

# Vrijednosti visokoosjetljivog troponina I kod adjuvantnog hipofrakcioniranog zračenja lijeve dojke uz konkomitantnu primjenu anti-HER2 terapije

---

**Antunac, Katarina**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2024**

*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:105:921865>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-01**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Antunac**

**Vrijednosti visokoosjetljivog troponina  
I kod adjuvantnog hipofrakcioniranog  
zračenja lijeve dojke uz  
konkomitantnu primjenu anti-HER2  
terapije**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Antunac**

**Vrijednosti visokoosjetljivog troponina  
I kod adjuvantnog hipofrakcioniranog  
zračenja lijeve dojke uz  
konkomitantnu primjenu anti-HER2  
terapije**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2024.**

Disertacija je izrađena u Zavodu za onkologiju i radioterapiju Klinike za tumore KBC-a Sestre milosrdnice Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof.dr.sc. Lidija Beketić-Orešković, dr. med.

*Zahvaljujem:*

- 1. Mojoj mentorici za nesebično vođenje kroz ovo putovanje*
- 2. Inženjerima medicinske fizike i inženjerima medicinske radiologije  
Zavoda za onkologiju i radioterapiju Klinike za tumore KBC-a Sestre  
milosrdnice bez kojih ne bi bilo moguće provesti ovo istraživanje*
- 3. Svim bolesnicama koje su pristale sudjelovati u ovom istraživanju s  
neizbježnim: „ako će to nekom pomoći u budućnosti...“*

*Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji koja mi pruža beskrajnu podršku i razumijevanje.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I SVRHA RADA.....</b>	<b>1</b>
1.1. Rak dojke.....	1
1.1.1. Epidemiologija raka dojke.....	1
1.1.2. Klasifikacija karcinoma dojke.....	3
1.1.2.1. Anatomska klasifikacija karcinoma dojke – TNM.....	3
1.1.2.2. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke.....	9
1.1.2.2.1. Intrinzični podtipovi karcinoma dojke.....	11
1.2. HER2 pozitivni karcinom dojke.....	13
1.2.1. Anti-HER2 terapija.....	14
1.2.1.1. Trastuzumab.....	16
1.2.1.1.1. Trastuzumab u adjuvantnom liječenju raka dojke.....	17
1.2.1.1.2. Trastuzumab u neoadjuvantnom liječenju raka dojke.....	20
1.2.1.1.3. Duljina trajanja terapije trastuzumabom.....	21
1.2.1.1.4. Učinak terapije trastuzumabom.....	23
1.2.1.2. Pertuzumab.....	25
1.2.1.3. Trastuzumab emtanzin (T-DM1).....	28
1.2.2. Kardiotsičnost anti-HER2 terapije.....	31
1.2.2.1. Kardiotsičnost trastuzumaba.....	31
1.2.2.1.1. Mehanizam nastanka kardiotsičnosti trastuzumaba.....	31
1.2.2.1.2. Podaci o kardiotsičnosti trastuzumaba iz kliničkih studija.....	32
1.2.2.1.2.1. Kardiotsičnost trastuzumaba u ovisnosti o duljini primjene.....	35
1.2.2.1.2.2. Kardiotsičnost trastuzumaba – podaci iz meta analiza.....	37
1.2.2.1.2.3. Kardiotsičnost trastuzumaba u stvarnoj populaciji bolesnica.....	38
1.2.2.2. Kardiotsičnost pertuzumaba.....	39
1.2.2.3. Kardiotsičnost trastuzumab emtanzina.....	42

1.3. Radioterapija raka dojke.....	45
1.3.1. Adjuvantna radioterapija raka dojke kod bolesnica kod kojih je liječenje započelo kirurškim zahvatom.....	46
1.3.1.1. Adjuvantna radioterapija raka dojke nakon pošteđenog kirurškog zahvata.....	46
1.3.1.2. Adjuvantna radioterapija raka dojke nakon radikalnog kirurškog zahvata.....	47
1.3.1.3. Zračenje limfne drenaže.....	48
1.3.2. Adjuvantna radioterapija raka dojke kod bolesnica kod kojih je liječenje započelo primarnom sustavnom terapijom.....	49
1.3.3. Hipofrakcionirana radioterapija raka dojke.....	52
1.3.4. Kardiotsičnost radioterapije raka dojke.....	55
1.3.4.1. Mehanizam nastanka zračenjem uzrokovane bolesti srca.....	55
1.3.4.2. Klinički podaci o kardiotsičnosti radioterapije raka dojke.....	57
1.3.4.2.1. Podaci o kardiotsičnosti radioterapije lijeve dojke u odnosu na radioterapiju desne dojke.....	58
1.3.4.2.2. Kardiotsičnost radioterapije raka dojke u odnosu na doze zračenja na srce i srčane strukture.....	60
1.3.4.3. Kardiotsičnost hipofrakcionirane radioterapije raka dojke.....	65
1.4. Kardiotsičnost združene primjene radioterapije raka dojke i anti-HER2 terapije.....	67
1.4.1. Kardiotsičnost združene primjene radioterapije raka dojke i trastuzumaba.....	67
1.4.2. Kardiotsičnost združene primjene radioterapije raka dojke, trastuzumaba i pertuzumaba.....	71
1.4.3. Kardiotsičnost združene primjene radioterapije raka dojke i trastuzumab	

emtanzina.....	72
1.5. Visokoosjetljivi srčani troponin.....	74
1.5.1. Vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina uz anti-HER2 terapiju.....	75
1.5.2. Vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina uz radioterapiju.....	79
1.5.3. Značaj porasta vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina uz onkološko liječenje.....	81
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>84</b>
<b>3. CILJEVI RADA.....</b>	<b>85</b>
<b>4. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>86</b>
4.1. Bolesnice.....	86
4.2. Metode.....	87
4.2.1. Radioterapija.....	87
4.2.2. Anti-HER2 terapija.....	88
4.2.3. Analiza visokoosjetljivog troponina I (hscTnI).....	88
4.3. Statistička analiza.....	89
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>91</b>
5.1. Karakteristike bolesnica uključenih u ispitivanje i provedenog liječenja.....	91
5.2. Vrijednosti visokoosjetljivog troponina I (hscTnI).....	99
5.3. Karakteristike bolesnica uključenih u ispitivanje i provedenog liječenja - prikaz po skupinama u odnosu na porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I nakon radioterapije.....	100
5.4. Karakteristike anti-HER2 terapije.....	102
5.5. Doze zračenja na srce i srčane strukture.....	104
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>111</b>
<b>7. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>122</b>
<b>8. KRATKI SADRŽAJ.....</b>	<b>123</b>

<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>124</b>
<b>10. LITERATURA.....</b>	<b>125</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>161</b>



## POPIS OZNAKA I KRATICA

<b>AJCC</b>	Američka združena komisija za rak (engl. <i>American Joint Committee on Cancer</i> )
<b>AUC</b>	područje ispod krivulje (engl. <i>area under curve</i> )
<b>BNP</b>	moždani natriuretski peptid (engl. <i>brain natriuretic peptide</i> )
<b>CFRT</b>	konvencionalno frakcionirana radioterapija (engl. <i>conventional fractionated radiotherapy</i> )
<b>CT</b>	računalna tomografija (engl. <i>computerized tomography</i> ), slikovna radiološka metoda koja omogućava slojevit prikaz tijela
<b>CTV</b>	klinički ciljni volumen (engl. <i>clinical target volume</i> )
<b>Gy</b>	oznaka za mjernu jedinicu za apsorbiranu dozu prema Međunarodnom sustavu mjernih jedinica (engl. <i>Gray</i> )
<b>DEGRO</b>	Njemačko društvo za radioonkologiju (njem. <i>Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie</i> )
<b>DFS</b>	doživljenje bez znakova bolesti (engl. <i>disease free survival</i> )
<b>DVH</b>	dozno volumni histogram
<b>ER</b>	receptor za estrogen
<b>ERBB2</b>	gen za tirozin-kinazni receptor 2 za epidermalne čimbenike rasta (engl. <i>Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2</i> )
<b>ESMO</b>	Europsko društvo za internističku onkologiju (engl. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>HER2</b>	transmembranski receptor 2 za humani epidermalni čimbenik rasta (engl. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> )
<b>HFRT</b>	hipofrakcionirana radioterapija (engl. <i>hypofractionated radiotherapy</i> )
<b>HR</b>	omjer rizika (engl. <i>hazard ratio</i> )
<b>hsctnl</b>	visokoosjetljivi srčani troponin I (engl. <i>high sensitivity cardiac troponin I</i> )

<b>hscTnT</b>	visokoosjetljivi srčani troponin T (engl. <i>high sensitivity cardiac troponin T</i> )
<b>IHC</b>	metoda imunohistokemijskog bojenja (engl. <i>immunohistochemistry</i> )
<b>IMRT</b>	radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta (engl. <i>intensity modulated radiotherapy</i> )
<b>ITC</b>	izolirane tumorske stanice (engl. <i>isolated tumor cells</i> )
<b>IQR</b>	interkvartilni raspon (engl. <i>interquartile range</i> )
<b>Ki67</b>	nehistonski protein aktivan u staničnom ciklusu, biljeg proliferacije
<b>LAD</b>	prednja lijeva silazna arterija (engl. <i>left anterior descending artery</i> )
<b>LV</b>	lijeva klijetka (engl. <i>left ventricle</i> )
<b>LVEF</b>	istisna frakcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
<b>MR</b>	metoda dijagnostike upotrebom magnetske rezonance
<b>NST</b>	najčešći histološki tip invazivnog karcinoma dojke, nespecificirani karcinom dojke (engl. <i>no specific type</i> ), prije zvan duktalni invazivni karcinom
<b>NYHA</b>	Njujorško udruženje za srce (engl. <i>New York Heart Association</i> )
<b>OS</b>	ukupno doživljenje (engl. <i>overall survival</i> )
<b>pCR</b>	potpuni patološki odgovor (engl. <i>pathologic complete response</i> )
<b>PR</b>	receptor za progesteron
<b>PTV</b>	planirani ciljni volumen (engl. <i>planning target volume</i> )
<b>ROC</b>	operativne karakteristike prijemnika (engl. <i>receiver operating characteristics</i> )
<b>RR</b>	relativni rizik
<b>RT</b>	radioterapija
<b>SLNB</b>	biopsija limfnog čvora stražara (engl. <i>sentinel lymph node biopsy</i> )
<b>T-DM1</b>	trastuzumab emtanzin
<b>TNM</b>	sistem stadijevanja raka prema značajkama veličine primarnog tumora (T), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova tumorskim stanicama (N) te prisutnosti udaljenih metastaza (M)
<b>UZV</b>	ultrazvuk

**vs.** suprotno, u odnosu na, protiv (lat. *versus*)

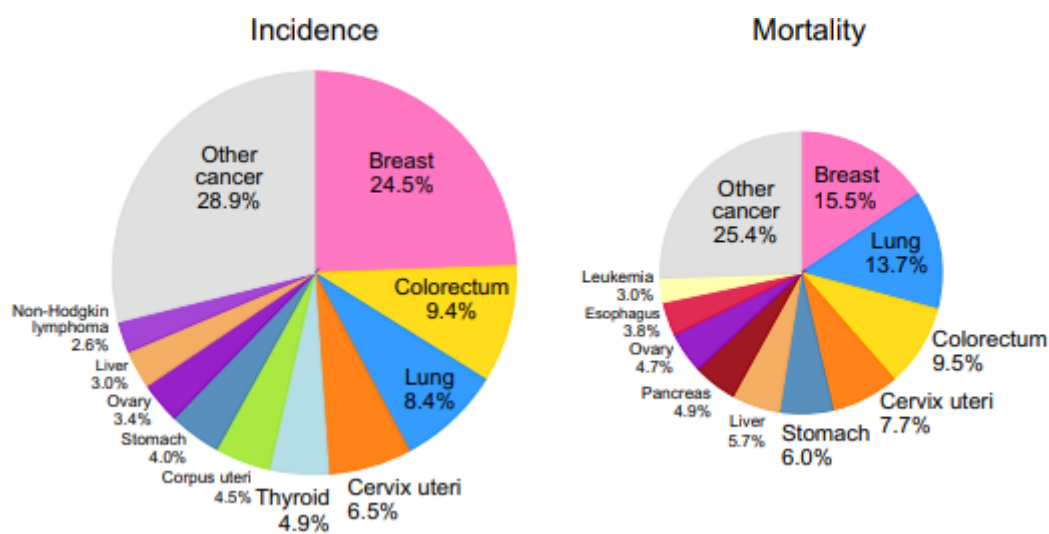
**3D CRT** trodimenzionalna konformalna radioterapija (engl. *three dimensional conformal radiation therapy*)

# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Rak dojke

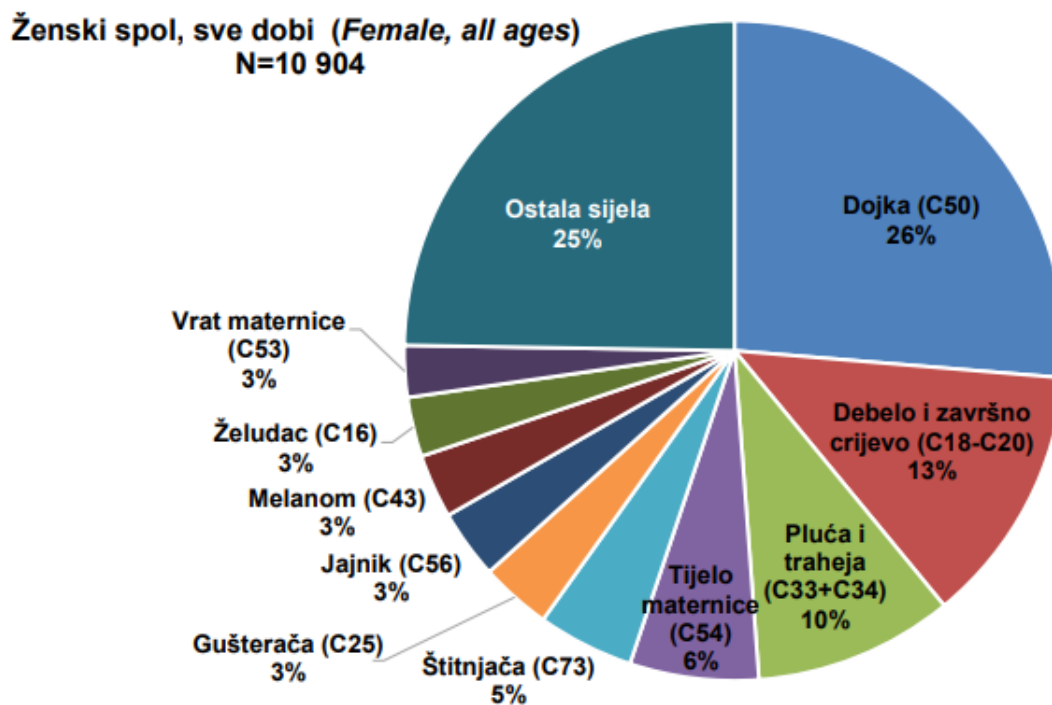
### 1.1.1. Epidemiologija raka dojke

Rak dojke je najčešći maligni tumor kod žena te, unatoč nižem mortalitetu u usporedbi s drugim malignim tumorima, predstavlja vodeći uzrok smrti od raka kod žena. Prema podacima GLOBOCAN-a u 2020. godini rak dojke je dijagnosticiran kod 2 261 419 bolesnica što predstavlja 24,5% svih novih slučajeva raka kod žena. Iste godine od raka dojke je umrlo 684 996 bolesnica što čini 15,5% smrti od svih malignih bolesti kod žena u svijetu (1) (Slika 1).

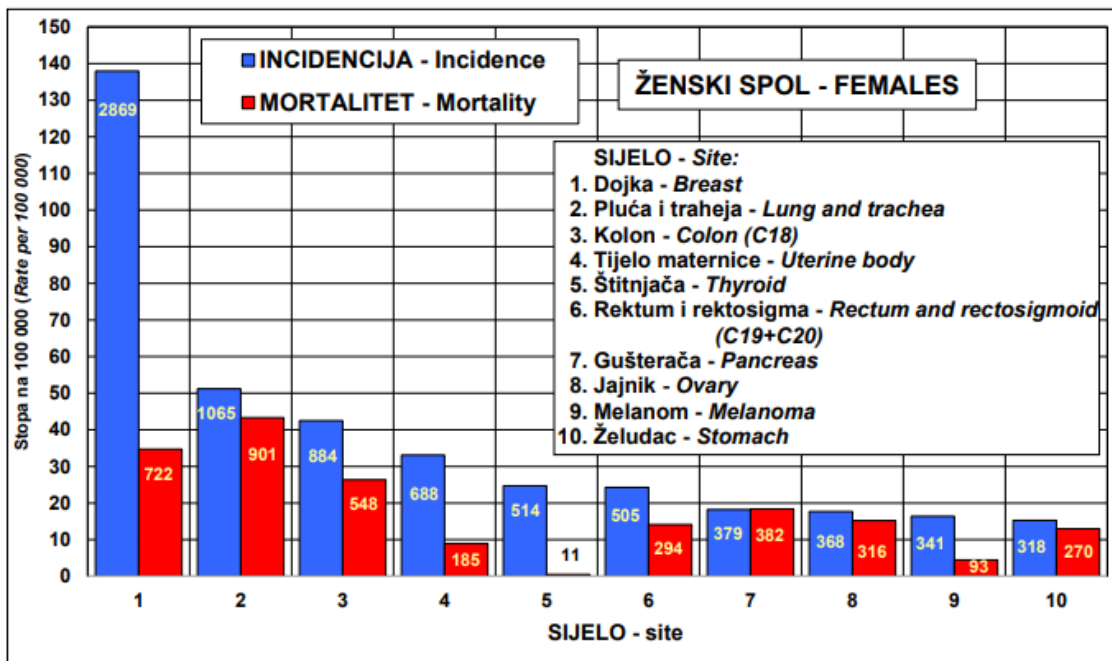


Slika 1. Podaci GLOBOCAN-a o incidenciji i smrti od malignih bolesti u svijetu za 2020. godinu. Preuzeto iz: Sung i sur., 2021. (1)

U Republici Hrvatskoj je u 2021. godini rak dojke dijagnosticiran kod 2 869 žena što čini udio od 26% svih malignih tumora kod žena (Slika 2) Od raka dojke su u 2021. godini umrle 722 bolesnice (Slika 3) (2).



Slika 2. Vodeća sijela karcinoma kod žena svih dobi u RH u 2021. godini. Preuzeto iz: HZJZ Bilten 45, 2022. (2)



Slika 3. Incidencija i mortalitet najčešćih sijela raka kod žena u RH u 2021. godini.

Preuzeto iz: HZJZ Bilten 45, 2022. (2)

### 1.1.2. Klasifikacija karcinoma dojke

#### 1.1.2.1. Anatomska klasifikacija karcinoma dojke - TNM

Kod postavljanja dijagnoze raka dojke potrebno je odrediti anatomske stupanj proširenosti bolesti. U tu svrhu upotrebljava se TNM sustav stadijevanja raka dojke prema parametrima veličine primarnog tumora (T), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova tumorom (N) te prisutnosti udaljenih metastaza (M). Za klasifikaciju se koriste kriteriji američke združene komisije za rak (AJCC; engl. *American Joint Committee on Cancer*). Klasifikacija tumora može se temeljiti na patološkim kriterijima - prema patohistološkom nalazu učinjenog operacijskog zahvata, tada ima prefiks „p“, ili na kliničkim kriterijima - prema nalazima učinjenih dijagnostičkih pretraga - klinički pregled, mamografija, UZV, MR, CT, kada ima prefiks „c“. Ukoliko je liječenje započelo

neoadjuvantnim pristupom za postterapijski patohistološki stadij bolesti koristi se prefiks „y“ (3).

Definicija primarnog tumora prikazana je u Tablici 1. Nema razlike između kliničke i patološke klasifikacije primarnog tumora.

Tablica 1. Definicija primarnog tumora (T) - klinička i patološka, prema AJCC klasifikaciji (3)

<b>T kategorija</b>	<b>T kriterij</b>
TX	Primarni tumor se ne može procijeniti
T0	Bez dokaza primarnog tumora
Tis	Duktalni karcinom in situ
T1	Tumor s najvećim promjerom do 20 mm
T1mi	Tumor s najvećim promjerom do 1 mm
T1a	Tumor veći od 1 mm, najveći promjer do 5 mm
T1b	Tumor veći od 5 mm, najveći promjer do 10 mm
T1c	Tumor veći od 10 mm, najveći promjer do 20 mm
T2	Tumor veći od 20 mm, najveći promjer do 50 mm
T3	Tumor s najvećim promjerom većim od 50 mm
T4	Tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem na zid prsnog koša i/ili kožu (ulceracija ili makroskopski čvorići). Sama invazija dermisa nije karakterizirana kao T4
T4a	Zahvaćen zid prsnog koša. Invazija pektoralnog mišića u odsustvu invazije struktura prsnog koša nije karakterizirana kao T4
T4b	Ulceracija kože dojke i/ili istostrani makroskopski satelitski kožni čvorić i/ili edem kože (uključujući narančinu koru)
T4c	Obuhvaća T4a i T4b
T4d	Upalni karcinom - difuzni eritem i edem koji zahvaća više od trećine kože dojke

Definicija regionalnih limfnih čvorova može biti patološka ili klinička.

Klinička definicija regionalnih limfnih čvorova (cN) je prikazana u Tablici 2.

Tablica 2. Klinička definicija regionalnih limfnih čvorova (cN), prema AJCC klasifikaciji  
(3)

cN kategorija	cN kriterij
cNX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti (npr. prethodno odstranjeni)
cN0	Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni (kliničkim pregledom ili slikovnim metodama)
cN1	Metastaze u pomične istostrane limfne čvorove regije pazuha I, II
cN1mi	Mikrometastaze (oko 200 stanica, promjera većeg od 0,2 mm ali manjeg od 2 mm)
cN2	Metastaze u klinički fiksirane istostrane limfne čvorove regije pazuha I, II; ili metastaze u istostrane unutarnje mamarne limfne čvorove bez zahvaćenosti limfnih čvorova pazuha
cN2a	Metastaze u istostrane limfne čvorove regije pazuha I, II fiksirane međusobno ili za druge strukture
cN2b	Metastaze u istostrane unutarnje mamarne limfne čvorove bez zahvaćenosti limfnih čvorova pazuha
cN3	Metastaze u istostrane infraklavikularne limfne čvorove (regija pazuha III) sa ili bez zahvaćanja limfnih čvorova regije pazuha I, II; ili metastaze u istostrane unutarnje mamarne limfne čvorove uz zahvaćenost limfnih čvorova regije pazuha I, II; ili metastaze u istostrane supraklavikularne limfne čvorove sa ili bez zahvaćenosti limfnih čvorova pazuha ili unutarnjih marnih limfnih čvorova
cN3a	Metastaze u istostrane infraklavikularne limfne čvorove
cN3b	Metastaze u istostrane unutarnje mamarne limfne čvorove i limfne čvorove pazuha
cN3c	Metastaze u istostrane supraklavikularne limfne čvorove

Ukoliko je prisustvo metastaza utvrđeno biopsijom limfnog čvora stražara (engl.

*sentinel lymph node*), koristi se sufiks „sn“.

Ukoliko je prisustvo metastaza utvrđeno citopunkcijom ili iglenom biopsijom koristi se sufiks „f“.



Patološka definicija regionalnih limfnih čvorova (pN) prema AJCC kriterijima je prikazana u Tablici 3.

Tablica 3. Patološka definicija regionalnih limfnih čvorova (pN), prema AJCC klasifikaciji (3)

pN kategorija	pN kriterij
pNX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti (npr. prethodno odstranjeni)
pN0	Nisu pronađene metastaze u regionalnim limfnim čvorovima ili su pronađene samo izolirane tumorske stanice (ITC)
pN0(i+)	Prisustvo samo izoliranih tumorskih stanica u regionalnim limfnim čvorovima
pN0(mol+)	Pozitivan PCR molekularni nalaz, bez izoliranih tumorskih stanica
pN1	Mikrometastaze ili metastaze u 1-3 limfna čvora pazuha; i/ili mikrometastaza ili makrometastaza u klinički negativnim unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima otkrivena biopsijom sentinel limfnog čvora
pN1mi	Mikrometastaze (oko 200 stanica, promjera većeg od 0,2 mm ali manjeg od 2 mm)
pN1a	Metastaze u 1-3 limfna čvora, barem jedna veća od 2 mm
pN1b	Metastaze u istostrane unutarnje mamarne sentinel limfne čvorove, isključujući izolirane tumorske stanice
pN1c	Obuhvaća pN1a i pN1b
pN2	Metastaze u 4 - 9 limfnih čvorova pazuha; ili klinički pozitivni istostrani unutarnji mamarni limfni čvorovi bez zahvaćenosti limfnih čvorova pazuha
pN2a	Metastaze u 4 - 9 limfnih čvorova pazuha, barem jedna veća od 2 mm
pN2b	Metastaze u klinički detektiranim istostranim unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima (sa ili bez mikroskopske potvrde) uz patološki negativne limfne čvorove pazuha
pN3	Metastaze u 10 ili više limfnih čvorova pazuha; ili u infraklavikularne limfne čvorove (regija pazuha III); ili klinički pozitivni istostrani unutarnji mamarni limfni čvorovi uz zahvaćenost limfnih čvorova regije pazuha I, II; ili metastaze u više od 3 limfna čvora pazuha i mikrometastaze ili makrometastaze u istostrane klinički negativne unutarnje mamarne sentinel limfne čvorove; ili metastaze u istostrane supraklavikularne limfne čvorove
pN3a	Metastaze u 10 ili više limfnih čvorova pazuha (barem jedna veća od 2 mm); ili u infraklavikularne limfne čvorove (regija pazuha III)
pN3b	pN1a ili pN2a uz cN2b (klinički pozitivni unutarnji mamarni limfni čvorovi); ili pN2a uz pN2b
pN3c	Metastaze u istostrane supraklavikularne limfne čvorove

Definicija udaljenih metastaza (M) prema AJCC kriterijima je prikazana u Tablici 4.

Tablica 4. Definicija udaljenih metastaza (M), prema AJCC klasifikaciji (3)

<b>M kategorija</b>	<b>M kriterij</b>
M0	Bez kliničkih ili radioloških dokaza udaljenih metastaza
cM0(i+)	Bez kliničkih ili radioloških dokaza udaljenih metastaza uz prisustvo tumorskih stanica ili tumorskih depozita veličine do 0,2 mm otkrivenih mikroskopski ili molekularnim tehnikama u krvi, koštanoj srži ili neregionalnom nodalnom tkivu kod bolesnika bez simptoma ili znakova metastaza
cM1	Udaljene metastaze otkrivene klinički ili radiološki
pM1	Histološki potvrđena udaljena metastaza; u neregionalnim čvorovima metastaza veća od 0,2 mm

TNM klasifikacija se koristi za definiranje stadija bolesti. Stadij bolesti prema AJCC klasifikaciji prikazan je u Tablici 5.

Tablica 5. Stadij bolesti prema AJCC klasifikaciji

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Stadij</b>
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Bilo koji T	N3	M0	IIIC
Bilo koji T	Bilo koji N	M1	IV

TNM klasifikacija je u uporabi još od 1959. godine. Tijekom zadnjih dvadesetak godina zabilježene su dramatične promjene u razumijevanju biologije tumora dojke te se danas rak dojke smatra grupom bolesti koje potječu iz epitela dojke ali imaju različite molekularne karakteristike, prognozu, način širenja, obrazac povrata te osjetljivost na dostupne terapijske opcije. Sam anatomske stupanj proširenosti bolesti, bez uvida u biologiju bolesti nije dovoljan za donošenje odluke o primarnom modalitetu liječenja koji može biti kirurški zahvat ili sustavna antineoplastična terapija (3, 4, 5, 6). Međutim, kod postavljanja indikacije za zračenje dojke, kao i definiranje doze i ciljnih volumena zračenja, oslanja se velikim dijelom upravo na anatomske TNM klasifikaciju raka dojke (7).

Također, ukoliko je liječenje započelo primarnom sustavnom terapijom, korištenjem TNM sustava inicijalno te po provedenom sustavnom liječenju i kirurškom zahvatu određuje se odgovor tumora na provedeno liječenje koji se pokazao bitnim prognostičkim čimbenikom (8, 9).

#### 1.1.2.2. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke

Karcinom dojke, dakle, predstavlja heterogenu skupinu bolesti koje se razlikuju prema morfološkim i biološkim karakteristikama, kliničkom ponašanju te odgovoru na terapiju. Tradicionalna klasifikacija uzima u obzir histološki tip tumora, gradus te imunofenotip. Histološka se klasifikacija bazira na patološkom uzorku rasta. Najčešći tip tumora je invazivni karcinom NST (engl. *no specific type*), koji čini oko 70 - 80% svih karcinoma dojke (10).

Gradus tumora se određuje temeljem stupnja diferenciranosti jezgre, postotka tubularnih formacija te mitotskog indeksa. Tumori se klasificiraju kao dobro (gradus I), srednje (gradus II) i slabo diferencirani (gradus III).

Rutinski se imunohistokemijskim metodama (IHC) određuje izraženost receptora za estrogene (ER), progesteron (PR), humani epidermalni čimbenik rasta 2 (engl. *Human Epidermal growth factor Receptor 2*, HER2) te izraženost proliferacijskog biljega Ki67.

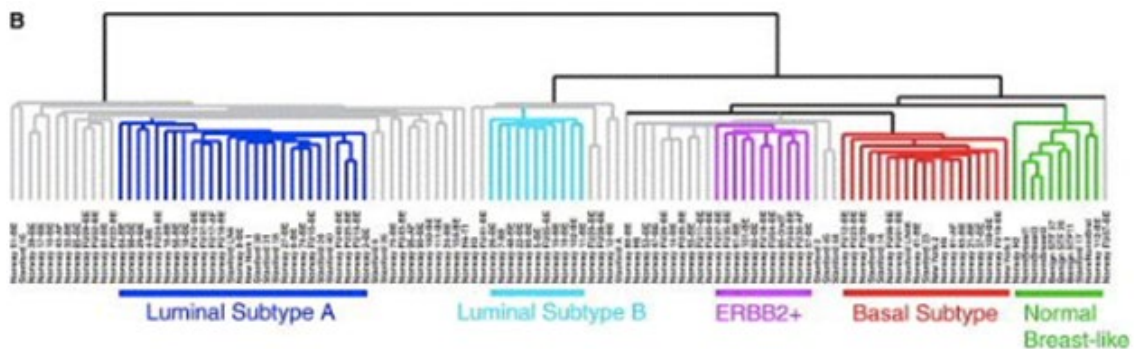
ER i PR pripadaju skupini steroidnih receptora. Aktivacija estrogenih receptora stimulira rast stanica dojke a progesteron utječe na diferencijaciju i kontrolu proliferacije. Izraženi su kod oko 75% tumora dojke te predstavljaju prediktivni čimbenik odgovora tumora na hormonsku terapiju (10). Određuju se imunohistokemijski i

iskazuju kao postotak obojenja tumorskih jezgara; kao odsječna vrijednost (engl. „cut off“) se smatra vrijednost od 1%. Tumori kod kojih je imunohistokemijska izraženost ER i između 1% i 10% smatraju se nisko pozitivnim tumorima (11). ER i PR pozitivni tumori su najčešće niskog gradusa i manje agresivni. Većina ER pozitivnih tumora su i PR pozitivni. Tumori kod kojih je pozitivan samo ER pokazuju lošiji odgovor na hormonsku terapiju od tumora s oba pozitivna hormonska receptora (12). Kod malog dijela bolesnica ER tumora je negativan a PR pozitivan; takvi tumori pokazuju agresivniju kliničku sliku i imaju lošiju prognozu (13).

Ki67 je proliferacijski biljeg prisutan u stanicama isključivo u aktivnim fazama staničnog ciklusa, određuje se imunohistokemijski i izražava u postotku obojenih jezgara tumorskih stanica. Odsječna vrijednost biljega Ki67 prema kojoj se ER pozitivni tumori klasificiraju u luminal podtip A ili luminal podtip B iznosi 20% (14, 15). Tumori s višim vrijednostima biljega Ki67 su češće višeg gradusa i negativnih hormonskih receptora. Ki67 je neovisan prognostički čimbenik ukupnog doživljenja i doživljenja bez znakova bolesti kod tumora dojke (16).

Receptor HER2, zajedno s receptorima EGFR (HER1), HER3 i HER4 pripada obitelji receptora za epidermalni čimbenik rasta. Gen za HER2 se nalazi na 17q21 kromosomu (17). Ekspresija HER2 receptora se određuje imunohistokemijski; rezultati može biti 0 (negativan), 1+ (negativan), 2+ (dvojben) ili 3+ (pozitivan). Kod dvojbenih nalaza status se određuje metodama *in situ* hibridizacije kojima se detektira amplifikacija gena (18).

Temeljem genske ekspresije aktivnih ili potisnutih gena, u odnosu na zdravo tkivo dojke, karcinomi dojke se klasificiraju u pet molekularnih podskupina: luminal podtip A, luminal podtip B, bazalni, ERBB2 (HER2) pozitivni te „*normal breast-like*“ (10,19) (Slika 4).



Slika 4. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke na osnovu rezultata genske izraženosti Preuzeto iz: Sørlie i sur., 2001. (19)

#### 1.1.2.2.1. Intrinzični podtipovi karcinoma dojke

Temeljem imunohistokemijske izraženosti receptora za ER, PR, HER2 te izraženosti proliferacijskog biljega Ki67 karcinomi dojke se klasificiraju u osnovne intrinzične podtipove. Ta se klasifikacija preklapa s navedenom molekularnom klasifikacijom (Tablica 6).

Tablica 6. Kriteriji za klasificiranje karcinoma dojke u intrinzične imunofenotipove na osnovu imunohistokemijske izraženosti receptora za estrogen (ER) i progesteron (PR), receptora za epidermalne čimbenike rasta (HER2) i biljega proliferacije Ki67. Preuzeto iz: Perić- Balja, M, 2022. (20)

	Intrinzični imunofenotip	Izraženost ER	Izraženost PR	Izraženost HER2	Izraženost Ki67
Luminalni	Luminalni A	pozitivan	pozitivan $\geq$ 20%	negativan	$\leq$ 20%
	Luminalni B	pozitivan	< 20% ili negativan	negativan	> 20%
	HER2 pozitivan	pozitivan	bilo koji	pozitivan	bilo koji %
Neluminalni	HER2 tip (neluminalni)	negativan	negativan	pozitivan	bilo koji %
	Trostruko negativan	negativan	negativan	negativan	bilo koji %

## 1.2. HER2 pozitivni karcinom dojke

HER2 onkogen je član obitelji *erbB* sličnih onkogeno. Još sedamdesetih godina 20. stoljeća su objavljena prva izvješća o promjenama na genima koji promoviraju rast tumora (21). 1984. je izoliran HER2/*neu* gen iz stanica neuroblastoma štakora (22). Pokazana je dva do 20 puta veća amplifikacija ovog onkogeno kod do 30% tumora dojke. Gen se nalazi na 17q21 kromosomu a po otkriću ovog onkogeno je identificirana funkcionalna posljedica njegove promjene - HER2 receptor. Radi se o glikoproteinskom receptoru koji ima ekstracelularnu domenu, transmembransku domenu te intracelularnu kinaznu domenu (17, 23, 24).

Pojačana izraženost HER2 onkogeno dovodi do multiple heterodimerizacije receptora neovisne o ligandu i posljedične aktivacije PI3K/AKT/mTOR i MAPK signalnog puta koji potiče nekontroliranu proliferaciju stanica, izbjegavanje apoptoze, angiogenezu i invaziju što dovodi do rasta i progresije tumora. Zabilježena je kod 15 - 20% ranih tumora dojke te kod oko 10% ER+ tumora dojke. Povezana je s agresivnijim fenotipom bolesti (24, 25).

Prvi podaci o povezanosti amplifikacije HER2 onkogeno i povrata bolesti te doživljenja od raka dojke su objavljeni još 1987. godine. Pokazana je korelacija HER2 amplifikacije i zahvaćenosti limfnih čvorova tumorom; amplifikacija HER2 je opažena kod 40% tumora koji su se proširili na limfne čvorove pazuha. Najveće razlike su opažene kod tumora s više od 5 kopija gena; bolesnice s tumorima s više od 5 kopija HER2/*neu* onkogeno su imale značajno kraće vrijeme do povrata bolesti i značajno kraće ukupno doživljenje u odnosu na bolesnice s tumorima bez amplifikacije HER2/*neu* onkogeno (17). Također je pokazana povezanost pojačane izraženosti HER2 onkogeno i visokog gradusa tumora. U kohorti od 2000 bolesnica s negativnim limfnim čvorovima pojačana



izraženost HER2 je pokazana kod njih 10%. U toj skupini bolesnica opaženo je lošije 10-godišnje doživljenje bez znakova bolesti, veća učestalost pojave udaljenih metastaza te lošije doživljenje od raka dojke u odnosu na bolesnice čiji tumori nisu pokazali HER2 amplifikaciju (26, 27).

Daljnja istraživanja su pokazala da vezanje antitijela na ekstracelularnu domenu HER2 proteina inhibira rast *neu* transformiranih tumorskih stanica (28). Također je pokazan inhibitorski učinak antitijela na HER2 protein na rast stanica raka dojke koje pojačano izražavaju HER2 (23, 29).

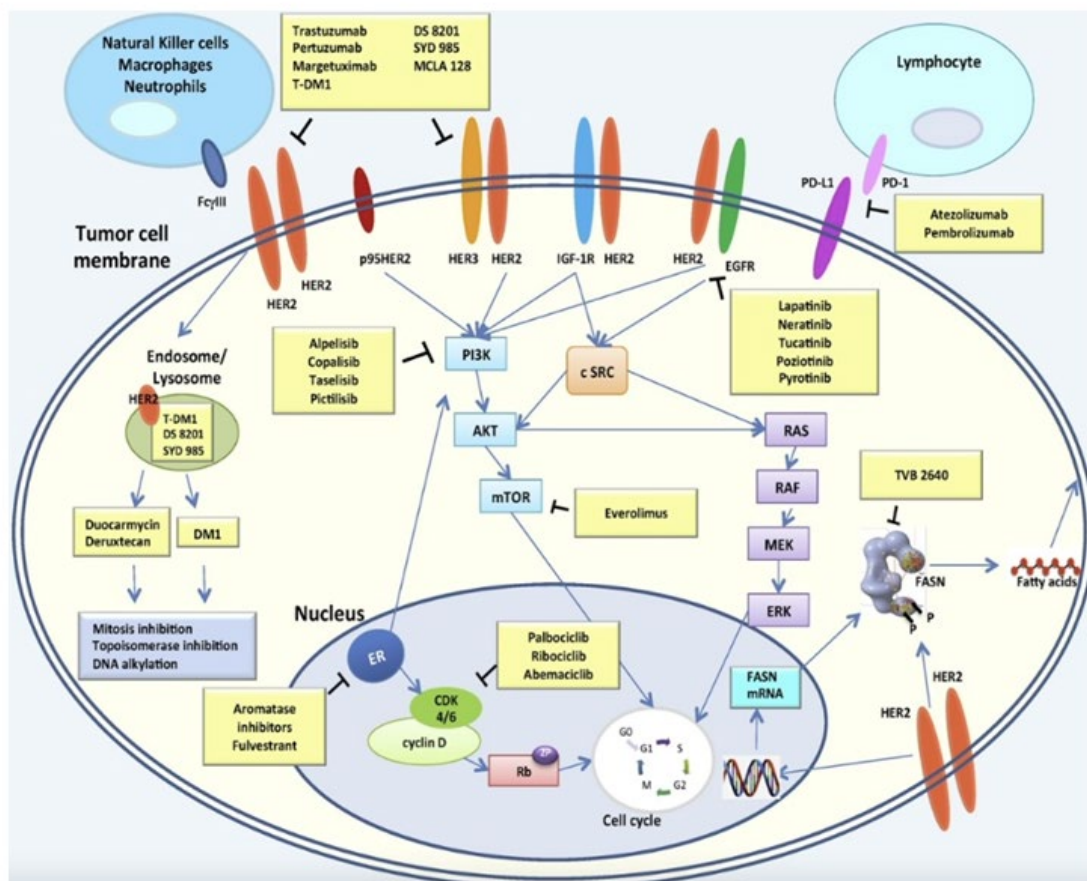
HER2 je prediktivni čimbenik odgovora na anti-HER2 terapiju, koja uključuje čitav niz lijekova koji djeluju preko HER2 receptora. HER2 pozitivni tumori pokazuju bolji odgovor na kemoterapeutike, uključujući antracikline i taksane. Oko polovine HER2 pozitivnih karcinoma dojke su i HR pozitivni; kod tog tipa karcinoma opažen je lošiji odgovor na hormonsku terapiju (30, 31).

### **1.2.1. Anti-HER2 terapija**

Inicijalno lošija prognoza HER2 pozitivnih karcinoma je bitno promijenjena razvojem anti-HER2 terapije. Upotrebom lijekova koji specifično ciljaju HER2 receptor i u adjuvantnoj primjeni i u primjeni kod metastatske bolesti značajno je produženo vrijeme do povrata bolesti te je poboljšano doživljenje bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke.

U liječenju HER2 pozitivnog karcinoma dojke u različitim stadijima bolesti koristi se čitav niz anti-HER2 lijekova: trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzin, trastuzumab derukstekan, lapatinib, neratinib, tukatinib i margetuksimab (32).

Terapijske opcije u liječenju HER2 pozitivnog karcinoma dojke su prikazane na Slici 5.



Slika 5. Terapijske opcije u liječenju HER2 pozitivnih karcinoma dojke. Preuzeto iz: Vernieri i sur., 2019. (32)

U vrijeme izrade ovog istraživanja u adjuvantnoj primjeni istodobno s adjuvantnom radioterapijom su korišteni trastuzumab, kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba te trastuzumab emtanzin.

#### 1.2.1.1. Trastuzumab

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se vezuje na ekstracelularnu domenu HER2 receptora i sprječava njeno cijepanje koje bi inače aktiviralo mehanizam HER2 i s njim povezane signalne puteve. Na taj način trastuzumab inhibira proliferaciju tumorskih stanica s pojačanom HER2 ekspresijom. Također selektivno inhibira HER2-HER3 heterodimerizaciju, potiče zaustavljanje staničnog ciklusa te reducira angiogenezu što povećava propusnost krvnih žila i dotok lijeka u tumor. Tumorske stanice koje na svojoj površini imaju vezan trastuzumab bivaju prepoznate od strane imunološkog sustava te dolazi do aktivacije stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima s posljedičnom lizom onih stanica na koje je vezano protutijelo (33, 34).

Prvi klinički dokaz učinkovitosti trastuzumaba je pokazan u studiji Baselga i suradnika objavljenoj 1996. godine. Trastuzumab je apliciran bolesnicama s metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojke koje su primile više linija liječenja. Kod 5 od 46 bolesnica je postignut odgovor na primijenjeno liječenje a kod njih 14 je zaustavljena progresija bolesti uz minimalnu toksičnost (35). Trastuzumab je odobren 1998. u Sjedinjenim Američkim Državama za liječenje metastatskog raka dojke u bolesnica s HER2 pozitivnim tumorima te je umnogome promijenio prognozu bolesti (34). U randomiziranoj studiji Slamona i sur. (36) na ukupno 469 bolesnica, dodatak trastuzumaba kemoterapiji je produljio vrijeme do progresije bolesti za 2,8 mjeseci, povisio stopu objektivnog odgovora za 18 postotnih bodova, produljio trajanje odgovora na liječenje za 3 mjeseca, produljio medijan ukupnog doživljenja s 20,3 na 25,1 mjesec te za 20% smanjio rizik smrti.

#### 1.2.1.1.1. Trastuzumab u adjuvantnom liječenju raka dojke

Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila je 2006. godine primjenu trastuzumaba u adjuvantnom liječenju ranog HER2 pozitivnog raka dojke s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha (34). Prva združena analiza studija NCCTG N9831 i NSABP B-31 objavljena je 2011. godine. Bolesnice s ranim HER2 pozitivnim karcinomom dojke po operativnom zahvatu su randomizirane u skupinu koja prima samo kemoterapiju (doksorubicin i ciklofosfamid a potom paklitaksel) ili uz kemoterapiju uz paklitaksel započinje i s primjenom trastuzumaba koja se nastavlja do ukupno godinu dana. Nakon medijana praćenja od 3,9 godina bolesnice koje su primale trastuzumab su imale statistički značajno dulje doživljenje do povrata bolesti; 85,7% vs. 73,7% ( $p < 0,001$ ). U skupini bolesnica koja je primala trastuzumab zabilježena je redukcija rizika smrti za 39%. Ukupno doživljenje je iznosilo 93% u skupini koja je dobivala trastuzumab i 85,6% u kontrolnoj skupini. Sljedeća analiza, provedena nakon medijana praćenja od 8,4 godine, pokazala je da dodatak trastuzumaba povećava 10-godišnje doživljenje bez znakova bolesti. Ono je u skupini bolesnica koje su primale trastuzumab iznosilo 73,7% a u skupini bolesnica koje nisu primale trastuzumab 62,2%. Desetgodišnje ukupno doživljenje iznosilo 84% u skupini koja je dobivala trastuzumab i 75,2% u kontrolnoj skupini (37, 38, 39).

U HERA studiji 5102 bolesnice s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke su po provedenom liječenju (operativni zahvat, adjuvantna kemoterapija, adjuvantna radioterapija) randomizirane u skupinu koja prima trastuzumab do ukupno godinu dana, u skupinu koja prima trastuzumab do ukupno dvije godine te u kontrolnu skupinu koja se samo prati, dakle ne prima trastuzumab. Već nakon medijana praćenja od dvije godine pokazan je učinak terapije trastuzumabom u trajanju od godinu dana na ukupno doživljenje. HR (omjer rizika, engl. *hazard ratio*) za rizik smrti uz trastuzumab u

usporedbi s praćenjem iznosio je 0,66 ( $p = 0,115$ ). Kad su bolesnice stratificirane u skupine rizika s obzirom na status limfnih čvorova (pN0, pN1 ili pN2) te status hormonskih receptora (ER+ PR+, ER+ PR-, ER- PR- ili ER- PR+), opaženo je konzistentno smanjenje rizika povrata bolesti u svim navedenim podskupinama bolesnica (40, 41, 42).

Nakon medijana praćenja od 11 godina, bolesnice u skupini koja je primala trastuzumab godinu dana su imale značajno dulje doživljenje bez znakova bolesti (engl. *disease free survival*, DFS) te ukupno doživljenje (engl. *overall survival*, OS) u odnosu na bolesnice koje nisu primale trastuzumab. Desetgodišnje doživljenje bez znakova bolesti iznosilo je 63% za skupinu koja nije primala trastuzumab, te 69% za skupine bolesnica koje su primale trastuzumab tijekom jedne, odnosno dvije godine. Nakon 12 godina praćenja ukupno doživljenje je u skupini koja nije primala trastuzumab bilo 73%, u skupini koja je primala trastuzumab godinu dana 79% a u skupini koja je primala trastuzumab tijekom 2 godine 80%. Apsolutni benefit terapije trastuzumabom na 12 godina iznosio je 6,5% za jednogodišnju i 6,6% za dvogodišnju primjenu. Zaključno, nije pokazana prednost primjene trastuzumaba tijekom dvije godine u odnosu na primjenu trastuzumaba u trajanju od godinu dana (43, 44).

U studiji BCIRG 006, 3222 bolesnice s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke su randomizirane u skupinu koja je primala 4 ciklusa antraciklina i ciklofosfamida a potom 4 ciklusa docetaksela (AC-T), skupinu koja je primala 4 ciklusa antraciklina i ciklofosfamida a potom 4 ciklusa docetaksela uz trastuzumab (AC-TH) te skupinu koja je primala 6 ciklusa kombinacije docetaksela, karboplatine i trastuzumaba (TCH). Po završetku kemoterapije bolesnice iz druge dvije skupine su nastavile primati trastuzumab do ukupno 52 tjedna. Benefit dodatka trastuzumaba po pitanju i doživljenja bez znakova bolesti i ukupnog doživljenja je pokazan nakon 5 i 10 godina praćenja. Nakon 5 godina praćenja 5-godišnje doživljenje bez znakova bolesti iznosilo

je 75% za AC-T protokol, 84% za AC-TH protokol te 81% za TCH protokol. Nakon 10 godina praćenja ukupno doživljenje bolesnica koje su primale terapiju po AC-T protokolu iznosilo je 78,7%, bolesnica koje su primale AC-T uz trastuzumab 85,9% a bolesnica koje su primale trastuzumab u sklopu TCH protokola 83,3%. Navedeno predstavlja redukciju rizika smrti od 27% za AC-TH protokol ( $p < 0,001$ ) te 24% za TCH protokol ( $p = 0,0075$ ) u odnosu na AC-T protokol koji ne sadrži trastuzumab. Osim što je primjena trastuzumaba i ovdje pokazala učinak na ukupno doživljenje i doživljenje bez znakova bolesti kod bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke, protokol TCH koji ne sadrži antracikline se pokazao prihvatljivom alternativom antraciklinskom AC-TH protokolu (45, 46).

U navedene studije su uključivane bolesnice s ranim rakom dojke visokog rizika povrata bolesti. Bolesnice su imale ili pozitivne limfne čvorove pazuha ili su limfni čvorovi pazuha bili negativni ali su imale visok rizik povrata bolesti, npr. tumore visokog gradusa, tumore veće od 1 cm, stadij bolesti II ili viši. Kako bi se utvrdila učinkovitost primjene trastuzumaba kod bolesnica s niskorizičnim HER2 pozitivnim tumorima, uključujući i tumore stadija I, provedena je studija Tolaney i suradnika (47). Uključene su bolesnice s HER2 pozitivnim rakom dojke veličine do 3 cm te negativnim limfnim čvorovima pazuha. Bolesnice su po operacijskom zahvatu primale 12 tjednih ciklusa paklitaksela uz trotjedni trastuzumab a potom je terapija trastuzumabom nastavljena do ukupno godinu dana. Studija je imala samo jedan krak, dakle, nije bilo kontrolne skupine. Nakon 10 godina praćenja doživljenje bez povrata bolesti iznosilo je 91,3%, ukupno doživljenje 94,3% a doživljenje specifično za rak dojke 98,8%. Ovaj neantraciklinski protokol se pokazao kao učinkovita terapijska opcija za bolesnice s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke niskog rizika (48).

#### 1.2.1.1.2. Trastuzumab u neoadjuvantnom liječenju raka dojke

Ispitivana je i primjena trastuzumaba prije kirurškog zahvata, neoadjuvantno, u sklopu primarne sustavne terapije s ciljem smanjenja tumora. Kod bolesnica s HER2 pozitivnim tumorima dojke stadija II - IIIA dodatak trastuzumaba neoadjuvantnoj kemoterapiji u trajanju od 24 tjedna je povećao stopu potpunog patološkog odgovora (pCR, engl. *pathologic complete response*) s 25% na 60%. Nakon medijana praćenja od 3 godine doživljenje bez znakova bolesti iznosilo je 85,3% u skupini koja je primala samo kemoterapiju te 100% u skupini bolesnica koje su uz kemoterapiju primale i trastuzumab (49, 50).

U NOAH studiji su bolesnice s HER2 pozitivnim lokalno uznapredovalim ili upalnim karcinomom dojke prije operativnog zahvata primale samo kemoterapiju ili kemoterapiju uz trastuzumab. Bolesnice su nastavile primati trastuzumab do ukupno godinu dana. Dio bolesnica koje su primale samo kemoterapiju je po operativnom zahvatu također primao trastuzumab do ukupno godinu dana. Potpuni patološki odgovor tumora na provedeno liječenje i u dojci i u limfnim čvorovima je postignut kod 19% bolesnica koje su primale samo kemoterapiju te kod 38% bolesnica koje su uz kemoterapiju primale i trastuzumab. Trogodišnje doživljenje bez znakova bolesti iznosilo je 56% za skupinu bolesnica koja nije primala trastuzumab te 71% za skupinu bolesnica koja je primala trastuzumab ( $p = 0,013$ ). Petogodišnje doživljenje bez znakova bolesti iznosilo je 43% za skupinu bolesnica koja nije primala trastuzumab te 58% za skupinu bolesnica koja je primala trastuzumab ( $p = 0,016$ ). Pokazana je korelacija doživljenja bez znakova bolesti i stope potpunog patološkog odgovora (51, 52).

Učinak trastuzumaba na postizanje potpunog patološkog odgovora je pokazan i u GeparQuattro studiji u koju je bila uključena 451 bolesnica s HER2 pozitivnim rakom

dojke stadija cT3 ili cT4. Stopa potpunog patološkog odgovora je iznosila 31,7% u skupini bolesnica koje su uz kemoterapiju primale trastuzumab u odnosu na 15,7% kod bolesnica koje nisu primale trastuzumab (53).

Zaključno, dodatak trastuzumaba neoadjuvantnoj kemoterapiji kod bolesnica s HER2 pozitivnim karcinom dojke udvostručuje stopu potpunog patološkog odgovora (54).

#### 1.2.1.1.3. Duljina trajanja terapije trastuzumabom

U kliničkim studijama ispitivana je i optimalna duljina trajanja terapije trastuzumabom. Rezultati već spomenute HERA studije jasno su pokazali da primjena trastuzumaba u trajanju od dvije godine nema prednost po pitanju kontrole bolesti u odnosu na primjenu tijekom godinu dana ali može povećati učestalost sekundarnih srčanih događaja (40, 43, 44).

U FinHER studiji bolesnice s HER2 pozitivnim karcinomom dojke su po operativnom zahvatu primale kemoterapiju po shemi 3 ciklusa docetaksela ili vinorelbina a potom 3 ciklusa kombinacije fluorouracila, epirubicina i ciklofosfamida. Bolesnice su randomizirane u skupinu koja uz docetaksel ili vinorelbin prima i 9 tjednih aplikacija trastuzumaba ili u kontrolnu skupinu koja nije primala trastuzumab. Ukupno trajanje terapije trastuzumabom je, dakle, iznosilo 9 tjedana. Trogodišnje doživljenje bez znakova bolesti bilo je značajno bolje u skupini koja je primala trastuzumab: 89% vs. 78% u skupini koja nije primala trastuzumab ( $p = 0,01$ ). Nakon medijana praćenja od 62 mjeseca potvrđeno je statistički značajno bolje petogodišnje doživljenje bez znakova udaljene bolesti uz trastuzumab: 83,3% vs. 73% ( $p = 0,047$ ). Kod bolesnica koje su primale vinorelbin, uz dodatak trastuzumaba nije postignuta statistički značajna



razlika u petogodišnjem doživljenju bez znakova udaljene bolesti. Nije pokazana značajna razlika među skupinama ni u petogodišnjem ukupnom doživljenju (55, 56).

U dvije randomizirane kliničke studije uspoređivana je učinkovitost i sigurnost primjene trastuzumaba u trajanju od 9 tjedana u odnosu na primjenu trastuzumaba u trajanju od godinu dana. Prema rezultatima SOLD studije dokazana je neinferiornost 9-tjedne terapije trastuzumabom u odnosu na jednogodišnju terapiju (57). Suprotno navedenom, u ShortHER studiji nije dokazana neinferiornost devetotjednog režima primjene trastuzumaba u odnosu na jednogodišnju primjenu (58).

Tri randomizirane studije su uspoređivale učinkovitost i sigurnost primjene trastuzumaba u trajanju od 6 mjeseci ili godine dana. Cilj studija bio je dokazati neinferiornost kraće primjene trastuzumaba – 6 mjeseci u odnosu na standardnu duljinu primjene od godinu dana.

U PHARE studiju su bile uključene 3384 bolesnice; 1691 bolesnica je primala adjuvantno trastuzumab u trajanju od godinu dana a 1693 bolesnice su primale trastuzumab tijekom 6 mjeseci. Nakon medijana praćenja od tri i pol godine dvogodišnje doživljenje bez znakova bolesti je iznosilo 93,8% za skupinu s jednogodišnjim te 91,1% za skupinu sa šestomjesečnim adjuvantnim trastuzumabom. Nakon medijana praćenja od 7,5 godina, povrat bolesti je zabilježen kod 20,4% bolesnica na jednogodišnjem te kod 21,2% bolesnica na šestomjesečnom trastuzumabu čime nije dokazana neinferiornost kraće primjene trastuzumaba (59, 60). U HORG studiji u koju je bila uključena 481 bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke također nije dokazana neinferiornost primjene trastuzumaba u trajanju od 6 mjeseci u odnosu na jednogodišnju primjenu (61).

U PERSEPHONE studiji u koju je bilo uključeno 2045 bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke također je uspoređivana učinkovitost i sigurnost primjene trastuzumaba u trajanju od 6 mjeseci ili godine dana. Nakon medijana praćenja od 5,4 godine nije pokazana razlika u doživljenju bez znakova bolesti između dvije skupine – četverogodišnje doživljenje bez znakova bolesti iznosilo je 89,4% za skupinu koja je primala trastuzumab u trajanju od 6 mjeseci te 89,8% za skupinu koja je primala trastuzumab u trajanju od godinu dana. Nije pokazana razlika niti u ukupnom doživljenju niti u učestalosti lokalnog povrata bolesti između dva ispitivana protokola. Prema rezultatima ove studije šestomjesečna primjena trastuzumaba nije inferiorna primjeni trastuzumaba u trajanju od godinu dana (62, 63).

Prema ESMO (engl. *European Society for Medical Oncology*) smjernicama iz 2019. godine, ukupno trajanje terapije trastuzumabom kod bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke jest godinu dana. Kod bolesnica s niskim rizikom povrata bolesti koje su primile kemoterapiju baziranu na antraciklinima ili taksanima može se razmotriti i kraća primjena trastuzumaba - u trajanju od 6 mjeseci (64).

#### 1.2.1.1.4. Učinak terapije trastuzumabom

2007. godine je objavljena meta analiza pet randomiziranih kliničkih studija usporedbe trastuzumaba u adjuvantnoj primjeni i praćenja. U navedene studije je uključeno ukupno 9117 bolesnica. Pokazano je da trastuzumab u usporedbi s praćenjem značajno smanjuje smrtnost, učestalost povrata bolesti, pojavnost sekundarizama te drugog primarnog tumora uz dva i pol puta veću učestalost kardiotoksičnosti stupnja III i IV: 4,5% uz trastuzumab vs. 1,8% bez trastuzumaba (65).

U sustavnom pregledu Cochraneove baze podataka evaluirani su podaci 11 911 bolesnica iz 8 randomiziranih kliničkih studija u kojima je ispitivana učinkovitost i sigurnost primjene trastuzumaba kod bolesnica s HER2 pozitivnim resektabilnim rakom dojke. Trastuzumab je uvijek kombiniran sa standardnom kemoterapijom a primjena je često nastavljena po završetku kemoterapijskog liječenja, kao monoterapija ili u kombinaciji s hormonskom terapijom. Prosječno trajanje praćenja bolesnica iznosilo je oko 3 godine. Pokazano je da trastuzumab značajno smanjuje povrat bolesti te mortalitet. Smrtnost od raka dojke je smanjena za oko jednu trećinu uz peterostruki rizik nastanka kardiotoksičnosti.

Omjeri rizika za ukupno doživljenje i doživljenje bez povrata bolesti iznose 0,66 i 0,60 u korist protokola koji uključuju trastuzumab.

Ukoliko 1000 bolesnica primi standardnu terapiju, bez trastuzumaba, preživi 900 bolesnica a kod njih 5 dolazi do pojave kardiotoksičnosti. Ukoliko 1000 bolesnica primi standardnu terapiju uz trastuzumab tijekom godinu dana, preživi njih 933 (33 bolesnice više), bez povrata bolesti je 740 bolesnica (95 više) a kod njih 26 dolazi do ozbiljnih kardijalnih nuspojava (21 bolesnica više). Iako nema dovoljno dokaza za jasnu preporuku, smatra se da bi se uz kraće trajanje terapije trastuzumabom mogla smanjiti učestalost kardiotoksičnosti uz očuvanu učinkovitost terapije (66).

U meta analizi podataka 13 864 bolesnice s ranim rakom dojke uključene u sedam randomiziranih studija u razdoblju od 2000. do 2005. godine potvrđeno je da trastuzumab u odnosu na praćenje smanjuje rizik povrata bolesti i smrti od raka dojke. Medijan trajanja terapije trastuzumabom iznosio je 14,4 mjeseca a medijan praćenja 10,7 godina. Apsolutno desetgodišnje smanjenje rizika povrata bolesti iznosilo je 9% a desetgodišnje smanjenje rizika smrti od raka dojke 6,4%, proporcionalno najviše u prvoj godini po uključanju u analizom obuhvaćene studije. Apsolutno smanjenje petogodišnjeg povrata bolesti je bilo veće kod tumora većeg rizika (67).

#### 1.2.1.2. Pertuzumab

Pertuzumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se primjenjuje u kombinaciji s trastuzumabom. Mehanizam djelovanja pertuzumaba je komplementaran mehanizmu djelovanja trastuzumaba jer se vezuju na različite domene HER2 receptora: trastuzumab se vezuje na ekstracelularnu domenu HER2 receptora a pertuzumab na dimerizacijsku domenu HER2 receptora. Pertuzumab na taj način blokira heterodimerizaciju HER2 receptora ovisnu o ligandu s drugim HER receptorima čime se inhibiraju dva signalna puta: MAP i PI3K što dovodi do zaustavljanja rasta stanica i apoptoze. Kao i trastuzumab, i pertuzumab uzrokuje aktivaciju stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima s posljedičnom lizom stanica na koje je vezano protutijelo. Istodobna primjena trastuzumaba i pertuzumaba pojačava blokadu HER2 signalnih puteva (68).

U APHINITY studiji ispitivana je sigurnost i učinkovitost kombinacije kemoterapije, trastuzumaba i pertuzumaba (dualna blokada) u odnosu na kombinaciju kemoterapije i trastuzumaba na 4805 bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke kod kojih je liječenje započelo operativnim zahvatom. Kod 63% bolesnica bili su pozitivni limfni čvorovi aksile. Ukoliko su bolesnice primale antracikline, liječenje trastuzumabom, sa ili bez pertuzumaba, je započelo po završetku terapije antraciklinima. Trastuzumab, sa ili bez pertuzumaba, je primjenjivan istodobno s taksanima. Anti-HER2 terapija je trajala ukupno godinu dana te je primjenjivana istodobno s hormonskom terapijom, te radioterapijom, ukoliko su bile indicirane. Primarna mjera ishoda bilo je doživljenje bez znakova invazivne bolesti. Nakon medijana praćenja od 6 godina doživljenje bez znakova invazivne bolesti iznosilo je 90,6% za skupinu koja je primala trastuzumab i pertuzumab te 87,8% za skupinu koja je primala samo trastuzumab. Kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima, apsolutni benefit dualne blokade po pitanju doživljenja

bez znakova invazivne bolesti je iznosio 4,5%. Nije opažena razlika među skupinama po pitanju ukupnog doživljenja; šestogodišnje ukupno doživljenje iznosilo je 94,8% kod bolesnica na dualnoj blokadi te 93,9% kod bolesnica koje nisu primale pertuzumab (68, 69).

Ispitivana je kombinacija kemoterapije, trastuzumaba i pertuzumaba u sklopu primarne sustavne terapije (neoadjuvantne terapije), dakle terapije koja se aplicira prije kirurškog zahvata.

U NEOSPHERE studiji su bolesnice s nemetastatskim HER2 pozitivnim karcinomom dojke - resektabilnim, lokalno uznapredovalim ili upalnim - primale kombinaciju trastuzumaba i docetaksela (grupa A), kombinaciju docetaksela, trastuzumaba i pertuzumaba (grupa B), kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba (grupa C) ili kombinaciju pertuzumaba i docetaksela (grupa D). Primarna mjera ishoda je bila stopa potpunog patološkog odgovora (pCR). Kod bolesnica koje su primile kombinaciju docetaksela, trastuzumaba i pertuzumaba (grupa B) postignuta je veća stopa potpunog patološkog odgovora u odnosu na bolesnice koje su primale kombinaciju docetaksela i trastuzumaba – grupa A - (45,8% vs. 29%). Stopa pCR za grupu C iznosila je 18% a za grupu D 23%. Po kirurškom zahvatu bolesnice su primile još 3 ciklusa kemoterapije bazirane na antraciklinima, a bolesnice iz grupe C su primile i docetaksel. Sve bolesnice su primale trastuzumab do ukupno godinu dana. Nakon 5 godina praćenja doživljenje bez znakova bolesti iznosilo je redom za grupe A, B, C i D: 81%, 84%, 80% i 75%. Pokazana je povezanost potpunog patološkog odgovora te dugoročnog ishoda bolesti (70, 71).

U studiji TRYPHAENA bolesnice s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke su neoadjuvantno primale kombinaciju kemoterapije, trastuzumaba i pertuzumaba. Bolesnice u grupi A su primale 3 ciklusa kemoterapije koja sadrži antracikline (FEC, 5-florouracil, ciklofosfamid i epirubicin) a potom 3 ciklusa docetaksela. Primjena trastuzumaba i pertuzumaba (dualna blokada) je započela uz FEC. Bolesnice u grupi B su također primale 3 ciklusa kemoterapije koja sadrži antracikline (FEC, 5-florouracil, ciklofosfamid i epirubicin) a potom 3 ciklusa docetaksela ali je dualna blokada započela nakon FEC-a a uz docetaksel. Bolesnice u skupini C su primale 6 ciklusa kombinacije karboplatine i docetaksela - uz dualnu blokadu. Primjena trastuzumaba kod svih bolesnica je nastavljena do ukupno godinu dana. Potpuni patološki odgovor je postignut kod 61,6% bolesnica u grupi A, kod 57,3% bolesnica u grupi B, te kod 66,2% bolesnica u grupi C. Nakon 3 godine praćenja stope doživljenja bez znakova bolesti iznosile su 87% za grupu A, 88% za grupu B i 90% za grupu C. U skupini bolesnica kod kojih je postignut potpuni patološki odgovor zabilježeno je dulje doživljenje bez znakova bolesti (72, 73).

U meta analizi Liu i suradnika analizirani su podaci 8378 bolesnica iz 14 randomiziranih kliničkih studija u kojima je ispitivan dodatak pertuzumaba trastuzumabu ili trastuzumab emtanzinu (dualna blokada). Pokazano je da se uz dualnu blokadu u neoadjuvantnoj primjeni postiže viša stopa odgovora tumora u odnosu na monoterapiju. Kod bolesnica s uznapredovalim rakom dojke uz pertuzumab je opaženo značajno poboljšanje ukupnog doživljenja i doživljenja do progresije bolesti (HR 0,77 i 0,74). Kod bolesnica na dualnoj blokadi zabilježena je veća učestalost zatajivanja srca (74).

Slične rezultate je pokazala i meta analiza Chen i suradnika (75) objavljena 2023. godine. U analizu je uključeno 9 randomiziranih studija u kojima je ispitivan dodatak pertuzumaba trastuzumabu ili trastuzumab emtanzinu. U 3 randomizirane kliničke

studije obuhvaćene ovom meta analizom radilo se o ranom ili lokalno uznapredovalom raku dojke. Kod bolesnica koje su primale pertuzumab opaženo je dulje ukupno doživljenje i doživljenje do progresije bolesti (HR 0,80 i 0,72).

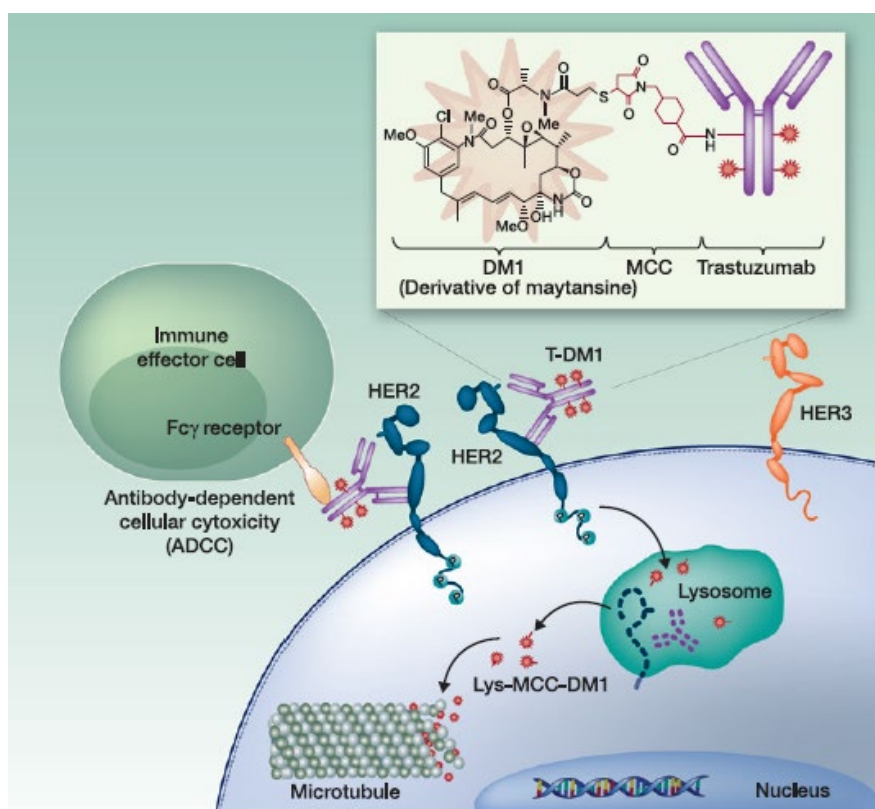
Kod bolesnica s HER2 pozitivnim nemetastatskim rakom dojke visokog rizika liječenje najčešće počinje primarnom sustavnom terapijom - kombinacijom kemoterapije te trastuzumaba i pertuzumaba. Ukoliko se koristi antraciklinski protokol, terapija trastuzumabom i pertuzumabom se ordinira sekvencijski, po završetku terapije antraciklinima. Kod bolesnica kod kojih se postigne potpuni patološki odgovor liječenje se može nastaviti kombinacijom trastuzumaba i pertuzumaba do ukupno godinu dana. U slučaju da je liječenje započelo kirurškim putem, kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha može se adjuvantno, uz kemoterapiju, ordinirati kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba u trajanju do ukupno godinu dana (64, 76, 77).

#### 1.2.1.3. Trastuzumab emtanzin (T-DM1)

Trastuzumab emtanzin je konjugat trastuzumaba i citostatika DM1 (derivat maintanzina, inhibitor mikrotubula) povezanih preko stabilne tioeterske poveznice. Konjugati protutijelo-lijek se koriste kod lijekova uske terapijske širine kako bi se lijek pomoću protutijela selektivno unio u tumorske stanice. Na taj način se sprječava oštećenje zdravih stanica. Trastuzumab emtanzin se vezuje za HER2 receptor na tumorskim stanicama nakon čega slijedi internalizacija receptor-ligand kompleksa koji se potom razgrađuje u lizosomima. Razgradnjom nastaje aktivni metabolit lizin-CC-DM1 koji ne prolazi staničnu membranu te ne može ući u okolne zdrave stanice što pridonosi sigurnosnom profilu lijeka.

Mehanizmi djelovanja T-DM1 uključuju već opisane mehanizme djelovanja trastuzumaba a DM1, citotoksični sastojak trastuzumab emtanzina se vezuje za tubulin te inhibira njegovu polimerizaciju. Time se rast stanica zaustavlja u fazi G2/M staničnog ciklusa što naposljetku rezultira apoptozom. In vitro Istraživanja citotoksičnosti su pokazala da je DM1 25 do 500 puta potentniji od paklitaksela te 100 do 4 000 puta potentniji od doksorubicina (78, 79).

Struktura i mehanizam djelovanja trastuzumab emtanzina prikazani su na Slici 6.



Slika 6. Struktura i mehanizam djelovanja trastuzumab emtanzina. Preuzeto iz:

LoRusso i sur., 2011. (79)



U studiji KATHERINE trastuzumab emtanzin je ispitivan kod 1486 bolesnica s HER2 pozitivnim nemetastatskim rakom dojke kod kojih nakon primarne sustavne terapije koja je uključivala kemoterapiju taksanima (sa ili bez antraciklina) i anti-HER2 terapiju (trastuzumab ili kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba) nije došlo do potpunog patološkog odgovora tumora. Po operacijskom zahvatu bolesnice su randomizirane u skupinu koja je nastavila liječenje trastuzumabom ili u skupinu koja je nastavila liječenje trastuzumab emtanzinom kroz 14 ciklusa. Anti-HER2 terapija je trajala ukupno godinu dana. Antracikline je primilo 76,9% bolesnica a 19,5% bolesnica je neoadjuvantno uz trastuzumab primilo još jedan anti-HER2 lijek, najčešće pertuzumab.

Nakon medijana praćenja od 41 mjeseca procijenjeno trogodišnje doživljenje bez znakova invazivne bolesti iznosilo je 88,3% za skupinu koja je dobivala T-DM1 te 77% za skupinu koja dobivala trastuzumab. Rizik povrata invazivne bolesti ili smrti je bio 50% niži u skupini koja je primala T-DM1 u odnosu na skupinu koja je primala trastuzumab. Benefit je bio konzistentan neovisno o primjeni antraciklina ili statusu hormonskih receptora. Kod 8% bolesnica inicijalno HER2 pozitivni tumori su nakon primarne sustavne terapije postali HER2 negativni. Te su bolesnice nastavile primati anti-HER2 terapiju i kod njih je također pokazan benefit T-DM1 u odnosu na trastuzumab. Do povrata bolesti je došlo kod 26% yHER2 negativnih bolesnica uz trastuzumab a ni kod jedne bolesnice uz T-DM1.

Adjuvantno zračenje je provedeno kod 82% bolesnica; kod zračenih bolesnica koje su primale T-DM1 zabilježeno je više nuspojava stupnja 3 (27,4% kod zračenih bolesnica vs. 16,2% kod nezračenih bolesnica) te više ozbiljnih nuspojava (13,2% vs. 10,3%). Plućna toksičnost se javila samo kod zračenih bolesnica te je bila češća uz T-DM1 nego uz trastuzumab: 3,4% vs. 1% (80, 81, 82, 83, 84).

Kod bolesnica s HER2 pozitivnim nemetastatskim rakom dojke kod kojih nije došlo do potpunog patološkog odgovora na primarnu sustavnu terapiju koja je uključivala kemoterapiju i anti-HER2 terapiju, liječenje se nastavlja trastuzumab emtanzinom. Anti-HER2 terapija bi trebala trajati ukupno godinu dana (64, 85).

## **1.2.2. Kardiotoksičnost anti-HER2 terapije**

### 1.2.2.1. Kardiotoksičnost trastuzumaba

Najčešća značajna nuspojava terapije trastuzumabom jest kardiotoksičnost.

Kardiotoksičnost se najčešće manifestira kao asimptomatsko smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF, engl. *left ventricular ejection fraction*) a rjeđe kao kongestivno zatajivanje srca. Nije ovisna o dozi i uglavnom je reverzibilna (86).

#### 1.2.2.1.1. Mehanizam nastanka kardiotoksičnosti trastuzumaba

Mehanizam nastanka kardiotoksičnosti trastuzumaba nije u potpunosti razjašnjen.

HER2 receptor je prisutan ne samo na stanicama tumora dojke već i na srčanim miocitima. Vežanje trastuzumaba na HER2 receptor sprječava heterodimerizaciju obližnjih HER3/4 receptora kao odgovor na neuregulin te posljedični daljnji prijenos signala. Navedeni srčani signalni putevi neuregulina posredovani HER2 receptorom su protektivni te se aktiviraju kao odgovor na kardiovaskularni stres. Njihova inhibicija izaziva brojne patološke strukturalne i energetske promjene koje u konačnici mogu dovesti do srčanog zatajivanja (87).

#### 1.2.2.1.2. Podaci o kardiotsičnosti trastuzumaba iz kliničkih studija

U randomiziranoj studiji Slamona i suradnika (36) od ukupno 469 bolesnica, njih 235 su uz kemoterapiju primale trastuzumab. Najznačajnija nuspojava liječenja je bila srčana disfunkcija; javila se kod 27% bolesnica koje su primale trastuzumab, antracikline i ciklofosamid u odnosu na 8% bolesnica koje su primale samo antracikline i ciklofosamid. Kod bolesnica koje su primale paklitaksel dodatak trastuzumaba je povećao učestalost srčane disfunkcije s 1% na 13%. Srčana disfunkcija klase III i IV njujorškog udruženja za srce (NYHA, engl. *New York Heart Association*) se najčešće javljala kod bolesnica koje su primale kombinaciju trastuzumaba, antraciklina i ciklofosamida. Od 44 bolesnice sa srčanom disfunkcijom koje su primile standardnu terapiju, kod njih 33 je došlo do oporavka. Kako je istodobna primjena antraciklina i trastuzumaba rezultirala značajnom kardiotsičnošću, u studijama koje su uslijedile trastuzumab je apliciran nakon antraciklina.

U studijama NCCTG N9831 i NSABP B-31 koje su evaluirale dodatak trastuzumaba adjuvantnoj kemoterapiji (kombinacija doksorubicin i ciklofosamid a potom paklitaksel), opsežno je istraživana kardiotsičnost trastuzumaba. Za napomenuti je da bolesnice kod kojih je zabilježen pad istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) od 15 postotnih bodova tijekom primjene antraciklina nisu dobivale trastuzumab. Primjena trastuzumaba nije bila dozvoljena ni kod bolesnica kod kojih je tijekom terapije antraciklinima došlo do disfunkcije lijeve klijetke, ishemije ili aritmije. U studiji NCCTG N9831 trogodišnja kumulativna incidencija srčanog događaja (simptomatskog kongestivnog zatajivanja srca ili vjerojatne ili sigurne srčane smrti) bila je 0,3% bez trastuzumaba, 2,8% ukoliko je trastuzumab primjenjivan sekvencijski, nakon paklitaksela, te 3,3% ukoliko je trastuzumab primjenjivan istodobno s paklitakselom. Nakon 6 godina praćenja kumulativne incidencije srčanog događaja iznosile su 0,6% bez trastuzumaba, 2,8%

ukoliko je trastuzumab primjenjivan sekvencijski, nakon paklitaksela, te 3,4% ukoliko je trastuzumab primjenjivan istodobno s paklitakselom. Čimbenici rizika za nastanak srčanog događaja uz trastuzumab bili su dob iznad 60 godina, antihipertenzivna terapija te vrijednost LVEF-a ispod 65%. Kod polovine bolesnica po oporavku srčane funkcije trastuzumab je ponovo uveden u terapiju (38, 88, 89). U studiji NSABP B-31 petogodišnja kumulativna incidencija srčanog događaja iznosila je 0,9% bez trastuzumaba te 3,8% kod istodobne primjene trastuzumaba i paklitaksela. Pojavnost srčanih događaja je bila češća kod starijih bolesnica te kod nižih vrijednosti LVEF-a nakon terapije antraciklinima. Učestalost srčanih događaja nije rasla s vremenom. Kod 86% bolesnica je došlo do razrješenja srčanog događaja po ordiniranju kardijalne terapije (38, 90).

U HERA studiji je, međutim, trastuzumab apliciran nakon kemoterapije, bez obzira na korišteni kemoterapijski protokol, te nakon radioterapije, ukoliko je ista bila indicirana. Na taj način je izbjegnuta i potencijalno veća kardiotoksičnost kombinacije akcidentalne srčane doze zračenja uslijed istodobnog zračenja lijeve dojke i primjene trastuzumaba. Primarni srčani shod je definiran kao toksičnost NYHA klase III ili IV i klinički značajan pad istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) od barem 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost i na apsolutnu vrijednost ispod 50%, ili srčana smrt. Sekundarni srčani ishod je definiran kao toksičnost NYHA klase I ili II s klinički značajnim padom istisne frakcije lijeve klijetke od barem 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost i na apsolutnu vrijednost ispod 50%, potvrđeno ponovljenim mjerenjem. Uvjet uključanja u studiju bila je vrijednost LVEF-a nakon kemoterapije od barem 55%. U skupini koja nije primala trastuzumab sekundarni srčani ishod je zabilježen kod 0,9% bolesnica. Sekundarni srčani ishod je zabilježen kod 4,4% bolesnica koje su primale trastuzumab tijekom godinu dana te kod 7,3% bolesnica koje su primale trastuzumab tijekom dvije godine. Primarni srčani ishodi su bili rijetki; opaženi su kod 0,1%

bolesnica koje nisu primale trastuzumab, te kod 1% bolesnica koje su primale trastuzumab tijekom jedne ili dvije godine. Većina srčanih događaja zabilježena je tijekom terapije trastuzumabom. Čimbenici rizika za nastanak srčane disfunkcije povezane s trastuzumabom bili su veća kumulativna doza antraciklina, niže vrijednosti LVEF-a te veći indeks tjelesne mase. Tijekom dugog praćenja od 10 godina nije opažen klinički značajan broj srčanih događaja po završetku terapije trastuzumabom (40, 43, 44, 91).

U BCIRG 006 studiji primjena trastuzumaba je započinjala nakon primjene antraciklina a uz docetaksel u AC-TH protokolu te uz karboplatinu i docetaksel u TCH protokolu. Za razliku od HERA studije, radioterapija se, ukoliko je bila indicirana, provodila konkomitantno s trastuzumabom. U BCIRG 006 studiji je intenzivno nadzirana srčana funkcija s ciljem rane detekcije kardiotoksičnosti. Tako je istisna frakcija lijeve klijetke (LVEF) mjerena čak sedam puta tijekom trajanja aktivne faze liječenja. Klinički značajnim padom LVEF-a smatran je pad od 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost. Kod 2% bolesnica randomiziranih u AC-TH skupinu po završetku primjene antraciklina došlo je do pada LVEF-a i te bolesnice nisu primile trastuzumab.

Nakon 5 godina praćenja učestalost kongestivnog zatajivanja srca u skupini koja je primala AC-TH protokol je iznosila 2%, u skupini koja je primala AC-T protokol 0,7% a u skupini koja je primala trastuzumab bez antraciklina (TCH protokol) 0,4%. Zaključno, kardiotoksičnost trastuzumaba je bila čak 5 puta češća u sklopu antraciklinskog protokola u odnosu na neantraciklinski protokol. Također, neantraciklinski protokol s trastuzumabom (TCH) se pokazao manje kardiotoksičan od antraciklinskog protokola bez trastuzumaba (AC-T). Subklinički pad LVEF-a, definiran kao pad od više od 10% (postotaka) zabilježen je kod 11,2% bolesnica na AC-T protokolu, 18,6% bolesnica na

AC-TH protokolu te kod 9,4% bolesnica na TCH protokolu. Ovaj subklinički pad LVEF-a opažen kod bolesnica na AC-TH protokolu je perzistirao kod čak trećine bolesnica tijekom sljedeće četiri godine.

Nema podataka o dozama zračenja na srce ili pojedine srčane strukture niti o eventualnoj razlici u učestalosti srčanog događaja kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke u odnosu na bolesnice kod kojih je zračena desna dojka ili uopće nisu zračene (45).

U studiji Tolaney i suradnika (47) bolesnice s niskorizičnim HER2 pozitivnim tumorima su primale neantraciklinski protokol - 12 tjednih ciklusa paklitaksela uz trotjedni trastuzumab a potom trastuzumab do ukupno godinu dana. Simptomatsko kongestivno zatajivanje srca je opaženo kod njih 0,5% a kod 3,2% bolesnica zabilježen je asimptomatski pad vrijednosti LVEF-a. Većina bolesnica je po oporavku srčane funkcije nastavila s primjenom trastuzumaba.

#### 1.2.2.1.2.1. Kardiotsičnost trastuzumaba u ovisnosti o duljini primjene

U FinHER studiji bolesnice su primale trastuzumab tijekom 9 tjedana. Kod 3,5% bolesnica došlo je do pada vrijednosti LVEF-a za više od 15 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost. Nakon 5 godina praćenja nije bilo promjene medijana vrijednosti LVEF-a. Kod jedne bolesnice (0,8%) došlo je do zatajivanja srca (55, 56).

Devetotjedna primjena trastuzumaba u odnosu na jednogodišnju primjenu je ispitivana i u SOLD i ShortHER studijama. U SOLD studiji do srčanog zatajivanja je došlo kod 3% bolesnica koje su primale trastuzumab tijekom godinu dana te kod 2% bolesnica koje su primale trastuzumab tijekom devet tjedana. Učestalosti srčanog događaja iznosile

su 2%, odnosno 4% ( $p = 0,01$ ). U skupini koja je primala trastuzumab u trajanju od 9 tjedana bila je bolje održana istisna frakcija lijeve klijetke. U ShortHER studiji kraće trajanje terapije trastuzumabom je bilo povezano sa značajno manjom učestalošću pojave kardiotoksičnosti. Srčani događaji su opaženi kod 4,3% bolesnica koje su primale trastuzumab u trajanju od 9 tjedana te kod čak 13,1% bolesnica koje su primale trastuzumab tijekom godinu dana (57, 58).

U PHARE studiji koja je uspoređivala adjuvantnu primjenu trastuzumaba tijekom jedne godine ili šest mjeseci kod bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke, prekid terapije radi pada LVEF-a bio je potreban kod 6,1% bolesnica tijekom jednogodišnje primjene trastuzumaba te kod 1,9% bolesnica tijekom šestomjesečne primjene trastuzumaba. Većina srčanih događaja zbilja se za vrijeme terapije trastuzumabom. U obje skupine bolesnica učestalost srčanih događaja je bila veća ukoliko su primale i antracikline. U skupini bolesnica koja je primala trastuzumab tijekom 12 mjeseci zabilježena je značajno veća učestalost vrijednosti LVEF-a ispod 50% (6,3% vs. 4,7%,  $p = 0,04$ ). Nije pokazana razlika među skupinama po pitanju pada vrijednosti LVEF-a ispod 50% i više od 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost. Nakon medijana praćenja od 7,5 godina nisu opaženi novi sigurnosni signali po pitanju kardiotoksičnosti (59, 60).

U PERSEPHONE studiji koja je također evaluirala jednogodišnju primjenu trastuzumaba u odnosu na šestomjesečnu primjenu, praćene su vrijednosti LVEF-a. Očekivano, tijekom prvih 6 mjeseci terapije trastuzumabom nije bilo razlike među skupinama po pitanju učestalosti niskih vrijednosti LVEF-a; učestalost je iznosila 7% za obje skupine. Međutim, u razdoblju od 7 do 12 mjeseci od započinjanja terapije trastuzumabom, niske vrijednosti LVEF-a su zabilježene kod 8% bolesnica na

jednogodišnjem i 5% bolesnica na šestomjesečnom trastuzumabu ( $p = 0,0003$ ).

Također, pad vrijednosti LVEF-a na  $< 50\%$  je bio češći kod bolesnica na jednogodišnjem trastuzumabu (4% vs. 2%,  $p = 0,001$ ). Zabilježeno je 11 srčanih smrti; niti jedna za vrijeme trajanja terapije trastuzumabom (62).

Zaključno, dulja primjena trastuzumaba je u svim navedenim studijama bila povezana s većom učestalošću srčanih događaja. Međutim, U HORG studiji u kojoj je također uspoređivana šestomjesečna primjena trastuzumaba u odnosu na jednogodišnju primjenu, nije opažena statistički značajna razlika u pojavnosti kardiotoksičnosti ovisno o duljini trajanja terapije trastuzumabom. Prekid terapije trastuzumabom radi kardiotoksičnosti bio je potreban kod 0,8% bolesnica na šestomjesečnoj terapiji te kod 0% bolesnica koje su primale trastuzumab u trajanju od godinu dana (61).

#### 1.2.2.1.2.2. Kardiotoksičnost trastuzumaba – podaci iz meta analiza

U meta analizi pet randomiziranih kliničkih studija usporedbe trastuzumaba u adjuvantnoj primjeni i praćenja objavljenoj 2007. godine evaluirani su podaci 9117 bolesnica. Pokazano je da je uz trastuzumab u usporedbi s praćenjem dva i pol puta veća učestalost kardiotoksičnosti stupnja III i IV: iznosila je 4,5% uz trastuzumab vs. 1,8% bez trastuzumaba (65).

Sustavnim pregledom Cochraneove baze podataka obuhvaćeno je 8 randomiziranih kliničkih studija usporedbe trastuzumaba i praćenja kod 11 911 bolesnica s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke. Pokazan je pet puta veći rizik nastanka kardiotoksičnosti uz trastuzumab u odnosu na samo praćenje. Dulja primjena trastuzumaba, u trajanju od jedne godine, mogla bi biti povezana s većim rizikom nastanka teške



kardiotoksičnosti u odnosu na primjenu trastuzumaba u trajanju od 6 mjeseci.

Zaključno, kod bolesnica s visokim rizikom povrata bolesti koje su bez znakova srčane bolesti primjena trastuzumaba nosi puno više dobrobiti u odnosu na rizike (66).

Prema rezultatima EBCTCG meta analize sedam randomiziranih kliničkih studija učestalost kongestivnog zatajivanja srca te pada vrijednosti LVEF-a je konzistentno veća u skupini bolesnica na trastuzumabu u odnosu na skupinu bolesnica koja nisu primale trastuzumab ali udio bolesnica kod kojih je došlo do pojave kongestivnog zatajivanja srca te pada vrijednosti LVEF-a je nizak (67).

#### 1.2.2.1.2.3. Kardiotoksičnost trastuzumaba u stvarnoj populaciji bolesnica

U stvarnoj populaciji kod primjene trastuzumaba sukladno smjernicama a izvan intervencijske kliničke studije, Tarantini i suradnici (92) su pratili LVEF prije početka terapije trastuzumabom te 3, 6, 9 i 12 mjeseci od početka primjene trastuzumaba. Pad istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) je zabilježen kod 27% bolesnica a kod čak 20% bolesnica pad vrijednosti LVEF-a je iznosio 10% do 20% i bio je asimptomatski. Kod 3% bolesnica asimptomatski pad LVEF-a je bio veći od 20% a kod 3% bolesnica se javilo simptomatsko zatajivanje srca. Kod 5% bolesnica liječenje trastuzumabom je zaustavljeno radi kardiotoksičnosti; kod više od polovine tih bolesnica po oporavku je trastuzumab ponovo uveden u terapiju. Trastuzumabom uzrokovana kardiotoksičnost se češće javljala kod starijih bolesnica s povišenim vrijednostima kreatinina, zatim kod bolesnica koje su primale antracikline te kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje dojke.

#### 1.2.2.2. Kardiotsičnost pertuzumaba

U APHINITY studiji u kojoj je ispitivana sigurnost i učinkovitost kombinacije adjuvantne kemoterapije, trastuzumaba i pertuzumaba (dualna blokada) u odnosu na kombinaciju kemoterapije i trastuzumaba provedeno je i praćenje kardiotsičnosti. U studiju su uključivane bolesnice s vrijednošću istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) od najmanje 55%. Zračenje se, ukoliko je bilo indicirano, provodilo konkomitantno s trastuzumabom, odnosno kombinacijom trastuzumaba i pertuzumaba. Nema podataka o dozi zračenja na pojedine srčane strukture.

Primarni srčani ishod je definiran kao zatajivanje srca NYHA klase III ili IV i pad LVEF-a od barem 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost i na apsolutnu vrijednost ispod 50%, ili srčana smrt. Sekundarni srčani ishod je definiran kao asimptomatski ili blago simptomatski pad istisne frakcije lijeve klijetke (NYHA klasa II), potvrđen ponovljenim mjerenjem unutar 3 tjedna.

Nakon medijana praćenja od 45,5 mjeseci, učestalost primarnog srčanog događaja je bila 0,8% u skupini bolesnica koje su primale pertuzumab, u odnosu na 0,3% bolesnica u skupini koja je primala samo trastuzumab, bez pertuzumaba. Primarni srčani događaji su češće zabilježeni kod bolesnica koje su primale i antracikline. Nije bilo razlike u učestalosti sekundarnih srčanih događaja među skupinama; javili su se kod 2,7% bolesnica na pertuzumabu te kod 2,8% bolesnica u kontrolnoj skupini. Nakon medijana praćenja od 6 godina incidencija primarnih srčanih događaja bila je manja od 1% u obje skupine, bez novih sigurnosnih signala kardiotsičnosti dualne blokade (68, 69).

U studiji NEOSPHERE kod bolesnica koje su primale kombinaciju docetaksela, pertuzumaba i trastuzumaba zabilježena je veća učestalost kongestivnog zatajivanja srca u odnosu na bolesnice koje su primale samo trastuzumab i docetaksel (8% vs.

2%) kao i veća učestalost pada vrijednosti LVEF-a na manje od 50% (8% vs. 2%). Kod svih bolesnica je došlo do oporavka vrijednosti LVEF-a na najmanje 50% (71).

Studija TRYPHAENA je provedena s ciljem procjene podnošljivost i sigurnosti po pitanju srčanih događaja primjene dualne blokade (trastuzumab i pertuzumab) u kombinaciji s dva antraciklinska i jednim neantraciklinskim protokolom. Kod uključanja u studiju LVEF je trebao biti najmanje 55%. Praćena je učestalost simptomatske disfunkcije lijeve klijetke te pad vrijednosti LVEF-a za više od 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost te pad apsolutne vrijednosti LVEF-a ispod 50%. Kod bolesnica koje su primale dualnu blokadu uz antraciklinski protokol (grupa A) učestalost disfunkcije lijeve klijetke je bila 8,3%. U skupini bolesnica koje su primale dualnu blokadu nakon antraciklinskog protokola (grupa B) disfunkcija lijeve klijetke je zabilježena kod njih 9,3% a u skupini koja nije primala antracikline (grupa C) je zabilježena kod 6,6% bolesnica. Pad vrijednosti LVEF-a za više od 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost i pad vrijednosti LVEF-a ispod 50% tijekom razdoblja praćenja po završetku aktivne faze liječenja zabilježen je kod 11,1% bolesnica u grupi A, 16% bolesnica u grupi B te 11,8% bolesnica u grupi C (72, 73).

U meta analizi Chena i suradnika (93) evaluirani su podaci iz 26 kliničkih ispitivanja u koja su bile uključene 9872 bolesnice s HER2 pozitivnim rakom dojke a koje su primale ili kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba ili samo trastuzumab. Neke od ovih studija su imale samo jedan krak liječenja. U 15 od uključenih 26 studija praćena je kardiotsičnost, definirana kao pad LVEF-a za više od 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost i pad vrijednosti apsolutne vrijednosti LVEF-a ispod 50%. Prema ovoj meta analizi dodatak pertuzumaba nije povećao učestalost pada LVEF-a u odnosu na trastuzumab u monoterapiji.

Dvije meta analize su, međutim, pokazale veću učestalost kardiotoksičnosti uz primjenu pertuzumaba.

Meta analiza Liu i suradnika obuhvatila je 14 randomiziranih kliničkih studija u kojima je ispitivan dodatak pertuzumaba trastuzumabu ili trastuzumab emtanzinu (dualna blokada). U 8 kliničkih studija objavljeni su rezultati praćenja kardiotoksičnosti. Rizik nastanka zatajivanja srca je bio četiri puta veći kod bolesnica koje su primale pertuzumab. Nije bilo razlike u učestalosti pada vrijednosti LVEF-a te asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke uz dualnu blokadu u odnosu na trastuzumab ili trastuzumab emtanzin u monoterapiji (74).

U meta analizi Alhusseina i suradnika (94) evaluirani su podaci 8420 bolesnika iz 8 randomiziranih kontroliranih kliničkih studija, 7 studija je uključilo bolesnice s rakom dojke a jedna bolesnike s tumorima jednjaka i želuca. Svi bolesnici su primali kemoterapiju i trastuzumab te ili pertuzumab ili placebo. U usporedbi s placebom, primjena pertuzumaba je udvostručila rizik od nastanka zatajivanja srca definiranog kao simptomatska sistolička ili simptomatska dijastolička disfunkcija lijeve klijetke. Apsolutni rizik za bolesnike koji su primali pertuzumab iznosio je 8 na 1000 a za bolesnike koji nisu primali pertuzumab 4 na 1000. Nije pokazan učinak pertuzumaba na rizik nastanka asimptomatske ili minimalno simptomatske sistoličke disfunkcije lijeve klijetke (3,5% uz pertuzumab vs. 3,2% uz placebo).

### 1.2.2.3. Kardiotskičnost trastuzumab emtanzina

Ponde i suradnici (95) su objavili meta analizu sedam kliničkih studija faze II i III u koje je bila uključena 1961 bolesnica s uznapredovalim HER2 pozitivnim rakom dojke a koje su primale T-DM1. 21% bolesnica je primilo T-DM1 u kombinaciji s pertuzumabom a 79% bolesnica samo T-DM1. Srčani događaji su zabilježeni kod 3,37% bolesnica. Najveća je bila učestalost pada vrijednosti LVEF-a stupnja 1 ili 2; javila se kod 2% bolesnica. Kongestivno srčano zatajivanje ili pad vrijednosti LVEF-a stupnja 3 ili 4 te srčana aritmija su zabilježeni kod 0,71% bolesnica. Najmanja je bila učestalost ishemije srca - opažena je kod 0,1% bolesnica. Čimbenici rizika nastanka kardiotskičnosti su bili dob od 65 godina ili više te bazična vrijednost LVEF-a < 55%. Kod 79% bolesnica je došlo do oporavka srčanih događaja po prekidu liječenja trastuzumab emtanzinom.

Kardiotskičnost T-DM1 praćena je kod bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke koje su primile antracikline. Bazična vrijednost LVEF-a iznosila je najmanje 55%. T-DM1 se primjenjivao ukupno godinu dana a zraćenje dojke, ukoliko je bilo indicirano, je provođeno istodobno s T-DM1 ili sekvencijski. Nije zabilježena pojava kongestivnog zatajivanja srca. Kod 2,7% bolesnica došlo je do asimptomatskog pada vrijednosti LVEF-a za 10 postotnih bodova u odnosu na bazičnu vrijednost te na vrijednost nižu od 50% (96).

U studiji KATHERINE u kojoj su bolesnice s nemetastatskim HER2 pozitivnim rakom dojke i rezidualnom bolesti po primarnom sustavnom lijećenju adjuvantno primale trastuzumab ili T-DM1, nakon medijana praćenja od 41 mjeseca srčani događaji su bili češći u skupini koja je primala trastuzumab. Učestalost srčanih događaja pripisanih terapiji bila je češća kod bolesnica koje su u sklopu primarnog sustavnog lijećenja primale antracikline. Opažena je kod 4,2% bolesnica koje su nastavile primati

trastuzumab te kod 2,8% bolesnica koje kojih je liječenje nastavljeno trastuzumab emtanzinom. Kod bolesnica koje nisu primale antracikline učestalost srčanih događaja je iznosila 2,3% uz trastuzumab te 1,8% uz T-DM1. Kod 82% bolesnica provedeno je adjuvantno zračenje konkomitantno s trastuzumabom ili s T-DM1. Nema podataka o eventualnoj dodanoj kardiotsičnosti združenog pristupa (81, 82, 83).

Više podataka o kardiotsičnosti T-DM1 u adjuvantnoj primjeni kod bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke daje analiza srčanih ishoda bolesnica uključenih u randomiziranu kliničku studiju ATEMPT. U studiji je uspoređen trastuzumab emtanzin s kombinacijom trastuzumaba i paklitaksela kod 512 bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke stadija I. Bazične vrijednosti LVEF-a su bile 55% ili više kod 85% bolesnica uključenih u studiju. Nakon medijana praćenja od 3,9 godina učestalost sistoličke disfunkcije lijeve klijetke stupnja 3 ili 4 iznosila je 0,8% u skupini koja je primala T-DM1 te 1,8% u skupini koja je primala kombinaciju paklitaksela i trastuzumaba.

Zaustavljanje liječenja radi značajnog asimptomatskog pada vrijednosti LVEF-a bilo je potrebno kod 0,8% bolesnica na T-DM1 te kod čak 5,3% bolesnica koje su primale kombinaciju paklitaksela i trastuzumaba. Kod svih bolesnica je došlo do oporavka srčane funkcije. Nije pokazana povezanost dobi, bazične vrijednosti LVEF-a niti indeksa tjelesne mase sa srčanim ishodima. Bitno je naglasiti da bolesnice u ovoj studiji nisu primale antracikline. Kod dijela bolesnica provedena je adjuvantna radioterapija; nisu posebno analizirani podaci o kardiotsičnosti kod zračenih bolesnica (97).

Zaključno, temeljem rezultata prikazanih kliničkih studija, rizik nastanka kardiotsičnosti je veći kod kombinacije trastuzumaba i pertuzumaba u odnosu na trastuzumab. Rizik nastanka kardiotsičnosti uz T-DM1 je manji u odnosu na

trastuzumab. Za očekivati je veću učestalost srčanih događaja kod bolesnica na anti-HER2 terapiji koje su primale antracikline. Potrebno je naglasiti da su bolesnice u navedenim kliničkim studijama imale bazičnu vrijednost istisne frakcije lijeve klijetke od minimalno 55%.

### 1.3. Radioterapija raka dojke

Radioterapija je metoda liječenja zloćudnih bolesti primjenom ionizirajućeg zračenja.

S obzirom na svrhu zračenja radioterapija može biti:

1. radikalna, kod lokaliziranih tumora, kada je cilj izliječiti bolesnika,
2. palijativna, kod metastatske bolesti kada zračenjem nije više moguće postići izlječenje ali je moguće ublažiti tegobe izazvane tumorom.

Radikalna radioterapija može biti:

1. primarna, kao definitivni terapijski pristup, zrači se tumor s ciljem njegove eradikacije,
2. neoadjuvantna, kada se provodi zračenje tumora koji će se potom kirurški odstraniti,
3. adjuvantna.

Adjuvantna radioterapija se provodi nakon kirurškog zahvata s ciljem smanjenja rizika povrata bolesti. Zrači se ležište tumora, sa ili bez limfne drenaže s ciljem eradikacije eventualne mikro bolesti.

Radioterapija može biti jedini modalitet liječenja ili se provodi istodobno – konkomitantno - sa sustavnom anitneoplastičnom terapijom: kemoterapijom, hormonskom terapijom, biološkom terapijom (imunoterapijom).

Adjuvantna radioterapija raka dojke značajno smanjuje rizik lokoregionalnog povrata bolesti i nakon poštudnog i nakon radikalnog kirurškog zahvata (98).



### **1.3.1. Adjuvantna radioterapija raka dojke kod bolesnica kod kojih je liječenje započelo kirurškim zahvatom**

Kod bolesnica kod kojih je liječenje započelo kirurškim zahvatom indikacija za zračenje postavlja se temeljem vrste, odnosno opsega kirurškog zahvata te konačnog patohistološkog nalaza učinjene operacije.

#### **1.3.1.1. Adjuvantna radioterapija raka dojke nakon poštednog kirurškog zahvata**

Prema rezultatima meta analize *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) koja je evaluirala individualne podatke 10 801 bolesnice iz 17 randomiziranih kliničkih studija, adjuvantna radioterapija raka dojke nakon poštednog kirurškog zahvata (segmentektomija) smanjuje 10-godišnji rizik povrata bolesti s 35% na 19,3% (apsolutna redukcija rizika 15,7%) te 15-godišnji rizik smrti od raka dojke s 25,2% na 21,4% (apsolutna redukcija rizika 3,8%). Kod bolesnica kod kojih limfni čvorovi pazuha nisu bili zahvaćeni tumorom (pN0 stadij bolesti) 10-godišnji rizik povrata bolesti je smanjen primjenom adjuvantne radioterapije s 31% na 15,6% a 15-godišnji rizik smrti od raka dojke s 20,5% na 17,2%. Kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima pazuha zračenje je smanjilo 10-godišnji rizik povrata bolesti sa 63,7% na 42,5% a 15-godišnji rizik smrti od raka dojke s 51,3% na 42,8%. Zaključno, kod bolesnica kod kojih je učinjen poštedni kirurški zahvat 10-godišnji rizik povrata bolesti je prepolovljen a 15-godišnji rizik smrti od raka dojke smanjen za otprilike jednu šestinu primjenom adjuvantne radioterapije. Taj je učinak ekvivalentan učinku trastuzumaba kod bolesnica s HER2 pozitivnim tumorima dojke. Učinak radioterapije varirao je ovisno o dobi bolesnice, statusu hormonskih receptora te opsegu kirurškog zahvata (tumorektomija ili segmentektomija). Smanjenje rizika povrata bolesti u podskupini

bolesnica s ER pozitivnom tumorima dojke je iznosilo oko 60% a kod bolesnica s ER negativnim tumorima oko 35%. Kliničke studije koje su predmet ove meta analize su započele prije 2000. godine, dakle prije uvođenja anti-HER2 terapije u adjuvantno liječenje HER2 pozitivnog raka dojke (99, 100).

### 1.3.1.2. Adjuvantna radioterapija raka dojke nakon radikalnog kirurškog zahvata

Adjuvantna radioterapija raka dojke nakon radikalnog kirurškog zahvata (mastektomija) također značajno smanjuje rizik povrata bolesti te smrtnost od raka dojke. Meta analiza *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) evaluirala je individualne podatke 8315 bolesnica iz 22 kliničke studije koje su provedene između 1964. i 1986. godine, dakle nije bio poznat HER2 status tumora ovih bolesnica niti je mogla biti provedena ciljana anti-HER2 terapija. Ciljni volumen zračenja se sastojao od torakalne stijenke te limfnih čvorova: supraklavikularnih i/ili aksilarnih te unutarnjih mamarnih limfnih čvorova. Adjuvantna radioterapija nije pokazala benefit kod bolesnica s negativnim limfnim čvorovima pazuha (pN0 stadij bolesti). Kod bolesnica s 1 - 3 pozitivna limfna čvora u pazuhu (pN1 stadij bolesti) zračenje je smanjilo 10-godišnji rizik lokoregionalnog povrata bolesti s 20,3% na 3,8%, rizik ukupnog povrata bolesti s 45,7% na 34,2% te 20-godišnji rizik smrti od raka dojke s 50,2% na 42,3%. Većina ovih bolesnica, njih 86%, primala je i sustavnu terapiju - kemoterapiju po shemi CMF (ciklofosamid, metotreksat i 5-fluorouracil) ili tamoksifen. I u tim skupinama bolesnica je opažen smanjeni rizik povrata bolesti te smanjeni rizik smrti od raka dojke. Zračene bolesnice s 4 ili više pozitivnih limfnih čvorova u pazuhu (pN2-3 stadij bolesti) također su imale manji 10-godišnji rizik lokoregionalnog povrata bolesti (32,1% vs. 13%), 10-godišnji rizik ukupnog povrata bolesti (75,1% vs. 66,3%) i 20-godišnji rizik smrti od raka dojke (80% vs. 70,7%). Iako su danas stope povrata bolesti te smrti od raka dojke

daleko niže nego u studijama koje su predmet ove meta analize, autori navode da je relativni benefit radioterapije moguće i veći radi veće učinkovitosti suvremenih tehnika zračenja (101).

Rezultati meta analize Overgaard i suradnika također potvrđuju učinkovitost adjuvantne radioterapije i kod bolesnica s 1 do 3 pozitivna aksilarna limfna čvora i kod bolesnica s 4 i više pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova a kod kojih je učinjen radikalni kirurški zahvat. Uz adjuvantnu radioterapiju smanjena je 15-godišnja stopa lokoregionalnog povrata bolesti s 27% na 4% kod bolesnica s pN1 stadijem bolesti te s 51% na 10% kod bolesnica s pN2-3 stadijem bolesti. Također je pokazan učinak na stopu 15-godišnjeg ukupnog doživljenja: 57% vs. 48% kod bolesnica s 1 - 3 pozitivna limfna čvora pazuha te 21% vs. 12% kod bolesnica s više od 4 pozitivna pazušna limfna čvora (102).

#### 1.3.1.3. Zračenje limfne drenaže

U EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) meta analizi evaluirani su individualni podaci 14 324 bolesnice uključene u 16 randomiziranih kliničkih studija provedenih u razdoblju od 1961. do 2009. godine. Analiza 8 kliničkih studija provedenih u razdoblju od 1989. do 2008. godine pokazala je da uključenje limfne drenaže u ciljni volumen zračenja značajno smanjuje smrtnost od raka dojke i ukupnu smrtnost a bez učinka na smrtnost od drugih uzroka (RR 0,87 za smrtnost od raka dojke te 0,90 za ukupnu smrtnost). Zračenje je smanjilo i učestalost udaljenog povrata bolesti. Apsolutno smanjenje 15-godišnjeg rizika smrti od raka dojke je bilo to veće što je više limfnih čvorova bilo zahvaćeno tumorom i iznosilo je 1,6% za skupinu bolesnica s

negativnim limfnih čvorovima, 2,7% kod pozitivna 1 - 3 limfna čvora te 4,5% ukoliko su više od 4 limfna čvora bila zahvaćena tumorom.

Međutim, u studijama koje su započele u razdoblju od 1961. do 1978. godine zračenje limfne drenaže nije imalo utjecaja na smrtnost od raka dojke ali je povećalo smrtnost od drugih uzroka te ukupnu smrtnost (RR 1,42 za smrtnost od drugih uzroka te 1,17 za ukupnu smrtnost). Taj porast je opažen 20 godina nakon provedenog zračenja. Razlika u učinku zračenja limfne drenaže na smrtnost opažena među starijim i novijim studijama se pripisuje napretku u samoj tehnici zračenja zabilježenom od osamdesetih godina 20. stoljeća (103).

### **1.3.2. Adjuvantna radioterapija raka dojke kod bolesnica kod kojih je liječenje započelo primarnom sustavnom terapijom**

Primarna sustavna (neoadjuvantna) terapija je u svojim počecima primjenjivana kod lokalno uznapredovalog raka dojke s ciljem smanjenja tumora kako bi se omogućila resektabilnost ili pošteđni kirurški zahvat. Iako nije pokazan učinak na ukupno doživljenje u odnosu na adjuvantnu sustavnu terapiju, kod bolesnica s rakom dojke nepovoljne prognoze liječenje danas uglavnom započinje primarnom sustavnom terapijom. Osim što se takvim pristupom kod dijela bolesnica omogućuje pošteđni kirurški zahvat, primjenom primarne sustavne terapije moguće je pratiti učinak liječenja na tumor te, ukoliko je potrebno, promijeniti sustavnu terapiju. Postizanje potpunog patološkog odgovora je bitan prognostički čimbenik kod bolesnica s HER2 pozitivnim i trostruko negativnim karcinomima dojke (8, 104).

Kod bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke liječenje najčešće započinje primarnom sustavnom terapijom - kombinacijom kemoterapije, sa ili bez antraciklina te anti-HER2

terapije. Kod postavljanja indikacije za zračenje osim vrste kirurškog zahvata i konačnog patohistološkog nalaza učinjene operacije, u obzir se uzima i inicijalni klinički stadij bolesti koji se definira kliničkim pregledom, ultrazvukom dojki i limfne drenaže, MR-om dojki te citopunkcijom ili biopsijom suspektnih limfnih čvorova aksile prije početka liječenja (64).

Prema rezultatima *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* meta analize, kod bolesnica kod kojih je liječenje započelo primjenom neoadjuvantne kemoterapije opažen je potpuni ili djelomičan odgovor tumora kod njih 69% te su bolesnice liječene neoadjuvantnom kemoterapijom češće imale poštediti kirurški zahvat na dojci u odnosu na bolesnice kod kojih je liječenje započelo kirurškim putem. Opažena je i veća učestalost lokalnog recidiva nakon 15 godina kod bolesnica liječenih neoadjuvantnom kemoterapijom: 21,4% u odnosu na 15,9% kod bolesnica koje su kemoterapiju primile adjuvantno, nakon kirurškog zahvata. Nije bilo razlike među bolesnicama po pitanju učestalosti udaljenog povrata bolesti, smrtnosti od raka dojke te ukupne smrtnosti. U meta analizi su evaluirani podaci 4756 bolesnica iz 10 randomiziranih kliničkih studija. Studije su započete prije 2005. godine te je nepoznat HER2 status tumora i nije bila provedena anti-HER2 terapija (105).

Bolesnice kod kojih je postignut potpuni patološki odgovor na provedenu primarnu sustavnu terapiju imaju bolju prognozu bolesti, međutim, to ne znači da se kod njih može otkloniti indikacija za zračenje (8, 71, 73).

Analizom baze podataka NCDB (*National Cancer Database*) obuhvaćene su 10 283 bolesnice s kliničkim stadijem bolesti T1-3N1 kod kojih je provedena primarna sustavna terapija a potom učinjena mastektomija i disekcija aksile. Kod 3040 bolesnica postignut je potpuni patološki odgovor limfnih čvorova u pazuhu. Kod bolesnica koje su

adjuvantno zračenje pokazano je bolje ukupno doživljenje u odnosu na nezračene bolesnice, bez obzira na odgovor tumora na provedeno primarno sustavno liječenje; benefit zračenja je, dakle opažen i kod bolesnica s ypN0 i kod bolesnica s ypN1 ili ypN2-3 stadijem bolesti (106).

U retrospektivnoj analizi studija GeparTrio, GeparQuattro i GeparQuinto u kojima su bolesnice primale primarnu sustavnu terapiju a potom je učinjen radikalni zahvat, pokazana je manja učestalost lokalnog recidiva kod zračenih bolesnica (njih 83%). Pokazan je benefit radioterapije i u skupini bolesnica s klinički pozitivnim limfnim čvorovima pazuha kod kojih je došlo do odgovora tumora na provedeno liječenje te konverzije u ypN0 stadij bolesti. Bolesnice u GeparQuattro i GeparQuinto studiji s HER2 pozitivnim tumorima su primale i anti-HER2 terapiju (107).

Zaključno, adjuvantna radioterapija raka dojke se provodi uvijek nakon poštednog kirurškog zahvata kod bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke. Zračenje limfne drenaže se može provesti ukoliko je pozitivan barem jedan limfni čvor u pazuhu. Nakon radikalnog kirurškog zahvata zračenje se provodi se kod T3 i T4 tumora te ukoliko postoji indikacija za zračenje limfne drenaže. Ukoliko je liječenje započelo primarnom sustavnom terapijom zračenje se provodi uvijek nakon poštednog kirurškog zahvata, kod klinički N1-2 ili T3-4 stadija bolesti te u slučaju rezidualne bolesti u limfnim čvorovima pazuha (108, 109, 110).

### 1.3.3. Hipofrakcionirana radioterapija raka dojke

Radi zaštite okolnih zdravih tkiva ukupna propisana doza zračenja se dijeli u više manjih dnevnih doza zračenja - frakcija. Konvencionalno frakcionirana radioterapija (CFRT, engl. *conventional fractionated radiotherapy*) je zračenje dnevnim frakcijama zračenja od 1,8 - 2 Gy. Hipofrakcionirana radioterapija (HFRT, engl. *hypofractionated radiotherapy*) je zračenje dnevnim frakcijama većim od 2 Gy. Uobičajena doza zračenja kod raka dojke koristeći konvencionalno frakcioniranje jest 50 Gy u 25 dnevnih frakcija od 2 Gy tijekom 5 dana u tjednu a potom 2 dana pauze. Konvencionalno frakcionirana radioterapija raka dojke traje ukupno 5 tjedana.

Istraživanja iz područja radiobiologije su pokazala da su tumori dojke osim na ukupnu dozu zračenja, osjetljivi i na veličinu frakcije zračenja te da bi se ukupna doza zračenja mogla podijeliti na manji broj većih frakcija. Međutim, radi zaštite zdravih tkiva s ciljem izbjegavanja nastanka kasnih nuspojava potrebno je smanjiti ukupnu dozu zračenja. Kako je učinak zračenja obrnuto proporcionalan ukupnom trajanju zračenja, navedeno smanjenje ukupne doze zračenja je kompenzirano kraćim sveukupnim trajanjem zračenja odnosno isporukom propisane doze zračenja u kraćem vremenskom periodu (111, 112, 113, 114).

Devedesetih godina 20. stoljeća započeto je nekoliko randomiziranih kliničkih studija koje su uspoređivale hipofrakcionirano zračenje raka dojke s tada standardnom shemom frakcioniranja od 50 Gy u 25 frakcija od 2 Gy.

U START A studiji provedenoj na 2236 bolesnica s ranim rakom dojke stadija pT1-3a pN0-1 M0 uspoređivane su sheme hipofrakcionirane radioterapije od 13 x 3,2 Gy (ukupna doza 41,6 Gy) ili 13 x 3 Gy (ukupna doza 39 Gy), aplicirano tijekom 5 tjedana, s konvencionalnom shemom frakcioniranja – 25 x 2 Gy. Nakon medijana praćenja od

5,1 godinu učestalost lokalnog povrata bolesti iznosila je 3,6% za skupinu bolesnica koje su primile 50 Gy, 3,5% za skupinu bolesnica koje su primile 41,6 Gy te 5,2% za skupinu bolesnica koje su primile 39 Gy. Nije opažena statistički značajna razlika u desetgodišnjoj stopi lokalnog povrata bolesti između hipofrakcioniranog i konvencionalno frakcioniranog zračenja; stope lokalnog povrata bolesti su iznosile 7,4% za dozu od 50 Gy, 6,3% za dozu od 41,6 Gy te 8,8% za dozu od 39 Gy. Nije bilo razlike u kozmetskom efektu između doza od 50 Gy i 41,6 Gy. U skupini bolesnica koje su primile 39 Gy zabilježena je manja učestalost teleangiektazija, induracije i otekline dojke (115, 116).

U START B studiji 2215 bolesnica s ranim rakom dojke stadija pT1-3a pN0-1 M0 randomizirano je u skupinu koja je primala dozu zračenja od 25 x 2 Gy (CFRT) tijekom 5 tjedana ili u skupinu koja je primala dozu zračenja od 15 x 2,67 Gy (ukupna doza 40 Gy, HFRT) tijekom 3 tjedna. Učestalost petogodišnjeg lokalnog povrata bolesti je bila 3,3% u skupini koja je primila 50 Gy te 2,2% u skupini koja je primila 40 Gy. Nije bilo razlike među skupinama po pitanju učestalosti lokalnog povrata bolesti na 10 godina; povrat bolesti je zabilježen kod 5,5% konvencionalno zračenih bolesnica te kod 4,3% bolesnica koje su zračene hipofrakcionirano. U skupini koja je zračena hipofrakcionirano zabilježena je manja učestalost kasnih nuspojava - skvrčavanja i otekline dojke te teleangiektazija (116, 117).

Kod oko 15% bolesnica u obje studije provedeno je i zračenje limfne drenaže. Nakon 10 godina praćenja nije opažena razlika u učestalosti pojave otekline ruke, bolova u ramenu ili ruci, ukočenosti ramena ili otežanog podizanja ruke među skupinama bolesnica s obzirom na shemu frakcioniranja zračenja (118).

U studiju Whelana i suradnika (119) uključene su 1234 bolesnice s rakom dojke stadija pT1-2 N0 M0 te su randomizirane u skupinu koja je zračena konvencionalno: 25 x 2 Gy



tijekom 35 dana te skupinu koja je zračena hipofrakcionirano: 16 x 2,66 Gy tijekom 22 dana (ukupna doza 42,56 Gy). Učestalost lokalnog recidiva nakon 10 godina iznosila je 6,7% u skupini koja je zračena konvencionalno te 6,2% u skupini koja je zračena hipofrakcionirano. Dobar ili odličan kozmetski učinak je postignut kod 71,3% bolesnica koje su primile dozu od 50 Gy u odnosu na 69,8% bolesnica koje su primile dozu od 42,56 Gy (120).

Sustavnim pregledom Cochraneove baze podataka obuhvaćeno je 8 randomiziranih kliničkih studija usporedbe konvencionalne s hipofrakcioniranom radioterapijom raka dojke nakon poštudnog kirurškog zahvata kod 8228 bolesnica. Pokazano je da zračenje većim dnevnim dozama nije imalo učinak na učestalost lokalnog povrata bolesti, ukupno doživljenje ili kozmetski efekt. Uz hipofrakcioniranu radioterapiju zabilježeno je manje akutnih nuspojava zračenja u odnosu na konvencionalno frakcioniranu radioterapiju a nije bilo razlike u učestalosti kasnih nuspojava zračenja. Također nije opažena razlika u doživljenju od raka dojke te doživljenju do povrata bolesti s obzirom na shemu frakcioniranja (121).

Rezultati navedenih studija ukazuju na istu ili bolju lokalnu kontrolu bolesti uz hipofrakcioniranu radioterapiju te ekvivalentan ili bolji kozmetski učinak u odnosu na konvencionalno frakcioniranu radioterapiju. Bitno je napomenuti i da je kraće ukupno trajanje radioterapije daleko prikladnije za bolesnice. Sukladno navedenom, hipofrakcionirana radioterapija dojke je unatrag 15-ak godina postala standard liječenja (108, 109, 114).

### 1.3.4. Kardiotoksičnost radioterapije raka dojke

Do šezdesetih godina prošlog stoljeća smatralo se da je srce rezistentno na doze zračenja koje su se koristile u radioterapiji. Nakon toga uslijedila su izvješća o bolestima srca kod zračenih bolesnika koje su nastale godinama po provedenom zračenju (122).

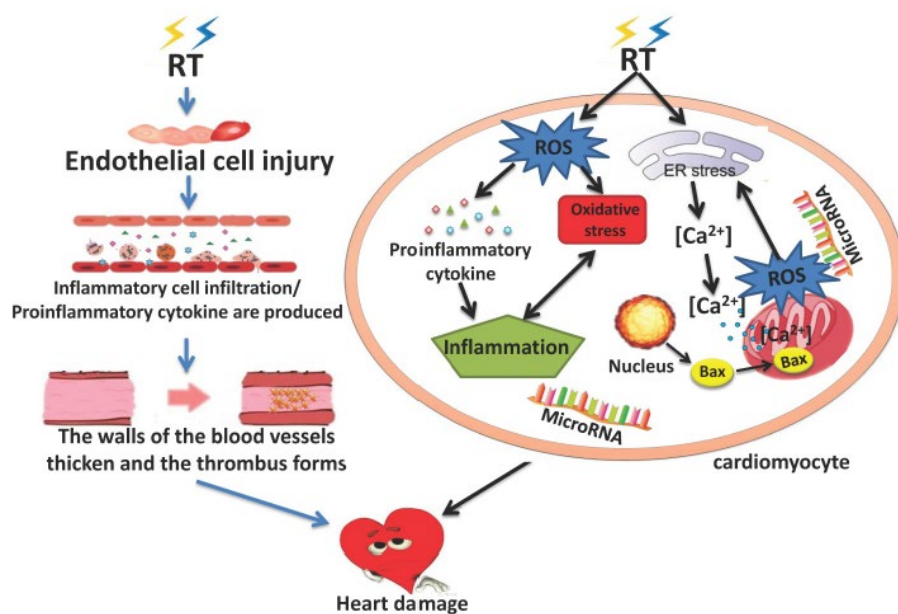
#### 1.3.4.1. Mehanizam nastanka zračenjem uzrokovane bolesti srca

Zračenjem uzrokovana bolest srca uključuje akutni i odgođeni perikarditis, pankarditis s fibrozom perikarda i miokarda, koronarnu bolest srca, bolest valvula, kardiomiopatiju te poremećaje provođenja srčanog ritma. Navedene promjene mogu biti asimptomatske ili se manifestirati kao bol u prsima, palpitacije ili dispneja. Sam mehanizam nastanka zračenjem uzrokovane bolesti srca nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da su u podlozi različiti procesi, uključujući oštećenje endotela, oksidativni stres i upalu, preopterećenje kalcijem te oštećenja mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma. Ispituje se i uloga mikro RNA koja regulira lučenje niza citokina povezanih s nastankom oštećenja srca. Kako su miociti dobro diferencirane i relativno radiorezistentne stanice, njihovo oštećenje nije posljedica direktnog učinka zračenja na DNA. Ono može biti posljedica oštećenja membrane zračenjem a također može biti indirektno, uzrokovano promjenama na mikro i makro vaskulaturi srca. Smatra se da je rano oštećenje srca zračenjem uzrokovano akutnim i kroničnim upalnim promjenama a da su kasni učinci zračenja na srce posljedica i upale i oksidativnog stresa (123, 124, 125, 126, 127, 128).

Sa stajališta poremećaja srčane funkcije, najznačajnije su promjene na miokardu uzrokovane zračenjem. Nastaje oštećenje mikro i makrovaskulature srca, upalne i

trombotičke promjene, ateroskleroza, ishemija te intersticijska fibroza uslijed koje dolazi do smanjenja elastičnosti i rastezljivosti miokarda. Navedeno u konačnici dovodi do smanjenja istisne frakcije te dijastoličke disfunkcije. Kako valvule nemaju vaskulaturu, promjene na valvulama uzrokovane zračenjem su vjerojatno posljedica oštećenja endotela okolnog miokarda te fibroze. Nije jasno da li su poremećaji provođenja uzrokovani zračenjem povezani s autonomnom disfunkcijom ili su kompenzatorni mehanizam smanjenog srčanog izгона (124, 125, 129, 130).

Na Slici 7 je shematski prikazana patogeneza zračenjem uzrokovane bolesti srca.

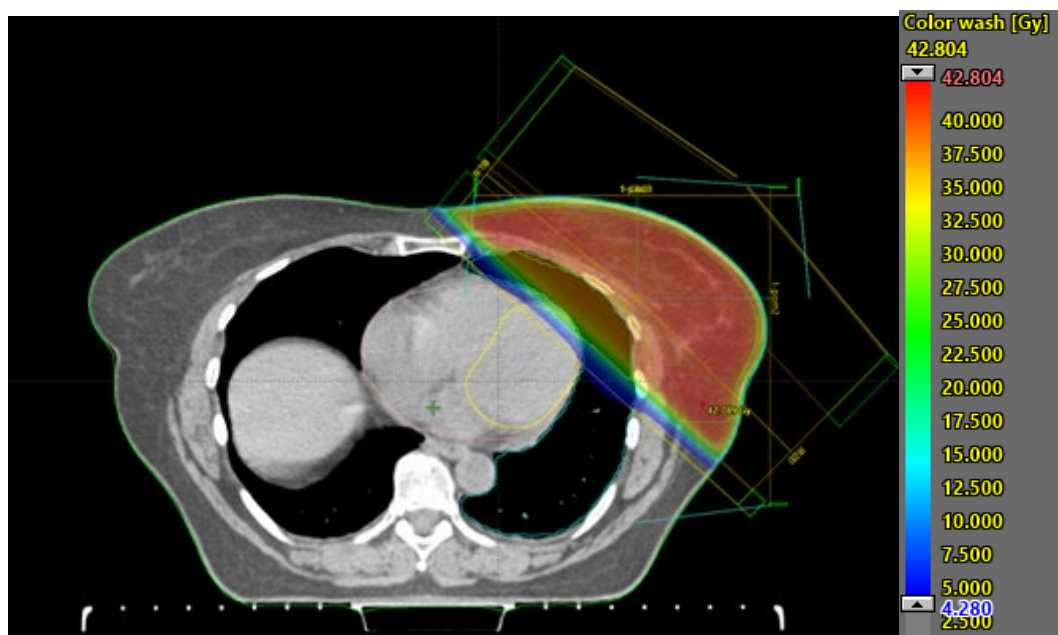


Slika 7. Patogeneza zračenjem uzrokovane bolesti srca. Preuzeto iz: Wang i sur., 2019. (123)

### 1.3.4.2. Klinički podaci o kardiotsičnosti radioterapije raka dojke

Za vrijeme adjuvantne radioterapije raka lijeve dojke dolazi do akcidentalnog zračenja srca.

Odnos srčanih struktura, polja zračenja te izodoza zračenja prikazan je na Slici 8.

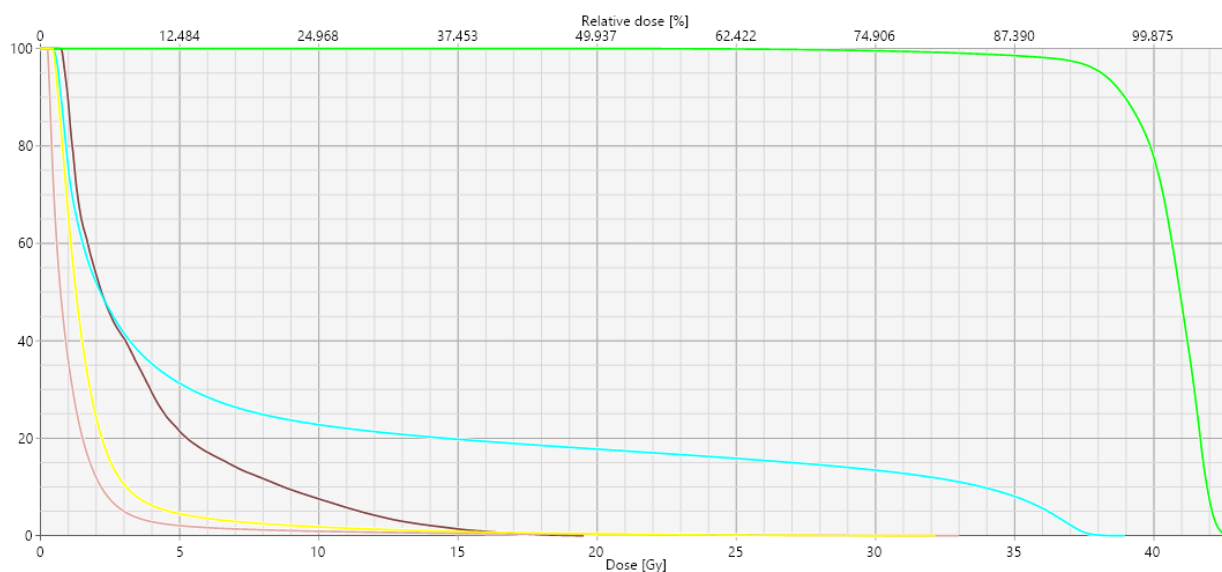


Slika 8. Odnos srčanih struktura i polja zračenja

Legenda: zeleno: planirani ciljni volumen, plavo: lijevo plućno krilo, crveno: prednja lijeva silazna arterija, žuto: lijeva klijetka, svijetlocrveno: srce

Desno: doze zračenja (Gy)

Na Slici 9. pokazani su dozno volumni histogrami za ciljni volumen zračenja i organe od rizika.



Slika 9. Dozno volumni histogrami za ciljni volumen i organe od rizika

Apscisa: doza zračenja (Gy), ordinata: volumen strukture (%)

Legenda: zeleno: planirani ciljni volumen, plavo: lijevo plućno krilo, crveno: prednja lijeva silazna arterija, žuto: lijeva klijetka, svijetlocrveno: srce

#### 1.3.4.2.1. Podaci o kardiotsičnosti radioterapije lijeve dojke u odnosu na radioterapiju desne dojke

Analize populacijskih registara te meta analize kliničkih studija u kojima su evaluirani podaci desetaka tisuća bolesnica su pokazale veću kardiotsičnost nakon provedene radioterapije lijeve dojke u odnosu na radioterapiju desne dojke.

U meta analizi 13 opservacijskih studija pokazan je veći rizik kardiovaskularne smrti kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke u odnosu na bolesnice kod kojih je provedeno zračenje desne dojke. Ta je razlika postala vidljiva nakon 15 godina

praćenja bolesnica. U analizu su uključeni podaci 289 109 bolesnica (131). Slični su rezultati opaženi i analizom kohorte od preko 60 000 bolesnica liječenih od raka dojke u Švedskoj u razdoblju od 1992. do 2012. godine, dakle bolesnice su zračene upotrebom trodimenzionalne konformalne radioterapije (3D CRT). Kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke pokazan je veći rizik nastanka ishemijske bolesti srca u odnosu na bolesnice kod kojih je provedeno zračenje desne dojke. Porast rizika je bio veći kod bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima te kod bolesnica koje su primale sustavnu antineoplastičnu terapiju: hormonsku terapiju ili kemoterapiju. Porast incidencije ishemijske bolesti srca kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke je započeo godinu dana po provedenom zračenju i održan je tijekom cijelog razdoblja praćenja (132).

Povećan rizik nastanka koronarne bolesti srca i srčane smrti kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke u odnosu na bolesnice kod kojih je provedeno zračenje desne dojke je pokazan i u meta analizi 39 kliničkih studija u koje je bilo ukupno uključeno više od milijun bolesnica (1 191 371 bolesnica). Porast rizika nastanka koronarne bolesti srca je započeo unutar prve dekade od provedenog zračenja a porast rizika srčane smrti nakon 10 godina od provedenog zračenja (133).

U analizi podataka 22 056 bolesnica s rakom dojke iz Danskog medicinskog registra zračenih od 1996. do 2016. godine potvrđen je veći rizik nastanka srčanog događaja kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke u odnosu na bolesnice kod kojih je provedeno zračenje desne dojke ali samo u skupini bolesnica kod kojih je zračenje provedeno u razdoblju od 1999. do 2007. godine, dakle prije korištenja trodimenzionalne konformalne radioterapije. Suprotno navedenom, kod bolesnica zračenih nakon 2008. godine nije opažen veći rizik srčanog događaja nakon zračenja lijeve dojke unutar 10 godina od provedenog zračenja. Kod većine bolesnica

provedena je konvencionalno frakcionirana radioterapija; hipofrakcionirana radioterapija je uvedena 2014. godine (134).

Provedena je analiza srčanog mortaliteta koristeći individualne podatke gotovo 2 milijuna bolesnica s rakom dojke iz 57 registara za rak 22 zemlje liječenih u razdoblju od 1987. do 2002. godine, dakle prije uvođenja trastuzumaba u terapiju. Zračenje je provedeno kod 1 018 505 bolesnica, kemoterapiju je primilo 223 077 bolesnica a hormonsku terapiju njih 317 619. Kod bolesnica zračenih prije 1990. godine opažena je veća smrtnost od srčanih uzroka ukoliko je provedeno zračenje lijeve dojke. Navedeni porast rizika smrti kod bolesnica kod kojih je zračena lijeva dojka je bio veći kod mlađih bolesnica i kod bolesnica koje su primale kemoterapiju te je rastao tijekom perioda praćenja do u treću dekadu nakon zračenja. Kod bolesnica zračenih nakon 1990. godine nije opažena razlika u srčanom mortalitetu s obzirom na stranu tumora (135).

#### 1.3.4.2.2. Kardiotoksičnost radioterapije raka dojke u odnosu na doze zračenja na srce i srčane strukture

Još 1992. godine su objavljeni podaci o kardijalnom morbiditetu 960 bolesnica kod kojih je provedeno kirurško liječenje raka dojke - radikalna mastektomija - sa ili bez radioterapije u razdoblju od 1971. do 1976. godine. U skupini zračenih bolesnica opaženo je bolje ukupno doživljenje u odnosu na skupinu bolesnica koje nisu zračene. Međutim, analizom doze zračenja kod bolesnica kod kojih je aplicirana najviša doza zračenja na srce je opažen tri puta veći rizik smrti od ishemijske bolesti srca u odnosu na nezračene bolesnice. Radilo se o bolesnicama kod kojih je provedeno tangencijsko zračenje lijeve torakalne stjenke kobaltnim uređajem. Kod bolesnica kod kojih je zračena desna strana ili je provedeno zračenje elektronima nije opažen veći rizik smrti

od ishemijske bolesti srca. Zaključno, kardiovaskularni mortalitet povezan s radioterapijom raka dojke korelira s dozom zračenja na srce te volumenom srca koji primi određenu dozu zračenja (136).

Praćena je učestalost bolesti srca kod 72 134 bolesnice kod kojih je provedeno liječenje raka dojke u razdoblju od 1976. do 2006. godine. Kod 34 825 bolesnica je provedeno i zračenje dojke. Kod bolesnica koje nisu zračene nije pokazan značaj strane tumora na bolest srca. Nasuprot tomu, kod bolesnica kod kojih je provedena radioterapija raka dojke pokazana je viša incidencija akutnog infarkta miokarda, angine pektoris, perikarditisa te bolesti valvula ukoliko je provedena radioterapija lijeve dojke. Srednja srčana doza kod zračenja lijeve dojke iznosila je 6,3 Gy a kod zračenja desne dojke 2,7 Gy. Nije opažena razlika u smrtnosti ovisno o strani tumora kod zračenih bolesnica. Također, nije pokazana razlika u učestalost bolesti srca između skupina bolesnica zračenih prije i nakon 1990. godine. Učestalost navedenih srčanih bolesti je bila veća kod bolesnica s preegzistentnom ishemijskom bolesti srca (137).

Analizirani su planovi zračenja 963 bolesnice kod kojih je zabilježen veliki srčani događaj te 1205 bolesnica kod kojih nije zabilježen veliki srčani događaj (kontrolna skupina). Veliki srčani događaj je definiran kao infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija ili smrt od ishemijske bolesti srca. Izrađeni su dozno volumni histogrami za srce i prednju lijevu silaznu arteriju (LAD, engl. *left anterior descending artery*). Unutar 10 godina od dijagnoze raka dojke dogodilo se 44% velikih srčanih događaja, u razdoblju od 10 do 19 godina od dijagnoze raka dojke 33% a nakon 20 i više godina od dijagnoze njih 23%. Učestalost velikih srčanih događaja je bila veća kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke u odnosu na bolesnice kojima je zračena desna dojka. Procijenjena srednja srčana doza iznosila je 6,6 Gy za bolesnice kojima je zračena lijeva dojka te 2,9 Gy za bolesnice kojima je zračena desna dojka.



Rizik nastanka velikog srčanog događaja je bio proporcionalan srednjoj srčanoj dozi zračenja te je rastao za 7,4% za svaki porast srednje srčane doze od 1 Gy. Srednja srčana doza se pokazala boljim prediktivnim čimbenikom učestalosti velikog srčanog događaja od doze na prednju lijevu silaznu arteriju. Kod bolesnica sa srčanim čimbenicima rizika opažena je veća učestalost velikih srčanih događaja. Također, postotak porasta učestalosti velikih srčanih događaja sa svakim Gray-em srednje srčane doze je bio isti kao i kod bolesnica bez srčanih čimbenika rizika (138).

Osim srednje srčane doze za nastanak kardiotoksičnosti bitna je i doza zračenja koju prime pojedine srčane strukture; kod zračenja lijeve dojke to su u prvom redu lijeva klijetka (LV, engl *left ventricle*) te prednja lijeva silazna arterija - LAD (139). Van den Bogaard i suradnici (140) su pratili učestalost akutnih srčanih događaja - infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija ili smrt od ishemijske bolesti srca - tijekom 9 godina kod 910 bolesnica kod kojih je provedena radioterapija dojke. Učestalost velikih srčanih događaja je korelirana s dozom zračenja na srčane strukture: lijevu i desnu pretklijetku te lijevu i desnu klijetku. Tijekom medijana praćenja od 7,6 godina zabilježeno je 30 akutnih srčanih događaja. Medijan vrijednosti srednje srčane doze zračenja iznosio je 2,37 Gy. Kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke medijan vrijednosti srednje srčane doze je iznosio 4,44 Gy a kod bolesnica kod kojih je zračena desna dojka 1,31 Gy. Sukladno ranije navedenim rezultatima analize Darby i suradnika (138), pokazana je povezanost učestalosti akutnog srčanog događaja i srednje srčane doze; kumulativna incidencija akutnog srčanog događaja je rasla za 16,5% za svaki porast srednje srčane doze od 1 Gy. Međutim, vrijednost volumena lijeve klijetke koji primi dozu od 5 Gy pokazala se boljim prediktivnim dozno volumnim parametrom za nastanak akutnog srčanog događaja.

Prednja lijeva silazna arterija (LAD) je srčana struktura najviše izložena zračenju kod radioterapije raka lijeve dojke te prima najvišu dozu zračenja. Kod bolesnica s rakom dojke kod kojih je provedena adjuvantna radioterapija te su pokazane su promjene na koronarografiji, definirana su područja koronarnih arterija na kojima je došlo do nastanka stenozе. Najčešća mjesta stenozе kod bolesnica kod kojih je provedena radioterapija lijeve dojke ili torakalne stjenke bili su srednji dio prednje lijeve silazne arterije te njeni distalni dijagonalni ogranci. Omjer izgleda za nastanak stenozе LAD-a za bolesnice kojima je zračena lijeva dojka u odnosu na bolesnice kojima je zračena desna dojka iznosio je 4,38 za stenozu stupnja 3 do 5 te 7,22 za stenozu stupnja 4 do 5 (141).

Praćena je povezanost doze zračenja na koronarne arterije i područja stenozе koronarnih arterija kod 182 bolesnice kod kojih je provedena 3D konformalna radioterapija raka dojke. Koronarografija je učinjena radi sumnje na srčani događaj a potom je, retrogradno, provedeno konturiranje i izračun doze zračenja na koronarne arterije na originalnom planu zračenja. Prilagođeni omjeri rizika za koronarnu intervenciju iznosili su 0,9 za bolesnice koje su primile srednju dozu od 1 - 5 Gy na srednji dio prednje lijeve silazne arterije (LAD), 1,24 za bolesnice koje su primile srednju dozu zračenja od 5 - 10 Gy na srednji dio LAD-a te 5,23 ukoliko je srednja doza na srednji dio LAD-a bila veća od 20 Gy, u odnosu na bolesnice kod kojih je srednja doza zračenja na srednji dio LAD-a iznosila 0 – 1 Gy. Učestalost koronarnih intervencija je bila najveća unutar 4 godine od provedenog zračenja te 8 i više godina nakon zračenja. Zaključno, prilikom izrade plana zračenja bitno je da doza zračenja koju će primiti prednja lijeva silazna arterija bude što je moguće niža kako bi se smanjio rizik nastanka kasne zračenjem uzrokovane stenozе (142).

U retrospektivnoj studiji Taylor i suradnika (143) praćene su doze zračenja na pojedine segmente srčanih struktura: lijeve klijetke te koronarnih arterija kod 456 bolesnica koje su po provedenoj radioterapiji raka dojke imale veliki koronarni događaj - infarkt miokarda, koronarnu revaskularizaciju ili smrt od ishemijske bolesti srca. Prosječna doza zračenja na cijelo srce iznosila je 6,9 Gy kod zračenja lijeve dojke te 3,2 Gy kod zračenja desne dojke. Različiti segmenti srca su primili različite doze; kod zračenja lijeve dojke najvišu dozu je primio apeks lijeve klijetke dok je kod zračenja desne dojke cijela lijeva klijetka bila izvan polja zračenja. Za bolesnice s poznatom lokacijom oštećenja lijeve klijetke procijenjene su doze zračenja za 5 segmenata lijeve klijetke a za 133 bolesnice s poznatom lokacijom 70%-tne stenoze koronarne arterije procijenjene su doze zračenja na 6 segmenata koronarnih arterija. Pokazana je povezanost doze zračenja i područja oštećenja struktura. Zaključno, svi segmenti lijeve klijetke i koronarnih arterija su se pokazali osjetljivima na zračenje te je potrebno minimizirati dozu zračenja na sve navedene segmente srca.

Također su opažene promjene brzine deformacije miokarda lijeve klijetke ovisne o dozi zračenja kod bolesnica kod kojih je provedena adjuvantna radioterapija raka lijeve ili desne dojke. Kod bolesnica kod kojih je zračena desna dojka srednja doza zračenja na lijevu klijetku iznosila je 0,4 Gy te kod njih nisu opažene promjene brzine deformacije miokarda lijeve klijetke. Smanjena brzina deformacije lijeve klijetke je opažena kod svih bolesnica kod kojih je provedena radioterapija lijeve dojke; javila se do 14 mjeseci po provedenoj radioterapiji. Kod ovih bolesnica srednja doza zračenja na lijevu klijetku iznosila je 4,4 Gy. Navedene promjene su bile subkliničke (144).

Kod 109 bolesnica kod kojih je provedena radioterapija raka dojke standardnim frakcioniranjem ultrazvučno je praćena funkcija srca: istisna frakcija lijeve klijetke (LVEF) te brzina deformacije miokarda lijeve klijetke. Definirane su doze zračenja na

lijevu klijetku i koronarne arterije. Nakon medijana praćenja od 7 godina nije opažena povezanost niže vrijednosti LVEF-a (< 54%) s dozom zračenja na srčane strukture. Pokazana je povezanost smanjene brzine deformacije lijeve klijetke s maksimalnom dozom zračenja na lijevu glavnu koronarnu arteriju (145).

#### 1.3.4.3. Kardiotoksičnost hipofrakcionirane radioterapije raka dojke

Brojna istraživanja nisu pokazala razliku u kardiotoksičnosti između konvencionalno frakcionirane i hipofrakcionirane radioterapije raka dojke. U već spomenutim START A i B istraživanjima uspoređivane su sheme hipofrakcionirane radioterapije od 41,6 Gy ili 39 Gy u 13 frakcija aplicirano tijekom 5 tjedana te 40 Gy u 15 frakcija aplicirano tijekom 3 tjedna s konvencionalnom shemom frakcioniranja od 50 Gy u 25 frakcija tijekom 5 tjedana. Nakon 10 godina praćenja nije pokazana razlika u učestalosti ishemijske bolesti srca kod bolesnica koje su zračene hipofrakcionirano u odnosu na bolesnice zračene konvencionalnim frakcioniranjem (116, 121).

Slični su rezultati opaženi i nakon dugog praćenja bolesnica iz kanadske studije u kojoj su uspoređivane sheme od 42,56 Gy u 16 frakcija tijekom 22 dana (hipofrakcionirana radioterapija) s konvencionalno frakcioniranom radioterapijom od 50 Gy u 25 frakcija tijekom 5 tjedana (kontrolna skupina). Nakon 12 godina praćenja nije opaženo više smrti od srčanih uzroka kod bolesnica kod kojih je provedena hipofrakcionirana radioterapija u odnosu na bolesnice iz kontrolne skupine (120).

Učinjena je retrospektivna analiza podataka 5334 bolesnice kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke u razdoblju od 1990. do 1998. godine. 485 bolesnica je zračeno konvencionalno a njih 2221 hipofrakcionirano. Nakon medijana praćenja od 14,2

godine nije pokazana razlika u 15-godišnjoj smrtnosti od kardijalnih uzroka; iznosila je 4,2% kod konvencionalno i 4,8% kod hipofrakcionirano zračenih bolesnica ( $p = 0,74$ ). Nije bilo razlike među skupinama niti u smrtnosti od raka dojke niti u smrtnosti od drugih uzroka (146).

James i suradnici su analizirali podatke 510 bolesnica kod kojih je provedena hipofrakcionirana ili konvencionalno frakcionirana radioterapija raka dojke u razdoblju od 2002. do 2006. godine. Učestalost ishemijske bolesti srca je bila niska u obje skupine bolesnica te autori zaključuju da shema frakcioniranja nije imala utjecaj na učestalost pojave kardiotoksičnosti (147).

U meta analizi Liu i suradnika objavljenoj 2020. godine analizirani su podaci iz 25 kliničkih studija u koje je bila uključena 3871 bolesnica. Kod bolesnica je učinjen radikalni operacijski zahvat a potom provedena adjuvantna radioterapija, konvencionalna ili hipofrakcionirana. Nije opažena razlika u kasnoj srčanoj toksičnosti s obzirom na shemu frakcioniranja (148). Također, meta analiza šest randomiziranih kliničkih studija usporedbe hipofrakcionirane i konvencionalno frakcionirane radioterapije nije pokazala razlike u učestalosti ishemijske bolesti srca s obzirom na shemu frakcioniranja. Razlika u učestalosti ishemijske bolesti srca nije opažena ni kad su odvojeno analizirani podaci bolesnica kod kojih je provedena radioterapija lijeve dojke (149).

#### **1.4. Kardiotoksičnost združene primjene radioterapije raka dojke i anti-HER2 terapije**

Prema istraživanju Pietrasa i suradnika (150) provedenom na kulturi stanica još devedesetih godina 20. stoljeća, deprivacija HER2 posredovanih signalnih puteva postignuta primjenom trastuzumaba čini stanice raka dojke osjetljivijima na oštećenja uzrokovana zračenjem. Iz navedenog se može očekivati sinergistički učinak trastuzumaba i zračenja na stanice tumora dojke. Nije jasno jesu li i zdrava tkiva, uključujući i srce, tijekom izloženosti trastuzumabu osjetljivija na oštećenje uzrokovano zračenjem. Mehanizmi nastanka kardiotoksičnosti anti-HER2 terapije i zračenja su različiti a dugoročni učinci konkomitantnog pristupa zapravo još nisu poznati (151).

##### **1.4.1. Kardiotoksičnost združene primjene radioterapije raka dojke i trastuzumaba**

U ranije navedenoj studiji NCCTG N9831 u kojoj je evaluiran dodatak trastuzumaba adjuvantnoj kemoterapiji (kombinacija doksorubicin i ciklofosamid a potom paklitaksel) praćena je učestalost srčanih događaja kod 1938 bolesnica. Radioterapija je provedena kod 1418 bolesnica, od toga kod 982 bolesnice uz trastuzumab. Radioterapija je započinjala 5 tjedana po završetku terapije paklitakselom. Kod 723 bolesnice provedena je radioterapija lijeve dojke. Unutarnji mamarni limfni čvorovi nisu bili dio ciljnog volumena zračenja. Bolesnice su praćene 3 mjeseca po završetku radioterapije. Zračenje uz trastuzumab nije povećalo učestalost srčanih događaja bez obzira na stranu zračenja; kod bolesnica koje su primale trastuzumab nakon paklitaksela učestalost srčanih događaja je iznosila 2,7% i u skupini zračenih i u skupini nezračenih bolesnica. Kod bolesnica koje su primale trastuzumab konkomitantno s

paklitakselom učestalost srčanih događaja je iznosila 1,7% u skupini u kojoj je provedena radioterapija te 5,9% u skupini bolesnica kod kojih nije provedena radioterapija (152).

Retrospektivna analiza bolesnica liječenih adjuvantnim trastuzumabom u trajanju od jedne ili dvije godine u HERA studiji nije pokazala razliku u učestalosti pojave kardiotoksičnosti ovisno o provedenoj radioterapiji. Od 3321 bolesnice kod njih 1270 je provedena radioterapija lijeve dojke (grupa 1), kod 1271 bolesnice je provedena radioterapija desne dojke (grupa 2) a 780 bolesnica nije zračeno (grupa 3). Tijekom 11 godina praćene su promjene istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) te pojavnost kardiovaskularnih događaja. Nije bilo razlike u učestalosti pada vrijednosti LVEF-a među skupinama; učestalost pada vrijednosti LVEF-a je iznosila 9,18% u grupi 1, 8,99% u grupi 2 te 8,8% u grupi 3 ( $p = 0,073$ ). Učestalost kardiovaskularnih događaja je bila niska u svim grupama; zabilježena je kod 1,08% bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke, 0,92% bolesnica kod kojih je zračena desna dojka te kod 0,62% bolesnica koje nisu zračene ( $p = 0,619$ ). Autori temeljem navedenih podataka zaključuju da zračenje nije imalo utjecaja niti na pad vrijednosti LVEF-a niti na učestalost pojave kardiovaskularnih događaja. Potrebno je, međutim, napomenuti da je primjena trastuzumaba započinjala nakon provedene radioterapije, dakle bolesnice u HERA studiji nisu primale trastuzumab konkomitantno sa zračenjem (153).

Praćena je učestalost pojave kardiotoksičnosti kod 146 bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke kod kojih je provedena konvencionalno frakcionirana adjuvantna radioterapija raka dojke. Pad vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) po završetku radioterapije je zabilježen kod 15 bolesnica a češće je zabilježen kod postmenopauzalnih bolesnica, bolesnica starijih od 46 godina te kod tjeđne primjene

trastuzumaba. Nije opažena razlika u učestalosti pada vrijednosti LVEF-a s obzirom na stranu tumora (154).

Provedena je usporedba kardiotoksičnosti konvencionalno frakcionirane i hipofrakcionirane adjuvantne radioterapije uz trastuzumab kod 141 bolesnice s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke. Klinički značajan pad istisne frakcije lijeve klijetke je definiran kao apsolutni pad od 10 ili više postotnih bodova ispod donje granice ili pad od 16 ili više postotnih bodova od osnovne vrijednosti. Hipofrakcionirana radioterapija je provedena kod 41 bolesnice. Do značajnog pada LVEF-a je došlo kod 7% hipofrakcionirano zračenih bolesnica te kod 5% bolesnica koje su zračene uz konvencionalno frakcioniranje ( $p = 0,203$ ). Nije opažena razlika u srednjoj srčanoj dozi kod bolesnica kod kojih je zabilježen pad LVEF-a u odnosu na bolesnice kod kojih nije zabilježen pad LVEF-a niti kod hipofrakcionirano niti kod konvencionalno frakcionirano zračenih bolesnica (155).

Kod bolesnica kod kojih je provedeno konvencionalno frakcionirana radioterapija lijeve dojke praćene su promjene vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF). Kod 64 bolesnice se radilo o HER2 pozitivnim tumorima te je uz radioterapiju apliciran i trastuzumab a kod 73 bolesnice s HER2 negativnim tumorima je provedena samo radioterapija lijeve dojke, bez trastuzumaba. Nije bilo razlike među skupinama po pitanju dobi, indeksa tjelesne mase, komorbiditeta, menopauzalnog statusa te primjene antraciklina. Nije pokazana statistički značajna razlika u padu vrijednosti LVEF-a među skupinama; pad LVEF-a zabilježen je kod 7,8% bolesnica koje su primale trastuzumab uz radioterapiju te kod 4,1% bolesnica koje su samo zračene, bez trastuzumaba ( $p = 0,473$ ). Kod svih bolesnica došlo je do normalizacije vrijednosti LVEF-a; medijan vremena do oporavka iznosio je oko 3 mjeseca za obje skupine bolesnica. Nije zabilježen ni jedan slučaj kroničnog zatajivanja srca. U univarijantnoj analizi trastuzumab



se pokazao jedinim čimbenikom koji je utjecao na pad vrijednosti LVEF-a. Čimbenici koji su utjecali na pad vrijednosti LVEF-a kod bolesnica koje su zračene uz trastuzumab su bili zračenje unutarnjih mamarnih limfnih čvorova te početak terapije trastuzumabom tijekom zračenja.

Kod bolesnica koje su zračene uz trastuzumab izrađeni su dozno volumni histogrami za srce i lijevu klijetku. Kod bolesnica kod kojih je zabilježen pad LVEF-a opažena je viša srednja srčana doza u odnosu na bolesnice kod kojih nije zabilježen pad LVEF-a. Također su kod bolesnica kod kojih je zabilježen pad LVEF-a veći volumeni srca i lijeve klijetke primili niže do srednje doze zračenja u odnosu na bolesnice kod kojih nije zabilježen pad LVEF-a. Razlike su opažene u vrijednostima volumena srca koji primi dozu od 5 do 20 Gy te volumena lijeve klijetke koji primi dozu od 6 do 15 Gy (156).

Provedena je retrospektivna analiza kardiotsičnosti istodobne primjene trastuzumaba i zračenja dojke kod 220 bolesnica. Izrađeni su dozno volumni histogrami za desnu i lijevu klijetku te prednju lijevu silaznu arteriju (LAD). Kod bolesnica kod kojih je provedena radioterapija lijeve dojke zabilježena je veća učestalost pojave aritmija (14,2% vs. < 1%) te ishemije srca (9,4% vs. 1%) u odnosu na bolesnice kod kojih je provedena radioterapija desne dojke. Nije bilo razlike u učestalosti pada vrijednosti LVEF-a s obzirom na zračenu stranu. Međutim, pokazana je pozitivna korelacija između pada vrijednosti LVEF-a i doze zračenja koju primi desna klijetka, lijeva klijetka te prednja lijeva silazna arterija. Nije pokazana povezanost doze zračenja na desnu klijetku, lijevu klijetku ili LAD s učestalošću pojave aritmija ili ishemije srca (157).

U prospektivnoj studiji praćena je toksičnost istodobne primjene trastuzumaba i radioterapije raka dojke kod 308 bolesnica. Po završetku radioterapije kod 8,4% bolesnica je došlo do smanjenja vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke na ispod 55%.

Univarijatom analizom nije pokazan učinak strane tumora (odnosno zračene dojke) ili uključenja unutarnjih mamarnih limfnih čvorova u ciljni volumen zračenja na opaženo smanjenje vrijednosti LVEF-a (158).

Retrospektivnom analizom podataka 95 bolesnica kod kojih je provedena konvencionalno frakcionirana radioterapija dojke uz trastuzumab pokazan je pad LVEF-a kod čak 61% bolesnica. Sve bolesnice kod kojih je zabilježen pad LVEF-a su primale kemoterapiju baziranu na antraciklinima a kod njih 28% je došlo do povratka vrijednosti LVEF-a na bazičnu razinu. Prosječna srčana doza je iznosila 4 Gy (159).

#### **1.4.2. Kardiotskičnost združene primjene radioterapije raka dojke, trastuzumaba i pertuzumaba**

Podaci o kardiotskičnosti združene primjene radioterapije raka dojke, trastuzumaba i pertuzumaba su oskudni. U APHINITY studiji zračenje dojke, ukoliko je bilo indicirano, je provedeno istodobno s trastuzumabom ili kombinacijom trastuzumaba i pertuzumaba. Incidencija primarnih srčanih događaja je bila manja od 1% u obje skupine a nisu objavljeni podaci o eventualno većoj učestalosti pojave kardiotskičnosti kod zračenih bolesnica (68, 69).

Objavljeni su podaci 55 bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke kod kojih je provedena konkomitantna radioterapija dojke uz kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba. Dio bolesnica imao je metastatsku bolest kod koje je postignut potpuni odgovor na sustavnu terapiju. Medijan doze zračenja iznosio je 50 Gy (raspon 40 Gy do 74 Gy). Tijekom zračenja nisu zabilježeni srčani događaji. Praćene su vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) prije početka liječenja te po završetku zračenja; pokazan je pad vrijednosti LVEF-a od 2,43%. Nije opažen pad LVEF-a veći od 10%.

Također, nije bilo razlike pada vrijednosti LVEF-a ovisno o zračenoj strani; medijan vrijednosti LVEF-a nakon radioterapije iznosio je 65% i u skupini bolesnica kod kojih je provedena radioterapija lijeve dojke i u skupini bolesnica kod kojih je provedena radioterapija desne dojke: raspon 55 - 73% za lijevu stranu te 48 - 77% za desnu stranu (160).

#### **1.4.3. Kardiotsičnost združene primjene radioterapije raka dojke i trastuzumab emtanzina**

Preklinička istraživanja na kulturi stanica HER2 pozitivnog raka dojke su pokazala da trastuzumab emtanzin (T-DM1), za razliku od trastuzumaba, ne povećava osjetljivost HER2 pozitivnih tumorskih stanica na zračenje (161). Prema zasad dostupnim literaturnim podacima, učestalost kardiotsičnosti je manja uz trastuzumab emtanzin u odnosu na trastuzumab.

U KATHERINE studiji srčani događaji opaženi kod 2,5% bolesnica koje su primale T-DM1 te kod 3,7% bolesnica koje su primale trastuzumab. Kod 82% bolesnica provedena je adjuvantna radioterapija dojke konkomitantno s trastuzumabom ili s T-DM1. Nisu objavljeni podaci o eventualnoj dodanoj kardiotsičnosti kombinacije radioterapije i trastuzumab emtanzina (81, 82).

Praćene su promjene vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) kod 14 bolesnica kod kojih je provedena konvencionalno frakcionirana radioterapija raka dojke uz trastuzumab emtanzin. Kod dvije bolesnice opaženo je reverzibilno smanjenje vrijednosti LVEF-a stupnja 2 (apsolutna vrijednost LVEF-a 40 - 50%) (162).

Kod 32 bolesnice s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke provedena je radioterapija dojke uz trastuzumab emtanzin. Praćene su vrijednosti LVEF-a te promjene brzine deformacije miokarda. Kod dvije bolesnice došlo je do pada vrijednosti LVEF-a nakon radioterapije. Medijan vrijednosti LVEF-a prije početka radioterapije iznosio je 60% a nakon radioterapije 61% ( $p = 0,343$ ). Također, kod 16 bolesnica nisu opažene ni promjene vrijednosti brzine deformacije miokarda prije i poslije radioterapije ( $p = 0,18$ ) (163).

Meta analizom Salvestrini suradnika (164) obuhvaćeno je 9 kliničkih studija u kojima je primjenjivan trastuzumab emtanzin konkomitantno s radioterapijom i kod ranog i kod metastatskog raka dojke. U navedene studije je bilo uključeno ukupno 1813 bolesnica a razdoblje praćenja je iznosilo 3 do 57 mjeseci. U 4 studije provedena je radioterapija dojke ili torakalne stjenke uz T-DM1 (80, 96, 162, 165). Nije objavljeno podataka o kardioksičnosti konkomitantne primjene trastuzumab emtanzina i radioterapije dojke. Autori smatraju umjereno hipofrakcioniranu radioterapiju dojke u kombinaciji s T-DM1 povoljnom terapijskom opcijom liječenja HER2 pozitivnog ranog raka dojke (164).

## 1.5. Visokoosjetljivi srčani troponin

Troponin je komponenta kontraktalnog aparata skeletnih i srčanih miocita koji sudjeluje u interakciji aktinskih i miozinskih vlakana tijekom mišićne kontrakcije. Srčani troponin je kompleks tri podjedinice: troponina T, troponina C i troponina I. Troponin C se nalazi i u skeletnim mišićima i u srčanom mišiću. T i I izoforme troponina su visoko specifične za srčane miocite te predstavljaju biljeg oštećenja miokarda. Troponin je većinom vezan za aktinska vlakna a oko 5 - 8% troponina je slobodno u citoplazmi miocita te se rano otpušta prilikom njihova oštećenja. Troponin koji je vezan na aktinska vlakna se kod oštećenja miocita degradira tijekom više dana što uzrokuje njegovo stabilno i postupno otpuštanje. Troponin se relativno brzo eliminira iz cirkulacije preko bubrega; poluživot srčanog troponina iznosi oko 2 sata. Visokoosjetljivi testovi mogu detektirati otpuštanje troponina ranije te s višom osjetljivošću i preciznošću (166, 167, 168).

Visokoosjetljivi srčani troponini se u prvom redu koriste u dijagnostici ishemijske bolesti srca. Međutim, specifično onkološko liječenje – kemoterapija, anti-HER2 terapija, radioterapija - također može dovesti do porasta vrijednosti visokoosjetljivog troponina. Taj je porast povezan s nastankom kardiotoksičnosti te se može smatrati njenim ranim biljegom. Pokazana je prognostička vrijednost malih promjena serumske vrijednosti visokoosjetljivog troponina I, ispod 99. centile, kod niza bolesti koje zahvaćaju miokard (169).

Prema literaturnim podacima vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina I (hscTnI, engl. *high sensitivity cardiac troponin I*) su mjerljive kod više od 95% zdravih ispitanika, medijan vrijednosti je iznosio 0,0032 µg/L (3,2 ng/L), raspon 0,0011 - 0,0079 µg/L (170). Tijekom 8 godina po određivanu vrijednosti troponina T i I praćeni su kardiovaskularni ishodi u kohorti od 19 500 ispitanika. U skupini ispitanika kod kojih je

zabilježen kardiovaskularni događaj medijan bazične vrijednosti troponina I i troponina T je bio dvostruko veći u odnosu na medijan bazične vrijednosti troponina I i troponina T u skupini bolesnika bez kardiovaskularnog događaja. Pokazana je snažna povezanost bazičnih vrijednosti troponina T i I s kardiovaskularnom smrću i zatajivanjem srca (171).

### **1.5.1. Vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina uz anti-HER2 terapiju**

U literaturi su dostupni podaci o porastu vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina tijekom terapije trastuzumabom.

Kod 251 bolesnice koje su primale trastuzumab praćene su promjene vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) te vrijednosti troponina I. Prolazni porast troponina je zabilježen kod 14% bolesnica. Kod dijela bolesnica vrijednost troponina I je bila povišena bazično a kod dijela je porasla nakon aplikacije trastuzumaba. Porast se najčešće javljao već nakon prve aplikacije trastuzumaba. Porast vrijednosti troponina I se u multivarijatnoj analizi pokazao neovisnim prognostičkim čimbenikom nastanka kardiotoksičnosti te je identificirao bolesnice kod kojih je vjerojatniji nepovoljan srčani ishod, unatoč primijenjenoj terapiji. Kod 87 bolesnica je provedena radioterapija lijeve torakalne stijenke dozom zračenja od 60 Gy. Nema podataka o dozi zračenja na srce ili srčane strukture. Radioterapija nije imala utjecaj na nastanak trastuzumabom uzrokovane kardiotoksičnosti (172).

Kod 452 bolesnice iz HERA studije mjerene su vrijednosti troponina I i troponina T. 94% svih bolesnica je primilo antracikline. Prije početka liječenja trastuzumabom troponin I je bio povišen kod 13% bolesnica a troponin T kod 24% bolesnica. Uz

trastuzumab je došlo do porasta vrijednosti troponina I kod 5 bolesnica a do porasta vrijednosti troponina T kod 18 bolesnica. Porast oba troponina bio je povezan s većim rizikom nastanka srčane disfunkcije uzrokovane trastuzumabom. Kod dvije bolesnice došlo je do nastanka primarnog srčanog ishoda koje je definirano kao simptomatsko kongestivno zatajivanje srca NYHA klase III ili IV uz značajan pad istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF). Kod 31 bolesnice zabilježen je sekundarni srčani ishod definiran kao značajni asimptomatski ili blagi simptomatski pad LVEF-a. Kod 74% bolesnica došlo je do oporavka srčane funkcije. Autori zaključuju da sam trastuzumab ne pridonosi porastu troponina. Nisu navedeni podaci o radioterapiji (173).

Također, kod 198 bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke u NEOALLTO studiji koje su neoadjuvantno primale trastuzumab, lapatinib ili kombinaciju, praćene su promjene vrijednosti visokoosjetljivog troponina T (hscTnT) dva i 18 tjedana po započinjanju terapije, dakle prije operacijskog zahvata. Prije i tijekom praćenja vrijednosti hscTnT bolesnice nisu primale antracikline. Pokazana je niska učestalost porasta vrijednosti hscTnT; opažena je kod 1 bolesnice (0,6%) dva tjedna po započinjanju terapije te kod 5 bolesnica (2,9%) nakon 18 tjedana liječenja. Srčani događaj je zabilježen kod 9 bolesnica bez porasta hscTnT te kod 1 bolesnice s porastom hscTnT. Prema navedenim rezultatima hscTnT nije svrsishodan kao rani prediktor kardiotoksičnosti kod bolesnica koje primaju trastuzumab ili lapatinib bez antraciklina (174).

Praćene su vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina T (hscTnT) te istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) tijekom tri i pol godine kod 254 bolesnice s rakom dojke koje su primale adjuvantnu terapiju antraciklinima, trastuzumabom ili kombinaciju.

Radioterapija lijeve dojke je provedena kod 30% bolesnica koje su primale samo antracikline, kod 27% bolesnica koje su primale samo trastuzumab te kod 36% bolesnica koje su primale i antracikline i trastuzumab. Medijan bazične vrijednosti

hscTnT iznosio je 3 ng/L u sve tri skupine bolesnica. Unutar prvih 6 mjeseci od početka liječenja u skupinama bolesnica koje su primale antracikline zabilježen je četverostruki porast hscTnT a potom je uslijedio povrat na bazične vrijednosti. Kod bolesnica koje su primale samo trastuzumab nije zabilježen porast hscTnT. Pokazana je povezanost porasta hscTnT i pada vrijednosti LVEF-a; sa svakim udvostručenjem vrijednosti hscTnT vrijednost LVEF-a je pala za 0,6% ( $p < 0,05$ ). Vrijednosti hscTnT niže od 14 ng/L po završetku terapije antraciklinima su bile povezane s udvostručenjem rizika za nastanak srčane disfunkcije povezane s onkološkom terapijom (175).

Pokazana je povezanost razvoja kardiotoksičnosti i povišene vrijednosti visokoosjetljivog troponina I od 30 pg/mL zabilježene po završetku terapije antraciklinima kod 81 bolesnice s ranim rakom dojke koje su primale terapiju antraciklinima, taksanima i trastuzumabom (176). Kod 19 bolesnica s rakom dojke koje su primale adjuvantnu terapiju antraciklinima i trastuzumabom praćene su vrijednosti hscTnT i hscTnI te LVEF-a tijekom 15 mjeseci, do završetka liječenja trastuzumabom. Kod 9 bolesnica došlo je do pada vrijednosti LVEF-a za 5 ili više postotaka i u toj skupini bolesnica su zabilježene više vrijednosti hscTnT šest mjeseci po započinjanju liječenja. Radioterapija lijeve dojke je provedena kod jedne bolesnice u skupini u kojoj je zabilježen pad LVEF-a te kod 4 bolesnice u skupini u kojoj nije zabilježen pad LVEF-a. Odsječna vrijednost hscTnT za predikciju pada vrijednosti LVEF-a je iznosila 5,5 pg/mL. Nije bilo razlike među skupinama s obzirom na vrijednosti hscTnI (177).

Vrijednosti visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) su praćene kod 95 bolesnica koje u sklopu adjuvantne sustavne terapije primale antracikline, taksane, trastuzumab i lapatinib te su korelirane s vrijednostima LVEF-a. Do porasta vrijednosti hscTnI je došlo kod 11% bolesnica nakon 2 mjeseca liječenja te kod 50% bolesnica nakon 3 mjeseca liječenja. Porast vrijednosti hscTnI je prethodio padu vrijednosti LVEF-a. Nije



pokazana povezanost porasta vrijednosti hscTnI i kongestivnog zatajivanja srca (178). S ciljem identificiranja bolesnica koje su pod rizikom razvoja kardiotoksičnosti praćene su vrijednosti visokoosjetljivog osjetljivog troponina I u kohorti od 78 bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke koje su adjuvantno primale doksorubicin, paklitaksel i trastuzumab. U razdoblju praćenja od 15 mjeseci pokazan je povećan rizik nastanka kardiotoksičnosti kod bolesnica kod kojih je zabilježen porast hscTnI (179).

Zaključno, u studijama u kojima su bolesnice osim trastuzumaba primale i antracikline, kod dijela bolesnica je zabilježen porast vrijednosti troponina i taj porast je najčešće bio prognostički čimbenik nastanka kardiovaskularnog događaja. Rezultati ispitivanja učinka samog trastuzumaba na porast vrijednosti troponina su dvojbeni.

Oskudni su podaci o porastu troponina uz terapiju kombinacijom trastuzumaba i pertuzumaba. Kod 67 bolesnica s metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojke praćene su promjene vrijednosti hscTnI tijekom terapije kombinacijom paklitaksela, trastuzumaba i pertuzumaba u trotjednim aplikacijama. Vrijednosti hscTnI su određivane uz svaki ciklus terapije tijekom 6 mjeseci; do porasta je došlo kod samo 3 bolesnice (180).

Pretraživanjem literature nije nađeno podataka o promjenama vrijednosti visokoosjetljivog troponina uz terapiju trastuzumab emtanzinom.

### 1.5.2. Vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina uz radioterapiju

Male promjene na miokardu koje nastaju tijekom zračenja dovode do porasta vrijednosti serumskog troponina. Praćene su vrijednosti troponina I (TnI) te moždanog natriuretskog peptida (engl. *brain natriuretic peptide*, BNP) kod 23 bolesnika s rakom pluća ili rakom dojke kod kojih je provedena radioterapija dozom od 54 Gy u 25 frakcija po 1,8 Gy na dan. Tijekom radioterapije dojke aplicirana je i akcidentalna doza zračenja na srce. Vrijednosti TnI i BNP su određivane prije početka radioterapije te jednom tjedno tijekom radioterapije. Također je rađen ultrazvuk srca prije početka te po završetku radioterapije. Tijekom radioterapije zabilježen je značajan porast i TnI i BNP-a ali u subkliničkim vrijednostima. Tako su srednje vrijednosti TnI prije početka radioterapije iznosile 0,007 +/- 0,008 ng/mL a po završetku radioterapije 0,014 +/- 0,01 ng/mL. Srednje vrijednosti BNP-a prije početka radioterapije iznosile su 123 +/- 47 pg/mL a nakon radioterapije 159 +/- 184 pg/mL. Kod 2 bolesnika došlo je do značajnog smanjenja istisne frakcije lijeve klijetke. Autori zaključuju da je praćenje serumskih vrijednosti biomarkera superiorno ultrazvučnoj pretrazi srca po pitanju otkrivanja zračenjem uzrokovane bolesti srca te da može poslužiti za identifikaciju skupina bolesnika koji su pod rizikom razvoja zatajivanja srca (181).

Vrijednosti visokoosjetljivog troponina T te još 3 srčana biomarkera (NT-proBNP, PIGF, i GDF-15) su praćene kod 87 bolesnika kod kojih je provedena radioterapija više sjela tumora: dojke, pluća te limfoma medijastinuma. Praćena je povezanost srednje srčane doze, volumena srca koji primi dozu zračenja od 5 Gy te volumena srca koji primi dozu zračenja od 30 Gy s vrijednostima navedenih biomarkera. Medijani srednje srčane doze zračenja su iznosili 1,3 Gy kod radioterapije tumora dojke, 6,8 Gy kod radioterapije medijastinalnih limfoma te 8,4 Gy kod radioterapije raka pluća. Nije

opažen porast vrijednosti troponina tijekom i nakon radioterapije ni u jednoj skupini bolesnika (182).

Vrijednosti troponina I su određivane kod 75 bolesnica prije i po završetku konvencionalno frakcionirane radioterapije lijeve ili desne dojke. Kod bolesnica kod kojih je zračena desna dojka srednje doze zračenja su iznosile  $4 \pm 4$  Gy na srce te  $1 \pm 0,4$  Gy na lijevu klijetku. Kod bolesnica kod kojih je zračena lijeva dojka srednja doza zračenja na srce i na lijevu klijetku iznosila je  $9 \pm 4$  Gy. Većina bolesnica primila je kemoterapiju baziranu na antraciklinima a 22% bolesnica s tumorom lijeve dojke je primalo trastuzumab. Po radioterapiji lijeve dojke zabilježen je statistički značajan porast vrijednosti troponina I, srednje vrijednosti su iznosile  $0,021 \pm 0,01$   $\mu\text{g/L}$  prije radioterapije te  $0,027 \pm 0,02$   $\mu\text{g/L}$  poslije radioterapije. Nije opažen značajan porast vrijednosti troponina I nakon radioterapije desne dojke; srednje vrijednosti su iznosile  $0,02 \pm 0,02$   $\mu\text{g/L}$  prije radioterapije te  $0,021 \pm 0,01$   $\mu\text{g/L}$  poslije radioterapije. Kod svih bolesnica izmjerene vrijednosti troponina I su bile ispod kliničke odsječne vrijednosti od  $0,13$   $\mu\text{g/L}$  (144).

Kod 58 bolesnica kod kojih je provedena radioterapija lijeve dojke praćene su vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina T (hscTnT) prije, tijekom i nakon radioterapije. Porast vrijednosti hscTnT je zabilježen kod 12 bolesnica. U skupini bolesnica kod kojih je opažen porast vrijednosti hscTnT tijekom te nakon radioterapije zabilježene su veće srednje doze zračenja na srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju u odnosu skupinu bolesnica kod kojih nije opažen porast hscTnT. Dakle, pokazana je povezanost porasta vrijednosti hscTnT te doze zračenja na srce i srčane strukture. Ni jedna bolesnica nije primala kemoterapiju niti anti-HER2 terapiju (183).

### **1.5.3. Značaj porasta vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina uz onkološko liječenje**

U meta analizi 8 randomiziranih studija pokušalo se razjasniti može li se visokoosjetljivi troponin T (hscTnT) koristiti kao rani dijagnostički biljeg nastanka srčane disfunkcije povezane s onkološkim liječenjem. Evaluirani su podaci 1294 bolesnika koji su primili onkološku terapiju, uključujući kemoterapiju, radioterapiju, ciljanu terapiju i terapiju inhibitorima kontrolnih točaka. Osim vrijednosti hscTnT praćene su i vrijednosti istisne frakcije lijeve klijetke. Pokazana je korelacija porasta serumske vrijednosti hscTnT s nastankom srčane disfunkcije povezane s onkološkim liječenjem te je određivanje hscTnT poboljšalo točnost dijagnoze srčane disfunkcije. Također je pokazana veća rana dijagnostička vrijednost određivanja hscTnT-a u odnosu na ultrazvuk srca. Međutim, nije bilo moguće odrediti odsječnu vrijednost hscTnT za ranu dijagnozu srčane disfunkcije (184).

U meta analizi Michela i suradnika (185) evaluirani su podaci 5691 bolesnika iz 61 kliničke studije kod kojih su praćene vrijednosti troponina (T ili I) ili moždanog natriuretskog peptida (proBNP). Bolesnici su primali antracikline, anti-HER2 terapiju, mijeloablativnu terapiju te radioterapiju. Onkološko liječenje je bilo povezano s porastom troponina; porast troponina je opažen kod 22% ispitanika. Bolesnici koji su primali kemoterapiju ili anti-HER2 terapiju a kod kojih je došlo do porasta vrijednosti troponina su imali veći rizik nastanka disfunkcije lijeve klijetke. Nije pokazana korelacija porasta proBNP-a i nastanka disfunkcije lijeve klijetke. Uvođenje beta blokatora te inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) u terapiju je dovelo do smanjenja vrijednosti troponina. Zaključno, određivanje vrijednosti troponina bi se moglo koristiti kao test za probir bolesnika koji su pod većim rizikom razvoja kardiotoksičnosti te bi trebali biti pomnije praćeni od strane kardiologa uz razmatranje preventivnih mjera.

Određivanjem vrijednosti srčanih biomarkera moguće je rano otkrivanje toksičnosti liječenja prije nastanka ireverzibilnog oštećenja organa s ciljem započinjanja kardioprotektivne terapije. Također se mogu koristiti kao metoda probira bolesnika kod kojih se mogu očekivati kasne kardijalne nuspojave liječenja (186).

Prema trenutnim smjernicama *Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association* te Kardioonkološkog vijeća Europskog kardiološkog društva, kod bolesnica koje trebaju primiti anti-HER2 terapiju potrebno je učiniti inicijalnu procjenu kardiovaskularnog rizika. Procjena rizika se temelji na već ranijem postojanju kardiovaskularne bolesti: zatajivanje srca, kardiomiopatija, infarkt miokarda, premosnice, teška valvularna bolest srca, aritmije, angina, vrijednosti LVEF-a. U procjenu rizika ulaze i vrijednosti biomarkera - troponin, NT-proBNP, demografski i kardiovaskularni čimbenici rizika (dob, hipertenzija, dijabetes, kronična bolest bubrega), planirano onkološko liječenje, ranije provedeno onkološko liječenje, uključujući primjenu antraciklina i radioterapiju te rizični čimbenici načina života: pušenje i debljina. Kod bolesnica s rakom dojke kod kojih je planirana primjena antraciklina i trastuzumaba, preporučeno je određivati vrijednosti visokoosjetljivog srčanog troponina prije početka liječenja, prije početka liječenja trastuzumabom a potom nakon svaka četiri/tri/dva ciklusa trastuzumaba, ovisno o inicijalnoj procjeni kardiovaskularnog rizika - niski/srednji/visoki (169, 187).

Primjena anti-HER2 lijekova je promijenila prognozu bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom dojke te je za očekivati duga doživljenja. Zračenjem uzrokovana kardiotoksičnost se može javiti desetljećima po provednom zračenju. Standardni pristup bolesnicama s ranim HER2 pozitivnim rakom lijeve dojke jest hipofraktionirana

radioterapija uz konkomitantnu anti-HER2 terapiju: trastuzumab, kombinacija trastuzumab - pertuzumab ili T-DM1. Cilj ovog rada bio je istražiti promjene vrijednosti visokoosjetljivog troponina I kao ranog biljega kardiotsičnosti ovisno o dozi na pojedine srčane strukture kod hipofrakcionirane radioterapije lijeve dojke uz anti-HER2 terapiju, o čemu do sada nema literaturnih podataka.

Utvrđivanje porasta troponina ovisno o dozi zračenja omogućuje određivanje doze zračenja na srce i srčane strukture kod kojih bi moglo doći do značajnog oštećenja srca. Na taj način bi se definirala dozno volumna ograničenja na srce i srčane strukture za ovu podgrupu bolesnika koja bi trebalo uzeti u obzir prilikom izrade plana zračenja te odabira tehnike zračenja.

## **2. HIPOTEZA**

Kod bolesnica s rakom lijeve dojke koje primaju anti-HER2 terapiju uz adjuvantnu radioterapiju dolazi do porasta vrijednosti u serumu visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) u ovisnosti o dozi zračenja na pojedine srčane strukture.

### 3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ: evaluirati utjecaj akcidentalne doze zračenja na srčane strukture prilikom radioterapije lijeve dojke na vrijednosti visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) kao ranog biljega kardiotsičnosti kod bolesnica s HER2 pozitivnim rakom dojke koje uz radioterapiju primaju anti-HER2 terapiju.

#### SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Analizirati povezanost promjene vrijednosti serumskog hscTnI nakon zračenja s dozno volumnim histogramima za srce, lijevu klijetku te prednju lijevu silaznu arteriju.
2. Definirati dozno volumna ograničenja na srce, lijevu klijetku te prednju lijevu silaznu arteriju.



## **4. MATERIJALI I METODE**

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Istraživanje je provedeno na Zavodu za onkologiju i radioterapiju Klinike za tumore Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u razdoblju od siječnja 2022. godine do travnja 2023. godine.

### **4.1. Bolesnice**

Kohortno prospektivno opservacijsko istraživanje, prigodni uzorak. U istraživanje je uključena 61 bolesnica s ranim HER2 pozitivnim rakom lijeve dojke po učinjenom operativnom zahvatu kod kojih je bilo indicirano provesti adjuvantnu radioterapiju te su paralelno primale anti-HER2 biološku terapiju - trastuzumab, kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba ili trastuzumab emtanzin (T-DM1). U istraživanje nisu bile uključene bolesnice s odranije poznatom srčanom bolesti: infarkt miokarda, simptomatsko zatajivanje srca, kronična fibrilacija atrijska, maligne srčane aritmije te bolesnice s ugrađenim srčanim elektrostimulatorom. Drugi isključni kriteriji bili su plućna embolija u anamnezi i oštećenje funkcije bubrega definirano kao vrijednost kreatinina iznad gornje granice normale.

Nisu korišteni osobni podaci koji bi otkrili identitet ili ugrozili privatnost bolesnica već je svaka bolesnica dobila jedinstveni broj pod kojim je uključena u istraživanje. Pravi identitet ispitanica poznat je samo istraživačima.

## 4.2. Metode

### 4.2.1. Radioterapija

Tehnika zračenja je konformalna trodimenzionalna radioterapija - unaprijed zadano zračenje snopovima promjenjivog intenziteta (engl. *forward intensity modulated radiotherapy*, fIMRT, *field-in field* tehnika). Bolesnice su zračene na podlošku za zračenje dojke (engl. *breast board*) u supinacijskom položaju s rukama iznad glave. Klinički ciljni volumen (engl. *clinical target volume*, CTV) predstavlja lijeva dojka/torakalna stijenka sa ili bez limfne drenaže. Ukoliko je bila indicirana dodatna doza na ležište tumora (engl. *boost*), ista je aplicirana direktnim elektronskim poljem čija je karakteristika da predaje ionizacijsko zračenje do određene dubine a potom slijedi brzi pad doze te na taj način ne pridonosi povećanju doze na srčane strukture. Planirani ciljni volumen (engl. *planning target volume*, PTV) je dobiven dodatkom margine od 1 cm na CTV radi kompenzacije svakodnevnih varijabilnosti namještanja bolesnica. Margina od površine kože iznosila je 5 mm. Bolesnice su zračene uz slobodno disanje uz kontrolu namještanja korištenjem elektroničkog uređaja za snimanje polja (engl. *electronic portal imaging device*, EPID). Propisana doza na planirani ciljni volumen iznosila je 15 x 2,67 Gy, dakle provedena je hipofrakcionirana radioterapija. Prilikom izrade plana zračenja za sve bolesnice je izrađen dozno volumni histogram (DVH) za organe od rizika: lijevo plućno krilo, srce, lijevu klijetku (LV) te prednju lijevu silaznu arteriju (LAD). Srce, lijeva klijetka i prednja lijeva silazna arterija su konturirani prema atlasu Feng i suradnika (188). Prikazana je srednja doza zračenja i maksimalna doza zračenja na navedene srčane strukture.

#### 4.2.2. Anti-HER2 terapija

Anti-HER2 terapija je propisana sukladno postojećim smjernicama. Kod dijela bolesnica je započeta prije kirurškog zahvata (neoadjuvantno), kao kombinacija trastuzumaba i pertuzumaba. Po operacijskom zahvatu bolesnice kod kojih je došlo do potpunog patološkog odgovora tumora na provedeno neoadjuvantno liječenje (pCR) su nastavile s primjenom kombinacije trastuzumab - pertuzumab te su ju dobivale i tijekom radioterapije. Kod bolesnica kod kojih nije postignut pCR, anti-HER2 terapija je nastavljena primjenom trastuzumab emtanzina (T-DM1). Kod dijela bolesnica liječenje je započelo operacijskim zahvatom i one su tijekom zračenja dobivale trastuzumab ili kombinaciju trastuzumab - pertuzumab. Ukupno planirano trajanje anti-HER2 terapije je 52 tjedna a unutar ta 52 tjedna provedena je radioterapija u trajanju od tri tjedna. Anti-HER2 terapija se aplicira u trojtjednim ciklusima te je tijekom zračenja svaka bolesnica dobila jedan ciklus anti-HER2 terapije.

#### 4.2.3. Analiza visokoosjetljivog troponina I (hscTnI)

Visokoosjetljivi troponin I (hscTnI) je analiziran koristeći *Architect STAT Troponin I immunoassay* (Abbott Laboratories). Uzorci seruma su uzeti neposredno prije prve frakcije zračenja te neposredno nakon zadnje, petnaeste frakcije zračenja. Ukoliko su bolesnice primale dodatnu dozu zračenja na ležište tumora (engl. *boost*), uzorak krvi za određivanje druge vrijednosti hscTnI je uzet po završetku zračenja cijele dojke a prije aplikacije dodatne doze na ležište tumora. Svi uzorci su uzeti ujutro kako bi se izbjegao utjecaj mogućih diurnalnih promjena vrijednosti troponina. Uzorci su prikupljeni u *CAT Serum Sep Clot Activator Vacuette* sa separator gelom (Greiner Bio-One) te su procesuirani unutar 2 sata od prikupljanja. Uzorci su centrifugirani na 3000 okretaja

tijekom 10 minuta. Analiza uzoraka je provedena na analizatoru Abbott Architect i2000 koristeći reagense, kalibratore i kontrole istog proizvođača. Donja granica detekcije iznosila je 1 ng/L.

Klinički značajan porast visokoosjetljivog troponina I je definiran kao druga vrijednost > 30% od bazične (prve) vrijednosti te jednaka ili viša od 4 ng/L.

Po prikupljanju podataka bolesnice su podijeljene u dvije skupine: Grupa 1 – bolesnice s klinički značajnim porastom vrijednosti visokoosjetljivog troponina I te Grupa 2 - bolesnice bez klinički značajnog porasta vrijednosti visokoosjetljivog troponina I.

#### **4.3. Statistička analiza**

Za Studentov t test za nezavisne uzorke, uz očekivanu veličinu učinka  $d = 0,7$ , razinu značajnosti = 0,05, podjednake veličine skupina i snagu testa 80% izračunata je minimalna veličina uzorka od 60 ispitanica.

Raspodjela kvalitativnih obilježja prikazana je tablicama kontigencije, a razlike u raspodjeli analizirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kvantitativnih podataka ispitana je Kolmogorov Smirnovovim testom. Podaci su prikazani kao aritmetičke sredine i standardne devijacije u slučajevima normalne raspodjele, odnosno kao medijani i interkvartilni rasponi u slučajevima značajnog odstupanja od normalne raspodjele. Razlike u raspodjeli numeričkih varijabli između dvije skupine ispitanica analizirane su Studentovim t-testom za nezavisne uzorke, odnosno Mann-Whitney U i Wilcoxonovim testom kod značajnog odstupanja od normalne distribucije. Dozno volumna ograničenja za porast visokoosjetljivog troponina

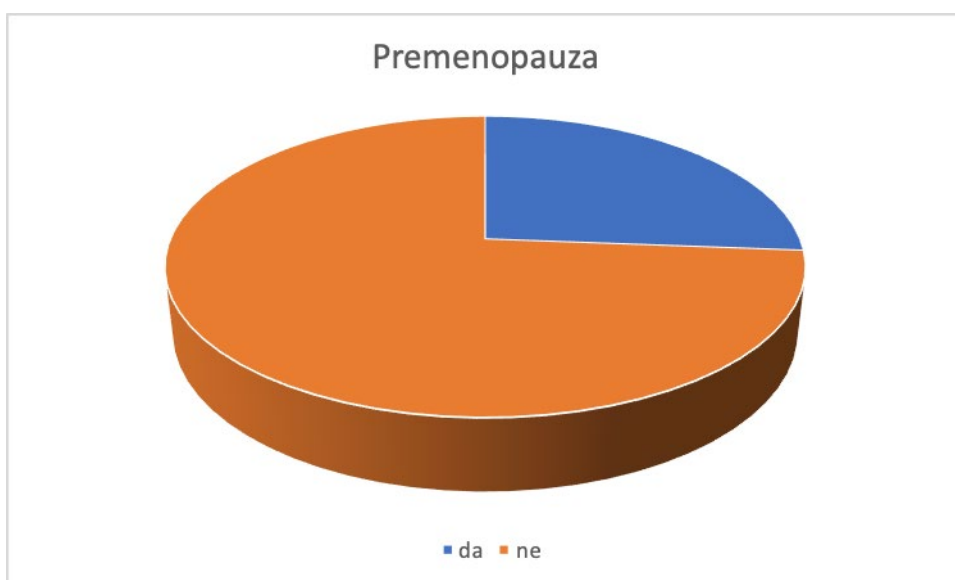
I izračunata su ROC analizom. Sve statističke analize interpretirane su na 5%-tnoj razini značajnosti. Rezultati su prikazani grafički i tabelarno.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Karakteristike bolesnica uključenih u ispitivanje i provedenog liječenja

U ispitivanje je uključena ukupno 61 bolesnica s HER2 pozitivnim karcinomom lijeve dojke.

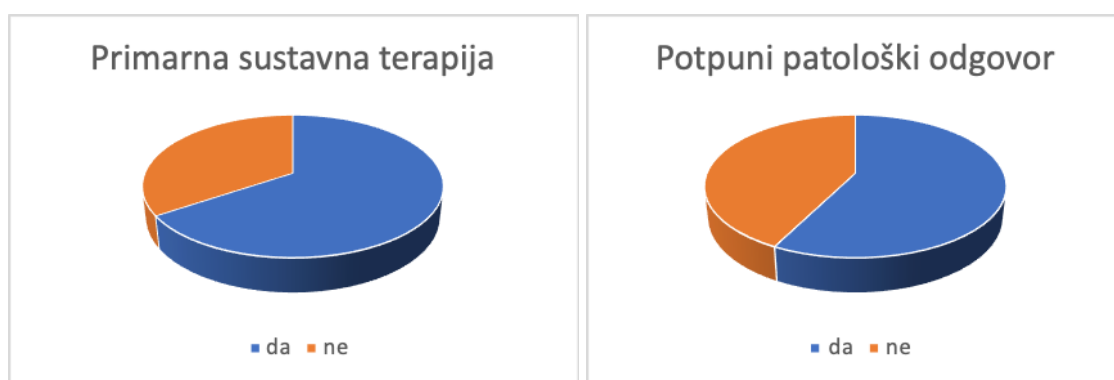
Medijan dobi bolesnica iznosio je 58 godina (raspon 35 - 78). Kod dijagnoze je 16 bolesnica (26%) bilo premenopausalno a njih 45 (74%) postmenopausalno (Slika 10).



Slika 10. Raspodjela bolesnica prema menopausalnom statusu

Kod 40 bolesnica (66%) liječenje je započelo primarnom sustavnom terapijom. Od navedenih 40 bolesnica kod njih 23 (58%) je došlo do potpunog patološkog odgovora (pCR) na provedenu primarnu sustavnu terapiju (Slika 11). Kod tri bolesnice liječene primarnom sustavnom terapijom je došlo do promjene biologije tumora iz HER2 negativnih u HER2 pozitivne tumore. Od toga su dva tumora kod dijagnoze bila imunohistokemijski (IHC) HER2 2+, *in situ* hibridizacija negativna, a jedan IHC HER2 1+, sukladno smjernicama *in situ* hibridizacija nije rađena. Kod tih bolesnica je anti-

HER2 terapija uvedena po operativnom zahvatu i pristizanju konačnog patohistološkog nalaza kojim je potvrđeno da se radi o HER2 pozitivnim tumorima. Raspodjela bolesnica prema primarnom modalitetu liječenja te odgovoru na provedenu primarnu sustavnu terapiju je prikazana na Slici 11.



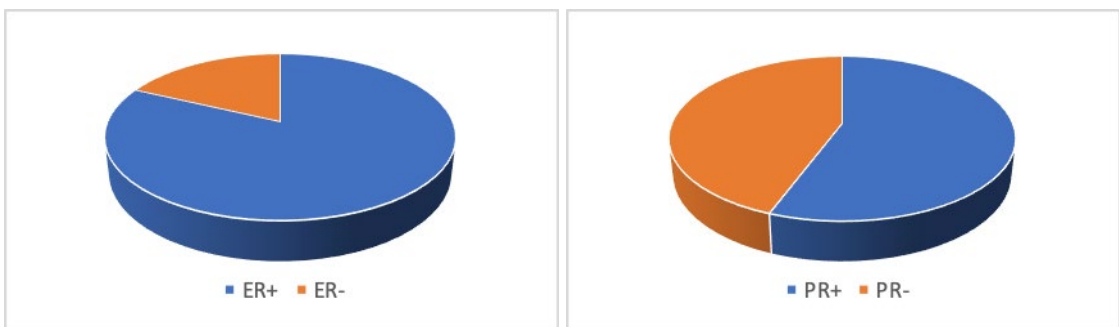
Slika 11. Raspodjela bolesnica prema primarnom modalitetu liječenja te odgovoru na provedenu primarnu sustavnu terapiju

Po pitanju kirurškog zahvata, kod 46 bolesnica (75%) je učinjena segmentektomija (poštedni zahvat) a kod 15 bolesnica (25%) mastektomija (radikalni zahvat). Nakon radikalnog kirurškog zahvata kod četiri bolesnice je učinjena privremena rekonstrukcija ekspanderom. Kod jedne bolesnice učinjena je segmentektomija obje dojke a kod dvije bolesnice mastektomija obje dojke. Kod 33 bolesnice (54%) je učinjena biopsija limfnog čvora stražara (engl. *sentinel lymph node biopsy*, SLNB) a kod 28 bolesnica (46%) disekcija aksile (Slika 12).



Slika 12. Raspodjela bolesnica prema vrsti kirurškog zahvata na dojci te u aksili

Estrogenski receptori (ER) su bili pozitivni kod 50 bolesnica (82%) a progesteronski kod 34 bolesnice (56%) (Slika 13).



Slika 13. Raspodjela bolesnica prema izraženosti receptora za estrogen i progesteron

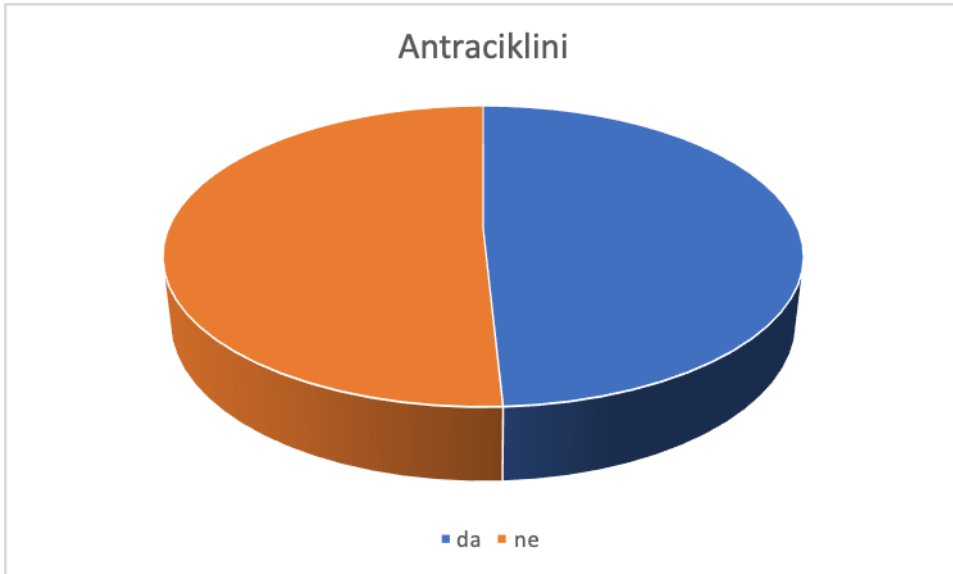


Limfni čvorovi pazuha su bili pozitivni kod 31 bolesnice (51%) (Slika 14).



Slika 14. Raspodjela bolesnica prema zahvaćenosti limfnih čvorova pazuha tumorom

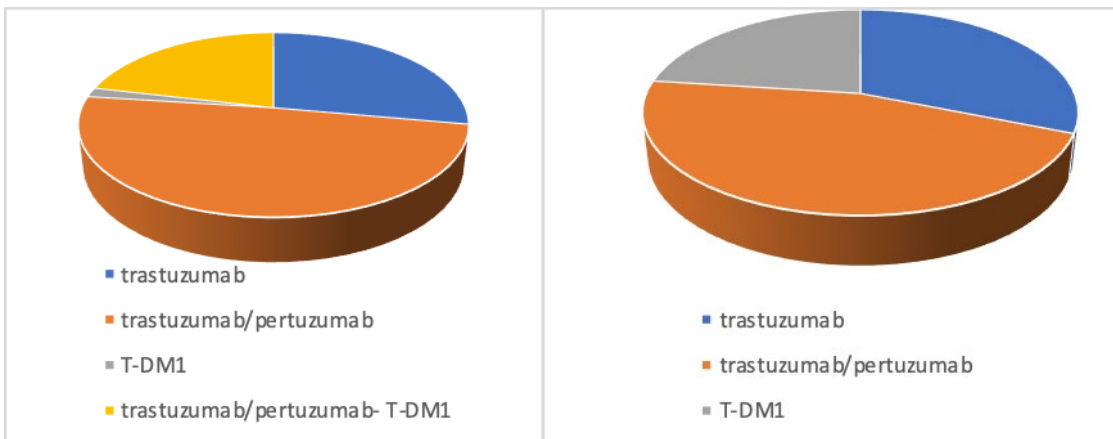
Kod 30 bolesnica (49%) primijenjen je kemoterapijski protokol koji je sadržavao antracikline, od toga kod 24 bolesnice u sklopu primarne sustavne terapije (Slika 15).



Slika 15. Raspodjela bolesnica prema aplikaciji antraciklinske kemoterapije

Prije zračenja 17 bolesnica (28%) je primalo trastuzumab, 30 bolesnica (49%) kombinaciju trastuzumab - pertuzumab, 1 bolesnica (2%) T-DM1 a 13 bolesnica (21%) kombinaciju trastuzumab - pertuzumab a potom T-DM1.

Tijekom zračenja 19 bolesnica (31%) je primalo trastuzumab, 28 bolesnica (46%) kombinaciju trastuzumab - pertuzumab a 14 bolesnica (23%) T-DM1 (Slika 16).



(a)

(b)

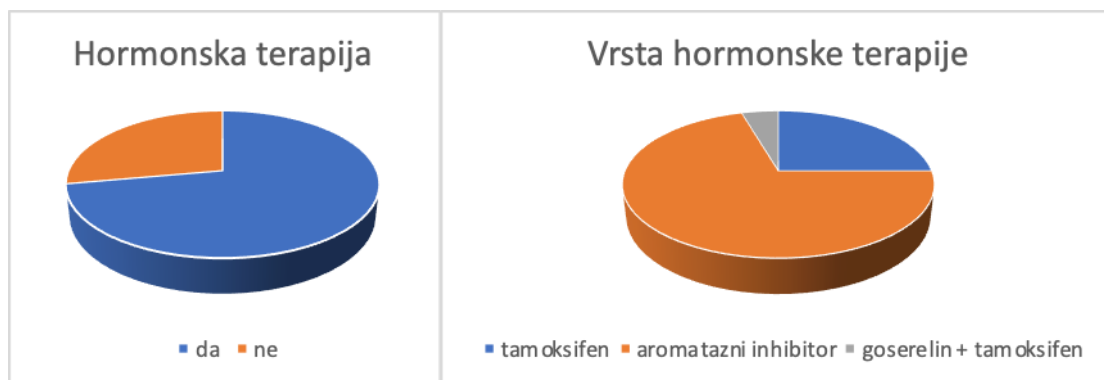
Slika 16. Raspodjela bolesnica prema vrsti anti-HER2 terapije (a) prije i (b) tijekom zračenja.

Kod 29 bolesnica (47,5%) ciljni volumen zračenja je bila samo lijeva dojka, kod 31 bolesnice (51%) lijeva dojka ili torakalna stijenka te limfna drenaža a kod jedne bolesnice (1,5%) u ciljni volumen su bile uključene obje dojke (Slika 17).



Slika 17. Raspodjela bolesnica prema ciljnom volumenu zračenja

Hormonsku terapiju tijekom zračenja su primale 44 bolesnice (72%). Od toga je 11 bolesnica (25%) primalo tamoksifen, 31 bolesnica (70%) aromatazni inhibitor (letrozol ili anastrozol) a dvije bolesnice (5%) kombinaciju LHRH agonista goserelina i tamoksifena (Slika 18).



Slika 18. Raspodjela bolesnica prema upotrebi te vrsti hormonske terapije

Osnovne kliničke karakteristike bolesnica, tumora i provedene terapije su prikazane u Tablici 7.

Tablica 7. Osnovne kliničke karakteristike bolesnica, tumora i provedene terapije

Karakteristika	N (%)	Medijan (raspon)
Dob, godine	61 (100%)	58 (35 - 78)
Premenopauzalne Postmenopauzalne	16 (26%) 45 (74%)	
<b>Status ER:</b> Pozitivan Negativan	50 (82%) 11 (18%)	
<b>Status PR:</b> Pozitivan Negativan	34 (56%) 27 (44%)	
<b>Kirurški zahvat na dojci:</b> Segmentektomija Mastektomija • Rekonstrukcija	46 (75%) 15 (25%) 4/15 (27%)	
<b>Kirurški zahvat u aksili:</b> Biopsija limfnog čvora stražara (SLNB) Disekcija	33 (54%) 28 (46%)	
<b>Status limfnih čvorova aksile:</b> Pozitivni Negativni	31 (51%) 30 (49%)	
<b>Primarna sustavna terapija:</b> Ne Da • pCR	21 (34%) 40 (66%) 23/40 (58%)	
<b>Antraciklini:</b> Ne Da • Neoadjuvantno	31 (51%) 30 (49%) 24/30 (80%)	
<b>Anti-HER2 terapija prije zračenja:</b> Trastuzumab Trastuzumab/pertuzumab T-DM1 Trastuzumab/pertuzumab -T-DM1	17 (28%) 30 (49%) 1 (2%) 13 (21%)	
<b>Anti-HER2 terapija tijekom zračenja:</b> Trastuzumab Trastuzumab/pertuzumab T-DM1	19 (31%) 28 (46%) 14 (23%)	
<b>Ciljni volumen zračenja:</b> Lijeva dojka Lijeva dojka/ torakalna stjenka + limfna drenaža Obje dojke	29 (47,5%) 31 (51%) 1 (1,5%)	
<b>Hormonska terapija:</b> Ne Da • Tamoksifen • Aromatazni inhibitor • Goserelin + tamoksifen	17 (28%) 44 (72%) 11/44 (25%) 31/44 (70%) 2/44 (5%)	

## 5.2. Vrijednosti visokoosjetljivog troponina I (hscTnI)

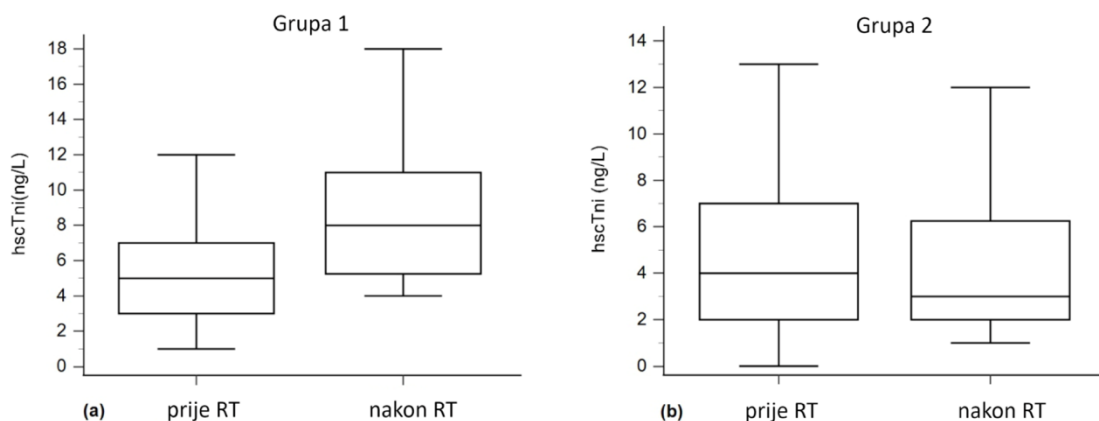
Neposredno prije aplikacije prve frakcije zračenja te neposredno nakon aplikacije zadnje (15.) frakcije zračenja kod bolesnica su određene vrijednosti visokoosjetljivog troponina I (hscTnI). Medijan vrijednosti hscTnI prije početka radioterapije za cijelu skupinu bolesnica iznosio je 4 ng/L, IQR (interkvartilni raspon) 2 - 7 ng/L a medijan vrijednosti hscTnI nakon radioterapije je iznosio 5 ng/L (IQR 3 - 10 ng/L). Klinički značajan porast hscTnI, definiran kao vrijednost hscTnI 30% viša od bazične vrijednosti te veća ili jednaka 4 ng/L, je zabilježen kod 17 bolesnica. Te bolesnice su svrstane u Grupu 1. Bolesnice kod kojih nije zabilježen klinički značajan porast vrijednosti hscTnI čine Grupu 2.

Za Grupu 1 medijan vrijednosti hscTnI prije početka radioterapije iznosio je 5 ng/L (IQR 3 – 7 ng/L) a nakon radioterapije 8 ng/L (IQR 5 - 11 ng/L). U Grupi 2 medijan vrijednosti hscTnI je iznosio 4 ng/L (IQR 2 - 7 ng/L) prije početka radioterapije te 3 ng/L (IQR 2 - 6 ng/L) po završetku radioterapije.

Vrijednosti hscTni su prikazane u Tablici 8. Podaci su grafički prikazani na Slici 19.

Tablica 8. Vrijednosti visokoosjetljivog troponina I prije i nakon radioterapije

hscTni (ng/L)	Sve bolesnice N = 61	Grupa 1 N = 17	Grupa 2 N = 44	Mann-Whitney U test p-vrijednost	Mann-Whitney U test Z-vrijednost
Prije radioterapije medijan (IQR)	4 (2 – 7)	5 (3 – 7)	4 (2 – 7)	0,8336	-0,437
Nakon radioterapije medijan (IQR)	5 (3 – 10)	8 (5 – 11)	3 (2 – 6)	0,0053	-3,597



Slika 19. Vrijednosti visokoosjetljivog troponina I prije i nakon radioterapije (a) kod bolesnica s porastom visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) (Grupa 1, 17 bolesnica) i (b) kod bolesnica bez porasta hscTnI (Grupa 2, 44 bolesnice). Granice pravokutnika predstavljaju Q1 i Q3, srednje linije u pravokutniku medijane a vanjske linije minimum i maksimum.

### 5.3. Karakteristike bolesnica uključenih u ispitivanje i provedenog liječenja - prikaz po skupinama u odnosu na porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I nakon radioterapije

Nije pokazana statistički značajna razlika između bolesnica u Grupi 1 (17 bolesnica kod kojih je zabilježen porast vrijednosti hscTnI) i bolesnica u Grupi 2 (bolesnice bez porasta hscTnI) po pitanju dobi, menopauzalnog statusa, bazičnih vrijednosti hscTnI, primjeni antraciklina, vremenu od aplikacije posljednjeg ciklusa antraciklina te primjeni ACE inhibitora.

Sveukupno je 26% bolesnica bilo premenopauzalno, 41% u Grupi 1 te 20% u Grupi 2. Kemoterapiju na bazi antraciklina je primala ukupno gotovo polovina bolesnica (49%),

u Grupi 1 11 bolesnica a u Grupi 2 19 bolesnica ( $p = 0,1811$ ). Medijan vremena od zadnje primjene antraciklina do početka radioterapije te određivanja bazične vrijednosti hscTnI je iznosio 216 dana u Grupi 1 (IQR 190 - 245) te 208 dana u Grupi 2 (IQR 185 - 219).

Ukupno je 17 bolesnica (28%) primalo terapiju ACE inhibitorima, od toga 5 u Grupi 1 (29%) te 12 u Grupi 2 (27%).

Tijekom radioterapije 72% bolesnica je primalo hormonsku terapiju; 76,5% u grupi s porastom hscTni te 70% u grupi bez porasta hscTnI (bez statistički značajne razlike među skupinama,  $p = 0,1811$ ). Također, nije bilo statistički značajne razlike među skupinama s obzirom na vrstu hormonske terapije (tamoksifen, aromatazni inhibitor, kombinacija goserelina i tamoksifena).

Kod 6 bolesnica u Grupi 1 (35,4%) i 23 bolesnice u Grupi 2 (35,4%) ciljni volumen zračenja je bila samo lijeva dojka. Kod 10 bolesnica u Grupi 1 (58,8%) i 21 bolesnice u Grupi 2 (47,7%) u ciljni volumen su uključeni i regionalni limfni čvorovi. Kod jedne bolesnice u Grupi 1 zračene su obje dojke. Nije pokazana statistički značajna razlika među skupinama po pitanju opsega ciljnog volumena zračenja.

Podaci su prikazani u Tablici 9.



Tablica 9. Karakteristike bolesnica i provedene terapije - prikaz po skupinama

	Sve bolesnice N = 61	Grupa 1 N = 17	Grupa 2 N = 44	p-vrijednost	
Dob (x +/- SD)	58 ± 11	55 ± 12,3	59 ± 10,5	0,2767*	t = 1,26
Premenopausalne	16 (26%)	7 (41%)	9 (20%)	0,1018**	
hscTni prije RT (ng/L) medijan (IQR)	4 (2 – 7)	5 (3 – 7,25)	4 (2 – 7,5)	0,8336***	Z = -0,437
Primjena antraciklina	30 (49%)	11 (65%)	19 (43%)	0,1811**	
Vrijeme od zadnjeg ciklusa antraciklina do početka radioterapije u danima medijan (IQR)	208,5 (188 - 227)	216 (190 – 245)	208 (185 – 219)	0,3015***	Z = -1,033
Hormonska terapija:	44 (72%)	13 (76,5%)	31 (70%)	0,1811**	
• Tamoksifen	11 (25%)	4 (30,8%)	7 (22,6%)	0,7221**	
• Aromatazni inhibitor (anastrozol, letrozol)	31 (70%)	8 (61,5%)	23 (74,2%)	0,7979**	
• Goserelin + tamoksifen	2 (5%)	1 (7,7%)	1 (3,2%)	0,5208**	
Ciljni volumen zračenja:					
• Lijeva dojka	29 (47,5%)	6 (35,4%)	23 (52,3%)	0,6069**	
• Lijeva dojka/ torakalna stijenska + limfna drenaža	31 (51%)	10 (58,8%)	21 (47,7%)	0,8099**	
• Objje dojke	1 (1,5%)	1 (5,8%)	0	-	
Primjena ACE inhibitora	17/61 (28%)	5/17 (29%)	12/44 (27%)	0,8684**	

\*t-test, \*\*Fisherov egzaktni test, \*\*\*Mann-Whitney U test

#### 5.4. Karakteristike anti-HER2 terapije

Prije početka zračenja, u Grupi 1 četiri bolesnice (23%) su primale trastuzumab, 9 bolesnica (53%) kombinaciju trastuzumab - pertuzumab, a 4 bolesnice (23%) kombinaciju trastuzumab - pertuzumab a potom T-DM1. U Grupi 2 trinaest bolesnica (30%) je primalo trastuzumab, 21 bolesnica (48%) kombinaciju trastuzumab - pertuzumab, jedna bolesnica (2%) T-DM1 a 9 bolesnica (20%) kombinaciju trastuzumab - pertuzumab a potom T-DM1. Nije opažena statistički značajna razlika između Grupe 1 i 2 ovisno o vrsti anti-HER2 terapije koju su bolesnice primale prije radioterapije.

Bilježeno je u kojim tjednima anti-HER2 terapije je provedeno zračenje, odnosno koliko dugo je srce bilo izloženo anti-HER2 terapiji do početka zračenja. Nije opažena statistički značajna razlika među skupinama po pitanju navedenog parametra. Medijan vremena od početka liječenja anti-HER2 terapijom do početka radioterapije iznosio je 24 tjedna za Grupu 1 (IQR 17 - 28) te 26 tjedana za Grupu 2 (IQR 17 - 29),  $p = 0,65$ . Medijan broja aplikacija anti-HER2 terapije prije početka zračenja iznosio je 7 za obje grupe; IQR za Grupu 1 iznosio je 5 - 8,25 a za Grupu 2 5,25 - 8 ( $p = 0,99$ ). Tijekom radioterapije četiri bolesnice (23,5%) u Grupi 1 su primale trastuzumab, 9 bolesnica (53%) je primalo kombinaciju trastuzumab - pertuzumab a četiri bolesnice (23,5%) T-DM1. U Grupi 2 15 bolesnica (34%) je primalo trastuzumab, 19 bolesnica (43%) kombinaciju trastuzumab - pertuzumab a 10 bolesnica (23%) T-DM1. Nije opažena statistički značajna razlika između Grupe 1 i 2 ovisno o vrsti anti-HER2 terapije tijekom radioterapije.

S obzirom na neovisnost aplikacije anti-HER2 terapije i radioterapije, bilježeno je uz koji dan radioterapije (uz koju frakciju zračenja) je aplicirana anti-HER2 terapija. Za Grupu 1 medijan broja frakcije je iznosio 10 (IQR 4,75 – 12) a za Grupu 2 8 (IQR 5,5 – 12). Razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,859$ ).

Rezultati su prikazani u Tablicama 10. i 11.

Tablica 10. Karakteristike anti-HER2 terapije prije radioterapije

Anti-HER2 terapija	Sve bolesnice N = 61	Grupa 1 N = 17	Grupa 2 N = 44	p-vrijednost	
Trastuzumab	17 (28%)	4 (23%)	13 (30%)	1,00*	
Trastuzumab/pertuzumab	30 (49%)	9 (53%)	21 (48%)	1,00*	
T-DM1	1 (2%)	-	1 (2%)	.*	
Trastuzumab/pertuzumab - T-DM1	13 (21%)	4 (23%)	9 (20%)	1,00*	
Trajanje anti-HER2 terapije do početka radioterapije (tjedni) medijan (IQR)	25 (17 - 29)	24 (17 - 28)	26 (17 - 29)	0,65**	Z = -0,459
Broj ciklusa anti-HER2 terapije prije početka radioterapije medijan (IQR)	7 (5 - 8)	7 (5 - 8,25)	7 (5,25 - 8)	0,99**	Z = -0,008

\*Fisherov egzakti test, \*\*Mann-Whitney U test

Tablica 11. Karakteristike anti-HER2 terapije tijekom radioterapije

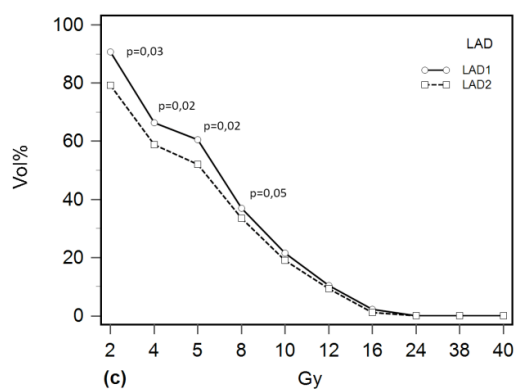
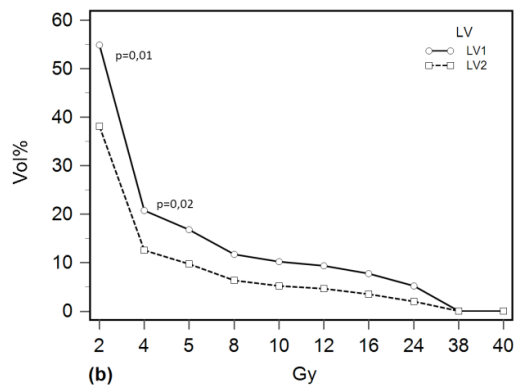
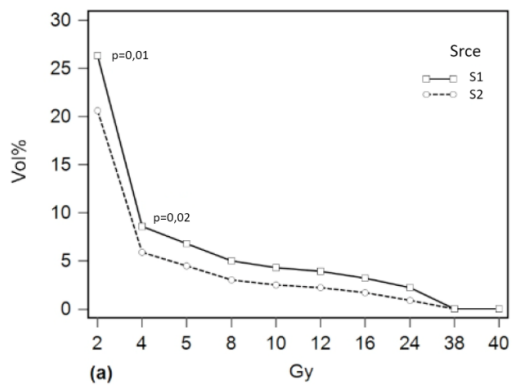
Anti-HER2 terapija	Sve bolesnice N = 61	Grupa 1 N = 17	Grupa 2 N = 44	p-vrijednost	
Trastuzumab	19 (31%)	4 (23,5%)	15 (34%)	0,7665*	
Trastuzumab/pertuzumab	28 (46%)	9 (53%)	19 (43%)	0,8024*	
T-DM1	14 (23%)	4 (23,5%)	10 (23%)	1,0000*	
Frakcija zračenja uz koju je aplicirana anti-HER2 terapija medijan (IQR)	9 (5 – 12)	10 (4,75 – 12)	8 (5,5 – 12)	0,8590**	Z = -0,178

\*Fisherov egzaktni test, \*\*Mann-Whitney U test

### 5.5. Doze zračenja na srce i srčane strukture

Prilikom izrade plana zračenja za sve bolesnice su izrađeni dozno volumni histogrami (DVH) za srce, lijevu klijetku (LV) i prednju lijevu silaznu arteriju (LAD). Kako rizik oštećenja srca zračenjem korelira s volumenom srčane strukture koja primi određenu dozu zračenja, osim maksimalne i srednje doze zračenja, za analizu učinka zračenja na porast troponina odabrano je još deset dozno volumnih točaka za svaku pojedinu srčanu strukturu.

Dozno volumni histogrami za srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju za Grupu 1 i Grupu 2 bolesnica su prikazani na Slici 20.



Slika 20. Dozno volumni histogrami za (a) srce, (b) lijevu klijetku (LV) i (c) prednju lijevu silaznu arteriju (LAD) kod bolesnica s porastom visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) (Grupa 1, 17 bolesnica) i kod bolesnica bez porasta hscTnI (Grupa 2, 44 bolesnice)

Doze zračenja na srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju su prikazane u Tablici 12.

Tablica 12. Doze zračenja na srce, lijevu klijetku (LV) i prednju lijevu silaznu arteriju (LAD) kod bolesnica s porastom visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) (Grupa 1, 17 bolesnica) i kod bolesnica bez porasta hscTnI (Grupa 2, 44 bolesnice)

Srčana struktura	Grupa 1 (N = 17) Medijan (IQR)	Grupa 2 (N = 44) Medijan (IQR)	p-vrijednost	Z-vrijednost
<b>Srcce</b>				
Dsrednja (Gy)	2,4 (1,9 – 3,9)	1,8 (1,5 – 2,5)	0,02*	-2,298
Dmax (Gy)	38,3 (35,3 – 39,6)	37,4 (33,8 – 38,6)	0,22*	-1,223
V2 (%)	26,3 (21,1 – 35,2)	20,5 (18,9 – 23,6)	0,01*	-2,606
V4 (%)	8,6 (6 – 16)	5,8 (4,4 – 8,9)	0,02*	-2,381
V5 (%)	6,8 (4 – 13,8)	4,5 (3,2 – 7,1)	0,07*	-1,794
V8 (%)	5 (2,3 – 10,7)	3 (1,5 – 5)	0,08*	-1,754
V10 (%)	4,3 (1,7 – 9,5)	2,5 (1 – 4,2)	0,08*	-1,746
V12 (%)	3,9 (1,3 – 8,5)	2,1 (0,8 – 3,7)	0,08*	-1,762
V16 (%)	3,2 (0,8 – 7)	1,6 (0,5 – 3)	0,09*	-1,682
V24 (%)	2,2 (0,3 – 4,4)	0,8 (0,1 – 4,7)	0,10*	-1,606
V38 (%)	0 (0 – 0,3)	0 (0 – 0)	0,27*	-1,102
V40 (%)	0 (0 – 0,3)	0 (0 – 0)	0,74*	-0,327
AUC (%)	72,9 (72,1 – 74,3)	51,4 (51,4 – 54,3)	0,01**	-2,552
<b>LV</b>				
Dsrednja (Gy)	4,7 (2,8 – 6,1)	2,9 (2,3 – 4,2)	0,03*	-2,221
Dmax (Gy)	38,4 (35,3 – 39,6)	37,2 (33,5 – 38,5)	0,13*	-1,496
V2 (%)	54,9 (41,3 – 62,8)	34,8 (32,3 – 48,3)	0,01*	-2,735
V4 (%)	20,8 (12,7 – 27,7)	12,5 (10,4 – 16,1)	0,02*	-2,333
V5 (%)	16,8 (9 – 22,8)	9,7 (6,3 – 15,6)	0,06*	-1,866
V8 (%)	11,7 (5,2 – 17,5)	6,3 (3,2 – 10,8)	0,08*	-1,737
V10 (%)	10,2 (3,9 – 15,7)	5,2 (2,1 – 9,2)	0,08*	-1,754
V12 (%)	9,3 (3,1 – 14,4)	4,6 (1,6 – 8,1)	0,08*	-1,730
V16 (%)	7,7 (1,8 – 12,3)	3,7 (0,8 – 6,5)	0,08*	-1,722
V24 (%)	5,2 (0,7 – 8,7)	2 (0,2 – 4,2)	0,09*	-1,684
V38 (%)	0,1 (0 – 0,6)	0 (0 – 0)	0,03*	-2,176
V40 (%)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,8*	-0,311
AUC (%)	67,8 (67,1 – 72,9)	51,4 (51,4 – 52,9)	0,01**	-2,558
<b>LAD</b>				
Dsrednja (Gy)	6,8 (6,3 – 19,2)	6,2 (5,1 – 6,9)	0,04*	-2,052
Dmax (Gy)	22,4 (16 – 37,8)	19,1 (17,2 – 25)	0,21*	-1,139
V2 (%)	90,7 (82,2 – 99,9)	79,2 (71,8 – 88,9)	0,03*	-2,206
V4 (%)	66,3 (61,8 – 74,1)	58,8 (48 – 67,8)	0,02*	-2,341
V5 (%)	60,5 (55,6 – 70,6)	52 (41,3 – 63)	0,02*	-2,349
V8 (%)	37 (31,1 – 55,7)	33,5 (16,3 – 38,4)	0,05*	-1,987
V10 (%)	21,5 (16,1 – 53,3)	19,1 (6,6 – 23,2)	0,07*	-1,778
V12 (%)	10,4 (6,1 – 51,3)	9,2 (2,5 – 16,1)	0,08*	-1,746
V16 (%)	2,2 (0 – 48,2)	1,1 (0,1 – 3,5)	0,24*	-1,175
V24 (%)	0 (0 – 44,3)	0 (0 – 0)	0,16*	-1,414
V38 (%)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,19*	-1,316
V40 (%)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,54*	-0,622
AUC (%)	63,2 (58,6 – 68,6)	60 (57,1 – 63,6)	0,12**	-1,541

\*Mann-Whitney U test, \*\*Wilcoxonov test

LV - lijeva klijetka, LAD - prednja lijeva silazna arterija, Dsrednja - srednja doza zračenja na strukturu, Dmax - maksimalna točkasta doza zračenja u strukturi, V 40/38/24/16/12/10/8/5/4/2- volumen strukture koji primi dozu od 40 Gy, 38 Gy, 24 Gy, 16 Gy, 12 Gy, 10 Gy, 8 Gy, 5 Gy, 4 Gy i 2 Gy, AUC - površina ispod krivulje

Srednje doze zračenja za srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju bile su statistički značajno veće kod bolesnica u Grupi 1 kod kojih je zabilježen porast vrijednosti hscTnI u odnosu na bolesnice u Grupi 2. Tako je medijan srednje doze zračenja na srce za bolesnice u Grupi 1 iznosio 2,4 Gy (IQR 1,9 – 3,9 Gy) a za bolesnice u Grupi 2 1,8 Gy (IQR 1,5 – 2,5 Gy),  $p = 0,02$ . Medijan srednje doze zračenja na lijevu klijetku iznosio je 4,7 Gy u Grupi 1 (IQR 2,8 – 6,1 Gy) a 2,9 Gy u Grupi 2 (IQR 2,3 – 4,2 Gy),  $p = 0,03$ . Za prednju lijevu silaznu arteriju medijan srednje doze zračenja u Grupi 1 bio je 6,8 Gy (IQR 6,3 – 19,2 Gy) a u Grupi 2 6,2 Gy (IQR 5,1 – 6,9 Gy),  $p = 0,04$ .

Nije pokazana statistički značajna razlika u maksimalnim dozama zračenja na srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju.

Opažena je statistički značajna razlika za medijan AUC (područje ispod krivulje, engl. *area under curve*) doze zračenja za srce i za lijevu klijetku. Vrijednosti medijana AUC doze zračenja za srce su iznosile 72,9% za Grupi 1 (IQR 72,1 - 74,3%) i 51,4% za Grupi 2 (IQR 51,4 - 54,3%),  $p = 0,01$  a za lijevu klijetku 67,8% u Grupi 1 (IQR 67,1 - 72,9%) i 51,4% za Grupi 2 (IQR 51,4 – 52,9%),  $p = 0,01$ .

Vrijednosti volumena srca koji primi dozu od 2 Gy i volumena srca koji primi dozu od 4 Gy su bile statistički značajno više za Grupi 1 u odnosu na Grupi 2. Medijan V2 je iznosio 26,3% za Grupi 1 (IQR 21,1 – 35,2%) te 20,5% za Grupi 2 (IQR 18,9 – 23,6%),  $p = 0,01$ . Vrijednosti medijana V4 su bile 8,6% za Grupi 1 (IQR 6 – 16%) i 5,8% za Grupi 2 (IQR 4,4 – 8,9%),  $p = 0,02$ . Slično je opaženo i za volumene lijeve klijetke koji prime doze od 2 Gy, 4 Gy i 38 Gy. Vrijednosti medijana V2 su bile 54,9% za Grupi 1 (IQR 41,3 – 62,8%) i 34,8% za Grupi 2 (IQR 32,3 – 48,3%),  $p = 0,01$ . Vrijednosti medijana V4 su iznosile 20,8% za Grupi 1 (IQR 12,7 – 27,7%) i 12,5% za

Grupi 2 (IQR 10,4 – 16,1%),  $p = 0,02$ , a medijana V38 0,1% za Grupi 1 (IQR 0 – 0,6%) i 0% za Grupi 2 (IQR 0 – 0%),  $p = 0,03$ .

I za prednju lijevu silaznu arteriju su opažene statistički značajno više doze zračenja za Grupi 1 u odnosu na Grupi 2. Tako je medijan V2 iznosio 90,7% za Grupi 1 (IQR 82,2 – 99,9%) i 79,2% za Grupi 2 (IQR 71,8 – 88,9%),  $p = 0,03$ . Vrijednosti medijana V4 su iznosile 66,3% za Grupi 1 (IQR 61,8 – 74,1%) i 58,8% za Grupi 2 (IQR 48 - 67,8%),  $p = 0,02$  a za V5 60,5% za Grupi 1 (IQR 55,6 – 70,6%) i 52% za Grupi 2 (IQR 41,3 – 63%),  $p = 0,02$ .

Zaključno, kod bolesnica u Grupi 1 kod kojih je zabilježen porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I nakon radioterapije veći volumeni srca, lijeve klijetke i prednje lijeve silazne arterije su primili niske doze zračenja u odnosu na bolesnice u Grupi 2 kod kojih nije zabilježen porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I nakon radioterapije.

Dozno volumna ograničenja - doze zračenja kod kojih možemo očekivati porast visokoosjetljivog troponina I kao biljega rane kardiotsičnosti za srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju su prikazane u Tablici 13.



Tablica 13. Dozno volumna ograničenja za porast visokoosjetljivog troponina I (podaci iz ROC krivulje)

<b>Doza zračenja (Gy)</b>	<b>Srce</b> Dozno volumno ograničenje (%)	<b>LV</b> Dozno volumno ograničenje (%)	<b>LAD</b> Dozno volumno ograničenje (%)
2	>19,7	>38,7	>86,4
4	>10,2	>12,1	>59,6
5	>8,6	>14,5	>52,4
8	>4,7	>10	>16,7
10	>3,9	>8,2	>7,1
16	>2,6	>7,3	>1,6
38	>0,1	>0,1	>0
40	>0,1	>0,2	>0

LV - lijeva klijetka, LAD - prednja lijeva silazna arterija, V 40/38/16/10/8/5/4/2- volumen strukture koji primi dozu od 40 Gy, 38 Gy, 16 Gy, 10 Gy, 8 Gy, 5 Gy, 4 Gy i 2 Gy, Dozno- volumno ograničenje - vrijednost iznad koje je zabilježen porast hscTnI

## 6. RASPRAVA

Po završetku radioterapije lijeve dojke do porasta vrijednosti visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) je došlo kod više od jedne četvrtine bolesnica. Pokazana je povezanost navedenog porasta vrijednosti hscTnI s dozom na srce i srčane strukture - lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju što upućuje na subkliničko oštećenje miokarda uzrokovano zračenjem. Kod malih doza zračenja, kao što su doze opažene u ovom istraživanju, podležeci mehanizam oštećenja miokarda je oštećenje mikrovaskulature uz upalne promjene. To dovodi do fokalne ishemije koja rezultira oštećenjem miocita s posljedičnim otpuštanjem troponina (124).

Prema podacima iz literature postoji korelacija porasta vrijednosti troponina tijekom onkološkog liječenja i kasnijeg razvoja srčane disfunkcije povezane s onkološkim liječenjem koja se možda neće oporaviti (172, 184, 189, 190). Iako je odsječne vrijednosti visokoosjetljivih troponina tek potrebno definirati, praćenje vrijednosti visokoosjetljivih troponina tijekom onkološkog liječenja pomaže identificirati bolesnike kojima je potrebno pažljivije monitoriranje srčane funkcije u razdoblju nakon kompletiranja onkološke terapije.

U ovom ispitivanju nisu pokazane razlike između bolesnica u Grupi 1 kod kojih je zabilježen porast hscTnI i bolesnica u Grupi 2 kod kojih nije zabilježen porast hscTnI s obzirom na dob, menopauzalni status ili primjenu ACE inhibitora. U ranijim ispitivanjima primjena ACE inhibitora je pokazala kardioprotektivni učinak uz terapiju antraciklinima i trastuzumabom (191, 192).

Polovina bolesnica uključena u ovo ispitivanje je primala antracikline. Antraciklini su citostatski antibiotici koji se koriste u onkologiji još od šezdesetih godina 20. stoljeća.

Rizik nastanka antraciklinima uzrokovane kardiotsičnosti raste s kumulativnom dozom te se javlja kod do 5% bolesnika kod kumulativne doze od 400 mg/m<sup>2</sup>. Može se razviti godinama po provedenom liječenju a učestalost raste s vremenom proteklom od završetka liječenja. Češće se javlja kod starijih bolesnika, bolesnika s preegzistentnom bolesti srca, kod bolesnika kod kojih je provedeno zračenje prsnog koša te, unatrag dvadesetak godina, kod bolesnica s rakom dojke koje su primale trastuzumab. Podležeci mehanizam antraciklinima uzrokovane kardiotsičnosti nije u potpunosti razjašnjen. Prezentira se kao hipokinetska kardiomiopatija koja se dijagnosticira kao pad ejijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) i u konačnici dovodi do zatajivanja srca. Rana dijagnostika te početak terapije ACE inhibitorima i beta blokatorima može dovesti do oporavka vrijednosti LVEF-a. Ukoliko se dijagnosticira u uznapredovaloj fazi, antraciklinska kardiomiopatija je najčešće ireverzibilna i ima lošu prognozu (193, 194, 195).

Uz primjenu antraciklina dolazi do porasta vrijednosti serumskog troponina. Porast troponina je prolazan i korelira s razvojem kardiotsičnosti, uključujući i pad vrijednosti LVEF-a (173, 175, 176, 177, 179, 189, 190, 196).

U ovom ispitivanju antracikline je primalo 65% bolesnica u Grupi 1 i 43% bolesnica u Grupi 2. Medijan vremena od zadnje aplikacije antraciklina do početka zračenja iznosio je 216 dana u Grupi 1 (interkvartilni raspon 190 - 245) te 208 dana u Grupi 2 (Interkvartilni raspon 180 - 219),  $p = 0,3015$ . Nije pokazana statistički značajna razlika među skupinama po pitanju učestalosti primjene antraciklina niti po pitanju vremena od zadnje aplikacije antraciklina do početka radioterapije. S obzirom na navedeno, porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I opažen u Grupi 1 bolesnica nije pripisan prethodnoj primjeni antraciklina.

Porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina može biti uzrokovan i primjenom trastuzumaba. Kao i porast troponina opažen uz terapiju antraciklinima, porast troponina uz terapiju trastuzumabom je prolazan i može biti rani pokazatelj nastanka kardiotsičnosti koja se manifestira kasnije tijekom liječenja, odnosno praćenja bolesnica (172, 173, 176, 177, 178, 179).

U ovom ispitivanju je praćeno koliko dugo je srce bilo izloženo anti-HER2 terapiji prije početka radioterapije, te je bilježeno u kojim je tjednima anti-HER2 terapije provedena radioterapija. Nije opažena statistički značajna razlika među skupinama po pitanju navedenog parametra. Medijan broja tjedana od početka liječenja anti-HER2 terapijom do početka radioterapije iznosio je 24 za Grupnu 1 u kojoj je zabilježen porast vrijednosti hscTnI (IQR 17 - 28) te 26 za Grupnu 2 - bez porasta hscTnI (IQR 17 - 29),  $p = 0,65$ . Također, nije bilo razlike između bolesnica u Grupi 1 kod kojih je zabilježen porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I i bolesnica u Grupi 2 kod kojih nije zabilježen porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I ni po pitanju broja aplikacija anti-HER2 terapije prije početka zraćenja; u obje skupine bolesnica medijan broja ciklusa anti-HER2 terapije je iznosio 7 (interkvartilni rasponi 5 - 8,25 za Grupnu 1 i 5,25 - 8 za Grupnu 2;  $p = 0,99$ ).

Nije pokazana razlika između Grupe 1 i Grupe 2 bolesnica s obzirom na vrstu anti-HER2 terapije, niti prije niti tijekom zraćenja. Prije zraćenja bolesnice su primale trastuzumab, kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba, trastuzumab emtanzin ili kombinaciju trastuzumab - pertuzumab a potom trastuzumab emtanzin. Tijekom zraćenja bolesnice su primale ili trastuzumab, ili kombinaciju trastuzumaba i pertuzumaba ili trastuzumab emtanzin. Navedeno je u skladu s literaturnim podacima o kardiotsičnosti trastuzumab emtanzina u odnosu na trastuzumab.

Literaturni podaci po pitanju kardiotoksičnosti kombinacije trastuzumaba i pertuzumaba u odnosu na sam trastuzumab su dvojbeni. U nekim istraživanjima nije opažena veća kardiotoksičnost uz dodatak pertuzumaba trastuzumabu (68, 69, 72, 73, 93, 95).

Međutim, u NEOSPHERE studiji kod bolesnica koje su primale pertuzumab uz trastuzumab je pokazana veća učestalost kardiotoksičnosti u odnosu na bolesnice koje su primale samo trastuzumab (71). Također, u dvjema meta analizama je pokazan veći rizik nastanka kongestivnog zatajivanja srca (dvostruki, odnosno četverostruki) uz dodatak pertuzumaba anti-HER2 terapiji (74, 94).

Kako bi se isključio mogući akutni učinak aplikacije anti-HER2 terapije na otpuštanje troponina, bilježeno je uz koju frakciju zračenja je aplicirana anti-HER2 terapija. Ni ovdje nije pokazana statistički značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 2. Medijan frakcije uz koju je aplicirana anti-HER2 terapija je iznosio 10 za Grup 1 (interkvartilni raspon 4,75 - 12) i 8 za Grup 2 (interkvartilni raspon 5,5 - 12),  $p = 0,859$ . Sukladno navedenom, isključen je utjecaj same aplikacije anti-HER2 terapije na porast vrijednosti hscTnl.

Hormonska terapija je bila propisana kod oko tri četvrtine svih bolesnica; u 70% slučajeva propisan je aromatazni inhibitor. U skupini u kojoj je zabilježen porast hscTnl češća je bila upotreba tamoksifena u odnosu na skupinu u kojoj nije zabilježen porast hscTnl (30,8% vs. 22,6%) ali ta razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0,7221$ ). Kako nije opažena statistički značajna razlika među skupinama po pitanju upotrebe hormonske terapije kao ni vrsti propisane hormonske terapije, nije vjerojatno da je hormonska terapija utjecala na porast hscTnl. To je u skladu s podacima iz ispitivanja Silve i suradnika u kojem nije zabilježen porast hscTnl uz terapiju tamoksifenom (197).

U klinički ciljni volumen zračenja bila je uključena ili lijeva dojka - nakon poštednog kirurškog zahvata - sa ili bez limfne drenaže ili lijeva torakalna stijenka s limfnim čvorovima. Limfni čvorovi uključeni u ciljni volumen su bili supraklavikularni i infraklavikularni limfni čvorovi - razina 3 i 4 prema ESTRO smjericama (198). Limfni čvorovi pazuha (razina 1 i 2) su bili dio ciljnog volumena u slučaju pozitivne biopsije limfnog čvora stražara te u slučaju nepotpune disekcije aksile. Ciljni volumen zračenja je određen u skladu s postojećim smjericama a temeljem početnog kliničkog stadija bolesti, vrste i opsežnosti kirurškog zahvata te konačnog patohistološkog nalaza (64, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 108, 109, 110, 199). Kod jedne bolesnice u Grupi 1 provedeno je zračenje obje dojke. Iako je udio bolesnica kod kojih je provedeno zračenje limfne drenaže bio nešto veći u Grupi 1 (bolesnice kod kojih je zabilježen porast hscTnl) - 58,8% u odnosu na 47,7% u Grupi 2, navedena razlika nije bila statistički značajna.

Jedina statistički značajna razlika među skupinama je bila u dozi zračenja koju primi srce i srčane strukture. Medijan srednje srčane doze je iznosio 2,4 Gy za Grupi 1 u kojoj je zabilježen porast hscTnl nakon zračenja (IQR 1,9 - 3,9 Gy) te 1,8 Gy za Grupi 2 (IQR 1,5 - 2,5 Gy). Rezultat je sukladan činjenici da je rizik velikog srčanog događaja proporcionalan srednjoj dozi na cijelo srce i raste linearno za 7,4% po svakom Gray-u apsorbirane doze (138). Osim doze zračenja bitan je i volumen strukture koji primi određenu dozu zračenja a koji se iskazuje dozno volumnim histogramima (200). Analizom dozno volumnih histograma opažena je razlika među skupinama u pojedinim dozno volumnim točkama na malim dozama zračenja: V2 (volumen srca koji primi dozu od 2 Gy) te V4 (volumen srca koji primi dozu od 4 Gy). To znači da su kod bolesnica u Grupi 1 kod kojih je opažen porast vrijednosti hscTnl nakon provedenog zračenja veći volumeni srca bili izloženi zračenju u odnosu na bolesnice u Grupi 2. Iako nije u

potpunosti jasno je li štetnija manja doza zračenja na veliki volumen ili velika doza zračenja na mali volumen organa od rizika, rezultati ovog ispitivanja upućuju da je mala doza zračenja aplicirana na veliki volumen srca pridonijela akutnom oštećenju miocita s posljedičnim otpuštanjem troponina.

Prema podacima Quanteca (engl. *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) vjerojatnost srčanog mortaliteta na 15 godina je manja od 1% za dozno volumno ograničenje za srce V25 (volumen koji primi dozu veću ili jednaku od 25 Gy) < 10% uz konvencionalno frakcioniranje dnevnom dozom od 2 Gy. Preračunato na zračenje dnevnim dozama od 2,67 Gy koje su korištene u ovom istraživanju za alfa beta omjer za srce 3 Gy, ekvivalentno dozno volumno ograničenje iznosi V22 < 10%. Kod bolesnica u Grupi 1 medijan V24 je iznosio 2,2% (IQR 0,3 - 4,4) a u Grupi 2 0,8% (IQR 0,1 - 4,7), razlika nije bila statistički značajna. Dakle, u obje skupine bolesnica navedene vrijednosti su bile daleko ispod vrijednosti kod kojih se, prema Quantecu može očekivati dugoročni srčani mortalitet uzrokovan zračenjem (200).

Slični su rezultati opaženi analizom dozno volumnih histograma za lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju. Pokazana je statistički značajna razlika između Grupe 1 i Grupe 2 bolesnica u srednjoj dozi zračenja na lijevu klijetku; medijan srednje doze zračenja je iznosio 4,7 Gy za Grupu 1 (IQR 2,8 - 6,1 Gy) te 2,9 Gy za Grupu 2 (IQR 2,3 - 4,2 Gy). Opažena je statistički značajna razlika među grupama i za dozno volumne točke V2 (volumen koji primi dozu od 2 Gy), V4 (volumen koji primi dozu od 4 Gy) i V38 (volumen koji primi dozu od 38 Gy), sve vrijednosti su bile veće u Grupi 1, dakle veći volumeni lijeve klijetke su primili više zračenja. Prema analizi van den Bogaard i suradnika volumen lijeve klijetke koji primi dozu zračenja od 5 Gy se pokazao boljim prediktorom akutnog koronarnog događaja od srednje srčane doze (140).

Prednja lijeva silazna arterija (LAD) je dio srca koji je smješten najbliže kliničkom ciljnom volumenu kod zračenja dojke. Prema literaturnim podacima, srednja doza na prednju lijevu silaznu arteriju veća od 5 Gy je povezana s povećanom potrebom za koronarnom intervencijom godinama po provedenom zračenju a suženja su opažena upravo u srednjem dijelu prednje lijeve silazne arterije koji primi najveću dozu zračenja (141, 142). U ovom ispitivanju srednje doze zračenja na LAD su u obje skupine bolesnica bile više od 5 Gy. Za Gruppu 1 medijan srednje doze je iznosio 6,8 Gy a za Gruppu 2 6,2 Gy; opažena razlika je bila statistički značajna ( $p = 0,04$ ). Također, za Gruppu 1 su opažene statistički značajno više vrijednosti za dozno volumne točke V2 (volumen koji primi dozu od 2 Gy), V4 (volumen koji primi dozu od 4 Gy) i V5 (volumen koji primi dozu od 5 Gy) u odnosu na Gruppu 2.

Dozno volumni histogrami za srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju pokazani u našem istraživanju su većim dijelom unutar ograničenja preporučenih od strane njemačkog društva za radioonkologiju (DEGRO, njem. *Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie*) koje se temelje na literaturnim podacima pojave kardiotoksičnosti u ovisnosti o apliciranim dozama zračenja na srce i srčane strukture. Preporučena srednja srčana doza bi trebala biti  $< 2,5$  Gy. U ovom istraživanju medijan srednje srčane doze u obje skupine bolesnica je iznosio manje od 2,5 Gy: u Grupi 1 2,4 Gy a u Grupi 2 1,8 Gy, Razlika među skupinama se pokazala statistički značajnom iako je medijan srednje srčane doze u obje skupine bio unutar preporučenih ograničenja. Medijan srednje doze na lijevu klijetku, međutim, kod bolesnica u Grupi 1 je bio nešto viši od preporučenih ograničenja i iznosio je 4,7 Gy. Vrijednost je bila je statistički značajno veća od vrijednosti medijana srednje doze na lijevu klijetku u Grupi 2 koja je iznosila 2,9 Gy i bila unutar DEGRO preporuka. Naime, prema DEGRO preporukama srednja doza na lijevu klijetku bi trebala biti niža od 3 Gy.



Sukladno DEGRO preporukama V5 (volumen koji primi dozu veću ili jednaku od 5 Gy) za lijevu klijetku bi trebao biti ispod 17% a V23 (volumen koji primi dozu veću ili jednaku od 23 Gy) ispod 5% što je postignuto kod bolesnica u Grupi 2. Nije opažena statistički značajna razlika među skupinama po pitanju navedenih dozno volumnih ograničenja.

Za prednju lijevu silaznu arteriju (LAD) DEGRO preporuka je da srednja doza zračenja bude niža od 10 Gy. Vrijednosti medijana srednje doze na LAD o ovom istraživanju su iznosile 6,8 Gy u Grupi 1 i 6,2 Gy u Grupi 2. Iako su obje vrijednosti bile unutar preporuke, ova razlika se pokazala statistički značajnom. V30 (volumen koji primi dozu veću ili jednaku od 30 Gy) za LAD bi trebao biti ispod 2% a V40 (volumen koji primi dozu veću ili jednaku od 40 Gy) ispod 1%. Kod bolesnica uključenih u ovo istraživanje je već medijan V24 iznosio 0% u obje skupine bolesnica (126).

Otpuštanje troponina ovisno o dozi zračenja na srce i srčane strukture kod bolesnica kod kojih je provedeno zračenje lijeve dojke je već opisano u literaturi. Praćene su vrijednosti visokoosjetljivog troponina T (hscTnT) prije, tijekom i po završetku zračenja lijeve dojke. U skupini bolesnica kod kojih je opažen porast vrijednosti hscTnT zabilježene su statistički značajno više doze zračenja na srce i lijevu klijetku te V15 (volumen koji primi dozu od 15 Gy) i V20 (volumen koji primi od 20 Gy) za prednju lijevu silaznu arteriju (183). Međutim, bolesnice uključene u navedeno ispitivanje nisu primale kemoterapiju prije radioterapije niti anti-HER2 terapiju, ni prije ni tijekom radioterapije. Također, limfni čvorovi nisu bili dio ciljnog volumena zračenja te je radioterapija bila drugačije frakcionirana. Bolesnice su primale ili 50 Gy u 25 dnevnih frakcija od 2 Gy tijekom 5 tjedana (konvencionalno frakcioniranje) ili 42,56 Gy u 16 dnevnih frakcija od 2,66 Gy tijekom 3 i pol tjedna zračenja (hipofrakcionirano zračenje). U ovom istraživanju bolesnice su primale 40,05 Gy u 15 dnevnih frakcija od 2,67 Gy,

dakle ukupna doza zračenja je bila nešto niža a sveukupno trajanje zračenja kraće u odnosu na zračenje u istraživanju Skytta i suradnika.

Brojne kliničke studije nisu pokazale veću kardiotoksičnost hipofrakcionirane radioterapije dojke u odnosu na konvencionalno frakcioniranu radioterapiju (116, 120, 121, 146, 147). Prema radiobiološkim podacima koristeći predviđanja linearno kvadratičnog modela, procijenjena doza na srce uz korekciju veličine frakcije je općenito manja nakon hipofrakcionirane radioterapije u odnosu na konvencionalno frakcioniranu radioterapiju (201). Ekvivalentna učestalost kardiotoksičnosti uz dva režima frakcioniranja je potvrđena i dvjema meta analizama; u meta analizi Liu i suradnika analizirani su podaci čak 3871 bolesnice iz 25 kliničkih studija te nije pokazano razlike u učestalosti kasne srčane toksičnosti s obzirom na shemu frakcioniranja (148).

Meta analiza Andrade i suradnika u kojoj su analizirani podaci iz šest randomiziranih kliničkih studija usporedbe hipofrakcionirane i konvencionalno frakcionirane radioterapije nije pokazala razlike u kardiotoksičnosti navedena dva pristupa niti dodatnom analizom podataka bolesnica kod kojih je provedena radioterapija lijeve dojke (149). U ovim istraživanjima, međutim, nisu odvojeno evaluirane bolesnice kod kojih je provedena radioterapija uz anti-HER2 terapiju tako da zapravo nema podataka o drugačijem obrascu pojave kardiotoksičnosti uz različite sheme frakcioniranja zračenja niti o potrebi drugačijeg definiranja dozno volumnih ograničenja na srce i srčane strukture uz konkomitantnu primjenu anti-HER2 terapije.

Koristeći podatke dobivene ovim istraživanjem definirane su doze zračenja te dozno volumne točke za srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju iznad kojih se može očekivati otpuštanje troponina kao posljedica oštećenja miokarda. Dakle, izrađena su dozno volumna ograničenja za srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju za ovu

populaciju bolesnica - bolesnice koje uz zračenje primaju anti-HER2 terapiju.

Navedena dozno volumna ograničenja bi trebalo uzeti u obzir kod izrade planova zračenja za populaciju bolesnica obuhvaćenih ovim istraživanjem. Ona su velikim dijelom u skladu s DEGRO preporukama, međutim u Grupi 1 bolesnica do otpuštanja troponina je došlo kod srednje doze na srce od 2,4 Gy što je niže od preporučenih 2,5 Gy. Za lijevu klijetku DEGRO preporuke navode dozno volumno ograničenje za V5 < 14,5%. Prema rezultatima ovog ispitivanja otpuštanje troponina se može očekivati već kod V5 > 8,6%.

Po pitanju srednje doze na prednju lijevu silaznu arteriju, DEGRO preporuke navode dozu < 10 Gy. Kod bolesnica u ovom istraživanju do porasta visokoosjetljivog troponina je došlo kod niže srednje doze zračenja, već kod 6,8 Gy. Preporuka za V40 je < 1%. Prema podacima iz ovog istraživanja u slučaju da bilo koji dio volumena LAD-a primi dozu od 40 Gy može se očekivati otpuštanje troponina (126).

To navodi na zaključak da bi kod bolesnica kod kojih se provodi radioterapija lijeve dojke konkomitantno s anti-HER2 terapijom trebalo razmotriti stroža dozno volumna ograničenja na srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju.

Bolesnice kod kojih se zabilježi porast hscTnI nakon provedene radioterapije, kao i ostali bolesnici kod kojih se zabilježi porast troponina tijekom onkološkog liječenja trebaju biti pomnije praćeni radi rane dijagnostike srčane disfunkcije i pravovremenog započinjanja kardioprotektivnih strategija s ciljem poboljšanja i onkoloških i kardiovaskularnih ishoda (185, 186, 192).

Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo može li ovaj porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I zabilježen nakon radioterapije predvidjeti budući rizik kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u ovoj skupini bolesnica.

## 7. ZAKLJUČCI

Prema rezultatima ovog istraživanja može se zaključiti sljedeće:

1. Kod dijela bolesnica s rakom lijeve dojke koje primaju anti-HER2 terapiju uz adjuvantnu radioterapiju dolazi do porasta vrijednosti u serumu visokoosjetljivog troponina I (hscTnI).
2. Porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) je ovisan o dozi zračenja na pojedine srčane strukture.
3. Porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I (hscTnI) nakon radioterapije ovisan je o volumenima srca, lijeve klijetke i prednje lijeve silazne arterije koji prime niske doze zračenja.
4. Na porast vrijednosti visokoosjetljivog troponina I ne utječe menopauzalni status bolesnice, dob bolesnice, primjena antraciklina, primjena hormonske terapije, vrsta i trajanje anti-HER2 terapije, ciljni volumen zračenja te primjena ACE inhibitora.
5. Definirane su doze i dozno volumne točke za srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju kod kojih se može očekivati otpuštanje troponina te porast vrijednosti u serumu visokoosjetljivog troponina I kao ranog biljega kardiotsičnosti.
6. Definirana su dozno volumna ograničenja za srce, lijevu klijetku i prednju lijevu silaznu arteriju za bolesnice kod kojih se provodi hipofrakcionirana radioterapija lijeve dojke konkomitantno s anti-HER2 terapijom.

## 8. KRATKI SADRŽAJ

Cilj našeg istraživanja je evaluirati utjecaj doze zračenja na srčane strukture na vrijednosti visokoosjetljivog Troponina I (hscTnI) kao ranog biljega kardiotoksičnosti kod bolesnica s HER2 pozitivnim rakom lijeve dojke koje provode adjuvantnu radioterapiju konkomitantno s anti-HER2 terapijom koristeći trastuzumab, kombinaciju trastuzumab - pertuzumab ili trastuzumab emtanzin te ustanoviti korelaciju vrijednosti hscTnI s dozama zračenja na srčane strukture. Kod 61 bolesnice vrijednosti hscTnI su mjerene prije početka i po završetku radioterapije. Izrađeni su dozno volumni histogrami za srce, lijevu klijetku (LV) te prednju lijevu silaznu arteriju (LAD). Porast vrijednosti hscTnI je zabilježen kod 17 bolesnica (Grupa 1). Bolesnice u ovoj skupini imale su značajno veću srednju dozu zračenja na srce ( $p = 0,02$ ), LV ( $p = 0,03$ ) i LAD ( $p = 0,04$ ) te AUC za srce i LV ( $p = 0,01$  za oba) u odnosu na bolesnice bez porasta hscTnI (Grupa 2). Kod bolesnica u Grupi 1 veći volumen srca i LV su primili dozu od 2 Gy ( $p = 0,01$  za oba) i 4 Gy ( $p = 0,02$  za oba) te je veći volumen LAD-a primio dozu od 2 Gy ( $p = 0,03$ ), 4 Gy ( $p = 0,02$ ) i 5 Gy ( $p = 0,02$ ). Opažena je pozitivna korelacija porasta vrijednosti hscTnI s dozama zračenja na srce, LV i LAD.

**Ključne riječi:** rak dojke, HER2 pozitivni rak dojke, adjuvantna radioterapija, hipofrakcionirano zračenje, kardiotoksičnost, visokoosjetljivi Troponin I (hsTI), trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzin

## 9. SUMMARY

### **High - sensitive Troponin I values in patients with left-sided breast cancer undergoing hypofractionated adjuvant radiotherapy with concurrent anti-HER2 therapy**

**Katarina Antunac, 2024.**

Aim of this study was to evaluate the influence of radiation dose on cardiac structures on the values of early cardiotoxicity marker high sensitivity cardiac troponin I (hscTnI) in patients with HER2 positive left breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy concomitantly with anti-HER2 therapy (using either trastuzumab, combination of trastuzumab and pertuzumab or trastuzumab emtansine) and to establish correlation of hscTnI values with cardiac radiation doses. In 61 patients hscTnI values were measured prior to and upon completion of radiotherapy. Dose volume histograms were generated for heart, left ventricle (LV) and left anterior descending artery (LAD). An increase of hscTnI values was observed in 17 patients (Group 1). These patients had significantly higher mean radiation doses for the heart ( $p = 0.02$ ), LV ( $p = 0.03$ ) and LAD ( $p = 0.04$ ) and AUC for heart and LV ( $p = 0.01$  for both) than patients without hscTnI increase (Group 2). Patients in Group 1 had larger volumes of heart and LV receiving 2 Gy ( $p = 0.01$  for both) and 4 Gy ( $p = 0.02$  for both) and larger volumes of LAD receiving 2 Gy ( $p = 0.03$ ), 4 Gy ( $p = 0.02$ ) and 5 Gy ( $p = 0.02$ ). The increase of hscTnI was positively correlated with radiation doses on the heart, LV and LAD.

**Key words:** breast cancer, HER2 positive breast cancer, adjuvant radiotherapy, radiotherapy dose hypofractionation, cardiotoxicity, high-sensitivity Troponin I (hsTI), trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine

## 10. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, i sur. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak: Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. godine. Šekerija M, ur. [Internet]. 2022 studenoga 25. [pristupljeno 17.10.2023.]: Bilten;45. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten-Incidencija-raka-u-Hrvatskoj-2020.-godine.pdf>
3. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK i sur., ur. *AJCC cancer staging manual*. 8. izd. Chicago: Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
4. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, i sur. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24(Suppl 2):S26-35. doi:10.1016/j.breast.2015.07.008
5. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, i sur. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2695-704. doi:10.1200/JCO.2015.61.1459
6. Park YH, Lee SJ, Cho EY, Choi Y, Lee JE, Nam SJ, i sur. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes [published correction appears in *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):2011]. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1554-60. doi:10.1093/annonc/mdq617



7. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, i sur. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(6):e219-34.  
doi:10.1016/j.prro.2016.08.009. doi:10.1016/j.radonc.2007.02.001
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, i sur. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.  
doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
9. Symmans WF, Wei C, Gould R, e Yu X, Zhang Y, Liu M, i sur. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1049-60.  
doi:10.1200/JCO.2015.63.1010
10. Tsang JYS, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):27-35. doi:10.1097/PAP.0000000000000232
11. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, i sur. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(5):545-63.  
doi:10.1200/JCO.19.02309
12. Ethier JL, Ocana A, Rodriguez Lescure A, Ruíz A, Alba E, Calvo L, i sur. Outcomes of single versus double hormone receptor-positive breast cancer. A geicam/9906 sub-study. *Eur J Cancer.* 2018;94:199–205.  
doi:10.1016/j.ejca.2018.02.018

13. Beltjens F, Molly D, Bertaut A, Richard C, Desmoulins I, Loustalot C, i sur. ER-/PR+ breast cancer: a distinct entity, which is morphologically and molecularly close to triple- negative breast cancer. *Int J Cancer*. 2021;149(1):200-13. doi:10.1002/ijc.33539
14. Reis-Filho JS, Davidson NE. Ki67 assessment in breast cancer: are we there yet? *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(7):797-8. doi:10.1093/jnci/djaa202.
15. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, i sur. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23. doi:10.1093/annonc/mdt303
16. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, i sur. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):539-52. doi:10.1007/s10549-013-2560-8
17. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. doi:10.1126/science.3798106. doi:10.1126/science.3798106
18. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS i sur. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/ college of American pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-22. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738

19. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, i sur. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(19):10869-74. doi:10.1073/pnas.191367098
20. Perić-Balja, M. Izraženost i prognostičko značenje PD-L1 u HER2 pozitivnim karcinomima dojke [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2022.
21. Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature*. 1976;260(5547):170-3. doi:10.1038/260170a0
22. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, i sur. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984;312(5994):513-6. doi:10.1038/312513a0
23. Bremer A, Wik E, Akslen LA. HER2 revisited: reflections on the future of cancer biomarker research. U: Bremer A, Strand R, ur. *Precision oncology and cancer biomarkers. Human perspectives in health sciences and technology*. Cham: Springer; 2022. Str. 97-119.
24. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 2001;12(Suppl 1):S3-8. doi:10.1093/annonc/12.suppl\_1.s3
25. De Abreu FB, Schwartz GN, Wells WA, Tsongalis GJ. Personalized therapy for breast cancer. *Clin Genet*. 2014;86(1):62-7. doi:10.1111/cge.12381
26. Payne SJ, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer--the present. *Histopathology*. 2008;52(1):82-90. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02897.x

27. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, i sur. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5697-704. doi:10.1200/JCO.2007.15.8659
28. Drebin JA, Link VC, Weinberg RA, Greene MI. Inhibition of tumor growth by a monoclonal antibody reactive with an oncogene-encoded tumor antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(23):9129-33. doi:10.1073/pnas.83.23.9129
29. Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol.* 1989;9(3):1165-72. doi:10.1128/mcb.9.3.1165-1172.1989
30. Patani N, Martin LA, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: international perspective. *Int J Cancer.* 2013;133(1):1-13. doi:10.1002/ijc.27997
31. Harbeck N. Insights into biology of luminal HER2 vs. enriched HER2 subtypes: therapeutic implications. *Breast.* 2015;24(Suppl 2):S44-8. doi:10.1016/j.breast.2015.07.011
32. Vernieri C, Milano M, Brambilla M, Mennitto A, Maggi C, Cona MS, i sur. Resistance mechanisms to anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer: Current knowledge, new research directions and therapeutic perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:53-66. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.05.001
33. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther [Internet].* 2019 Sep 19 [pristupljeno 22.10.2023.];4(34). Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-019-0069-2>.

34. Nahta R. Molecular mechanisms of trastuzumab-based treatment in HER2-overexpressing breast cancer. *ISRN Oncol.* [Internet]. 2012 Nov 22 [pristupljeno 22.10.2023.];2012:428062. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3512309/>  
doi:10.5402/2012/428062
35. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, i sur. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):737-44.  
doi:10.1200/JCO.1996.14.3.737
36. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton, V, Bajamonde A, i sur. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.  
doi:10.1056/NEJM200103153441101
37. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, i sur. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.  
doi:10.1056/NEJMoa052122
38. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, i sur. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3366-73. doi:10.1200/JCO.2011.35.0868
39. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, i sur. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival

- from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52.  
doi:10.1200/JCO.2014.55.5730
40. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, i sur. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.  
doi:10.1056/NEJMoa052306
41. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, i sur. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9555):29-36. doi:10.1016/S0140-6736(07)60028-2
42. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, i sur. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1090-6. doi:10.1093/annonc/mdn005
43. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, i sur. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8. doi:10.1016/S0140-6736(13)61094-6
44. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, i sur. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1100]. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205.  
doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2
45. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, i sur. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83. doi:10.1056/NEJMoa0910383

46. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, i sur.  
Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. [abstract]. U: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2016;76(4 Suppl):Abstract nr S5-04. doi:1158/1538-7445.SABCS15-S5-04
47. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, i sur.  
Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2015 Nov 12;373(20):1989]. N Engl J Med. 2015;372(2):134-41. doi:10.1056/NEJMoa1406281
48. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Parè L, Villacampa G, i sur.  
Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. Lancet Oncol. 2023;24(3):273-85. doi:10.1016/S1470-2045(23)00051-7
49. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, i sur.  
Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23(16):3676-85. doi:10.1200/JCO.2005.07.032

50. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, i sur.  
Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* 2007;13(1):228-33.  
doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1345
51. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, i sur.  
Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.  
doi:10.1016/S0140-6736(09)61964-4
52. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, i sur.  
Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4
53. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, i sur.  
Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2024-31.  
doi:10.1200/JCO.2009.23.8451
54. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2010;116(12):2856-67.  
doi:10.1002/cncr.25120



55. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, i sur. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809-20. doi:10.1056/NEJMoa053028
56. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, i sur. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5685-92. doi:10.1200/JCO.2008.21.4577
57. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, i sur. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1199-206. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1380
58. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O, i sur. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2328-33. doi:10.1093/annonc/mdy414
59. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, i sur. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):741-8. doi:10.1016/S1470-2045(13)70225-0
60. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, i sur. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2591-8. doi:10.1016/S0140-6736(19)30653-1

61. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, i sur. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG) [published correction appears in *Ann Oncol*. 2020 Mar;31(3):444-445]. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1333-40.  
doi:10.1093/annonc/mdv213
62. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, i sur. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-612.  
doi:10.1016/S0140-6736(19)30650-6
63. Earl H, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, i sur. Six versus 12 months' adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: the PERSEPHONE non-inferiority RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24(40):1-190. doi:10.3310/hta24400
64. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, i sur. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.  
doi:10.1093/annonc/mdz173
65. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. [Internet]. 2007 Aug 8 [pristupljeno 24.10.2023.];7:153. Dostupno na:  
<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-7-153>  
doi:10.1186/1471-2407-7-153

66. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, i sur. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2012 [pristupljeno 29.11.2023.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006243.pub2/full>
67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1139-50. doi:10.1016/S1470-2045(21)00288-6
68. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, i sur. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in Early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31. doi:10.1056/NEJMoa1703643. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017;377(7):702
69. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, i sur. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448-57. doi:10.1200/JCO.20.01204
70. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, i sur. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
71. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, i sur. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet*

Oncol. 2016;17(6):791-800.

doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7

72. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, i sur.

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). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278-84.

doi:10.1093/annonc/mdt182

73. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, i sur.

Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.*

2018;89:27-35. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.021

74. Liu X, Fang Y, Li Y, Li Y, Qi L, Wang X. Pertuzumab combined with

trastuzumab compared to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol.* [Internet]. 2022 Sep 22 [pristupljeno

24.10.2023.];12:894861. Dostupno na:

<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.894861/full>. doi:10.3389/fonc.2022.894861

75. Chen X, Li Y, Lin M, Lu Y. Efficacy and safety of treatment with or without

pertuzumab for HER2-positive breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* [Internet]. 2023 Jun 2 [pristupljeno 26.10.2023.];102(22):e33925.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10237690/>

doi:10.1097/MD.00000000000033925

76. Villacampa G, Matikas A, Oliveira M, Prat A, Pascual T, Papakonstantinou A. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer*. [Internet]. 2023 Apr 8 [pristupljeno 26.10.2023.];190:112885. Dostupno na: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959-8049\(23\)00188-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959-8049(23)00188-0)  
doi:10.1016/j.ejca.2023.03.042
77. Dowling GP, Keelan S, Toomey S, Daly GR, Hennessy BT, Hill ADK. Review of the status of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer. *Front Oncol*. [Internet]. 2023 Jan 30 [pristupljeno 26.10.2023.];13:1066007. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1066007/full>. doi:10.3389/fonc.2023.1066007
78. Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol*. 2013;9(3):319-26. doi:10.2217/fon.13.7
79. LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6437-47. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0762
80. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28. doi:10.1056/NEJMoa1814017
81. Loibl S, Huang CS, Mano MS, Mamounas TP, Geyer CE, Untch M, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs. trastuzumab (T) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2+ breast cancer:

- subgroup analysis from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl 2):S48.  
doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.036
82. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE Jr, von Minckwitz G, i sur. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1005-14.  
doi:10.1016/j.annonc.2021.04.011
83. Loibl S, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Untch M, i sur. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):106. doi:10.1038/s41523-022-00477-z
84. Delgado J, Vleminckx C, Sarac S, Sosa A, Bergh J, Giuliani R, i sur. The EMA review of trastuzumab emtansine (T-DM1) for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer. *ESMO Open.* [Internet]. 2021 Apr 6 [pristupljeno 30.10.2023.];6(2):100074. Dostupno na:  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059-7029\(21\)00030-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059-7029(21)00030-2)  
doi:10.1016/j.esmoop.2021.100074
85. Molinelli C, Parisi F, Razeti MG, Arecco L, Cosso M, Fregatti P, i sur. Trastuzumab emtansine (T-DM1) as adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(3):241-50. doi:10.1080/14737140.2021.1857243
86. Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO Open.* [Internet]. 2016 Jul 21 [pristupljeno 30.10.2023.];1(4):e000073. Dostupno na:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702920325412>.  
doi:10.1136/esmoopen-2016-000073

87. Eaton H, Timm KN. Mechanisms of trastuzumab induced cardiotoxicity - is exercise a potential treatment?. *Cardiooncology*. [Internet]. 2023 Apr 25 [pristupljeno 30.10.2023.];9(1):22. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10127350/>  
doi:10.1186/s40959-023-00172-3
88. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, i sur. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1231-8.  
doi:10.1200/JCO.2007.13.5467
89. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):581-7.  
doi:10.1200/JCO.2015.61.8413
90. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, i sur. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7811-9. doi:10.1200/JCO.2005.02.4091
91. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, i sur. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3859-65.  
doi:10.1200/JCO.2006.09.1611

92. Italian Cardio-Oncologic Network. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail.* 2012;18(2):113-9. doi:10.1016/j.cardfail.2011.10.015
93. Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1-15. doi:10.1186/s12885-019-6132-0.
94. Alhussein MM, Mokbel A, Cosman T, Aghel N, Yang EH, Mukherjee SD, i sur. Pertuzumab cardiotoxicity in patients with HER2-positive cancer: a systematic review and meta-analysis. *CJC Open.* 2021;3(11):1372-82. doi:10.1016/j.cjco.2021.06.019
95. 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. *Eur J Cancer.* 2020;126:65-73. doi:10.1016/j.ejca.2019.11.023
96. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, i sur. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1136-42. doi:10.1200/JCO.2014.58.7782
97. Barroso-Sousa R, Tarantino P, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, i sur. Cardiac outcomes of subjects on adjuvant trastuzumab emtansine vs paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT) study (TBCRC033): a randomized controlled trial. *NPJ Breast Cancer.* [Internet]. 2022 Feb 16 [pristupljeno 30.10.2023.];8(1):18. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8850608/>.



98. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol.* 2007;84(1):84-101. doi:10.1016/j.radonc.2007.06.002
99. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-16. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2
100. Buchholz TA. Radiotherapy and survival in breast cancer. *Lancet.* 2011;378(9804):1680-2. doi:10.1016/S0140-6736(11)61296-8
101. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-35. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8
102. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):247-53. doi:10.1016/j.radonc.2007.02.001.
103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet.* 2023;402(10416):1991-2003. doi:10.1016/S0140-6736(23)01082-6
104. Montero Á, Ciérvide R, Poortmans P. When can we avoid postmastectomy radiation following primary systemic therapy?. *Curr Oncol Rep.* [Internet]. 2019 Oct 29 [pristupljeno 22.10.2023.];21(12):95. Dostupno

na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-019-0850-y>

doi:10.1007/s11912-019-0850-y

105. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27-39. doi:10.1016/S1470-2045(17)30777-5
106. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, Koshy M, Amini A, Yeh N, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(5):818-27. doi:10.1093/annonc/mdw046
107. Krug D, Lederer B, Seither F, Nekljudova V, Ataseven B, Blohmer JU, et al. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a pooled retrospective analysis of three prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(12):3892-901. doi:10.1245/s10434-019-07635-x
108. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-35. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.023
109. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023;34(11):970-86. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.017

110. Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet*. 2014;383(9935):2104-6. doi:10.1016/S0140-6736(14)60192-6
111. Fletcher GH. Hypofractionation: lessons from complications. *Radiother Oncol*. 1991;20(1):10-5. doi:10.1016/0167-8140(91)90106-q
112. Kurtz JM. The clinical radiobiology of breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):6-8. doi:10.1016/j.radonc.2005.03.017
113. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, *i sur*. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):9-17. doi:10.1016/j.radonc.2005.01.005
114. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):1-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.035
115. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, *i sur*. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;(4):331-41. doi:10.1016/S1470-2045(08)70077-9
116. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, *i sur*. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*.

2013;14(11):1086-94. doi:10.1016/S1470-2045(13)70386-3

117. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, i sur. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107. doi:10.1016/S0140-6736(08)60348-7
118. Haviland JS, Mannino M, Griffin C, Porta N, Sydenham M, Bliss JM, i sur. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. *Radiother Oncol*. 2018;126(1):155-62. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.033
119. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, i sur. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(15):1143-50. doi:10.1093/jnci/94.15.1143
120. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, i sur. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(6):513-20. doi:10.1056/NEJMoa0906260
121. Hickey BE, James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, i sur. Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2016 [pristupljeno 26.12.2023.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003860.pub4/full>

122. Corn BW, Trock BJ, Goodman RL. Irradiation-related ischemic heart disease. *J Clin Oncol.* 1990;8(4):741-50. doi:10.1200/JCO.1990.8.4.741
123. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, i sur. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci.* 2019;15(10):2128-38. doi:10.7150/ijbs.35460
124. Stewart FA. Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease. *Ann ICRP.* 2012;41(3-4):72-9. doi:10.1016/j.icrp.2012.06.031
125. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol.* 2012;103(2):133-42. doi:10.1016/j.radonc.2012.02.008
126. Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, i sur. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(1):1-12. doi:10.1007/s00066-018-1378-z
127. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract.* [Internet]. 2011 Feb 27 [pristupljeno 22.10.2023.];2011:317659. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2011/317659/>
128. Quintero-Martinez JA, Cordova-Madera SN, Villarraga HR. Radiation-Induced Heart Disease. *J Clin Med.* [Internet]. 2021 Dec 28 [pristupljeno 2.11.2023.];11(1):146. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/1/146>.

129. Slezak J, Kura B, Babal P, Barancik M, Ferko M, Frimmel K, i sur. Potential markers and metabolic processes involved in the mechanism of radiation-induced heart injury. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95(10):1190-203. doi:10.1139/cjpp-2017-0121
130. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* [Internet]. 2015 Feb 18 [pristupljeno 22.10.2023.];5:39. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2015.00039/full>  
doi:10.3389/fonc.2015.00039
131. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, i sur. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017;40(2):73-81.  
doi:10.1002/clc.22631
132. Wennstig AK, Wadsten C, Garmo H, Fredriksson I, Blomqvist C, Holmberg L, i sur. Long-term risk of ischemic heart disease after adjuvant radiotherapy in breast cancer: results from a large population-based cohort. *Breast Cancer Res.* [Internet]. 2020 Jan 22 [pristupljeno 15.10.2023.];22(1):10. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977272/>  
doi:10.1186/s13058-020-1249-2
133. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, Lin XX, Liu LJ, Chen XM, i sur. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *J Am Heart Assoc.* [Internet]. 2017 May 21 [pristupljeno 12.10.2023.];6(5):e005633. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524103/>  
doi:10.1161/JAHA.117.005633

134. Milo MLH, Thorsen LBJ, Johnsen SP, Nielsen KM, Valentin JB, Alsner J, i sur. Risk of coronary artery disease after adjuvant radiotherapy in 29,662 early breast cancer patients: A population-based Danish Breast Cancer Group study. *Radiother Oncol.* 2021;157:106-13.  
doi:10.1016/j.radonc.2021.01.010
135. Henson KE, McGale P, Darby SC, Parkin M, Wang Y, Taylor CW. Cardiac mortality after radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy for breast cancer: Cohort study of 2 million women from 57 cancer registries in 22 countries. *Int J Cancer.* 2020;147(5):1437-49.  
doi:10.1002/ijc.32908
136. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(5):887-96. doi:10.1016/0360-3016(92)90784-f
137. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, i sur. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):167-75. doi:10.1016/j.radonc.2011.06.016
138. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, i sur. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98.  
doi:10.1056/NEJMoa1209825
139. Loap P, Fourquet A, Kirova Y. Should We move beyond mean heart dose?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(2):386-7.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2020.02.017

140. van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AM, Bantema-Joppe EJ, i sur. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1171-8.  
doi:10.1200/JCO.2016.69.8480
141. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, i sur. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):380-6.  
doi:10.1200/JCO.2011.34.5900
142. Wennstig AK, Garmo H, Isacsson U, Gagliardi G, Rintelä N, Lagerqvist B, i sur. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. *Radiat Oncol.* [Internet]. 2019 Mar 7 [pristupljeno 12.12.2023.];14(1):40.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407212/>  
doi:10.1186/s13014-019-1242-z
143. Taylor C, McGale P, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Duane FK, i sur. Cardiac structure injury after radiotherapy for breast cancer: cross-sectional study with individual patient data. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2288-96.  
doi:10.1200/JCO.2017.77.6351
144. Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurcut R, Wildiers H, i sur. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):1172-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.022.



145. van den Bogaard VAB, van Luijk P, Hummel YM, van der Meer P, Schuit E, Boerman LM, i sur. Cardiac function after radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(2):392-400. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.02.003
146. Chan EK, Woods R, Virani S, Speers C, Wai ES, Nichol A, i sur. Long-term mortality from cardiac causes after adjuvant hypofractionated vs. conventional radiotherapy for localized left-sided breast cancer. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):73-8. doi:10.1016/j.radonc.2014.08.021
147. James M, Swadi S, Yi M, Johansson L, Robinson B, Dixit A. Ischaemic heart disease following conventional and hypofractionated radiation treatment in a contemporary breast cancer series. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018;62(3):425-31. doi:10.1111/1754-9485.12712
148. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, i sur. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiat Oncol.* [Internet]. 2020 Jan 17 [pristupljeno 12.12.2023.];15(1):17. Dostupno na: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-020-1463-1>. doi:10.1186/s13014-020-1463-1
149. Andrade TRM, Fonseca MCM, Segreto HRC, Segreto RA, Martella E, Nazário ACP. Meta-analysis of long-term efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy in the treatment of early breast cancer. *Breast.* 2019;48:24-31. doi:10.1016/j.breast.2019.08.001
150. Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, Wongvipat PN, Lee HJ, Slamon DJ. Monoclonal antibody to HER-2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res.* 1999;59(6):1347-55.

151. Marinko T, Dolenc J, Bilban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol.* 2014;48(2):105-12. doi:10.2478/raon-2013-0040
152. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin, i sur. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2638-44. doi:10.1200/JCO.2008.17.9549
153. Bachir B, Anouti S, Abi Jaoude J, Kayali M, Tfayli A, de Azambuja E, i sur. Evaluation of cardiotoxicity in HER-2-positive breast cancer patients treated with radiation therapy and trastuzumab. *int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;113(1):135-42. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.12.159
154. Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M, Marsiglia H, De Lafontan B, Laharie-Mineur H, i sur. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1110-6. doi:10.1093/annonc/mdn029
155. Sayan M, Abou Yehia Z, Gupta A, Toppmeyer D, Ohri N, Haffty BG. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and hypofractionated radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol.* [Internet]. 2019 Oct 1 [pristupljeno 10.12.2023.];9:970. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6779787/> doi:10.3389/fonc.2019.00970
156. Cao L, Cai G, Chang C, Yang ZZ, Feng Y, Yu XL, i sur. Early cardiac toxicity following adjuvant radiotherapy of left-sided breast cancer with or without concurrent trastuzumab. *Oncotarget.* 2016;7(1):1042-54. doi:10.18632/oncotarget.6053

157. Abouegylah M, Braunstein LZ, Alm El-Din MA, Niemierko A, Salama L, Elebrashi M, i sur. Evaluation of radiation-induced cardiac toxicity in breast cancer patients treated with trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(1):179-85. doi:10.1007/s10549-018-5053-y
158. Jacob J, Belin L, Pierga JY, Gobillion A, Vincent-Salomon A, Dendale R, i sur. Concurrent administration of trastuzumab with locoregional breast radiotherapy: long-term results of a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(2):345-53. doi:10.1007/s10549-014-3166-5
159. Meattini I, Cecchini S, Muntoni C, Scotti V, De Luca Cardillo C, Mangoni, i sur. Cutaneous and cardiac toxicity of concurrent trastuzumab and adjuvant breast radiotherapy: a single institution series. *Med Oncol.* [Internet]. 2014 Feb 18 [pristupljeno 10.12.2023.];31(4):891. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-014-0891-x>  
doi:10.1007/s12032-014-0891-x
160. Aboudaram A, Loap P, Loirat D, Dhia SB, Cao K, Fourquet A, i sur. Pertuzumab and trastuzumab combination with concomitant locoregional radiotherapy for the treatment of breast cancers with HER2 receptor overexpression. *Cancers.* [Internet]. 2021 Sep 24 [pristupljeno 10.12.2023.];13(19):4790. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/19/4790>
161. Mignot F, Kirova Y, Verrelle P, Teulade-Fichou MP, Megnin-Chanet F. In vitro effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) and concurrent irradiation on HER2-positive breast cancer cells. *Cancer Radiother.* 2021;25(2):126-34. doi:10.1016/j.canrad.2020.06.028

162. Zolcsák Z, Loirat D, Fourquet A, Kirova YM. Adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) and concurrent radiotherapy for residual invasive HER2-positive breast cancer: single-center preliminary results. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(12):895-901.  
doi:10.1097/COC.0000000000000769
163. Farooq F, Cason D, Ohri N, Kumar S, Grann A, Litvak A, i sur. Evaluating the risk of cardiotoxicity associated with concurrent trastuzumab emtansine (TDM1) and radiation therapy in patients with early-stage HER2 positive breast cancer. U: Proceedings of the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res*. 2023;83(5 Suppl):Abstract P5-07-8.  
doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-P5-07-08
164. Salvestrini V, Kim K, Caini S, Alkner S, Ekholm M, Skyttä T, i sur. Safety profile of trastuzumab-emtansine (T-DM1) with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. [Internet]. 2023 Jul 10 [pristupljeno 12.12.2023.];186:109805. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814023003432?via%3Dihub>. doi:10.1016/j.radonc.2023.109805
165. Bellon JR, Tayob N, Yang DD, Tralins J, Dang CT, Isakoff SJ, i sur. Local therapy outcomes and toxicity from the ATEMPT trial (TBCRC 033): a phase II randomized trial of adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab in women with stage I HER2-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;113(1):117-24.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2021.12.173

166. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, i sur. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017;12(2):147-55.  
doi:10.1007/s11739-017-1612-1
167. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(13):1447-65.  
doi:10.1134/S0006297913130063
168. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, i sur. How is cardiac troponin released from injured myocardium?. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(6):553-60. doi:10.1177/2048872617748553
169. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent, i sur. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-83.  
doi:10.1002/ejhf.2017
170. Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal plasma levels of cardiac troponin I measured by the high-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1165-72.  
doi:10.1016/j.jacc.2009.05.051
171. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah ASV, McAllister D, Briggs, i sur. Cardiac troponin T and troponin I in the general population. *Circulation*. 2019;139(24):2754-64  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529

172. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, i sur. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-6. doi:10.1200/JCO.2009.27.3615
173. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, i sur. 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*. 2017;35(8):878-84. doi:10.1200/JCO.2015.65.7916
174. Ponde N, Bradbury I, Lambertini M, Ewer M, Campbell C, Ameels H, i sur. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO sub-study (BIG 1-06). *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(3):631-8. doi:10.1007/s10549-017-4628-3
175. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, i sur. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*. [Internet]. 2020 Jan 21 [pristupljeno 12.12.2023.];9(2):e014708. Dostupno na: [https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.014708?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.014708?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org). doi:10.1161/JAHA.119.014708
176. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, i sur. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603.

doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321

177. Katsurada K, Ichida M, Sakuragi M, Takehara M, Hozumi Y, Kario K. High-sensitivity troponin T as a marker to predict cardiotoxicity in breast cancer patients with adjuvant trastuzumab therapy. Springerplus. [Internet]. 2014 Oct 20 [pristupljeno 14.12.2023.];3:620. Dostupno na: <https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/2193-1801-3-620>. doi:10.1186/2193-1801-3-620
178. Morris PG, Chen C, Steingart R, Fleisher M, Lin N, Moy B, i sur. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib. Clin Cancer Res. 2011;17(10):3490-9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1359
179. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, i sur. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2014;63(8):809-16. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.061
180. Yu AF, Manrique C, Pun S, Liu JE, Mara E, Fleisher M, i sur. Cardiac safety of paclitaxel plus trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Oncologist. 2016;21(4):418-24. doi:10.1634/theoncologist.2015-0321
181. Nellessen U, Zingel M, Hecker H, Bahnsen J, Borschke D. Effects of radiation therapy on myocardial cell integrity and pump function: which role for cardiac biomarkers? Chemotherapy. 2010;56(2):147-52. doi:10.1159/000313528.

182. Demissei BG, Freedman G, Feigenberg SJ, Plastaras JP, Maity A, Smith AM, i sur. Early Changes in cardiovascular biomarkers with contemporary thoracic radiation therapy for breast cancer, lung cancer, and lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(4):851-60.  
doi:10.1016/j.ijrobp.2018.11.013
183. Skyttä T, Tuohinen S, Boman E, Virtanen V, Raatikainen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol*. [Internet]. 2015 Jul 10 [pristupljeno 12.10.2023.];10:141. Dostupno na: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-015-0436-2>
184. Lv X, Pan C, Guo H, Chang J, Gao X, Wu X, i sur. Early diagnostic value of high-sensitivity cardiac troponin T for cancer treatment-related cardiac dysfunction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2023;10(4):2170-82.  
doi:10.1002/ehf2.14373
185. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, i sur. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):350-61. doi:10.1002/ejhf.1631
186. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):431-50.  
doi:10.1007/s12265-020-10042-3
187. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, i sur. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the



- International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-60.  
doi:10.1002/ejhf.192
188. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, i sur. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):10-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.058
189. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, i sur. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107(9):1375-80.  
doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.006
190. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, i sur. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002;13(5):710-5.  
doi:10.1093/annonc/mdf170
191. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, i sur. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2859-68. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.495
192. Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, Lauriola M, i sur. Cardiotoxicity of anticancer drugs: molecular mechanisms and strategies for cardioprotection. *Front Cardiovasc Med.* [Internet]. 2022 Apr 15 [pristupljeno 12.11.2023.];9:847012. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9051244/>  
doi:10.3389/fcvm.2022.847012
193. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* [Internet]. 2020 Mar 18 [pristupljeno

14.11.2023.];7:26. Dostupno na:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.00026/full>

doi:10.3389/fcvm.2020.00026

194. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(6):1213-1225. doi:10.1016/j.yjmcc.2012.03.006
195. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, i sur. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-25. doi:10.3322/caac.21341
196. Iqbal M, Victory V, Astuti A, Febrianora M, Karwiky G, Achmad C, i sur. Cardiotoxicity by anthracycline regimen chemotherapy prolonged T peak to T end interval. *Cardiol Res.* 2020;11(5):305-10. doi:10.14740/cr1052
197. Silva FB, Romero WG, Carvalho ALRA, Souza GAA, Claudio ERG, Abreu GR. Effects of treatment with chemotherapy and/or tamoxifen on the biomarkers of cardiac injury and oxidative stress in women with breast cancer. *Medicine (Baltimore).* [Internet]. 2017 Nov 1 [pristupljeno 14.12.2023.];96(47):e8723. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708961/>. doi:10.1097/MD.00000000000008723
198. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, i sur. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):3-10. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.030
199. Liu J, Mao K, Jiang S, Jiang W, Chen K, Kim BY, i sur. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast

cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016;7(17):24848-59. doi:10.18632/oncotarget.6664

200. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S77-85. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.093

201. Appelt AL, Vogelius IR, Bentzen SM. Modern hypofractionation schedules for tangential whole breast irradiation decrease the fraction size-corrected dose to the heart. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(3):147-52. doi:10.1016/j.clon.2012.07.012

## 11. ŽIVOTOPIS

Katarina Antunac rođena je 29.03.1975. u Šibeniku gdje je završila osnovnu i srednju školu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1999. godine. Pripravnički staž odradila je u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Od 2004. do 2008. specijalizirala je radioterapiju i onkologiju u Klinici za tumore, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice gdje je od polaganja specijalističkog ispita u ožujku 2008. trajno zaposlena. 2007. godine završila je stručni poslijediplomski studij Klinička onkologija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Titulu primarijusa stječe 2018. godine. Sudjeluje u nastavi na dodiplomskom studiju iz predmeta Klinička onkologija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Autor je i koautor 14 znanstvenih i stručnih članaka od kojih je 7 indeksirano u WoS Core Collection te više od trideset kongresnih sažetaka indeksiranih u ostalim znanstvenim bazama. Članica je Hrvatskog društva za onkologiju i radioterapiju Hrvatskog liječničkog zbora (prvi dopredsjednik od 2018. do 2023.), Hrvatskog onkološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora (glavni tajnik 2004. do 2008.), Europskog društva za radioterapiju i onkologiju (ESTRO) te Europskog društva za internističku onkologiju (ESMO).