

Utjecaj terapije inhibitora CDK4 na kvalitetu života i osjećaj palpitacija u bolesnica s metastatskim rakom dojke

Glas, Ana Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:119450>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Magdalena Glas

**Utjecaj terapije inhibitora CDK4 na kvalitetu života
i osjećaj palpitacija u bolesnica s metastatskim
rakom dojke
DIPLOMSKI RAD**



Zagreb 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof. dr. sc. Diane Delić-Brkljačić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

POPIS KRATICA

ABC	–	uznapredovali karcinom dojke (engl. <i>advanced breast cancer</i>)
ACE	–	angiotenzin konvertirajući enzim
AI	–	aromatazni inhibitor
BB	–	beta blokator
BMI	–	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i>)
BRCA 1	–	engl. <i>BReast Cancer gene 1</i>
BRCA 2	–	engl. <i>BReast Cancer gene 2</i>
CDK	–	o ciklinu ovisna kinaza (engl. <i>cyclin dependet kinase</i>)
CES-D-10	–	engl. <i>The Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i>
CI	–	interval pouzdanosti engl. <i>confidence interval</i>
CLQTS	–	sindrom kongenitalno dugog QT (engl. <i>congenital long QT sindrome</i>)
Cmax	–	maksimalna koncentracija u serumu (engl. <i>maximum serum concentration</i>)
CREC	–	<i>Cardiac Rewiew and Evaluation Committee responsible for supervising trastuzumab</i>
DNA	–	deoksiribonukleinska kiselina
EFLV	–	ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
EGFR	–	receptor za epidermalni faktor rasta
EKG	–	elektrokardiogram
EORTC	–	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D	–	EuroQOL u 5 dimenzija

EQ-VAS	– EuroQOL vizualno analogna skala
ER	– estrogenski receptori
ESO-ESMO	– <i>European School of Oncology - European Society for Medical Oncology</i>
FACT- G	– <i>Functional Assessment of Cancer Therapy Scale – General</i>
FACT- B	– <i>Functional Assessment of Cancer Therapy Scale – Breast</i>
GLS	– engl. <i>Global Longitudinal Strain</i>
HDAC	– histonske deacetilaze
HER2	– humani epidermalni čimbenik rasta 2 (engl. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	– engl. <i>hazard ratio</i>
IC50	– engl. <i>half maximal inhibitory concentration</i>
KKS	– kompletna krvna slika
KV	– kardiovaskularni
LHRH	– agonisti hormona koji stimulira luteinizirajući hormon (engl. <i>luteinising hormone releasing hormone</i>)
LV	– lijevi ventrikul
MBC	– metastatski rak dojke (engl. <i>metastatic breast cancer</i>)
MCL	– engl. <i>mantle cell lymphoma</i>
PFS	– vrijeme bez progresije bolesti (engl. <i>progression free survival</i>)
PR	– progesteronski receptori
pRB	– retinoblastom protein
sl	– slično
QLQ	– kvaliteta života (engl. <i>quality of life</i>)

- QTc – korigirani QT interval (engl. *Corrected QT Interval*)
- SAD – Sjedinjene Američke Države
- SERD – engl. *selective estrogen receptor degrader*
- SF-12 – engl. *12-item Short Form Survey*
- TdP – *Torsades de pointes*
- TNBC – engl. *triple-negative breast cancer*
- VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*)
- VF – ventrikularna fibrilacija
- VT – ventirkularna tahikardija

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. KARCINOM DOJKE	2
2.1. Epidemiologija	2
2.2. Čimbenici rizika	2
2.3. Geni povezani s karcinomom dojke.....	3
2.4. Etiopatogeneza	3
2.5. Karakteristike i podjela	4
2.6. Principi liječenja uznapredovanog karcinoma dojke	5
3. KINAZE OVISNE O CIKLINU 4 I CDK 4 INHIBITORI.....	7
3.1. Mehanizam djelovanja kinaza ovisnih o ciklinu 4	7
3.2. CDK 4 inhibitori	8
3.3. Nuspojave CDK 4 inhibitora	9
4. PALPITACIJE	10
4.1. Definicija i uzroci palpitacija.....	10
4.2. Dijagnostička obrada	10
4.3. QT interval.....	11
4.4. Produljenje QT intervala	12
4.5. Torsades de pointes.....	15
5. KVALITETA ŽIVOTA	16
5.1. FACT – G I FACT – B UPITNIK	16
5.2. EQ – 5D.....	17
5.3. EORTC QLQ – C30 i QLQ – BR23	17
6. KARDIOTOKSIČNOST.....	19
6.1. Definicija i podjela kardiotoksičnosti	19
6.2. Čimbenici rizika za razvoj kardiotoksičnosti.....	20
6.3. Praćenje bolesnika koji se liječe potencijalno kardiotoksičnom terapijom	21
6.4. Prevencija kardiotoksičnosti	21
6.5. Liječenje kardiotoksičnosti.....	21
7. KARDIOTOKSIČNOST U PACIJENTICA LIJEČENIH CDK 4 INHIBITORIMA.....	23
7.1. Kardiotoksičnost ribocikliba i palbocikliba.....	23
8. KVALITETA ŽIVOTA PACIJENTICA LIJEČENIH CDK 4 INHIBITORIMA	25
8.1. PALOMA-2 studija.....	25

8.2. PALOMA-3 studija.....	26
8.3. Podaci iz kliničke prakse	26
9. ZAKLJUČAK.....	28
10. ZAHVALA	29
11. LITERATURA	30
12. ŽIVOTOPIS	36

I. Sažetak

Utjecaj terapije CDK4 inhibitora na kvalitetu života i osjećaj palpitacija u bolesnica s metastatskim rakom dojke

Autor: Ana Magdalena Glas

Karcinom dojke jedna je od najčešćih malignih bolesti koja pogađa brojne žene diljem svijeta. U slučaju uznapredovanog ER+, PR+/ HER 2- karcinoma dojke prva linija terapije je CDK 4 inhibitor u kombinaciji s endokrinom terapijom. Endokrini terapija je standardni protokol liječenja već dugi niz godina, te su poznati mehanizam djelovanja i moguće nuspojave. S druge strane, lijekovi palbociklib, ribociklib i abemaciclib su tek nedavno odobreni za kliničku praksu.

Uz češće zabilježene nuspojave CDK 4 inhibitora kao što su mučnina, gubitak apetita, povraćanje, umor, anemija, neutropenija i sl. sve učestalija nuspojava liječenja karcinoma dojke je i kardiotsičnost. Kardiotsičnost negativno djeluje na KV prognozu i ograničava terapijske mogućnosti onkološkog liječenja. Produljenje QT intervala posebno je povezano s ribociklibom te je ovisno o primljenoj dozi i može uzrokovati smrtonosnu aritmiju torsades de pointes. Aritmija se može klinički očitovati neugodnim osjećajem rada srca, odnosno palpitacijama. Pravovremeno prepoznavanje i liječenje kardiotsičnosti poboljšava prognozu i kvalitetu života. Druge nuspojave su također bitan faktor koji utječe na kvalitetu života. PALOMA – 2 i – 3 studija te podaci iz kliničkog života su pokazali da je skala boli niža u pacijentica koje su u terapiji imale CDK 4 inhibitor s endokrinom terapijom u odnosu na endokrino liječenje uz placebo. Nadalje, pacijentice su za vrijeme terapije CDK 4 inhibitorom svoju kvalitetu života opisivale kao dobru i zadovoljavajuću.

CDK4 inhibitori ispitani su u raznim studijama i uočeno je da produljuju vrijeme bez progresije bolesti. Jednako važno ako ne i važnije od toga je činjenica da se ovi lijekovi dobro podnose te da pacijenti imaju održanu kvalitetu života. Utjecaj CDK 4 inhibitora na produljenje QT intervala i osjećaj palpitacija te mehanizam kojim djeluje na navedeno još se detaljno treba istražiti.

Ključne riječi: karcinom dojke, CDK 4 inhibitori, palpitacije, kvaliteta života

II. Summary

The effect of CDK 4 inhibitors on the quality of life and palpitations in patients with metastatic breast cancer

Author: Ana Magdalena Glas

Breast cancer is one of the most common malignancies affecting many women around the world. In the case of advanced ER+, PR+/- HER2- breast cancer, the first line of treatment is a CDK 4 inhibitor in combination with endocrine therapy. Endocrine therapy has been the standard protocol for many years, and the mechanism of action and side effects of these drugs are widely known. On the other hand, the drugs, palbociclib, ribociclib, and abemaciclib, have only recently been approved for clinical practice.

In addition to the more commonly reported CDK 4 inhibitors side effects such as nausea, loss of appetite, vomiting, fatigue, anaemia, neutropenia, etc., they also cause more severe side effects such as cardiotoxicity. Cardiotoxicity negatively affects the CV prognosis and limits the therapeutic possibilities of oncological treatment. QT prolongation is particularly associated with ribociclib and is dose-dependent and can cause fatal TdP. The arrhythmia may clinically manifest as palpitations, an uncomfortable feeling of heartbeat. Recognition and treatment of cardiotoxicity early on improves prognosis and quality of life. Other side effects are an important factor that further affects the quality of life. PALOMA - 2 and - 3 studies and real-world data showed that the pain scale was lower in patients treated with CDK 4 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine treatment with placebo. They also described their quality of life during CDK 4 inhibitor therapy as good and satisfactory.

In addition, CDK4 inhibitors have been studied in various studies and have been observed to prolong progression-free survival. Equally important, if not more important than this, is the fact that these drugs are well tolerated and that patients have a maintained quality of life. The influence of CDK 4 inhibitors on QT prolongation and the sensation of palpitations and the mechanism by which it acts on the above need to be further investigated.

Keywords: breast cancer, CDK 4 inhibitors, palpitations, quality of life

1. UVOD

Karcinom dojke najčešće je sjelo malignog karcinoma kod žena u svijetu kao i u Hrvatskoj, te je stoga veliki javnozdravstveni problem. Kod odabira prikladne terapije odlučujući faktor su imunohistokemijska obilježja tumora i proširenost bolesti (1). Najčešći podtip karcinoma je tumor sa pozitivnim estrogenskim (ER+) i progesteronskim (PR+) receptorima te negativnim receptorima za humani epidermalni faktora rasta 2 (HER2 -, engl. *human epidermal growth factor 2*) koji čini čak 70% svih tumora dojke. (2). Liječenje ER+, PR+/ HER2- uznapredovanog karcinoma (ABC, engl. *advanced breast cancer*) provodi se sustavnom terapijom. Osnova liječenja je endokrina terapija, a u novije vrijeme su pronađene i druge terapijske opcije koje djeluju inhibirajući kinaze ovisne o ciklinu 4 i 6 (CDK 4/6) (3). Kao i kod svih lijekova, postoji mogućnost razvoja nuspojava na CDK 4 inhibitore. Neke se javljaju češće poput mučnine, povraćanja, umora i neutropenije, a druge su rijetke kao što su teški pneumonitis ili intersticijska bolest pluća, produljenje QT intervala i druge (4). U ovom radu pretraživanjem interneta i PubMed-a istražene su dosad zabilježene nuspojave pri liječenju metastatskog karcinoma dojke CDK 4 inhibitorima s posebnim naglaskom na osjećaj palpitacija i dojam kvalitete života.

2. KARCINOM DOJKE

Karcinom dojke je jedan od tri najčešća karcinoma u svijetu, a najčešće je sijelo malignog tumora kod žena te je i jedan od najčešćih uzroka smrti u žena. Zbog toga su veliki napori uloženi u što raniju dijagnostiku brojnim preventivnim mamografskim pregledima te su i razna istraživanja provedena s ciljem što boljeg liječenja (5).

2.1. Epidemiologija

U svijetu je tijekom 2020. godine novo dijagnosticirano 2.3 milijuna slučajeva karcinoma dojke što čini 24,5% svih novih slučajeva malignih bolesti među ženama. Na kraju 2020. petogodišnja je prevalencija iznosila 7 milijuna slučajeva, odnosno 201 slučaj na 100 000 žena. Iste godine je od karcinoma dojke preminulo 685 000 žena što obuhvaća 15,5% svih smrti od malignih bolesti u žena (1).

U Hrvatskoj je trend obolijevanja od karcinoma dojke jednak kao u svijetu. 2018. godine novooboljelo je 2845 žena što čini 24% novih slučajeva tumora u žena. Smatra se da od karcinoma dojke u Hrvatskoj oboli čak svaka jedanaesta žena, a očekuje se i daljnji trend porasta oboljelih (6). Mortalitet od raka dojke je 2018. godine u Hrvatskoj iznosio 789 i bio je drugi najčešći uzrok smrtnosti od malignih bolesti u žena iza raka traheje, bronha i pluća. U posljednjih 25 godina u Hrvatskoj se bilježi porast dobno-standardizirane incidencije raka dojke, a stopa mortaliteta je stabilna (7).

2.2. Čimbenici rizika

Provedena su brojna istraživanja te su otkriveni mnogi okolišni i genetski faktori koji su povezani s većom učestalosti nastanka karcinoma dojke. Genetski čimbenici koji su povezani s češćim nastankom karcinoma dojke su dob iznad 40 godina, rasa, pozitivna obiteljska anamneza na karcinom dojke u majke ili sestre te karakteristike same dojke, dok se okolišnim čimbenicima koji povećavaju rizik smatraju povećana konzumacija alkohola, pušenje, tjelesna neaktivnost, prehrambene navike i pretilost. Ranija menarha, kasnija menopauza, starija dob pri prvoj trudnoći koja je završila porođajem i manji broj trudnoća mogu povećati rizik nastanka karcinoma dojke utječući na razine spolnih hormona (8)(9)(2).

2.3. Geni povezani s karcinomom dojke

U inicijaciji i progresiji karcinoma dojke identificirani su brojni onkogeni koji su mutirani ili abnormalno amplificirani. Najpoznatija je mutacija BRCA 1 i 2 tumor supresora. Navedene mutacije se nasljeđuju autosomno dominantno te su povezane s 20-25% nasljednih karcinoma dojke i 5-10% svih karcinoma dojke. Na dugom kraku kromosoma 17 nalazi se gen za važan onkogen karcinoma dojke, HER2. HER2 gen aktiviran je amplifikacijom te promjenom uređenja gena i kodira za HER2 protein. HER2 protein spada u skupinu epidermalnih faktora rasta (EGFR, engl. *epidermal growth factor receptor*) s tirozin kinaznom aktivnosti te formira heterodimere sa drugim ligandima poput HER3 i HER4 pri čemu se aktivira silazni signalni put. Prevelika aktivnost HER2, prisutna u 20% karcinoma dojke, povećava broj tumorskih stanica PTEN/Akt/mTORC1 signaliziranjem i indicira lošiji klinički ishod. U više od 30% slučajeva inflamatornog karcinoma dojke, veoma agresivnog podtipa karcinoma dojke, nalazi se pretjerana ekspresija EGFR što je također povezano s lošijom prognozom. U više od pola slučajeva trostruko negativnog karcinoma dojke (TNBC, engl. *triple-negative breast cancer*) se isto nalazi pretjerana ekspresija EGFR. Ostali geni povezani s karcinomom dojke su c-Myc, H-ras, K-ras i N-ras (2).

2.4. Etiopatogeneza

U inicijaciji i progresiji tumora ključnu ulogu igraju mikrookolišni uvjeti. Ti uvjeti su pod utjecajem makrofaga i strome dojke. Makrofazi mogu generirati mutageni inflamatorni mikrookoliš što potiče angiogenezu i omogućuje tumorskim stanicama da izbjegnu imunološki sustav. Također su zapažene epigenetske modifikacije u vidu metilacije DNA u mikrookolišu tumora koje potom potiču karcinogenezu. Konstantnom stimulacijom karcinogenih faktora, duktalna hiperproliferacija, koja je uglavnom početni izvor za tumor dojke, se razvija u benigni tumor ili karcinom. Postoje dvije teorije o inicijaciji i progresiji tumora dojke: stohastička teorija i teorija o tumorskoj matičnoj stanici. Teorija o tumorskoj matičnoj stanici sugerira da su svi podtipovi tumora podrijetlom iz iste matične ili progenitorne stanice. Naknadne genetičke i epigenetičke mutacije će dovesti do različitih fenotipova tumora. Stohastička teorija predlaže da je svaki tip tumora porijeklom iz jednog tipa stanica, npr. progenitorne, diferencirane ili matične stanice. Svaka od navedenih stanica dojke akumulira razne mutacije te kad

se dovoljna količina mutacija akumulira, stanica se transformira u tumorsku. Za obje teorije postoji mnogo podataka koji ih potkrepljuju, ali ni jedna ne može u potpunosti objasniti podrijetlo karcinoma dojke (2).

2.5. Karakteristike i podjela

Karakteristike karcinoma dojke određuju osjetljivost tumora na određenu terapiju. Standardni postupak tijekom dijagnostičke obrade tumora je imunohistokemijska analiza. Ona daje uvid u ekspresiju estrogenskih i progesteronskih receptora te receptora za humani epidermalni čimbenik rasta 2. Najčešći tip je ER+, PR+/ HER2 - karcinom koji čini 70% svih tumora dojke. Endokrino osjetljivi karcinomi imaju nuklearne estrogenske i / ili progesteronske receptore u tumorskim stanicama. ER ima dvije funkcionalne domene koje reguliraju transkripcijsku aktivnost: AF1 i AF2. AF1 na N-terminalnom kraju djeluje neovisno o estrogenu preko fosforilacije, dok je AF2 lociran u ligand vezujućoj domeni i nužan mu je estrogen za aktivaciju. Estrogen ili progesteron djeluju kao ligandi te se vežu za istoimeni receptor i aktiviraju signalnu kaskadu koja rezultira propagacijom karcinoma dojke (10). HER2 negativni karcinomi su povezani s boljom prognozom jer nemaju HER2 gen u uvećanom broju. Prisustvo HER2 gena u prevelikom broju kopija u tumorskim stanicama dovodi do prevelike proizvodnje HER2 proteina koji sudjeluje u regulaciji rasta stanica i proliferacije (11).

Uz imunohistokemijska obilježja, bitan čimbenik koji određuje liječenje je uznapređovalost bolesti. Rani karcinom dojke je tumor koji nije zahvatio aksilarne limfne čvorove te se nije proširio izvan dojke. Navedene pacijentice liječit će se primarno kirurški s ili bez neoadjuvantne terapije. Lokalno uznapređovali karcinom dojke je tumor koji se proširio u obližnje aksilarne limfne čvorove, a metastatski karcinom (mBC, engl. *metastatic breast cancer*) je tumor u kojemu postoje metastaze u udaljenim organima. Uznapređovali karcinom dojke je naziv koji obuhvaća lokalno uznapređovali inoperabilni karcinom dojke i metastatski karcinom dojke (12). Liječenje uznapređovalih karcinoma dojke prema 5. ESO-ESMO internacionalnim smjernicama provodi se sustavnom terapijom (3).

Molekularno se karcinomi dojke mogu klasificirati u 4 podtipa: luminalni A, luminalni B, sličan bazalnim stanicama i HER2 pojačan. Podtipovi se međusobno razlikuju ovisno o ekspresiji pojedinih gena i signalnih putova. Tako luminalni A tumori imaju visoku

izraženost epitelnih gena i jak signalni put estrogena, a luminalni B imaju manju izraženost epitelnih gena i nizak signalni put estrogena, dok im je razina gena za proliferaciju i HER2 povezanih gena veća. Tumori slični bazalnim stanicama imaju visoku izraženost bazalnih, epitelnih i gena za proliferaciju dok im je niska razina HER2 i ER povezanih gena. HER2 pojačan ima, kao što mu ime kaže, visoku izraženost gena povezanih s HER2, a nisku izraženost gena povezanih s ER. Svaki od navedenih podtipova tumora ima još dodatna specifična imunohistokemijska obilježja i češće prisutne mutacije (13).

2.6. Principi liječenja uznapredovanog karcinoma dojke

Standardna sustavna terapija koja se koristi u liječenju u prvoj ili drugoj liniji za pacijentice s de novo ili rekurentnim uznapredovanim ER+, PR+/ HER2- karcinomom dojke neovisno o endokrinoj rezistenciji karcinoma, su CDK 4 inhibitori u kombinaciji s endokrinom terapijom. Primarna endokrina rezistencija je definirana kao relaps bolesti tijekom prve dvije godine adjuvantne endokrine terapije ili progresija bolesti unutar prvih 6 mjeseci prve linije endokrinog liječenja uznapredovanog karcinoma dojke (engl. *advanced breast cancer*). Sekundarna endokrina rezistencija se definira kao povrat bolesti tijekom primanja adjuvantne endokrine terapije, ali nakon 2 godine liječenja ili povrat bolesti unutar 12 mjeseci od završetka endokrinog liječenja ili progresija bolesti 6 ili više mjeseci od početka endokrinog liječenja uznapredovanog karcinoma dojke. Endokrina terapija su fulvestrant ili aromatazni inhibitori kod postmenopauzalnih žena, dok se kod premenopauzalnih žena ili muškaraca uz navedeno dodaje još LHRH agonist (3).

Fulvestrant je kompetitivni antagonist ER čiji je afinitet jednak 89% afiniteta estradiola. On potpuno inhibira signalni put estrogena inducirajući konformacijsku promjenu ER čime blokira AF2 i AF1 transkripcijsku aktivnost. Kompleks kojeg fulvestrant stvori s ER je također nestabilan što rezultira ubrzanom degradacijom. Stoga fulvestrant uz to što djeluje kao kompetitivni antagonist, istovremeno selektivno degradira estrogenske receptore (SERD, engl. *selective estrogen receptor degrader*) što dovodi do sniženih razina ER receptora (10).

U žena koje su u menopauzi estradiol u najvećem udjelu nastaje pretvorbom u perifernim tkivima, a ne u jajnicima. Kod njih su niske razine aromataze u masnom

tkivu dovoljne za proizvodnju većeg udjela estrogena zbog čega postmenopauzalne razine estrogena često koreliraju s BMI ili udjelom masnog tkiva. Aromataza P450 je mikrosomalni protein koji koristi C19 androgene kao svoj supstrat. Iz androstendiona djelovanjem aromataze ukloni se C19 te se formira fenolski A prsten i nastaje estron (14). Iz estrona potom nastaje estradiol. Pokazalo se da smanjenje koncentracije estradiola ima pozitivan učinak u žena s rakom dojke te je to princip djelovanja aromataznih inhibitora (15).

LHRH agonisti su sintetički spojevi koji su biokemijski slični prirodnom LHRH. Njihovom primjenom dolazi do prolaznog porasta razine gonadotropina u krvi. Nakon 2 do 3 tjedna dolazi do inhibicije lučenja LHRH iz hipofize zbog desenzibilizacije i posljedičnog pada razine estrogena u krvi (16).

3. KINAZE OVISNE O CIKLINU 4 I CDK 4 INHIBITORI

3.1. Mehanizam djelovanja kinaza ovisnih o ciklinu 4

CDK su serin/treonin kinaze i tipično sadrže katalitičku domenu od 300 aminokiselina koja je neaktivna kad je nefosforilizirana i u monomernom obliku. Primaran mehanizam aktivacije CDK je spajanje s ciklinom. Ciklini su raznolika obitelj proteina koji variraju u veličini od 35 do 90 kDa. Najvažniji dio je ciklinska kutija koja se sastoji od 100 aminokiselina i ključna je za vezanje i aktivaciju CDK. No za potpunu aktivaciju većine CDK potrebna je i fosforilizacija pomoću CAK1 sačuvanog tirozinskog ostatka lociranog u T-omči. Aktivirani CDK reguliraju progresiju staničnog ciklusa, transkripciju i popravak DNA, a CDK 4 dio je te obitelji (17).

Stanica tijekom staničnog ciklusa, koji se sastoji od G1, S, G2 i M faze, prolazi kroz više kontrolnih točaka u kojima dolazi do provjere da li je stanica spremna ući u iduću fazu staničnog ciklusa. U tom procesu najvažniju ulogu imaju ciklini, kinaze ovisne o ciklinu (CDK) i inhibitori kinaza ovisnih o ciklinu. CDK 4 u kompleksu s D-tipom ciklina posreduju progresiju stanice kroz G1 fazu staničnog ciklusa u kojem se stanica priprema za sintezu DNA. Kompleks ciklin D1, CDK 4 i CDK 6 fosforiliziraju retinoblastomski protein (pRb) i njegove povezane proteine p107 i p130. pRb se veže za nekoliko staničnih proteina koji se fosforilizacijom pRb otpuštaju. Jedan od važnijih slobodnih proteina je transkripcijski faktor E2F1. Slobodan E2F1 aktivira transkripciju gena koji su potrebni za S fazu staničnog ciklusa. Prema nekim studijama pRb je povezan i s određenim histonskim deacetilazama (HDAC). Kompleks pRb-E2F1-HDAC se veže na promotore S faze staničnog ciklusa, a HDAC okružuje kromatin čime se oblikuje njegova zatvorena konformacija. Fosforilizacijom pRb putem CDK 4, disocira se HDAC, te se ne postiže hipoacetilizirani oblik kromatina koji stoga ostaje otvoren i dolazi do aktivacije transkripcije (17).

U brojnim tumorima su opisane genetičke alteracije koje su dovele do poremećene ekspresije ciklina D1. U B-staničnim limfomima, pogotovo MCL (engl. *mantle cell lymphoma*) zbog kromosomske translokacije t(11;14)(q13;q32) dolazi do konstitucijske pretjerane ekspresije ciklina D1 pod kontrolom aktivnog imunoglobulinskog lokusa. Translokacija t(6;14)(p21.1;q32.3) je zabilježena kod multiplog mijeloma i nekoliko podtipova zrelog B-staničnog limfoma uključujući gigantocelurani B stanični limfom.

Pretjerana ekspresija ciklina D1 zbog amplifikacije 11q13 lokusa je zabilježena u karcinomima glave, tumorima hipofize, ezofagealnom karcinomu skvamoznih stanica i karcinomu dojke (17). Hiperaktivnost CDK4/6 i ciklin D kompleksa najviše je proučavana u karcinomima dojke (18).

3.2. CDK 4 inhibitori

Zbog povezanosti sa staničnim ciklusom, CDK su brzo postali atraktivne mete liječenja. Prvi CDK inhibitori su bili neselektivni te su inhibirali brojne CDK (uključujući CDK1 i CDK7) što je rezultiralo širokim spektrom nuspojava (17). CDK 4 i 6 inhibitori su nova skupina visoko selektivnih, reverzibilnih inhibitora o ciklinu ovisnih kinaza 4 i 6 s većom efikasnosti, a manjom toksičnošću u odnosu na neselektivne inhibitore. Inhibitori CDK 4/6 smanjuju fosforilzaciju pRb i proliferaciju stanice blokadom progresije staničnog ciklusa iz G1 u S fazu u tumorskim stanicama (19). Osim toga moduliraju signalizaciju kinaza za mitozu i potiču imunogenost stanica tumora (20).

CDK 4 i 6 inhibitori koji su trenutno odobreni za liječenje uznapredovanog ER+, PR+/HER2- karcinoma dojke su palbociklib (Ibrance), ribociklib (Kisqali) i abemaciclib (Verzenio). Prvi odobreni za kliničku upotrebu je bio Ibrance na temelju PALOMA-1/TRIO-18 kliničke studije u veljači 2015. Studija je dokazala da je medijan PFS-a (engl. *progression-free survival*) pacijentica liječenih palbociklibom i letrozolom u prvoj liniji terapije bio 20.2 mjeseca u odnosu na 10.2 mjeseca kod pacijentica koje su dobivale samo letrozol kao inicijalnu terapiju (21). PALOMA-2 studija potvrdila je rezultate iz prethodne studije i u drugoj liniji terapije, a PALOMA-3 je pokazala produljenje PFS-a kombinacijom palbocikliba i fulvestranta na 9.2 mjeseca u odnosu na 3.8 mjeseca bez palbocikliba sa 58% manje progresije bolesti (HR 0.42; 95% CI: 0.32-0.56; $p < 0.001$) (21).

Kliničke studije MONALEESA su bile temelj odobravanja ribocikliba. MONALEESA-2 je 2016. godine dokazala da je ribociklib u kombinaciji s letrozolom poboljšao PFS pacijentica koje su primale tu kombinaciju za 9.3 mjeseca u odnosu na pacijentice koje su primale letrozol sa placeboom kao prvu liniju terapije (HR 0.568; 95% CI: 0.457 – 0.704). MONALEESA-3 je dokazala produljenje PFS-a s 12.8 na 20.5 mjeseca pri liječenju ribociklibom sa fulvestrantom u odnosu na monoterapiju fulvestrantom kod pacijentica sa metastatskim karcinomom dojke bez ili sa jednom prethodnom linijom

endokrine terapije. MONALEESA-7 je dokazala produljenje PFS-a za 10.3 mjeseca kod pacijentica liječenih ribociklibom i tamoksifenom/aromataznim inhibitorom (22).

Abemaciclib je zadnji odobren CDK 4 inhibitor u veljači 2018. godine. Odobrenje je temeljeno na MONARCH 3 randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom kliničkom istraživanju. PFS je kod pacijentica koje su primale abemaciclib u kombinaciji s letrozolom ili anastrozolom bio 28.2 mjeseca za razliku od pacijentica s placebom i letrozolom/anastrozolom kojima je PFS bio 14.8 mjeseci (23). Sva istraživanja su pokazala značajno produljenje PFS-a sa dobro toleriranim nuspojavama. Sva tri navedena lijeka imaju sličan profil djelovanja i učinkovitosti, ali sa specifičnim nuspojavama (24).

3.3. Nuspojave CDK 4 inhibitora

Moguće češće nuspojave zabilježene na uputi o lijeku palbocikliba su anemija, umor, mučnina, gubitak kose, proljev, povraćanje, slabost i smanjeni apetit, a rjeđe se javljaju teška neutropenija, teški pneumonitis/intersticijska bolest pluća, infekcije ili krvni ugrušci. Kod ribocikliba najčešće je zabilježena pojava mučnine, umora, proljeva, gubitka kose, stomatitisa, suhih usta, povraćanja, glavobolje, boli u leđima, smanjenog broja neutrofila i konstipacije, a rjeđe produljenje QT intervala koje je ovisno o koncentraciji, teški pneumonitis/intersticijska bolest pluća, teška pneumonija ili hepatobilijarna toksičnost (4). Nuspojave abemacicliba koje su često prijavljivane su proljev, umor, povraćanje, mučnina, smanjen tek, infekcije, neutropenija, anemija, povišene vrijednosti aminotransferaza i povišena vrijednost kreatinina (25).

Produljenje QT intervala je jedna od nuspojava koja se posebice veže uz ribociklib. Mehanizam koji dovodi do produljenja intervala još uvijek nije u potpunosti poznat iako je provedena nekolicina istraživanja s ciljem istraživanja tog mehanizma (44). Produljenje QT intervala klinički se može očitovati kao osjećaj palpitacija (27)(28).

4. PALPITACIJE

4.1. Definicija i uzroci palpitacija

Nacionalna medicinska knjižnica Sjedinjenih Američkih Država definira palpitacije kao senzaciju ili osjećaj u vratu, grlu ili prsnom košu. Pacijenti palpitacije opisuju kao neugodnu senzaciju lupanja vlastitog srca ili kao osjećaj da im srce preskače otkucaje. Prilikom palpitacija srčani ritam može biti normalan ili abnormalan. Palpitacije su uglavnom simptom benigne etiologije s normalnim srčanim ritmom. Javljaju se u anksioznosti, paničnim napadajima, stresu, strahu, prevelikom unosu kofeina, nikotina, kokaina ili drugih droga, pri vježbanju ili vrućici, te mnogim drugim stanjima (26).

Međutim palpitacije mogu biti uzrokovane nepravilnim srčanim ritmom koji je posljedica srčanih bolesti, prolapsa mitralne valvule, hiperkalemije, hipertireoze, hipoksije ili lijekova za liječenje astme, hipertenzije ili drugih srčanih bolesti (26). Sve srčane aritmije poput sinus tahikardije, atrijske fibrilacije, ventrikularne ekstrasistole ili ventrikularne tahikardije se mogu simptomatski ispoljavati kao osjećaj palpitacija. Palpitacijama bi se trebalo ozbiljnije pristupiti ako su praćene vrtoglavicama, presinkopama i sinkopama (27).

4.2. Dijagnostička obrada

Dijagnostička obrada palpitacija obuhvaća detaljnu anamnezu i fizikalni pregled nakon čega slijedi ciljana daljnja dijagnostička obrada. Osnovne laboratorijske pretrage obuhvaćaju KKS, ureju, serumski kreatinin, elektrolite i tiroidne hormone. Standardni 12-kanalni EKG je esencijalan kod pacijenata s palpitacijama. U EKG-u produljenje QT intervala može upućivati na polimorfnu ventrikularnu tahikardiju torsades de pointes ili re-entry tahikardiju zbog akcesornog puta. Ako se simptomi javljaju zbog nekog egzogenog okidača ili tijekom više dana preporučuje se napraviti 24-satni Holter EKG. U pacijenata sa sinkopom ili presinkopom te abnormalnim nalazom EKG-a, indiciran je test na nagibnom stolu (engl. *tilt-up test*). Transezofagealni ultrazvuk je koristan u prikazivanju strukturne srčane bolesti te je indiciran kod neupadljive anamneze, urednog fizikalnog pregleda i EKG-a ili kod pacijenata sa dodatnim kardiološkim simptomima ili prethodnom kardiološkom bolesti (28).

4.3. QT interval

QT interval je vrijeme od početka depolarizacije ventrikula pa sve do kraja repolarizacije oba ventrikula. Procjena duljine QT intervala je standardni postupak pri evaluaciji EKG-a. Za pravilnu evaluaciju duljine QT intervala potreban je odabir pravilnih EKG vodova (uglavnom glavni vod 2 ili V5 vod iako je zlatni standard prosjek trajanja QT intervala u svih 12 vodova), adekvatno manualno mjerenje QT intervala i korekcija izmjerenih vrijednosti ovisno o srčanom ritmu prema formuli ili usporedba s nomogramom. Naime duljina QT intervala ovisna je o srčanoj frekvenciji odnosno izmjerena duljina QT intervala podložna je korekciji ovisno o srčanom ritmu prema formuli. U slučaju tahikardije, QT interval se skraćuje, a kod bradikardije se produljuje. Najšire upotrebljavana formula za korekciju trajanja QT intervala je Bazettova formula (29).

$$QT_{cB} = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Slika 1. Bazettova formula za korekciju trajanja QT intervala ovisno o srčanoj frekvenciji. RR predstavlja vremensko trajanje između QRS kompleksa, odnosno RR interval. Modificirano prema Indraratna P, Tardo D, Delves M, Szirt R, Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. J Gen Intern Med; 2020;35(3):865–73.

Korigirana vrijednost QT intervala označava se kao QTc. U slučaju izostanka širokog QRS kompleksa koji se može susresti kod blokova grana, 99. percentila QTc je 470 ms za muškarce i 480 ms za žene. Opće je prihvaćeno da je trajanje QTc dulje od 500 ms rizični faktor za TdP (29).

U slučaju širokog QRS kompleksa kao što je to kod bloka grana, QT interval je najvjerojatnije produljen. Najjednostavnija formula za računanje korigiranog QT intervala u tom slučaju je Bogossian formula (29).

$$QT_c = QT - 0.5 \times (\text{trajanje QRS})$$

Slika 2. Bogossian formula za korekciju trajanja QT intervala ovisno o srčanoj frekvenciji u slučaju širokog QRS kompleksa. Modificirano prema Indraratna P, Tardo D, Delves M, Szirt R, Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. J Gen Intern Med; 2020;35(3):865–73.

Osim navedenih, za korekciju trajanja QT intervala može se koristiti i Friedricia formula. Prema toj formuli, u normalnom, odmarajućem srcu, duljina trajanja sistole na EKG-u je proporcionalna kubnom korijenu trajanja perioda pulsa. Vrijednosti QT intervala iznad 0.43 sekundi se tad smatraju produljenima (30).

$$QT = 8.22 \sqrt[3]{RR}$$

Slika 3. Friedricia formula za korekciju trajanja QT intervala ovisno o srčanoj frekvenciji. Modificirano prema Mike Cadogan; Fridericia Formula.

Najjednostavnija metoda interpretacije QT intervala je nomogram. Ima jednaku senzitivnost i specifičnost kao Bazettova formula, te je čak u zadnje dvije retrospektivne studije zabilježena manja učestalost lažno pozitivnih rezultata i nema potrebe za računanjem. Međutim nomogram nije naveden u glavnim smjernicama kao metoda određivanja korigiranog QT intervala zbog manjka prospektivnih studija o prediktivnoj vrijednosti (29).

Poteškoće koje se javljaju pri evaluaciji duljine QT intervala su nepravilne automatske procjene duljine QT intervala EKG uređajem, razne tehnike mjerenja duljine QT intervala i nedostatak univerzalno prihvaćene formule za korekciju trajanja QT intervala (29).

4.4. Produljenje QT intervala

Točna procjena duljine QT intervala te potom interpretacija uzroka produljenja i kliničkog značaja produljenja QT intervala zahtjevna je i za mnoge interniste i kardiologe. Nakon utvrđenog produljenja QT intervala, prvi korak je određivanje da li je zapaženo produljenje QT intervala urođeno ili stečeno. CLQTS (engl. *congenital long QT syndrome*) je kongenitalni sindrom u kojemu je identificirano 16 različitih genskih abnormalnosti koje dovode do abnormalne repolarizacije ventrikula s produljenjem QT intervala u EKG-u. Osim toga produljenje QT intervala može biti opaženo kod kardiomiopatija, ishemije miokarda, teške intrakranijske ozljede, abnormalnosti razina elektrolita i uzimanja raznih lijekova (29).

Snižene razine magnezija, kalcija ili kalija mogu uzrokovati ili potencirati QTc produljenje. Antipsihotici, antibiotici, antidepresivi, antiaritmiци i antiemetici mogu

uzrokovati produljen QT interval te je tada to uglavnom reverzibilna pojava koja sa smanjenjem doze ili promjenom terapije nestaje. Opisano je preko 250 lijekova koji mogu produljiti trajanje QT intervala. Rizik lijeka može biti uvjetan što znači da će do produljenja QT intervala doći samo u slučaju prisustva još jednog faktora ili lijeka koji produljuje QT interval ili vjerojatan rizik što znači da je povezanost sa produljenjem QT intervala dokazana, nije dokazan TdP. U tablici 1 navedeni su neki od lijekova koji su češće povezani s produljenjem QT intervala (29).

Tablica 1. Neki od češćih lijekova koji povećavaju rizik produljenja QT intervala. Tablica napravljena prema opisu iz Indraratna P, Tardo D, Delves M, Szirt R, Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. J Gen Intern Med [Internet]. 2020;35(3):865–73. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31654357>

GRUPA LIJEKOVA	SKUPINA	PREDSTAVNICI
Antibiotici	Makrolidi	Azitromicin, Klaritromicin, Eritromicin, Roksitromicin
	Kinoloni	Ciprofloksacin, Levofloksacin Moksifloksacin, Ofloksacin
Antifungici	Azoli	Svi
Antiemetici		Domperidon, Ondansetron Proklorperazin, Metoklopramid
Antihistaminici		Hidroksidin, Dimenhidrinat
Opioidi		Metadon
Antidepresivi	SSRI	Citalopram, Escitalopram
	Triciklički antidepresivi	Nekad su bili svi povezani, a od nedavno se ispituje povezanost
	SNRI	Venlafaksin
Antipsihotici	Tipični antipsihotici	Haloperidol
	Atipični antipsihotici	Iloperidon, Ziprasidon
Antiaritmici	β blokator	Amiodaron
		Sotalol
		Flekainid
		Prokainamid
		Disopiramid
Antineoplastici	Inhibitori tirozin kinaza	Arsenični tiroksid
		Nilotinib, Sunitinib
		Vemurafenib, Vandetanib
Anestetici	Inhalacijski anestetici	Izofluran, Sevofluran
		Desfluran

4.5. Torsades de pointes

Opasnost produljenja QT intervala leži u tome što može doći do torsades de pointes, oblika potencijalno životno ugrožavajuće polimorfne ventrikularne tahikardije (VT). Za pravilnu procjenu rizika za torsades de pointes potrebno je korigirano trajanje QT intervala (29). Uz trajanje QT intervala, faktori rizika koji potenciraju rizik od TdP su ženski spol, hipokalemija, interakcije lijekova, starija životna dob, genetska predispozicija, hipomagnezemija, popuštanje srca i bradikardija. TdP je uglavnom samoograničavajuća no opasnost leži u tome što je liječenje specifično, pa neprepoznavanje i krivo liječenje može dovesti do ventrikularne fibrilacije (VF) i sve do smrti. Simptomi koji su povezani s TdP su palpitacije, sinkopa, vrtoglavica ili omaglice te pacijentima s rizičnim čimbenicima bi se trebalo savjetovati hitno upućivanje u hitnu službu u slučaju navedenih simptoma (31).

5. KVALITETA ŽIVOTA

Kvaliteta života onkoloških pacijenata je postala predmet rasprave 90tih godina prošlog stoljeća. Kvaliteta života pacijenata se počela pratiti kao važan čimbenik u evaluaciji liječenja uz tradicionalne standarde kao što su toksičnost lijeka, preživljenje pacijenta i odgovor tumora na liječenje. Smatra se da je kvaliteta života subjektivna i multidimenzionalna te obuhvaća fizičko, psihološko, socijalno i duhovno blagostanje pojedinca. Postoje brojni upitnici koji su razvijeni za određivanje kvalitete života onkoloških pacijenata poput QLQ-C30 upitnika EORTC-a (European Organization for Research and Treatment of Cancer) i FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy Scale – General) (32). U PALOMA-2 istraživanju koristili su se upitnici: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast total (FACT - B), FACT –G te Dojka i EuroQOL u 5 dimenzija (engl. *Breast and EuroQOL 5 dimensions* (EQ-5D)) (33). U PALOMA – 3 istraživanju upitnik o kvaliteti života je bio EORTC QLQ – C30 i njegov modul za karcinom dojke QLQ – BR23 (34).

5.1. FACT – G I FACT – B UPITNIK

FACT – G je upitnik koji se sastoji do 27 pitanja i mjeri 4 domene kvalitete života: fizičko, socijalno, emocionalno i funkcionalno stanje. Na taj upitnik je potom nadodana sub-skala za karcinom dojke i nastao je FACT – B upitnik. Inicijalna validacija upitnika je provedena na 854 pacijenata i s 15 onkologa. Otvorenim intervjuima sa pacijentima koji su bolovali od karcinoma dojke, pluća i kolorektalnog karcinoma reduciralo se 38 generalnih podataka. Daljnja analiza bodovanja i navedenih 38 podataka na 545 pacijenata rezultirala je generalnim upitnikom od 27 pitanja. Koeficijenti pouzdanosti i valjanosti su bili iznimno visoki. Uz to je upitnik pokazao osjetljivost mijenjanja u vremenu. Svako pitanje se boduje od 1 do 5 te je za ispunjavanje upitnika potrebno 5 do 10 minuta. Pri ispunjavanju upitnika, pacijenti se prisjećaju podataka iz zadnjih 7 godina života (35).

FACT – B je upitnik koji se sastoji od 37 pitanja u 5 domena koje su fizičko, socijalno, emocionalno i funkcionalno stanje te sub-skala za karcinom dojke. Alfa koeficijent je visok ($\alpha=0.90$), a alfa vrijednost sub-skale je u rangu od 0.63 do 0.86. Dokazima je pokrijepljena test – re-test pouzdanost kao i konvergentna i divergentna valjanost. Za

ispunjavanje upitnika pacijenti moraju biti punoljetni, potrebno je do 10 do 15 minuta i svako pitanje se može ocijeniti od 1 do 5. Neka pitanja su obrnuto bodovana te se za evaluaciju rezultata mogu koristiti SAS/SPSS algoritmi (36).

5.2. EQ – 5D

EQ – 5D je obitelj upitnika koji se koriste širom svijeta u kliničkim istraživanjima i populacijskim studijama. Istraživanja su pokazala da su upitnici valjani, pouzdani i osjetljivi, jednostavni i brzi za korištenje te se mogu koristiti za široku populaciju i razne bolesti. EQ – 5D postoji u 3 verzije upitnika: EQ – 5D – 3L, EQ – 5D – 5L i EQ – 5D – Y (37).

EQ – 5D – 3L se koristi od 1990. i sastoji se od EQ – 5D pitanja i EQ vizualne analogne skale (EQ VAS). Pitanja ispituju 5 područja: mobilnost, brigu o sebi, svakodnevne aktivnosti, bol/ neugodu te anksioznost/ depresiju. Svaka dimenzija se sastoji od 3 nivoa: bez problema, neki problemi i ekstremni problemi. Pacijent je upućen da označi kućicu za tvrdnju koja vrijedi za njega u svakoj od 5 dimenzija. Konačan rezultat je kombinacija brojeva svake dimenzije koji označavaju kvalitetu života pacijenta. EQ VAS je vertikalna skala slika u kojima slika varira od najboljeg mogućeg zdravstvenog stanja do najgoreg mogućeg zdravstvenog stanja. VAS se može koristiti kao kvantitativna vrijednost koja reflektira pacijentov subjektivan dojam zdravlja (37).

EQ – 5D – 5L je uveden 2009. te je u odnosu na EQ – 5D – 3L poboljšana senzitivnost upitnika i reduciran je efekt stropa. Sastoji se od 5 razina: bez problema, blagi problemi, umjereni problemi, teški problemi i ekstremni problemi. Ponovno se boduje svaka dimenzija te kombinacijom nastaje peteroznamenkasti broj koji označuje zdravstveno stanje pacijenta. Prednost EQ – 5D – 5L je i u većoj jednostavnosti korištenja (37).

EQ – 5D – Y je upitnik namijenjen adolescentima i djeci (37).

5.3. EORTC QLQ – C30 i QLQ – BR23

EORTC QLQ – C30 je upitnik od 30 pitanja koji se sastoji od globalne sub-skale za kvalitetu života, 5 funkcionalnih sub-skala (fizičko, emocionalno, kognitivno, socialno i društveno funkcioniranje), 3 simptomске sub-skale (mučnina/povraćanje, bol i umor)

te 5 simptomskih skala o drugim simptomima povezanim s karcinomom (dispneja, gubitak apetita, poremećaj spavanja, konstipacija i proljev). Na pitanja o kvaliteti života se može odgovoriti od 1 do 7, dok ostale sub-skale imaju raspon odgovora od „Ne uopće“ do „Jako puno“. Veći rezultat kod pitanja o kvaliteti života znači i bolju kvalitetu života odnosno bolje funkcioniranje pacijenata. Kod pitanja o simptomima, veći rezultat je označava i teže simptome (34).

QLQ – BR23 je specifičan modul EORTC QLQ – C30 upitnika za karcinom dojke koji se sastoji od 23 pitanja. 4 su funkcionalne (vlastiti izgled, seksualno funkcioniranje, seksualno uživanje, perspektiva za budućnost) i 4 je simptomatskih sub-skala (sistemske nuspojave, simptomi dojke, simptomi ruke, uznemirenost zbog gubitka kose). Rezultati upitnika su se u PALOMA – 3 istraživanju pomoću algoritma preveli u skalu od 0 do 100 (34).

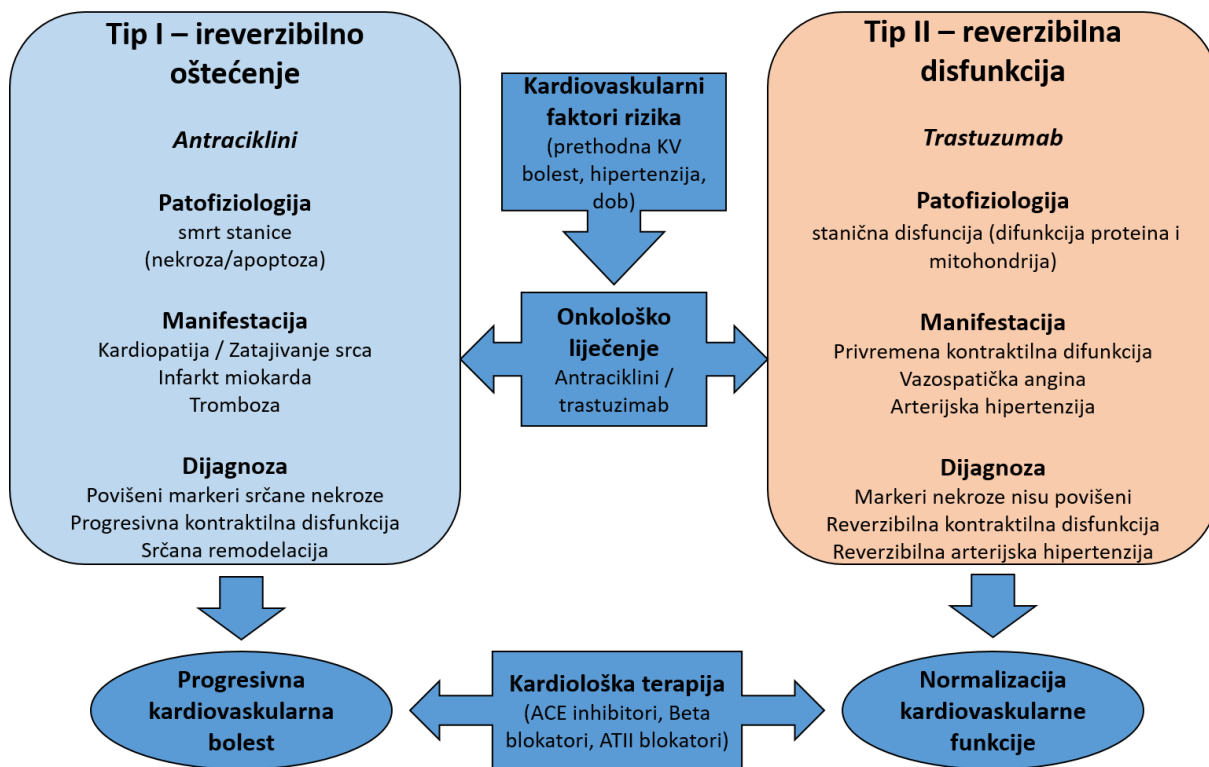
6. KARDIOTOKSIČNOST

Napredovanjem protokola liječenja karcinoma dojke i poboljšanjem preživljenja pacijentica sve češće dolazi do oštećenja drugih organa. Drugi vodeći uzrok dugoročnog pobola i smrtnosti među pacijenticama liječenih zbog karcinoma dojke jest upravo kardiotsičnost (38). Klinički se kardiotsičnost najčešće prezentira kao sistolička disfunkcija s ili bez dilatacije lijevog ventrikula. Razvoj kardiotsičnosti uvelike ograničava terapijske mogućnosti onkološkog liječenja i negativno utječe na kardiovaskularnu prognozu (39)(40).

6.1. Definicija i podjela kardiotsičnosti

Odbor za procjenu srčane funkcije odgovoran za nadzor kliničkih ispitivanja trastuzumaba (engl. *Cardiac Review and Evaluation Committee responsible for supervising trastuzumab* – CREC) definirao je kardiotsičnost kao jedno ili više od navedenog: smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (EFLV) veće od 15% bodova u odnosu na početnu vrijednost ili za 10% bodova ispod donje granice normalne bez simptoma i znakova zatajivanja srca; ili pojavu simptoma i/ili znakova s padom globalne EFLV ili zahvaćanjem samo intraventrikularnog septuma bez obzira na vrijednost EFLV (40). Ovakva definicija ne uključuje niz nuspojava uzrokovanih onkološkim liječenjem poput aritmija, promjena u EKG-u, ishemijskih događaja, hipertenzije, tromboze, perikarditisa i miokarditisa te sveobuhvatna ispravna definicija kardiotsičnosti još ne postoji (39)(40).

Dva su različita tipa kardiotsičnosti koji imaju različite mehanizme nastanka, kliničku prezentaciju i prognozu. Kardiotsičnost tipa 1 uzrokovana je najčešće antraciklinima te rezultira ireverzibilnim oštećenjem miocita ovisnom o kumulativnoj dozi. Kardiotsičnost tipa 2 najčešće dovodi do reverzibilne disfunkcije lijeve klijetke bez oštećenja miocita ometanjem molekularnih mehanizama ključnih za KV zdravlje. Navedeno uzrokuju uglavnom monoklonska protutijela ili inhibitori tirozin kinaze usmjereni na HER – 2 ili VEGF receptore poput trastuzumaba (41)(40)(38)(39).



Slika 4. Tipovi kardiotoksičnosti, modificirano iz Suter TM i Ewer S, Eur Heart J 2013; 34(15): 1102-1111 Preuzeto iz Kardiološke nuspojave u liječenju raka dojke – kako ih izbjeći, prepoznati, zbrinuti; ID Gabrić uz usmenu dozvolu ID Gabrić.

6.2. Čimbenici rizika za razvoj kardiotoksičnosti

Čimbenici rizika za razvoj kardiotoksičnosti su multifaktorski i možemo ih svrstati u dvije kategorije: čimbenici povezani s bolesnikom i čimbenici povezani s liječenjem. Neki od individualnih čimbenika rizika povezanih s pacijentom su: dob, spol, arterijska hipertenzija, dislipidemija, ranija bolest srčanih zalistaka, koronarna bolest, značajnije aritmije, smanjena ejectiveska frakcija te na koronarnu bolest ili kongestivno srčano zatajenje pozitivna obiteljska anamneza (38)(40). Čimbenici rizika povezani s liječenjem su primjena kemoterapije i radioterapije. Novije tehnike radioterapije su smanjile prevalenciju kardiotoksičnosti zbog zračenja. Kardiotoksičnost povezana s kemoterapijom ovisi o izboru kemoterapije, kumulativnoj i dnevnoj dozi kao i načinu primjene lijeka. Uz to dulje vrijeme između kraja ciklusa kemoterapije i početka drugog ciklusa povećava vrijeme oporavka srčanih stanica i smanjuje rizik kardiotoksičnosti

(39)(40). Kardiotoksičnost se može očitovati prije ili odmah nakon liječenja, ali i dulje vrijeme od završetka terapije (38)(39)(40).

6.3. Praćenje bolesnika koji se liječe potencijalno kardiotoksičnom terapijom

U svih bolesnika kojim se planira uvesti u terapiju potencijalno kardiotoksičan lijek potrebno je učiniti detaljnu KV procjenu. Unatoč tome što će se u malom broju pacijentica razviti KV nuspojave, svim pacijenticama prije početka i tijekom liječenja potrebno je učiniti EKG i kardiološki pregled. Bilo kakve promjene EKG-a poput tahikardije u mirovanju, promjena ST segmenta, smetnja provođenja, produljenja QT intervala ili aritmija mogu ukazati na potencijalnu kardiotoksičnost. Preporuka je da se prije početka liječenja, u 3-mjesečnim intervalima tijekom i nakon liječenja načini ehokardiografija koja je osnovna dijagnostička metoda za procjenu funkcije LV. Za procjenu se koristi dvodimenzijaska (Simsonova) metoda, a ukoliko je nedostupna može i 3D ehokardiografija. Posebno korisna je procjena globalne uzdužne sistoličke deformacije (engl. *Global Longitudinal Strain* - GLS) jer je rani znak sistoličke disfunkcije smanjenje za 15% (39)(40).

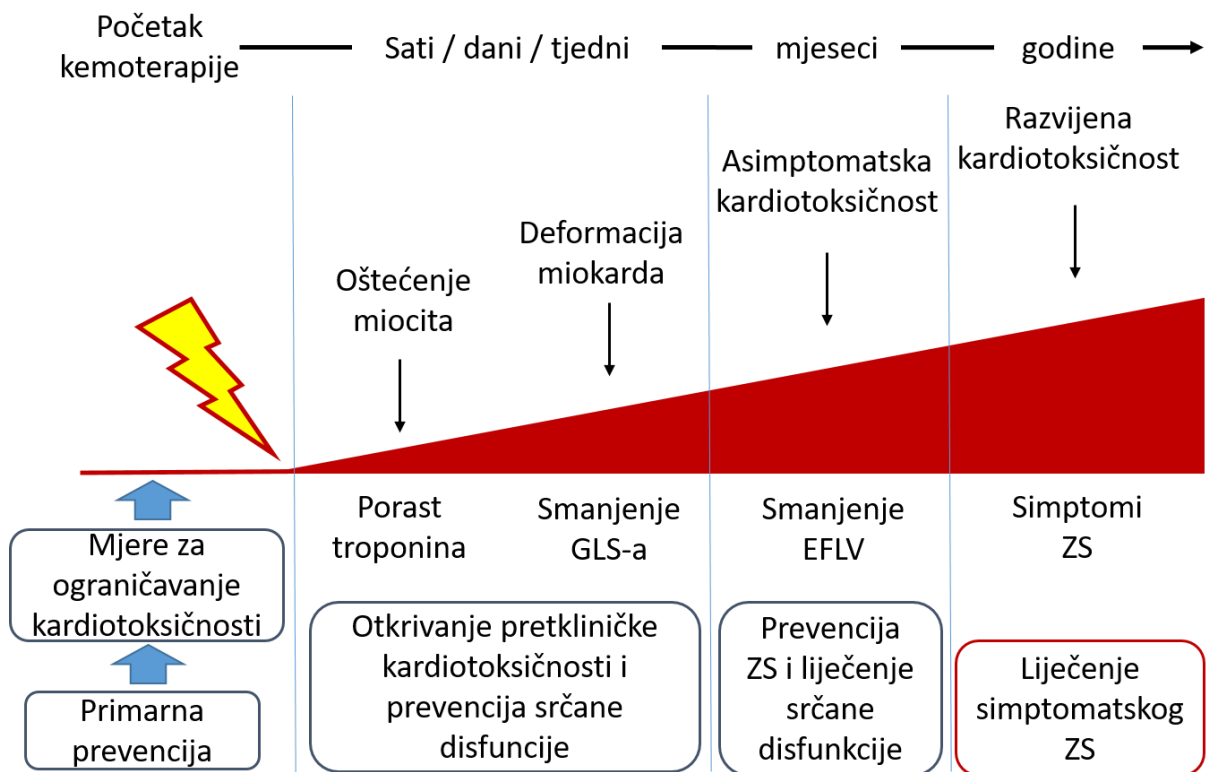
6.4. Prevencija kardiotoksičnosti

Naglasak u prevenciji kardiotoksičnosti je na korekciji rizičnih faktora i nefarmakološki pristup. Maksimalno treba korigirati hipertenziju, dislipidemiju, tjelesnu težinu i pušenje (39)(40).

6.5. Liječenje kardiotoksičnosti

Prekidanje onkološke terapije i liječenje kardiotoksičnosti je zasnovano za svaku pacijenticu individualno te ovisi o pojavi simptoma. Prva linija liječenja pri utvrđenoj kardiotoksičnosti je prekid terapije te sprječavanje izlaganju drugim agensima koji bi potencirali kardiotoksičnost. Ako se ehokardiografski nađu dokazi o sistoličkoj disfunkciji LV, a bolesnik nije hipotenzivan, kreće se s administracijom ACE inhibitora i BB koji su presudni za revitalizaciju srca u subkliničkoj fazi kardiotoksičnosti. Ako bolesnica ne podnosi ACE inhibitore oni se mogu zamijeniti s blokatorima

angiotenzinskih receptora. Vjerojatnost oporavka srčane funkcije je veća, što se liječenje ranije započne (40)(42). U bolesnika sa kliničkim dokazima volumnog opterećenja potrebno je uvesti diuretik, a aritmije treba liječiti odgovarajućim antiaritmicima (39)(40).



Slika 5. Tijek tipa I kardiotoksičnosti uzrokovane najčešće antraciklinima, modificirano iz Cardinale i sur, 2006.g Preuzeto iz Kardiološke nuspojave u liječenju raka dojke – kako ih izbjeći, prepoznati, zbrinuti; ID Gabrić uz usmenu dozvolu ID Gabrić.

7. KARDIOTOKSIČNOST U PACIJENTICA LIJEČENIH CDK 4 INHIBITORIMA

Kardiovaskularne nuspojave onkoloških lijekova za maligne karcinome predmet su interesa brojnih kardiologa i onkologa. Primarni utjecaj onkološke terapije je na repolarizaciju ventrikula odnosno na trajanje QT intervala te posljedičnu opasnost od maligne aritmije. Zbog toga su brojna istraživanja provedena sa ciljem otkrivanja lijekova koji značajnije produljuju QT interval te za pravilno prepoznavanje i pravovremeno liječenje takvog stanja. Iako trajanje QT intervala samo po sebi nije savršen marker rizika za aritmiju, korigirano vrijeme trajanja QT intervala je faktor prema kojem se određuje rizik za razvoj potencijalno smrtonosne aritmije TdP koja se može očitovati osjećajem palpitacija (43).

Zabilježena učinkovitost palbocikliba i ribocikliba u kliničkoj praksi za liječenje metastatskog karcinoma dojke je podjednaka, međutim kardiološka toksičnost se razlikuje (44). Abemaciklib smo isključili iz rada jer je tek nedavno odobren za korištenje te iako je lijek siguran za korištenje, nema još dovoljno informacija u dostupnoj literaturi o njegovim kardiološkim nuspojavama.

7.1. Kardiotoksičnost ribocikliba i palbocikliba

Do sad su u literaturi zabilježene kardiološke nuspojave u pacijentica liječenih ribociklibom za razliku od pacijentica liječenih palbociklibom (44). Češće zabilježene nuspojave ribocikliba u 1. fazi nekliničke studije o toksičnosti ribocikliba bile su neutropenija (46% svih pacijentica u istraživanju), leukopenija (43%), mučnina (42%) i umor (45%). Zabilježena asimptomatska prolongacija QT intervala bila je ovisna o dozi, odnosno 9% pacijentica koje su primale 600mg ribocikliba na dan i 33% pacijentica koje su primale više od 600mg ribocikliba na dan su imale evidentirano produljenje QT intervala korigirano prema Frideriku (45). Trenutno još nije u potpunosti poznat mehanizam preko kojeg CDK 4 inhibitor ribociklib produljuje QT interval (46).

Radi otkrivanja načina kojim ribociklib produljuje QT interval, prilikom jednog istraživanja proučavali su gene čija ekspresija je povezana s QT prolongacijom i utjecajem ribocikliba i palbocikliba na ekspresiju tih gena. Uz to su proučavali IC50 i Cmax ribocikliba i palbocikliba koji bi bili povezani s produljenjem trajanja intervala.

Istraživanje je otkrilo da bi ribociklib, ali ne i palbociklib, mogao djelovati smanjujući ekspresiju KCNH2 gena koji kodira za kalijski kanal hERG i povećavajući ekspresiju SCN5A i SNTA1 koji kodiraju za natrijski kanal Nav1.5 i sinotrofin alfa1. Hipoteza je da alteracijom navedenih tri gena ribociklibom dolazi do modulacije natrijskih i kalijških kanala sa posljedično produljenim QT intervalom (44) .

Palbociklib u kombinaciji s letrozolom i njegov učinak na QTc je proučavan je kao dio substudije u 3. fazi PALOMA – 2 studije. Vremenski usklađen trostruki EKG je proveden 0, 2, 4, 6 i 8 sati dan prije početka liječenja i na 14. dan prvog ciklusa terapije. Dodatni EKG nalazi su skupljeni od svih pacijenata kao dio praćenja sigurnosti. Zabilježen QT interval je korigiran prema Frideriku, Bazettu i prema specifičnom korekcijskom faktoru studije. Od 666 pacijenta ukupno, 444 je primalo palbociklib i letrozol. Od svih 666 pacijenata, 125 ih je uključeno u substudiju o QT intervalu. Niti jedna pacijentica koja je primala letrozol i palbociklib od njih 77 u substudiji nije imala maksimalnu vrijednost trajanja QTc intervala od 480ms ili više. Gornja granica jednostranog 95% intervala pouzdanosti za srednju promjenu vrijednosti QT intervala u odnosu na vremenski podudarne vrijednosti prema svim korekcijama u svim vremenskim točkama prije terapije i pri stabilnoj vrijednosti Cmax pri uzastopnoj primjeni palbocikliba u dozi od 125mg je bila manje od 10 ms. Zaključak je da palbociklib u do sad zabilježenim istraživanjima nije doveo do produljenja QT intervala (47).

8. KVALITETA ŽIVOTA PACIJENTICA LIJEČENIH CDK 4 INHIBITORIMA

Kvaliteta života pacijenata je danas važan aspekt procjene koristi i rizika pri primjeni novih lijekova. Pri odobravanju palbocikliba i ribocikliba za kliničku upotrebu, provedena su istraživanja koja su proučavala kvalitetu života pacijentica koje su primale CDK 4 inhibitor u kombinaciji s endokrinom terapijom u odnosu na samu endokrinu terapiju (33). Opažanja o pacijenticama koje primaju CDK 4 inhibitor s endokrinom terapijom i njihovom kvalitetom života u odnosu na popratne nuspojave su još u tijeku (48).

8.1. PALOMA-2 studija

U 2018. godini objavljeno je PALOMA-2 istraživanje o pacijenticama s metastatskim rakom dojke u drugoj liniji liječenja s palbociklibom i letrozolom ili samo letrozolom u kojem su pacijentice izvještavale o svojoj kvaliteti života. Pacijentice su u skupine bile randomizirane na način 2:1, odnosno duplo više pacijentica je primalo palbociklib i letrozol. Izvješće o kvaliteti života je provedeno prije terapije, na 1. dan drugog i trećeg ciklusa i na 1. dan svakog drugog ciklusa od 5. ciklusa terapije nadalje. U istraživanju su se koristili upitnici: FACT - B, FACT – G te Dojka i EuroQOL u 5 dimenzija (33).

U veljači 2016. godine medijan praćenja studije je bio 23 mjeseca. Uspoređen je rezultat iz upitnika o kvaliteti života pacijentica prije bilo kakvog liječenja te se u obje skupine rezultat nije značajnije razlikovao ni u kojem upitniku. Značajnije poboljšanje u bodovanju boli je zabilježeno kod pacijentica koje su primale letrozol i palbociklib (-0.256 u odnosu na -0.098; $p=0.0183$). U obje skupine pogoršanje FACT – Dojka rezultata upitnika je bilo odgođeno u pacijentica bez progresije u odnosu na pacijentice s progresijom bolesti te je bilo odgođeno u bolesnica s djelomičnim ili potpunim odgovorom u odnosu na one bez odgovora na liječenje. U pacijenticama s ili bez neutropenije nije zapažena značajna razlika u FACT-Dojka i EQ-5D rezultatu upitnika (33).

Zaključak istraživanja je bio da pacijentice s metastatskim rakom dojke liječene palbociklibom i letrozolom izvještavaju o dobroj kvaliteti života, odnosno dodatak palbocikliba u terapiju smanjuje bodove u skali boli (33).

8.2. PALOMA-3 studija

Cilj PALOMA – 3 studije bio je usporediti ishode liječenja sa palbociklibom u odnosu na izostanak palbocikliba u terapiji. Pacijentice su u PALOMA – 3 studiji bile randomizirane u 2 skupine, jedna skupina je primala palbociklib 125mg/dan oralno kroz 3 tjedna nakon čega je slijedio tjedan pauze sa fulvestrantom dok je druga skupina primala fulvestrant sa placebo. Evaluacija pacijenata se provodila na prvi dan prvih 4 ciklusa terapije te prvi dan svakog drugog ciklusa od ciklusa 6 na dalje sa EORTC QLQ – C30 i QLQ – BR23 upitnicima (34).

Prije početka liječenja bodovi kvalitete života su bili podjednaki u obje skupine (65.9 prema 65.3). Procijenjena vrijednost rezultata upitnika o kvaliteti života pacijentica tijekom liječenja je bila viša u pacijentica s palbociklibom i fulvestrantom u odnosu na one bez palbocikliba (66.1, 95%CI 64.5, 67.7 prema 63.0 95%CI 60.6, 65.3; P=0.0313). Također je značajno poboljšán rezultat boli u skupini sa palbociklibom (-3.3 95%CI -5.1, -1.5 prema 2.0 95%CI -0.6, 4.6; P=0.0011). U preostale 23 domene QLQ – BR23 upitnika nisu zapažene značajnije razlike u rezultatima (34).

Zaključak istraživanja je bio da dodatak palbocikliba u liječenje omogućuje pacijentima zadržavanje dobre kvalitete života i značajno produljuje vrijeme do progresije bolesti (34).

8.3. Podaci iz kliničke prakse

Iako je kao prva linija liječenja HR+ HER2- aBC/mBC odobren CDK 4 inhibitor s endokrinom terapijom, podaci iz kliničke prakse o kvaliteti života i iskustvima pri primanju CDK 4 inhibitora su ograničena. Prospektivna multicentrična opservacijska longitudinalna studija je provedena u SAD-u nad pacijenticama s HR+ HER2- aBC/mBC liječenim u prvoj, drugoj ili trećoj liniji kombinacijom palbocikliba sa AI kao inicijalnom endokrinom terapijom ili palbociklibom i fulvestrantom nakon progresije na prethodnu endokrinu terapiju. 96% pacijentica je primalo dozu palbocikliba od 125mg na dan (48).

Pomoću posebno osmišljene mobilne aplikacije, svaki dan, tjedan i ciklus terapije su se skupljali podaci o raspoloženju, boli, mučnini, interferenciji liječenja sa obiteljskim i socijalnim životom, fizičkom aktivnosti, energijom, produktivnosti, sveukupnom

bodovanju zdravlja i kvaliteti života. Iz medicinskih kartona su prikupljeni podaci o demografskim obilježjima pacijenata, kliničkim karakteristikama bolesti, informacije o liječenju, ishodu liječenja i nuspojavama prije početka liječenja i na kraju šestomjesečnog perioda praćenja. Studija je trajala 33 mjeseca te su isključene pacijentice koje su odustale od sudjelovanja u studiji, koje su umrle ili su promijenile terapiju prije isteka 6 mjeseci praćenja (48).

Glavne nuspojave liječenja zabilježene u studiji su bile neutropenija, mučnina, leukopenija, anemija i proljev. U 1% pacijentica iz studije je zabilježena neka od navedenih nuspojava: febrilna neutropenija, leukopenija, mučnina, anemija, trombocitopenija, povraćanje ili smanjen apetit (48).

Opći zdravstveni status pacijentica mjeren SF – 12 formularom je ostao konstantan tijekom liječenja i korelirao je sa normama populacije sa karcinomom. SF – 12 je skraćena verzija formulara za mjerenje općeg zdravstvenog stanja u populaciji studije te viši rezultat predstavlja bolje zdravlje. Tijekom vremena se zastupljenost depresivnog stanja nije mijenjala te je sveukupno depresivno raspoloženje bilo malo zastupljeno među pacijentima, a bodovano je prema CES – D – 10 upitniku. CES – D – 10 je upitnik sa 10 tvrdnji i maksimalnim rezultatom od 30 bodova te je broj bodova iznad 10 indikativan za depresiju (48).

Bodovi boli i mučnine prema numeričkoj skali od 11 bodova (NRS 0-10) su bili 2.7 i nisu se mijenjali tijekom vremena. Pacijenti su prosječno prijavljivali neutralno ili pozitivno raspoloženje. Pacijenti su na upitnik o kvaliteti života i pri bodovanju sveukupnog zdravlja uglavnom odgovarali sa : „Odlično“, „Vrlo dobro“ i „Izvršno“. Svi podaci su bili jednaki neovisno o prisustvu neutropenije u pacijenata (48).

To istraživanje u kliničkoj praksi je pokazalo da su pacijenti liječeni palbociklibom uglavnom izvještavali o konstantno niskoj boli i mučnini te o dobroj kvaliteti života i sveobuhvatnog zdravlja neovisno o neutropeniji (48).

9. ZAKLJUČAK

Kako bi se pravovremeno prepoznale i pravilno liječile KV nuspojave, multidisciplinarni pristup i redovito kardiološko praćenje potrebno je kod pacijentica s karcinomom dojke koje su liječene mogućom kardiotoksičnom terapijom. Poseban naglasak je na praćenju kumulativne doze ribocikliba koji može uzrokovati o dozi ovisno produljuje QT intervala koje se povezuje sa potencionalno smrtonosnom aritmijom TdP. Kao jedan od prediktora produljenja QT intervala i aritmije uz redovito praćenje može se koristiti i subjektivan osjećaj palpitacija. Odgovarajuća adekvatna procjena rizika kardiotoksičnosti te rana identifikacija i liječenje subkliničkih oštećenja srca poboljšava klinički ishod, smanjuje progresiju bolesti do ireverzibilne srčane disfunkcije i omogućuje nastavak specifičnog onkološkog liječenja.

Usprkos nuspojavama, istraživanja su pokazala da je kvaliteta života u pacijenata liječenih CDK 4 inhibitorima dobra. U PALOMA – 2 i – 3 studijama te u podacima iz kliničke prakse dokazana je smanjena incidencija akutnih bolova tijekom liječenja. U ispitivanih pacijenata u više navrata pronađeno je dobro raspoloženje i općenito dobra kvaliteta života. Uz to važno je napomenuti i činjenicu da CDK4 inhibitori značajno produžuju vrijeme preživljenja bez progresije bolesti u pacijentica liječenih ovom vrstom terapije.

10. ZAHVALA

Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Diani Delić – Brkljačić na ukazanom povjerenju, strpljenju, pomoći i stručnim savjetima koji su mi uvelike olakšali pisanje ovog rada. Dodatno zahvaljujem prim. dr. sc. Ivi Darku Gabriću na uloženom vremenu i trudu te smjernicama koje su mi bile neizmjereno korisne pri pisanju rada te koje će mi biti od još većeg značaja u budućoj praksi.

Svim članovima komisije zahvaljujem na strpljenju i vremenu uloženom u proučavanje i vrednovanje ovog rada.

Na kraju bih najviše voljela zahvaliti svojoj majci Vesni koja mi je uvijek bila potpora u svemu. Uz nju hvala i bratu Luki, baki, prijateljici Ivi i svim drugim prijateljima koji su mi bili velika podrška u studiranju bez kojih ovih šest godina ne bi bilo jednako iskustvo.

11. LITERATURA

1. Cancer Today and WHO. GLOBOCAN 2020, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase [Internet]. Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
2. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2017;13(11):1387–97. Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209143>
3. ESMO. Consensus-Recommendations-Advanced-Breast-Cancer-Abc-5 [Internet]. Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5>
4. Ibrance (palbociclib) prescribing information. Pfizer. New York, NY. 2018. Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=2191>.
5. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2017 Mar;389(10074):1134–50. Pristupljeno: 28.05.2021.; Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616318918>
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za programe probira raka dojke [Internet]. Pristupljeno:27.05.2021.; Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-dojke/>
7. Hrvatski Zavod Za Javno Zdravstvo. R. Za Rak R. H. 'Incidencija Raka u Hrvatskoj 2018''. Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2018-godine/

8. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In 2017. p. 1–32. Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117317301126>
9. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. In: Ahmad A, editor. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 9–29. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1152). Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-20301-6>
10. Nathan MR, Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncol Ther* [Internet]. 2017 Jun 8;5(1):17–29. Pristupljeno: 01.06.2021. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s40487-017-0046-2>
11. Mayo Clinic. Breast cancer types: what your type means [Internet]. [cited 2021 May 27]. Pristupljeno:01.06.2021.; Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/in-depth/breast-cancer/art-20045654>
12. F. Cardoso, V. Kataja, V. Tjan-Heijnen. Essentials for Clinicians Breast Cancer. 2017 [Internet]. Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: www.esmo.org
13. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2020 Jan 23;27(1):27–35. Pristupljeno :01.06.2021.; Dostupno na: <https://journals.lww.com/10.1097/PAP.000000000000232>
14. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiology* [Internet]. 2016 Jul;31(4):258–69. Pristupljeno: 05.06.2021.; Dostupno na: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physiol.00054.2015>
15. Sažetak opisa o lijeku Astralis 1mg. Halmed. Pristupljeno: 04.07.2021. Dostupno na: <https://www.halemd.hr>
16. Schally A, Comaru-Schally A. Mode of Action of LHRH Analogs. In: Holland-Frei Cancer Medicine 6th edition [Internet]. 2003. Pristupljeno: 06.06.2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12517/>
17. Baker SJ, Reddy EP. CDK4: A Key Player in the Cell Cycle, Development, and Cancer. *Genes Cancer* [Internet]. 2012 Nov;3(11–12):658–69. Prsitupljeno:

- 06.06.2021.; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23634254>
18. Baker SJ, Reddy EP. CDK4: A Key Player in the Cell Cycle, Development, and Cancer. *Genes Cancer* [Internet]. 2012 Nov 1;3(11–12):658–69. Pristupljeno: 07.06.2021.; Dostupno na: <http://gan.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1947601913478972>
 19. Sažetak opisa svojstava lijeka. Kisqali, INN - ribociclib. Pristupljeno:04.05.2021.; Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu>
 20. Goel S, DeCristo MJ, McAllister SS, Zhao JJ. CDK4/6 Inhibition in Cancer: Beyond Cell Cycle Arrest. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2018;28(11):911–25. Pristupljeno: 07.06.2021. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30061045>
 21. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2016 Dec 28;18(1):67. Pristupljeno: 07.06.2021.; Dostupno na: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-016-0721-5>
 22. Yardley DA. MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings. *Futur Oncol* [Internet]. 2019 Aug;15(23):2673–86. Pristupljeno: 10.06.2021.; Dostupno na: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2019-0130>
 23. FDA. FDA approves abemaciclib as initial therapy for HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. Pristupljeno: 06.07.2021.; Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-initial-therapy-hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer>
 24. So Yi Lam PC 2020, Wing Sze (Angel) Liu PC 2021, Chung-Shien Lee PBB. A Review of CDK4/6 Inhibitors [Internet]. Pristupljeno:27.05.2021.; Dostupno na: <https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-cdk4-6-inhibitors>
 25. Sažetak opisa svojstava lijeka. Verzenio, INN - abemaciclib. Pristupljeno:

- 06.07.2021.; Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu>
26. U.S. National Library of Medicine. Heart palpitations [Internet]. Pristupljeno: 27.05.2021.; Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/003081.htm>
 27. ALLAN V. ABBOTT. Diagnostic Approach to Palpitations. Am Fam Physician [Internet]. :71(4):743-750. Pristupljeno: 20.04.2021.; Dostupno na: <https://www.aafp.org/afp/2005/0215/p743.html>
 28. WEXLER RK, PLEISTER A, RAMAN S V. Palpitations: Evaluation in the Primary Care Setting. Am Fam Physician [Internet]. :96(12):784-789. Pristupljeno: 20.04.2021.; Dostupno na: <https://www.aafp.org/afp/2017/1215/p784.html>
 29. Indraratna P, Tardo D, Delves M, Szirt R, Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. J Gen Intern Med [Internet]. 2020;35(3):865–73. Pristupljeno: 20.04.2021.; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31654357>
 30. Mike Cadogan. Fridericia Formula. Pristupljeno: 20.06.2021.; Dostupno na: www.litfl.com
 31. Trinkley KE, Lee Page R, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. Curr Med Res Opin [Internet]. 2013 Dec 1;29(12):1719–26. Pristupljeno: 20.04.2021.; Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2013.840568>
 32. Kaplinsky E, Planas Comes F, San L, Urono V, Planas Ayma F. Article in Cardiology journal. Cardiol J [Internet]. 2010;17(2):166–71. Pristupljeno: 25.06.2021.; Dostupno na: www.cardiologyjournal.org
 33. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2018;29(4):888–94. Pristupljeno: 15.06.2021.; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360932>
 34. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life

- with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Jun;27(6):1047–54. Pristupljeno: 16.06.2021.; Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419356558>
35. Group F. Functional Assessment of Cancer Therapy - General. 2020; Pristupljeno: 03.06.2021.; Dostupno na: www.facit.org
 36. Group F. Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast [Internet]. 2020. Pristupljeno: 03.06.2021.; Dostupno na: www.facit.org
 37. EuroQol. EQ - 5d. 2021; Pristupljeno:03.06.2021.; Dostupno na: www.euroqol.org
 38. Gabrić I. Kardiotoksičnost kao posljedica biološke terapije tumora. *Cardiol Croat*. 2017;12(1-2):16.
 39. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Sep 21;37(36):2768–801. Pristupljeno: 06.06.2021.; Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw211>
 40. Gabrić ID; Kardiološke nuspojave u liječenju karcinoma dojke - kako ih izbjeći, prepoznati, zbrinuti; XXIX Znanstveni sastanak karcinoma dojke; 2019
 41. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2016 Jan;9(1). Pristupljeno: 07.06.2021.; Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661>
 42. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation* [Internet]. 2006 Dec 5;114(23):2474–81. Pristupljeno: 06.06.2021.; Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144>

43. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Dec 7;6(12). Pristupljeno: 10.06.2021.; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217664>
44. Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, Miccini F, Scoccia L, Giulietti M, et al. Different Cardiotoxicity of Palbociclib and Ribociclib in Breast Cancer: Gene Expression and Pharmacological Data Analyses, Biological Basis, and Therapeutic Implications. *BioDrugs* [Internet]. 2019 Dec;33(6):613–20. Pristupljeno: 07.06.2021.; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31529317>
45. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Dec 1;22(23):5696–705. Pristupljeno:06.06.2021.; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27542767>
46. Roden DM. A current understanding of drug-induced QT prolongation and its implications for anticancer therapy. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2019;115(5):895–903. Pristupljeno: 10.06.2021.; Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689740>
47. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2018 Mar;29(3):271–80. Pristupljeno: 10.06.2021.; Dostupno na: <https://journals.lww.com/00001813-201803000-00009>
48. Richardson D, Zhan L, Mahtani R, McRoy L, Mitra D, Reynolds M, et al. A prospective observational study of patient-reported functioning and quality of life in advanced and metastatic breast cancer utilizing a novel mobile application. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 May 11;187(1):113–24. Pristupljeno: 15.06.2021.; Dostupno na: <https://link.springer.com/10.1007/s10549-020-06082-7>

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1996. godine u Zagrebu. Paralelno uz Osnovnu školu Antuna Mihanovića na Petrovskom, završila sam i Osnovnu glazbenu školu pri OŠ Augusta Cesarca u Krapini te sam bila članica Twirling i Mažoret kluba Krapina. Prirodoslovno – matematičku gimnaziju završila sam u sklopu Srednje škole Krapina 2015. godine, a iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Uz fakultet, pohađala sam tečaj u školi za učenje stranih jezika te sam stekla diplomu engleskog na C1, a njemačkog na B1 razini. Tijekom fakulteta bila sam demonstrator na kolegijima iz Propedeutike, Fizike, Patofiziologije, Fiziologije i Imunologije te Anatomije. Dobitnica sam posebne Dekanove nagrade kao članica sekcije za Transfuzijsku medicinu u sklopu koje sam sudjelovala u organiziranju Akcija dobrovoljnog darivanja krvi u akademskoj godini 2019/2020. Kao članica sekcije za Anesteziologiju volontirala sam na trijaži KB Sv. Duh, a kao članica Ortopedske sekcije na trijaži Klinike za traumatologiju tijekom 2020. i 2021. godine. Također sam volontirala u Pozivnom centru HZJZ za praćenje kontakata i oboljelih od COVID-19 te u Pozivnom centru za onkološke bolesnike Ministarstva zdravstva. Tijekom studija aktivno sam sudjelovala na tri studentska kongresa te dva liječnička kongresa. Često putujem u slobodno vrijeme te mi je cilj proputovati još mnoge zemlje.