

# Kardiološke nuspojave u liječenju raka dojke

---

Stipaničev, Matija

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:105:470587>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Stipaničev**

# **Kardiološke nuspojave u liječenju raka dojke**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Stipaničev**

**Kardiološke nuspojave u liječenju raka dojke**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2021.**

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

## Popis i objašnjenja kratica korištenih u radu

ABCB1 – eng. *ATP-binding cassette sub-family B member 1*

ACE - eng. *angiotensin-converting enzyme*

BNP – eng. *brain natriuretic peptide*

BRCA - eng. *breast cancer type 1*

CDK – eng. *cyclin-dependent kinase*

CMR – eng. *cardiovascular magnetic resonance imaging*

DNA – eng. *deoxyribonucleic acid*

EGFR – eng. *epidermal growth factor receptor*

EKG – elektrokardiografija

GLS – eng. *global longitudinal strain*

GnRH – eng. *gonadotropin-releasing hormone*

HDL – eng. *high-density lipoprotein*

HER – eng. *human epidermal growth factor receptor*

LDL – eng. *low-density lipoprotein*

LVEF- eng. *left ventricular ejection fraction*

MCRD – eng. *mean cardiac radiation dose*

MHD – eng. *mean heart dose*

MRI – eng. *magnetic resonance imaging*

mTOR – eng. *mechanistic target of rapamycin*

MUGA – eng. *multigated Acquisition*

NT-proBNP – eng. *N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*

SERM – eng. *selective estrogen receptor modulators*

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

T-DM1 - trastuzumab-emtanzin

TnI – troponin I

Top2 $\beta$  - topoizomeraza 2 $\beta$

# SADRŽAJ

Sažetak.....	VI
Summary .....	VII
1. UVOD .....	1
2. KARCINOM DOJKE .....	2
2.1. Epidemiologija .....	2
2.2. Etiologija .....	2
2.3. Klinička slika .....	3
2.4. Dijagnostika .....	3
2.4.1. Radiološka dijagnostika .....	3
2.4.2. Patohistološka dijagnostika .....	4
2.5. Liječenje karcinoma dojke .....	5
3. KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE U LIJEČENJU KARCINOMA DOJKE .....	8
3.1. Kemoterapija .....	9
3.1.1. Antraciklini.....	9
3.1.2. 5-fluorouracil .....	10
3.1.3. Taksani .....	10
3.2. Biološka terapija .....	11
3.2.1. Anti-HER2 monoklonska protutijela .....	11
3.2.2. Inhibitori tirozin-kinaza .....	13
3.2.3. CDK 4/6 inhibitori .....	13
3.3. Hormonska terapija .....	14
3.4. Radioterapija .....	16
4. KARDIOLOŠKI PRISTUP NUSPOJAVAMA U LIJEČENJU KARCINOMA DOJKE.....	19
4.1. Dijagnostika .....	20
4.1.1. Slikovne pretrage.....	20
4.1.2. Laboratorijske pretrage.....	21
4.2. Primarna prevencija .....	23
4.3. Sekundarna prevencija .....	23
4.4. Liječenje.....	24
5. ZAKLJUČAK.....	24
6. ZAHVALE .....	25
7. LITERATURA .....	26
8. ŽIVOTOPIS.....	38

## **Sažetak**

### **Kardiološke nuspojave u liječenju raka dojke**

**Matija Stipaničev**

Karcinom dojke je najčešći karcinom kod žena. Veliki napredak u otkrivanju i liječenju karcinoma dojke poboljšao je prognozu bolesti i povećao preživljenje oboljelih. Nažalost, kvaliteta života kod preživjelih je ozbiljno narušena zbog brojnih nuspojava onkološkog liječenja. Među nuspojavama posebno se ističu one kardiovaskularnog sustava. Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti kod preživjelih od karcinoma dojke. Najčešće nuspojave u liječenju karcinoma dojke su asimptomatsko smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke i zatajenje srca kao posljedica liječenja antraciklinima i trastuzumabom. Kardiotoksičnost antraciklina uzrokuje nekrozu i ozljedu miokarda i posljedice su često ireverzibilne i trajne. S druge strane, kardiotoksičnost trastuzumaba uzrokuje reverzibilan poremećaj kontraktilnosti miokarda. Inhibitori tirozin kinaza uzrokuju smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke, aritmije i produljenje QT intervala. Kardiološke nuspojave inhibitora CDK4/6 su produljenje QT intervala i venski tromboembolijski događaji. Hormonska terapija karcinoma dojke povezuje se s tromboembolijskim događajima i povećanim kardiovaskularnim rizikom. Ozračenje srca u sklopu radioterapijskog liječenja karcinoma dojke može rezultirati nizom kardiotoksičnih nuspojava kao što su ishemijska bolest srca, kardiomiopatija, perikarditis, perikardijalni izljev, oštećenje zalistaka i aritmije. Kardiološko praćenje pacijentica liječenih od karcinoma dojke uključuje detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu, temeljit klinički pregled, slikovne i laboratorijske pretrage. Interdisciplinarnim kardioonkološkim pristupom u liječenju karcinoma dojke moguće je rano otkriti i liječiti kardiološke nuspojave, ali i nastaviti onkološko liječenje karcinoma dojke čime se postižu bolji ishodi liječenja i bolja kvaliteta života pacijentica.

Ključne riječi: karcinom dojke, onkološko liječenje, kardiotoksičnost, kardioonkologija

## **Summary**

### **Cardiac side-effects of breast cancer treatment**

**Matija Stipaničev**

Breast cancer is the leading type of cancer in women. Advances in the detection and treatment of breast cancer have increased the life expectancy and improved prognosis of the patients. Unfortunately, the quality of life of survived patients is severely disturbed due to the many side-effects caused by cancer treatments. Among the side effects, those of the cardiovascular system are the most worrisome. Cardiotoxicity has been implicated as the primary reason for excess morbidity and mortality in the former breast cancer patients. The most common side effects in the treatment of breast cancer are asymptomatic decrease in left ventricular ejection fraction and heart failure as a result of treatment containing anthracycline and trastuzumab. The cardiotoxicity of anthracyclines causes myocardial necrosis and injury and the consequences are often irreversible and permanent. On the other hand, the cardiotoxicity of trastuzumab causes a reversible myocardial contractility disorder. Tyrosine kinase inhibitors cause a decrease in left ventricular ejection fraction, arrhythmias and QT-prolongation. Cardiac side effects of CDK-4/6 inhibitors are QT-prolongation and venous thromboembolic events. Hormone therapy for breast cancer is associated with thromboembolic events and increased cardiovascular risk. Heart irradiation as a part of radiotherapy treatment of breast cancer can result in numerous cardiotoxic side-effects such as ischemic heart disease, cardiomyopathy, pericarditis and pericardial effusion, valve disease, and arrhythmias. Cardiac follow-up of patients treated for breast cancer includes a thorough personal and family history, clinical examination, imaging and laboratory tests. With an interdisciplinary cardio-oncological approach in the treatment of breast cancer, it is possible to detect and treat cardiac side effects early, but also to continue oncological treatment of breast cancer, which achieves better treatment outcomes and quality of life.

Key words: breast cancer, cancer treatment, cardiotoxicity, cardio-oncology



# 1. UVOD

Kardiovaskularne i maligne bolesti vodeći su uzrok pobola i smrtnosti kod žena u Republici Hrvatskoj.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira kardiovaskularne bolesti kao skupinu poremećaja srca i krvnih žila što uključuje: koronarnu bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, bolesti perifernih arterija, reumatsku bolest srca, kongenitalne bolesti srca te duboku vensku trombozu i plućnu emboliju (1). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2019. godini bolesti cirkulacijskog sustava bile su uzrokom 47,9% smrti kod žena (2).

Maligne bolesti su na drugom mjestu kao uzrok 22% svih smrti kod žena (2). Najčešća maligna bolest kod žena je karcinom dojke. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u 2018. godini dijagnosticirano je 2845 novih slučajeva karcinoma dojke što čini četvrtinu svih novootkrivenih karcinoma u žena. U istoj godini je od karcinoma dojke preminulo 789 žena (3).

Kardiovaskularno zdravlje i karcinom dojke višestruko su povezani. Kardiovaskularni rizični čimbenici kao što su pretilost, *diabetes mellitus*, pušenje, konzumacija alkohola, starija dob i tjelesna neaktivnost također su neki od rizičnih čimbenika za nastanak karcinoma dojke (4). Razvojem suvremenih oblika liječenja karcinoma dojke uvelike je poboljšana prognoza i produljeno preživljenje pacijentica. Nažalost, onkološka terapija ima mnoštvo opasnih nuspojava od kojih se posebno ističu one koje zahvaćaju kardiovaskularni sustav. Zbog tih nuspojava postoji sve veći broj preživjelih od karcinoma dojke kojima prijete dugotrajne kardiološke komplikacije zbog liječenja karcinoma. Pacijentice preživjele od raka dojke izložene su većem riziku od smrti povezane s kardiovaskularnim bolestima u usporedbi sa ženama bez raka dojke, a to povećanje rizika očituje se približno 7 godina nakon dijagnoze (5). Zbog kardiotoksičnosti onkološke terapije kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti kod starijih pacijentica preživjelih od raka dojke (6).

Cilj ovog diplomskog rada je opisati najčešće kardiološke nuspojave u liječenju karcinoma dojke te analizirati kako ih izbjeći, prepoznati i liječiti.

## **2. KARCINOM DOJKE**

### **2.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Smatra se da će svaka deveta žena dobiti rak dojke tijekom svog života (7). Karcinom dojke je oko sto puta češći u žena nego u muškaraca (8). Incidencija karcinoma dojke najveća je u bogatim i razvijenim zemljama Sjeverne Amerike, zapadne i sjeverne Europe te u Australiji i Novom Zelandu, a najniža u nerazvijenim državama istočne i srednje Afrike. S druge pak strane, stope smrtnosti su u porastu u slabije razvijenim državama Afrike, Azije i Latinske Amerike. Uzrok ovakve socio-geografske varijacije je u razlikama u životnom stilu i reproduktivnim navikama, ali i različita razvijenost i dostupnost zdravstvene zaštite uključujući organizirane programe probira te dijagnostičke i terapijske mogućnosti (9).

### **2.2. ETIOLOGIJA**

Najznačajniji rizični čimbenik za nastanak karcinoma dojke jest starija dob. Karcinom dojke može se pojaviti u dobi između 25. i 80. godine života, a učestalost i smrtnost rastu s dobi. Smatra se da je 85 % tumora dojke dijagnosticirano nakon 50. godine života (8).

Važan rizični čimbenik je pozitivna obiteljska anamneza. Nasljedni karcinomi dojke čine 5-10% slučajeva karcinoma dojke (10). Istraživanje je pokazalo da pacijentice koje imaju rođakinju u prvom koljenu (majka, sestra, kćer) s dijagnosticiranim karcinomom dojke imaju dva puta veći rizik za razvoj karcinoma (11). Najpoznatije mutacije koje se povezuju s nasljednim karcinomom dojke su mutacije tumorsupresorskih gena BRCA1 i BRCA2. Žene s mutacijama gena BRCA1 i BRCA2 imaju rizik 45-85% za nastanak karcinoma dojke (12).

Dulja izloženost egzogenom ili endogenom estrogenu povećava rizik za razvoj karcinoma dojke. Rana menarha (<11 godina), kasna menopauza (>55 godina), prva trudnoća nakon 30. godine i nuliparitet povećavaju rizik za razvoj karcinoma dojke. Uzimanje oralnih kontracepcijskih sredstava prije dobi od 25 godina i dulje od 4 godine povećava vjerojatnost razvoja karcinoma za 52%. Uzimanje nadomjesne hormonske terapije povećava rizik nastanka karcinoma za 36 posto (13). Zbog stvaranja endogenog estrogena u masnom tkivu, pretilost u postmenopauzi smatra se rizičnim čimbenikom za razvoj karcinoma dojke (14). Važan rizični čimbenik je i ionizirajuće zračenje (13). Pod povećanim rizikom za razvoj karcinoma su i žene s nekim dobroćudnim bolestima dojke kao što su atipična epitelna hiperplazija, duktalni papilomi, sklerozirajuća adenoza i složeni fibroadenomi (15).

## **2.3. KLINIČKA SLIKA**

Karcinom dojke se najčešće klinički prezentira kao bezbolna tvorba u dojci. U ranim stadijima bolesti tvorba je pomična, a napredovanjem bolesti i prirastanjem tvorbe za okolno tkivo postaje nepomična. Kod uznapredovalih stadija moguća je pojava sukrvavog iscjetka iz dojke, kožnih ulceracija, uvlačenja kože i bradavice i crvenila kože. Zahvaćanjem limfnih žila u dojci ili aksilarnih limfnih čvorova dolazi do otoka, zadebljanja kože i naglašenosti folikula što opisujemo kao „izgled poput kore naranče“. U slučaju limfatičnih aksilarnih presadnica moguće je palpirati aksilarni limfni čvor (13,16,17). U ekstremnijim slučajevima moguć je edem ruke. U manje od 10 posto slučajeva, karcinom dojke se prezentira metastazama. Karcinom dojke najčešće metastazira u kosti, pluća, jetru i mozak (18).

## **2.4. DIJAGNOSTIKA**

Sumnju na karcinom dojke pobuđuje pojava već opisanih kliničkih simptoma i znakova. Prvi korak u postavljanju dijagnoze je temeljit klinički pregled, uzimanje obiteljske i osobne anamneze te procjena rizika od strane iskusnog kliničara koji će pacijenticu uputiti na daljnju radiološku obradu. Za što ranije otkrivanje karcinoma dojke značajni su i samopregledi dojke. Redoviti samopregledi dojke su važan dio brige o osobnom zdravlju svake žene. Preporuka je da svaka žena obavi redoviti samopregled jedan ili dva tjedna nakon početka mjesečnice, a ako više nema mjesečnicu najbolje je odrediti jedan dan u mjesecu kada će to učiniti te ako uoči bilo koji od simptoma ili znakova treba se obratiti liječniku (19).

### **2.4.1. Radiološka dijagnostika**

U radiološkoj dijagnostici koriste se: mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija.

Mamografija je metoda izbora u žena starijih od 35 godina. Tumori u involutivnim i masno promijenjenim dojčkama starijih žena su gušći od okolnog tkiva pa se mogu otkriti mamografijom i u ranoj fazi. Mamografija je i vrlo osjetljiva metoda za otkrivanje mikrokalcifikata koji su česti u karcinomima dojke (7,20). S ciljem što ranijeg otkrivanja karcinoma dojke i samim tim boljih ishoda liječenja, u Republici Hrvatskoj je od 2006. godine organiziran Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Program obuhvaća sve žene u Republici Hrvatskoj u dobi od 50 do 69 godina. U okviru programa žene mogu obaviti mamografski pregled dojki svake dvije godine (19).

Ultrazvuk je indiciran kod žena mlađih od 35 godina kod kojih zbog gustoće dojki mamografija ne bi bila pouzdana. Nadalje, obojeni dopler omogućuje prikaz krvnih žila u karcinomu, a sonoelastografija je korisna za procjenu tvrdoće lezija u dojkama. Ultrazvuk je osobito koristan za punkcije i biopsije lezija u dojkama i punkcije aksilarnih limfnih čvorova (7,20).

Magnetska rezonancija (MRI) korisna je zbog prikaza morfologije lezije, ali i nakupljanjem kontrasta u lezijama daje nam prikaz patološke vaskularizacije. MRI je indiciran kod žena sa silikonskim implantatima, nakon parcijalne resekcije, u slučaju metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima nepoznatog primarnog tumora, kod prijeoperacijske procjene proširenosti tumora i u probiru žena s visokim rizikom (7).

#### **2.4.2. Patohistološka dijagnostika**

Nakon radiološke dijagnostike pristupa se patohistološkoj dijagnostici. Patohistološki nalaz je ključan za odabir odgovarajućeg liječenja i za prognozu bolesti. Patohistološki se analizira veličinu tumora, status pazušnih limfnih čvorova, histološki tip tumora, stupanj diferenciranosti tumora, peritumorska limfovaskularna invazija, proliferacijske biljege, steroidne receptore i amplifikaciju HER2 gena (8).

Prema imunohistokemijskim obilježjima karcinomi dojke dijele se u 4 skupine obzirom na status estrogenskih i progesteronskih receptora, aktivnosti receptora za epidermalni čimbenik rasta (HER2+) te stupnju proliferacije (12).

Luminalni tip A karcinoma dojke je najčešći tip karcinoma i čini 50-60% svih karcinoma dojke. Taj tip tumora je pozitivan na estrogenske i progesteronske receptore, HER2 negativan i niskog proliferacijskog indeksa. Taj tip dobro odgovara na hormonsku terapiju i ima dobru prognozu (desetogodišnja preživljenja 70%). Luminalni tip B čini 15-20% karcinoma dojke. Taj tip tumora je pozitivan na estrogenske i progesteronske receptore, visokog proliferacijskog indeksa, a može biti HER2 negativan ili pozitivan. Agresivniji je i ima lošiju prognozu (desetogodišnje preživljenja 54.5%). Otporniji je na kemoterapiju i hormonsku terapiju. Tip HER2 pozitivnog tumora čini 15-20 % tumora dojke. Desetogodišnje preživljenja je 48.1%. Često metastazira u mozak. Trostruko negativan tumor je negativan na hormonske receptore i na HER2 receptor. Ima najlošiju prognozu. Desetogodišnje preživljenja je 0% (21–24).

## 2.5. LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE

Pristup liječenju karcinoma dojke ovisi o proširenosti i biološkim karakteristikama tumora. Ovisno o proširenost karcinoma dojke liječenje može biti lokoregionalno ili sistemsko.

U lokoregionalno liječenje spadaju kirurško liječenje i radioterapija. Cilj lokoregionalnog liječenja je postizanje kontrole primarnog tumora što je osnovni preduvjet za izlječenje karcinoma dojke. Kod lokalno ograničenih tumora to može biti dovoljno za postizanje izlječenja (25).

Uz lokoregionalno liječenje, sistemskom liječenju pristupa se u slučaju lokalno uznapredovale bolesti, metastaza u aksilarne limfne čvorove, udaljenih metastaza, tumorske ekspresije HER2 i/ili hormonskih receptora i u slučajevima visokog rizika za povratak bolesti. Cilj sistemskog liječenja je potpuno izlječenje i sprječavanje povrata bolesti (20,25).

Vrste sistemske terapije koje se primjenjuju u liječenju karcinoma dojke su: kemoterapija, hormonska terapija i biološka terapija.

Najčešće primjenjivani kemoterapijski protokoli u liječenju karcinoma dojke uključuju: antracikline, taksane, 5-fluorouracil, ciklofosamid i metotreksat (25).

Prekomjerni izražaj receptora ljudskog epidermalnog čimbenika rasta 2, HER2 prisutan je u oko 20% tumora dojke. Ti su tumori povezani s lošijim kliničkim ishodom (26). Uvođenje trastuzumaba u kliničku primjenu krajem 20. stoljeća označilo je prekretnicu u liječenju HER2 pozitivnih tumora. Trastuzumab je IgG1 rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže za izvanstaničnu domenu HER2 receptora (27). Vežanjem za HER2 receptor inhibira unutarstanične signalne puteve i djeluje citostatično. Nadalje, trastuzumab inhibira angiogenezu i inducira stanično posredovanu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (28). Kombinacija trastuzumaba i kemoterapije smanjuje recidive bolesti za 40%, a rizik smrti za 30% (29). Značajan problem u liječenju HER2 pozitivnih tumora je rezistencija na terapiju trastuzumabom (30). Daljnjim razvojem anti-HER2 terapije otkriveni su pertuzumab i trastuzumab-emtanzin. Pertuzumab je IgG1 potpuno humanizirano protutijelo koje se, kao i trastuzumab, veže na HER2 receptor, ali na drugu domenu. Koristi se u dualnoj terapiji s trastuzumabom (31). Trastuzumab-emtanzin je konjugat trastuzumaba i citostatika emtanzina (T-DM1). Trastuzumab se veže na HER2 receptor i u tumorsku stanicu otpušta emtanzin koji oštećuje mikrotubule (32). Sljedeća prekretnica u terapiji tumora s ekspresijom HER2 receptora bilo je otkriće inhibitora tirozin kinaze - lapatinib, neratinib i tucatinib. Inhibitori tirozin kinaze pokazali su se učinkoviti u liječenju karcinoma dojke rezistentnih na terapiju trastuzumabom (33). Lapatinib je dualni inhibitor EGFR i HER2 receptora. Inhibicijom fosforilacije tirozin-kinaznog receptora prekida unutarstaničnu signalizaciju i uzrokuje

apoptozu stanica. Lapatinib djeluje antitumorski i surpresijom survivina, inhibitora apoptoze (34). Neratinib je ireverzibilni inhibitor EGFR, HER2 i HER4 receptora. Inhibicijom stanične signalizacije zaustavlja stanični ciklus i proliferaciju karcinomskih stanica (33). Nadalje, neratinib inhibira ABCB1 transporter te tako uzrokuje povećanje intracelularne koncentracije antineoplastičnih lijekova i veću osjetljivost karcinoma na terapiju (35). Tukatib je selektivni inhibitor HER2 i HER3 receptora (36).

Oko 80% karcinoma dojke čine tumori s povećanom ekspresijom estrogenskih i/ili progesteronskih hormonskih receptora (37). Za takve, hormonski ovisne tumore, terapija izbora je hormonska terapija. Glavni cilj hormonske terapije je spriječiti djelovanje hormona na tumorsko tkivo. U hormonskoj terapiji karcinoma dojke koriste se: selektivni modulatori estrogenskih receptora, inhibitori aromataze, GnRH agonisti i fulvestrant (38).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) vezanjem za estrogenske receptore djeluju kao antagonisti estrogenu i sprječavaju njegov proliferacijski učinak na tkivo dojke (39). Tamoksifen je najčešće korišteni selektivni modulator estrogenskih receptora i terapija je izbora kod žena u predmenopuzi (20). Terapija tamoksifenom smanjuje recidive raka dojke za 39% i smrtnost za trećinu tijekom 15 godina (40). Kod predmenopauzalnih žena s visokim rizikom za recidiv bolesti uspješnom se pokazala i terapija ovarijalnom supresijom GnRH agonistima (goserelin, leuprolid, triptorelin) uz tamoksifen ili inhibitor aromataze (41).

U skupinu inhibitora aromataze svrstavaju se egzemestan, letrozol i anastrozol. To su lijekovi koji svojim inaktiviranjem enzima aromataze sprječavaju perifernu pretvorbu androgena u estrogen u tkivu dojke, a u perifernim tkivima nastaje najveći dio estrogena kod žena u postmenopauzi. Zbog toga su inhibitori aromataze terapija izbora kod žena u postmenopauzi (42). Terapija inhibitorima aromataze smanjuje rizik pojave recidiva karcinoma dojke za 63% tijekom trajanja terapije i za 37% u periodu od 5 godina nakon prestanka terapije. Smrtnost od karcinoma dojke smanjena je za 40%. Nadalje, petogodišnja terapija inhibitorima aromataze u usporedbi s petogodišnjom terapijom tamoksifenom kod postmenopauzalnih žena smanjuje pojavu recidiva bolesti za 36% u prvoj godini terapije i smrtnost od karcinoma dojke za 15% tijekom deset godina (43). Kod postmenopauzalnih pacijentica uspješnom se pokazala i terapijska kombinacija tamoksifena i inhibitora aromataze. U tom slučaju terapija započinje tamoksifenom ili inhibitorom aromataze te se nakon 2 ili 3 godine zamijeni drugom hormonskom terapijom. Uzimajući u obzir činjenicu da se recidivi bolesti javljaju relativno rano i da su istraživanja pokazala da su inhibitori aromataze učinkovitija terapija, preporuka je započeti terapiju inhibitorima aromataze, a nakon višegodišnjeg relapsa bolesti uvesti tamoksifen koji se u tom slučaju pokazao jednako učinkovitim kao i inhibitori aromataze (44).

Značajan problem u liječenju hormonski ovisnih tumora je razvoj rezistencije na terapiju. Većina pacijentica razvije rezistenciju na hormonsku terapiju. Prvi lijek koji se pokazao učinkovitim u liječenju rezistentnih tumora je everolimus. Everolimus je inhibitor m-TOR staničnog signalnog puta i tako zaustavlja proliferaciju stanice. Daljnjim istraživanjem potencijalne terapije otkriveni su inhibitori kinaza ovisnih o ciklinima CDK 4/6-palbociklib, ribociklib, adamaciklib. Dodatak inhibitora CDK 4/6 hormonskoj terapiji odgađa razvoj rezistencije i utječe na reverziju već nastale rezistencije. Nadalje, inhibicijom unutarstaničnih signalnih puteva, inhibitori CDK 4/6 sprječavaju stanični rast i razmnožavanje (45).

### 3. KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE U LIJEČENJU KARCINOMA DOJKE

Kardiotoksičnost onkološke terapije karcinoma dojke poznata je medicinskoj zajednici još od 70-ih godina 20. stoljeća kada su opisani slučajevi kongestivnog zatajenja srca i smrti nakon liječenja doksorubicinom, najčešće korištenim kemoterapeutikom u liječenju karcinoma dojke (46). Tridesetak godina kasnije, početkom novog stoljeća, dodatno se osvijestio problem kardiotoksičnosti onkološke terapije karcinoma dojke nakon neočekivano velike pojavnosti zatajenja srca u pacijentica liječenih trastuzumabom, novim biološkim lijekom koji je značajno poboljšao prognozu pacijentica s HER-2 pozitivnim karcinomom dojke (47).

Daljnijim razvojem moderne onkološke terapije karcinoma dojke i pojavom novih kardiotoksičnih nuspojava potvrđena je važnost kardiološkog praćenja pacijenata s karcinomom dojke s ciljem ranog otkrivanja i liječenja kardioloških nuspojava kako bi se minimalizirali potencijalni štetni učinci na kardiovaskularno zdravlje, a istodobno osigurale maksimalne koristi onkološkog liječenja.

Europsko kardiološko društvo prepoznalo je veličinu problema kardioloških nuspojava onkološke terapije te je 2016. godine izdalo prve smjernice o praćenju i liječenju kardiotoksičnih nuspojava (48).

U ovom odjeljku bit će opisani patofiziološki mehanizmi i klinička prezentacija kardioloških nuspojava najčešće primjenjivane terapije u liječenju karcinoma dojke (Tablica 1.)

Tablica 1: Kardiološke nuspojave u liječenju karcinoma dojke  
Prilagođeno prema Mehta LS, Watson KE, Barac A i sur. (49)

VRSTA TERAPIJE	KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE
antraciklini (doksorubicin, epirubicin)	zmanjenje istisne frakcije, srčano zatajenje, miokarditis, perikarditis, fibrilacija atrija, ventrikulska tahikardija, ventrikulska fibrilacija
taksani (paklitaksel)	bradikardija, AV blok, blok grane, ventrikulska tahikardija
antimetaboliti (5-fluorouracil)	spazam koronarnih žila, tromboza koronarnih žila, fibrilacija atrija, ventrikulska tahikardija, ventrikulska fibrilacija
hormonska terapija (tamoksifen, anastrozol)	tromboembolijski događaji, periferna ateroskleroza, aritmija, valvularna disfunkcija, perikarditis, zatajenje srca
HER2 ciljana terapija (trastuzumab)	disfunkcija lijeve klijetke, zatajenje srca
inhibitori CDK 4/6 (ribociklib)	QTc prolongacija
radioterapija	ishemijska bolest srca, kardiomiopatija, valvularne bolesti, perikarditis, aritmije



## 3.1. KEMOTERAPIJA

### 3.1.1. Antraciklini

Antraciklini su skupina kemoterapeutika koja se najčešće povezuje s kardiotskičnim nuspojavama. Doksorubicin je jedan od najpotentnijih citotoksičnih lijekova, ali njegovu primjenu ograničava kardiotskičnost (26). Epirubicin, drugi antraciklinski kemoterapeutik koji se koristi u liječenju karcinoma dojke, smatra se manje kardiotskičnim u odnosu na doksorubicin (50).

Patofiziološki mehanizam kardiotskičnosti uzrokovane antraciklinima je poprilično kompliciran, multifaktorijalan i još uvijek u potpunosti nerazjašnjen. Metabolizmom antraciklina u stanici nastaju toksični metaboliti i slobodni radikali što uzrokuje lipidnu peroksidaciju, oksidativni stres i posljedično oštećenje DNA i stanice. Važan učinak ima i djelovanje doksorubicina na enzim DNA-topoizomerazu 2 koji sudjeluje u replikaciji, transkripciji i rekombinaciji DNA (51). Topoizomeraza 2 $\beta$  (Top2 $\beta$ ) je izoforma tog enzima koja se nalazi u kardiomiocitima. Vezanjem za Top2 $\beta$  doksorubicin uzrokuje lomove DNA i ometa normalan stanični ciklus, inhibira stanični metabolizam u mitohondrijima i uzrokuje smrt kardiomiocita (52). Kardiotskičnost koja uzrokuje smrt kardiomiocita i ozljedu miokarda Ewer i Lippman su nazvali „kardiotskičnost tipa I“. Posljedice takve kardiotskičnosti su uglavnom ireverzibilne i progresivne, ovise o kumulativnoj dozi lijeka i mogu se klinički prezentirati godinama nakon onkološkog liječenja (53).

Obzirom na vrijeme kliničke prezentacije antraciklinske toksičnosti postoje: akutna, rana i kasna kardiotskičnost.

Akutna kardiotskičnost nastaje nakon jedne doze ili ciklusa kemoterapije, unutar dva tjedna od primjene lijeka (54). Klinički se prezentira perikarditis-miokarditis sindromom, promjenama u EKG-u ili rjeđe kongestivnim srčanim zatajenjem (51). Najčešće promjene u EKG-u su nespecifične promjene ST segmenta i T vala, smanjena voltaža QRS kompleksa i produljenje QT intervala (55). Simptomi su najčešće prolazni.

Rana kardiotskičnost nastaje tijekom prve godine nakon liječenja. To je najčešći i klinički najrelevantniji oblik kardiotskičnosti. Obično se klinički prezentira dilatativnom kardiomiopatijom i kongestivnim zatajenjem srca (54). Rizik od zatajenja srca je 5% pri kumulativnoj dozi 400 mg/m<sup>2</sup>, 26% pri kumulativnoj dozi 550 mg/m<sup>2</sup> i 48% pri kumulativnoj dozi od 700 mg/m<sup>2</sup> (56).

Kasna kardiotoksičnost nastaje godinama ili desetljećima nakon primjene antraciklina (54). Klinički se prezentira dilatativnom kardiomiopatijom i srčanim zatajenjem koji su često rezistentni na terapiju (51). Odgođeni nastanak zatajenja srca može biti objašnjen dugotrajnim djelovanjem kompenzatornih remodelacijskih mehanizama što u konačnici uzrokuje dilataciju lijeve klijetke i stanjenje miokarda (57).

### **3.1.2. 5-fluorouracil**

Nakon antraciklina, drugi kemoterapeutik koji se najčešće povezuje s kardiotoksičnim nuspojavama je 5-fluorouracil (58). Osnovni patofiziološki mehanizam kardiotoksičnosti 5-fluorouracila je izazivanje vazospazma koronarnih krvnih žila (59). Najčešće kardiološke nuspojave 5-fluorouracila su: angina pectoris, infarkt miokarda i aritmije. Bol u prsima se obično javlja odgođeno, 2-5 dana nakon primjene lijeka (60). Prijavljeni su i slučajevi plućnog edema, srčanog zatajenja i perikarditisa (61).

### **3.1.3. Taksani**

Primjenu taksana najviše ograničavaju alergijske reakcije i neurotoksičnost. Kardiološke nuspojave uglavnom nisu životno ugrožavajuće (26).

Najčešća kardiološka nuspojava paklitaksela je asimptomatska sinusna bradikardija u 29% pacijentica liječenih paklitakselom. Opisane su i ostale kardiološke nuspojave poput AV-bloka, bloka grane, ventrikulske tahikardije i ishemijske bolesti srca (62).

Primjena taksana i doksorubicina predstavlja značajan rizik za razvoj srčanog zatajenja. Taksani povećavaju koncentraciju doksorubicina u serumu te su zbog toga kardiotoksične nuspojave doksorubicina moguće i pri nižim kumulativnim dozama doksorubicina (63,64).

## 3.2. BIOLOŠKA TERAPIJA

### 3.2.1. Anti-HER2 monoklonska protutijela

Uz antracikline, biološka terapija HER2 pozitivnih karcinoma najčešće se povezuje s kardiotskičnim nuspojavama liječenja karcinoma dojke.

Kardiotskičnost trastuzumaba najvjerojatnije je uzrokovana inhibicijom HER2 signalizacijskih puteva u srcu što dovodi do kratkotrajnog gubitka kontraktilnosti (hibernacija ili „stunning“) i dilatacije srčanih klijetki, ali ne i do smrti kardiomiocita, nekroze i ozljede miokarda. Zbog toga su kardiotskične nuspojave trastuzumaba kratkotrajne i reverzibilne tijekom 2-4 mjeseca u skoro 80% pacijenata i dobro se podnose uz mogući nastavak terapije trastuzumabom po oporavku srčane funkcije. Dodatno, kardiotskičnost trastuzumaba ne ovisi o primijenjenoj kumulativnoj dozi lijeka. Slijedom navedenog jasno je da su patofiziološki mehanizam i klinička prezentacije kardiotskičnosti trastuzumaba u suprotnosti od kardiotskičnosti antraciklina. Zbog toga su Ewer i Lippman tu kardiotskičnost klasificirali kao „kardiotskičnost tipa II“, a kardiotskičnost antraciklina kao „kardiotskičnost tipa I“ (53,65).

Prepoznati su brojni rizični čimbenici za razvoj kardiotskičnih nuspojava trastuzumaba: starija dob, pretilost (BMI>25), dijabetes, hipertenzija, višestruke kardiovaskularne bolesti u osobnoj anamnezi, pozitivna obiteljska anamneza za kardiovaskularne bolesti, DD genotip za angiotenzinski pretvorbeni enzim (ACE) i tumor lijeve dojke (66–69). Najvažniji rizični čimbenik je kemoterapija antraciklinima. Dokazano je da djelovanje trastuzumaba može povećati osjetljivost kardiomiocita na kardiotskično djelovanje antraciklina (53).

Kardiotskičnost trastuzumaba najčešće se klinički prezentira kao asimptomatsko smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke, a rjeđe i kao zatajenje srca. Moguća je i pojava aritmija, hipertenzije, ali i srčane smrti (70). U meta-analizi randomiziranih istraživanja na 11991 pacijentici s HER-2 pozitivnim karcinom dojke u ranom stadiju liječenih trastuzumabom, otkriveno je da pacijentice liječene trastuzumabom imaju 5 puta veći rizik za razvoj kongestivnog zatajenja srca i 83% veći rizik za smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (71). U drugoj meta-analizi na 11250 pacijentica analiziran je značaj trajanja terapije trastuzumabom za razvoj kardiotskičnih nuspojava. Otkriveno je da pacijentice liječene trastuzumabom 12 mjeseci imaju 68% veći rizik za razvoj kongestivnog zatajenja srca u odnosu na pacijentice liječene od 9 do 12 tjedana. Nadalje, pacijentice liječene 12 mjeseci su pod većim rizikom za smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke u odnosu na pacijentice liječenje 6 mjeseci (72).

Kardiotoksični profil pertuzumaba sličan je trastuzumabu. U trećoj fazi randomizirane studije CLEOPATRA, uspoređeno je liječenje metastatskog karcinoma dojke kombinacijom pertuzumaba, trastuzumaba i paklitaksela s kombinacijom trastuzumaba, paklitaksela i placeba. U skupini koja je liječena pertuzumabom 4.4% pacijentica razvilo je sistoličku disfunkciju lijeve klijetke, a u skupini koja je primila placebo 8.3%. Kongestivno zatajenje srca dijagnosticirano je kod 1% pacijentica u skupini s pertuzumabom i 1.8% u skupini koja je primila placebo. Značajno je da u studiji nije otkriven aditivni učinak pertuzumaba na razvoj kardioloških nuspojava (73). Studija NEOSPHERE istraživala je učinak neoadjuvantne terapije pertuzumabom. U skupini pacijentica liječenih kombinacijom paklitaksela, trastuzumaba i pertuzumaba kod 8.4% pacijenata dijagnosticirano je smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke, a u skupini pacijentica liječenih kombinacijom trastuzumabom i docetakselom 1.9%. Promjene LVEF bile su reverzibilne kod svih pacijentica. Niska incidencija kongestivnog zatajenja srca i asimpomatskog smanjenja istisne frakcije u svim ispitivanim skupinama u randomiziranoj studiji TRYPHAENA potvrdila je dobar sigurnosni profil terapijske kombinacije trastuzumaba, pertuzumaba i adjuvantne kemoterapije. Kod samo jedne ispitanice u studiji promjene LVEF nisu bile reverzibilne (74).

Kardiotoksične nuspojave trastuzumab-emtanzina (T-DM1) smatraju se rijetkima. U studiji na 1961 pacijentici samo je 3.37% ispitanica razvilo neku od kardiotoksičnih nuspojava. Najčešća nuspojava u studiji je smanjenje vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke (2.04% ispitanica). Kongestivno zatajenje srca evidentirano je u 0.71% ispitanica. U studiji su još kao rijetke nuspojave otkrivene i srčane aritmije (0.71% ispitanica) te ishemijska bolest srca (0.1% ispitanica). Multivarijantnom analizom kao rizični čimbenici utvrđeni su: dob iznad 65 godina i temeljna vrijednost istisne frakcije lijeve klijetke manja od 55%. Kardiotoksične nuspojave bile su reverzibilne po prestanku liječenja u 79% slučajeva (75). U usporedbi terapijske kombinacije trastuzumaba i taksana, T-DM1 i pertuzumaba i monoterapije T-DM1 u trećoj fazi ispitivanja MARIANNE zaključeno je da su oba terapijska režima koja uključuju T-DM1 bila povezana s nižom učestalošću disfunkcije lijeve klijetke: 0.8% u slučaju monoterapije T-DM1, 2,5% u slučaju kombinacije T-DM1 i pertuzumaba te 4.5% u slučaju terapijske kombinacije trastuzumaba i taksana (76). Ipak, treba napomenuti da se u in-vitro ispitivanjima na humanim fetalnim kardiomiocitima i kardiomioblastima T-DM1 pokazao toksičnijim od trastuzumaba (77).

### **3.2.2. Inhibitori tirozin-kinaza**

Od inhibitora tirozin kinaza koji se koriste u terapiji HER2 pozitivnog karcinoma dojke, kardiotsičnost je prijavljena samo za lapatinib. Sistolička disfunkcija prijavljena je u 1.6% pacijentica liječenih lapatinibom. Većinom je to asimptomatsko smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke. Nuspojave su se u prosjeku razvile nakon 13 tjedana od primjene terapije i većinom su bile reverzibilne. Nije zabilježena nijedna smrt koja se može povezati s primjenom lapatiniba (78). Lapatinib se povezuje i s produljenjem QT intervala ovisno o koncentraciji lijeka. Zbog toga se preporučuje prije primjene lijeka provjeriti eventualne elektrolitske poremećaje kao što su hipokalijemija, hipomagnezijemija; a mogu utjecati na QT interval (79).

### **3.2.3. CDK 4/6 inhibitori**

U meta-analizi istraživanja na 3159 pacijentica otkriveno je da inhibitori CDK 4/6 povećavaju rizik za razvoj venskih tromboembolijskih događaja za 3.5 puta (80).

Kardiotsičnost ribocikliba prezentira se i produljenje QT intervala ovisno o dozi lijeka. Ta potencijalno opasna nuspojava otkrivena je studijama MONALEESA s učestalosti od 3-10% . U studiji MONALEESA-7 zabilježeno je znatno učestalije produljenje QT intervala u pacijentica liječenih kombiniranom terapijom tamoksifenom i ribociklibom (81–83).

### 3.3. HORMONSKA TERAPIJA

Hormonska terapija odlikuje se svojom učinkovitosti u smanjenju mortaliteta i recidiva karcinoma dojke te je bila prekretnica u liječenju hormonski ovisnih karcinoma dojke. Ipak, njena je primjena praćena i potencijalnim kardiološkim nuspojavama. Najznačajnije kardiološke nuspojave hormonske terapije su tromboembolijski događaji i povećanje kardiovaskularnog rizika.

Terapija tamoksifenom povećava rizik za razvoj tromboembolijskih događaja za 2-7 puta (84). U kohortnoj studiji danskih znanstvenika na 16289 žena utvrđeno je da je rizik za razvoj venskih tromboembolijskih događaja najveći na početku terapije te je tijekom prve dvije godine primjene terapije tamoksifenom rizik povećan 3.5 puta. Od treće do pete godine primjene terapije tamoksifenom rizik je veći 1.5 puta (85). U randomiziranom ispitivanju ATLAS utvrđeno je da je incidencija plućne embolije veća 87% kod produljenog desetogodišnjeg trajanja terapije (86). Pod povećanim rizikom za razvoj venskih tromboembolijskih događaja uslijed terapije tamoksifenom su pacijenti stariji od 55 godina, pretili, hipertenzivni, pušači, pacijenti s hiperkolesterolemijom i pozitivnom obiteljskom anamnezom za koronarnu bolest srca (87). Nedavne operacije, prijelomi i imobilizacija te heterozigotna mutacija gena za faktor V Leiden višestruko povećavaju rizik za razvoj tromboembolijskih događaja uslijed terapije tamoksifenom (88).

S druge pak strane, brojna istraživanja ukazuju na kardioprotektivni učinak tamoksifena. U randomiziranom istraživanju na 57 postmenopausalnih pacijentica liječenih tamoksifenom otkriveno je smanjenje serumskog kolesterola za 12%, LDL-kolesterola za 19%, odnosa između ukupnog kolesterola prema HDL-kolesterolu za 11% i fibrinogena za 18% (89). Protuupalni i antiaterogeni učinak tamoksifena očituje se i u stanjenju koronarnih plakova u *in vivo* studijama (90), sniženju vrijednosti C-reaktivnog proteina (91), stvaranju dušikovog oksida (NO) i relaksaciji mišićja krvnih žila (92). U meta-analizi 19 istraživanja na ukupnom broju od 62345 ispitanica zaključeno je da adjuvantna terapija tamoksifenom smanjuje rizik od kardiovaskularnih incidenata za 33% u usporedbi s placebom (93). U drugoj meta-analizi 32 studije na 52929 ispitanica otkriveno je da pacijentice liječene tamoksifenom imaju 38% manju smrtnost od infarkta miokarda (94).

Aritmije izazvane tamoksifenom su rijetke. Opisani su slučajevi prolongacije QT intervala nakon primjene tamoksifena pa treba pripaziti na moguće interakcije s drugim lijekovima koji produljuju QT interval, poput inhibitora ponovne pohrane serotonina (95,96).

Inhibitori aromataze ne povezuju se s povećanim rizikom za razvoj tromboembolijskih događaja, ali se povezuju s većim rizikom za razvoj kardiovaskularnih incidenata. Usporedba kardiovaskularnog učinka tamoksifena i inhibitora aromataze u kohortnom istraživanju na 17922 pacijentice otkrila je da terapija inhibitorima aromataze povećava rizik razvoja infarkta miokarda za 37%, zatajenja srca za 86% i rizik kardiovaskularne smrti za 50% u odnosu na terapiju tamoksifenom. Rezultati istraživanja mogu se objasniti činjenicom da inhibitori aromataze uzrokuju porast vrijednosti LDL-kolesterola, slabe endotelnu funkciju i oštećuju krvne žile, ali i već opisanim kardioprotektivnim učinkom tamoksifena (97).

U retrospektivnoj studiji na 13273 pacijentica terapija inhibitorima aromataze povećala je rizik za razvoj ostalih kardiovaskularnih bolesti (aritmija, disritmija, perikarditis) za 27% (98).

Terapija ovarijalne supresije GnRH agonistima povećava rizik za razvoj hipertenzije (99).

### 3.4. RADIOTERAPIJA

Ozračenje srca u sklopu radioterapijskog liječenja karcinoma dojke može rezultirati nizom kardiotsičnih nuspojava kao što su ishemijska bolest srca, kardiomiopatija, perikarditis i perikardijalni izljev, oštećenje zalistaka i aritmije. Pacijentice liječene radioterapijom imaju prosječno 38% veći rizik od srčane smrti, a rizik je povećan i 20 godina nakon radioterapijskog liječenja (100).

Patofiziološki mehanizam radioterapijske kardiotsičnosti temelji se na stvaranju slobodnih radikala što uzrokuje oksidativni stres u stanici i oštećuje DNA, a to potiče pojačani upalni odgovor. Na djelovanje ionizirajućeg zračenja posebno su osjetljive endotelne stanice. Oštećenjem endotela ubrzan je razvitak ateroskleroze što uzrokuje ishemiju i ozljedu miokarda. Posljedična fibrozacija uzrokuje oštećenje miokarda, perikarda, provodnog sustava srca i valvularne promjene (101). Navedeni učinak radioterapijskog zračenja ovisi o dozi zračenja i o ozračenom volumenu srca (102).

Ishemijska bolest srca je najčešća klinička manifestacija kardiotsičnosti radioterapijskog liječenja karcinoma dojke. Rizik za nastanak ishemijske bolesti srca povećan je 15.5% tijekom prvih 5 godina nakon radioterapijskog liječenja, a nakon 20 godina povećan je 8.2%. Učestalost koronarnih incidenata linearno se povećava za 7.4% po greju srednje doze zračenja srca (MHD) (103). Zbog anatomskog položaja srca radioterapijsko liječenje karcinoma lijeve dojke povećava rizik za nastanak ishemijske bolesti srca za 29% i rizik od srčane smrti za 22% u odnosu na radioterapijsko liječenje karcinoma desne dojke (104). Koronarografskim ispitivanjima Nilssona i suradnika otkrivena su kritična mjesta za nastanak postradijacijskih stenoza: proksimalni dio desne koronarne arterije te srednji i distalni dio prednje silazne arterije i njeni distalni kosi ogranci. Rizik za nastanak stenozе srednjeg i distalnog dijela prednje silazne arterije i njenih distalnih kosih ogranaka veći je 4-7 puta nakon radioterapijskog liječenja karcinoma lijeve dojke. Rizik za nastanak stenozе proksimalnog dijela desne koronarne arterije veći je nakon radioterapijskog liječenja karcinoma desne dojke (105). Suženja prednje silazne koronarne arterije mogu biti uzrok veće smrtnosti nakon radioterapijskog liječenja karcinoma lijeve dojke.

Nadalje, liječenje radioterapijom izazvane ishemijske bolesti srca može biti otežano. Znanstvenici s klinike Cleveland otkrili su da je smrtnost u liječenih perkutanom koronarnom intervencijom veća kod pacijenata s ishemijskom bolesti srca nakon radioterapije u odnosu na



pacijente s „klasičnom“ ishemijskom bolesti srca (38% prema 27%). Smrtnost je bila značajno veća kod pacijenata liječenih balonskom angioplastikom ili metalnim stentom u odnosu na stent s lijekom (55% prema 22%) (106). U slučaju potrebe za kardiokirurškim liječenjem, unutarnja mamarna arterija često nije prikladna za upotrebu kao graft zbog postradijacijske luminalne fibroze i okluzije (107). Značajan problem predstavljaju i restenoze stentova i graftova (108).

Radioterapijsko liječenje karcinoma dojke povećava rizik od zatajenja srca. Znanstvenici s Klinike Mayo su u istraživanju na 170 žena otkrili da rizik razvoja srčanog zatajenja raste 9.1 puta po logaritmu srednje doze zračenja srca (MCRD). U istraživanju je 66% pacijentica imalo srčano zatajenje s očuvanom istisnom frakcijom, a 31% sa smanjenom istisnom frakcijom. Prosječno vrijeme latencije od radioterapijskog liječenja do razvoja zatajenja srca bilo je 5.8 godina, a srednja doza zračenja 3.3 Gy. Među pacijenticama sa zatajenjem srca 41% je imalo karcinom lijeve dojke, 58% je dodatno bilo liječeno hormonskom terapijom, 12% antraciklinima i 10% paklitakselom (109).

Oštećenje perikarda ovisno je o dozi primijenjenog radioterapijskog zračenja i ne postoji sigurna doza zračenja. Vjerojatnost nastanka perikarditisa manja je od 15% u slučaju srednje doze ozračenja srca manje od 26 Gy (110). Postradioterapijski perikarditis može nastati rano kao akutni perikarditis ili odgođeno kao kronični odnosno konstriktivni perikarditis. Akutni perikarditis je rijetka komplikacija radioterapijskog liječenja koja može nastati tijekom liječenja ili nekoliko dana odnosno tjedana nakon ciklusa radioterapije (111). U 20% slučajeva perzistira kao kronični perikarditis (112). Konstriktivni perikarditis je najozbiljniji oblik perikarditisa. Može se klinički prezentirati i 20 godina nakon liječenja radioterapijom, dok je medijan latencije 11 godina (111,113). Opisani su slučajevi postradioterapijskog konstriktivnog perikarditisa udruženog s „tihom“ ishemijskom bolesti srca, aortalnom regurgitacijom ili restriktivnom kardiomiopatijom (114).

Radioterapijsko zračenje može oštetiti i srčane zaliske. Valvularne promjene najčešće se nalaze na aortalnim ili mitralnim zaliscima. Promjene mogu biti stenotične ili regurgitacijske. Češće su nakon radioterapijskog liječenja karcinoma lijeve dojke (22.4% lijeva dojka prema 6.8% desna dojka). Iako zalisci nisu ozračeni velikom dozom zračenja, oštećenje okolnog miokarda i visoki tlakovi u lijevom srcu posljedično uzrokuju nastanak kalcifikacija, fibrozu i stenozu (115,116).

Aritmije i poremećaji provođenja također mogu biti nuspojava radioterapijskog liječenja. U studiji na 197 pacijentica s karcinomom dojke analizirani su poremećaji provodljivosti nakon 6 mjeseci od radioterapije i nakon 10 godina. Prije radioterapijskog liječenja u skupini je 19% pacijenata bolovalo od nekog poremećaja srčane provodljivosti, a 6 mjeseci nakon terapijskog liječenja kod 45% ispitanika je dijagnosticiran neki poremećaj provodljivosti srca. Najčešći elektrokardiografski nalaz nakon 6 mjeseci bile su abnormalnosti T vala u pacijentica s karcinom lijeve dojke. Nakon 10 godina i dalje je 45% pacijentica imalo poremećaje u EKG nalazu. Deset godina nakon liječenja depresija ST-segmenta i ektopični otkucaji bili su češći u odnosu na nalaz 6 mjeseci nakon radioterapije, a promjene T vala rjeđe i slabije izražene (117).

Okkluzivna arterijska bolest gornjih ekstremiteta je rijetka komplikacija radioterapije karcinoma dojke. Prijavljeni su slučajevi pri dozama zračenja od 2775 cGy do 4875 cGy. Postradijacijska ishemija može biti teže kliničke slike zbog oštećenja kolateralnih vaskularnih struktura i perivaskularnog tkiva. Vrijeme od radioterapijskog liječenja do pojave simptoma bilo je u prosjeku 14.7 godina (118).

## 4. KARDIOLOŠKI PRISTUP NUSPOJAVAMA U LIJEČENJU KARCINOMA DOJKE

Prije početka liječenja karcinoma dojke onkološkom terapijom s potencijalnim kardiotsičnim nuspojavama važno je napraviti temeljitu kardiološku obradu. Kardiološka obrada treba se sastojati od detaljne osobne i obiteljske anamneze, temeljitog kliničkog pregleda, slikovnih i laboratorijskih pretraga.

Prvi korak u kardiološkoj obradi je procjena rizika za razvoj kardiotsičnih nuspojava.

Rizični čimbenici mogu se podijeliti na kardijalne i nekardijalne.

Kardijalni rizični čimbenici su: postojeća srčana bolest sa smanjenom EFLV, povišene vrijednosti srčanih biomarkera (BNP >100 pg/mL; NT-proBNP >400 pg/ml), koronarna bolest, dilatativna i restriktivna kardiomiopatija, aritmije (fibrilacija atriya, ventrikulska tahikardija), arterijska hipertenzija i hipertenzivna bolest srca (48,65).

Nekardijalni rizični čimbenici su: starija dob (>50 godina za trastuzumab, >65 godina za antracikline), šećerna bolest, hiperkolesterolemija, obiteljska anamneza kardiovaskularne bolesti u dobi < 50 godina, pušenje, konzumacija alkohola, debljina i sjedilački način života (48,65).

Važan čimbenik rizika je prošla ili konkomitantna primjena više oblika liječenja s potencijalnim kardiotsičnim nuspojavama kao što su visoke kumulativne doze antraciklina (doksorubicin <250 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin <600 mg/m<sup>2</sup>), visoke doze radioterapijskog zračenja (< 30 Gy) i terapija trastuzumabom (119).

## 4.1. DIJAGNOSTIKA

### 4.1.1. Slikovne pretrage

Zbog svoje široke dostupnosti, lake ponovljivosti i sigurnosti po pacijente, ehokardiografija je temeljna kardiološka dijagnostička metoda u procjeni kardiotskičnih nuspojava prije, za vrijeme i nakon onkološke terapije. Temeljni parametar u ehokardiografskoj procjeni funkcije lijeve klijetke je njena istisna frakcija (LVEF). Istisna frakcija lijeve klijetke procjenjuje se 2D (Simpsonovom) metodom. Preporučljivo je koristiti i trodimenzijsku ehokardiografiju koja se odlikuje boljom preciznošću u procjeni istisne frakcije i nižom vremenskom varijabilnosti rezultata u odnosu na dvodimenzijsku ehokardiografiju. Široka primjena 3D ehokardiografije ograničena je visokim troškovima i potrebom za dodatnom edukacijom ehokardiografičara. Smanjenje LVEF veće od 10% ili apsolutna vrijednost LVEF manja od 53% smatra se patološkim nalazom koji je posljedica kardiotskičnosti onkološke terapije (120).

Za otkrivanje subkliničke disfunkcije lijeve klijetke korisna je procjena globalne uzdužne sistoličke deformacije (GLS). Smanjenje globalne uzdužne sistoličke deformacije od 15% je rani znak sistoličke disfunkcije (120,121).

Dodatno se mogu koristiti kontrastna i stresna ehokardiografija. Kontrastna ehokardiografija korisna je za prikaz endokarda. Stresna ehokardiografija korisna je u otkrivanju ishemijske bolesti srca, ali i za određivanje kontraktilne rezerve miokarda (120).

U obradi pacijenata prije i za vrijeme onkološkog liječenja korisno je napraviti elektrokardiografiju. EKG može otkriti znakove kardiotskičnosti kao što su: aritmije, poremećaji provođenja, promjene ST segmenta ili produljene QT intervale. Važno je napomenuti da navedene promjene u EKG nalazu nisu specifične, često budu prolazne i mogu biti uzrokovane brojnim drugim čimbenicima, a ne samo onkološkom terapijom (48).

Radionuklidna ventrikulografija (MUGA scan) je radioizotopna pretraga koja se smatra najpreciznijom u procjeni funkcije lijeve klijetke (122). Mane su joj ionizirajuće zračenje, ali i nemogućnost procjene funkcije desne klijetke, valvularnih i perikardijalnih promjena. Danas se rijetko koristi u procjeni kardiotskičnih nuspojava (120).

Magnetska rezonanca srca je zlatni standard u procjeni ventrikulskih volumena i funkcije. Prednost CMR je u mogućnosti otkrivanja najranijih znakova kardiotskičnosti, prije drugih slikovnih metoda (123). CMR koristi se u slučaju graničnih nalaza ehokardiografije. Njena rutinska primjena ograničena je cijenom i nedostupnosti (48).

#### 4.1.2. Laboratorijske pretrage

Srčani biomarkeri, troponin I i natrijuretski peptidi, također mogu biti korisni u procjeni srčane funkcije uslijed kardiotskičnih nuspojava.

Troponin I (TnI) je visoko osjetljiv i specifičan biljeg nekroze i ozljede miokarda kojim je moguće u vrlo ranoj fazi predvidjeti razvoj i težinu disfunkcije lijeve klijetke uzrokovane onkološkim liječenjem (124).

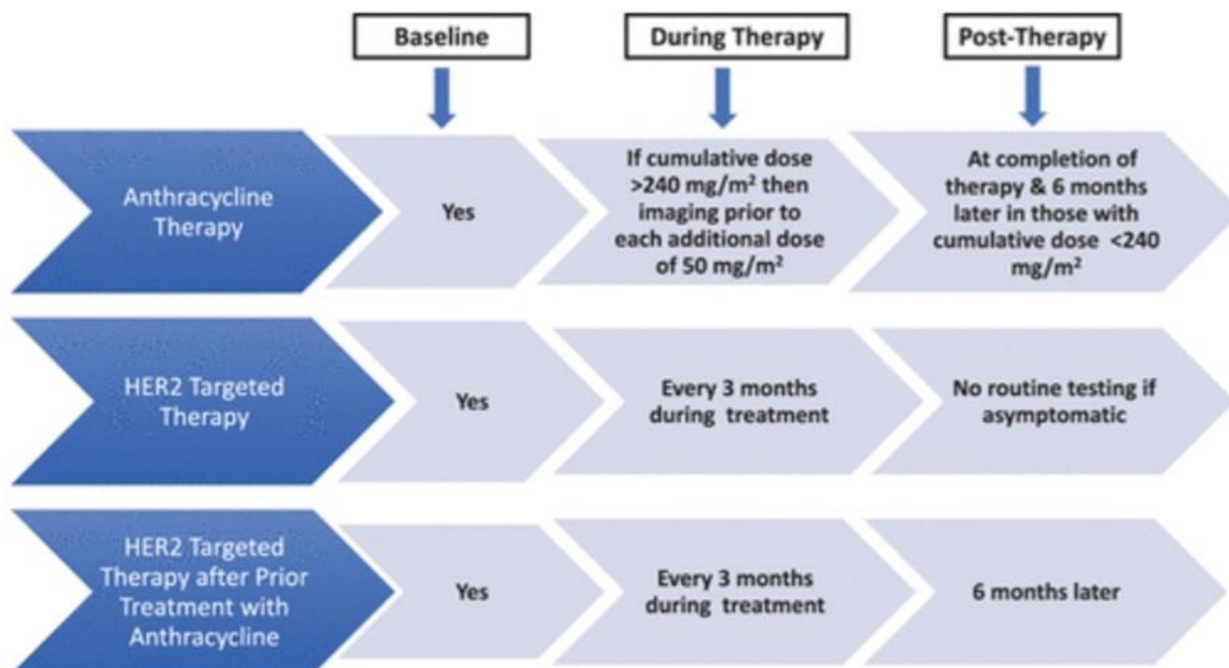
U studiji na 703 ispitanika analizirane su serumske razine troponina I prije primjene antraciklinske kemoterapije, nakon 3 dana i nakon mjesec dana od primjene antraciklinske kemoterapije. Pacijenti kod kojih nije došlo do povišenja razine TnI imali su dobru prognozu s učestalosti srčanih događaja od 1% tijekom 3 godine praćenja. Kod pacijenata s povišenim razinama TnI bilo je znatno više kardiovaskularnih incidenata. Pod izrazito povećanim rizikom su pacijenti s povišenim razinama TnI 3 dana i mjesec dana nakon terapije. Vrijednost TnI u kardiološkoj obradi kardiotskičnih nuspojava je u njegovoj velikoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti (99%) (125).

U ispitivanju na 251 pacijentici analizirana je povezanost vrijednosti troponina I u serumu i rizika za razvoj kardiotskičnih nuspojava trastuzumaba. Srčana se disfunkcija razvila kod 62% pacijentica s porastom TnI tijekom liječenja trastuzumabom i samo kod 5% pacijentica s normalnim vrijednostima TnI. Nadalje, pacijentice s porastom troponina I tijekom liječenja trastuzumabom imale su manju vjerojatnost oporavka srčane funkcije i veću učestalost srčanih događaja. U studiji se zaključuje da porast troponina I tijekom liječenja trastuzumabom može identificirati pacijente sklonije razvoju srčane disfunkcije, a među njima i one kod kojih se srčana funkcija neće oporaviti od kardiotskičnih nuspojava unatoč optimalnom liječenju (126). U HERA ispitivanju na 533 pacijentice otkriveno je da povišene vrijednosti troponina I i troponina T prije terapijske primjene trastuzumaba koreliraju s povećanim rizikom za smanjenje LVEF (127).

Natrijuretski peptidi (BNP i NT-proBNP) su biomarkeri hemodinamskog preopterećenja i rastezanja miokarda. Ključni su biomarkeri u dijagnosticiranju i liječenju srčanog zatajenja (128). Mogu biti korisni u ranom otkrivanju kardiotskičnih nuspojava, ali njihova upotreba nije etablirana u rutinskom nadzoru kardiotskičnih nuspojava (48,129).

U slučaju antraciklinske kemoterapije preporučuje se napraviti procjenu LVEF, GLS i troponina I prije početka kemoterapije, na kraju kemoterapije i 6 mjeseci po završetku kemoterapije. U slučaju viših kumulativnih doza antraciklina ( $>240 \text{ mg/m}^2$ ) preporučuje se procjena LVEF, GLS i troponina I prije primjene svakih  $50 \text{ mg/m}^2$ .

U slučaju terapije trastuzumabom preporučuje se procijeniti LVEF, GLS i troponin I na početku terapija i svaka 3 mjeseca tijekom trajanja terapije. Ukoliko je terapiji trastuzumabom prethodila kemoterapija antraciklinima preporučuje se i dodatna procjena 6 mjeseci nakon prestanka terapije (120). (Slika 1.)



Slika 1. Shema praćenja kardiotoksičnih nuspojava trastuzumaba i antraciklina ehokardiografijom i troponinom I. Mehta LS, Watson KE, Barac A i sur. (2018.) (49)

## 4.2. PRIMARNA PREVENCIJA

Nekoliko studija istraživalo je farmakološku prevenciju kardiotsičnih nuspojava onkološke terapije karcinoma dojke.

U studiji PRADA otkriveno je da blokator angiotenzinskih receptora kandesartan sprječava smanjenje LVEF i razvoj sistoličke disfunkcije kod pacijentica liječenih adjuvantnom terapijom antraciklinskim kemoterapijskim protokolima i trastuzumabom (130).

U studiji na 468 pacijentica dokazana je učinkovitost  $\beta$ -blokatora karvedilola i ACE inhibitora lizinopriila u prevenciji kardiotsičnih nuspojava u pacijentica liječenih kombinacijom antraciklina i trastuzumaba (131).

U studiji MANTICORE na pacijenticama liječenim trastuzumabom dokazano je da ACE inhibitor perindopril, a posebice  $\beta$ -blokator bisoprolol preveniraju pad LVEF, ali ne i remodelaciju lijeve klijetke uzrokovane trastuzumabom (132).

U studiji na 201 pacijentici liječenoj antraciklinima otkriveno je da terapija statinima započeta prije ili istovremeno s kemoterapijom ima kardioprotektivni učinak i smanjuje rizik od zatajenja srca (133).

U prevenciji antraciklinske kardiotsičnosti učinkovit je deksrazoksana. Kardioprotektivni učinak deksrazoksana temelji se na keliranju željezovih iona te tako smanjuje oksidativni stres u stanici uzrokovan antraciklinima. Deksraksana koristi se kod pacijentica s metastatskim karcinomom dojke liječenih visokim kumulativnim dozama antraciklina ( $>300$  mg/m<sup>2</sup>). Primjena deksrazoksana smanjuje rizik od nastanka kongestivnog zatajenja srca za 81% (134).

## 4.3. SEKUNDARNA PREVENCIJA

U slučaju smanjenja uzdužne globalne deformacije (GLS), ranog znaka sistoličke disfunkcije, dokazan je kardioprotektivan učinak  $\beta$ -blokatora karvedilola koji prevenira daljnji razvoj simptomatskog zatajenja srca (135).

Kod pacijenata s porastom troponina I nakon kemoterapija rana primjena ACE inhibitora enalapriila prevenira razvoj kasnih kardiotsičnih nuspojava (136)

#### **4.4. LIJEČENJE**

U slučaju razvoja kardioloških nuspojava uslijed onkološkog liječenja karcinoma dojke (npr. srčano zatajenje), pristupa se liječenju istih nekim od ustaljenih algoritama liječenja kao što su smjernice Europskog kardiološkog društva (48).

### **5. ZAKLJUČAK**

Kao što je opisano u ovom diplomskom radu, onkološko liječenje karcinoma dojke ima brojne potencijalne kardiološke nuspojave. Značajan problem predstavlja i činjenica da su pacijenti često liječeni s više modaliteta liječenja s potencijalnim kardiotoksičnim nuspojavama čime se dodatno povećava rizik za razvoj akutnih i/ili kroničnih kardiovaskularnih bolesti. Rano prepoznavanje s ciljem prevencije, ali i dugoročno praćenje s ciljem liječenja pacijenata presudni su za dobre kliničke ishode. Interdisciplinarni kardio-onkološki pristup treba biti individualiziran svakom pacijentu kako bi se osigurale maksimalne koristi onkološkog liječenja, a u isto vrijeme i minimalizirali potencijalni štetni učinci na kardiovaskularno zdravlje.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Diani Delić-Brkljačić na stručnom vodstvu, strpljenju i razumijevanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem prijateljima na podršci tijekom studiranja.

Najviše zahvaljujem obitelji što je imala razumijevanja, pružala mi potporu i vjerovala u moj uspjeh.

## 7. LITERATURA

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. World Health Organisation (WHO). 2021. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Erceg M, Knežević AM. IZVJEŠĆE O UMRLIM OSOBAMA U HRVATSKOJ U 2019. GODINI [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2020. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Bilten\\_\\_Umri-\\_2019-1-2.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Bilten__Umri-_2019-1-2.pdf)
3. Šekerija M. INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ 2018. GODINE [Internet]. Zagreb, Republika Hrvatska: HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO; 2020 godina. (Registar za rak Republike Hrvatske). Report No.: Bilten br. 43. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2020/12/Bilten\\_2018\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2020/12/Bilten_2018_final.pdf)
4. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 15. ožujak 2016.;133(11):1104–14.
5. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016 Jan;27(1):6-13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394.
6. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011 Jun 20;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
7. Brkljačić B, Ivanac G. Mamografija, ultrazvuk i magnetna rezonancija dojke kao metode slikovne dijagnostike. U: Beketić-Orešković L, Šantek F, urednici. *Karcinom dojke - multidisciplinarno liječenje*. Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinska naklada, Zagreb; 2018. str. 9–25.
8. Šarčević B. Patohistološka dijagnostika karcinoma dojke. U: Beketić-Orešković L, Šantek F, urednici. *Karcinom dojke - multidisciplinarno liječenje*. Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinska naklada, Zagreb; 2018. str. 46–55.
9. Youlden DR, Cramb SM, Dunn NAM, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol*. lipanj 2012.;36(3):237–48.
10. Godet I, Gilkes DM. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther* [Internet]. veljača 2017. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.];4(1). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505673/>
11. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 27. listopad 2001.;358(9291):1389–99.

12. Musani V, Ozretić P, Levanat S. Molekularna biologija karcinoma dojke. U: Beketić-Orešković L, Šantek F, urednici. Karcinom dojke-multidisciplinarno liječenje. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada, Zagreb; 2018. str. 34–45.
13. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A, Ban M. 16. poglavlje: Rak dojke. U: Klinička onkologija. 3., obnovljeno i dopunjeno izd. Zagreb, Republika Hrvatska: Medicinska naklada, Zagreb; str. 203–13.
14. Eliassen A, Colditz G, Rosner B, Willett A, Hankinson S. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 12. srpanj 2006.;296(2):193–201.
15. McPherson K. ABC of breast diseases: Breast cancer---epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 09. rujan 2000.;321(7261):624–8.
16. Stanec M, Gulan M, Guteša I. Kirurško liječenje karcinoma dojke. U: Beketić-Orešković L, Šantek F, urednici. Karcinom dojke-multidisciplinarno liječenje. Medicinska naklada, Zagreb; str. 56–77.
17. Kosir MA. Breast Cancer [Internet]. MSD Manual. 2021. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/breast-disorders/breast-cancer#v1065851>
18. Davidson Nancy E., 188 - Breast Cancer and Benign Breast Disorders, Goldman-Cecil Medicine (Twenty Sixth Edition), edited by Goldman Lee MD, Schafer Andrew I. MD, 2020, Pages 1319-1327.e3, ISBN 978-0-323-53266-2, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-53266-2.00188-0>. U.
19. Odjel za programe probira raka dojke [Internet]. [pristupljeno 11. kolovoza 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-dojke/>
20. Smjernice za onkoplastično liječenje raka dojkestručnih društava HLZ-a. Šubićeva 9a, Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju; 2018 svibanj.
21. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, i ostali. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res*. 01. kolovoz 2007.;13(15):4429–34.
22. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, i ostali. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 24. svibanj 2010. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.]; Dostupno na: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2009.25.9820>
23. Yersal O. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *WJCO*. 2014.;5(3):412.
24. Rakić-Razumović J, Tomić S. Bolesti dojke. U: Patologija. 5. izdanje. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada, Zagreb;
25. O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock R, Vermorken JB, Huang SH i sur., ur. Manual of clinical oncology. 9.izd.West Sussex: UICC and John Wiley & Sons, Ltd;2015.

26. Šantek F, Bašić Koretić M. Sustavna terapija ranog karcinoma dojke. U: Šantek F, Beketić-Orešković L, urednici. Karcinom dojke-multidisciplinarno liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
27. Costa RLB, Czerniecki BJ. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. *npj Breast Cancer*. prosinac 2020.;6(1):10.
28. Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. *Annals of Oncology*. 2001.;12:S35–41.
29. Ban M, Petrić Miše B, Vrdoljak E. Early HER2-Positive Breast Cancer: Current Treatment and Novel Approaches. *Breast Care*. 2020.;15(6):560–9.
30. Claret FX, Vu TT. Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2012.;2. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00062/full>
31. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini KS, Sotiriou C, i ostali. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology*. 01. veljača 2013.;24(2):273–82.
32. Darko Županc. Sustavna terapija uznapredovalog karcinoma dojke. U: Beketić-Orešković L, Šantek F, urednici. Karcinom dojke multidisciplinarno liječenje. Zagreb, Hrvatska: Medicinska naklada, Zagreb; str. 106–7.
33. Schlam, I., Swain, S.M. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. *npj Breast Cancer* 7, 56 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00265-1>.
34. Tsang RY, Sadeghi S, Finn RS. Lapatinib, a Dual-Targeted Small Molecule Inhibitor of EGFR and HER2, in HER2-Amplified Breast Cancer: From Bench to Bedside. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. siječanj 2011.;3:CMT.S3783.
35. Zhao X, Xie J, Chen X, Sim HM, Zhang X, Liang Y, i ostali. Neratinib Reverses ATP-Binding Cassette B1-Mediated Chemotherapeutic Drug Resistance In Vitro, In Vivo, and Ex Vivo. *Mol Pharmacol*. srpanj 2012.;82(1):47–58.
36. Kulukian A, Lee P, Taylor J, Rosler R, de Vries P, Watson D, i ostali. Preclinical Activity of HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib as a Single Agent or in Combination with Trastuzumab or Docetaxel in Solid Tumor Models. *Mol Cancer Ther*. 01. travanj 2020.;19(4):976–87.
37. Bonnie N Joe. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Internet]. UpToDate. 2021 [pristupljeno 11.kolovoza 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
38. Hormone Therapy for Breast Cancer [Internet]. National Cancer Institute (NIH). [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet#what-is-hormone-therapy>

39. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacology & Therapeutics*. 01. lipanj 2018.;186:1–24.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
41. Claudine Isaacs, Harold J Burstein, Sadhna R Vora, MD. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer [Internet]. UpToDate. 2021. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
42. Carpenter R, Miller WR. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Br J Cancer*. kolovoz 2005.;93(1):S1–5.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 03. listopad 2015.;386(10001):1341–52.
44. Kathleen I Pritchard. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer [Internet]. UpToDate. 2021. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
45. Ban M, Strikić A, Petrić Miše B, Vrdoljak E. Uloga inhibitora CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2. *Liječnički vjesnik* 2019 ;141(1-2):33-39. <https://doi.org/10.26800/LV-141-1-2-6>.
46. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. kolovoz 1973.;32(2):302–14.
47. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, i ostali. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 01. ožujak 2002.;20(5):1215–21.
48. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, i ostali. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21. rujan 2016.;37(36):2768–801.
49. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, i ostali. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 20. veljača 2018.;137(8):e30–66.
50. Mao Z, Shen K, Zhu L, Xu M, Yu F, Xue D, i ostali. Comparisons of Cardiotoxicity and Efficacy of Anthracycline-Based Therapies in Breast Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *ORT*. 2019.;42(7/8):405–13.
51. T.R. Cochran, V.I. Franco, R. Scully, S.E. Lipshultz, 13.21 - Anthracycline, Trastuzumab, and Cardiovascular Toxicity☆, Editor(s): Charlene A. McQueen, Comprehensive

Toxicology (Third Edition), Elsevier, 2018, Pages 432-446, ISBN 9780081006016, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.95641-1>. U.

52. Vejpongsa P, Yeh ETH. Topoisomerase 2 $\beta$ : A Promising Molecular Target for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* siječanj 2013.;95(1):45–52.
53. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 01. svibanj 2005.;23(13):2900–2.
54. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015 Jun 2;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777. Epub 2015 May 6.
55. Shakir DK, Rasul KI. Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management. *J Clin Med Res.* travanj 2009.;1(1):8–12.
56. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer.* 2003.;97(11):2869–79.
57. Kamphuis JAM, Linschoten M, Cramer MJ, Doevendans PA, Asselbergs FW, Teske AJ. Early- and late anthracycline-induced cardiac dysfunction: echocardiographic characterization and response to heart failure therapy. *Cardio-Oncology.* prosinac 2020.;6(1):23.
58. Kanduri J, Aarti Asnani. Fluoropyrimidine Cardiotoxicity. *American College of Cardiology.* 2019. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: [https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/04/05/07/34/fluoropyrimidine-cardiotoxicity?fbclid=IwAR0PSQ0tcXi6PYuFHZU\\_Q4Llicgd4TBzPmTtA0aJP7k1aRkli8P11PQTV14](https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/04/05/07/34/fluoropyrimidine-cardiotoxicity?fbclid=IwAR0PSQ0tcXi6PYuFHZU_Q4Llicgd4TBzPmTtA0aJP7k1aRkli8P11PQTV14)
59. Südhoff T, Enderle M-D, Pahlke M, Petz C, Teschendorf C, Graeven U, i ostali. 5-Fluorouracil induces arterial vasoconstrictions. *Ann Oncol.* travanj 2004.;15(4):661–4.
60. Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, Yang EH. Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Curr Oncol Rep.* 25. travanj 2016.;18(6):35.
61. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Mar;8(2):191-202. doi: 10.1517/14740330902733961. PMID: 19309247.
62. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol.* 1993 Aug;20(4 Suppl 3):1-15. PMID: 8102012.
63. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman RE, Duchateau L, Rapoport B, i ostali. Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicenter trial. *Cancer.* 01. siječanj 2003.;97(1):40–5.

64. Malhotra V, Dorr VJ, Lyss AP, Anderson CM, Westgate S, Reynolds M, i ostali. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. prosinac 2004.;5(5):377–84.
65. Vazdar Lj. Utjecaj polimorfizma gena HER-2/neu na kardiotsičnost uzrokovanu monoklonskim protutijelom trastuzumabom [Disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2017 [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:505019>.
66. Abdel-Razaq W, Alzahrani M, Al Yami M, Almugibl F, Almotham M, Alregaibah R. Risk Factors Associated with Trastuzumab-induced Cardiotoxicity in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019 Oct-Dec;11(4):348-354. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_276\_18. PMID: 31619917; PMCID: PMC6791087.
67. Gabrić ID, Vazdar LJ, Pintarić H, Planinc D, Stefanovic M, Trbusic M, et al. Risk factors for the occurrence and irreversibility of cardiotoxicity caused by trastuzumab therapy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17 Suppl. 1:26. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.277/epdf>.
68. Moilanen, T., Jokimäki, A., Tenhunen, O. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 144, 1613–1621 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2682-9>.
69. Koulaouzidis G, Yung AE, Yung DE, Skonieczna-Żydecka K, Marlicz W, Koulaouzidis A, Charisopoulou D. Conventional cardiac risk factors associated with trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cancer*. 2021 Mar 6:100723. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2021.100723. Epub ahead of print. PMID: 33726923.
70. FDA. HERCEPTIN® (trastuzumab) FDA Label [Internet]. FDA. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf)
71. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, i ostali. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Breast Cancer Group, urednik. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 18. travanj 2012. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.]; Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006243.pub2>
72. Eiger D, Franzoi MA, Pondé N, Brandão M, de Angelis C, Schmitt Nogueira M, i ostali. Cardiotoxicity of trastuzumab given for 12 months compared to shorter treatment periods: a systematic review and meta-analysis of six clinical trials. *ESMO Open*. 2020.;5(1):e000659.
73. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, i ostali. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. svibanj 2013.;14(6):461–71.
74. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, i ostali. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast

- cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology*. rujan 2013.;24(9):2278–84.
75. Pondé N, Ameye L, Lambertini M, Paesmans M, Piccart M, de Azambuja E. Trastuzumab emtansine (T-DM1)-associated cardiotoxicity: Pooled analysis in advanced HER2-positive breast cancer. *European Journal of Cancer*. veljača 2020.;126:65–73.
  76. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y-H, Conte P, i ostali. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol*. 10. siječanj 2017.;35(2):141–8.
  77. R.V. Iaffaioli, C. Coppola, G. Piscopo, G. Riccio, A. Rienzo, C. Maurea, A. Barbieri, C. De Lorenzo, N. Maurea, 24P - Cardiotoxic effects of the novel anti-ErbB2 agent ado trastuzumab emtansine, *Annals of Oncology*, Volume 27, Supplement 6, 2016, Page vi6, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw362.24>.
  78. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*. 2008 Jun;83(6):679-86. doi: 10.4065/83.6.679. PMID: 18533085.
  79. Carmela Coppola, Anna Rienzo, Giovanna Piscopo, Antonio Barbieri, Claudio Arra, Nicola Maurea, Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs, *Cancer Treatment Reviews*, Volume 63, 2018, Pages 135-143, ISSN 0305-7372, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.009>.
  80. Thein KZ, Ball S, Zaw MH, Tun AM, Quirch M, Hardwicke F, i ostali. Updated meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to determine the CDK 4/6 inhibitors associated venous thromboembolism (VTE) risk in hormone receptor-positive breast cancer (BC) patients. *Annals of Oncology*. listopad 2018.;29:viii606.
  81. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, i ostali. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. srpanj 2018.;29(7):1541–7.
  82. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA i sur. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860922.
  83. Debu Tripathy, Seock-Ah Im, Marco Colleoni, Fabio Franke, Aditya Bardia, Nadia Harbeck i sur. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial, *The Lancet Oncology*, Volume 19, Issue 7, 2018, Pages 904-915, ISSN 1470-2045, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
  84. Debbie Jiang, Alfred Ian Lee. Thrombotic Risk from Chemotherapy and Other Cancer Therapies. U.



85. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4442-9. doi: 10.1002/cncr.24508. PMID: 19569248.
86. Davies, Christina et al. "Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial." *Lancet* (London, England) vol. 381,9869 (2013): 805-16. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
87. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bettega D, Costa A, Sacchini V, i ostali. Effect of Tamoxifen on Venous Thromboembolic Events in a Breast Cancer Prevention Trial. *Circulation*. 08. veljača 2005.;111(5):650–6.
88. Suzanne D Conzen, N Lynn Henry, Daniel F Hayes. Managing the side effects of tamoxifen and aromatase inhibitors [Internet]. UpToDate. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.]  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
89. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01. studeni 1995.;80(11):3191–5.
90. Williams JK, Wagner JD, Li Z, Golden DL, Adams MR. Tamoxifen Inhibits Arterial Accumulation of LDL Degradation Products and Progression of Coronary Artery Atherosclerosis in Monkeys. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 01. veljača 1997.;17(2):403–8.
91. Cushman M, Costantino JP, Tracy RP, Song K, Buckley L, Roberts JD, i ostali. Tamoxifen and Cardiac Risk Factors in Healthy Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 01. veljača 2001.;21(2):255–61.
92. Atakisi E, Kart A, Atakisi O, Topcu B. Acute tamoxifen treatment increases nitric oxide level but not total antioxidant capacity and adenosine deaminase activity in the plasma of rabbits. :5.
93. Khosrow-Khavar F, Fillion KB, Al-Qurashi S, Torabi N, Bouganim N, Suissa S, i ostali. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Oncology*. ožujak 2017.;28(3):487–96.
94. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J GEN INTERN MED*. 01. studeni 2003.;18(11):937–47.
95. Slovacek L, Ansorgova V, Macingova Z, Haman L, Petera J. Tamoxifen-induced QT interval prolongation. *J Clin Pharm Ther*. kolovoz 2008.;33(4):453–5.
96. Hussaarts KGAM, Berger FA, Binkhorst L, Oomen - de Hoop E, van Leeuwen RWF, van Alphen RJ, i ostali. The Risk of QTc-Interval Prolongation in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen in Combination with Serotonin Reuptake Inhibitors. *Pharm Res*. siječanj 2020.;37(1):7.

97. Khosrow-Khavar F, Fillion KB, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer. *Circulation*. 18. veljača 2020.;141(7):549–59.
98. Haque R, Shi J, Schottinger JE, Chung J, Avila C, Amundsen B, i ostali. Cardiovascular Disease After Aromatase Inhibitor Use. *JAMA Oncology*. 01. prosinac 2016.;2(12):1590–7.
99. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, i ostali. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 12. srpanj 2018.;379(2):122–37.
100. Cheng Y, Nie X, Ji C, Lin X, Liu L, Chen X, i ostali. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *JAHA [Internet]*. 05. svibanj 2017. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.]; 6(5). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.005633>
101. Hufnagle JJ, Goyal A, Maani EV. Radiation Therapy Induced Cardiac Toxicity. [Obnovljeno 2021 Apr 17]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Objavljeno; 2021 Jan-. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554453/>. U.
102. Lawrence B Marks, M Jacob Adams, Louis S Constine. Cardiotoxicity of radiation therapy for breast cancer and other malignancies - UpToDate [Internet]. 2021 [pristupljeno 11.kolovoza 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
103. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, i ostali. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 14. ožujak 2013.;368(11):987–98.
104. Wennstig A-K, Wadsten C, Garmo H, Fredriksson I, Blomqvist C, Holmberg L, i ostali. Long-term risk of ischemic heart disease after adjuvant radiotherapy in breast cancer: results from a large population-based cohort. *Breast Cancer Res*. prosinac 2020.;22(1):10.
105. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, i ostali. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *JCO*. 27. prosinac 2011.;30(4):380–6.
106. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SG, Desai MY. Long-Term Mortality in Patients With Radiation-Associated Coronary Artery Disease Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv [Internet]*. lipanj 2016. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.];9(6). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003483>
107. Fender EA, Chandrashekar P, Liang JJ, Dhar PR, Sio TT, Stulak JM, i ostali. Coronary artery bypass grafting in patients treated with thoracic radiation: a case–control study. *Open Heart*. veljača 2018.;5(1):e000766.
108. Yusuf SW, Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Krishnan S. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: A Clinical Perspective. *Front Cardiovasc Med [Internet]*. 2017.;4. [pristupljeno 11.kolovoza 2021.] Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2017.00066/full>

109. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, i ostali. Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation*. 11. travanj 2017.;135(15):1388–96.
110. Emami B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation, *Rep Radiother Oncol*. 2013 ; 1(1):123-7.
111. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World Journal of Cardiology*. 26. rujan 2016.;8(9):504–19.
112. Marinko T. Pericardial disease after breast cancer radiotherapy. *Radiology and Oncology*. 06. rujan 2018.;53(1):1–5.
113. Zhuang XF, Yang YM, Sun XL, Liao ZK, Huang J. Late onset radiation-induced constrictive pericarditis and cardiomyopathy after radiotherapy: A case report. *Medicine*. 2017 Feb;96(5):e5932. DOI: 10.1097/md.0000000000005932.
114. Orzan F, Brusca A. Pericardite costrittiva da irradiazione. Lesioni cardiache associate, terapia e risultati a distanza [Radiation-induced constrictive pericarditis. Associated cardiac lesions, therapy and follow-up]. *G Ital Cardiol*. 1994 Jul;24(7):817-23. talijanski jezik. PMID: 7926379.
115. Nack E, Koffer PP, Blumberg CS, Leonard KL, Huber KE, Fenton MA, i ostali. New Cardiac Abnormalities After Radiotherapy in Breast Cancer Patients Treated With Trastuzumab. *Clinical Breast Cancer*. lipanj 2020.;20(3):246–52.
116. Zou B, Schuster JP, Niu K, Huang Q, Rühle A, Huber PE. Radiotherapy-induced heart disease: a review of the literature. *Precision Clinical Medicine*. 23. prosinac 2019.;2(4):270–82.
117. Strender L-E, Lindahl J, Larsson L-E. Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer. *Cancer*. 1986.;57(5):929–34.
118. Hashmonai M, Elami A, Kuten A, Lichtig C, Torem S. Subclavian artery occlusion after radiotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer*. 1988.;61(10):2015–8.
119. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constone LS, Denduluri N, i ostali. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 10. ožujak 2017.;35(8):893–911.
120. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, i ostali. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. rujan 2014.;27(9):911–39.
121. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC: CardioOncology*. prosinac 2020.;2(5):677–89.

122. Grubb R, Neil, Newbi, David E. Chapter 20: Nuclear Cardiology. U: CHURCHILL'S POCKETBOOK OF Cardiology. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2000. str. 510–7.
123. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*. studeni 2013.;6(6):1080–91.
124. O'Brien PJ. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology*. 20. ožujak 2008.;245(3):206–18.
125. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, i ostali. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 08. lipanj 2004.;109(22):2749–54.
126. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, i ostali. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 01. rujan 2010.;28(25):3910–6.
127. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, i ostali. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol*. 10. ožujak 2017.;35(8):878–84.
128. Cardinale D, Cipolla CM. Assessment of cardiotoxicity with cardiac biomarkers in cancer patients. *Herz*. lipanj 2011.;36(4):325–32.
129. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, i ostali. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Card Fail*. lipanj 2016.;22(6):433–8.
130. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, i ostali. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 01. lipanj 2016.;37(21):1671–80.
131. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, i ostali. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 11. lipanj 2019.;73(22):2859–68.
132. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, i ostali. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101–Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *JCO*. 10. ožujak 2017.;35(8):870–7.
133. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of Statin Therapy on the Risk for Incident Heart Failure in Patients With Breast Cancer Receiving Anthracycline Chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. prosinac 2012.;60(23):2384–90.
134. Macedo Ariane V.S., Hajjar Ludhmila A., Lyon Alexander R., Nascimento Bruno R., Putzu Alessandro, Rossi Lorenzo, i ostali. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing

Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC: CardioOncology*. 01. rujan 2019.;1(1):68–79.

135. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. ožujak 2014.;15(3):324–31.
136. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, i ostali. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 05. prosinac 2006.;114(23):2474–81.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 1. srpnja 1996. godine u Šibeniku. U Šibeniku sam završio osnovnoškolsko i gimnazijsko obrazovanje. Studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2015. godine i završavam ga 2021. godine. Služim se engleskim, talijanskim i njemačkim jezikom.