

# Kardiološke nuspojave kod biološkog liječenja tumora

---

Vukelić, Ivan

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:105:167819>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Vukelić**

**Kardiološke nuspojave kod biološkog liječenja tumora**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Vukelić**

**Kardiološke nuspojave kod biološkog liječenja tumora**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na 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 OBJAŠNENJE KORIŠTENIH KRATICA

**DNK** – deoksiribunukleinska kiselina

**HER2** – eng. Human Epidermal Growth Factor *Receptor 2* – Receptor za humani faktor rasta tip 2

**SZO (WHO)** – Svjetska zdravstvena organizacija

**i.v.** – intravenski

**s.c.** – subkutano

**HER2/neuR** - Receptor za humani faktor rasta tip 2 i neuregulin

**EFLV** – Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (ventrikula) (%)

**ROS** – eng. *Reactive Oxygen Species* – slobodni kisikovi radikali

**eNOS** – endotelna sintaza dušikovog oksida

**NO** – dušikov oksid

**ANG II** – angiotenzin II

**NADPH** – nikotinamid-dinukleotidfosfat-dehidrogenaza

**ACE-I** – inhibitor konvertaze angiotenzina

**CREC** – eng. *Cardiac Review and Evaluation Committee*

**MUGA** – eng. *Multigated Acquisition* – ekvilibrijska radionuklidna ventrikulografija

**pro-BNP** – eng. *proBrain Natriuremic Peptide* – pro-moždani natrijuretski peptid

**MR** – magnetska rezonancija

**AACR** – eng. *American Association for Cancer Research*

**VEGF-A** – eng. *Vascular Endothelial Growth Factor A* – vaskularni endotelni faktor rasta tipa A

**PAI 1** - eng. *Plasminogen-activator Inhibitor 1* – inhibitor plasminogeneskog aktivatora tip 1

**ESMO** – eng. *European Society for Medical Oncology*

**ATP** – adenzin-trifosfat

**EGF** – eng. *Epidermal Growth Factor* – epidermalni faktor rasta

**EGFR** – eng. *Epidermal Growth Factor Receptor* – receptor za epidermalni faktor rasta

**PDGF** – eng. *Platelet-derived Growth Factor* – receptor faktora rasta izvedenih iz trombocita

**RAF** – eng. *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*

**mRNA** – eng. *Messenger-RNA* – glasnička ribonukleinska kiselina (RNK)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

|  |    |
|--|----|
| 1.UVOD.....                                | 1  |
| 2.MODALITETI PROTUTUMORSKOG LIJEČENJA..... | 2  |
| 3.BIOLOŠKO LIJEČENJE TUMORA.....           | 4  |
| 3.1.TRASTUZUMAB.....                       | 6  |
| 3.2.BEVACIZUMAB.....                       | 13 |
| 3.3.INHIBITORI TIROZIN-KINAZE.....         | 18 |
| 3.3.1.LAPATINIB.....                       | 19 |
| 3.3.2.SORAFENIB.....                       | 20 |
| 3.3.3.SUNITINIB.....                       | 21 |
| 4.ZAKLJUČAK.....                           | 23 |
| 5.LITERATURA.....                          | 24 |
| ZAHVALA.....                               | 32 |
| ŽIVOTOPIS.....                             | 33 |

## SAŽETAK

### KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE KOD BIOLOŠKOG LIJEČENJA TUMORA

Autor: Ivan Vukelić

Razvojem medicinske znanosti došlo se do spoznaje da individualne razlike u ekspresiji određenih molekula među pacijentima s malignim bolestima istog organa uvelike utječu na prognozu bolesti. S ciljem individualizacije terapije, razvijen je cijeli niz bioloških lijekova koji se mogu kombinirati s drugim lijekovima ili zamijeniti druge protutumorske terapije i pridonijeti pozitivnom ishodu pacijenata. Budući da su biološki lijekovi usmjereni ka molekulama koje mogu biti izražene i u zdravim tkivima, uz biološku terapiju brojni su neželjeni događaji od kojih su izrazito važne kardiovaskularne nuspojave. Poznavanje tih nuspojava i strategija za njihovo smanjivanje ili otklanjanje osnova je za uspješnost biološke terapije i izbjegavanje prekidanja iste, a tako i vrijedan alat za poboljšanje kvalitete života i prognoze ishoda bolesti. Mnoge kardiovaskularne nuspojave su reverzibilne ako se rano detektiraju i liječe, te je zbog toga cjelovita strategija preventivnih i kurativnih metoda neophodna za optimalan ishod protutumorskog liječenja.

*Ključne riječi: biološka terapija, kardiološke nuspojave, kardiotsičnost, tumor*



## **SUMMARY**

### **CARDIOTOXICITY DUE TO BIOLOGICAL CANCER THERAPY**

Author: Ivan Vukelić

Medical scientific discoveries have paved the path for the new comprehension of the prognosis and outcome differences among the patients with the same tissue malignancies which express different molecules. In order to personalize the therapy and improve the outcomes, the scientific community has developed a number of biological (targeted) medications, used combined with other or instead of other anticancer therapies. Considering that the targeted molecules are sometimes present in healthy tissues, biological therapy is linked to numerous adverse effects, of which cardiotoxicity is of great importance. Acquiring knowledge and developing strategies in order to minimize or eliminate these adverse effects is fundamental for the efficacy of the biological therapy, making therapy interruption less common and thus improving the outcomes and life quality of patients. If detected and dealt with early on, most cardiotoxic effects are reversible, so the comprehensive strategy of preventive and curative methods is indispensable for the optimal result of anticancer treatment.

*Keywords: biological therapy, targeted therapy, cardiotoxicity, cancer*

# KARDIOLOŠKE NUSPOJAVE KOD BIOLOŠKOG LIJEČENJA TUMORA

*AUTOR: Ivan Vukelić*

## 1. UVOD

Razvojem medicine i drugih znanosti te napretkom tehnologije i postupnim pomakom zaposlenika iz grana primarnih i sekundarnih u uslužne djelatnosti dolazi do produženja životnog vijeka ljudi, a zbog toga u fokus javnozdravstvenih analiza i statistika dolaze kronične i maligne bolesti. Ta se pojava može objasniti većim kumulativnim učinkom kronične izloženosti čimbenicima rizika za razvoj pojedinih bolesti te degenerativnim promjenama kojima je zbog ograničene sposobnosti reparacije i regeneracije podložan ljudski organizam.

Najzastupljeniji uzrok smrti u razvijenim državama svijeta su kardiovaskularne bolesti i maligne bolesti, a fokus ovog članka bit će na promjenama kardiovaskularnog sustava uzrokovanim specifičnim liječenjem malignih bolesti (1).

Taj aspekt liječenja bio je dugo zanemarivan zbog slabe uspješnosti protutumorskog liječenja te se dugoročnim nuspojavama nije pridavala velika pozornost zbog relativno kratkog preživljenja bolesnika nakon postavljanja dijagnoze zloćudne bolesti. Međutim, moderna medicina je u mnogo polja uspjela smanjiti mortalitet od malignih bolesti, a u nekima čak i transformirati ih u kronične bolesti. Stoga se pitanje dugoročnih posljedica protutumorskog liječenja s razlogom postavlja.

Velikim brojem tzv. biološkim, ciljano proizvedenim i specifičnim lijekovima onkologija pokušava djelovati na najvažnije mehanizme kojima tumor ugrožava pacijenta, od lokalne ekspanzije do onemogućavanja stanične smrti. Većina molekula koje su genski promijenjene i time omogućavaju maligno ponašanje nalaze se i u nekim zdravim stanicama te je učinak lijekova na tumor vidljiv i inhibicijom nekih fizioloških funkcija.

Zbog toga važno je poznavati puteve vezane za ciljne molekule i njihovu važnost u fiziologiji ljudskog organizma kako bi se mogle predvidjeti, prevenirati i liječiti nuspojave koje nastaju njihovom inhibicijom.

S obzirom na to da su kardiovaskularne i maligne bolesti dva najčešća uzroka smrtnosti u razvijenim zemljama, izuzetno je bitna suradnja kardiologije i onkologije na području liječenja raka i nuspojava izazvanih onkološkom terapijom kako bi pacijenti izliječeni od maligne bolesti izbjegli obol ili smrt od kardiovaskularnih bolesti.

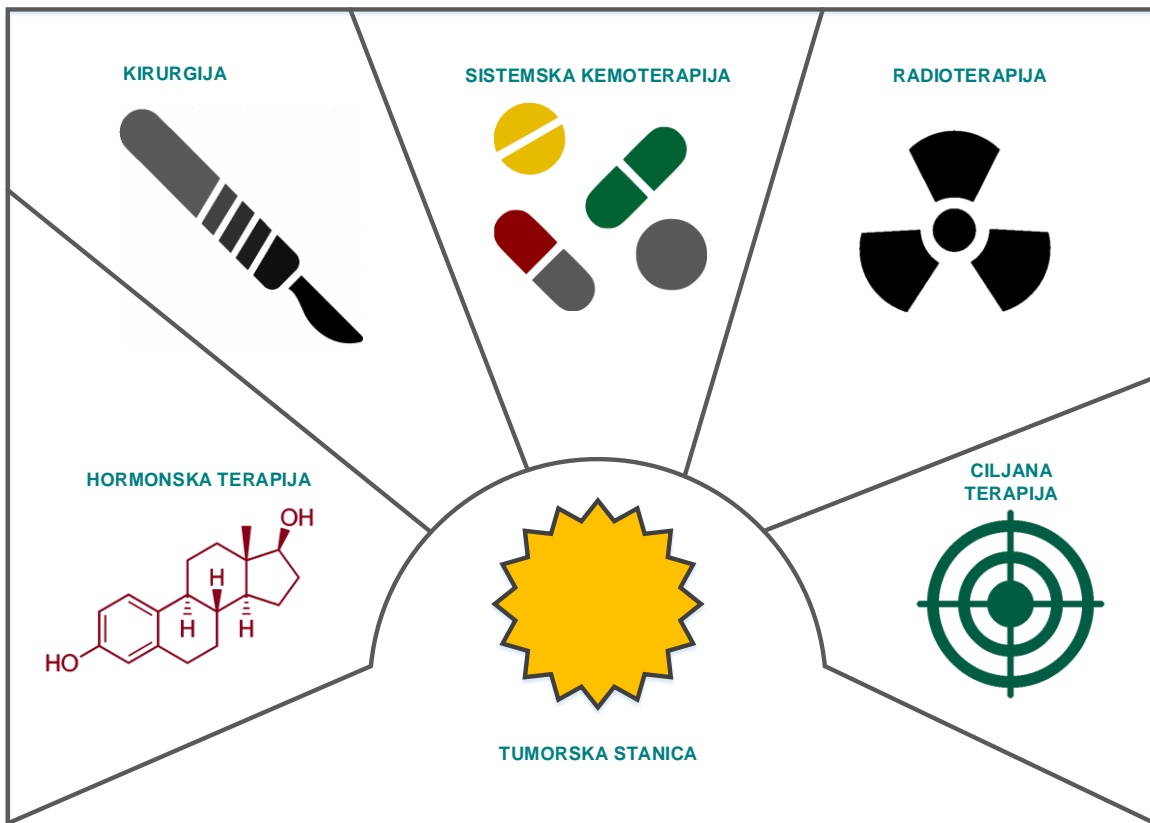
Ovaj rad sažet će najvažnije modalitete biološkog liječenja tumora i njihove reperkusije vezane za kardiovaskularno zdravlje. Fokusirat će se na načine otkrivanja, praćenja i liječenja nuspojava te pokušati razgraničiti utjecaj rizičnih čimbenika za kardiovaskularne bolesti od ijtrogeno izazvanih nuspojava biološkog liječenja.

## **2. MODALITETI PROTUTUMORSKOG LIJEČENJA**

Rak je kao patologija poznat još od antičkih vremena, pa je tako poznato da su se kroz povijest i modaliteti liječenja mijenjali. U početku liječništva, u antičkoj Grčkoj, liječenje raka baziralo se na teoriji o tjelesnim tekućinama te je uključivalo razne biljne pripravke (2). Uz to, rak je od davnina liječen kirurški, a nakon otkrića radioaktivnosti i radioterapijom. U moderno doba, zbog razvoja farmaceutske industrije i novih otkrića o ponašanju i karakteristikama tumora, razvija se sistemska terapija citostaticima – kemoterapija.

Kemoterapija, iako ima mnogo nuspojava i ograničenja, ima cilj izlječenja od onkološke bolesti te je jedan od najdirektnijih i najagresivnijih modaliteta liječenja tumora. Kemoterapeutici se danas najčešće daju u obliku kemoterapijskih protokola u kojima se daje više lijekova koji često djeluju na više načina te se često i kombiniraju s drugim modalitetima liječenja. Glavne skupine kemoterapeutika uključuju alkilirajuće lijekove (npr. ciklofosamid, ifosfamid, cisplatin, karboplatin i dr.), antimetabolite (npr. metotreksat, fluorouracil, citarabin i dr.), mitotičke lijekove (npr. paklitaksel, vinblastin, vinkristin i dr.), inhibitore topoizomeraze (npr. irinotekan, topotekan i dr.) te citotoksične antibiotike koji uključuju antracikline (npr. doksorubicin, epirubicin i dr.) te bleomicin.

Osim raznih kemoterapeutika razvijeni su i lijekovi za hormonalno, biološko i imunološko liječenje tumora te mnogi drugi oblici proizašli iz kombinacija prethodno spomenutih principa liječenja i nekih novih tehnologija (3).



SLIKA 1. Prikaz glavnih modaliteta protutumorskog liječenja: kirurškog, kemoterapijskog, radioterapijskog, hormonskog i ciljanog liječenja.

### 3. BIOLOŠKO LIJEČENJE TUMORA

Biološko liječenje u onkologiji podrazumijeva korištenje lijekova kojima se ciljano djeluje na određene molekule ili mehanizme u tkivu tumora kako bi se onemogućio njegov rast, napredak ili nastanak sekundarizama. Taj nam koncept omogućava individualiziranu terapiju svakog pacijenta sa specifičnim hiperekspimiranim markerima čime se omogućava bolje preživljenje i izbjegavaju sistemske nuspojave vezane za korištenje kemoterapije (4).

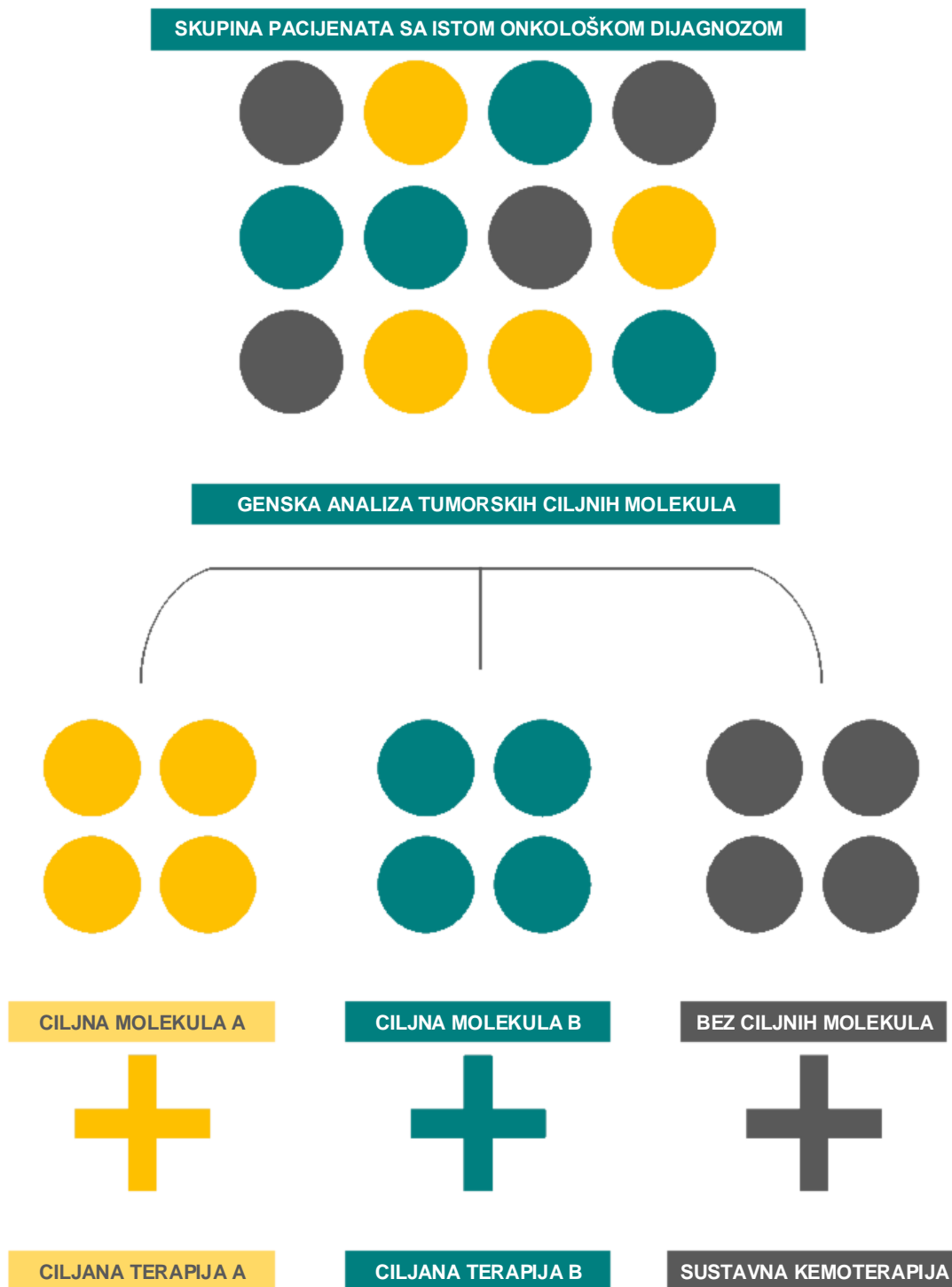
Ciljani lijekovi u onkologiji mogu se podijeliti na osnovi kemijske strukture na male molekule, koje uglavnom uključuju inhibitore tirozinskih kinaza koji većinom djeluju na više ciljnih molekula, i na monoklonska protutijela, koja su proizvedena rekombinantnom DNK tehnologijom te se specifično vežu za ciljne epitope na tumorskim molekulama (5).

Napretkom medicinske znanosti i proširivanjem saznanja o DNK molekulama i njihovoj funkciji, a motivirani razvojem rezistencije tumora na sistemsko liječenje i značajnim nuspojavama, znanstvenici su 80.-ih i 90.-ih godina 20.stoljeća počeli istraživati načine kako djelovati samo na promijenjene produkte mutirane sekvence DNK zaslužne za maligno ponašanje tumora (6). Prvi pokušaji ciljane terapije bili su usmjereni na Non-Hodgkinov limfom monoklonskim protutijelom AB89 koje je moglo selektivno djelovati na tumorske stanice i inducirati staničnu smrt, no nisu polučili značajnije rezultate (7).

Nakon prvotnog neuspjeha, znanost nije bila obeshrabrena te su u sljedećim desetljećima na tržište došli mnogi novi biološki lijekovi te u nekim indikacijama poboljšavajući podnošljivost liječenja, produžavajući očekivani životni vijek i individualizacijom terapije u potpunosti potisnuli sustavnu kemoterapiju u drugi plan.

Promjenom paradigme u liječenju promijenila se i paradigma u praćenju pacijenata nakon izlječenja te se sve više govori o nuspojavama do kojih dovode biološke terapije i načinima njihove prevencije i suzbijanja obola vezanih za terapiju.

Ovaj članak fokusirat će se na liječenje trastuzumabom, bevacizumabom i tirozinskim kinazama i na njihove kardiološke nuspojave.



SLIKA 2. Koncept klasificiranja i liječenja pacijenata biološkom, ciljanom, terapijom. U skupine ljudi sa jednakom dijagnozom postoje razlike u eksprimiranim molekulama u tumoru što utječe i na prognozu bolesti i na mogućnosti liječenja.

### 3.1. TRASTUZUMAB

Trastuzumab je monoklono protutijelo specifičnog epitopa koji se veže za HER2 receptor (eng. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) koji je pojačano ekspimiran u nekim vrstama karcinoma dojke te karcinoma želuca. (8,9) Odobren je za medicinsku upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama 1998. godine te je od onda u neprekidnoj upotrebi za određene indikacije i pacijente. Smatra se relativno sigurnim za korištenje s obzirom na ozbiljnost indikacija u kojima se koristi te je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) uvrstila trastuzumab na listu sigurnih i učinkovitih lijekova u 2019. godini (10). Razvijen je za primjenu intravenski (i.v.) ili subkutano (s.c.).

Karcinom dojke najčešći je karcinom u žena u svijetu te se njegov udio u ukupnoj incidenciji malignih oboljenja u žena procjenjuje između 25% i 33% (11,12) dok je karcinom želuca zastupljen u 3% oboljelih od malignih bolesti. Među svim karcinomima dojke, tipovi pojačane ekspresije HER2/neu protoonkogeni pojavljuju se u 25-30% slučajeva te sa sobom nose veći rizik za sekundarizme i lošiju prognozu (13). Vezanjem liganda na HER2/neu receptor (HER2/neuR) potiče kaskadu unutarstanične signalizacije koja za rezultat ima promociju stanične proliferacije i inhibiciju apoptoze, što je u slučaju prekomjerne ekspresije u tumorskim stanicama značajan faktor koji omogućuje širenje i preživljenje karcinoma (14).

Trastuzumab je lijek izbora u karcinoma dojke koji pojačano ekspimiraju HER2/neuR tumorski biljeg te su nepovoljni za kiruršku resekciju, a osim u monoterapiji, trastuzumab se često koristi i u kombinaciji s kemoterapeutcima kao što su antraciklini, što omogućava agresivniji pristup liječenju no povećava i rizik i izloženost neželjenim učincima.

Osnovne nuspojave trastuzumaba uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, podložnost infekcijama, kašalj, proljev, glavobolje te kožne reakcije, a u rjeđim slučajevima povezan je sa zatajivanjem srca, alergijskim reakcijama i plućnim bolestima (15).

Osnovna kardiološka nuspojava terapije trastuzumabom je asimptomatsko smanjenje ejijske frakcije lijeve klijetke (EFLV), koje kod dijela pacijenata može dovesti do simptomatskog kongestivnog zatajivanja srca koje je glavni uzrok trajnog prekida terapije trastuzumabom (16).

### 3.1.I. MEHANIZMI KARDIOTOKSIČNOSTI

Mehanizmom kojim trastuzumab uzrokuje privremene i trajne promjene na srcu bave se mnoge istraživačke skupine diljem svijeta te su dostupne mnoge studije, no do sada neupitni zaključak koji bi objasnio cjelokupno zbivanje koje dovodi do srčanih smetnji na molekularnoj razini nije u potpunosti razjašnjen (17). Čini se da do kardiotsičnosti nastaje uslijed direktne blokade HER2/neu putova unutar miocita koji su pojačano izraženi na dijelovima citoplazmatskog retikuluma. Na taj način blokira se utok kalcija te dolazi do većinom reverzibilnog slabljena kontraktilnosti i mehanizma sličnog „stunningu“ nakon infarkta miokarda. Osim tog, direktnog, učinka postoje i drugi pretpostavljeni mehanizmi za koje se vjeruje da su važniji u razvoju kardiotsičnosti.

Trastuzumab se selektivno veže na vanstanični dio HER2/neuR te inhibira nizvodne signalizacijske puteve koji omogućuju stanici koja hiperekprimira HER2/neuR nekontroliranu diobu i inhibiciju apoptoze. Vezavši se za ciljani receptor, trastuzumab, pokreće imuni odgovor u vidu citotoksičnosti ovisne o protutijelima i dovodi do smrti stanice, a uz taj učinak, internalizacija trastuzumaba dovodi do amplifikacije ekspresije gena za HER2/neuR te povećane koncentracije ciljnog receptora na površini stanice što omogućuje bolji imuni odgovor (18). HER2/neuR i nizvodni putevi signalizacije važni su u kardiomiocita u inhibiciji produkcije slobodnih radikala kisika (ROS – *eng. Reactive Oxygen Species*) te sprječavanju apoptoze zbog oksidativnog stresa, pa je učinak koji trastuzumab ima u karcinomskim stanicama u vidu vezanja za receptor i inhibicije njegovog nizvodnog puta povoljan za bolesnika.

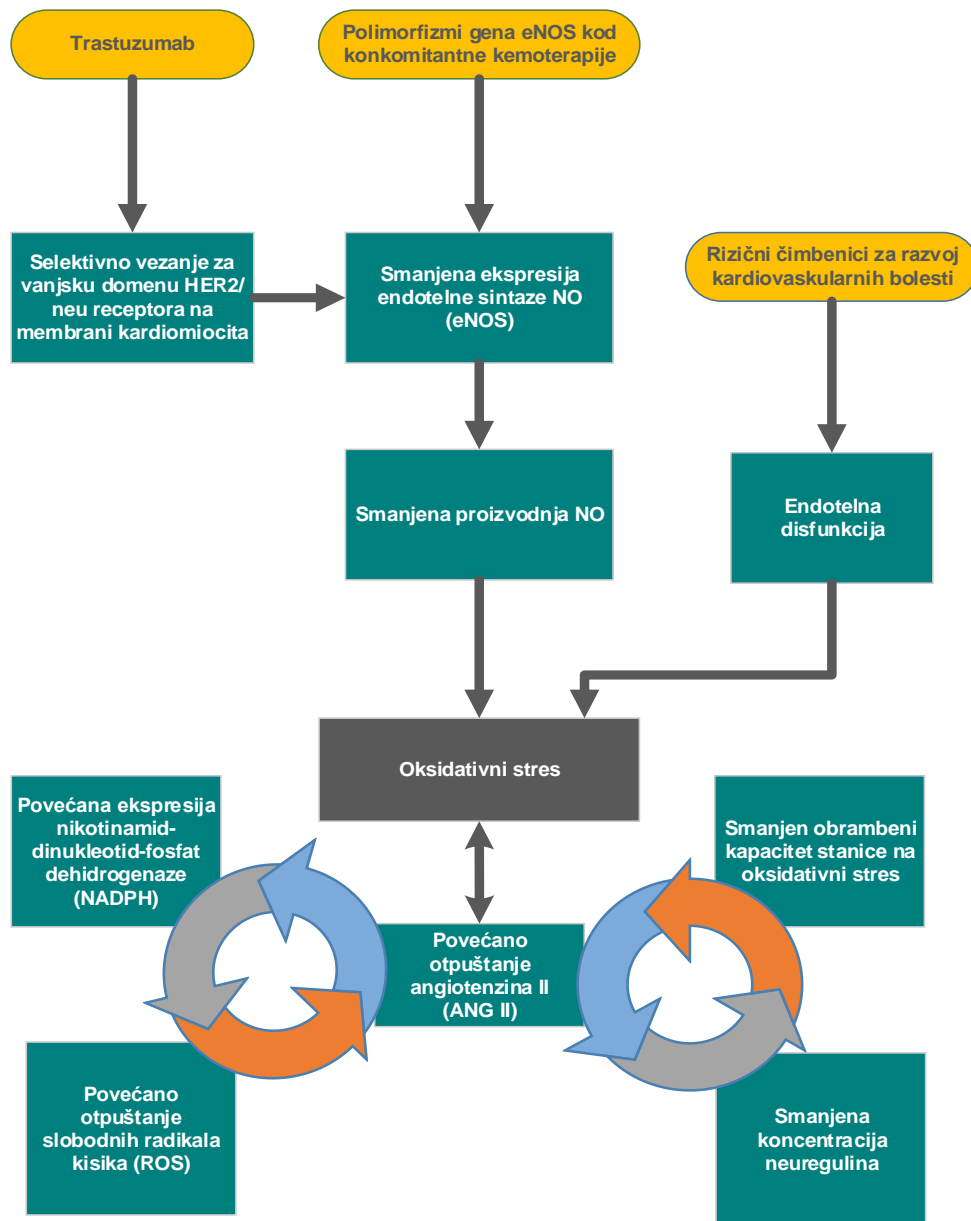
U animalnim modelima dokazane su promjene kardiomiocita u vidu povećane razine intracelularnog  $Ca^{+2}$ , smanjenog vremena dijastoličke relaksacije i povećanog oksidativnog stresa stanice (19). Trastuzumab zbog djelovanja na HER2/neuR onemogućava djelovanje endogenog liganda neuregulina za koji je dokazano da povećava ekspresiju gena za sintezu endotelne sintaze dušikovog oksida (eNos), što može dovesti do smanjene produkcije dušikovog oksida (NO) te izostanka njegovog blagotvornog vazodilatatorskog učinka na lokalnu vaskulaturu te učinka na smanjenu sintezu ROS (20).



Osim tih učinaka direktno na HER2/neu put, kod mnogih bolesnika koji zbog maligne bolesti primaju neku vrstu kemoterapije dokazani su polimorfizmi eNos gena što dodatno snižava učinkovitost sintaze u proizvodnji NO i pogoduje neželjenim učincima u srcu (21).

Zbog povećanog oksidativnog stresa u kardiomiocitima dolazi do povećane sinteze angiotenzina II (ANG II), proteina koji je poznat po mnogim učincima među kojima je jedan od najvažnijih vazokonstrikcija, za kojeg je dokazano da blokira učinak neuregulina te dovodi do povećane ekspresije nikotinamid-dinukleotidfosfat-dehidrogenaze (NADPH).

NADPH je enzim za koji je poznato da povećava otpuštanje i proizvodnju ROS te na taj način dovodi do veće količine supstrata za oksidativni stres. Taj učinak potiče povećano izlučivanje ANG II te zatvara začarani krug u kojem je neminovna i neizbježna velika proizvodnja ROS (22,23). Iz ovih spoznaja proizlazi ideja o korištenju inhibitora konvertaze angiotenzina (ACE-I) u liječenju trastuzumabom izazvane kardiomiopatije, jer svojim učincima povećava bioraspoloživost NO i smanjuje koncentraciju ANG II.



SLIKA 3. Najvažniji mehanizmi kardiotoksičnog učinka trastuzumaba. Trastuzumab, djelujući na HER2/neuR dovodi do smanjene ekspresije NOS te smanjene proizvodnje NO, koji ima antioksidativno djelovanje, a to kao rezultat ima povećano otpuštanje angiotenzina II što rezultira povećanom proizvodnjom slobodnih radikala kisika (ROS) i smanjenom koncentracijom neuregulina zatvarajući tako začarani krug opetovane izloženosti kardiomiocita oksidativnom stresu. Trastuzumab se često u onkološkom liječenju koristi s drugim kemoterapeutičima, konkomitantno ili nakon njih, te je uviđena povećana stopa polimorfizama gena za NOS u pacijenata koji su primali kemoterapeutike što smanjuje ekspresiju NOS u kardiomiocitima. Samom mehanizmu pridonose i individualni čimbenici rizika za obol od kardiovaskularnih bolesti.

### 3.1.II. TRASTUZUMAB U KOMBINACIJI S KEMOTERPEUTICIMA

Trastuzumab je medicinskoj praksi često prvi lijek izbora za metastatski karcinom dojke s povećanom ekspresijom HER2/neuR te se osim u monoterapiji često daje uz paklitaksel ili antracikline kao što su epirubicin i doksorubicin. U kombinacijama lijekova dokazane su superiorne stope preživljenja i vremena potrebnog za neuspjeh terapije (24).

U 2002. godini Američko društvo kliničke onkologije objavilo je studiju koju je proveo CREC (*eng. Cardiac Review and Evaluation Committee*), neovisno tijelo koje je proučavalo utjecaj raznih protutumorskih lijekova na kardiovaskularni sustav, u kojem su istraživači retrospektivno analizirali 7 studija koje su opisivale nuspojave trastuzumaba, antraciklina i paklitaksela te njihovih kombinacija na EVLF (25). Grupa je standardizirala kriterije kardiomiopatije prema sljedećim obilježjima: (a) postojanje kardiomiopatije koja zahvaća ili cijelo srce ili je više zahvaćen interventrikularni septum, (b) postojanje simptoma kongestivnog zatajivanja srca, (c) postojanje fizikalnih znakova kongestivnog zatajivanja srca kao što su S3 galop ili tahikardija, i (d) smanjenje EVLF od 5% te zaključno ispod 55% uz simptome srčanog zatajivanja ili smanjenje EVLF od 10% te zaključno ispod 55% bez simptoma. CREC je analizom studija zaključila da je najveći broj srčanih incidenata u koji se uklapaju u kriterije dogodilo u pacijenata liječenih trastuzumabom i antraciklinima u konkomitantnoj terapiji, sa statistički neznačajnom razlikom između epirubicina i doksorubicina, te da su se nuspojave i neželjeni incidenti značajno rjeđe događali u skupni bolesnika koji su primali antracikline i trastuzumab odvojeno, odnosno u slijedu uz pauzu terapije između. Konačno, neke su studije pokazale prihvatljivost modela terapije paklitakselom i trastuzumabom u konkomitantnoj terapiji (26). U praćenju srčane funkcije u ovim studijama koristila se MUGA (*eng. Multigated Acquisition* – ekvilibrijska radionuklidna ventrikulografija) te je zaključeno da je ta metoda nedovoljna za procjenu srčane disfunkcije u slučajevima podležećeg prijašnjeg oštećenja srca, pa grupa preporučuje korištenje drugih metoda u praćenju i evaluaciji srčane funkcije kao što je – ultrazvučni pregled srca, razine troponina-T ili pro-BNP-a u krvi bolesnika.

U retrospektivnoj studiji grupe iz Manitobe, Kanade zaključeno je da je u evaluaciji trastuzumabom izazvane kardiomiopatije i njene reverzibilnosti potrebno koristiti metode magnetske rezonancije (MR) prišta i serije miokardijalnih biopsija uz već ustaljenu ultrazvučnu pretragu srca (27).

### **3.1.III. REVERZIBILNOST, PROCJENA RIZIKA, KLASIFIKACIJA**

Prema podacima Američkog društva za istraživanje raka (*eng. AACR – American Association for Cancer Research*) iz 2012. gotovo trećina pacijenata izliječenih od maligne bolesti umire od direktnih posljedica protutumorske terapije na kardiovaskularni sustav (28). Upravo iz tog razloga diskusija o reverzibilnosti kardiotoksičnih učinaka protutumorske terapije nameće se kao središnje u promišljanju o kvaliteti života pacijenata koji dožive ozdravljenje od svoje primarne, maligne bolesti.

Prema ustaljenoj paradigmi kardiotoksičnost uzrokovana protutumorskim liječenjem klasificira se u dva tipa kardiomiopatije. Tip 1 je definiran kao trajno oštećenje miokarda te je klasičan primjer kardiotoksičnosti uzrokovane antraciklinima, dok je tip 2 reverzibilna kardiomiopatija koja se povezuje s terapijom monoklonalnim protutijelima i inhibitorima tirozin-kinaza (29). Prema zaključcima grupe Riccio et al. ta je podjela neprikladna za stratifikaciju rizika u pacijenata na protutumorskoj terapiji zbog činjenice da se u terapiji često koristi kombinacija lijekova te da postoje drugi faktori koji utječu na razinu oštećenja miokarda, npr. dob pacijenta (30). Također, grupa je u istraživanju uvidjela da i monoterapija trastuzumabom može uzrokovati trajno oštećenje, tj. tip 1 kardiomiopatiju te zbog toga je zaključeno da je potreban novi, drugačiji sustav klasifikacije rizika i reverzibilnosti kardiotoksičnih učinaka u tih pacijenata. Dostupni su rezultati raznih istraživanja koja su se bavila reverzibilnošću kardiomiopatije, a jedan od najkonkluzivnijih je bila već spomenuta studija CREC-a u kojoj je dokazano poboljšanje u velikoj većini pacijenata (79%), no unutar tog raspona najimpresivnije poboljšanje EVLF pokazali su pacijenti koji su primarno bili liječeni kombinacijom paklitaksela i trastuzumaba, dok je u monoterapiji trastuzumaba taj učinak bio diskretniji (25).

U retrospektivnoj studiji provedenoj u Manitobi, Kanada uočeno je da je među pojedincima s pozitivnom anamnezom arterijske hipertenzije, pušenja, familijarnom anamnezom koronarne arterijske bolesti te onih liječenih diureticima bio veći postotak kardiomiopatije nakon liječenja trastuzumabom. Većina tih pacijenata svrstana je u skupinu pacijenata s asimptomatskim smanjenjem EVLF (86%) (27).

U kasnijoj studiji provedenoj na Sveučilištu Yale, grupa znanstvenika razvila je model procjene rizika prema nekoliko faktora među kojima su dob, terapija adjuvantnom kemoterapijom, koronarna arterijska bolest, atrijska fibrilacija ili undulacija, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija i bubrežno zatajenje te su prema bodovanju faktora pacijente svrstali u 3 skupine prema razini rizika za razvijanje kardiotoksičnih učinaka. Istraživači su definirali 3 grupe rizika: (a) niski rizik ( 0-3 boda) s rizikom <20% za razvoj kardiomiopatije unutar 3 godine; (b) srednji rizik (4-5 bodova) s rizikom između 20 i 39%; te (c) visoki rizik (>5 bodova) s rizikom >40% (31).

### **3.1.IV. LIJEČENJE KARDIOTOKSIČNIH UČINAKA TRASTUZUMABA**

Pri terapiji ljevostranog popuštanja izazvanog trastuzumabom nema pivotalnih razlika u pristupu u odnosu na srčano zatajivanje uzrokovano nekim drugim uzrokom. Kanadska radna skupina za trastuzumab izdala je smjernice o terapiji tijekom adjuvantnog liječenja trastuzumabom u kojima je preporučena terapija kombinacijom ACE-I i  $\beta$ -adrenergičkim blokatorima, izuzev u slučajevima apsolutnih kontraindikacija, u svih simptomatskih bolesnika te terapijom ACE-I u asimptomatskih bolesnika sa EVLF<50% uz dodavanje  $\beta$ -adrenergičkih blokatora u slučajevima EVLF<40%. ACE-I izbora su kaptopril, ramipril, enalapril ili lizinopril, a  $\beta$ -adrenergički blokatori bisoprolol ili karvedilol u odgovarajućoj dozi i obliku (32).

### 3.2. BEVACIZUMAB

Bevacizumab je biološki lijek u obliku rekombinantnog monoklonskog protutijela koje se veže na vaskularni endotelijalni faktor rasta A (VEGF-A – eng. *vascular endothelial growth factor A*) te je u širokoj primjeni za bolesti oka u kojima dolazi do proliferacije krvnih žila te u mnogih malignih bolesti kao što su metastatski karcinom kolona, karcinom pluća, karcinom dojke i određene oblike karcinoma bubrega i mozga te je nedavno odobren i za uznapredovali karcinom jajnika (33–35). Primjenjuje se intravenski, te intravitrealno u slučaju bolesti oka.

Vežući se na VEGF-A, blokira normalno djelovanje faktora na receptor te na taj način sprječava nizvodni mehanizam kojim se potiče neoangiogeneza, a budući da je to jedan od preduvjeta preživljenja tumorske mase, djeluje protutumorski (36–38). Zbog svojeg specifičnog učinka na krvne žile, glavne brige pri primjeni bevacizumaba su usporeno cijeljenje rana te nemogućnosti razvoja kolateralne cirkulacije u slučajevima nedovoljne perfuzije zbog aterosklerotskih promjena što može uzrokovati arterijsku hipertenziju, tromboembolijske incidente i srčano popuštanje. Osim ovih nuspojave, postoje primjeri u kojima se perforacija nosnog septuma, perforacija kolona i bubrežna trombotička mikroangiopatija mogu povezati s upotrebom bevacizumaba (39,40). Bez obzira na nabrojene neželjene učinke, bevacizumab je na listi sigurnih i učinkovitih lijekova SZO, što govori mnogo u prilog pozitivnom omjeru rizika i dobitka (10).

### 3.2.1. MEHANIZAM KARDIOTOKSIČNOSTI BEVACIZUMABA

#### 3.2.1.1. HIPERTENZIJA

Hipertenzija je najprijavljivanija nuspojava terapije bevacizumabom s učestalošću od 4% do 35% u kliničkim istraživanjima. Varijabilnost rezultata mnogih studija o učestalosti ove neželjene pojave može se objasniti razlikama u selekcijskim kriterijima za klinička istraživanja kao što je dob ispitanika i razlikama u tumačenju hipertenzije (41).

Mehanizam kojim bevacizumab uzrokuje hipertenziju još nije u potpunosti razjašnjen, međutim poznata je većina faktora koji sudjeluju u ovom patofiziološkom algoritmu. Bevacizumab, kao blokator VEGF-A smanjuje produkciju dušikovog oksida (NO) u endotelnim stanicama što sprječava njegov vazodilatatorski učinak na periferne krvne žile, uzrokujući porast periferne vaskularne rezistencije i krvnog tlaka (42).

Osim navedenog, direktnog učinka manjka NO na krvožilje, zbog istog dolazi i do smanjene ekspresije inhibitora plazminogenog aktivatora 1 (PAI 1 - eng. *Plasminogen-activator inhibitor 1*) što može uzrokovati porast krvnog tlaka. Inhibicija VEGF povezuje se i s kolesterolskim sindromom embolizacije (eng. *Cholesterol embolization syndrome*) u kojem zbog multiple mikroembolizacije dolazi do začepijavanja lumena arterija, što može uzrokovati hipertenziju, ali i dovesti do ishemijskih promjena distalno (43). U mnogo se istraživanja dokazala povezanost povećane učestalosti arterijske hipertenzije i korištenja bevacizumaba i to u modelu ovisnom o dozi u kojem se pri nižim dozama rizik povećava 3 puta, a pri višim dozama 7.5 puta u odnosu na kontrolnu grupu (44). Usprkos velikoj učestalosti ove nuspojave, njome izazvan prekid terapije bevacizumabom relativno je rijedak, jer se nuspojava može tretirati antihipertenzivima, je zabilježen u 1.7 % pacijenata (45).

Osnova antihipertenzivne terapije u ovih pacijenata su ACE-I te blokatori kalcijevih kanala dihidropirimidinskog tipa, dok su nedihidropirimidinski kalcijevski blokatori verapamil i diltiazem kontraindicirani jer inhibiraju citokrom P450 3A4, što može dovesti do vrlo visokih koncentracija bevacizumaba u tijelu (46). Osim svog direktnog antihipertenzivnog učinka, za ACE-I je dokazano da smanjuju ekspresiju PAI 1, te povećavaju sintezu NO te time ne utječu samo na posljedicu kardiotoxicnosti bevacizumaba nego se upliću i u sami mehanizam nastanka te nuspojave. (47)

### **3.2.1.2. SRČANO ZATAJIVANJE**

Srčano zatajivanje znatno je rjeđa neželjena pojava od hipertenzije te se pojavljuje s učestalošću od 2% do 4%, a predisponirana je prijašnjim kardiotsičnim učincima protutumorske terapije, osobito antraciklinima i zračenjem, komorbiditetima koji mogu utjecati na srčanu funkciju i dobi pacijenta.

Glavni mehanizam kojim bevacizumab uzrokuje, tj. pridonosi, kongestivnom srčanom zatajivanju je povišenje tlačnog opterećenja lijeve klijetke zbog razvoja arterijske hipertenzije. Osim tog mehanizma bevacizumab, blokirajući angiogenezu u srcu, može inhibirati razvoj kolateralne cirkulacije koji je uzrokovan smanjenjem prohodnosti lumena koronarnih krvnih žila zbog kroničnih aterosklerotskih promjena te na taj način poremetiti omjer perfuzije i potrebe hranjivih tvari u već hipertenzijom opterećenom miokardu.

Liječenje srčanog zatajivanja uzrokovanog bevacizumabom ne razlikuje se od drugih etiologije te se liječi standardnom terapijom fokusiranom oko ACE-I, a dodatno se primjenjuju i beta-blokatori te diuretici (48).

### **3.2.1.3. TROMBOEMBOLIJSKI INCIDENTI**

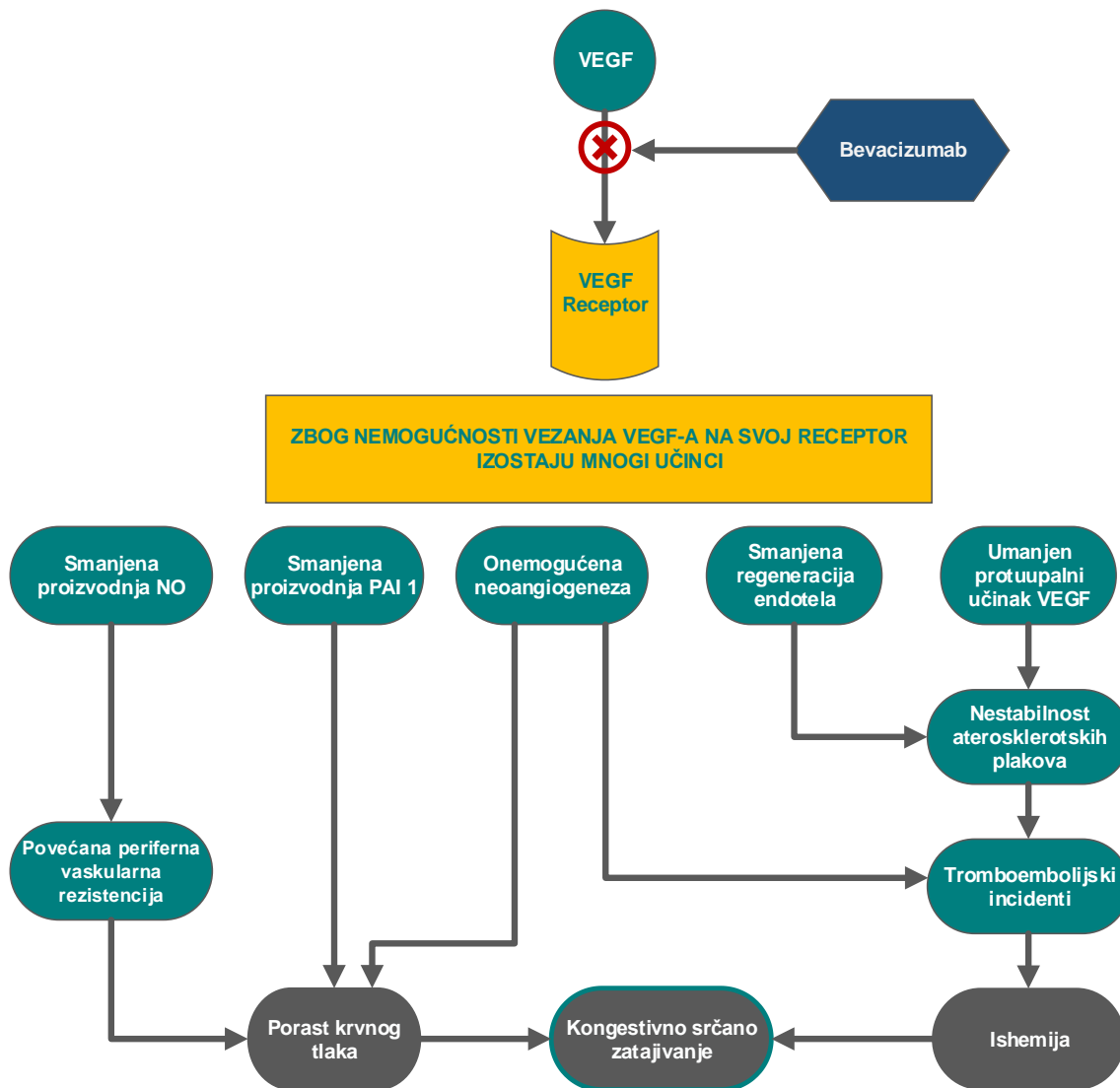
Tromboembolijski incidenti izazvani bevacizumabom mogu se podijeliti u dvije skupine: arterijski i venski. U patofiziološkoj podlozi arterijskih tromboembolizama jasno je da su izazvani nestabilnošću aterosklerotskih plakova, no na koji način bevacizumab pridonosi toj pojavi još nije razjašnjeno.

Pretpostavlja se da otklanja protuupalni učinak VEGF-a te smanjuje regenerativni kapacitet endotela nakon tkivne ozljede, što može dovesti do lokalne hiperkoagulabilnosti zbog veće ekspozicije kolagena koagulacijskim faktorima (42). Osim tih učinaka, pretpostavlja se i da smanjena proizvodnja NO utječe na povećanu proizvodnju eritropoetina što rezultira većom viskoznosti krvi i većim rizikom za tromboembolijske incidente (49). Dodatni zabrinjavajući čimbenik vezan uz tromboembolizme izazvane bevacizumabom je liječenje antikoagulantnom terapijom i antiagregacijskom terapijom jer su prijavljene razne nuspojave u kojima je bevacizumab povezan s povećanim rizikom za krvarenje.



Povezanost bevacizumaba sa venskim tromboembolijskim incidentima nije razjašnjena, te je u najmanju ruku kontroverzna. Više velikih studija rezultiralo je oprečnim podacima, te je za usuglašavanje rezultata potrebno primijeniti i usuglašenu metodologiju i analizu podataka kako bi rezultati bili značajni (41). Patofiziološki mehanizmi uključeni u venske tromboembolijske incidente, slični su ili jednaki onima u arterijskim.

Arterijski tromboembolizmi povezani s bevacizumabom ne razlikuju se u liječenju od ostalih etiologija, i liječe se prema smjernicama Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO). Venski tromboembolijski incidenti u pacijenata oboljelih od malignih bolesti se, prema smjernicama ESMO-a, liječe niskomolekularnim heparinom u kontinuiranoj terapiji umjesto supstitucije varfarinom (50).



SLIKA 4. Bevacizumab je povezan s mnogim kardiotsičnim učincima, a pretpostavljeni mehanizam kojim dolazi do njih je izostanak učinaka koji slijede nizvodno u putu aktivacije receptora za VEGF. Zbog toga izostaje proizvodnja NO i PAI 1, zbog čega dolazi do hipertenzije, onemogućena je neoangiogeneza što pridonosi hipertenziji i onemogućuje kolateralizaciju krvotoka kod pada perfuzije u aterosklerotski promijenjenim krvnim žilama, te smanjuje mogućnost regeneracije endotelnih stanica i protuupalno djelovanje VEGF-a što rezultira nestabilnošću aterosklerotskih plakova i tromboembolijskim incidentima. Tromboembolijski incidenti distalno dovode do ishemije koja u slučaju da se događa u srcu dovodi do disproporcije perfuzije i potrebe za hranjivim tvarima u miokardu i zbog toga do nepovoljne remodelacija miokarda u vezivno tkivo čime se pospješuje učinak tlačnog opterećenja već nastalog zbog djelovanja bevacizumaba te rezultira kongestivnim zatajivanjem lijevog ventrikula.

### 3.3. INHIBITORI TIROZIN KINAZE

Tirozin kinaze su ubikvitarni enzimi ljudskog organizma koji djeluju kao fosforilatori mnogih proteina u stanicama i na taj način reguliraju, pokreću i zaustavljaju razne stanične procese. Njihov enzimatski učinak ispoljava se prebacivanjem fosfatne skupine s molekule adenozin-trifosfata (ATP) na aminokiselinu tirozin na proteinu, a u širem smislu u tirozin kinaze mogu se ubrajati i enzimi koji fosforiliraju aminokiseline serin i treonin.

Fosforilacija proteina raznim kinazama vrlo je važan proces u unutarstaničnom signaliziranju kojim se može upravljati gotovo svim procesima stanice. U osnovi tirozinske kinaze dijele se u dvije skupine: transmembranske kinaze povezane s receptorima i citoplazmatske kinaze.

U fokus medicine tirozin kinaze ušle su kada je otkriveno da razne mutacije mogu biti povezane s nastankom tumora jer time dolazi do gubitka regulacije fosforilacije te može doći do nekontrolirane diobe i poremećaja stanične smrti (51). Kako bi se spriječile neželjene posljedice nekontroliranih staničnih procesa razvijeni su lijekovi koji se vežu na aktivna mjesta kinaza te na taj način sprječavaju njihovo pogubno djelovanje – danas su poznati kao inhibitori tirozin kinaza.

Prvi lijek koji je iz te skupine odobren za protutumorsko liječenje bio je imatinib, blokator Bcr-Abl tirozin kinaze 2001. godine te se danas koristi za liječenje kronične mijeloične leukemije i gastrointestinalnih stromalnih tumora (52). Imatinib je uvršten u listu sigurnih i izuzetno učinkovitih lijekova SZO te je samo iznimno prijavljvana njegova kardiotoksičnost te će, stoga, fokus ovog poglavlja biti na inhibitorima tirozin kinaze za koje je poznato da mogu imati kardiotoksične neželjene učinke - lapatinib, sorafenib i sunitinib (10).

### 3.3.1. LAPATINIB

Lapatinib je lijek iz skupine inhibitora tirozin kinaze koji se koristi za liječenje tumora dojke te se istražuje primjena u slučajevima raka želuca. Lapatinib ima dvojno inhibitorno djelovanje na tirozin kinaze i to na one povezane s HER2/neuR i EGF receptorom (EGFR), te se kao takav koristi za liječenje tumora dojke koji prekomjerno ekspimiraju EGFR ili HER2/neuR – kao i prije obrađeni trastuzumab.

Lapatinib pruža dimenziju više od trastuzumaba u liječenju metastatskog karcinoma dojke, kojeg hiperekspresija HER2/neuR i EFGR predisponira za metastaziranje, jer za razliku od trastuzumaba prelazi krvno-moždanu barijeru i može djelovati na cerebralne sekundarizme te je u kombinaciji s kapecitabinom polučio zadovoljavajuće rezultate u raznim studijama (53).

Glavne nuspojave lapatiniba uključuju proljev, umor, mučninu i osip, a glavne kardiološke nuspojave uključuju produljenje QT intervala te u kombinaciji s kapecitabinom reverzibilno sniženje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (54). Srećom sniženje srčane funkcije relativno je rijetko i pojavljuje se u do 3% pacijenata, te objedinjuje dva pojma, češće sniženje EVLF i rjeđe ventrikulsku disfunkciju te je u tom smislu lapatinib sigurniji od trastuzumaba (55).

Pretpostavljeni mehanizam kojim lapatinib utječe na funkciju srca je blokadom djelovanja NOS, te je i u tom segmentu sličan djelovanju trastuzumaba te je pri korištenju u kombinaciji s antraciklinima zabilježena viša stopa kardioloških nuspojava (56). Prema trenutnim znanstvenim saznanjima, srčana disfunkcija izazvana lapatinibom najčešće je asimptomatska te podložna reverziji neželjenih učinaka nakon prestanka terapije lapatinibom uobičajenom terapijom za srčano zatajivanje prema važećim kardiološkim smjericama (57).

### 3.3.2. SORAFENIB

Sorafenib je lijek iz skupine inhibitora tirozin kinaze koji djeluje na više skupina protein kinaza, uključujući one vezane za VEGF receptor, receptor za trombocitne faktore rasta (PDGF – eng. *Platelet-derived Growth Factor*) te razne RAF kinaze (RAF – eng. *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*) te se koristi u liječenju karcinoma bubrega, neoperabilnog hepatocelularnog karcinoma i karcinoma štitnjače (58–61). Djelovanjem na ove skupine protein kinaza, sorafenib blokira proliferaciju tumorskih stanica i angiogenezu te potiče autofagiju, što rezultira značajnim protutumorskim efektima (60).

Glavne nuspojave sorafeniba uključuju limfopeniju, hipofosfatemiju, krvarenja, proljev, svrbež, osipe i arterijsku hipertenziju (59). Razvoj arterijske hipertenzije je najvjerojatnije povezan s djelovanjem na VEGF i njegov receptor što je već uvideni i dokazani učinak koji se susreće i kod drugih lijekova koji djeluju na VEGF, kao što je bevacizumab (46,62). Prema pojedinim studijama, te meta-analizama, hipertenzija se uz korištenje sorafeniba pojavljuje vrlo često, te gotovo uvijek u više od 10% ispitanika (63–65). Bez obzira na prioritete u onkološkom liječenju i ozbiljnost osnovne bolesti, arterijska hipertenzija važna je nuspojava i nije preporučljivo ignorirati njen razvoj u onkoloških pacijenata.

Liječenje antihipertenzivima nezaobilazan je pristup lijekovima induciranoj arterijskoj hipertenziji uz preporuke o promjeni životnih navika, jer je razvojem protutumorske terapije značajno poboljšana prognoza i životni vijek pacijenata te je potrebno razmišljati i o kvaliteti života nakon onkološkog liječenja u smislu prevencije kardiovaskularnih i drugih oboljenja za koje je arterijska hipertenzija jasan rizični čimbenik.

Antihipertenzivna terapija u slučaju sorafenibom uzrokovane hipertenzije ne razlikuje se značajno od terapije u slučaju druge etiologije i ne postoje specifične smjernice, te se preporučuje individualizirana terapija antihipertenzivima u pogledu cjelovite obrade bolesnika (46). Također, kao i kod drugih lijekova sa značajnim kardiotskičnim djelovanjem, i kod sorafeniba i ostalih inhibitora protein kinaze preporučuje se kardiološka evaluacija prije početka i tijekom onkološkog liječenja te završna evaluacija nakon provedenog liječenja.

### 3.3.3. SUNITINIB

Sunitinib je lijek iz skupine inhibitora tirozin kinaza koji se primjenjuje kod pacijenata koji boluju od uznapredovalog karcinoma bubrega, neuroendokrinih tumora gušterače i gastrointestinalnih stromalnih tumora rezistentnih na imatinib te je u procesu istraživanja za brojne druge onkološke i hematološke indikacije. Kao i lapatinib i sorafenib, sunitinib djeluje na više ciljnih molekula u isto vrijeme, blokirajući sve PDGF receptore kao i VEGF receptore te uz to inhibira djelovanje CD117 (c-KIT), tirozinske kinaze koja je većinom nekontrolirano eksprimirana u gastrointestinalnih stromalnih tumora čime ti tumori stječu rezistenciju na imatinib. Sunitinib se osim na ove, veže i na druge receptore kao što su RET, CD114 i CD135 preko kojih ostvaruje svoj protutumorski potencijal (66–70).

Glavne nuspojave terapije sunitinibom slične su onima pri korištenju drugih inhibitora tirozin kinaza, a to su većinom mučnina, proljev, umor, anoreksija, razne kožne promjene te hipertenzija (66,68,71). Dokazani kardiotoksični učinci sunitiniba uglavnom se odnose na porast krvnog tlaka, a može se objasniti već objašnjenim mehanizmom kojim svi inhibitori signalnog puta VEGF-a izazivaju hipertenziju.

Na animalnim modelima dokazani su i učinci koji su uzrokovani blokadom signalnog puta PDGF, pa je tako pokazano da se njihovom inhibicijom smanjuje rezistencija pericita na opterećenje povećanim krvnim tlakom, koji nastaje zbog mehanizama povezanih s inhibicijom VEGF, te se zbog toga razvija mikrovaskularna disfunkcija koje nije pošteđena ni koronarna vaskulatura, vodeći tako miokard u zonu povećane izloženosti tlačnom opterećenju (72,73). Postoje i prijave drugih kardioloških nuspojava kao što su kongestivno zatajivanje srca, te asimptomatsko smanjenje EVLF no nije jasno događaju li se te nuspojave zbog direktnog utjecaja sunitiniba na kardiomiocite ili su povezane s razvojem hipertenzije u kombinaciji s podležećim rizičnim čimbenicima za obol od kardiovaskularnih bolesti (74).

Strategije u uklanjanju ili prevenciji kardiotoksičnih učinaka sunitiniba teoretski se svode na četiri fronta: (a) opservirani učinak talidomida koji pomaže u preživljavanju pericita na animalnim modelima; (b) terapija antihipertenzivima, među kojima blokatorima kalcijских kanala, macitentanom ili inhibitorima Rho kinaze; (c) administracijom mRNA za fibroblastne faktore rasta te (d) djelovanjem na toksične učinke na kardiomiocitima terapijom ACE-I i beta-blokatora (75).

S obzirom na to da je većina uočenih strategija dokazana samo na animalnim modelima, pri liječenju i prevenciji neželjenih kardioloških učinaka sunitiniba primjenjuju se konvencionalne terapije za hipertenziju te kongestivno srčano zatajivanje uz preporuku redovitog praćenja i evaluacije rizika za obol od kardiovaskularnih bolesti, srčane funkcije i krvnog tlaka (72).

TABLICA 1. Prikazuje najčešće korištene lijekove u biološkoj terapiji tumora, njihova ciljna mjesta djelovanja, indikacije i najčešće kardiološke nuspojave.

| LIJEK              | CILJNO MJESTO                  | INDIKACIJA   | KARDIOLOŠKA NUSPOJAVA  |
|--------------------|--------------------------------|--|--|
| <b>trastuzumab</b> | HER2/neuR                      | karcinom dojke<br>karcinom želuca  | asimptomatsko sniženje EVLF<br>kongestivno srčano zatajivanje  |
| <b>bevacizumab</b> | VEGF-A                         | karcinom dojke<br>karcinom pluća<br>karcinom kolona<br>karcinom bubrega<br>karcinom jajnika<br>glioblastom | arterijska hipertenzija<br>arterijski tromboembolijski<br>incidenti<br>venski tromboembolijski incidenti<br>kongestivno srčano zatajivanje |
| <b>lapatinib</b>   | HER2/neuR<br>EGFR              | karcinom dojke<br>moždane metastaze<br>karcinoma dojke   | produljenje QT intervala<br>sniženje EVLF<br>kongestivno srčano zatajivanje  |
| <b>sorafenib</b>   | VEGFR<br>PDGFR<br>RAF          | karcinom bubrega<br>karcinom jetre<br>karcinom štitnjače   | arterijska hipertenzija  |
| <b>sunitinib</b>   | VEGFR<br>PDGFR<br>c-KIT<br>RET | karcinom bubrega<br>neuroendokrini tumori<br>gušterače<br>GIST rezistentni na<br>imatinib                  | arterijska hipertenzija<br>asimptomatsko sniženje EVLF<br>kongestivno srčano zatajivanje   |

#### **4. ZAKLJUČAK**

Iako biološka terapija nudi mnogo prednosti vezano za liječenje osnovne bolesti i produženje životnog vijeka pacijenta, izazov cjelokupne skrbi za pacijentom nakon izlječenja nameće se kao prioritet. Stoga je poznavanje fizioloških puteva koji su ometeni liječenjem ciljanim terapijama ključno za predviđanje neželjenih pojava. Iz pregleda literature i pomnog izučavanja znanstvenih radova iz domene kardioonkologije zaključujem da kardiotoksičnost nekih lijekova može biti izuzetno opasna za pojedine pacijente, do te mjere da se u nekim slučajevima prekida liječenje primarne onkološke bolesti, međutim kontinuiranim istraživanjem i pravodobnim intervencijama većina kardiotoksičnih učinaka može se spriječiti što daje nadu da onkološke bolesti prestanu biti smrtonosne i postanu kronične. U budućnosti paleta bioloških lijekova će se povećavati, širit će se spektar ciljnih molekula i pronalaziti i novi putevi u borbi protiv raka, no treba očekivati i da će broj nuspojava biti sve veći – zato je bitno da se funkcije organizma prije, tijekom i nakon liječenja evaluiraju i prate kako bi se moglo pravodobno intervenirati.



## LITERATURA:

1. HZJZ. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. godinu;
2. Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity. *Eur J Cancer*. 2004;40(14):2033-40.
3. Oxford Textbook of Oncology. Oxford Textbook of Oncology. 2016.
4. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004;432(7015):294-7.
5. Esteva FJ. Monoclonal Antibodies, Small Molecules, and Vaccines in the Treatment of Breast Cancer. *Oncologist*. 2004; 2004;3:4-9.
6. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1300.
7. Stashenko P, Antman KH, Schlossman SF. Serotherapy of a Patient with a Monoclonal Antibody Directed against a Human Lymphoma-associated Antigen. *Cancer Res*. 1980;40(9):3147-54.
8. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: A practical approach. *Modern Pathology*. 2012;25(5):637-50.
9. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract*. 2012;2012:743193.
10. WHO. World health organization model list of essential medicines. *Ment Holist Heal Some Int Perspect*. 2019.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
12. HZJZ. Incidencija raka u Hrvatskoj. *Bilten*. 2010.
13. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.

14. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1652-4.
15. Findlay VJ, Scholar E. Trastuzumab. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. 2007.
16. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):489-95.
17. Sandoo A, Kitas GD, Carmichael AR. Breast cancer therapy and cardiovascular risk: Focus on trastuzumab. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;11:223-8.
18. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (Herceptin), a humanized anti-HER2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated HER2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2001;61(12):4744-9.
19. Pentassuglia L, Timolati F, Seifriz F, Abudukadier K, Suter TM, Zuppinger C. Inhibition of ErbB2/neuregulin signaling augments paclitaxel-induced cardiotoxicity in adult ventricular myocytes. *Exp Cell Res*. 2007;313(8):1588-601.
20. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: Implications for therapy of heart failure. *Circulation*. 2007;116(8):954-60.
21. Choi JY, Barlow WE, Albain KS, Hong CC, Blanco JG, Livingston RB, et al. Nitric oxide synthase variants and disease-free survival among treated and untreated breast cancer patients in a southwest oncology group clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2009;15(16):5258-66.
22. Nakagami H, Takemoto M, Liao JK. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(7):851-9.
23. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk

- patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
24. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. 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.
  25. Seidman A, Hudis C, Kathryn Pierri M, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21.
  26. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2587-95.
  27. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, Krahn M, Fang T, Ahmadie R, et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: A retrospective study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):357-64.
  28. National Health and nutrition Examination Surveys (NHANES) American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, Mar 31-Apr 4 2012.
  29. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Safety*. 2008;31(6):459-67.
  30. Riccio G, Coppola C, Piscopo G, Capasso I, Maurea C, Esposito E, et al. Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(5):1124-31.
  31. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000472.
  32. Mackey JR, Clemons M, Côté MA, Delgado D, Dent S, Paterson A, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: Recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol*.

- 2008;15(1):24-35.
33. Van Cutsem E, Lambrechts D, Prenen H, Jain RK, Carmeliet P. Lessons from the adjuvant bevacizumab trial on colon cancer: What next? *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(1):1-4.
  34. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;333(2):328-35.
  35. Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, Grant R, Simes J, Khasraw M. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;11(11):CD008218.
  36. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: An angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(11):1779-802.
  37. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis*. 2004;7(4):335-45.
  38. Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: Progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009;6(9):507-18.
  39. Semenza GL. A new weapon for attacking tumor blood vessels. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2066-7.
  40. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129-36.
  41. Economopoulou P, Kotsakis A, Kapisiris I, Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: Focus on bevacizumab. *Cancer Management and Research*. 2015;7:133-43.
  42. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *British Journal of Cancer*. 2007;96(12):1788-95.
  43. Mir O, Mouthon L, Alexandre J, Mallion JM, Deray G, Guillevin L, et al. Bevacizumab-Induced cardiovascular events: A consequence of cholesterol

- emboli syndrome? *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(1):85-6.
44. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of Proteinuria and Hypertension With Bevacizumab, an Antibody Against Vascular Endothelial Growth Factor: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):186-93.
  45. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(24):2231-47.
  46. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients\r[Management of side effects of targeted therapies in renal cancer: nephrological side effects]. *Ann Oncol*. 2009;20(5):807-15.
  47. Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: Experience with bevacizumab. *Anticancer Res*. 2007;27(5B):3465-70.
  48. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66.
  49. Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(18):3542.
  50. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
  51. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*, 7th Edition. W H Free. 2012.
  52. Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: A Breakthrough of Targeted Therapy in Cancer. *Chemother Res Pract*. 2014;2014:357027.
  53. Voigtlaender M, Schneider-Merck T, Trepel M. Lapatinib. In: *Recent Results in Cancer Research*. 2018;211:19-44.
  54. Higa GM, Abraham J. Lapatinib in the treatment of breast cancer. *Expert*

- Review of Anticancer Therapy. 2007;7(9):1183-92.
55. Choi HD, Chang MJ. Cardiac toxicities of lapatinib in patients with breast cancer and other HER2-positive cancers: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):927-936.
  56. Hsu WT, Huang CY, Yen CYT, Cheng AL, Hsieh PCH. The HER2 inhibitor lapatinib potentiates doxorubicin-induced cardiotoxicity through iNOS signaling. *Theranostics.* 2018;8(12):3176-3188.
  57. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: Pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(6):679-86.
  58. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2008;7(10):3129-40.
  59. G. O-O. Targeted therapies- where are we today?: Role of sorafenib (multikinase-inhibitors). *IUBMB Life.* 2009.
  60. Abdelgalil AA, Alkahtani HM, Al-Jenoobi FI. Sorafenib. U: Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. 2019.
  61. Nexavar. U: Encyclopedia of Cancer. 2017.
  62. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *American Journal of Medicine.* 2012;125(1):14-22.
  63. Fu Y, Wei X, Lin L, Xu W, Liang J. Adverse reactions of sorafenib, sunitinib, and imatinib in treating digestive system tumors. *Thorac Cancer.* 2018;9(5):542-547.
  64. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173.

65. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2417-2428.
66. Quek R, George S. Gastrointestinal Stromal Tumor: A Clinical Overview. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009;23(1):69-78.
67. Tetsuhito M, Komatsu Y. Treatment guidelines. In: *Gastrointestinal Stromal Tumor: Research and Practice*. 2019.
68. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329-38.
69. Gajiwaia KS, Wu JC, Christensen J, Deshmukh GD, Diehl W, Dinitto JP, et al. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(5):1542-7.
70. Roskoski R. Sunitinib: A VEGF and PDGF receptor protein kinase and angiogenesis inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;356(2):323-8.
71. Dasanu CA, Dutcher J, Alexandrescu DT. Yellow skin discoloration associated with sorafenib use for treatment of metastatic renal cell carcinoma. *South Med J*. 2007;100(3):328-30.
72. Yang Y, Bu P. Progress on the cardiotoxicity of sunitinib: Prognostic significance, mechanism and protective therapies. *Chemico-Biological Interactions*. 2016;257:125-31.
73. Truitt R, Mu A, Corbin EA, Vite A, Brandimarto J, Ky B, et al. Increased Afterload Augments Sunitinib-Induced Cardiotoxicity in an Engineered Cardiac Microtissue Model. *JACC Basic to Transl Sci*. 2018;3(2):265-276.
74. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011-9.

75. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, Scalera A, Gaspo R, Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: Recommendations for management of side effects. *Journal of the Canadian Urological Association*. 2007;1(2):S41-54.



## ZAHVALA

Zahvaljujem svojim bližnjima – majci Štefaniji, ocu Milanu, bratu Andreju, djevojci Matei i njenoj obitelji, te prijateljima na potpori tijekom studija, na razumijevanju i pomoći.

Zahvaljujem mentorici dr. Diani Delić-Brkljačić te dr. Ivi Darku Gabriću na pomoći u izradi diplomskog rada, stručnom mentorstvu i pristupačnosti.

Zahvalio bih i nekolicini nastavnika i nenastavnog osoblja koji će mi zauvijek ostati u lijepom sjećanju.

Hvala košarkaškoj momčadi te kolegama planinarima na nezaboravnim trenucima i stvorenim uspomenama.

## **ŽIVOTOPIS – Ivan Vukelić**

**e-mail:** ivan.vukeliczgb@gmail.com

Rođen sam 30. svibnja 1995. u Zagrebu, gdje i danas živim. Školovanje sam započeo u Osnovnoj školi Ante Kovačića u zagrebačkom naselju Špansko, a nastavio ga u Gimnaziji Lucijan Vranjanin. 2014. godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu.

Redovni sam demonstrator na kolegiju Temelji neuroznanosti od 3.godine studija pa sve do njegovog završetka, a osim toga demonstrirao sam i na predmetima Histologija i embriologija te Patofiziologija.

Tijekom studija sudjelovao sam u radu Studentske sekcije za neuroznanost, u čijem sam vodstvu bio za vrijeme 4. i 5. godine fakulteta te sam za vrijeme 4. godine radio u uredništvu studentskog stručnog časopisa Gyrus.

Od prve godine studija natječem se na sveučilišnim i drugim natjecanjima u sklopu fakultetske košarkaške ekipe, a kao najveće uspjehe naveo bih 2. mjesto na Sveučilišnom prvenstvu u Zagrebu 2016. godine, sudjelovanje na međunarodnom sveučilišnom natjecanju u Barceloni 2017. godine, naslov prvaka na Humanijadi te naslov prvaka FerBasket lige 2019. godine. Osim košarke, rekreativno se bavim biciklizmom i planinarenjem.

2019. godine bio sam na Erasmus+ razmjeni u Antalyji u Turskoj s temom važnosti doniranja krvi i fokusom na talasemije. Također, sudjelovao sam u sklopu medicinskog tima na STEMGames, znanstveno-sportskoj manifestaciji tehničkih i prirodoslovnih fakulteta iz regije u Poreču. Iste sam godine sudjelovao i na stručnoj jezičnoj razmjeni u Düsseldorfu u Njemačkoj te na Ljetnoj školi otočne medicine na Šolti.

Uz nastavne aktivnosti i sport, od početka studija radim studentske poslove te volontiram.

Hobiji su mi biciklizam, planinarenje i kvizovi.