

Elektrokardiografske promjene kod sustavnog onkološkog liječenja

Spicijarić, Matko

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:770369>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matko Spicijarić

**Elektrokardiografske promjene kod sustavnog
onkološkog liječenja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matko Spicijarić

**Elektrokardiografske promjene kod sustavnog
onkološkog liječenja**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Diane Delić-Brkljačić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis i objašnjenja kratica korištenih u radu

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

HIV – Virus humane imunodeficijencije

CD – Cluster of differentiation

EKG – Elektrokardiogram

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

FDA – Food and Drug Administration

VEGF – Vascular endothelial growth factor

GVHD – Graft versus host disease

SADRŽAJ

Sažetak.....	VI
Summary	VII
1.Uvod	1
2.Sustavno onkološko liječenje	3
2.1.Sustavno onkološko liječenje prema mehanizmu djelovanja	3
2.2.Sustavno onkološko liječenje prema vremenu primjene	5
3.Sustavno onkološko liječenje i promjene EKG-a	7
3.1.Antraciklini	9
3.2.Alkilirajući citostatici	10
3.3.Antimetaboliti	11
3.4.Antimikrotubulni lijekovi	12
3.5.Inhibitori histonske deacetilaze	13
3.6.Spojevi platine	14
3.7.Molekularna ciljana terapija	15
3.8. Imunološka terapija.....	17
3.9. Hormonska terapija.....	18
4.Zaključak	19
5.Zahvale	20
6.Literatura	21
7.Životopis	26

Sažetak

Elektrokardiografske promjene kod sustavnog onkološkog liječenja

Matko Spicijarić

Zbog današnje sveprisutnosti onkoloških bolesti, drugog po redu uzroka smrtnosti u Hrvatskoj, ali i razvijenijim zemljama svijeta, raste i upotreba sustavne onkološke terapije. Iako u odnosu s kirurškim i radioterapijskim pristupom djeluje mnogo benignije, ona također izaziva brojne nuspojave. Jedna od njih je i kardiotoksičnost. Kardiotoksičnost možda nije toliko česta nuspojava, ali njezine posljedice mogu biti vrlo teške. Jedan od oblika vrednovanja kardiotoksičnosti jest i mjerenje električne aktivnosti srca putem EKG-a. Njegove promjene najčešće su zabilježene prilikom primjene klasičnih kemoterapeutika kao što su antraciklini, alkilirajući citostatici te spojevi platine, a nešto rjeđe bile su kod primjene pametnih lijekova. Najčešće promjene zabilježene u većine lijekova bile su aritmije različitog oblika. Također, veoma prisutno bilo je i produljenje QTc intervala, a nešto rjeđe su se pojavljivale promjene ST segmenta, T i P vala i smanjena voltaža QRS kompleksa. Kardiotoksičnost se pokazala ovisnom o dozi i trajanju primjene pojedinog lijeka, ali svi su imali otprilike jednak zaključak da treba redovito pratiti kardiološke pokazatelje te pri bilo kakvoj promjeni utvrditi uzrok i trajno ili privremeno prekinuti terapiju.

Ključne riječi: sustavna onkološka terapija, promjene EKG-a, kardiotoksičnost

Summary

Electrocardiographic changes in systemic cancer treatment

Matko Spicijarić

Due to the current ubiquity of oncological diseases, the second leading cause of death in Croatia, but also in most developed countries, the use of systemic oncological therapy is growing. Although it seems much more benign compared to the surgical and radiotherapy approach, it also causes a number of side effects. One of them is cardiotoxicity. Cardiotoxicity may not be such a common side effect, but its consequences can be very severe. One form of cardiotoxicity evaluation is the measurement of the electrical heart activity via an ECG. Its changes were most often observed with the use of classical chemotherapeutics such as anthracyclins, alkylating cytostatics and platinum compounds and somewhat less frequently with the use of smart drugs. The most common changes observed in most drugs were arrhythmias of various forms. Also, the prolongation of the QTc interval was very present, and changes in the ST segment, T and P waves and decreased voltage of the QRS complex occurred somewhat less frequently. Cardiotoxicity has been shown to be dose- and duration-dependent, but all have roughly the same conclusion that cardiac parameters should be monitored regularly and in case of any change, the cause must be determined and the therapy permanently or temporarily discontinued.

Key words: systemic cancer treatment, ECG changes, cardiotoxicity

1.Uvod

U najrazvijenijim zemljama svijeta, pa tako i u Hrvatskoj, već dugi niz godina na drugom mjestu uzroka smrtnosti nalaze se maligne bolesti. One se nalaze odmah iza bolesti kardiovaskularnog sustava, a zbog sve prisutnog produljenja životnog vijeka u razvijenijim zemljama, pretpostavlja se da će udio smrtnosti od malignih bolesti i dalje rasti.

Analizirajući podatke Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2017. godine vidljivo je da je u toj godini dijagnosticirano 24.385 novih slučajeva malignih bolesti. U istoj godini umrlo je 13.638 onkoloških bolesnika. Ukoliko pogledamo omjer novooboljelih muškaraca i žena, odnos je bio 54 naprema 46. Taj je omjer među preminulima nešto veći u korist muškaraca, 57 naprema 43 (1). Dakle, u 2017. godini u Hrvatskoj su bolesti cirkulacijskog sustava bile uzrok 44 % svih smrtnih slučajeva, a 26,1 % je bilo uzrokovano malignim bolestima (2). Najčešća sijela raka razlikuju se između muškaraca i žena. Tako su pet najčešćih sijela u muškaraca u 2017. godini : prostata (21 %), traheja , bronh i pluća (17 %), kolon (9 %), rektum, rektosigma i anus (7 %) te mokraćni mjehur (5 %). S druge strane najčešća sijela u žena su : dojka (25 %), traheja, bronh i pluća (9 %), kolon (8 %), tijelo maternice (6 %) i rektum, rektosigma i anus (5 %). Nabrojana najčešća sijela čine 59 % novih slučajeva raka u muškaraca te 54% novih slučajeva u žena (1).

Prema definiciji SZO (Svjetska zdravstvena organizacija) pojam kardiovaskularne bolesti je naziv za grupu poremećaja srca i krvnih žila koji uključuju: hipertenziju, koronarnu srčanu bolest, cerebrovaskularnu bolest, bolest perifernih arterija, reumatsku srčanu bolest, kongenitalne bolesti srca, duboku vensku trombozu i plućnu emboliju (3). Kao jedan od najvažnijih dijagnostičkih uređaja u dijagnostici

kardiovaskularnih bolesti je elektrokardiograf. Elektrokardiograf, mjereći električnu aktivnost srca stvara zapis elektrokardiogram čija odstupanja od normalnoga mogu upućivati na različita patološka stanja kao što su infarkt miokarda, plućna embolija, srčane aritmije, poremećaji elektrolita i tako dalje.

Cilj ovog diplomskog rada je povezati maligne bolesti s kardiovaskularnim bolestima, to jest analizirati kako jedan od oblika liječenja malignih bolesti – sustavno onkološko liječenje, utječe na promjene elektrokardiografskih zapisa.

2.Sustavno onkološko liječenje

U liječenju malignih bolesti postoji nekoliko pristupa. Ukoliko je tumor lokaliziran, kirurški pristup te radioterapijski pristup mogu biti primjereni i dovoljni, no ukoliko se radi o progresivnom tumoru koji se širi infiltrirajući susjedne anatomske strukture ili se širi putem krvnih i limfnih žila, potrebna je sustavna terapija. Donedavno, sustavna terapija bila je poznata pod nazivom kemoterapija, ali zbog razvoja monoklonalnih protutijela i brojnih inhibirajućih malih molekula, sve se češće koristi naziv sustavno onkološko liječenje (4).

Sustavno onkološko liječenje možemo podijeliti na temelju dva kriterija : s obzirom na mehanizam djelovanja terapije te na vremenski period u kojem se terapija primjenjuje. Prema mehanizmu djelovanja, sustavna onkološka terapija može se podijeliti na citotoksičnu kemoterapiju, hormonsku terapiju, ciljanu biološku terapiju, imunološku terapiju te gensku terapiju. S obzirom na vremenski period primjene, sustavna terapija se dijeli na primarnu sustavnu terapiju, preoperativnu (neoadjuvantnu) sustavnu terapiju, adjuvantnu (postoperativnu) sustavnu terapiju nakon radikalne operacije te palijativnu sustavnu terapiju (4).

2.1.Sustavno onkološko liječenje prema mehanizmu djelovanja

Prvi oblik sustavnog onkološkog liječenja je citotoksična kemoterapija. Ona se bazira na citotoksičnom i citostatičkom djelovanju koje prije svega utječe na tumorske stanice, ali ne može se izbjeći i toksičan utjecaj na ostale normalne stanice organizma. Neke od skupina su alkilirajući agenti, antraciklini, antimikrotubulni lijekovi i topoizomerni inhibitori. Dobre rezultate pokazali su u pacijenata s rakom testisa, određenim oblicima leukemija i limfoma, dok su u metastaziranim oblicima karcinoma pluća, dojke i gastrointestinalnog sustava rezultati bili mnogo lošiji (4).

Iduća terapija koja se primjenjuje u sustavnom onkološkom liječenju jest hormonska terapija. Najbolji primjeri primjene tog oblika terapije su karcinom dojke te karcinom prostate. Postoji nekoliko oblika hormonske terapije koji se primjenjuju. Prvi od njih je kompetitivna hormonoterapija koja djeluje na način da se lijek natječe s hormonom u vezivanju za receptore putem kojeg se potiče rast tumora. Primjer su antiestrogeni u liječenju raka dojke. Ablativna hormonoterapija predstavlja uklanjanje organa koji izlučuje poticajuće hormone. Navedena metoda se primjenjuje ovarijektomijom, hipofizektomijom ili pak adrenalektomijom. Također, jedan od oblika hormonske terapije je inhibitorna hormonoterapija. U njoj se primjenjuju lijekovi koji sprječavaju sintezu hormona koji potiču tumorski rast. Posljednji oblik je aditivna hormonoterapija u kojoj se primjenjuju hormoni sa suprotnim djelovanjem te se na taj način poništava djelovanje hormona koji potiču rast tumora (5).

Posljednje desetljeće donijelo je niz spoznaja o molekularnoj i staničnoj patologiji tumorskih stanica. Otkrivene su somatske mutacije u genima ključnim za odvijanje normalne stanične homeostaze, kontrolu mitotičke proliferacije, stanične diferencijacije te stanične apoptoze. Ta otkrića vodila su k razvoju ciljane biološke terapije koja djeluje direktno na promijenjene gene ili na proteinske produkte tih promijenjenih gena. Općenito, možemo ju podijeliti na monoklonalna protutijela i na male molekule koje većinom inhibiraju tirozin kinazu. Jedan od primjera djelovanja ovog oblika sustavne terapije je lijek imatinib. On se u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji nastaloj translokacijom 9. i 22. kromosoma veže na BCR-ABL onkogen te na taj način blokira njegovu aktivnost. Primjer monoklonalnih protutijela je rituksimab koji se koristi u B staničnom limfomu jer se veže za CD 20 antigen B limfocita. Negativna strana ciljane molekularne terapije je ta što brojni tumori imaju mnogo više od jedne mutacije.

Idući oblik sustavnog onkološkog liječenja je imunološka terapija. Određeni tipovi tumora javljaju se u pacijenata s narušenim imunološkim sustavom, kao što su pacijenti koji boluju od HIV-a ili oni pacijenti koji su bili pod imunosupresijom kako bi mogli primiti transplantirani organ. U takvih pacijenata narušena je uloga T limfocitnih stanica koji predstavljaju svojevrsnu barijeru razvoju tumorskih stanica. Poznati oblik imunološke terapije je transplantacija alogenih matičnih – limfoidnih stanica koje pokreću imunološki odgovor protiv leukemije ili limfoma. Također, primjenjuju se i lijekovi poput interleukina 2 i interferona.

Posljednji oblik sustavne onkološke terapije je genska terapija. Njezin cilj je putem vektora u stanicu unijeti gene ili genske sekvence kako bi se one mutirane popravile. Takvom preinakom gena želi se stanice potaknuti na stvaranje antitumorskog odgovora. Nažalost, danas taj oblik terapije nije zaživio u široj primjeni te ne postoje protokoli za primjenu takvog oblika terapije (4).

2.2.Sustavno onkološko liječenje prema vremenu primjene

Vrijeme primjene sustavnog onkološkog liječenja najbolje možemo podijeliti u odnosu na trenutak operacije uklanjanja tumora. Tako se sustavna onkološka terapija primijenjena preoperativno naziva i neoadjuvantna, dok se ona primijenjena postoperativno naziva adjuvantom terapijom. Tim dvjema strategijama možemo pribrojiti i primarnu sustavnu terapiju te palijativnu sustavnu terapiju.

Strategija primarne sustavne terapije primjenjuje se kod bolesnika s leukemijom, limfomom, tumorom zametnih stanica, uznapredovalim sitno staničnim karcinomom pluća i nekim sarkomima. U toj strategiji, sustavna terapija je primarna i najvažnija, a tek kasnije, u rjeđim slučajevima u obzir dolazi operacijski ili neki drugi oblik pristupa.

Neoadjuvantna strategija ili strategija preoperativnog sustavnog liječenja najčešće se primjenjuje u slučaju lokalno proširenih karcinoma ili nekih sarkoma u kojih se naknadno planira i radikalni kirurški zahvat s ciljem izlječenja. Cilj ovog preoperativnog liječenja je omogućiti što kvalitetniji kasniji kirurški pristup koji će dovesti i do boljeg ukupnog ishoda. Primjeri neoadjuvantne strategije su lokalno prošireni karcinom dojke u kojem se primjenom neoadjuvantne terapije omogućava kirurški zahvat koji će poštedjeti dio dojke ili kod metastaza karcinoma debelog crijeva u jetru kada se primjenom terapije poboljšava mogućnost odstranjenja istih. Adjuvantni ili postoperativni pristup sustavnom terapijom, kao što sam naziv kaže odvija se nakon kirurške resekcije tumora. Njegova važnost je ta da smanjuje rizik od kasnijeg relapsa tumora, koji se može dogoditi zbog neodstranjenih tumorskih stanica koje nisu otkrivene dijagnostičkim metodama. Primjeri u kojima se koristi ova strategija su karcinom dojke, kolorektalni karcinom s pozitivnim limfnim čvorom, tumor gušterače, maligni gliomi te karcinom pluća ne-sitnostaničnih stanica.

Posljednji oblik strategije primjene sustavne terapije je palijativna, koja se primjenjuje u bolesnika s brojnim metastazama solidnih tumora. Nažalost, u takvih pacijenata ishod je jasan, ali se ipak na neki način nastoji usporiti progresija bolesti.

Važno je naglasiti da je svaki pacijent individua za sebe te je potrebno multidisciplinarno raspraviti koja od navedenih strategija je za njega optimalna (4).

3.Sustavno onkološko liječenje i promjene EKG-a

Kao što je navedeno u uvodnom dijelu rada, broj novootkrivenih malignih bolesti u razvijenijim zemljama svijeta, pa tako i u Hrvatskoj je u porastu. Usporedimo li podatke HZJZ-a za 2017. godinu možemo uočiti da postoji velik jaz između novootkrivenih malignih bolesti (24.385) te preminulih od malignih bolesti (13.638) (1). To može upućivati na zaključak da je dostupna terapija za liječenje malignih oboljenja sve prisutnija i šire upotrebljavana. Nažalost, uz sve češću primjenu takvih oblika terapije, češće su i nuspojave.

Prvi radovi u kojima se opisuje kardiotsičnost kemoterapije, točnije antraciklina sežu još u 1966. godinu, a opisuju više oblika kardiomiopatije (6). U današnje vrijeme, jedna od glavnih nuspojava sustavne onkološke terapije koja se može zabilježiti EKG-om su aritmije. U stranoj literaturi za takve aritmije prevladava naziv CTIA – *cancer treatment induced arrhythmia*, što u doslovnom prijevodu znači liječenjem tumora potaknuta aritmija. Takav oblik aritmije dijeli se na primarnu, koja je uzrokovana direktnim utjecajem određenog lijeka na molekularne procese u srcu te sekundarnu, koja je češća, a nastaje kao posljedica ishemije, upale srčanog mišića ili radioterapije (7). Prilikom otkrivanja aritmije povezane s onkološkom terapijom, nailazimo na nekoliko problema. Često pacijenti i prije samog početka terapije imaju neotkrivenu aritmiju. Također, onkološki pacijenti ponekad dobivaju i nekoliko oblika terapije pa je teško razlučiti koji je odgovoran za novonastalu aritmiju (7). Osim aritmija, jedna od češćih nuspojava sustavne onkološke terapije je i produljenje QTc intervala i abnormalnosti provođenja. Radovi pokazuju da je uzrok navedenom utjecaj terapije na hERG gen koji je odgovoran za stvaranje alfa podjedinice kalijevih kanala. (8). Važnost analize QTc intervala jest ta da je on dobar prediktor mnogo opasnijeg,

životno ugrožavajućeg stanja, a to su *torsade de pointes*. Uz navedeno, zabilježene su promjene ST segmenta, P i T vala te voltaže QRS kompleksa. (7)

U priloženoj tablici razvrstani su sustavni onkološki terapeutici prema njihovom mehanizmu djelovanja, a u poglavljima koja slijede detaljnije će biti riječ o promjenama koje uzrokuju u EKG-u.

*Tablica 1 Podjela sustavne onkološke terapije po razredima
Prilagođeno prema Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB (7)*

Razred	Popis lijekova
Citotoksična kemoterapija	
Antraciklini	Daunorubicin, doksorubicin, epirubicin, idarubicin, aklarubicin, mitoksantron
Alkilirajući citostatici	Ciklofosamid, busulfan, ifosfamid, melphalan
Antimetaboliti	Capecitabine, clofarabine, cytarabine, fludarabine, 5-fluorouracil, gemcitabine, pentostatin, metotreksat
Antimikrotubulni lijekovi	Docetaksel, paclitaksel, vinblastine, vincristine
Inhibitori histonske deacetilaze	Panobinostat, romidepsin, vorinostat
Spojevi platine	Karboplatin, cisplatin, oksaliplatin
Molekularna ciljana terapija	
Inhibitori proteasoma	Bortezomib, carfilzomib
HER2 inhibitori	Lapatinib, pertuzumab, trastuzumab
Inhibitori tirozin kinaze	Alectinib, ceritinib, crizotinib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, ponatinib
Inhibitori VEGF signalnog puta	Aksitinib, cabozantinib, lenvatinib, sorafenib, pazopanib, regorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib
Ostala monoklonalna protutijela	Alemtuzumab, cetuksimab, necitumumab, rituksimab
Imunološka terapija	Lenalidomid, talidomid, interleukin - 2
Hormonska terapija	Tamoksifen, flutamid, anastrozol

3.1. Antraciklini

Antraciklini, kao jedan od najranijih oblika kemoterapije, odnosno sustavnog onkološkog liječenja, najčešće se primjenjuju u liječenju akutne leukemije, limfoma, tumora dojke te dječjih solidnih tumora (7). Analizirajući odobrenje FDA za lijek doksorubicin (9), koji spada među najpoznatije antracikline, vidljive su brojne kardiotoksične nuspojave. Kardiotoksičnost doksorubicina može se podijeliti na onu ranu te na kasnu. Rana kardiotoksičnost sastoji se od sinusnih tahikardija i promjena u EKG-u kao što su nespecifične promjene ST segmenta. Također, u raznim prikazima navedene su ventrikularne tahiaritmije, bradikardije, ali i atrioventrikularni blok te blokovi grana. Kasna ili odgođena kardiotoksičnost najčešće se javlja 2 do 3 mjeseca nakon završetka terapije. Ona se manifestira smanjenom ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula, ali i znakovima kroničnog srčanog zatajenja kao što su tahikardija, dispneja, plućni edem, kardiomegalija, hepatomegalija itd. Vjerojatnost razvoja oštećenja funkcije miokarda kreće se od 1 do 20 %, ovisno o dozi doksorubicina i kombinacijama s drugim lijekovima, ali bitno je naglasiti da vjerojatnost razvoja kardiotoksičnosti značajno raste pri primijenjenim dozama većim od 400 mg/m². Kao najbolji oblik redovite kontrole eventualnih promjena preporuča se radionuklidna angiografija ili ehokardiografija, a kao najosjetljivija metoda za otkrivanje kardiomiopatije navodi se biopsija endomiokarda. Navedene metode su bolje od EKG-a, ali često nisu dostupne ili je njihova primjena otežana. Iako EKG nije dovoljno specifičan i osjetljiv, na njemu se ipak mogu zapaziti promjene kao što su gore navedene disritmije, smanjena voltaža QRS kompleksa ili produljenje trajanja sistole. Jedno od istraživanja provedenih na 29 pacijenata pokazalo je da je njih 19 (65.5 %) razvilo različit oblik aritmije za vrijeme prvog ciklusa terapije doxorubicinom, a 18 (62,1 %) pacijenata je imalo aritmije i po završetku terapije (10).

3.2. Alkilirajući citostatici

Najčešće primjenjivani alkilirajući citostatik jest ciklofosamid. Indikacije za njegovu upotrebu su rak dojke, jajnika, zatim leukemije, limfomi te mikrocelularni rak pluća. Osim u malignim bolestima, može se koristiti i u pacijenata s reumatoidnim artritisom, eritematoznim lupusom te kod multiple skleroze. Neke od nuspojava koje uzrokuje su alopecija, mijelosupresija, kardiotoksičnost te hemoragijski cistitis (11,12).

Grupa autora došla je do zaključka da je kardiotoksičnost ciklofosamida povezana s primijenjenom količinom. Tako pri dozama od 170 - 180 mg/kg intravenski primijenjenog ciklofosamida u 7-28 % pacijenata je učinak bio kardiotoksičan, a mortalitet je bio između 11 i 43 % (13). Druga pak studija proučavala je zajednički utjecaj ciklofosamida (120 mg/kg) te zračenja cijelog tijela (10 - 12Gy) koji su prethodili transplantaciji koštane srži. Od 45 pacijenata, 15 ih je razvilo promjene ST segmenta i T vala i/ili aritmije. Također, četvorica od tih petnaest razvilo je kongestivno zatajenje srca. Među aritmijama bile su prisutne ventrikularne ekstrasistole, paroksizmalna fibrilacija atrijske, supraventrikularna tahikardija te QTc prolongacija s ventrikularnom tahiaritmijom. Uz to u 12 pacijenata zabilježen je i pad voltaže QRS kompleksa (14).

3.3. Antimetaboliti

Antimetaboliti svoj učinak ostvaruju kao lažni supstrat za biokemijske reakcije. Djeluju na način da inhibiraju enzime uključene u sintezu nukleinskih kiselina ili prouzročuju pogrešno kodiranje nakon što postanu dio nukleinske kiseline. Dva najpoznatija predstavnika antimetabolita su metotreksat i 5-fluorouracil. Indikacije za korištenje metotreksata su rak dojke, mokraćnog mjehura, leukemija te rak pojedinih dijelova probavnog sustava. Osim navedenoga, koristi se u raznim bolestima autoimunog porijekla. S druge strane 5-fluorouracil ima i mnogo širu primjenu u onkološkim bolestima. On se koristi u liječenju raka dojke, jednjaka, želuca, gušterače, anusa, kolona i rektuma, raka glave i vrata te bazocelularnog raka kože (12).

Skupina autora je u studiji proučavala učinak 5-fluorouracila na 520 pacijenata. U onih pacijenata koji su primijetili srčane simptome terapija je odmah prekinuta te je obavljen EKG i napravljena je analiza srčanih enzima iz seruma. Ukupno 20 (3,8 %) pacijenata razvilo je simptome i/ili promjene na EKG-u zbog 5-fluorouracila. Viša učestalost kardiotoksičnosti bila je u pacijenata koji su u kontinuitetu primali infuziju 5-fluorouracila. U 7 osoba od tih 20 bio je vidljiv infarkt miokarda, 6 ih je razvilo ishemiju, 4 je imalo koronarni vazospazam, a u 3 osobe su pronađeni poremećaji provođenja (15). Osim navedenih promjena, često vidljive promjene u EKG-u bile su produljenje P-vala, smanjena voltaža QRS kompleksa te produljenje QTc-a (7).

Učinak metotreksata na kardiovaskularni sustav često je puta pogrešno protumačen, a osobito kada se koristi kao lijek u autoimunim bolestima. Klinička istraživanja su pokazala da smanjuje progresiju ateroskleroze, korigirajući razine HDL kolesterola te smanjuje ukupni rizik kardiovaskularnih događaja (16).

3.4. Antimikrotubulni lijekovi

Antimikrotubulni lijekovi mogu se još nazvati i inhibitorima mitoze. Mehanizam njihovog djelovanja je taj da destabiliziraju i onemogućavaju stvaranje mikrotubula, koji su sastavni dio diobenog vretena. Najpoznatiji predstavnici su paklitaksel i vinkristin. Vinkristin se primjenjuje kod limfoma, multiplog mijeloma, te u tumorima dječje dobi kao što su rabdomiosarkom, neuroblastom, Ewingov sarkom te Wilmsov tumor, a paklitaksel svoju primjenu ima kod oboljelih od tumora dojke, jajnika, pluća te vrata maternice (17).

Grupa autora provodila je istraživanje na stotinjak Afroamerikanaca, od kojih je 90 primalo paklitaksel kao sekundarnu liniju kemoterapije, a 10 pacijenata kao jedini lijek. Primijenjene doze kretale su se od 75 do 200 mg/m² i pacijenti su ih dobivali svakih 1 do 3 tjedna. Zapisi EKG-a pokazali su da je 26 % pacijenata razvilo sinusnu tahikardiju, 13 % nespecifične promjene T vala, 7 % blok lijeve ili desne grane, 6 % infarkt miokarda te 4 % produljenje QT intervala (18). Drugo istraživanje provedeno je na 47 pacijenata s epitelnim tumorom jajnika. Svaka 22 dana dobivali su doze od 110 do 250 mg/m² kao 24 satnu infuziju Taxola (paklitaksela). Najčešća kardiološka nuspojava koju je razvilo 29 % pacijenata bila je sinusa bradikardija.

Za vinkristin mogu se pronaći prikazi slučajeva u kojima je izazvao koronarni spazam odmah po iniciranju terapije. Pacijent je imao tipičnu bol u prsima te ST elevaciju zabilježenu u inferiornoj regiji (19). Uz navedeno postoje radovi koji prikazuju pacijenta s limfosarkomom koji je razvio akutni infarkt miokarda odmah nakon injekcije druge doze vinkristina (20).

3.5. Inhibitori histonske deacetilaze

Inhibitori histon deacetilaze predstavljaju raznoliku skupinu prirodnih i sintetskih spojeva. Neki od njih inhibiraju sve histonske deacetilaze, a neki su selektivni. Mehanizam djelovanja još uvijek nije potpuno razjašnjen, ali klinički su validirani kod pacijenata s hematološkim bolestima kao što je kutani T-stanični limfom ili multipli mijelom. Učinkovitost im je puno niža ukoliko se koriste kao monoterapija za solidne tumore (21, 22).

Panobinostat, jedan je od predstavnika inhibitora histonske deacetilaze koji se najčešće koristi za liječenje multiplog mijeloma (7). U jednom od radova, proučavao se njegov učinak u pacijenata s tumorom prostate, rezistentnog na kastraciju. Panobinostat se davao intravenski u dozi 20 mg/m², prvog i osmog dana ciklusa koji je trajao 21 dan. Istraživanje se provodilo na 35 pacijenata, a najčešće nuspojave bile su umor (62,9 %), mučnina (51,4 %), trombocitopenija (45,7 %), smanjen apetit (37,1%). U usporedbi s nabrojanim najčešćim i opće poznatim nuspojavama, najčešća promjena na EKG-u bilo je produljenje QTc segmenta. U 31,4 % pacijenata produljenje QTc segmenta u odnosu na početnu vrijednost prije primjene terapije je bilo između 30 i 60 ms, a u 5,7 % pacijenata i veće od 60 ms. Osim toga, u EKG-u primijećene su promjene T vala koje su od zaobljenog vala više težile ravnijoj liniji, obrnuti i bifazični te depresija ST segmenta.

Romidepsin, također kao jedan od predstavnika inhibitora histonske deacetilaze koristi se u liječenju kutanog T-staničnog limfoma. Pri njegovom korištenju zabilježene su nešto blaže promjene QTc intervala te supraventrikulane aritmije. Ono što potencijalno zabrinjava jest pojava iznenadne srčane smrti u pojedinim pacijenata koji su primali romidepsin (7).

3.6.Spojevi platine

Kao što sam naziv ove skupine kaže, vrlo važan segment onkološke terapije je i platina. Spojevi platine jedan su od najupotrebljivanijih lijekova u onkološkom liječenju. Iako točan mehanizam djelovanja nije poznat, pretpostavlja se da citotoksični učinak ostvaruju na način sličan alkilirajućim lijekovima. Najpoznatiji predstavnici su cisplatin i karboplatin, a svoju primjenu imaju u pacijenata s raznim solidnim tumorima, kao što su karcinom jednjaka i želudca, karcinomi glave i vrata, tumori malih i nemalih stanica pluća te tumore genitourinarnog sustava (17). Jedna od prednosti primjene cisplatina je ta što se može koristiti sustavno, ali i lokalno. Lokalno se može koristiti primjenom u razne šupljine kao što je recimo perikard (7).

Cisplatin, iako je jedan od najčešće upotrebljivanih kemoterapeutika protiv raznih oblika tumora, ima dvije vrlo značajne mane, a to su renalna i kardijalna toksičnost (23). Pretpostavlja se da cisplatin na neki način nadjača staničnu antioksidativnu obranu, uzrokujući tako oksidativni stres te oštećenje stanica. Kardiotoksičnost potaknuta cisplatinom uočena je kao sljedeće promjene: ventrikularna aritmija, supraventrikularna tahikardija i fibrilacija atriya. Uz navedeno, uočene su i pojave miokarditisa, perikarditisa i angine povezane s primjenom cisplatina (23). U studiji koja je proučavala primjenu cisplatina intraperikardijalno pokazalo se da 12 do 18,8 % pacijenata razvije fibrilaciju atriya. Učestalost je i veća ukoliko se cisplatin primjeni u abdominalnu ili pleuralnu šupljinu u pacijenata kojima je planirana pleurektomija (24).

3.7. Molekularna ciljana terapija

Jedno od važnijih dostignuća moderne medicine zasigurno je otkriće molekularne ciljanje terapije koja se još naziva i biološkom, to jest terapijom pametnim lijekovima. Njena glavna prednost je ciljano uništavanje tumorskih stanica te izbjegavanje negativnog utjecaja na ostale stanice koje su zdrave. Zbog navedenog, primjena pametnih lijekova nije povezana s klasičnim nuspojavama kemoterapije, kao što je gubitak kose, mučnina, povraćanje i leukopenija (25). Iako su možda klasične nuspojave u određenoj mjeri izostale, one kardiološke ipak su prisutne.

Jedna od primjenjivanih skupina pametnih lijekova su inhibitori tirozin kinaze. Pripadnik te skupine je i lijek alectinib koji je odobren za korištenje u karcinomu ne malih stanica pluća. Skupina autora istraživala je njegov utjecaj na elektrofiziološke parametre (26). Rezultati su pokazali da nije bilo značajnih promjena QTc segmenta, koje su inače odlika jednog dijela inhibitora tirozin kinaze. Jedina značajnija promjena u EKG-u bila je smanjenje frekvencije koje je iznosilo između 11 i 13 otkucaja u minuti. Među ostalim lijekovima te skupine primijećen je još povećan rizik nastanka aritmija, najčešće fibrilacije atrijske (27).

Također jedna od češće korištenih skupina pametnih lijekova su inhibitori VEGF signalnog puta, koji ima važnu ulogu u angiogenezi tumorskoga rasta i metastaza. Primjenjuju se u širokom spektru tumorskih bolesti kao što su tumori bubrega, gastrointestinalni tumori, neuroendokrini tumori gušterače, hepatocelularni karcinom itd. (7). Provedena klinička istraživanja dovela su do odobrenja bevacizumaba, monoklalnog anti-VEGF protutijela, zajedno s ostalim kemoterapeutičima kao prve linije u liječenju metastaziranog kolorektalnog karcinoma (28). Neke od zabilježenih nuspojava korištenja takve kombinacije lijekova su hipertenzija, albuminurija trećeg

stupnja, tromboza i kardiotoksičnost. Kardiotoksičnost je najteži oblik nuspojava, ali na sreću i najrjeđi. U prikazu slučaja 62-godišnje pacijentice s kolorektalnim karcinomom nakon više od 20 mjeseci primanja kombinirane terapije bevacizumaba i kemoterapeutika, karcinom je stabiliziran, ali pacijentica je razvila kardiotoksične promjene koje su uključivale hipertenziju 3. stupnja, trikuspidalnu regurgitaciju, pulmonalnu hipertenziju, dijastoličku disfunkciju lijevog ventrikula te perikardijalnu efuziju (29). U jednom drugom radu promatrana su dva pacijenta koja su primala bevacizumab zbog metastatskog tumora. Odmah po primjeni bevacizumaba razvili su ST elevaciju, povišili su im se srčani markeri te im je potom napravljena srčana kateterizacija. Na temelju kliničke slike i nalaza dijagnostičkih pretraga, zaključeno je da je posrijedi bila takotsubo kardiomiopatija (30). Među specifikacijama lijeka Avastin (bevacizumab) tvrtke Genentech, Inc. (31) navedeno je da je mogućnost nastanka arterijskog tromboembolijskog događaja poput moždanog udara, prolazne ishemične atake, infarkta miokarda te angine 2 do 3 puta veća kada se kemoterapija primjenjuje zajedno s bevacizumabom, u odnosu kada se kemoterapija primjenjuje samostalno.

3.8. Imunološka terapija

Glavni ciljevi imunološke terapije su obnoviti, stimulirati i na neki način pojačati imunološku funkciju koju ljudski organizam ima. Temelj razvoja imunoterapije je spoznaja postojanja tumorskih antigena koji nisu prisutni u stanicama normalnog tkiva, a pobuđuju odgovor domaćina. Tumorski se antigeni mogu podijeliti s obzirom na specifičnost i podrijetlo. Pa tako postoje antigeni specifični za jedan tumor, specifični za više tumora istog porijekla, antigeni prisutni i na normalnim stanicama istog histološkog porijekla te virusni antigeni. S obzirom na primjenu razlikujemo monoklonalna protutijela, infuziju donorskih limfocita, ne-mijeloablativnu transplantaciju, terapiju cjepivom te stimulaciju stanica citokinima. Neke od zabilježenih nuspojava su groznica, glavobolja, pad krvnog tlaka, umor, nepravilni otkucaji srca, bolovi u prsima, GVHD reakcija itd. (32).

Jedan od primjera korištenja imunološke terapije je lijek talidomid koji se koristi u liječenju multiplog mijeloma. Češće nuspojave koje izaziva su sinusna bradikardija u 26 do 53 % pacijenata (33), a nešto češća pojava zabilježena EKG-om je i fibrilacija atrijska (34). Interleukin 2 također se primjenjuje kao lijek u imunološkoj terapiji. U istraživanju provedenom na 16 pacijenata s metastaziranim melanomom primijenjena je kombinacija visokih doza interleukina 2 i alfa interferona. Unatoč konstantnom nadzoru srčanih funkcija, čak 7 pacijenata pretrpjelo je ozljedu miokarda. Od toga jedan je doživio akutni infarkt miokarda, kardiomiopatija se razvila u četvorice, asimptomatske promjene EKG-a u jedne osobe, a jedna je preminula zbog akutnog srčanog zastoja. Zaključeno je da se IL-2 i alfa-IFN ne smiju koristiti u visokim dozama zbog životno ugrožavajućeg oštećenja srca (35).

3.9. Hormonska terapija

Hormonska terapija, kao jedna od najstarije primijenjenih, ima svoje pozitivne i negativne strane. Njene prednosti su selektivnost, dobra učinkovitost i prihvatljiva cijena, negativna strana je ograničena primjena na tumore ovisne o hormonima te otpornost koju s vremenom mogu steći. Zbog navedenog, svaka iduća terapija ima sve slabiji odgovor (36).

Tamoksifen, najstariji je i najpropisivaniji selektivni modulator estrogenskih receptora. Od strane FDA odobren je za liječenje žena i muškaraca s dijagnosticiranim ranim stadijem tumora dojke, s pozitivnim hormonskim receptorima. Također se koristi u uznapredovalom ili metastaziranom stadiju nekog drugog tumora s pozitivnim hormonskim receptorima (37). Istraživanje grupe autora je pokazalo da od 414 pacijenata s tumorom dojke, koji su liječeni tamoksifenom, njih 49 (13 %) je razvilo promjene T vala ili ST segmenta (depresija ili elevacija). Uz pomoć multivarijantne analize, dobili su signifikantan rezultat da su ireverzibilne promjene nastale tijekom adjuvantne hormonske terapije povezane s hipertenzijom, odnosno terapijskim zbrinjavanjem iste (38). U preglednom radu koji je analizirao literaturu vezanu za produljenje QT segmenta, autori su zaključili da postoji mali rizik produljenja i ako se tamoksifen primjenjuje s lijekovima koji također mogu izazvati produljenje QT intervala, osobito ako se primjenjuje u dozi od 20 mg dnevno (39).

4. Zaključak

Kao što je navedeno u samom uvodu, cilj ovog diplomskog rada bio je povezati sustavnu onkološku terapiju s promjenama u EKG-u. Analizirani su radovi o primjeni predstavnika pojedinih skupina lijekova. Iako su se mehanizmi djelovanja skupina razlikovali, kardiološke nuspojave bile su više-manje slične te ovisne o dozi primijenjenog lijeka. Zabilježeni kardiotoksični učinci najčešći su bili u skupini alkilirajućih citostatika, antraciklina i spojeva platine dok su lijekovi iz skupine pametnih lijekova imali najmanje kardiotoksičnih učinaka.

Gotovo najčešća kardiološka nuspojava, prisutna u skoro svim skupinama bila je CTIA (*cancer treatment-induced arrhythmia*). Uz poremećaje ritma, vrlo česta pojava primijećena u gotovo svih onkoloških lijekova je i produljenje QT intervala. S obzirom da njegova vrijednost ovisi o frekvenciji pulsa, korišten je QTc, to jest korigirani QT interval prilagođen frekvenciji od 60 otkucaja u minuti. Opasnost produljenog QT intervala jest ta što je on rizičan čimbenik za razvoj doduše rijetke, ali potencijalno veoma fatalne aritmije – *torsade de pointes*. Uzrok aritmije je preuranjena kontrakcija ventrikula do koje dolazi za vrijeme repolarizacije, a poznata je i kao R na T fenomen. Kod nekih lijekova bile su prisutne i promjene ST segmenta, razni oblici P i T vala te smanjenje voltaže QRS kompleksa.

Zbog svega navedenog, važno je biti u kontaktu s pacijentom koji prima terapiju i po pojavi bilo kakvih kardioloških simptoma pravovremeno prekinuti istu te učiniti dijagnostičku obradu kako bi se mogućnost ireverzibilnog oštećenja srca svela na minimum.

5.Zahvale

Na samom kraju diplomskog rada htio bih se zahvaliti mentorici prof.dr.sc. Diani Delić Brkljačić na pruženoj podršci i pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Također bih se želio zahvaliti svojoj obitelji, djevojci Anna Mariji, kolegicama i kolegama na pruženom pomoći, pažnji, strpljenju, ljubavi i prijateljstvu. Bez vas, ovaj prelijepi šestogodišnji put definitivno ne bi bio isti, bio bi kud i kamo teži, a pitanje bi li uopće imao smisao.

6.Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 42, Zagreb, 2020
2. Ćorić T, Erceg M, Miler Knežević A, Ćukelj P. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti. Izveštće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2017. godini. Zagreb, 2018. [Internet] Hrvatski zavod za javno zdravstvo;2018 [pristupljeno 14.6.2020.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Bilten__Umrl-_2017-2.pdf
3. World Health Organization [Internet]. About cardiovascular diseases [pristupljeno 08.06.2020.]. Dostupno na: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/
4. O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock R, Vermorken JB, Huang SH i sur., ur. Manual of clinical oncology. 9.izd.West Sussex: UICC and John Wiley & Sons, Ltd;2015.
5. Platforma Onkologija.hr [Internet]. Vrste hormonske terapije [pristupljeno 10.6.2020.]. Dostupno na : <http://www.onkologija.hr/hormonska-terapija/vrste-hormonske-terapije/>
6. Livingston RB, Carter SK. Daunomycin (NSC-82151).In: Chemotherapy Fact Sheet. Bethesda, MD: Program Analysis Branch. Chemotherapy, National Cancer Institute; 1970:12–13.
7. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10(8):e005443. doi:10.1161/CIRCEP.117.005443

8. Bagnes C, Panchuk PN, Recondo G. Antineoplastic chemotherapy induced QTc prolongation. *Curr Drug Saf.* 2010; 5:93–96. doi: 10.2174/157488610789869111
9. FDA [Internet]. Doxorubicin. FDA package insert. [pristupljeno 10.6.2020.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/062921s022lbl.pdf
10. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J.* 2007;100(3):262-265. doi:10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe
11. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci.* 2019;218:112-131. doi:10.1016/j.lfs.2018.12.018
12. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija.* Medicinska naklada: Zagreb; 2013.
13. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci.* 2019;218:112-131. doi:10.1016/j.lfs.2018.12.018
14. Kupari M, Volin L, Suokas A, Timonen T, Hekali P, Ruutu T. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant.* 1990;5(2):91-98.
15. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity is a rare, dose and schedule-dependent adverse event: a prospective study. *J BUON.* 2005;10(2):205-211.

16. Bălănescu AR, Bojincă VC, Bojincă M, Donisan T, Bălănescu SM.
Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1024-1029. doi:10.3892/etm.2018.6992
17. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.*
Jedanaesto izdanje. Medicinska naklada: Zagreb; 2011.
18. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, Dawkins F. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977-981.
19. Gros R, Hugon V, Thouret JM, Peigne V. Coronary Spasm after an Injection of Vincristine. *Chemotherapy.* 2017;62(3):169-171. doi:10.1159/000455224
20. Mandel EM, Lewinski U, Djaldetti M. Vincristine-induced myocardial infarction. *Cancer.* 1975;36(6):1979-1982. doi:10.1002/cncr.2820360908
21. Morić S. Utjecaj strukturnih značajki antitumorskih inhibitora histon deacetilaza (HDACi) na njihovu toksičnost - QSAR istraživanja. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2019
22. Kim HJ, Bae SC. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action and clinical trials as anti-cancer drugs. *Am J Transl Res.*, 2011, 3(2):166-179
23. Dugbartey GJ, Peppone LJ, de Graaf IA. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. *Toxicology.* 2016;371:58-66. doi:10.1016/j.tox.2016.10.001
24. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):453-458. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.07.055

25. Platforma Onkologija.hr [Internet]. Ciljano biološko liječenje [pristupljeno 10.6.2020.]. Dostupno na : <http://www.onkologija.hr/ciljana-bioloska-terapija/>
26. Morcos PN, Bogman K, Hubeaux S, et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(3):559-568. doi:10.1007/s00280-017-3253-5
27. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128(1):138-140. doi:10.1182/blood-2016-05-712828
28. Cardones AR, Banez LL. VEGF inhibitors in cancer therapy. *Curr Pharm Des.* 2006;12(3):387-394. doi:10.2174/138161206775201910
29. Chen J, Du F, Hu B, et al. Severe Cardiotoxicity in a Patient with Colorectal Cancer Treated with Bevacizumab. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4557-4561. doi:10.21873/anticancerres.11853
30. Okada Y, Okura Y, Takii Y. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2010;37(7):1405-1408.
31. Genentech, Inc. 2008. [Internet] Bevacizumab Prescribing Information. [pristupljeno 12.06.2020.]. Dostupno na: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastin-prescribing.pdf>
32. Platforma Onkologija.hr [Internet]. Ciljano biološko liječenje [pristupljeno 10.6.2020.]. Dostupno na : <http://www.onkologija.hr/imunoterapija/nuspojave-imunoterapije/>
33. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Geyer SM, Iturria N, Kumar S, Lust JA, Kyle RA, Greipp PR, Witzig TE. Thalidomide as

- initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia*. 2003; 17:775–779. doi: 10.1038/sj.leu.2402866.
34. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, i sur. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2171–2177. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1853.
35. Kruit WH, Punt KJ, Goey SH, et al. Cardiotoxicity as a dose-limiting factor in a schedule of high dose bolus therapy with interleukin-2 and alpha-interferon. An unexpectedly frequent complication. *Cancer*. 1994;74(10):2850-2856. doi:10.1002/1097-0142(19941115)74:10<2850::aid-cncr2820741018>3.0.co;2-t
36. Platforma Onkologija.hr [Internet]. Ciljano biološko liječenje [pristupljeno 10.6.2020.]. Dostupno na : <http://www.onkologija.hr/hormonska-terapija/>
37. Breastcancer.org [Internet]. Tamoxifen (Brand Names: Nolvadex, Soltamox). [pristupljeno 12.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.breastcancer.org/treatment/hormonal/serms/tamoxifen>
38. Elme A, Saarto T, Tötterman KJ, et al. Electrocardiography changes during adjuvant breast cancer therapy: incidence and risk factors. *Anticancer Res*. 2013;33(11):4933-4939.
39. Fung K, Imeson J, Cusano F. The clinical significance of QT prolongation associated with tamoxifen: A review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(7):525-530. doi:10.1177/1078155217720006

7. Životopis

Rođen sam 6. rujna 1995. godine u Rijeci. Djetinjstvo sam proveo u Malinskoj na otoku Krku, a ondje sam pohađao Osnovnu školu Fran Krsto Frankopan te Osnovnu glazbenu školu Mirković. Po završetku osnovne škole upisao sam Srednju školu Hrvatski kralj Zvonimir u Krku. Za vrijeme srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam na brojnim natjecanjima iz matematike, fizike i povijesti. U slobodno vrijeme trenirao sam nogomet u Nogometnom klubu Krk te šah u Šahovskom klubu Goranka. Srednju školu završio sam 2014. godine kao učenik generacije, a iste godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od 2015. godine bio sam demonstrator na katedri za Fiziku i biofiziku. Dvije sam godine bio aktivan član Studentske sekcije za kardiologiju, a akademske godine 2017./2018. i njezin voditelj pod mentorstvom akademika Davora Miličića. Zahvaljujući radu Sekcije unutar velike humanitarne akcije „Medicinari velikog srca“ nagrađen sam Rektorovom nagradom u akademskoj 2017./2018. godini. Iste akademske godine odlučio sam upisati Ekonomski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, smjer Poslovna ekonomija. 2019./2020. godine nagrađen sam Dekanovom nagradom Ekonomskog fakulteta u Zagrebu za izvrsnost.

Aktivno se služim engleskim, a pasivno njemačkim i talijanskim jezikom.