji su pridruženi jedni drugima ili pridruženi na druge strukture
<b>cN2b</b> Metastaze u ipsilateralnom level I, II aksilarnom limfnom čvoru bez metastaza u aksilarnom limfnom čvoru
<b>cN3</b> Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom (level III aksilarnom) limfnom čvoru sa ili bez uključenja level I, II aksilarnog limfnog čvora
<b>cN3a</b> Metastaze u ipsilateralnom infraklavikularnom limfnom čvoru
<b>cN3b</b> Metastaze u ipsilateralnom unutrašnjem limfnom čvoru i aksilarnim limfnim čvorovima
<b>cN3c</b> Metastaze u ipsilateralnom supraklavikularnom limfnom čvoru
<b>pNx</b> Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
<b>pN0</b> Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni
<b>pN1</b> Mikrometastaze; ili metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora
<b>pN1mi</b> Mikrometastaze (oko 200 stanica, veličine između 0,2 mm do 2,0 mm)
<b>pN1a</b> Metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm

<b>pN1b</b> Metastaza u ipsilateralnom unutarnjem sentielnom čvoru
<b>pN1c</b> Kombinacija pN1a i pN1b
<b>pN2</b> Metastaze u 4-9 aksilarna limfna čvora; ili metastaze u ipsilateralnom unutarnjem sentielnom čvoru
<b>pN2a</b> Metastaze u 4-9 aksilarna limfna čvora, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm
<b>pN2b</b> Metastaze klinički otkrivene u unutarnjim limfnim čvorovima sa ili bez mikroskopske potvrde; s patološki negativnim aksilarnim čvorovima
<b>pN3</b> Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova
<b>pN3a</b> Metastaze u 10 ili više aksilarna limfna čvora, barem jedna metastaza veća od 2,0 mm
<b>pN3b</b> pN1a ili pN2a su u prisutnosti ili cN2b (pozitivni unutarnji čvorovi) ili pN2a u prisutnosti pN1b
<b>pN3c</b> Metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima
<b>Mx</b> Metastaze se ne mogu odrediti
<b>M0</b> Nema dokaza udaljenih metastaza
<b>cM1</b> Udaljene metastaze klinički i radiografski određene
<b>pM1</b> Prisutne bilo koje histološki dokazane metastaze u udaljenim organima

Tablica 4. Stadiji raka dojke. Preuzeto i prilagođeno prema AJCC, 8th edition 2017.

Ako je tip T...	Ako je tip N...	Ako je tip M...	Stadij raka je...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA

T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Bilo koji tip T	N3	M0	IIIC
Bilo koji tip T	Bilo koji tip N	M1	IV

#### 1.1.4. Epidemiologija raka dojke

Rak dojke je najčešća maligna bolest i vodeći uzrok smrti od raka u ženkoi populaciji . U prosjeku svaka sedma žena u srednjoj dobi ima rizik od razvoja ove bolesti. Rak dojke kod muškaraca se smatra rijetkim tumorom i često se povezuje s nasljednim mutacijama gena za BRCA2 (Vrdoljak i sur., 2018). Incidencija za razvijanje raka dojke u muškaraca je otprilike jednoj stotini one u žena (Bergh i sur., 2001). Srednja dob dijagnoze je 63 godine (www.cancer.net) te se prevalencija raka dojke povećava s godinama života (Richie i Swanson, 2003). Prevalencija se također udvostručava svakih 10 godina do menopauze, kada se stabilizira (McPherson, 2000). Smrtnost povezana uz rak dojke se smanjuje u većini razvijenih zemlja, unatoč činjenici da se incidencija raka dojke povećava. Najveći razlog tome je primjena sistemske adjuvantne terapije (Hassan i sur., 2010). Uz nju, smanjenju mortaliteta definitivno pridonose poboljšanje u ranoj dijagnostici bolesti, otkrivanje novih terapija te podizanje svijesti javnosti o raku dojke pomoću javnozdravstvenih kampanja. Samim time i Republika Hrvatska bilježi pad smrtnosti za 25 posto (vlada.gov.hr).

## 1.2. Kemoterapija u liječenju ranog raka dojke

Povijest i otkrivanje učinkovitosti kemoterapije u liječenju raka dojke kreće od prvog randomiziranog istraživanja iz 1958. godine koje je provelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Oni su 1968. godini objavili da se stopa povrata bolesti u premenopauzalnih žena koje su imale 4 ili više pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova značajno smanjio nakon adjuvantne primjene alkilirajućeg agensa - tiotepe. Ubrzo nakon, Nacionalni institut za tumore u Milanu je dokazao isti ishod koristeći kombinaciju više spojeva. Ovo otkriće je pokrenulo trend korištenja tzv. polikemoterapije koja je danas zlatni standard u liječenju raka dojke. Nacionalni institut zdravlja je 2001. godine objavio: *“Zato što adjuvantna polikemoterapije poboljšava preživljenje, trebala bi biti preporučena većini žena s lokaliziranim rakom dojke bez obzira na limfne čvorove, menopauzalni status ili status hormonskih receptora.”* (Anampa i sur., 2015).

Mehanizam djelovanja svakog kemoterapijskog lijeka je različit, no princip na koji se svaka kemoterapija oslanja je pretpostavka da će se zdrave, normalne stanice oporaviti brže ili u većem opsegu od utjecaja kemoterapije u usporedbi s kancerogenim stanicama. Na taj način terapija ne djeluje fatalno na pacijenta dok istovremeno progresivno ubija tumorske stanice (Whittlesea i Hodson, 2019). No, kako većina lijekova nije specifična i tumorska i normalna stanica će trpjeti oštećenja nakon kemoterapije. To se manifestira na razne načine u vidu nuspojava terapije. Ipak, ukoliko se lijekovi koriste unutar vlastitih, definiranih raspona doze normalne stanice će imati vremena oporaviti se. Potreba za ovim vremenskim okvirom je razlog za intermitentno planiranje administriranja kemoterapije koje obično traje 3-4 tjedna (Neal i Hoskin, 2009).

Trenutno će lokalne strategije liječenja raka dojke (poput operacije i radioterapije) dovesti do izlječenja otprilike jedne trećine dijagnosticiranih pacijenata. U takvim slučajevima se najčešće radi o u potpunosti lokaliziranom tumoru. Sistemski pristup liječenju u vidu kemoterapije će se primjeniti u ostalim slučajevima, odnosno u žena s pozitivnim limfnim čvorovima, pošto su oni karakterizirani s ranim mikrometastazama pa samim time i većim rizikom lokalnog i sistemskog povrata bolesti. Danas se kemoterapija u kliničkoj praksi koristi na tri načina. Kao primarna indukcija terapije u slučajevima kada ne postoji nikakav učinkovit tretman pošto je bolest uznapredovala. Druga primjena je u neodjuvantnom smislu, gdje je tumor lokaliziran, no kirurgija ili radioterapija nisu učinkovite same. Daje se prije ‘glavne’ terapije, a njena uloga je smanjiti veličinu tumora kako bi pomogla pri kirurškom uklanjanju. Treći modalitet primjene

kemoterapije je najvažniji, a radi se o adjuvantnoj kemoterapiji (Katzung, 2017). Cilj adjuvantne terapije je tretiranje udaljenih, mikrometastatskih dijelova tumora koji nisu klinički vidljivi u trenutku kada se donese odluka za provođenje lokalne terapije u obliku radioterapije i/ili operacije (Anampa i sur., 2015). Tako poboljšavamo preživljenje pacijenata jer smanjujemo incidenciju kako lokalnog tako sistemskog povratka bolesti (Katzung, 2017).

Doza u kojoj se pojedine sastavnice kemoterapije administriraju pacijentu se mjere prema površini tijela (BSA) te je mjerna jedinica u takvom slučaju miligram po kvadratnom metru. Slučajevi u kojima ovakav način određivanja doze nije prikladan uključuju ekstremi na obje strane, dakle jako mršavi pacijenti (katetični) ili morbidno pretili (Whittlesea i Hodson, 2019). Intenzitet doza koje se primjenjuju u liječenju raka dojke je glavni limitirajući faktor kemoterapije i njene sposobnosti da postigne izlječenje. Primamljivo je smanjiti dozu ili produžiti vrijeme između ciklusa s obzirom da su sve kemoterapije inherentno toksične za pacijenta u većem ili manjem opsegu, no takve odluke često vode do neuspjeha terapije. Manipuliranje doza kako bi se postigla bolja klinička učinkovitost je dobar pristup koji se primjenjuje danas. Dozu možemo povisiti u procesu koji se naziva eskaliranje doze. Intenzitet liječenja se može pojačati i skraćivanjem intervala između ciklusa kemoterapije. Rješenje također može biti sekvencijsko planiranje liječenja (Katzung, 2017).

### **1.2.1. Lijekovi u kemoterapiji raka dojke i njihov mehanizam djelovanja**

Postoji nekoliko lijekova koji se učestalo koriste kao dio polikemoterapijskih režima u liječenju raka dojke. To su ciklofosamid, 5-fluorouracil, metotreksat, doksorubicin, epirubicin, paklitaksel i docetaksel. Pripadaju skupini alkilirajućih agensa (ciklofosamid), antimetabolita (metotreksat i 5-fluorouracil), antibiotskih citostatika (doksorubicin, epirubicin) i lijekova koji djeluju na diobeno vreteno (paklitaksel i docetaksel) (Rajić, 2020). Generalno, kemoterapija koja se sastoji od samo jednog lijeka u klinički podnošljivoj dozi nije sposobna izliječiti rak. Stoga smo se okrenuli kombinacijama različitih citotoksičnih lijekova kako bi to promijenili (Katzung, 2017). Upravo ovi lijekovi se kombiniraju na različite načine kako bi stvorili različite režime kemoterapije (Rajić, 2020). Kombinacija kemoterapija je korisna jer će u rasponu doza koji nije toksičan za pacijenta omogućiti maksimalnu smrt stanica raka. Drugo, tumorske stanice imaju različite genetske abnormalnosti i često su heterogene. Dvije ili više kemoterapija će dati širi opseg interakcija između lijeka i tumorske stanice te kao i svaka kombinacija

lijekova, može spriječiti ili usporiti razvijanje stanične rezistencije na kemoterapiju (Katzung, 2017).

Jedni od prvih lijekova koji su se koristili u terapiji su bili alkilirajući agensi te su od tada ostali ostali u primjeni kao ključne sastavnice polikemoterapije. Većina lijekova iz ove skupine su zapravo prolijekovi (Rajić, 2020). Prolijek je molekula koja je farmakološki inaktivna dok se u tijelu putem reakcija (najčešće enzimskih) ne pretvori u farmakološki aktivni spoj koji će moći ispoljiti svoje djelovanje ([www.merriam-webster.com](http://www.merriam-webster.com)). Alkilirajući agensi se aktiviraju preko jakih elektrofila koji su ključni dio njihove strukture. Elektrofilni će izreagirati s nukleofilima na nukleinskim bazama koje su sastavni dio građe DNA molekula i ostalih staničnim komponentama. Stoga, reakcija aktivacije ovih lijekova će biti nukleofilna supstitucija (Rajić, 2020). Posljedica reakcije nukleofilne supstitucije i razlog citotoksičnosti ovih lijekova je prebacivanje alkilne skupine na razne stanične komponente. Mehanizam prebacivanja alkilne skupine uključuje stvaranje intermedijara u obliku etilenimonijevog ili karbonijevog iona. Glavne interakcije ovih agensa se odvijaju s DNA, no moguće su i interakcije sa sulfidril, amino, hidroksil, karboksilnim i fosfatnim skupinama drugih staničnih sastavnica (Katzung, 2017). Alkilacija nukleinskih baza DNA inhibira replikaciju i transkripciju DNA, što posljedično utječe na cijelu stanicu i vodi u staničnu smrt. Pozicija N7 gvanina je najčešća meta alkilacije, uz brojne druge. Neki lijekovi iz ovih skupina mogu reagirati s 2 lanca DNA što će uzrokovati poprečno povezivanje DNA, pa samim time i lomljenje lanaca, dok ostali reagiraju samo s jednim lancem (Rajić, 2020). Ova skupina lijekova nije specifična za neki od dijelova staničnog ciklusa, no upravo zato što su stanice koje se često množe najpodložnije alkilaciji, ona će se najčešće odvijati u G1 i S fazama staničnog ciklusa (Katzung, 2017). Iako su ovakvi lijekovi dosta popularan izbor, njihov problem leži u slaboj selektivnosti. DNA tumora nije jedini DNA koji će biti oštećen. Alkiliraju se proteini i DNA u normalnoj stanici te tako djeluju toksično na pacijenta. Ipak, s obzirom da se tumorske stanice više i brže dijele od normalnih, na njih će ovakvi lijekovi i više djelovati (Rajić, 2020). Nuspojave koje najčešće vidimo kod primjene ovih lijekova su pogađaju brzodijeljuća tkiva (poput GITa, koštane srži i reproduktivnog trakta) te su povezane s dozom (Katzung, 2017).

Mehanizam razvijanja potencijalne rezistencije će uključivati sposobnost same stanice da bolje i efikasnije popravlja štetu u nukleinskim kiselinama koju lijek napravi te povećanje aktivnosti glutationa ili GSH koji će konjugirati te tako inaktivirati sam lijek (Katzung, 2017).



Ciklofosfamid je najkorišteniji alkilirajući agens u kemoterapiji općenito te je također bio dio prvog ikad režima kemoterapije koji je korišten u liječenju ranog raka dojke (Rajić, 2020). Ima veliku oralnu bioraspoloživost što predstavlja veliku prednost pošto to znači da se može administrirati pacijentu kako oralnim tako intravenskim putem s jednakom kliničkom učinkovitošću (Katzung, 2017). Kao što je prije rečeno, on je sam po sebi netoksični prolijek te mu se aktivacija odvija u jetri. Enzim citokrom P450 će potaknuti prvi korak reakcije, zatim slijedi otvaranje prstena i neenzimska pregradnja (Rajić, 2020). Rezultat je aktivacija ciklofosfamida u 4-hidroksiciklofosfamid (Katzung, 2017).

Pojednostavljeno, antimetabolit možemo definirati kao spoj koji je strukturno sličan nekom metabolitu i koji će inhibirati njegovu funkciju u stanici (Rajić, 2020). S obzirom da postoje brojne razlike u metabolizmu normalnih stanica naspram tumorskih stanica to nam omogućuje da razvijemo lijekove na koje će stanice raka biti više osjetljive (Katzung, 2017).

Folna kiselina je dio vitamina B skupine te se još naziva vitaminom B9. U svom aktiviranom obliku zadaća joj je prenositi C-1 jedinice koje su neophodne za razne biokemijske reakcije sinteze. Također je bitna u redoks reakcijama u kojima služi kao prenosilac vodika. U kontekstu normalnog funkcioniranja DNA ona nam je bitna zbog reakcije metilacije dUMP (deoksiuridin monofosfat) u dTMP (deoksitimidin monofosfat), što je ključno za de novo sintezu timidilata, koji kasnije služi za izgrađivanje same DNA molekule. Metotreksat (MTX) je antimetabolit folne kiseline i najkorišteniji antimetabolit. Mehanizam njegovog djelovanja leži u dodatnoj metilnoj i amino skupini u njegovoj strukturi. One mu omogućuju stvaranje dodatnih vodikovih i ionskih veza zbog kojih se snažnije veže na enzim dihidrofolat-reduktazu (DHFR). Svojem vezanjem na enzim sprječava nastajanje koenzima jer zauzima mjesto DHF koji bi potaknuo njegovo stvaranje (Rajić, 2020). Zadaća DHFR je da sintetizira reduciranu folnu kiselinu u obliku tetrahidrofolata pošto je ona u tom stanju neizostavna za brojne reakcije spomenute ranije (Vrdoljak i sur., 2018). Sve navedeno vodi do inhibicije enzima DHFR, što posljedično sprječava sintezu timidilata. Bez ključne gradivne jedinice DNA se ne može normalno sintetizirati (Rajić, 2020). Putevi primjene metotreksata uključuju intravenski, intratekalni ili oralni put. S obzirom da se eliminira preko bubrega, u slučaju bubrežne disfunkcije doza će se morati modificirati. Savjetuje se oprez prilikom primjene NSAID-ova, penicilina i cefalosporina uz MTX s obzirom da navedeni lijekovi remete bubrežno izlučivanje. Mukozitis, dijareja, mijelosupresija s neutropenijom su neke od nuspojava koju ova terapija nosi sa svojom primjenom (Katzung, 2017).

5-FU smatramo inhibitorom timidilat-sintaze, ali je i analog pirimidina. On je također i prolijek koji kompleksnom aktivacijom prelazi u FdUMP, fluor deoksiuridin monofosfat. U svom aktivnom obliku djeluje kao suicidalni supstrat za enzim timidilat sintazu. Timidilat sintaza je bitna jer katalizira pretvorbu dUMP-a u dTMP-a. dTMP će daljnim reakcijama preći u dTTP (deoksitimidilat trifosfat) koji je građevni element DNA molekule. Stoga je timidilat sinteza neophodna za de novo sintezu timidilata. Mehanizam inhibicije enzima, vidljiv na slici, se temelji na stvaranju jake kovalentne veze između FdUMP-a i koenzima preko metilenske jedinice. FdUMP ima fluor na mjestu na kojem dUMP ima vodik. Ova naizgled mala promjena u strukturi ima velike posljedice. Zbog prirode reakcije u normalnom toku atom vodika se otpušta u obliku pozitivnog iona ( $H^+$ ). Kada se veže FdUMP fluor bi morao biti taj koji bi se otpustio u obliku pozitivnog iona kako bi reakcija mogla nastaviti dalje. No, fluor je iznimno elektronegativan element i ukoliko ionizira, ionizira u obliku negativnog,  $F^-$  iona. Ova reakcija je zato kovalentna i ireverzibilna. Zbog toga je reakcija spriječena, a samim time je spriječena i sinteza dTMP-a što za posljedicu ima sprječavanje sinteze DNA. Ako se DNA ne sintetizira, dioba stanice nije moguća (Rajić, 2020). 5-FU se administrira intravenozno. Njegovo vrijeme polueliminacije je iznimno kratko (oko 10-15 minuta), stoga će njegova klinička učinkovitost jako ovisiti o rasporedu primjenjivanja. Zato se infuzijski način primanja preferira od intravenskog bolusa. Nuspojava ima mnogo, uključuju mijelosupresiju, GIT toksičnost (mukozitis i dijareja), toksičnost za kožu te neurotoksičnost (Katzung, 2017).

U terapiji raka dojke antitumorski antibiotici koji se koriste spadaju u skupinu lijekova koju nazivamo atraciklini. To je skupina lijekova derivirana iz antibiotika rodomicina B koji je izoliran iz gram pozitivnog *Streptomyces* (Anampa i sur., 2015). Također ih možemo svrstati u skupinu interkalirajućih agensa zbog mehanizma djelovanja. Umetanje planarnih, rigidnih aromatskih molekula između parova baza DNA molekule se naziva interkalacija. Pridjev planaran opisuje molekulu u kojoj su svi atomi posloženi u istoj ravnini. Ovi lijekovi će na os uzvojnice DNA biti smješteni okomito. Prilikom umetanja stvaraju se nekovalentne interakcije između atoma lijeka i atoma DNA te se na taj način razara pravilna i visoko uređena dvostruka uzvojnica DNA. Posljedica poremećene uzvojnice je inhibicija replikacije i transkripcije. Mehanizam interkalacije se temelji na povezivanju amino skupine antracilina, u obliku  $NH_3^+$  iona, ionskom vezom s  $PO_4^{3-}$  DNA molekule. Ionska veza je iznimno jaka te njenim nastajanjem dolazi do stabilizacije kompleksa DNA-topoizomeraza II. Uloga topoizomeraze je odmatanje i zamatanje DNA uzvojnice tako što katalizira cijepanje fosfodieterske okosnice. Kada je ona inhibirana i kada postoji veći broj stabiliziranih kompleksa unutar same DNA

molekule, stanica će ući u apoptozu (Rajić, 2020). Osim interkalacije i inhibicije enzima topoizomeraze II, antraciklini će proizvoditi više vrsta slobodnih radikala kroz proces redukcije te će se vezati na staničnu membranu čime remete njenu fluidnost i transport iona. Primjena antraciklina ide intravenskim putem. Ekstenzivno se metaboliziraju putem jetre tako da je i kod njih potrebna redukcija doze ukoliko se radi o zatajenju jetre (Katzung, 2017).

Kognitivna kardiomiopatija pokazala se velikom manom ove terapije pošto zahtjeva ograničavanje kumulativne doze kako ne bi došlo do prevelike toksičnosti na pacijenta (Anampa i sur. 2015). 550 mg/m<sup>2</sup> je maksimalna preporučena kumulativna doza, no smanjuje se na 400 ukoliko se radi o pacijentu koji je primao radioterapiju (Whittlesea i Hodson, 2019). Ovi lijekovi su obično nespecifični za stanični ciklus pa su upravo zbog toga prikladni za liječenje sporo rastućih tumora s niskim frakcijama rasta (Casciato i Territo, 2009)

Epirubicin predstavlja antraciklinski analog te je polusintetski spoj koji je deriviran iz daunorubicina. Farmakološko djelovanje mu je identično antraciklinima, no velika prednost mu je što je manje kardiotoksičan (Anampa i sur., 2015).

Zadnja skupina lijekova koja se rutinski koristi u kemoterapiji su taksani. Svrstavamo ih u skupinu lijekova koji djeluju na diobeno vreteno. Da bi stanica prošla kroz mitozu potrebno je stvaranje diobenog vretena koje će sortirati i razdvajati kromosome nakon njihove replikacije (Neal i Hoskin, 2009). Najbitniji taksani u terapiji raka dojke su paklitaksel i docetaksel. Oni na diobeno vreteno djeluju toksično tako što inhibiraju depolimerizaciju mikrotubula. Mikrotubuli su građeni od tubulina - globularnog proteina koji polimerizira te ih tako gradi. Oni u stanici imaju niz funkcija no najvažnija je u diobi stanice pošto su oni glavna sastavnica diobenog vretena. Njihova konstantna polimerizacija i depolimerizacija omogućuje diobu stanice. Mehanizam djelovanja taksana leži u njihovoj sposobnosti da ubrzavaju polimerizaciju tubulina, potiču njihovu rezistenciju na depolimerizaciju te na taj način stabiliziraju mikrotubule. Ako je depolimerizacija sprječena diobeno vreteno ne može pravilno nastati. Dioba je sprječena, a stanica će ući u apoptozu. Karakteristične skupine u strukturi taksana koje su ključne za vezanje na tubulin uključuju postranični lanac, benzoilnu skupinu, acetilnu skupinu i oksetan. Osim brojnih nuspojava, dodatni nedostaci ove skupine lijekova su nemogućnost primjenjivanja peroralno u terapiji, slaba topljivost u vodi i mogućnost tumora za razvijanja rezistencije (Rajić, 2020).

Paklitaksel je najkorišteniji taksan. Metabolizira se većinom preko jetre tako da je smanjenje doze imperativ u pacijenata s jetrenim zatajenjem. Veliku prepreku predstavljaju reakcije hiperosjetljivosti koje se pojave u otprilike 5% pacijenata, no efikasno se rješavaju premedikacijom s deksametazonom, difenhidraminom i H<sub>2</sub> inhibitorom izbora (Katzung, 2017). Preporučuje se kardiološko praćenje pacijenata koji imaju povijest srčanih bolesti (Casciato i Territo, 2009).

Docetaksel je bio odgovor na problematiku koju nosi paklitaksel. On je polusintetski spoj koji je potentniji inhibitor mikrotubula in vitro u usporedbi s paklitakselom (Rajić, 2020). Identičan je paklitakselu po točnom mehanizmu djelovanja, metabolizmu i eliminaciji iz organizma (Katzung, 2017).

Nuspojave ove terapije su teške te se mogu osjetiti odmah, ali i s odmakom, a uključuju mučninu, povraćanje, reakcije hipersenzitivnosti, mijelosupresiju i perifernu neuropatiju (Katzung, 2017).

### **1.2.2. Kemoterapijski režimi u liječenju ranog raka dojke**

Nacionalni institut za tumore u Milanu je proveo prvo istraživanje u primjeni više lijekova zajedno u kemoterapiji koristeći ciklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracil. Tako je nastao prvi ikad režim prve generacije kemoterapije. Istraživanje koje su proveli je bilo randomizirano i provedeno je na pacijenticama koje su prošle kroz radikalnu mastektomiju i koje su imale pozitivne limfne čvorove. Pacijenticama su administrirali 12 ciklusa kemoterapije. Ciklofosfamid se primjenjivao u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> oralno svaki dan od prvog do 14. dana. Metotreksat u dozi od 40mg/m<sup>2</sup> intravenski na dane 1 i 8 dok se fluorouracil primjenjivao na iste dane intravenski, ali u većoj dozi od 600 mg/m<sup>2</sup>. Jedan ciklus je trajao 28 dana. Kontrolna skupina nije primala nikakvu dodatnu terapiju. Dokazalo se da ova kombinacija lijekova jako povećava preživljenje. Bitno saznanje je bilo da su premenopauzalne žene imale istu stopu relapsa kao i postmenopauzalne žene (Bonadonna i sur., 1976). Nakadnom studijom je dokazano da adjuvantni CMF (ciklofosfamid, metotreksat i fluorouracil) režim primjenjen u 12 ciklusa je jednako učinkovit kada je primjenjen u duplo manjem broju (Tancini i sur., 1976). NSABP (engl. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) je bio prvi koji je proveo istraživanje koje je uključivalo doksorubicin. Taj režim (AC režim) se sastojao od doksorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>, primjenjivan svaka 3 tjedna u 4 ciklusa. Usporedili su ga s konvencionalnim i dužim CMF režimom u 6 ciklusa koji ukupno traju 24

tjedna. Rezultati su prikazali sličnu učinkovitost, DFS (engl. disease free survival) i OS (engl. overall survival) kako za pacijente s pozitivnim tako i s negativnim limfnim čvorovima, što bi značilo da je AC režim intenzivnija i kraća opcija na raspolaganju (Anampa i sur., 2015). Nadalje, druga studija je dokazala da 4 ciklusa ovog režima ima jednake prednosti kao 6 (Shulman i sur., 2014).

Treća opcija koja se i dalje smatra prvom generacijom kemoterapije je tzv. FEC50 režim. Doziranja u ovom režimu su 500 mg/m<sup>2</sup> fluorouracila i ciklofosfamida uz 50 mg/m<sup>2</sup> epirubicina. The French Adjuvant Study Group (FASG) je usporedilo ovaj režim u monoterapiji s kombinacijom režima uz tamoksifen. Liječenje je trajalo 6 ciklusa po 3 tjedna. Rezultati su pokazali veliki skok u DFS i OS u grupi koja je primala samo FEC50 usporedbi bez kemoterapije (Anampa i sur., 2015).

Nakon svih saznanja ista francuska institucija, FASG, je usporedila FEC50 s novim režimom FEC100. Razlika ova dva režima je samo u dozi epirubicina, koja je povišena s 50 mg/m<sup>2</sup> na 100 mg/m<sup>2</sup>. Pokazao se učinkovitiji (poboljšan DFS i OS) (French Adjuvant Study Group, 2001).

Dodatni režimi koji su potom ustanovljeni su CAF i FAC. Sastavnice i njihovo doziranje su im identične - ciklofosfamid, doksorubicin i 5-fluorouracil. Razlikuju se u tome da je u CAF režimu ciklofosfamid administriran peroralno u trajanju od 2 tjedna, a ostali intravenski na dane 1 i 8 svakih 28 dana, u trajanju od 6 ciklusa; dok je u FAC režimu svaka sastavnica administrirana intravenski svaka 3 tjedna, također u trajanju od 6 ciklusa. Bitan zaključak studija je da su stope mortaliteta smanjene u većim postotcima s FAC, 6 ciklusa, nego s AC (4 ciklusa) ili CMF (6 ciklusa) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group i sur., 2012).

Pošto su paklitaksel i doksorubicin dva najaktivnija citotoksična lijeka početna ideja je bila da se kombiniraju kako bi se dobila potentna terapija. No, zajedno stupaju u farmakokinetičku interakciju čiji je rezultat veća apsorpcija doksorubicina. Izlaganje doksorubicinu u većem omjeru, kao što je ranije navedeno, uzrokuje kardiotoksičnost. Ovaj problem se zaobišao primjenom antraciklina uz ciklofosfamid, s time da su se doze doksorubicina izmjenjivale između jačih i slabijih (60, 75 ili 90 mg/m<sup>2</sup>). Nakon AC dijela režima primjenio bi se paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>). Oba dijela režima su trajala 4 ciklusa po 21 dan. Usporedba je bila s režimom koji u sebi nije sadržavao paklitaksel. Rezultati su pokazali da je dodatak paklitaksela poboljšao DFS i OS (Henderson i sur., 2003).

Studije koje su proveli NEAT (The National Epirubicin Adjuvant Trial) i BR9601 su ispitivale koliko je režim epirubicin nakon kojeg slijedi CMF efikasan. U obje studije je epirubicin bio u

dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> u trajanju od 4 ciklusa (trajanje 21 dan) nakon koje bi slijedio CMF (4 ciklusa). Kontrolna skupina uopće nije primala epirubicin. Ovaj režim je imao poboljšan DFS (Poole i sur., 2006).

The US Oncology Research su usporedili 4 trotjedna ciklusa AC (doksorubicin i ciklofosamid) s DC (docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup>) gdje je DC režim pokazao izrazito poboljšan DFS i OS (Jones i sur., 2009).

Treću i najnoviju generaciju kemoterapije je obilježila kombinacija docetaksela sa antraciklinom doksorubicinom. Prednost docetaksela je u tome što on s doksorubicinom nema farmakokinetičku reakciju koja bi povećala rizik za kardiotoksičnost (Anampa i sur., 2015). Usporedbu DAC s FAC režimom su provele dvije studije, The Breast Cancer International Research Group 0001 trial i The GEI- CAM 9805 trial. Pacijentice su primale 6 ciklusa (po 3 tjedna), a doziranja su bila sljedeća: DAC (docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>) s FAC (5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Obje studije su dokazale poboljšanje u DFS i OS u slučaju DAC režima. Međutim, veća toksičnost je također pratila ovaj režim (Martin i sur., 2010; Martin i sur. 2005).

Iz prijašnjih istraživanja se poboljšanja u ishodima terapije prilikom dodatka taksana ne mogu negirati, no pitanje koje je ostalo visiti u zraku se odnosilo na to je li taj napredak bio rezultat dodavanja taksana kao takvog, ili zato što je posljedično njegovom dodavanju trajanje same terapije bilo produženo. Tri različite studije su se bavile upravo s ovim pitanjem i rezultat je da su napredci uistinu vezani uz same taksane (Anampa i sur., 2015).

Novitet u kemoterapiji je bilo istraživanje koncepta zbijenosti doze što se referira na primjenjivanje istog režima u frekventnijim intervalima bez da se prilagođavaju (smanjuju) doze. Tada bi jedan ciklus trajao dva umjesto 3 tjedna. Na taj način tumorske stanice nemaju toliko vremena kako bi se "oporavile" između kemoterapijskih ciklusa. Rezultat raznih studija je išao u prilog takvog režima u pogledu poboljšanog DFS i OS. Bitno je naglasiti da je u slučaju skraćivanja trajanja ciklusa došlo do veće stope pojavnosti nehematoloških nuspojava, što je definitivno činjenica koja se treba držati na umu pri izboru režima kemoterapije (Anampa i sur., 2015).

### **1.2.3. Indikacije kemoterapije u liječenju ranog raka dojke**

Pacijenti s jako niskim rizikom povrata bolesti su oni s T1a tumorom (1-5 mm) i negativnim aksilarnim limfnim čvorovima. Oni neće morati primiti sistemsku kemoterapiju, no ona se može razmotriti ukoliko je pacijentica mlađa od 50 godina (Anampa i sur. 2015). Adjuvantna kemoterapija u liječenju ranog karcinoma dojke indicirana je kod svih pacijentica s visokim rizikom povrata bolesti i razvoja udaljenih mikrometastaza. U to spadaju trostruko negativni karcinomi dojke, pacijentice s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima i HER-2 pozitivni tumori. Kod luminalnih A i luminalnih B podtipova karcinoma dojke odluka o kemoterapiji donosi se na temelju ostalih čimbenika rizika. Rizičnim se smatra visoki gradus tumora (3), visoki proliferacijski indeks Ki 67 (veći od 20%), limfovaskularna ili perineuralna invazija okolnog tkiva dojke, opseg izražaja estrogenskih i progesteronskih receptora (Šantek i Koretić, 2020; Beketić Orešković i Šantek, 2019). Pacijentima s jako visokim rizikom će se preporučiti režimi koji sadrže antracikline i taksane, odnosno režimi treće generacije. Primjena druge generacije režima će biti indicirana u pacijentica koje imaju niski do umjereni rizik od povrata bolesti. Najčešće će se raditi o režimu koji sadrži taksane bez dodatka antraciklina (Anampa i sur., 2015). Karcinom dojke, uz karcinom kolona i sarkom, su do danas jedine maligne bolesti kod kojih se adjuvantna kemoterapija pokazala benefitnom (Casciato i Territo, 2009).

## 2. CILJ I OBRAZLOŽENJE TEME

Rak dojke je najčešća zloćudna bolest i vodeći onkološki uzrok smrti u žena. Zaslužan je za 25% svih dijagnosticiranih slučajeva raka i čak 15% svih smrti u svijetu. Primjena kemoterapije u adjuvantnom kontekstu je pridonijela ogromnom napretku u liječenju ove vrste karcinoma. U zadnjih par napravljen je iskorak od isključivo klasične terapije u obliku CMF režima prema naprednijim antraciklinskim režimima te nakon njih na primjenu taksana. Navedeno je smanjilo stope mortaliteta i povećalo ukupno preživljenje vezano uz ovu bolest. Poznato je da kemoterapija sa sobom nosi niz akutnih nuspojava, no kako više žena preživljava susrećemo se s novim otkrićima o kroničnim nuspojavama. Akutne i kronične nuspojave, svaka na svoj način, predstavljaju izazov u nošenju s kemoterapijom. Nerijetko su razlog zašto žene razmatraju hoće li uopće započeti kemoterapiju, a ako su je započele često su razlog prekida bez obzira što će im isti smanjiti šansu za potpuni oporavak od karcinoma. Jasno je da se ovaj problem mora adresirati. Pacijentu mora biti jasan cilj kemoterapije i zašto mora uzimati lijekove koji su mu propisani te mora biti upućen u moguće nuspojave koje se mogu pojaviti tijekom terapije. Većina problema s kojima se pacijenti susreću vezana je uz područja koja ne spadaju u opseg onkologa, te zahtjevaju prisutnost i suradnju ostalih zdravstvenih djelatnika uključujući farmaceute. Na adherenciju ljekarnici imaju jako veliki utjecaj, pogotovo kada se radi o kemoterapiji jer mogu preporučiti najučinkovitije metode i lijekove kojima pacijent može ublažiti svoje tegobe. Stoga je cilj ovog diplomskog rada definirati akutne i kronične nuspojave kemoterapije i terapijske mogućnosti zbrinjavanja istih u pacijentica koje su preboljele rani rak dojke.

Tijekom izrade diplomskog rada prikupljene su sve raspoložive informacije o kemoterapiji koja se primjenjuje u terapiji ranog raka dojke, kao i najčešće, ali i najteže nuspojave povezane s tom terapijom. Kada imamo cjelovit uvid u propisanu terapiju postaje lakše razumjeti ulogu nuspojava u životu pacijentica. Na temelju prikupljenog znanja možemo predložiti najefikasnije terapije za ublažavanje nuspojava i poboljšanje kvalitete života pacijenata koji se suočavaju s ovom bolešću.



### **3. MATERIJALI I METODE**

Metode korištene u ovom radu se oslanjaju na detaljnu analizu dostupne literature. U pisanju rada korištena su relevantna i recentna znanstvena istraživanja, pregledni radovi i meta analize te smjernice relevantnih društava kao što su ESMO (European Society for Medical Oncology), ASCO (American Society of Clinical Oncology) i MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology) čiji su literaturni podaci vezani uz karcinom dojke, epidemiologiju, kemoterapiju karcinoma dojke, nuspojave kemoterapije kod oboljelih od karcinoma dojke te terapiju spomenutih nuspojava. Dan je pregled patologije raka dojke, osnovne vrste karcinoma, kemoterapije u liječenju raka dojke (lijekovi koji se koriste i njihovi mehanizmi djelovanja, režimi koji postoje u terapiji) te najčešće nuspojave koje prate takve terapije (mučnina i povraćanje, alopecija, neuropatija, kognitivna disfunkcija itd.). Za svaku nuspojavu je opisana optimalna suportivna terapija ili prevencija. Stručni znanstveni radovi, pregledni radovi te meta analize pretraživani su u bibliografskim bazama podataka prema ključnim riječima (breast cancer, chemotherapy side effects, cancer related fatigue, acute chemotherapy side effects, chronic chemotherapy side effects, etc.). Pregled svih literatura daje detaljan uvid u kemoterapiju pomoću čega odgovara na pitanje ovog rada, koje je kako najbolje tretirati akutne i kronične nuspojave koje ju prate.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Kemoterapija uzrokuje značajne akutne i kronične nuspojave. Ovisno o lijekovima koji se koriste u različitim režimima, kao i ovisno o dozi i trajanju tretmana će nuspojave varirati (Partridge i sur., 2001). Po nastupu i duljini trajanja razlikujemo akutne i kronične nuspojave.

### **4.1. Akutne nuspojave kemoterapije i njihove terapijske mogućnosti**

Kao što samo ime kaže, nuspojave s kojima se pacijent susreće tijekom ili neposredno nakon kemoterapije smatramo akutnim nuspojavama. Nuspojave ovise o tipu terapije koji se koristi, kao i o njegovom trajanju i dozama koje se primjenjuju. Obično se povuku par mjeseci nakon završetka terapije (Partridge i sur., 2001). Osim kliničkih faktora koji određuju nuspojave bitno je imati na umu da je svaka osoba različita te će nuspojave i njihov intenzitet biti visoko individualna pojava kojoj upravo tako treba pristupati.

Nuspojave možemo klasificirati po toksičnosti koristeći skalu od 1 do 4. Umjereno blage nuspojave će biti stupanj 1 ili 2, srednje nuspojave 2 ili 3 dok će stupanj 4 biti najteže nuspojave. Režimi koji ne sadrže antracikline će biti povezani s manje nuspojava stupnja 3 i/ili 4 od onih s antraciklinima. Učestalost i jačina nuspojava je veća ukoliko se antraciklini nalaze u terapiji (Partridge i sur., 2001).

#### 4.1.1. Mučnina i povraćanje

Mučnina povezana s kemoterapijom koju nerijetko prati povraćanje (engl. CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting) je nuspojava koja ima najveći utjecaj na pacijente. Iznimno smanjuje kvalitetu života te pacijenti često razviju strah i tjeskobu od budućih terapija. Od velike je važnosti poznavati svu dostupnu terapiju za pacijenta i pravilno ju primijeniti kao profilaktički tretman kako bi potencijalno spriječili razvijanje mučnine i povraćanja. Saniranje ovih nuspojava sprječava ozbiljne metaboličke posljedice, dehidraciju i anoreksiju te osigurava da pacijent neće odustati od kemoterapije koja mu potencijalno može spasiti život ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

CINV možemo podijeliti na akutnu, odgođenu (kasnu), anticipatornu, probojnu i refraktornu. Akutna emeza se odvija u prva 24 sata terapije, a doseže maksimum otprilike 6 sati nakon primanja terapije. Odgođena će trajati do 7 dana nakon, dok će se anticipatorna emeza pojaviti prije svakog sljedećeg termina kemoterapije, najčešće zato što je pacijent već imao negativno iskustvo. Probojnom emezom nazivamo onu koja se pojavljuje unatoč primjeni lijeka, a refraktorna je ona koja perzistira unatoč profilaksi i aktivnom liječenju ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au); Rao i Faso, 2012).

Potpuna procjena pacijentovog stanja je ključna te obuhvaća učestalost, intenzitet i trajanje povraćanja, povijest bolesti i liječenja drugim lijekovima, razinu hidratacije, unos hrane i gubitak na težini, dispepsiju i krvnu sliku. Osim toga poznavanje emetogenog rizika lijekova koje koristimo u terapiji je imperativ. Ovisno o emetogenom riziku lijeka se primjenjuju različiti lijekovi ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Tablica 5. Emetogeni rizik intravenskih lijekova koji se koriste u kemoterapiji. Preuzeto i prilagođeno prema [www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)

Visoki rizik (> 90%)	Umjereni rizik (30-90%)	Nizak rizik (10-30%)
Ciklofosfamid > 1500 mg/m <sup>2</sup>	Ciklofosfamid < 1500 mg/m <sup>2</sup> bez antraciklina	Docetaksel Paklitaksel
Ciklofosfamid uz antracikline (AC režim)	Doksorubicin	Liposomalni doksorubicin
	Epirubicin	5-fluorouracil
	Metotreksat > 250 mg/m <sup>2</sup>	Metotreksat < 250 mg/m <sup>2</sup>

Od lijekova koji se primjenjuju oralno, samo ciklofosfamid ima veliki emetogeni rizik.

Iako smo otkrili lijekove koji će djelovati protiv mučnine te je to bilo revolucionarno u smanjivanju incidencije povraćanja u pacijenata, otprilike 30 do 60% pacijenata i dalje proživljavaju ovu nuspojavu. Odgovor na povraćanje se formira u emetičkom centru koje se nalazi u moždanom deblu. Serotonin i neurokinin u najvećoj mjeri omogućavaju prijenos signala za povraćanje, a bitni su i dopamin i histamin (Rao i Faso, 2012). Kada razumijemo patofiziologiju povraćanja postaje nam jasno da moramo djelovati na navedene kemokine ako želimo sanirati CINV.

Smjernice preporučuju liječenje s kombinacijom 3 lijeka kada pacijent prima visoko emetogenu terapiju. To su 5-HT3 receptor antagonisti, NK1 antagonisti i deksametazon. Umjereno emetogena terapija zahtjeva intervenciju s kombinacijom 5-HT3 antagonista i deksametazona. Nizak emetogeni rizik se sanira ili 5-HT3 antagonistom ili deksametazonom ili metoklopramidom ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au))

Setroni spadaju u skupinu 5-HT3 antagonista te djeluju antagonistički na serotoninске receptore uz što reduciraju aktivnost vagusa, živca koji aktivira centar za povraćanje u produljenoj moždini. Prednosti su im što su podnošljiviji od drugih lijekova te su najčešće nuspojave glavobolja, vrtoglavica i konstipacija. Uklonit će simptome akutne emeze kod 70% pacijenata dok će kod preostalih 30% značajno ublažiti simptome (Bach-Rojecky, 2021). Oprez se primjenjuje zbog mogućih interakcija s kanalima u srcu što dovodi do produljenja QT intervala. Lijek izbora iz ove skupine je uvijek palonosetron (Rao i Faso, 2012). Kombinacija visokog afiniteta vezanja (30 do 100 puta veće od ostalih lijekova iz ove skupine) i duže vrijeme polueliminacije (5 do 10 puta dulje od ostalih lijekova iz ove skupine) ga čini očitim izborom za efikasno liječenje CINV-a. Osim toga ima jedinstven mehanizam vezanja na receptore gdje, kada je vezan, potiče afinitet vezanja druge molekule palonosetrona. Uz to potiče internalizaciju 5-HT3 receptora što rezultira dugotrajnijom inhibicijom (Shazly, 2017). NK1 antagonisti su visokoselektivni za neurokininske receptore koji odgovaraju na supstanciju P kako u perifernom tako i u središnjem živčanom sustavu. Djelovat će samo u prevenciji jer blokiraju signale koji dolaze iz mozga. Kombinacija NK1 antagonista (netupitant) i 5-HT3 antagonista je fiksna jer će NK1 antagonisti povećavati aktivnost 5-HT3 antagonista te zato ona predstavlja izvrsnu terapiju (Bach-Rojecky, 2021). Otkrilo se da su između ostaloga kortikosteroidi korisni u liječenju emeze kada se koriste sami, ali i u kombinaciji s 5-HT3 receptorima. Točan mehanizam emetogenog djelovanja nije otkriven. Pretpostavlja se da

djeluju na periferni i središnji živčani sustav te vjerojatno na serotoninški sustav. Deksametazon je lijek izbora iz ove skupine lijekova (Rao i Faso, 2012). Doziranje varira i individualno je te može biti isključen iz terapije ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au))

Olanzapin, koji je inače atipični antipsihotik, se pokazao korisnim u liječenju emeze zbog širokog spektra receptora na koje djeluje (adrenergičke, muskarinske, dopaminske i serotoninške). Studije su pokazale da je siguran u liječenju CINV-a kada se kombinira s drugim lijekovima (Rao i Faso, 2012). Podatci ukazuju na to da je 5 mg djelotvorno. Velika nuspojava mu je sedacija te se zbog toga preporuča davati pacijentima prije spavanja ([www.eviq.com](http://www.eviq.com)).

Anticipatorna emeza se patofiziološki razlikuje od ostalih te je stoga pristup njenom liječenju malo drugačiji. Ona se razvija kada osoba ima loše iskustvo s kemoterapijom. Nakon toga svaka pomisao na bolnicu ili kemoterapiju potiče osjećaj emeze. Smjernice preporučuju da pacijentu bude omogućena bihevioralna terapija te da je ona od velike koristi ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)). Benzodiazepini se mogu primjeniti oralno noć prije i par sati prije tretmana kao oblik blage sedacije koji će pomoći pacijentu da lakše prođe kroz proces kemoterapije ([www.eviq.com](http://www.eviq.com)). Treba imati na umu da je najbolji način da se anticipatorna emeza rješi je da spriječimo njezino razvijanje. Jako dobra kontrola akutne i odgođene emeze od početka može pomoći pri tome.

Nefarmakološke mjere će uključivati prilagođavanje svakodnevnog života kako bi se pacijentica lakše nosila s mučninom ili povraćanjem. Na primjer, treba preporučiti jedenje više manjih obroka u danu i jedenje hranu na sobnoj temperaturi. Hranu koja ima jak miris ili okus treba izbjegavati. Korisno je piti 8 do 10 čaša vode dnevno, pogotovo vodu s limunom ili limunadom. Pacijentici bi se trebalo preporučiti korištenje đumbira s obzirom da on dokazano smanjuje mučninu. Kretanje i boravak na zraku također pomaže. Psihološki pristupi poput tehnika relaksacije, meditacije i vođenog maštanja imaju utjecaj na subjektivni osjećaj mučnine i preporuča se omogućiti dostupnost takve terapije pacijentima. Terapija glazbom i akupunktura mogu biti od pomoći ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Svaki pacijent za sebe može odlučiti pomažu li mu ove metode, no ključno je da pacijent ima izbora u suportivnoj terapiji kako bi pronašao kombinacije intervencija koje mu odgovaraju.

#### 4.1.2. Umor

Umor povezan s kemoterapijom (engl. cancer related fatigue, CRF) je vrlo česta i jako utjecajna nuspojava. Definiramo ga kao umor koji generalno ne prolazi spavanjem ili odmaranjem, a prate ga visoke razine rastresenosti. CRF također nije proporcionalan količini napora koji osoba ulaže. Nerijetko dolazi uz nekoliko drugih simptoma poput boli, poremećaje sna i depresije. Može biti prisutan prije, tijekom i godinama nakon kemoterapije. Neke studije su objavile da od svih nuspojava umor ima najveći negativni utjecaj na pacijente. Upravo iz svih navedenih razloga je National Institute of Health nedavno prioritizirao dodatna istraživanja u terapiji ove nuspojave. Od 80 do 96% pacijenata koji prolaze kemoterapiju prijavljuju umor (Bardwell i Ancoli-Israel, 2008). Procjena razine umora se može provesti pomoću nekoliko različitih alata. Kroz godine su se razvijali te trenutno obuhvaćaju procjenu generalnog, mentalnog, emotivnog i fizičkog umora (Bardwell i Ancoli-Israel, 2008).

Mehanizam ove nuspojave je i dalje nejasan. Tome pridonosi inherentna subjektivnost ove nuspojave i poteškoće pronalaženja objektivnih biheviornalnih korelacija ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)) Jasno je da će varirati od osobe do osobe, no pretpostavke su da su postojeći problemi poput poremećenog sna, anemije, depresije isprepleteni s umorom i igraju veliku ulogu u razvijanju istog. Karakterne osobine utječu na razinu umora pošto je poznato da veću stopu umora prati niža razina optimizma. Anemija je poznati uzrok osjećaja umora, no u kontekstu osoba koje prolaze kemoterapiju se odnosi na snižene razine bijelih krvnih stanica i hemoglobina. Ovaj događaj je na vrhuncu 10 do 14 dana nakon primljene terapije. Uz sve navedeno došlo je do novih pretpostavka da aktivacija proupalnih citokina i disregulacija imunskog odgovora možda djeluju na isti način (Bardwell i Ancoli-Israel, 2008). Znanstvenici su pokazali pozitivnu povezanost razine umora i inflamatornih markera u krvi, koji su bili interleukin-6, interleukin-1 receptor agonist i neopterin (Berger i sur., 2012; Bardwell i Ancoli-Israel, 2008).

U svakom slučaju, umor je rezultat više faktora, kako bioloških tako psiholoških.

Zbog velikog broja faktora koji su bitni za ovu nuspojavu, njena terapija je kompleksna. Stoga, pristup njenom rješavanju mora biti multidisciplinarni i individualiziran prema postojećoj patologiji.

Farmakološke metode liječenja će zakazati kada su u pitanju nuspojave koje imaju više biheviornalno porijeklo od drugih nuspojava. Između ostalih umor je jedna od tih nuspojava. Lijekovi mogu djelovati na neke od simptoma nuspojave, ali neće djelovati na izvor. Pokazali

su manju učinkovitost od nefarmakološkog pristupa (Palesh i sur., 2017). Farmakoterapija najčešće uključuje primjenu psihostimulansa i antidepresiva.

Metilfenidat i deksmetilfenidat (psihostimulansi) su bili korišteni u prošlosti s ciljem podizanja razine energije u pacijenta. Oba lijeka djeluju inhibitorno na dopaminski transporter te tako imaju psihostimulativni učinak. Modafinil, tvar koja će poticati budnost, je pokazao obećavajuće rezultate djelovanja na CRF (Bardwell i Ancoli-Israel, 2008).

Iako antidepresivi zahtijevaju više studija kako bismo bili uvjereni u njihovu učinkovitost na umor, uvijek se potiče liječenje postojećih patoloških stanja, tako i depresije. Bupropion, atipični antidepresiv, je pokazao pozitivno djelovanje na umor, no potrebne su nam placebo studije da bi bili sigurni (Bardwell i Ancoli-Israel, 2008). On predstavlja alternativnu opciju psihostimulansima, dobar je izbor pogotovo ako postoje naznake depresije kod pacijenata.

Ustanovili smo da umor i nesanica nažalost idu jedna uz drugu kada pacijent prima kemoterapiju. Stoga, liječenje nesаницe je opravdan pristup smanjenju umora. Ukoliko pacijent ima problem s usnivanjem prepisuju se benzodiazepini kratkog djelovanja (poput nitrazepam i alprazolama) te Z lijekovi (zolpidem). Benzodiazepini su lijekovi koji će pojačati djelovanje GABA-e, glavnog inhibicijskog neurotransmitora u mozgu. Z-lijekovi djeluju slično, oni su agonisti benzodiazepinskog veznog mjesta (Bach-Rojecky, 2021). Kod smetnja prosnivanja, odnosno buđenja tijekom noći, preporučuje se benzodiazepin dugog  $t_{1/2}$  - diazepam.

Nova terapija bi uključivala antagonistе citokina s obzirom da postoji par studija koje ukazuju na njihovu potencijalnu ulogu (Bardwell i Ancoli-Israel, 2008).

Od dodataka prehrani, omega-3 masne kiseline bi mogle biti učinkovite (Palesh i sur., 2017).

Nefarmakološke mjere su provjerene sa studijama i metanalizama u svom pozitivnom djelovanju na razine umora. Grubo se mogu podijeliti na povećanje tjelesne aktivnosti i psihosocijalne terapije.

Vježbanje je jedna od najistraživanijih terapija i imamo snažne dokaze za njenu učinkovitost tijekom i nakon kemoterapije (Berger i sur., 2012; Bardwell i Ancoli-Israel, 2008). Iako nije definirano koji tip, intenzitet i trajanje vježbanja se treba primjeniti, obično se savjetuje krenuti s najnižom razinom intenziteta koja će se progresivno povećavati po fizičkom kapacitetu individualnog pacijenta (Berger i sur., 2012). American College of Sports Medicine preporučuje 150 minuta umjerenog ili 75 minuta intenzivnog aerobičnog vježbanja kroz tjedan. Opcija može biti i 20 do 30 minuta anaerobnog vježbanja (vježbe koje jačaju mišiće) barem dva puta tjedno. Pacijente se potiče da se obrate svom liječniku prije započinjanja bilo kakvog programa. Tai chi i joga, koji se smatraju vrstom alternativne terapije, zadovoljavaju kriterije

da se nazovu vrstom vježbanja i ekvivalentni su nisko do umjereno zahtjevnim vježbama (Palesh i sur., 2017). Najjednostavniju vježbu koju možemo preporučiti pacijenticama je redovito šetanje i cilj od 10 000 koraka dnevno. Ovaj pristup predstavlja opciju maksimalno prilagodljivu pacijentima koji mogu birati koji sport ili aktivnost ih najviše veseli.

Psihosocijalne intervencije koje su najefikasnije su kognitivno-bihevioralna terapija, edukacija i savjetovanje pacijenta te mentalno obnavljajuće terapije (Berger i sur., 2012). Cilj ovih terapija je često uklanjanje nesanice, pošto je utvrđeno da su ona i umor dva neodvojiva pojma. Tako će terapeut preporučiti izbjegavanje kompenzatornih mehanizama poput spavanja po danu i dugotrajnog ležanja u krevetu, jer se tako potiče nezaustavljivi krug nesanice. Pacijenta se navodi da svoj krevet asocira samo sa spavanjem, tako da se npr. ne preporučuje gledanje TV-a u krevetu. Soba u kojoj se spava bi trebala biti hladna i zamračena, a pacijent bi također trebao izbjegavati kofein i alkohol. Napetost se može ublažiti metodama relaksacije i meditacije (Palesh i sur., 2017).



### 4.1.3. Alopecija

Alopecija je gubitak kose najčešće na području glave, no svi dijelovi tijela mogu biti zahvaćeni. Ova nuspojava predstavlja veliki psihološki problem za pacijente pošto je povezana sa smanjivanjem samopouzdanja te gubitkom vlastitog identiteta i ekspresije ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Čak 8% žena je razmatralo odbijanje liječenja kemoterapijom zbog gubitka kose (Lemieux i sur., 2008). Kemoterapija negativno utječe na korijen dlake koji zatim atrofira što rezultira ispadanjem kose. Incidencija i stupanj ispadanja kose ovise o dozi, putu primjene i trajanju terapije. Veće stope totalne alopecije su povezane s visokodoznim, intermitentnim i intravenskim režimima kemoterapije dok niskodozni, tjedni i oralni režimi će manje vjerojatno izazvati istu. Vjerojatnije je da će kombinacija lijekova uzrokovati totalnu alopeciju od jednog kemoterapijskog lijeka ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Stoga, CMF će češće uzrokovati parcijalnu alopeciju dok će svi režimi koji sadrže antracikline češće uzrokovati potpunu alopeciju. Pacijenti će iskusiti alopeciju između 1 i 3 tjedna tijekom terapije (Partridge i sur., 2001). Većina slučajeva alopecije su reverzibilni prestankom terapije. Ponovni rast kose traje otprilike 3 do 5 mjeseci i nije rijetko da pacijenti iskuse promjenu teksture ili boje svoje kose. No, nedavno je u par slučajeva prijavljena trajna alopecija nakon tretmana FEC-D režimom ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Trenutno ne postoje nikakve farmakološke intervencije koje bi mogle spriječiti ili liječiti alopeciju. Pacijentima se pruža puna podrška i usmjerava ih se na udruge koje se bave kozmetičkim perikama. Pošto je utjecaj ove nuspojave velik, razgovor s psihologom će biti od pomoći. Pacijentice se mogu nositi s gubitkom kose tako da postepeno skraćuju svoju kosu kako bi se navikle na promjenu koja ih čeka ili mogu izrabrati periku koja je najsličnija vlastitoj kosi. Ovaj proces je subjektivan te s pacijentom treba otvoreno razgovarati.

Scalp-cooling je postupak koji može minimalizirati gubitak kose. Mehanizam djelovanja se temelji na hlađenju tjemena. Snižavanjem temperature folikula dlake krvne žile koje ga opskrbljuju se sužavaju. Ako je krvna žila konstrikirana to znači da manje krvi, pa samim time i manje toksičnog lijeka, dolazi do folikula. To smanjuje razinu apsorpcije lijeka u folikule i s time stupanj gubitka kose (Komen i sur., 2013). Proces nošenja kape koja hladi tjeme započinje 30 minuta prije, tijekom, i 90 minuta nakon primanja infuzije kemoterapije ([www.scalpcooling.org](http://www.scalpcooling.org)). Učinkovitost ovog postupka je ispitala SCALP (Scalp Cooling Alopecia Prevention) grupa. Dokazali su da je polovica pacijenata zadržalo > 50% kose

naspram grupe koja nije primala ovu intervenciju. Ovaj postupak će najvjerojatnije biti učinkovit kod monokemoterapije kao i kod vremenski kraćih režima, nego kod kombinacije lijekova i ne-antraciklinskih režima. Učinkovitost scalp-cooling-a se gubi s dugotrajnim primanjem kemoterapije. Ciklofosamid, doksorubicin, epirubicin, docetaksel i paklitaksel su lijekovi kod čije primjene će ova metoda imati najviše uspjeha. Neke od kontraindikacija će uključivati oralnu primjenu ciklofosfamida (jer nismo sigurni koliko dugo traje metabolizam lijeka), ako osoba ima povijest migrena, pacijenti koji su već primili prvi ciklus kemoterapije (gubitak kose je već započeo), infuzija lijeka koja vremenski traje dulje od 3 sata ili lijekovi s iznimno dugim vremenom polueliminacije (nepraktično je toliko dugo hladiti tjeme). Ovaj postupak nije bez mane te može uzrokovati generalnu nelagodu, bol u tjemenu, čelu i vratu, osjećaj hladnoće i suho tjeme ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Kako bi se pacijenti pravilno brinuli o novonastupljenom stanju, potrebno ih je educirati. Tijekom kemoterapije treba koristiti blage šampone za kosu i mekane četke za kosu. Strogo izbjegavati bojanje i izbjeljivanje kose. Aparati koji će izravnati ili uvijati kosu ne treba koristiti. Ako je vani hladno treba se nositi kapa kako bi se tjeme zaštitilo od hladnoće. Ukoliko je ljeto treba nositi šešire i primjenjivati SPF širokog spektra kako bi se tjeme zaštitilo od sunca ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Sve navedeno pruža maksimalnu zaštitu tjemenu i kosi koji naglo postanu osjetljivi.

#### **4.1.4. Mijelosupresija (neutropenija i trombocitopenija)**

Česta pojava 10 do 14 dana nakon svakog ciklusa kemoterapije će biti blago do umjereno smanjenje bijelih krvnih stanica u krvi. Najčešće se njihov broj poboljša prije sljedećeg ciklusa tretmana (Shapiro i Recht, 2001). Neutropeniju definiramo kao niske razine neutrofila u krvi, dok je trombocitopenija smanjenje funkcionalnih trombocita u krvi.

Neutropenija će iznimno povisiti rizik od infekcije, a trombocitopenija od krvarenja ([www.eviq.org-au](http://www.eviq.org-au)). Komplikacije uključuju prisutnost povišene tjelesne temperature, broj neutrofila koji je ispod  $0.5 \times 10^9$  te razvijanje po život opasne infekcije. Pojaviti će se kod 2% ili manje pacijenata te niti jedna smrt nije zabilježena (Shapiro i Recht, 2001). Svi pacijenti koji se prezentiraju s navedenim parametrima nakon kemoterapije bi se trebali smatrati neutropeničnima. Protokol nalaže da se obave sve klinički indicirane laboratorijske pretrage koje se neće čekati prije nego što se pacijentu da antibiotik (on se daje empirijski dok dodatne informacije ne postanu dostupne). Pacijentima koji nisu sistemski komprimirani će se administrirati beta-laktamska monoterapija ili ekvivalent ukoliko pacijent ima alergiju na penicilin (neki od lijekova izbora su piperacilin-tazobaktam, cefepim, ciprofloksacin, aztreonam). Za pacijente koji jesu sistemski komprimirani administrira se ista terapija uz dodatak aminoglikozida (gentamicina i/ili vankomicina). Ako pacijent zahtjeva terapiju širog spektra zbog prisutnosti multirezistentne Gram-negativne bakterije preporučuje se meropenem uz vankomicin. Svim pacijentima se antibiotik mora administrirati što je prije moguće. Za pacijente koji pokazuju znakove septičkog šoka to je 30 minuta, za sve ostale pacijente 60 minuta. ([www.eviq.org-au](http://www.eviq.org-au)).

Trombocitopenija se manifestira danima ili tjednima nakon početka terapije. Prisutnost petehija, modrica i krvarenja može biti indikator smanjenjog broja trombocita. Ukoliko je njihova razina izrazito niska, ako se planira neki zahvat i kada god je klinički indicirano primjenjuje se transfuzija trombocita ([www.eviq.org-au](http://www.eviq.org-au)).

#### 4.1.5. Dijareja

Povećana frekvencija i smanjena konzistencija stolice je posljedica kemoterapije koja se naziva dijarejom. Ona može dovesti do malnutricije, gubitka tjelesne težine, imbalance elektrolita, renalne insuficijencije i boravka u bolnici. Izrazito utječe na kvalitetu života pacijenata te limitira svakodnevne aktivnosti. Ponekad je toliko teška da zahtjeva smanjivanje doze, odgađanje doze ili prestanak terapije. Ukoliko se ne stavi pod kontrolu može biti pogubna. Dijareja uzrokovana kemoterapijom se klasificira kao sekretorna dijareja. To znači da je rezultat prekomjerne sekrecije i/ili slabije apsorpcije tekućine i elektrolita iz intestinalnog epitela. Nuspojava je multifaktorijalna, tako da patofiziološki čimbenici poput oštećenja intestinalne mukoze, promjena u mikroflori, oštećenje stanica kripte u kolonu te promjena u pokretljivosti gastrointestinalnog trakta također igraju ulogu. Izbor lijeka, doza i raspored administracije lijeka utječu na učestalost dijareje. Incidencija je između 50 i 80% svih pacijenata. Obično se pojavi 24 do 96 sati nakon primanja kemoterapijskog lijeka ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Lakši slučajevi se mogu liječiti izvan bolnice, no teži slučajevi zahtjevaju hospitalizaciju. Liječenje ove nuspojave obučava nefarmakološke i farmakološke mjere.

Pošto se dijarejom gubi puno tekućine iz organizma, najbitnija nefarmakološka mjera je rehidracija pacijenta. U bolničkom okruženju to se postiže s intravenskom infuzijom, a u ostalim slučajevima pomoću oralnih rehidracijskih otopina. Iako će rehidracijske otopine djelovati na dehidraciju, one ne mijenjaju koliko se tekućine gubi odnosno intenzitet i trajanje dijareje (Thiagarajah i sur., 2015). Pacijenta treba zamoliti da zapisuje broj stolica u danu te da prijavi bilo kakve znakove infekcije i dehidracije ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Primjena probiotika trenutno nije rutinska iako postoji par studija o njezinoj efikasnosti. Mogu biti od pomoći, no potrebno je procijeniti koji pacijenti bi koristili od takve terapije (Thiagarajah i sur., 2015). Ukoliko je pacijent neutropeničan ili postoji veliki rizik od razvijanja neutropenije, probiotici se trebaju izbjegavati pošto postoji rizik od razvijanja infekcije. Modifikacija prehrane će pomoći kontroli bolesti. Preporučuje se BRAT dijeta (engl. Bananas, Rice, Apples, Toast) koja neće iritirati probavu, te konzumacija više manjih obroka u danu. Treba izbjegavati mliječne proizvode i kavu.

Od farmakološke terapije koristimo lijekove iz dvije skupine: inhibitore motiliteta i antisekretorne lijekove. Prva linija će biti inhibitori motiliteta gdje su loperamid i difenoksilat najčešće u upotrebi (Thiagarajah i sur., 2015). Loperamid je agonist  $\mu$ -opioidnih receptora (MOR) u mijenteričkom pleksusu kolona. Inhibira intestinalnu pokretljivost tako da smanjuje tonus longitudinalnih, a povećava tonus cirkularnih glatkih mišića GIT-a. Također će inhibirati sekreciju vode i elektrolita te će produžiti vrijeme prolaska sadržaja kroz kolon. Djeluje na peristaltički refleks koji se smanjuje dok istovremeno povećava tonus analnog sfinktera (Bach-Rojecky, 2021). Daje se u dozi od 4 mg kada nastupi dijareja, te se nastavlja s 2 mg svaka 4 sata (ili nakon svake neformirane stolice). Doza se može povećati na 4 mg svaka 4 sata tijekom noći. Iako je maksimalna dnevna doza 16 mg u slučaju kemoterapije se mogu koristiti više doze u kraćem vremenskom periodu. Ukoliko dijareja perzistira nakon 24 sata, doza se povećava na 2 mg svaka 2 sata. Ukoliko se nuspojava ne riješi unutar 48 sati treba ju tretirati kao kompliciranu i tešku po intenzitetu što uključuje bolničko liječenje i potencijalno zaustavljanje kemoterapije. Loperamid je efikasniji stoga je prvi izbor, no kao alternativa se može koristiti difenoksilat, opioidni analog koji inhibira intestinalnu peristaltiku i smanjuje defekacijski refleks. Doza je 5 mg 3 do 4 puta dnevno dok pacijent nema dijareju 12 sati zaredom ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Okreotid je antisekretorni lijek i sintetski analog somatostatina koji se može razmotriti kao terapija iako je generalno drugi u liniji za pacijente koji ne odgovaraju na visoke doze loperamida. Pokazao je učinkovitost u saniranju dijareje u pacijenata koji primaju 5-fluorouracil. 100 do 150 mikrograma 3 puta dnevno je preporučena dnevna doza koja se administrira subkutano. Alternativno možemo primjeniti 25 do 50 mikrograma po satu intravenskom infuzijom. Dozu možemo eskalirati na 500 mikrograma 3 puta dnevno subkutano/intravenski ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

#### 4.1.6. Mukozitis

Mukozitis će opisivati oštećenja mukoznog sloja koja se mogu pojaviti po cijelom tijelu, od glave, vrata i dušnika do gastrointestinalnog trakta. No, kada se referira na mukozitis kao nuspojavu kemoterapije najčešće se govori o oralnom mukozitisu i stomatitisu. Termini oralni mukozitis i stomatitis se često koriste kao ekvivalentni, no njihove kliničke prezentacije i patofiziološki procesi su različiti. Tijekom primanja adjuvantne kemoterapije oralni mukozitis je relevantnija i češća nuspojava ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Oralni mukozitis predstavlja erimatozne i/ili ulceroze lezije mukoznog sloja oralne šupljine koje su uzrokovane raznim terapijama, pa tako i kemoterapijom. Velika razina replikacije mukoznih stanica ih čine metom napada citotoksičnih lijekova. Oni će izazvati direktna oštećenja bazalnih epitelnih stanica i sprječiti njihovu sposobnost replikacije (Lalla i sur., 2014). Bolne lezije koje nastaju nisu posljedica isključivo kemoterapije, već predstavljaju kaskadu kompleksnih bioloških događaja koje trigeriraju citotoksični lijekovi (Sonis, 2009). U tim koracima ulogu igraju slobodni kisikovi radikali, nusprodukti bakterija te proupalni citokini (Sonis, 2019; [www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Karakteriziraju ga eritemi, krvarenja i promjena osjetila okusa. Lezije neće imati uniformne oblike i dubinu te će biti prisutna fibrinozna pseudomembrana. Ova nuspojava zahvaća otprilike 20 do 40% pacijenata ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Učestalija je kod režima koji sadrže 5-fluorouracil poput CAF i FAC režima, za razliku od recimo AC režima (Partridge i sur., 2001). Težina mukozitisa je povezana s visinom doze, tako da za ovu nuspojavu možemo reći da limitira dozu ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au); Zhang i sur., 2007). Simptomi će se pojaviti 3 do 5 dana nakon započinjanja terapije, ulceracija nastaje par dana nakon te stanje prolazi unutar 2 tjedna (Sonis, 2009). Pored toga što je ovo stanje ekstremno bolno, predstavlja rizični faktor za razvijanje febrilne neutropenije te može ugroziti dišni put ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Zato je iznimno bitno kvalitetno savjetovati pacijenta i omogućiti suportivnu terapiju. Cilj je kontrolirati bol, oporaviti epitel i spriječiti sekundarne infekcije.

Edukacija samog pacijenta je iznimno važna. Treba se objasniti važnost pregledavanja usne šupljine kako bi na vrijeme mogli prijaviti ikakve promjene koje se pojave. Održavanje dobre oralne higijene mora biti rutina poput korištenja mekane četkice za zube, blage paste na bazi fluorida te pranje zubiju nakon obroka i prije spavanja. Ispiranje ustiju nealkoholnom vodicom za usta je također poželjno. Pušenje, konzumacija alkohola, kisele, začinjene, tvrde hrane bi se trebalo izbjegavati. Dobro je piti puno vode kako bi pacijent bio hidriran ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Ovakvim savjetovanjem pacijenta osiguravamo da je oralni okoliš očuvan i smanjujemo rizik od komplikacija i sekundarnih infekcija.

MASCC/ISOO smjernice preporučuju oralnu krioterapiju 30 minuta prije intravenskog primanja lijekova. Pacijenti drže kockice leda ili hladnu vodu u ustima prije, tijekom i nakon primanja terapije ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Na taj način se stvara lokalna hipotermija koja će izazvati vazokonstrikciju krvnih žila koje opskrbljuju mukozno tkivo. Smanjen protok krvi smanjuje i koncentraciju citotoksičnih lijekova u mukoznom sloju. Oralna krioterapija će također smanjiti rizik od upalnih procesa tako što smanjuje stopu metabolizma oralnog epitela. Ovaj pristup je indiciran kod lijekova koji imaju kraći  $t_{1/2}$  te kada se oni administriraju u obliku intravenskog bolusa zato što je tada trajanje OC dovoljno dugo da limitira lijek kada je on na vrhuncu koncentracije u plazmi. Nekoliko studija je pokazalo učinkovitost ove oralne krioterapije u reduciranju incidencije i težine oralnog mukozitisa (Al-Rudayni i sur., 2021; Riley i sur., 2015). Ovo je odličan izbor terapije zato što nije kompliciran, nije skup i neće uzrokovati nikakve nuspojave.

Potiče se primjenjivanje oralnih gelova poput Gelclaire-a. To je polimer PVP-a (polivinilpirolidona) na bazi hijaluronske kiseline te djeluje tako da stvara zaštitni film koji se čvrsto adherira oko rane. Na taj način štiti izložene živce između 5-7 sati nakon primjene, a epitel se obnavlja. Ovo pomaže pacijentima da nastave s normalnom prehranom i unosom tekućine. Primjenjuje se 3 ili više puta dnevno ukoliko je potrebno, 30-60 minuta prije hrane/pića. Jedna žlica Gelclaira se doda u 3 žlice vode te se napravljenom otopinom ispiru usta jednu minutu nakon čega se otopina ispljune ([www.gelclair.net](http://www.gelclair.net)). Gelclair se u Hrvatskoj nalazi na osnovnoj listi lijekova i ne zahtjeva nadoplatu.

Slično Gelclair-u, Caphosol ili Axerosta su još neki od pripravaka koji se mogu koristiti kako bi se pacijentu olakšao svakodnevni život. Glavni sastojci Caphosola su kalcij i fosfat u prezasićenoj otopini. Radi se o umjetnoj slini koja vlaži i čisti usta. Postoje studije koje dokazuju njegovu učinkovitost (Muhvić Urek i sur., 2015). Caphosol je dostupan na hrvatskom tržištu. Axerosta sadrži emulgirane lipide i emolijense koji stvaraju film koji održava dovoljnu vlažnost sluznice. Glicerol u Axerosti doprinosi dodatnom učinku vlažnosti. Vitamini A i E smanjuju simptome povezane sa suhoćom sluznice te pružaju ublažujući učinak. Vitamin E može smanjiti oštećenja uzrokovana iritacijama, smanjuje suhoću sluznice usne šupljine te ima protuupalna i antioksidativna svojstva. Esencijalno ulje pepermintna osvježava i pruža osjećaj hlađenja. Ulje zinzolena sadrži metilsalicilate te ima protuupalna i analgetska svojstva (opaženo je smanjenje boli posebice u kombinaciji s mentolom). Dostupna je bez recepta u

ljekarni i dobar je svakodnevni izbor za olakšavanje simptoma jer se može koristiti i do 12 puta dnevno.

Oralni antiseptici (najčešće klorheksidin glukonat) nemaju dokazan učinak u liječenju mukozitisa, no u slučaju sprječavanja sekundarne infekcije njihova upotreba je opravdana (Muhvić Urek i sur., 2015).

Kontroliranje boli je bitan aspekt suportivne terapije ove nuspojave. To uključuje lokalne anestetike za kratkotrajno ublažavanje boli. U tom slučaju se koriste 2% gelovi lidokaina ili ksilokaina, lokalni anestetici. Nestroidni lijek benzydamin hidroklorid (Tantum) se pri upotrebi pokazao učinkovitim pri smanjenju boli i težine mukozitisa. Posjeduje protuupalna, analgetska i antimikrobna svojstva te postoje dokazi da pomaže kod simptoma mukozitisa. Sistemski analgetici izbora su nesteroidni neopioidni lijekovi (ibuprofen i paracetamol) i opioidni lijekovi (morfin, tramadol) te njihova kombinacija. Trajanje, učestalost i doza se određuje prema razini boli (Muhvić Urek i sur., 2015).

Psihološke intervencije se uvijek trebaju koristiti kao dodatak farmakološkim tehnikama pri saniranju boli. Metode relaksacije i meditacija su značajno smanjile subjektivnu razinu boli u pacijenata, no to smanjenje nije pratilo smanjenje mukozitisa (BestPractice, 1998).



## **4.2. Kronične nuspojave i njihove terapijske mogućnosti**

Osim akutnih nuspojava koje su vidljive odmah, postoji broj kroničnih nuspojava primjenom kemoterapije. Njih definiramo kao nuspojave koje postanu vidljive nekoliko tjedana, mjeseci ili godina nakon završetka kemoterapije. Često ovise o izboru režima i ostalim faktorima. Neke od nuspojava su vrlo učestale dok su ostale rijetke, no svaku dugoročnu nuspojavu je bitno uzeti u obzir kada se donosi odluka o započinjanju terapije. Ovaj tip nuspojava ima ogroman utjecaj na kvalitetu života pacijentica te je bitno adresirati ih na pravilan način.

#### 4.2.1. Periferna neuropatija

Kemoterapijom inducirana periferna neuropatija je česta nuspojava koja ovisi o dozi i utječe na kvalitetu života. Pored ovisnosti o dozi ona je i kumulativna. Ova nuspojava spada u simetrične senzorne neuropatije. Od lijekova koji se koriste u adjuvantnom kemoterapijskom liječenju taksani su ti koji će uzrokovati ovu nuspojavu. Bitno je ju primjetiti i djelovati na nju na vrijeme jer ima potencijal reuzultirati smanjivanjem doze, odgađanjem ili prekidanjem kemoterapije ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Osim toga u ekstremnim slučajevima se jako odražava na sposobnost pacijenata da žive normalan život i neometano obavljaju svakodnevne aktivnosti. Simptomi variraju od pacijenta do pacijenta s obzirom na to koji su živci zahvaćeni i u kojem opsegu (Stubblefield i sur., 2012). Neki od simptoma uključuju paresteziju (osjećaj bockanja, žarenja, utrnulosti koji nije neugodan ili bolan) koja obuhvaća dlanove i stopala, osjećaj da nose rukavice ili čarape, osjetljivost na hladno te neki pacijenti opisuju različite razine boli. Takva senzacija se naziva disestezija, osjećaj mravinjanja i peckanja koji je neugodan ili bolan. Mogu iskusiti i alodiniju, stanje u kojem dodir koji inače ne bi bio bolan se percipira kao bolan. Ukoliko je zahvaćen neki od autonomnih živaca simptomi će biti opstipacija ili dijareja. Slabost i grčevi u ekstremitetima su također mogući (Stubblefield i sur., 2012; [www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)) Težina neuropatije se povećava s dozom i trajanjem tj. brojem ciklusa kemoterapije. Za većinu pacijenata simptomi se smanje nakon terapije, ponekad nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, no za neke pacijente nuspojava može postati trajna. Incidencija neuropatije je između 57 i 83% u pacijenata koji su liječeni paklitakselom, od njih je 2%-33% teže prirode. Postoci vezani uz docetaksel više variraju, 11%-64% sveukupno od kojih je 3%-14% ozbiljno (Stubblefield i sur., 2012).

Mehanizam nastanka ove nuspojave nije u potpunosti objašnjen, no jasno je da kemoterapijski lijekovi uzrokuju upalu, ozljedu ili degeneraciju perifernih živaca što rezultira senzornim ili motornim disfunkcijama. Simptomi nastupaju odjednom ili progresivno ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Nažalost, ne postoji farmakoterapija koja bi djelovala preventivno na perifernu neuropatiju (Hershman i sur., 2014). Najbitnije je na vrijeme primjetiti nastupanje nuspojave kako bi se moglo djelovati na progresiju simptoma reducijom doze ili privremenim zaustavljanjem terapije ([www.eviq.org.eu](http://www.eviq.org.eu)). Umjereno intenzivna fizička aktivnost dokazano može ublažiti simptome (Kleckner i sur., 2018). Preporuča se žustro hodanje barem 30 minuta svaki dan. Cilj je napraviti otprilike 10 000 koraka u danu. Naravno, pacijenti mogu izabrati aktivnost koja im je draža, bitno je da je pacijent konzistentan u provođenju iste.

Od suplemenata se mogu ponuditi vitamini skupine B jer oni pridonose normalnom funkcioniranju živčanog sustava. Svi vitamini B skupine, koja se sastoji od tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), pantotenser kiseline (B5), piridoksina (B6), kobalamina (B12), folata, kolina i biotina, su koenzimi u nekoliko metaboličkih puteva važnih za sintezu neurotransmitora i sinteze neuronske membrane. Zbog miješanih rezultata studija se oni ne mogu preporučiti kao prvi izbor za prevenciju neuropatije (Szklenner i sur., 2022). Ipak, dokazano je da se ne interferiraju s djelovanjem kemoterapije, u nekim slučajevima olakšavaju simptome, jeftini su i lako dostupni u ljekarnama. Sve to ih čini dobrim kandidatom za dodatnu terapiju koju pacijent može probati. Neki od dostupnih pripravaka su Neurobion i Onlife. Jedna studija je pokazala da suplementacija omega-3 masnim kiselinama za prevenciju paklitakselom uzrokovane neurotoksičnosti u pacijentica s rakom dojke ima pozitivne rezultate. Oni se, međutim, do danas nisu bili u stanju replicirati (Hershman i sur., 2014). Slično kao suplementacija B vitaminima, ova terapija nema negativne nuspojave i lako je dostupna te se stoga pacijenta mora upoznati s njom.

Od lijekova se jedini preporučuje duloksetin. Smith i sur. su proveli studiju koja je pokazala da primjena duloksetina ima značajan utjecan na smanjivanje neuropatske boli u usporedbi s placebo. Službeno niti jedan drugi lijek ne zadovoljava kriterije da bi bio preporučen i uvršten u smjernice za liječenje ove nuspojave, ali postoje 3 opcije koje se mogu predstaviti pacijentu kojeg treba informirati o limitiranim dokazima vezanim uz ovu terapiju, kao i potencijalnim rizicima i benefitu. To su triciklički antidepresivi (npr. nortriptilin), gabapentin/pregabalin i topički gel koji sadrži baklofen (10 mg), amitriptilin HCl (40 mg) i ketamin (20 mg) (Hershman i sur., 2014). Ove terapije se mogu dati na raspolaganje pacijentu jer imaju naznake pozitivnog djelovanja na perifernu neuropatiju i relativno su sigurne. Možda najbitniji faktor u potencijalnom primjenjivanju ovih lijekova je manjak dostupnih terapija u liječenju ove vrste neuropatije. Konačna odluka uvijek treba biti pacijentova.

Nefarmakološke metode poput masaže i akupunkture nemaju suficijentne dokaze da bi pokazali svoju učinkovitost u prevenciji ili liječenju neuropatije (Stubblefield i sur., 2012). Međutim, mogu pomoći u kontroli boli, potaknuti cirkulaciju, ravnotežu i pokretljivost. To ih čini dobrom opcijom uz ostale dostupne terapije te pacijenta treba upoznati s njima.

Topikalna primjena mentola ima obećavajuće indikacije. Primjenjen topikalno ostavlja senzaciju hlađenja što aktivira senzorne neurone koji su oštećeni. Par studija je pokazalo

smanjenje osjećaja boli i ostalih simptoma neuropatije nakon primjene (Hershman i sur., 2014)  
Iako bi dodatne studije bile poželjne, ova terapija je dostupna bez recepta, može se primjeniti par puta dnevno i predstavlja dobru opciju koju pacijent može iskušati za olakšanje tegoba.

#### 4.2.2. Debljanje

Dobivanje na težini, koje varira od 2.5 do 6.2 kilograma, je česta pojava kod žena koje primaju adjuvantnu kemoterapiju (Schwartz, 2000). Oko 40-65% iskusi ovu nuspojavu, a više kilograma dobiju premenopauzalne žene i one koje primaju vremenski dužu terapiju (Shapiro i Recht, 2001 ). Osim toga, faktori poput kombinacije lijekova i ruta primjene utječu na opseg nuspojave. Primjena više lijekova odjednom i oralna primjena lijekova je povezana s dobivanjem većeg broja kilograma (Demark-Wahnefried i sur., 1997). To je uznemirujuća nuspojava za pacijenta te utječe na njihovo samopouzdanje i sliku o svom tijelu, uz to što ih podliježe ostalim morbiditetima poput diabetesa i kardiovaskularnih bolesti (Schwartz, 2000). Postoje i dokazi da je povećanje na tjelesnoj masi povezano sa smanjenim preživljenjem (Demark-Wahnefried i sur., 1997). Velika većina žena koja prima CMF režim dobije na tjelesnoj masi, u usporedbi s pacijenticama koje dobivaju samo doksorubicin i ciklofosfamid (Shapiro i Recht, 2001 ). Razlog porasata tjelesne težine nije još u potpunosti određen. U prošlosti se smatralo da su žene jednostavno previše konzumirale hrane, no studije koje su pratile prehranu žena na adjuvantnoj kemoterapiji nisu uspjele dokazati tu hipotezu. Smatra se da je debljanje posljedica više faktora, poput smanjene fizičke aktivnosti i promjene u bazalnom metabolizmu (Partridge i sur., 2001). Pretpostavka da žene imaju pojačan apetit i da više jedu bez validnih dokaza može ugroziti vezu između zdravstvenog radnika i pacijenta, što nije poželjno. Bazalna brzina metabolizma se mijenja zbog kemoterapije, no kemoterapijom inducirana menopauza je također zaslužna za navedene promjene. Hormonske promjene mijenjanju način na koje tijelo pohranjuje mast što uzrokuje debljanje. Ostali faktori poput depresije i ostalih psiholoških čimbenika mogu biti od utjecaja (Demark-Wahnefried i sur., 1997).

Farmakološke intervencije ne postoje za liječenje ove nuspojave.

Nefarmakološke mjere su više fokusirane na unos prehrambenih masti, nego na redukciju ukupne energije, pošto su ukupne i zasićene masne kiseline povezane s potenciranjem metastaza i samog raka. Dijeta niska u mastima u teoriji nije fokusirana na jaku restrikciju ukupnog energetskeg unosa, no ona će u većini slučajeva dovesti do gubitka tjelesne težine. Pacijenti bi se trebali konzultirati s nutricionistom koji će pratiti energetskeg unos i potrošnju te skrojiti plan prehrane koji je bogat nutrijentima bez da prekorače optimalni dnevni unos energije (Demark-Wahnefried i sur., 1997). Generalne preporuke su jesti redovito, barem 3

obroka dnevno. Izbjegavati rafinirane šećere, tijesto, kruh, rižu i slatkiše te povećati unos prehrambenih vlakana i zdrave lipide (sastavni dio npr. maslinovog ulja, avokada). Treba jesti polako, bez distrakcija poput televizora. Uz to pomaže piti puno vode.

Osim modifikacija u prehrani intervencije su usmjerene na poticanje fizičke aktivnosti u žena. Najlakšu aktivnost koju možemo preporučiti je hodanje, koje je ujedno i aktivnost koja ima najveću stopu adherencije. Dokazano je da žene koje nisu usvojile rutinu neke fizičke aktivnosti su imale veći BMI (engl. Body Mass Index) i veću tjelesnu težinu (Schwartz, 2000). Implementiranje vježbanja će sigurno imati pozitivan utjecaj na težinu i subjektivan osjećaj pacijenta, no bitno je naglasiti da je razvijanje zdravih životnih i prehrambenih navika krajnji cilj kojem treba težiti.

### 4.2.3. Promjene na noktima

Česte pojave tijekom antitumorske terapije su razne promjene na noktima pacijenta. Većina promjena su podnošljive, reverzibilne i kozmetičke, neke toksičnosti kao na primjer paronihija imaju visok morbiditet, uzrokuju pacijentu bol i oštećenje funkcije ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Toksičnost na nokte zbog kozmetičkog faktora stvara veliki stres pacijentima koji ju dožive, utječe na kvalitetu života i samopouzdanje.

Citotoksični lijekovi uzrokuju toksičnost noktiju na prstima više od noktiju na nogama, a anatomski zahvaćaju ležište nokta, kožu oko noktiju i ploču nokta. Različiti lijekovi mogu uzrokovati promjene, no za pacijentice kojima je dijagnosticiran rak dojke i primaju kemoterapiju uzročnici su najčešće lijekovi iz skupine taksana. Incidencija toksičnosti nokta vezanih uz paklitaksel i docetaksel je između 0% i 44% (Minisini i sur., 2003). Promjene poput hiperpigmentacije, Beauovih linija i oniholize su češće po pojavnosti, dok je paronihija nešto rjeđa i teža po prirodi. Hiperpigmentacija je promjena u boji noktiju. U slučaju taksana boja se mijenja od normalne u narančasto-smeđu (melanonihija), dok primjenom doksorubicina i ciklofosfamida se primjećuje promjena boje nokta u bijelu (leukonihija). Beauove linije su vodoravna udubljenja nokta koja se protežu cijelom širinom nokta. Dubina udubine korelira s težinom šteta na nokat, a širina s trajanjem kemoterapije (Gilbar i sur., 2009). Odvajanje nokatne ploče od ležišta se naziva oniholiza, dok se infekcija okolne kože nokta referira kao paronihija. Nokti također postanu slabiji i krhki. Ozbiljna toksičnost na nokte može dovesti do potrebe za modifikacijom doze ili prekidom terapije. Zbog kinetike formacije i rasta nokta ova nuspojava se manifestira par mjeseci nakon započinjanja terapije. Težina nuspojave ovisi o kumulativnoj dozi i ukupnom broju ciklusa kemoterapije (Ho i Mackey, 2014). Ovisno o prisutnosti i težini simptoma ovu nuspojavu možemo podijeliti u stupnjeve od 1 do 4.

Većina promjena u noktima se razrješi spontano unutar otprilike 12 mjeseci nakon završetka terapije te kao takve ne zahtijevaju poseban tretman (Ho i Mackey, 2014). Ipak, nuspojava može biti uznemirujuća za pacijenta stoga je bitno provesti edukativni razgovor i dati pacijentu korisne savjete koje mogu implementirati prije kemoterapije kako bi potencijalno prevenirali ili smanjili težinu nuspojave. Pošto trenutno ne postoji ustanovljena farmakoterapije, nefarmakološke mjere su iznimno bitne.

Preporuča se držati nokte kratkima, a grube i oštre rubove treba zagladiti. Bilo kakvu traumu na nokat treba izbjegavati, to uključuje npr. umjetne nokte i griženje noktiju. Prilikom obavljanja kućanskih poslova bilo to pranje suđa ili rad u vrtu bilo bi dobro nositi zaštitne

rukavice. Tako smanjujemo kontakt s detergentima i ostalim štetnim tvarima s noktima. Pamučne čarape i široke, udobne cipele omogućuju najpovoljniji okoliš za nokte na nogama. Koristiti hidratantne kreme i emolijense, kako bi vlažili kožu oko noktiju te sprječavali pretjerani gubitak vode iz iste. Ukoliko pacijenta jako smeta promjena nokta mogu se primjeniti kozmetički lakovi za nokte. Kod njihove primjene je potrebno naglasiti da u sastavu ne bi trebali imati toluen ili formaldehid, pošto oni nepovoljno djeluju na sam nokat. Ako se pacijent odluči za lakiranje nokta treba ga upozoriti da odstranjivači nokta koje će koristiti ne smiju sadržavati aceton ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au))

Potencijalan način prevencije može biti i primjena hladnih rukavica i čarapa. Takav pristup će također smanjiti intenzitet toksičnosti. Princip ove metode se temelji na vazokonstrikciji i smanjenom protoku krvi, što znači da će manje citotoksičnog lijeka dospjeti na zahvaćena područja (Ho i Mackey, 2014). Studija je ispitala nošenje hladnih rukavica 90 minuta prije, tijekom i nakon primanja terapije. Jedna ruka je nosila rukavicu dok druga nije te je služila kao kontrola. Ruka koja je bila tretirana je iskusila značajno manje nuspojave te je bilo potrebno značajno duže vrijeme da bi nuspojava nastupila (Gilbar i sur., 2009). Ovo predstavlja odličnu terapiju za pacijente pošto je učinkovita, jednostavna i nema nikakvih nuspojave.

U težim slučajevima dolazi do infekcije nokta i/ili kože oko noktiju. U tom slučaju se rana treba očistiti antiseptikom (npr. klorheksidin) i antibiotskom kremom (npr. mupirocin). Nekada takve terapije nisu dovoljne da bi se upala razrješila te se u tom trenutku treba razmotriti uzimanje uzorka tkiva za kulturu, nakon čega će se donijeti odluka o tome jesu li oralni antibiotici ili antifungici indicirani za primjenu ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Iznimno teški slučajevi mogu zahtijevati kiruršku intervenciju (Gilbar i sur., 2009).



#### 4.2.4. Rana menopauza

U menopauzi ovarij nema folikula i zbog toga nije u stanju proizvoditi estradiol i ostale ženske hormone. FSH razine se povise kao rezultat niskog estradiola, pošto su oni povezani negativnom povratnom spregom. FSH potiče jajnike da proizvode hormone, no pošto ne dobiva povratnu informaciju, njegova razina u krvi se povećava dok se istovremeno razine hormona poput estrogena i progesterona smanjuju. Ovaj slijed događaja je prisutan kod zdravih žena koje prirodno ulaze u menopauzu, no može se primjetiti i kod žena koje primaju kemoterapiju. Ne postoji definicija kemoterapijske menopauze, međutim amenoreja koja traje više od 12 mjeseci, FSH razine  $< 30$  MIU/ml uz prisutan negativan test na trudnoću je generalna smjernica. Nekoliko kemoterapijskih lijekova uzrokuje otkazivanje jajnika. Najdestruktivniji su alkilirajući agensi. Prosječna incidencija amenoreje u žena koje su liječenje CMF režimom barem 3 mjeseca je 76% za žene starije od 40 godina i 40% za žene ispod 40 godina. Iz toga vidimo da je starost jedan od bitnih faktora ove nuspojave (Molina i sur., 2005). Osim nje, vremensko trajanje kemoterapije igra i te kakvu ulogu (Shapiro i Recht, 2001). Prirodna menopauza sama po sebi nosi neugodne nuspojave, no promjene razine hormona u kemoterapiji su iznimno nagle te mogu dovesti do težih i intenzivnijih nuspojava u usporedbi s prirodno nastupajućom menopauzom u kojoj se te promjene događaju postpuno (Molina i sur., 2005). Zatajivanje jajnika je češće ireverzibilno u starijih pacijentica. Ireverzibilna menopauza je također češća kod korištenja CMF režima, u usporedbi s AC režimom (Shapiro i Recht, 2001).

Posljedice menopauze uključuju valunge (navale vrućine), noćno znojenje, suhoću kože i sluznica, poremećaje sna, utjecaj na koštano zdravlje (osteoporoza) te psihološke promjene poput depresije. Rana menopauza sa sobom nosi implikacije za neplodnost što jako utječe na pacijentove odluke o tretmanu i adherenciji terapiji, pogotovo kada su u pitanju mlade žene koje imaju želju osnovati obitelj (Tiong i sur., 2014).

Hormonska nadomjesna terapija se povijesno koristila za ublažavanje tegoba koje menopauza nosi sa svojim nastupanjem. Iako ima svoje benefite u vidu zdravlja kostiju i srca, ova terapija je kontroverzna jer za naše pacijentice može povećati rizik od progresije bolesti ili razvoja novog primarnog tumora (Shapiro i Recht, 2001). Zbog toga je potreban veliki oprez i razmatranje prije prepisivanja ove terapije ženama koje su bolovale od raka dojke. Dok nove studije ne pokažu apsolutni benefit, hormonsku nadomjesnu terapiju ne možemo generalno

preporučiti. Pošto trenutno ne možemo djelovati na samu menopauzu, okrećemo se rješavanju teških nuspojava koje ona nosi gdje se koristi isključivo nehormonska terapija.

#### **4.2.4.1. Osteoporoza**

Menopauza je rizični faktor za razvoj osteoporoze (Shapiro i Recht, 2001). To je stanje smanjene koštane mase koja je povezana s promjenom mikroarhitekture kostiju. Navedeno čini kost podložnijom frakturama (Molina i sur., 2005). WHO definira osteoporozu kao BMD (engl. bone mineral density)  $> 2.5$  standardne devijacije ispod prosjeka prilagođeno po starosti i spolu (označeno kao T score  $< 2.5$ ). Žene koje primaju kemoterapiju su pod još većim rizikom od osteoporoze zbog direktnog utjecaja kemoterapije na gustoću kostiju, smanjenog unosa kalcija i vitamina D te utjecaj samog raka na cijeli organizam. Dokazano je da premenopausalne žene s nemetastatskim rakom imaju iznad prosječni gubitak koštane mase u usporedbi s generalnom populacijom, te je taj gubitak najveći u žena koje su u amenoreji zbog kemoterapije. Jedna studija je također usporedila žene s rakom dojke koje su zahtjevale adjuvantnu kemoterapiju te one koje nisu. Grupa koja je prolazila adjuvantnu kemoterapiju je imala statistički veći gubitak gustoće kostiju od druge grupe (Molina i sur., 2005).

Nehormonski pristupi liječenju osteoporoze uključuju suplementaciju i bisfosfonate.

Rizik fraktura u starijih žena se smanjuje za 20-25% uzimanjem kalcija i vitamina D. Kalcij je bitan jer osim liječenja, djeluje na prevenciju osteoporoze. Žene koje primaju kemoterapiju, a pod rizikom su od razvoja osteoporoze, bi trebale profilaktički primati kalcij u dozi od 1000 do 1200 mg te vitamin D u dozi od 400 IU do 800 IU dnevno. Takva profilaksa smanjuje prijelom kuka za 43% i prijelom kralješka za 32% (Molina i sur., 2005). Oni su dostupni u slobodnoj prodaji u ljekarni tako da ih je lako nabaviti, a njihov unos se može i povećati pravilnom prehranom. Nalaze se u namirnicama mliječnog porijekla. Vitamin D se također može dobiti iz racionalnog izlaganja suncu. Pacijenta se treba poticati da provodi 15-20 minuta dnevno na suncu, u satima kada ono nije prejako. Tako će dobiti potrebnu dnevnu dozu, uz to će boravak vani sigurno djelovati pozitivno na sveukupno zdravlje i raspoloženje.

Fizička aktivnost ima iznimno pozitivne učinke na gustoću kostiju, što je dokazano s mnogo studija u zadnje vrijeme. Razne vježbe pomažu stimulirati rast kostiju i očuvanju koštane mase. Podlaganje mišića težini protiv gravitacije je optimalan mehanizam tako da su vježbe koje se preporučuju aerobične vježbe pod težinom odnosno aktivnost u kojoj ruke, noge i stopala nose određenu masu (npr. hodanje, penjanje uz stepenice, lagano trčanje, tenis, odbojka i slični

sportovi, plesanje). Osim toga vježbe rezistencije i/ili snage, odnosno vježbe u kojima se zglobovi miču pod određenim opterećenjem (npr. slobodno dizanje utega ili dizanje utega na mašinama, korištenje pune mase tijela). Ne postoji konsenzus oko toga koji tip vježbe je najbolji i u kojem trajanju. American College of Sports Medicine preporučuje kombinaciju ove dvije kategorije, u umjerenom intenzitetu 3 do 5 puta tjedno u trajanju od 30 do 60 minuta (Benedetti i sur., 2018). Pacijentima treba objasniti benefite ove intervencije i poticati ih da nađu aktivnost koja im najviše odgovara. U obzir se mora uzeti individualna fizička sprema svakog pacijenta, osobne preferencije i dostupnost različitih sadržaja.

Bisfosfonati su prva linija lijekova koja se preporučuje u liječenju osteoporoze. Oni su analozi pirofosfata koji se adsorbiraju na površinu kosti, inhibiraju osteoklatsku razgranju kosti i na taj način sprječavaju daljnji gubitak koštane mase. Ne zna se točno kako djeluju na osteoklaste no pretpostavlja se da djeluju direktno toksično na njih, da sprječavaju njihovo nastajanje iz prekursora i/ili sprječavaju kemotaksiju osteoklasta što znači da ne mogu doći do same kosti, stoga je ne mogu ni razgraditi. Alendronska i risedronska kiselina smanjuju frakture za 50% u žena s osteoporozom te smanjuju gubitak koštane mase u žena koje nemaju osteoporoze. To su ujedno i najproučivaniji lijekovi. Potentniji bisfosfonati, zoledronska i ibandronska kiselina, su dostupni danas. U farmakološkim aktivnim dozama će zoledronska kiselina imati manje nuspojave. Ona se daje u dozi između 2 mg i 4 mg svaki mjesec. Ovi lijekovi se preporučuju za liječenje i prevenciju osteoporoze generalno, no da bi njihova primjena uistinu postala standard kliničke prakse u prevenciji osteoporoze kod pacijenata s rakom potrebno je još studija (Molina i sur., 2005). Bez obzira na navedeno, nakon upoznavanja pacijenta s ovom terapijom i njegovim pristankom, ovi lijekovi bi se trebali koristiti zbog mnogo dokaza koji im idu u prilog.

#### **4.2.4.2. Navale vrućine**

Valunzi, noćno znojenje i buđenje su česte i intenzivne nuspojave koje imaju značajan utjecaj na kvalitetu života žena. Valunge karakterizira naglo nastupanje osjećaja vrućine koje često započinje u prsima te se širi na vrat i lice. Gotovo uvijek ih prati jako znojenje, anksioznost, palpitacije srca i crvenilo lica. Navedeni simptomi utječu na socijalni život žena, normalan san i sposobnost rada. U kontekstu kemoterapije, osim što utječu na kvalitetu života, utječu na adherenciju. Mehanizam navala vrućine nije jasan, pretpostavlja se da promjena razina estrogena utječe na termoregulatorni centar u tijelu. Kada je tijelo u homeostazi temperatura se

održava u strogo reguliranom rangu. Centar taj raspon održava kompleksnim neuroendokrinim putevima koji su možda mjesta disfunkcije prilikom menopauze. Putevi uključuju noradrenalin, serotonin i endorfin uz hormone (estrogen i testosteron). Minorni trigeri poput promjene temperature u okruženju ili konzumacija vrućih pića mogu potaknuti navalu vrućine. Zbog ove nuspojave najviše žena zatraži hormonsku nadomjesnu terapiju i u 80-90% njih će ona biti od velike pomoći. No, kao što je navedeno ranije, pacijenticama koje boluju od raka dojke je ta terapija kontraindicirana. Stoga je bitno poznavati dostupne opcije za takve pacijente (Molina i sur., 2005)

Vitamin E se može preporučiti ženama koje imaju umjerene navale vrućine koje ne interferiraju sa svakodnevnim funkcioniranjem ili spavanjem. Preporučena doza je 800 IU jednom dnevno. Studijom je dokazano da vitamin E smanjuje učestalost valunga za jednu epizodu dnevno (Molina i sur., 2005). Suplementacija vitaminom E nema nuspojave, jeftina je i dostupna i unatoč skromnim poboljšanjima predstavlja odličnu opciju koju pacijent može probati. Primjena soje se ne može opravdati te ne postoji studija koja pokazuje njenu učinkovitost. Isto vrijedi za ostale herbalne pripravke (npr. cimicifuga), unatoč anedoktalnim izvješćima (Molina i sur., 2005).

Antidepresivi iznimno pozitivno djeluju na navale vrućine. Noviji antidepresiv, venlafaksin, koji je pri nižim dozama inhibitor ponovne pohrane serotonina i pri većim dozama inhibitor ponovne pohrane noradrenalina, je učinkovit u kontroliranju valunga. Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija je pokazala njegovu superiornost nad placebom u smanjivanju navala vrućine nakon 4 tjedna primjene (27% u placebo naspram 40%, 61% i 61% s venlafaksinom) (Molina i sur., 2005). Doza je 75 mg dnevno (Burstein i Winter, 2000). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) imaju sličan učinak. Paroksetin je pokazao učinkovitost uspoređljivu s venlafaksinom, uz minimalno nuspojava. Incidenciju valunga smanjuje i fluoksetin, no u značajno manjoj mjeri u usporedbi s venlafaksinom i paroksetinom (Molina i sur., 2005). Oboje se daju u dozi od 20 mg dnevno (Burstein i Winter, 2000). Ovi lijekovi imaju jake dokaze koji im idu u prilog te prilikom ispitivanja nisu pokazali značajnu toksičnost što ih čini odličnim izborom za žene čija je kvaliteta života narušena pojavom navala vrućine.

Za pacijente koji ne odgovaraju na nehormonske alternative progesteronski agensi predstavljaju dobru opciju. Lijekovi izbora su megesterol i medroksiprogesteron. Primjećena je redukcija valunga za 75 do 80% u dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji na

ispitanicima koji su imali rak dojke. Placebo je pokazao redukciju od 25%. Odlično je to što je doza od 20 mg jednako učinkovita kao doza od 40 mg, ali pokazuje manje nuspojave. Ova terapija nosi malo nuspojave, no primjećeno je krvarenje između 1 i 4 tjedna nakon prekida terapije. Osim toga, postoji implikacija da su benefiti megestrola dugoročni. Može se razmotriti i intramuskularna primjena medroksiprogesterona (Molina i sur., 2005). Zabrinutost u vezi primjene hormonske terapije na ženama koje imaju rak dojke je prisutna i u ovom slučaju. Ne postoje studije koje bi dokazale dugoročnu sigurnost ove terapije tako da se njoj treba pristupiti s najvećim oprezom.

Gabapentin, analog GABA-e, je pokazao superiornost nad placebom, no uzrokuje vrtoglavicu i pospanost u ranim fazama terapije koje se razrješe kroz nastavak primjenjivanja (Molina i sur., 2005). Može se razmotriti kao opcija.

Promjena životnih navika pomaže kod gotovo svake nuspojave, pa tako i kod valunga. Preporučuje se prestanak pušenja, smanjenje uzimanja alkohola, izbjegavanje kofeina te toplih pića. Od hrane se ne preporuča konzumiranje jako začinjene i ljute hrane. Sobe u kojima se najviše boravi treba održavati hladnijima, a ukoliko se izlazi iz kuće dobro je oblačiti se slojevito.

#### **4.2.4.3. Neplodnost**

Za mlade žene koje primaju kemoterapiju amenoreja koja nastupi može biti privremena, no može biti trajna. To bi značilo da takve žene zapravo postanu neplodne. Neplodnost predstavlja veliki faktor u donošenju odluka o vlastitoj terapiji pogotovo ako žene planiraju zatrudnjeti.

Terapija koja je dostupna za obnavljanje ciklusa i vraćanje plodnosti je analog GnRH, gonadotropin-otpuštajućeg hormona. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja je da povišena razina gonadotropina smanjuje funkciju gonada što prevenira folikule da dosegnu stadij u kojem su preosjetljivi na kemoterapiju. Nekoliko studija je dokazalo učinkovitost ovog pristupa, no svako je bilo provedeno na životinjama (miš i rhesus majmun). Zbog razlika u vrstama takve studije nisu bile dovoljne da bi opravdali njihovu primjenu. Blumenfeld i suradnici su proveli istraživanje na 18 premenopauzalnih pacijentica koje su primale kemoterapiju za limfom. Jedna grupa je primala analog GnRH, dok druga nije. U grupi koja je primala analog GnRH 93.7% pacijentica oporavilo funkciju ovarija naspram 39% u grupi koja nije primala GnRH. Provela se i studija protektivnog djelovanja analoga GnRH na ispitanicama

koje su dijagnosticirane s rakom dojke. Nakon 5 godina 86% grupe koja je primala terapiju analogom GnRH je imala normalne menstruacije (Molina i sur., 2005). Potrebno je još studija kako bi bili sigurni u protektivno djelovanje analoga GnRH, no predstavljaju obećavajuću opciju za žene koje imaju želju povratiti svoju menstruaciju i potencijalno osnovati obitelj.

#### **4.2.4.4. Vaginalna suhoća**

Kao posljedica manjka estrogena, mukozni sloj vaginalnog tkiva se stanjuje, smanjen je protok krvi i količina lubrikantne vaginalne tekućine koja se sekretira. Normalan, inače kiseli vaginalni pH se povećava (Loprinzi i sur., 1997). Zajedno uz ovu nuspojavu ide i dispareunija, odnosno bol tijekom spolnog odnosa (Molina i sur., 2005). Vaginalna suhoća poprilično utječe na kvalitetu života, bliskost s partnerom te samopouzdanje, stoga je bitno pacijentu pružiti siguran prostor za razgovor o ovoj nuspojavi te terapijama koje mogu olakšati simptome.

Vaginalni lubrikanti su terapija izbora. Mogu se koristiti lubrikanti na bazi vode, no nekim ženama oni neće pružiti olakšanje (Loprinzi i sur., 1997). Tada možemo preporučiti polikarbofilne lubrikante, koji su dokazali jednako smanjenje suhoće i značajno veće poboljšanje dispareunije u usporedbi s placebom (Molina i sur., 2005). Polikarbofil je hidrofilan, netopljiv polimer koji je jako zasićen s vodom. Polimer se veže na vaginalno tkivo i uklanja se kako se epitelne stanice prirodno ljušte. Pošto je kiseo djeluje kao pufer, snižavajući vaginalni pH na homeostatsku vrijednost (između 3.5 i 4.5) (Loprinzi i sur., 1997).

Bolji izbor mogu biti vaginalni ovlaživači. Oni će vlažiti vaginalno tkivo za razliku od lubrikanta koji ju samo čini skliskom. Proizvod koji je dostupan je npr. Hyalofemme gel na bazi hijaluronske kiseline. Predstavlja odličan nehormonski preparat i dostupan je bez recepta u ljekarni. Pacijentu treba naglasiti važnost kontinuirane primjene hidratantnog gela (nekoliko puta tjedno, ne samo neposredno prije odnosa).

Topikalni estrogenski preparati su pokazali bolju učinkovitost u smanjenju vaginalne suhoće od nehormonskih preparata. Ovaj put primjene ima minimalnu sistemsku apsorpciju. Loprinzi i sur., 1997). Ipak, primjena estrogenske kreme je u kliničkoj praksi i dalje kontroverzna pošto se povezuje s istim problemima kao oralna hormonska terapija (Shapiro i Recht. 2001). Potencijalne benefite i rizike topikalnih estrogena treba dobro razmotriti i iskomunicirati pacijentu. Ukoliko niti jedan tretman ne pomaže i nuspojava je iznimno teška za pacijenta, topikalna estrogenska krema se može koristiti te bi trebala imati bolji učinak od nehormonskih terapija.

#### 4.2.5. Srčana disfunkcija

Kemoterapijski režimi koji se sastoje od antraciklina su u rutinskoj upotrebi za liječenje raka dojke. Često je opisano kako antraciklini nose određeni rizik za kardiološku toksičnost. Pacijenti koji primaju ovu terapiju imaju povećan rizik od razvijanja kardiomiopatije i kongestivnog zatajivanja srca. Nadalje, kardiotoksičnost će se manifestirati kao redukcija u lijevoj ventrikularnoj ejijskoj frakciji (LVEF) ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Ova nuspojava ovisi o dozi primjenjenih lijekova tako da se koristi pojam kumulativne doze antraciklina. Ona iznosi 400 mg/m<sup>2</sup> za doksorubicin i 920 mg/m<sup>2</sup> za epirubicin. Incidencija kardiotoksičnih nuspojava se penje do čak 5%. Kada je kumulativna doza doksorubicina između 551 i 600 incidencija raste na 18%, a ako doza pređe 600 mg/m<sup>2</sup> incidencija se udvostručava na 36% (Chatterjee i sur., 2010). Kada limitiramo dozu doksorubicina na 240 do 300 mg po metru kvadratnom incidencija klinički bitne kardiomiopatije je manja od 1% (Shapiro i Recht, 2001). Najbitniji rizični faktori su starost (> 60 godina), povijest primanja ili planiranje primanja trastuzumaba, radioterapija medijastinuma, administracija antraciklina intravenskim bolusom, postojeća kardiovaskularna bolest ili rizični faktori za istu (hipertenzija, hiperkolesterolemija, diabetes, pretilost, pušenje) ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au); Shapiro i Recht, 2001).

Kada se kardiomiopatija uzrokovana doksorubicinom jednom razvije, nosi lošu prognozu i često zna biti fatalna. Funkcionalne i morfološke promjene uključuju širenje sve 4 srčane komore, EF je smanjena. To prati konkomitantna diastolička disfunkcija. Pretpostavlja se da je antraciklinska toksičnost na kardiomiocite srca produkt povećanog oksidacijskog stresa što se vidi po povišenoj koncentraciji slobodnih kisikovih radikala i pojačane lipidne peroksidacije. Postoje dokazi da doksorubicin potiče apoptozu kardiomiocita. Razine antioksidansa i sulfhidrilnih grupa su također smanjene. Inhibicija nukleinskih kiselina i sinteza proteina su neki od dodatnih predloženih mehanizama (Chatterjee i sur., 2010). Ponekad su potrebni mjeseci ili godine kako bi primjetili nastalu štetu, no kada nastane ona je ireverzibilna (Azim i sur., 2011).

Prva linija prevencije kardiotoksičnosti je limitiranje kumulativne doze doksorubicina na < 450 mg/m<sup>2</sup> i epirubicina na 900 mg/m<sup>2</sup> te strogo pridržavanje istih ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au); Takemura i Fujiwara, 2007). Studije su pokazale da sporija infuzija u periodu od nekoliko sati naspram administracije unutar 15 do 20 minuta značajno smanjuje kardiotoksičnost. Još jedan način prevencije je korištenje visoke doze doksorubicina koji je kapsuliran u liposome. Ova metoda dokazano smanjuje kardiotoksičnost, iako podrazumijeva kompliciraniju pripremu lijeka ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au); Azim i sur., 2011; Takemura i Fujiwara, 2007). Kardioprotektant

deksrazoksan je dokazao svoju učinkovitost u reduciranju toksičnosti na stanice srca, no iako je dostupan za kliničku upotrebu rijetko se koristi jer može izazvati mijelosupresiju (Chatterjee i sur., 2010; Takemura i Fujiwara, 2007). Za pacijente s rizičnim faktorima se preporučuju TC ili CMF režimi kemoterapije, pošto su oni manje kardiotoksični ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Posebnu pažnju treba dati pacijentima iznad 65 godina kao i onima kojima je LVEF na oko 50%. S obzirom da pacijenti koji su primali antraciklinsku terapiju ostanu pod rizikom razvoja ove nuspojave čak i godinama nakon, ima smisla nastaviti kardiološko praćenje dugo nakon završetka same kemoterapije. Za mlade žene se obavezno preporučuje godišnja pretraga 5 godina nakon kemoterapije (Azim i sur., 2011).

Trenutno dostupne farmakološke terapije kardiomiopatije nemaju dokaza da poboljšavaju prognozu i sprječavaju progresiju bolesti, tako da se dosta fokusa prebacuje na preventivne mjere. No, postoje lijekovi koji se daju pacijentima koji su razvili kongestivno zatajenje srca i koji će u tom slučaju biti od koristi (Takemura i Fujiwara, 2007). To su ACE-inhibitori, inhibitori angiotenzina i beta-blokatori. Ovi lijekovi će djelovati protektivno tako da će smanjiti razvoj LVEF ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Ipak, svi navedeni lijekovi imaju relativno slabe dokaze i zahtjevaju još studija.

Transplantacija srca ostaje ključna opcija za pacijente u posljednjem stadiju zatajenja srca. (Takemura i Fujiwara, 2007).



#### 4.2.6. Kognitivna disfunkcija

Kognitivne promjene, koje se još nazivaju “chemo brain” i “chemo fog” mogu se razviti tijekom ili nakon primanja kemoterapije. Dolazi do promjene u pamćenju, koncentraciji i fokusu. Pacijentice opisuju poteškoće pronalaženja riječi, gubitak pamćenja, zaboravljivost, otežano obavljanje više zadataka u isto vrijeme, probleme s učenjem te da im je potrebno više vremena da obave stvari koje su prije kemoterapije bile brze i jednostavne ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Faktori koji će utjecati na potencijalnu težinu kognitivne disfunkcije su: dob, inteligencija i stupanj obrazovanja, psihološki faktori poput tjeskobe i depresije, genetski faktori, menopauzalni status i hormonska terapija (Ahles i Saykin, 2002). Oko 75% pacijenata koji prođu kemoterapiju će u većem ili manjem opsegu iskusiti negativne kognitivne promjene ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)). Ova nuspojava može biti i akutna i kronična. U akutnom stanju se, nakon što kemoterapija završi, ona često razrješi. Kronično nastupanje kognitivne disfunkcije predstavlja veći problem pacijentima pošto jako utječe na kvalitetu života. Stoga je iznimno bitno provesti pravilnu procjenu kognitivnog stanja i pokušati ublažiti stanje.

Van Dam i sur. (1998) su proučavali žene dijagnosticirane rakom dojke 2 godine nakon kemoterapije. Pacijentice su primale ili 4 ciklusa FEC režima nakon kojeg je slijedio visoko dozni režim CTC (ciklofosamid, tiotepa, karboplatin) ili samo FEC režim. Grupa koja je bila na visoko doznom režimu je u značajno većem postotku demonstrirala kognitivnu disfunkciju (39% naspram 9% grupe koja je prošla samo lokalnu terapiju). Schagen i sur. (1999) su došli do sličnog zaključka. Tu su pacijentice primale CMF režim, dok kontrolna grupa nije primala nikakvu sistemsku terapiju. 31% pacijentica na CMF-u naspram 9% pacijentica bez kemoterapije su pokazale probleme s koncentracijom kao i sa pamćenjem (21% naspram 3%). Brezden i sur. (2000) te The Dartmouth group su, konzistentno s prijašnjim rezultatima, došli do jednakog zaključka. Pacijenti koji su prošli kemoterapiju će imati lošije rezultate na neuropsihološkim testovima u usporedbi s pacijentima koji su prošli isključivo lokalnu terapiju (Ahles i Saykin, 2002). Ove studije su potvrdile da dugoročna ili trajna kognitivna oštećenja mogu biti uzrokovana kemoterapijom.

Mehanizam na koji kemoterapija utječe na mozak trenutno nije u potpunosti jasan. Nedavnim studijama se otkrilo da je koncentracija citotoksičnih lijekova u cerebrospinalnoj tekućini i moždanom tkivu veća od očekivane. Iako je patofiziologija ove nuspojave nepoznata, predlažu se 3 moguća mehanizma. Direktna neurotoksičnost koja zahvaća moždani parenhim (mikroglije, oligodendrocite i aksone), sekundarni upalni odgovor preko imunoloških

mehanizama (alergijska hipersenzitivnost ili autoimuni procesi) te mikrovaskularne ozljede koje stvaraju niz problema koji bi mogli dovesti do nekroze parenhima. Toksične učinke potvrđuju pretrage poput magnetne rezonance (MRI) te se one manifestiraju kao promjene u sivoj i bijeloj materiji moždanog tkiva. Implicira se da je svaki režim u većoj ili manjoj mjeri povezan s ovom nuspojavom, no ne postoji studija koja je proučavala ulogu taksana. (Ahles i Saykin, 2002).

Procjena kognitivnog stanja će se provesti promatranjem opsega i jačine kognitivnih smetnji, kognitivnih oštećenja, poremećaja u pamćenju i umora, na temelju čega se procjenjuje stupanj kognitivne disfunkcije. Upućivanje neuropsihologu bi se trebalo razmotriti ([www.eviq.org.au](http://www.eviq.org.au)).

Postoji nekoliko nefarmakoloških metoda tretiranja ove nuspojave. Vježbanje i fizička aktivnost bi se trebala preporučiti pacijentu, pošto je dokazano da ona smanjuje gubitak pamćenja i kognitivna oštećenja (Salerno i sur., 2021). Vježbanje potiče protok krvi kroz mozak i povećava oksigenaciju (Barton i Loprinzi, 2002). Fizički aktivni pacijenti će se također bolje osjećati i imati će veću kvalitetu života. Predstavlja izvrsnu opciju za pacijente pošto sami mogu birati aktivnost koju će obavljati i u kojoj uživaju, tretman mogu započeti odmah i često nije potrebna gotovo nikakva dodatna oprema. Također, nuspojave ovog tretmana su minimalne.

Osim fizičkog treninga, pacijenti se potiču obavljati kognitivni trening. Dokazano je da on smanjuje oštećenje i obnavlja funkciju mozga (Bray i sur., 2016; Sitzler i sur., 2006). Detektiranje uzoraka te igre koje zahtjevaju pamćenje su neki primjeri ovog treninga. Osim toga kontinuirano poticanje pacijenta da kroz svakodnevni život jača svoj mozak je odličan i jednostavan način kognitivnog treninga. Planeri, podsjetnici i bilješke pojačavaju organizacijske sposobnosti, provođenje kognitivno zahtjevnih zadataka poput uzimanja lijekova uvijek u isto vrijeme u danu ili čuvanje stvari na istom mjestu također može pomoći pacijentu. Kao i fizička vježba ovo predstavlja laku, dostupnu i jednostavnu terapiju koju pacijenti mogu odmah implementirati stoga predstavlja izvrsnu opciju liječenja.

Zhang i sur. (2020) su primjenili elektroakupunkturu trigeminalnog živca i akupunkturu tijela te je grupa koja je primala takvu terapiju primjetila poboljšanje ne samo kognitivno, nego u gastrointestinalnim i neurološkim simptomima.

Strategija liječenja može biti i konzumiranje hrane bogate antioksidansima kako bi se smanjio oksidativni stres koji bi mogao loše utjecati na mozak. To uključuje hranu bogatu vitaminom

E i C. Uzimanje dodataka prehrani s ginkom je terapija koja je također dostupna pacijentima i na kojoj je provedeno nekoliko studija koji su pokazali njen skroman, ali pozitivan učinak (Barton i Loprinzi, 2002). Pošto se suplementi mogu lako nabaviti, a sa svojom primjenom ne nose nikakve nuspojave, možemo ih preporučiti pacijentu kao opciju uz konstantan kognitivni trening.

Bitno je obratiti pažnju na već postojeća stanja poput loše prehrane, tjeskobe, depresije, umora i insomnije te ih aktivno tretirati pošto oni indirektno utječu na razvijanje kognitivne disfunkcije (Ahles i Saykin, 2002).

Farmakoloških terapija nema mnogo, no mogu uključivati psihostimulantne lijekove koji se najčešće koriste u liječenju Alzheimerove bolesti. To su metilfenidat i modafinil. Oba lijeka djeluju inhibitorno na dopaminski transpoter te tako imaju psihostimulativni učinak. Studije su pokazale da pozitivno djeluju na koncentraciju i pamćenje kod pacijenata koji su primali bilo koji od oba lijeka (Casella i sur., 2018).

Jedan od pristupa koji se proučavao je primjena eritropoetina. To je prirodni neuroprotektivni spoj, dokazano je da njegovom primjenom sprječavamo anemiju koja bi mogla biti uzrok kognitivne disfunkcije (O'Shaughnessy, 2002).

Ove terapije imaju manje dokaza, no predstavljaju dobar izbor dodatne terapije uz nefarmakološke mjere.

Svaki pacijent će imati kompleksnu i individualnu prezentaciju različitih kognitivnih nuspojava stoga je bitno biti u stalnoj komunikaciji kako bi se intervencije koje se primjenjuju mogle mijenjati ukoliko je to potrebno. Benefit od svih navedenih terapija je iznimno subjektivan te će svaki pacijent moći odlučiti za sebe koje opcije mu najviše odgovaraju i pomažu.

## 5. ZAKLJUČAK

Skoro svi pacijenti kojima je dijagnosticiran karcinom dojke iskustit će nuspojave kemoterapije kao što su umor, mučnina, povraćanje, ispadanje kose, mukozitis, dijareja, mijelosupresija, neuropatija, kognitivne promjene, debljanje, menopauza i srčana disfunkcija. Nuspojave variraju po intezitetu i trajanju, tako da mogu biti akutne, kronične, a ponekad i trajne. Postoje mjere kojima se navedene nuspojave mogu prevenirati, ublažiti ili liječiti. Suportivna terapija za zbrinjavanje nuspojava može se primjenjivati uz kemoterapiju kako bi se sanirale neugodne nuspojave. Ona uključuje bezreceptne lijekove, dodatke prehrani te nefarmakološke mjere. Bitan faktor je edukacija pacijenta uz konstantnu otvorenu konverzaciju o terapiji. Kada se svi navedeni pristupi koriste zajedno, sinergistički učinak će gotovo sigurno ublažiti nuspojave, a ponekad ih i izliječiti. Jasno je da je uloga ljekarnika u ovom kontekstu od rastuće važnosti. Suplementi i nefarmakološke mjere su intervencije koje će se uvijek primjenjivati zbog njihove dostupnosti, sigurnosti i jednostavnosti. Poznavanje svega navedenoga čini ljekarnike neprocjenjivom karikom u zdravstvenom sustavu jer pacijentu mogu na jasan način objasniti kako kroz primjenu lijekova i mjera poboljšati svoju kvalitetu života. Uz to ljekarnik je i najdostupniji zdravstveni radnik koji ima mogućnost kontinuirano pratiti suportivnu terapiju i njenu učinkovitost.

## 6. LITERATURA

Ahles TA, Saykin AJ. Breast Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction. *Clin Breast Cancer*, 2002; 3, S84-S90.

Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. Efficacy of Oral Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis Associated with Cancer Chemotherapy: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Curr Oncol*, 2021, 28(4), 2852-2867.

American Cancer Society. Lobular Carcinoma in Situ (LCIS).

<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/lobular-carcinoma-in-situ.html>, pristupljeno 13.6.2023.

Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med*, 2015, 13(1).

Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol*, 2011, 22(9), 1939-1947.

Bardwell WA, Ancoli-Israel S. Breast Cancer and Fatigue. *Sleep Med Clin*, 2008, 3(1), 61-71.

Barton D, Loprinzi C. Novel Approaches to Preventing Chemotherapy-Induced Cognitive Dysfunction in Breast Cancer: The Art of the Possible. *Clin Breast Cancer*, 2002, 3, S121-S127.

Beketić Orešković L, Šantek F. Karcinom dojke, multidisciplinarno liječenje. Medicinska naklada, Zagreb, 2019.

Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Letizia Mauro G. The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. *Biomed Res Int*, 2018, 2018, 1-10.

Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue. *Cancer*, 2012, 118(S8), 2261-2269.

Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, Nygren P, SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol*, 2001, 40(2-3), 253-81.

Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, De Lena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U. Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer. *N Engl J Med*, 1976, 294(8), 405-410.

Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, Kabourakis M, Fiero MH, Yip D, Boyle F, Price MA, Vardy JL. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2), 217-225.

Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000, 18(14), 2695-2701.

Burstein HJ, Winer EP. Primary Care for Survivors of Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2000, 343(15), 1086-1094.

Cancer.Net. Breast Cancer: Statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics>, pristupljeno 17.6.2023.

Cancer related hairloss International leadership and linkage. What is scalp cooling?. <https://www.scalpcooling.org/what-is-scalp-cooling>, pristupljeno 23.6.2023.

Cascella M, Di Napoli R, Carbone D, Cuomo GF, Bimonte S, Muzio MR. Chemotherapy-related cognitive impairment: mechanisms, clinical features and research perspectives. *Recenti Progressi Med*, 2018, 109(11), 523-530.

Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiol J*, 2010, 115(2), 155-162.

Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*, 2018, 472(5), 697-703.

Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 1993, 11(7), 1418-1429.

Dennis Albert Casciato, Territo MC. Manual of Clinical Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*, 2012, 379(9814), 432-444.

eviQ. Medical oncology: Breast, adjuvant/neoadjuvant. <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/breast/adjuvant-neoadjuvant>; pristupljeno 20.6.2023.

eviQ. Breast adjuvant CMF classical (CYCLOPHOSPHamide methotrexate fluorouracil). <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/breast/adjuvant-neoadjuvant/21-breast-adjuvant-cmf-classical-cyclophosphamide>,

eviQ. Breast adjuvant EC (epirubicin and CYCLOPHOSPHamide). <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/breast/adjuvant-neoadjuvant/4133-breast-adjuvant-ec-epirubicin-and-cyclophosp>

eviQ. Breast adjuvant PACLitaxel dose dense. <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/breast/adjuvant-neoadjuvant/160-breast-adjuvant-paclitaxel-dose-dense>

French Adjuvant Study Group. Benefit of a High-Dose Epirubicin Regimen in Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients With Poor Prognostic Factors: 5-Year Follow-Up Results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19(3), 602-611.

gelclair. Product. <https://www.gelclair.net>, pristupljeno 25.6.2023.

Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail Toxicity Induced by Cancer Chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*, 2009, 15(3), 143-155.

Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier - Health Science, 2021.

Hassan MS, Ansari J, Spooner D, Hussain SA. Chemotherapy for breast cancer (Review). *Oncol Rep*, 2010, 24(5), 1121-31.

Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Cooper MR, Hayes DF, Tkaczuk KH, Fleming G, Holland JF, Duggan DB, Carpenter JT, Frei E 3rd, Schilsky RL, Wood WC, Muss HB, Norton L. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6), 976-83.

Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL. American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18), 1941-67.

Ho M, Mackey J. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res*, 2014, 253.

J Bleiweiss I. Pathology of Breast Cancer. [Uptodate.com](https://www.uptodate.com), 2019.  
<https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer>

Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby RL, Sandbach J, Hyman WJ, Richards DA, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L, Mackey D, Riedel S, Muss H, Savin MA. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009, 27(8), 1177-83.

Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition. McGraw Hill Professional, 2017.

Kinsley K, Pritchett W. Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. *Clin J Oncol Nurs*, 2023, 2.

Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, Fung C, Janelins MC, Asare M, Lin PJ, Reddy PS, Giguere J, Berenberg J, Kesler SR, Mustian KM.



Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, 2018, 26(4), 1019-1028.

Komen MMC, Smorenburg CH, Hurk CJG, Nortier JWR. Factors Influencing the Effectiveness of Scalp Cooling in the Prevention of Chemotherapy-Induced Alopecia. *Oncologist*, 2013, 18(7), 885-891.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 2014, 120(10), 1453–61.

Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psychooncology*, 2008, 17(4), 317-328.

Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA, vanHaelst-Pisani C, Hammer AM, Rowland KM Jr, Law M, Windschitl HE, Kaur JS, Ellison N. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 1997, 15(3), 969-73.

Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(10), 955-960.

Mallon E. The Basic Pathology of Human Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol*, 2000, 5(2), 139-163.

McPherson K. ABC of breast diseases: Breast cancer---epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*, 2000, 321(7261), 624-628.

Merriam-Webster. Prodrug. <https://www.merriam-webster.com/dictionary/prodrug>, pristupljeno 15.6.2023.

Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Mansutti M, Piraccini BM, Sacco C, Puglisi F. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol*, 2003, 14(2), 333-7.

Molina JR, Barton DL, Loprinzi CL. Chemotherapy-Induced Ovarian Failure. *Drug Saf*, 2005, 28(5), 401-416.

Muhvić Urek M, Glažar I, Braut A, Pezelj-Ribarić S. Oralni mukozitis uzrokovan zračenjem – prikaz slučaja i postupka liječenja. *Med Flum*, 2015, 51 (2).

Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S, Holmes F, Abraham J, Lacouture M, Courtright J, Paxman R, Rude M, Hilsenbeck S, Osborne CK, Rimawi M. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017, 317(6), 596-605.

National Breast Cancer Foundation, Inc. Lobular Carcinoma In Situ (LCIS). <https://www.nationalbreastcancer.org/lobular-carcinoma-in-situ/>, pristupljeno 13.6.2023.

National Cancer Institute. What is Cancer? <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>, pristupljeno 28.5.2023.

Neal AJ, Hoskin PJ. *Clinical Oncology: Basic Principles and Practice*. Crc Press, 2009.

O'Shaughnessy JA. Effects of Epoetin Alfa on Cognitive Function, Mood, Asthenia, and Quality of Life in Women with Breast Cancer Undergoing Adjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer*, 2002, 3, S116-S120.

Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. *Breast Cancer*, 2022, 31-42.

Palesh O, Scheiber C, Kesler S, Mustian K, Koopman C, Schapira L. Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *Breast J*, 2017, 24(2), 167-175.

Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side Effects of Chemotherapy and Combined Chemohormonal Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2001, 2001(30), 135-142.

Penn Medicine. Breast Cancer Staging. <https://www.pennmedicine.org/cancer/types-of-cancer/breast-cancer/breast-cancer-staging#:~:text=What>, pristupljeno 13.6.2023.

Poole CJ, Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Grieve RJ, Spooner DA, Agrawal RK, Fernando IN, Brunt AM, O'Reilly SM, Crawford SM, Rea DW, Simmonds P, Mansi JL, Stanley A, Harvey P, McAdam K, Foster L, Leonard RC, Twelves CJ; NEAT Investigators and the SCTBG. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(18), 1851-62.

Rao KV, Faso A. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management. *Am Health Drug Benefits*, 2012, 5(4), 232-240.

Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015.

Salerno EA, Culakova E, Kleckner AS, Heckler CE, Lin PJ, Matthews CE, Conlin A, Weiselberg L, Mitchell J, Mustian KM, Janelins MC. Physical Activity Patterns and Relationships With Cognitive Function in Patients With Breast Cancer Before, During, and After Chemotherapy in a Prospective, Nationwide Study. *J Clin Oncol*, 2021, 39(29), 3283-3292.

Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 1999, 85(3), 640-650.

Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol*, 2010, 23, S60-S64.

Schwartz AL. Exercise and Weight Gain in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Cancer Pract*, 2000, 8(5), 231-237.

Shapiro CL, Recht A. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. Wood AJJ, *N Engl J Med*, 2001, 344(26), 1997-2008.

Shazly M. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV). *Egyptian Journal of Hematology and Bone Marrow Transplantation*. 2017, 4(4), 60-68.

Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, Martino S, Shapiro CL, Schneider CJ, Kimmick G, Burstein HJ, Norton L, Muss H, Hudis CA, Winer EP. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2014, 32(22), 2311-7.

Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 2006, 114(2), 75-90.

Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*, 2009, 45(12), 1015-1020.

Stubblefield MD, McNeely ML, Alfano CM, Mayer DK. A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer. *Cancer*, 2012, 118(S8), 2250-2260.

Szklener K, Szklener S, Michalski A, Źak K, Kuryło W, Rejdak K, Mańdziuk S. Dietary Supplements in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A New Hope?. *Nutrients*, 2022, 14(3), 625.

Šantek F, Bašić-Koretić M. Sustavno liječenje ranog raka dojke. MF Zagreb, rev. 2020.

Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*, 2007, 49(5), 330-352.

Tancini G, Bonadonna G, Pinuccia Valagussa, Marchini S, Veronesi U. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *N Engl J Med*. 1983, 1(1), 2-10.

Thiagarajah JR, Donowitz M, Verkman AS. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015 12(8) 446-457.

Tiong V, Rozita AM, Taib NA, Yip CH, Ng CH. Incidence of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer. *World J Surg*, 2014, 38(9), 2288-2296.

Whittlesea C, Hodson K. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 6th ed. Elsevier, 2019.

van Dam FSAM, Boogerd W, Schagen SB, Muller MJ, Droogleever Fortuyn ME, Wall E v.d., Rodenhuis S. Impairment of Cognitive Function in Women Receiving Adjuvant Treatment for High-Risk Breast Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(3), 210–8.

Vlada Republike Hrvatske. U Hrvatskoj smrtnost od raka dojke u padu za 25 posto. <https://vlada.gov.hr/vijesti/beros-u-hrvatskoj-smrtnost-od-raka-dojke-u-padu-za-25-posto/35132>, pristupljeno 13.6.2023.

Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2018, str. 89-113.

Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M., Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada, 2013.

Zhang M, Liu X, Li J, He L, Tripathy D. Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007.

Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. 2021, 13(17), 4287.

## **7. SAŽETAK/SUMMARY**

Adjuvantna kemoterapija u liječenju karcinoma dojke ima raznovrsne mehanizme djelovanja te ne djeluje isključivo na tumor nego i na ostale dijelove tijela što rezultira različitim nuspojavama. Neke od najčešćih su mučnina, povraćanje, proljev, umor, gubitak kose, kognitivne promjene, neuropatija itd. Navedene nuspojave smanjuju kvalitetu života, kompliciraju ili prekidaju liječenje te ponekad ugrožavaju život samog pacijenta. Napredovanjem moderne medicine nuspojave koje prate liječenje se većinom mogu ublažiti nefarmakološkim mjerama, dodacima prehrani ili lijekovima. Uloga ljekarnika u zbrinjavanju onkoloških pacijenta postaje sve važnija. Ljekarnici su zdravstveni stručnjaci koji pacijentima mogu predložiti razne strategije ublažavanja nuspojava i odgovarajuću terapiju s ciljem poboljšanja njihove kvalitete života, lakšeg nastavka liječenja i posljedičnog smanjenja troškova u zdravstvu.

Adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer has diverse mechanisms of action and does not only affect the tumor but also other parts of the body, resulting in various side effects. Some of the most common side effects include nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, hair loss, cognitive changes, neuropathy, etc. These side effects reduce the quality of life, complicate or interrupt treatment, and sometimes jeopardize the patient's life. With the advancement of modern medicine, the side effects associated with treatment can mostly be alleviated through non-pharmacological measures, dietary supplements, or medications. The role of pharmacists is becoming increasingly important concerning oncology patients. With their knowledge, pharmacists can suggest strategies for mitigating side effects and provide appropriate therapy to improve their quality of life, facilitate the continuation of treatment, and simultaneously reduce healthcare costs.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### AKUTNE I KRONIČNE NUSPOJAVE KEMOTERAPIJE I TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI ZBRINJAVANJA ISTIH U PACIJENTICA KOJE SU PREBOLJELE RANI RAK DOJKE

**Marija Tomas**

#### SAŽETAK

Adjuvantna kemoterapija u liječenju karcinoma dojke ima raznovrsne mehanizme djelovanja te ne djeluje isključivo na tumor nego i na ostale dijelove tijela što rezultira različitim nuspojavama. Neke od najčešćih su mučnina, povraćanje, proljev, umor, gubitak kose, kognitivne promjene, neuropatija itd. Navedene nuspojave smanjuju kvalitetu života, kompliciraju ili prekidaju liječenje te ponekad ugrožavaju život samog pacijenta. Napredovanjem moderne medicine nuspojave koje prate liječenje se većinom mogu ublažiti nefarmakološkim mjerama, dodacima prehrani ili lijekovima. Uloga ljekarnika u zbrinjavanju onkoloških pacijenta postaje sve važnija. Ljekarnici su zdravstveni stručnjaci koji pacijentima mogu predložiti razne strategije ublažavanja nuspojava i odgovarajuću terapiju s ciljem poboljšanja njihove kvalitete života, lakšeg nastavka liječenja i posljedičnog smanjenja troškova u zdravstvu.

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

Rad sadrži: 65 stranica, 5 tablica i 87 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Rak dojke, kemoterapija raka dojke, nuspojave kemoterapije, akutne nuspojave, kronične nuspojave

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.  
**Doc. dr. sc. Tajana Silovski**, *vanjski suradnik* 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  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### ACUTE AND CHRONIC SIDE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY AND THERAPEUTIC OPTIONS FOR THEIR MANAGEMENT IN PATIENTS WHO SURVIVED EARLY BREAST CANCER

**Marija Tomas**

#### SUMMARY

Adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer has diverse mechanisms of action and does not only affect the tumor but also other parts of the body, resulting in various side effects. Some of the most common side effects include nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, hair loss, cognitive changes, neuropathy, etc. These side effects reduce the quality of life, complicate or interrupt treatment, and sometimes jeopardize the patient's life. With the advancement of modern medicine, the side effects associated with treatment can mostly be alleviated through non-pharmacological measures, dietary supplements, or medications. The role of pharmacists is becoming increasingly important concerning oncology patients. With their knowledge, pharmacists can suggest strategies for mitigating side effects and provide appropriate therapy to improve their quality of life, facilitate the continuation of treatment, and simultaneously reduce healthcare costs.

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

Thesis includes: 65 pages, 5 tables and 87 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Breast cancer, breast cancer chemotherapy, chemotherapy side effects, acute side effects, chronic side effects

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.