

# Kardiotoksičnost kao posljedica liječenja maligne bolesti

---

**Božiković, Jakov**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:650264>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jakov Božiković

**KARDIOTOKSIČNOST KAO POSLJEDICA LIJEČENJA MALIGNNE BOLESTI**

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jakov Božiković

**KARDIOTOKSIČNOST KAO POSLJEDICA LIJEČENJA MALIGNNE BOLESTI**

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Teodora Zaninović Jurjević, prim. dr. med.

Komentor rada: Dr. sc. Neven Franjić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana: \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Ivan Bubić, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Zlatko Čubranić, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Vjekoslav Tomulić, dr. med.

Rad sadrži 39 stranica, 3 slike, 3 tablice i 45 literaturnih navoda.

## ***Zahvala***

***Velika hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Teodori Zaninović Jurjević na pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.***

***Također, želim zahvaliti svojoj obitelji i svima ostalima koji su mi pružili pomoć i podršku tijekom studiranja.***

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	3
3. PREGLED TERAPIJE U ONKOLOGIJI .....	4
3.1. Kemoterapija .....	4
3.2. Ciljana biološka terapija.....	6
3.3. Hormonska terapija .....	8
3.4. Imunoterapija .....	9
3.5. Radioterapija .....	11
4. KARDIOTOKSIČNOST POVEZANA SA SISTEMSKOM ANTITUMORSKOM TERAPIJOM.....	12
4.1. Kardiotskičnost povezana s kemoterapijom.....	13
4.2. Kardiotskičnost povezana s ciljanom biološkom terapijom.....	17
4.3. Kardiotskičnost povezana s hormonskom terapijom .....	20
4.4. Kardiotskičnost povezana s imunoterapijom .....	21
5. KARDIOTOKSIČNOST POVEZANA S RADIOTERAPIJOM .....	22
6. RASPRAVA.....	24
7. ZAKLJUČAK.....	28
8. SAŽETAK.....	29
9. SUMMARY.....	30
10. LITERATURA .....	31
11. ŽIVOTOPIS.....	39

## POPIS SKRAĆENICA

**HER2** – eng. *human epidermal growth factor receptor 2*, receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta

**VEGF** – eng. *vascular endothelial growth factor*, vaskularni endotelni faktor rasta

**GnRH analozi** – eng. *gonadotropin releasing hormone analogs*, analozi gonadotropin otpuštajućeg hormona

**DNK** – deoksiribonukleinska kiselina

**Gy** – grej, mjerna jedinica za apsorbiranu dozu ionizirajućeg zračenja

**LVEF** – eng. *left ventricular ejection fraction*, istisna frakcija lijeve klijetke

**EKG** – elektrokardiogram

**VEGFR** – eng. *vascular endothelial growth factor receptor*, receptor za vaskularni endotelni faktor rasta

**EGFR** – eng. *epidermal growth factor receptor*, receptor za epidermalni faktor rasta

**CTLA-4** – eng. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*, citotoksičnim T-limfocitima pridružen antigen 4

**PD-1** – eng. *programmed death -1 protein*, protein 1 programirane smrti

**PD-L1** – eng. *programmed death – ligand*, ligand proteina 1 programirane smrti

**GLS** – eng. *global systolic longitudinal myocardial strain*, globalna longitudinalna sistolička deformacija miokarda

**KIT** – receptor za čimbenik rasta matičnih stanica

**PDGFR** – eng. *platelet derived growth factor receptor*, receptor za čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita

**Bcr-abl** – citosolna kinaza tirozina, nastala fuzijom BCR-ABL gena

**RAF** – eng. *rapidly accelerated fibrosarcoma*, obitelj proteinskih kinaza

**RET** – eng. *rearranged during transfection*, obitelj proteinskih kinaza

**FLT-3** – eng. *Fms-like tyrosine kinase 3*, Fms slična kinaza tirozina 3

**CSF-1R** – eng. *colony stimulating factor 1R*, kolonijski stimulirajući čimbenik rasta 1R

**mTOR** – eng. *mammalian target of rapamycin*, ciljna molekula rapamicina u sisavaca

**BCG** – *bacillus Calmette-Guérin*, cjepivo protiv tuberkuloze

**IFN- $\alpha$**  – interferon  $\alpha$

**IL-2** – interleukin 2

**TNF- $\alpha$**  – eng. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

**CpG** – adjuvans cjepiva

**Slag-3** – eng. *soluble lymphocyte activator gene 3*, gen 3 topljivog limfocitnog aktivatora

**TIL** – eng. *tumor infiltrating lymphocytes*, tumor-infiltrirajući limfociti

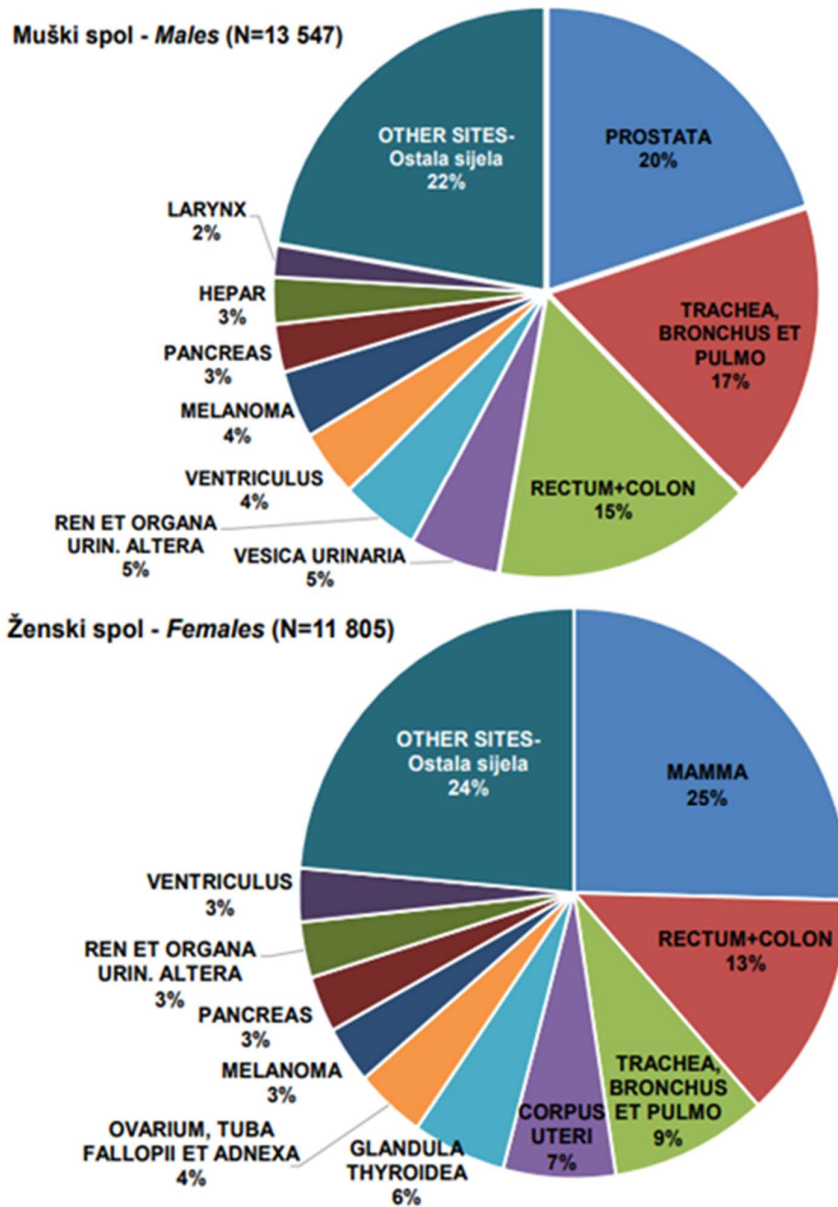
**LAK** – eng. *lymphokine activated killer cells*, limfokinima aktivirane ubilačke stanice



## 1. UVOD

Maligne bolesti se nalaze na drugom mjestu po učestalosti uzroka smrti u razvijenim zemljama svijeta, odmah iza kardiovaskularnih bolesti s kojima predstavljaju vodeći javnozdravstveni problem. Zbog progresivnog starenja populacije, suvremenog načina života i izlaganja rizičnim čimbenicima dolazi do porasta prevalencije ovih bolesti (1). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je tijekom 2019. godine ukupan broj novodijagnosticiranih slučajeva malignih bolesti iznosio 25 352, a od raka su umrle 13 344 osobe (2). Od ukupnog broja svih smrtnih slučajeva, 42,5 % ih je bilo uzrokovano kardiovaskularnim bolestima, a 26,5 % svih smrti je nastalo kao posljedica malignih bolesti (3). S obzirom na navedene podatke, vrlo često je u starijih osoba kojima se dijagnosticira maligna bolest prisutna i kardiovaskularna bolest, što znatno utječe na kvalitetu života te tijek i ishod liječenja. U posljednjih nekoliko desetljeća značajno se poboljšalo preživljenje kod oboljelih od malignih bolesti, najviše zahvaljujući učinkovitijoj terapiji i ranijem postavljanju dijagnoze (4). Kako bolesnici s malignim bolestima sve dulje žive, tako do izražaja dolaze kardiovaskularne komplikacije povezane s terapijom malignih bolesti koje se dijele u 9 kategorija: disfunkcija miokarda i zatajivanje srca, ishemijska bolest srca, bolesti srčanih zalistaka, aritmije, arterijska hipertenzija, tromboembolijski incidenti, bolesti perifernih krvnih žila i moždani udar, plućna hipertenzija i bolesti perikarda (5). Te se neželjene posljedice mogu razviti tijekom ili neposredno nakon liječenja, ali i nekoliko godina od prestanka onkološke terapije (6). Najviše zabrinjavajuće komplikacije koje se i najčešće podrazumijevaju pod pojmom kardiotoksičnosti su disfunkcija miokarda i zatajivanje srca, a kriteriji su svako smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (eng. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) ispod 50 % ili smanjenje za više od 10 % od početne vrijednosti koje pada ispod donje granice normale (5). Svakako, bolesnici s otprije poznatim kardiovaskularnim bolestima imaju veći rizik za razvoj komplikacija onkološke terapije (7). U EURO-CARE-4 studiji uočeno je da oni

koji su liječeni zbog maligne bolesti, imaju 8 puta veći rizik smrtnosti od kardiovaskularne bolesti u usporedbi sa zdravom populacijom 25 godina nakon terapije (8).



**Slika 1. Najčešća sijela raka u Hrvatskoj prema spolu u 2019. godini.** Preuzeto iz Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019., Bilten 44, Zagreb, 2021. (1).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog diplomskog rada je istaknuti kardiotoksičnost u pacijenata koji se liječe zbog malignih bolesti kao značajnu pojavu koja uvelike utječe na kvalitetu života onkoloških bolesnika, ali i na tijek i ishod liječenja. Iznijet će se pregled metoda liječenja malignih bolesti s naglaskom na najčešće korištene antitumorske lijekove i molekularne mehanizme kojima ostvaruju toksični učinak na srce i krvne žile. Nadalje, u radu se opisuju metode procjene rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija prije započinjanja terapije, kao i važnost rane detekcije komplikacija i njihovog liječenja te praćenja bolesnika za vrijeme i nakon onkološkog liječenja.

### **3. PREGLED TERAPIJE U ONKOLOGIJI**

U suvremenoj medicini, liječenje pacijenata s malignim bolestima zahtijeva multidisciplinarni pristup kako bi se unaprijedila uspješnost liječenja i osigurala cjelovita skrb onkoloških pacijenata. Jedan od primarnih zadataka multidisciplinarnog tima je donošenje plana i odabir metode liječenja (9). Glavne metode liječenja malignih bolesti obuhvaćaju kirurško liječenje, radioterapiju i sistemsku antitumorsku terapiju koja uključuje kemoterapiju, ciljanu biološku terapiju, hormonsku terapiju i imunoterapiju. Odabir terapijske metode ovisi o mnogo čimbenika, a među najvažnijima je proširenost bolesti zbog čega je potrebno prije započinjanja liječenja odrediti stadij bolesti (9). Ukoliko je maligna tvorba lokalizirana, prednost se daje lokalno usmjerenom liječenju kao što je radioterapija ili kirurško liječenje. U slučajevima kada je rak proširen i prisutne su udaljene metastaze neophodno je sistemsko antitumorsko liječenje koje se bazira na farmakoterapiji. U najvećem broju slučajeva kombiniraju se navedene metode – tzv. multimodalni terapijski pristup kako bi liječenje bilo što uspješnije (9,10).

#### **3.1. Kemoterapija**

Kemoterapija je jedan od najvažnijih oblika sistemskog liječenja malignih bolesti koji podrazumijeva primjenu citostatika odnosno citotoksičnih lijekova. Citostatici su lijekovi koji ometaju mehanizme stanične diobe i tako primarno djeluju na stanice koje se brzo dijele kao što su stanice raka. Međutim, citostatici nisu selektivni pa osim na maligne stanice, djeluju i na normalne brzodijeleće stanice poput krvotvornih stanica, spolnih stanica, stanica sluznice probavnog trakta i folikule dlaka (9). Najznačajniji predstavnici citostatika prema skupinama navedeni su u tablici 1.

**Tablica 1. Podjela citostatika prema skupinama s najznačajnijim predstavnicima.**

*Preuzeto iz Klinička onkologija (9).*

Alkilirajući spojevi	Ciklofosamid, cisplatin, karboplatin, ifosfamid, CCNU (lomustin) i oksaliplatin
Antimetaboliti	5-fluorouracil, metotreksat, gemcitabin, kapecitabin,
Protutumorski antibiotici	doksorubicin, epirubicin, belomicin, mitomicin
Mitotički inhibitori	Paklitaksel, docetaksel, vinkristin, vinblastin
Inhibitori topoizomerase	Etopozid, irinotekan, topotekan
Ostali	Asparaginaza

Među navedenim kemoterapeuticima, kardiotoksičnost najčešće izazivaju antraciklini, podskupina protutumorskih antibiotika izoliranih iz bakterije roda *Streptomyces* čiji su najznačajniji predstavnici doksorubicin i epirubicin (9,11).

Postoje tri glavne strategije primjene kemoterapije, neoadjuvantna, adjuvantna i primarna induksijska kemoterapija. Ukoliko se kemoterapija primjenjuje nakon operacije, kada je tumor u potpunosti uklonjen te se ne može dokazati slikovnim dijagnostičkim metodama, tada se radi adjuvantnoj kemoterapiji. Cilj takve terapije je uništavanje mogućih mikrometastaza i sprječavanje povrata tumorske bolesti, odnosno produljenje razdoblja do povrata. Neoadjuvantna kemoterapija se primjenjuje prije operacije s ciljem smanjenja tumora i postizanja operabilnosti, odnosno omogućavanja što poštenijeg kirurškog zahvata. U slučajevima proširenosti bolesti s prisutnim udaljenim metastazama, bolesnici se liječe primarnom kemoterapijom kojom se nastoji produljiti život i poboljšati kvaliteta života (12).

### 3.2. Ciljana biološka terapija

U novije vrijeme, zbog sve većih spoznaja o molekularnoj biologiji tumora, došlo je do razvoja ciljane biološke terapije odnosno tzv. „pametnih lijekova“. Za razliku od citotoksične kemoterapije koja neselektivno djeluje na stanice koje se brzo dijele, ciljana biološka terapija podrazumijeva primjenu lijekova koji djeluju na točno određene molekule ili signalne puteve koji su posebno izraženi na tumorskim stanicama, a imaju ulogu u onkogenezi i tako sprječava rast i razvoj tumora. Idealna meta ciljane biološke terapije je ona koja je izražena na stanicama raka, ali nije značajno izražena u vitalnim organima i tkivima (13). Toj vrsti terapije pripadaju monoklonska protutijela i male molekule koje se uglavnom odnose na inhibitore tirozin-kinaze. Djelovanje monoklonskih protutijela i inhibitora tirozin-kinaze uglavnom se temelji na blokirajućem učinku čimbenika staničnog rasta i njihovih receptora ili specifičnih enzima čime se ometaju različiti onkogeni stanični procesi (14). Tako primjerice monoklonsko protutijelo trastuzumab svoj učinak ostvaruje vezujući se na HER2 receptor (eng. *human epidermal growth factor receptor 2*) čija je povećana ekspresija prisutna u oko 20-25 % bolesnica s rakom dojke. Nadalje, lijekovi poput bevacizumaba, sorafeniba i sunitiniba blokiraju aktivnost vaskularnog endotelnog faktora rasta (eng. *vascular, endothelial growth factor*, VEGF), dok imatinib svoj specifičan učinak ostvaruje inhibicijom bcr-abl kinaze nastale fuzijom BCR-ABL gena u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji (9). Podjela ciljane biološke terapije navedena je u tablici 2.

U usporedbi s citotoksičnom kemoterapijom, ciljana biološka terapija djeluje znatno selektivnije na tumorske stanice i tako u određenim slučajevima omogućuje bolju učinkovitost i manje nuspojave, ali zbog ometanja mehanizama bitnih za kardiovaskularno zdravlje postoji mogućnost razvoja kardiotoksičnosti i u pacijenata liječenih takvom vrstom terapije (6,15).

**Tablica 2. Podjela monoklonskih protutijela i inhibitora tirozin-kinaza s obzirom na ciljanu molekulu/signalni put. Prilagođeno prema Tsimberidou AM (13).**

Ciljana molekula/signalni put	Lijek
HER2	Trastuzumab, Pertuzumab
HER2 i EGFR	Lapatinib
VEGF ligand	Bevacizumab
EGFR	Cetuksimab, erlotinib, afatinib, panitumumab
KIT, PDGFR, BCR-ABL	Imatinib, dasatinib, ponatinib
KIT, PDGFR, RAF, RET, VEGFR 1/2/3	Sorafenib, regorafenib
PDGFR, VEGFR 1/2/3, c-KIT, FLT-3, CSF 1R, RET	Sunitinib
mTOR	Everolimus, temsirolimus

**HER2** – eng. *human epidermal growth factor receptor 2*, receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta; **EGFR** – eng. *epidermal growth factor receptor*, receptor za epidermalni faktor rasta; **VEGF** - eng. *vascular endothelial growth factor*, vaskularni endotelni faktor rasta; **KIT** – eng. *stem cell factor receptor*, receptor za čimbenik rasta matičnih stanica; **PDGFR** – eng. *platelet derived growth factor receptor*, receptor za čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita; **Bcr-abl** – citosolna kinaza tirozina, nastala fuzijom BCR-ABL gena; **RAF** – eng. *rapidly accelerated fibrosarcoma*, obitelj proteinskih kinaza; **RET** – eng. *rearranged during transfection*, obitelj proteinskih kinaza; **VEGFR** – eng. *vascular endothelial growth factor receptor*, receptor za vaskularni endotelni faktor rasta; **FLT-3** – eng. *Fms-like tyrosine kinase 3*, Fms slična kinaza tirozina 3; **CSF-1R** – eng. *colony stimulating factor 1R*, kolonijski stimulirajući čimbenik rasta 1R; **mTOR** – eng. *mammalian target of rapamycin*, ciljna molekula rapamicina u sisavaca

### 3.3. Hormonska terapija

Hormoni su normalno uključeni u stimulaciju, diferencijaciju i kontrolu pojedinih tkiva poput žljezdanog tkiva dojke, prostate, maternice i drugih, radi čega tumori nastali iz ovih tkiva mogu biti stimulirani ili inhibirani tim hormonima (14). Stoga je sistemska hormonska terapija koja predstavlja manipulaciju hormonskom ravnotežom neizostavan segment liječenja hormonski ovisnih tumora.

Među najkorištenije lijekove ove terapijske skupine ubrajaju se inhibitori estrogena i androgena čiji su predstavnici tamoksifen i flutamid. Tamoksifen se po principu kompetitivnog antagonizma s estradiolom natječe za vezno mjesto na estrogenskim receptorima što rezultira antiestrogenim učinkom na tumorske stanice dojke, dok se u liječenju karcinoma prostate, antiandrogeni učinak postiže primjenom flutamida, koji se također kompetitivno veže za stanice raka (14). Farmakološki ekvivalent kirurškoj kastraciji predstavljaju GnRH analozi (eng. *gonadotropin releasing hormone analogs*), kao sintetički spojevi koji smanjuju izlučivanje gonadotropina, a time i estrogena odnosno testosterona (9,14). Posljednju skupinu hormonske terapije čine inhibitori aromataze koji se koriste u liječenju karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena, a učinak im se temelji na inhibiciji enzima aromataze koji sudjeluje u pretvorbi androstendiona u estrogen (9,14). Razlikuju se dvije podskupine ovih lijekova, nesteroidni inhibitori aromataze čiji su najvažniji predstavnici anastrozol i letrozol te steroidni inaktivatori aromataze u koje se ubrajaju egzemestan i formestan (9).



### 3.4. Imunoterapija

Imunoterapija je suvremena i obećavajuća vrsta farmakoterapije malignih bolesti čiji je cilj utjecati na imunološki sustav organizma kako bi se povećala njegova učinkovitost u borbi protiv stanica raka. Općenito se razlikuju dva oblika imunoterapije, aktivni i pasivni. Aktivni oblik povećava i propagira ciklus imuniteta na rak, a može biti specifičan kojim se pokreće imunološki odgovor na antigene specifične za rak ili nespecifičan koji nastoji stimulirati imunološki ciklus općenito kako bi se povećalo prethodno postojeće imunološko prepoznavanje (14). Pasivni oblik je primjena gotovih protutijela ili stanica koje na izravan ili neizravan način posreduju u eliminaciji tumorskih stanica (14). U tablici 3 navedena je podjela imunoterapije s najznačajnijim predstavnicima.

**Tablica 3. Podjela imunoterapije. Preuzeto iz Klinička onkologija (9).**

Aktivna imunoterapija		Pasivna imunoterapija		
Specifična	Nespecifična		Protutijela	Stanice
Cjepiva tumorskog podrijetla / cjepiva usmjerena na dendritičke stanice	Citokini / adjuvansi		Monoklonalna protutijela Rekombinantna protutijela/TCR*	Transplantacija stanica Aktivirane NK-stanice / Aktivirani nespecifični limfociti T
Sipuleucel – T  Talimogene laherparepvec	BCG IFN- $\alpha$ IL-2 TNF- $\alpha$ Anti-CTLA-4 anti-PD-1 anti-PD-L1	CpG Imikvimod Slag-3	Trastuzumab Pertuzumab Bevacizumab Cetuksimab Panitumumab	TIL LAK Aktivirane NK-stanice Aktivirani nespecifični T-limfociti (CAR-T)

**BCG** – *bacillus Calmette-Guérin*, cjepivo protiv tuberkuloze; **IFN- $\alpha$**  – interferon  $\alpha$ ; **IL-2** – interleukin 2; **TNF- $\alpha$**  – eng. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$ ; **CTLA-4** – eng. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*, citotoksičnim T-limfocitima pridružen antigen 4; **PD-1** – eng. *programmed death -1 protein*, protein 1 programirane smrti; **PD-L1** – eng. *programmed death – ligand*, ligand proteina 1 programirane smrti; **CpG** – adjuvans cjepiva; **Slag-3** – eng. *soluble lymphocyte activator gene 3*, gen 3 topljivog limfocitnog aktivatora; **TIL** – eng. *tumor infiltrating lymphocytes*, tumor-infiltrirajući limfociti; **LAK** – eng. *lymphokine activated killer cells*, limfokinima aktivirane ubilačke stanice.

### 3.5. Radioterapija

Radioterapija je najučinkovitija metoda liječenja solidnih lokaliziranih tumora koja učinak postiže primjenom ionizirajućeg zračenja. O uspješnosti ove metode govori činjenica da unatoč značajnom napretku u drugim oblicima liječenja, terapija zračenjem ostaje važna komponenta u liječenju oko 50 % bolesnika s rakom (16). Radioterapija se najčešće provodi x-fotonima,  $\gamma$ -fotonima i visokoenergijskim elektronima. Cilj zračenja je oštećenje DNK kako bi se onemogućile stanične funkcije i dioba što predstavlja izravan učinak zračenja, dok je neizravno oštećenje posljedica interakcije nastalih slobodnih radikala s biološki važnim molekulama u stanici. S obzirom na cilj liječenja, radioterapija se može podijeliti na kurativnu i palijativnu. Kurativna radioterapija kojoj je cilj izlječenje, koristi ukupne doze zračenja uglavnom veće od 60 Gy, a s obzirom na vrijeme primjene može biti primarna, neoadjuvantna i adjuvantna, analogno prethodno opisanoj kemoterapiji. U praksi se zračenje isporučuje kroz frakcionirane dnevne doze koje u pravilu ne prelaze 2 Gy i traje nekoliko tjedana. Pri palijativnoj radioterapiji isporučene doze zračenja iznose 40-60 % kurativnih, a provodi se s ciljem smanjenja boli i intenziteta postojećih simptoma te produljenja života (9,17).

Osim na ciljna tumorska tkiva, zračenje djeluje i na tkiva kroz koja prolazi, ali i na ona koja zbog anatomske lokalizacije nije moguće izuzeti tijekom primjene radioterapije. Primjerice tijekom zračenja tumora smještenih u medijastinumu, u velikom broju slučajeva nije moguće izbjeći štetan učinak na srce. Osim toga, mogu se javiti brojne druge nuspojave, posebice one povezane s učinkom na stanice koje se brzo dijele (17).

#### 4. KARDIOTOKSIČNOST POVEZANA SA SISTEMSKOM ANTITUMORSKOM TERAPIJOM

Iako je kardiotoksičnost već desetljećima poznata kao značajna posljedica primjene citotoksičnih lijekova, uočava se da kardiovaskularne nuspojave nisu isključene niti kod suvremene antitumorske terapije kao što je ciljana biološka terapija i imunoterapija. Takvi se toksični učinci razlikuju u smislu mehanizama kojima lijekovi djeluju na srce i krvne žile, patofiziologije, manifestacije i prevalencije što najviše ovisi o vrsti korištenih lijekova i njihovoj kombinaciji (18). Osim toga, rizični čimbenici uključuju stariju životnu dob, kardiovaskularne rizične čimbenike poput pušenja, šećerne bolesti, dislipidemije i pretilosti, granično sniženi LVEF, bolesti srčanih zalistaka te preboljeli infarkt miokarda (5,19). Ipak, smatra se da osim navedenih rizičnih čimbenika, na razvoj kardiotoksičnosti utječe i genetska predispozicija (6).

Razlikuje se kardiotoksičnost tipa I koja je o dozi ovisna, izaziva apoptozu te je ireverzibilna, a uglavnom nastaje kao posljedica antraciklinske terapije i kardiotoksičnost tipa II koja je neovisna o dozi, ne izaziva apoptozu i često je reverzibilna te je najčešće povezana s terapijom novim biološkim lijekovima (20).

#### 4.1. Kardiotsičnost povezana s kemoterapijom

**Antraciklini** čiji su glavni predstavnici doksorubicin i epirubicin vrlo su učinkoviti kemoterapeutici te predstavljaju jednu od glavnih komponenti u mnogim terapijskim protokolima u liječenju solidnih i hematoloških tumora kao što su karcinomi dojke, sarkomi, limfomi i leukemije (21). To su lijekovi koji se najčešće povezuju s ireverzibilnom o kumulativnoj dozi ovisnom kardiotsičnosti (19). Tako je procijenjeno da se zatajivanje srca razvija u 2 % bolesnika koji su primili kumulativnu dozu doksorubicina od 200 mg/m<sup>2</sup>, u 16 % onih koji su primili 500 mg/m<sup>2</sup> te čak u 26 % pacijenata s kumulativnom dozom od 550 mg/m<sup>2</sup> (22). Stoga se kumulativna doza obično ograničava na 550 mg/m<sup>2</sup> te se prema podacima iz mnogih studija preferira polagana infuzija tijekom nekoliko sati u odnosu na bolus terapiju (21). Antraciklinska kardiotsičnost može biti akutna, rana ili kasna. Akutna je prilično rijetka i prolazna nuspojava koja se obično javlja unutar jednog do dva tjedna od početka primjene antraciklina, a očituje se nespecifičnim elektrokardiografskim promjenama kao što su smanjenje QRS-voltaže, skraćenje QT-intervalu i supraventrikularnim aritmijama. Češće se razvija rana kardiotsičnost koja se manifestira supkliničkom disfunkcijom lijeve klijetke te se javlja unutar godine dana liječenja (21). Naprotiv, kasni učinci antraciklinske terapije mogu se javiti i do nekoliko godina od primjene kao toksična kardiomiopatija i zatajivanje srca koje je slabije osjetljivo na terapiju. Srčana disfunkcija se obično procjenjuje ehokardiografskom metodom pri čemu je najvažniji parametar LVEF pa se o kardiotsičnim učincima govori kada se LVEF snizi ispod 50 % ili za više od 10 % u odnosu na bazalnu vrijednost te pada ispod donje granice normale (5). Disfunkcija lijeve klijetke može biti simptomatska ili asimptomatska (5,22). Iako mehanizmi toksičnih učinaka antraciklina na srce nisu u potpunosti razjašnjeni, postoji nekoliko predloženih mehanizama koji uključuju oksidativni stres, upalu i staničnu smrt.

Ulaskom u kardiomiocite i posebice u mitohondrije, doksorubicin postaje supstrat oksidoreduktaza koje se nalaze unutar mitohondrija ili citoplazme zbog čega nastaju reaktivni oblici kisika koji potom uzrokuju peroksidaciju fosfolipidnih membrana mitohondrija i stanice s posljedičnim ulaskom kalcijevih iona i oštećenjem kardiomiocita. Stvaranjem kompleksa doksorubicina s fosfolipidima ometa se funkcija mitohondrijskih enzima uključenih u proces oksidativne fosforilacije na što je srce posebno osjetljivo zbog velikih energetske potreba. Nadalje, vezivanjem doksorubicina za enzim topoizomerazu, ometa se proces transkripcije i replikacije DNK što vodi u staničnu smrt (21,23). Svi navedeni mehanizmi značajno oštećuju srčani mišić i vode u progresivnu kardiomiopatiju.

Iz skupine alkilirajućih spojeva, najčešće se primjenjuje **ciklofosamid** koji se rabi u liječenju mnogih malignih bolesti, a posebice karcinoma dojke, limfoma, karcinoma pluća te kod kondicioniranja prije transplantacije krvotvornih matičnih stanica (24). Za razliku od antraciklina, razvoj neželjenih kardiovaskularnih učinaka ciklofosamida ne ovisi o kumulativnoj, već o pojedinačnoj primjenjenoj dozi (8). Tako se doza veća od 1,5 g/m<sup>2</sup>/dan smatra visoko kardiotoksičnom s incidencijom srčane disfunkcije u 7-28 % slučajeva (24). Manifestacije kardiotoksičnosti izazvane ciklofosamidom uključuju zatajivanje srca, perikardijalni izljev, miokarditis i perikarditis te se uglavnom razvijaju unutar dva tjedna od početka primjene terapije, a mogu se povući nakon nekoliko dana ili tjedana (24,25). Patogenetski mehanizam oštećenja miokarda nije poznat, ali je utvrđeno da je povezan s porastom razine nusprodukta akroleina i apoptozom kardiomiocita (26).

Sljedeći široko primjenjivani alkilirajući spoj je **cisplatin** koji se pokazao kao vrlo učinkovit kemoterapeutik u liječenju malignih bolesti testisa, jajnika, pluća, vrata maternice i drugih. Neželjeni učinci cisplatina na srce i krvne žile uglavnom se povezuju s ishemičnim sindromom,

odnosno pojavom boli u prsima, arterijskom hipertenzijom, palpitacijama te u rijetkim slučajevima letalnim infarktom miokarda (27). U studiji koja je pratila muškarce liječene od raka testisa 30 godina nakon početka primjene terapije cisplatinom, utvrđeno je da su preživjeli češće na terapiji antihipertenzivima i hipolipemicima te je dijastolička funkcija lijeve klijetke bila lošija u odnosu na kontrolnu skupinu. Osim toga, uočena je neoštećena sistolička funkcija što ukazuje na činjenicu da rizik od zatajivanja srca desetljećima nakon terapije cisplatinom ostaje nizak (28). Iako molekularni mehanizmi nisu detaljno razjašnjeni, u *in vitro* uvjetima je dokazano da je trombogeneza uzrokovana farmakološkim dozama cisplatina povezana s porastom razine koagulacijskog faktora III te da cisplatin potiče aktivaciju trombocita, porast razine von Willebrandova faktora te inducira apoptozu endotelnih stanica (29).

Antimetabolit **5-fluorouracil** zastupljen je u brojnim protokolima za liječenje malignih tumora gastrointestinalnog sustava, raka glave i vrata te bazocelularnog raka kože (9). Nalazi se na drugom mjestu, odmah nakon antraciklina među kemoterapeutičima najčešće povezivanima s kardiotskičnim učincima (30). Iako je njegova kardiotskičnost poznata desetljećima, još uvijek je nedovoljno istražena i ponekad ostaje neprepoznata među kliničarima, a uglavnom se manifestira kao bol u prsima ili akutni koronarni sindrom uključujući infarkt miokarda (31). Rjeđe se razvijaju zatajivanje srca, mioperikarditis, fibrilacija atriya i druge aritmije (31). Nuspojave se obično javljaju tijekom prvog ciklusa primjene lijeka, u prosjeku 12 sati od početka infuzije, no mogu se javiti i do dva dana nakon, a povlače se ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka ili potraju nekoliko dana (30). Prema jednoj meta-analizi incidencija simptomatske kardiotskičnosti iznosila je od 1,2 do 4,3 % te je uočeno da rizik povećava kontinuirana infuzija i istodobna primjena cisplatina (25). Najizgledniji uzrok ishemije miokarda je koronarni vazospazam što potkrjepljuju činjenice da su pri obradi simptomatskih pacijenata u EKG-u uočeni znakovi elevacije ST-segmenta karakteristični za koronarnu

okluziju te povišene razine troponina kao biokemijskog pokazatelja oštećenja miokarda, međutim CT-angiografijom isključena je mogućnost tromboembolijskih događaja kao i značajne stenozе koronarnih arterija (30). Druge, neishemijske manifestacije posljedica su izravnog toksičnog učinka na miokard (30). Detaljnije razumijevanje mehanizama toksičnosti antimetabolita svakako zahtijeva daljnja istraživanja.

Jedan od najpoznatijih predstavnika iz skupine mitotičkih inhibitora je **paklitaksel** koji se rabi u liječenju karcinoma jajnika, dojke i pluća (9). U studiji koja je pratila onkološke pacijente liječene paklitakselom, u 5 % slučajeva su uočene promjene poput atrioventrikularnog bloka, bloka lijeve grane, ventrikularne tahikardije i ishemije miokarda dok je incidencija asimptomatske bradikardije bila varijabilna, te je maksimalno zabilježena u 31 % pacijenata (25). Aritmije i poremećaji provodnje posljedica su utjecaja paklitaksela na koncentraciju kalcija u kardiomiocitima (25). Kada se istodobno primjenjuju, paklitaksel povećava toksični učinak antraciklina na srce tako što usporava njihovu eliminaciju (32).



#### 4.2. Kardiotoksičnost povezana s ciljanom biološkom terapijom

Humanizirano monoklonsko protutijelo **trastuzumab** usmjereno je izravno na receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta (HER-2) koji je pojačano izražen u oko 20-25 % karcinoma dojke te se povezuje s agresivnim rastom i lošom prognozom (33). Stoga se inhibicijom HER2 signaliziranja značajno poboljšava ishod u pacijentica s HER2 pozitivnim karcinomom dojke kada se trastuzumab primjenjuje u kombinaciji s kemoterapeuticima (21). HER2 je izražen i na kardiomiocitima kao sastavni dio signalnih puteva važnih za rast miokarda i kardioprotekciju, zbog čega inhibicijski učinak na HER2 može rezultirati disfunkcijom srca kao najznačajnijom nuspojavom terapije trastuzumabom. U većini slučajeva radi se o asimptomatskom smanjenju LVEF-a, ali moguć je razvoj simptomatskog zatajivanja srca te puno rjeđe, ireverzibilne toksične kardiomiopatije (34). Oko 3-7 % pacijentica koje prime monoterapiju trastuzumabom doživi neki oblik srčane disfunkcije. Međutim, primjena trastuzumaba nakon terapije antraciklinima ili istodobno rezultira relativno visokom stopom pojave kardiotoksičnosti prijavljene u kliničkim ispitivanjima. Tako je praćenjem pacijentica s HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke utvrđena srčana disfunkcija u 27 % onih koje su primale trastuzumab u kombinaciji s kemoterapeuticima, u usporedbi s 8 % pacijentica koje su primale samo kemoterapiju (34). Za razliku od antraciklinske, kardiotoksičnost uzrokovana trastuzumabom je neovisna o kumulativnoj dozi i u većini slučajeva reverzibilna, a javlja se relativno rano, unutar 6 mjeseci od početka terapije (34). Uočena reverzibilnost ukazuje na mogućnost sigurnog nastavka primjene trastuzumaba nakon oporavka srčane funkcije koji obično traje oko 1,5 mjesec, ali najčešće uz uvođenje kardioprotektivne terapije (35). Rizik razvoja komplikacija povećavaju starija životna dob, arterijska hipertenzija i pretilost (27).

Sljedeće često korišteno humanizirano monoklonsko protutijelo je **bevacizumab** koji se veže na cirkulirajući VEGF, onemogućujući njegovo djelovanje na receptore endotelnih stanica krvnih žila čime usporava angiogenezu (36). Ponajprije se koristi u liječenju kolorektalnog karcinoma, karcinoma pluća, bubrega i dojke, ali i drugih tumora (9). U ispitivanjima koja su evaluirala učinkovitost i toksičnost bevacizumaba utvrđeno je da su glavne komplikacije povezane s njegovom primjenom arterijska hipertenzija visokog stupnja, tromboembolijski događaji i zatajivanje srca, a opisano je i nekoliko slučajeva intrakranijalnog krvarenja kao posljedice hipertenzivne krize (36). Arterijska hipertenzija 3. i 4. stupnja je zabilježena u oko 17 % slučajeva pacijenata koji su liječeni kombinacijom kemoterapije i VEGF inhibitora (37). Može se razviti u bilo kojem trenutku tijekom terapije te je uglavnom povezana s dozom. VEGF inhibicija smanjuje proizvodnju dušikova oksida u endotelnim stanicama tako uzrokujući vazokonstrikciju i porast perifernog vaskularnog otpora što se smatra glavnim mehanizmom odgovornim za porast krvnog tlaka (36). Nadalje, primjena bevacizumaba povezuje se s rizikom tromboembolijskih incidenata prvenstveno akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta. Analizom 5 randomiziranih kliničkih studija uočilo se da je tijekom kombinirane terapije bevacizumabom i kemoterapeutima arterijski tromboembolijski događaj razvilo 3,8 % pacijenata, dok među liječenima samo kemoterapijom 1,7 % (36). Povećan rizik tromboembolije povezan je sa smanjenjem razina dušikova oksida i prostaciklina koji normalno inhibiraju agregaciju trombocita, ali i izlaganjem subendotelnih trombogenih faktora uslijed oštećenja endotela krvnih žila (37). Zatajivanje srca se razvija u oko 2-4 % bolesnika, kao posljedica nekontrolirane arterijske hipertenzije, a predisponirajući čimbenici uključuju prethodnu terapiju kardiotoksičnim kemoterapijskim lijekovima (36).

Multikinazni inhibitor **sunitinib**, među ostalim inhibira i tirozin-kinazu receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) pa na sličan način poput bevacizumaba uzrokuje arterijsku hipertenziju kao glavnu manifestaciju kardiovaskularnih nuspojava vezanih uz njegovu primjenu. Koristi se u liječenju gastrointestinalnog stromalnog tumora, metastatskog karcinoma bubrega i neuroendokriniog tumora gušterače. Incidencija arterijske hipertenzije povezane s primjenom sunitiniba iznosi 17-43 % te se smatra biomarkerom učinkovitosti. Naime, uočeno je da pacijenti s metastatskim karcinomom bubrega i arterijskom hipertenzijom uzrokovanom sunitinibom imaju bolje ishode u odnosu na one koji tijekom terapije nisu razvili hipertenziju (38). Druga najčešća komplikacija je simptomatsko zatajivanje srca koje se prema podacima iz više studija razvija u oko 2,7-15 % slučajeva, češće u onih koji su prethodno bili na terapiji antraciklinima ili imatinibom, a povezano je i s produljenim vremenom primjene terapije (38).

**Lapatinib** je inhibitor dviju tirozin-kinaza koje su vezane za HER2 i EGFR (eng. *epidermal growth factor receptor*) te se koristi u liječenju metastatskog karcinoma dojke s pojačano izraženim navedenim receptorima (34). Kardiovaskularne promjene izazvane lapatinibom su relativno rijetke, a uglavnom podrazumijevaju sniženje LVEF-a koje je većinom asimptomatsko i reverzibilno s prekidom primjene. Prema ALTTO ispitivanju u skupini pacijenata koji su primali monoterapiju lapatinibom, 3 % ih je razvilo sniženje LVEF-a za više ili jednako 10 % i ispod donje granice normale, a simptomatsko zatajivanje srca je zabilježeno u 2 % ispitanika (39). Također, uočeno je da se stope pada LVEF-a ne razlikuju bitno u odnosu na pacijente koji su prethodno liječeni trastuzumabom ili antraciklinima. Osim navedenih neželjenih učinaka, postoje opisani slučajevi produljenja QT-intervalu i sinusne tahikardije koji se dovode u vezu s primjenom lapatiniba (39).

### 4.3. Kardiotoksičnost povezana s hormonskom terapijom

Jedna od najčešćih indikacija za primjenu hormonske terapije su hormonski ovisni karcinomi dojke koji se javljaju u oko 70 % slučajeva, a imaju prekomjerno izražene estrogenske i/ili progesteronske receptore koji su vrlo prediktivni za antitumorski odgovor na terapiju tamoksifenom i inhibitorima aromataze (40). **Tamoksifen** je selektivni modulator estrogenskih receptora, s istodobnim antagonističkim, odnosno antiestrogenim djelovanjem na karcinome dojke i agonističkim djelovanjem na endometriju i kosti. Iako slabi estrogenski učinci mogu doprinijeti protrombotskom djelovanju, tamoksifen ostvaruje i kardioprotektivne učinke djelujući na poznate kardiovaskularne čimbenike rizika na način da snižava razine ukupnog serumskog kolesterola i lipoproteina niske gustoće. To potvrđuju i rezultati meta-analize u kojoj je primjena tamoksifena bila povezana s 33 % manjim rizikom razvoja kardiovaskularnih komplikacija u odnosu na placebo (40). S druge strane, **inhibitori aromataze** koji sprečavaju pretvorbu androgena u estradiol se češće povezuju kardiovaskularnim komplikacijama, prvenstveno s ishemijom miokarda. Iako su u kliničkim studijama inhibitori aromataze pokazali znatno veći rizik za razvoj ishemije miokarda u usporedbi s tamoksifenom, ostaje nerazjašnjeno je li to posljedica njihovog štetnog učinka ili protektivne uloge tamoksifena na kardiovaskularni sustav. Prema nedavnim studijama, kardiovaskularni rizik nije bio veći u pacijenata koji su primali inhibitore aromataze u odnosu na placebo, što dodatno umanjuje vjerojatnost njihovih neželjenih učinaka na srce i krvne žile (40).

#### 4.4. Kardiotoksičnost povezana s imunoterapijom

Novu eru u liječenju malignih bolesti predstavlja imunoterapija s posebnim naglaskom na **inhibitore kontrolne točke** koji su pokazali obećavajuće rezultate u smislu prognoze različitih hematoloških i solidnih malignoma. Inhibicijski putevi imunološkog sustava u koje su uključeni CTLA-4 receptor (eng. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 receptor*) i PD-1 protein (eng. *programmed death-1 protein*) na membrani T-limfocita mogu biti stimulirani od strane tumora zbog čega izostaje imunološki odgovor na tumor. Inhibitori kontrolnih točaka vežući se za navedene receptore blokiraju inhibicijski signal čime se aktivira imunološki odgovor (41). Anti-CTLA-4 protutijelo ipilimumab ostvaruje značajne uspjehe u liječenju metastatskog melanoma, dok su inhibitori PD-1 pembrolizumab i nivolumab te njihovog liganda PD-L1 (eng. *programmed death-ligand 1*) atezolizumab i avelumab povezani s poboljšanjem u preživljenju karcinoma pluća ne malih stanica, pločastog karcinoma glave i vrata i ostalih. Osim povoljnih učinka na tumore, imunološka stimulacija povezana je s različitim autoimunskim reakcijama, pa tako i kardiološkim komplikacijama. Iako mehanizmi kardiotoksičnosti nisu potpuno jasni, smatra se da blokadom CTLA-4 i PD-1 dolazi do smanjenja imunološke tolerancije na srce kao glavnog mehanizma razvoja miokarditisa, najčešće manifestacije kardiotoksičnosti ovih lijekova (41). Iako incidencija miokarditisa iznosi manje od 1 % u pacijenata liječenih kombinacijom ili monoterapijom inhibitora kontrolne točke, postoje opisani slučajevi smrtonosnog miokarditisa s rbdomiolizom koji se je razvio rano nakon primjene kombinacije navedenih lijekova (40). Ostale kardiološke nuspojave koje se javljaju rjeđe od miokarditisa uključuju perikarditis, Takotsubo kardiomiopatiju i poremećaje provodnje uključujući potpuni atrioventrikularni blok (41).

## 5. KARDIOTOKSIČNOST POVEZANA S RADIOTERAPIJOM

Radioterapija je neizostavna metoda liječenja brojnih malignih bolesti pri čemu može uzrokovati kardiovaskularne komplikacije koje se razlikuju od onih uzrokovanih sistemskom antitumorskom terapijom. Kardiotsične manifestacije nastaju zbog zračenja tumora smještenih u torakalnom području kao što su rak dojke, rak pluća, medijastinalni limfom, rak jednjaka i rak štitnjače dok zračenje tumora glave i vrata ostavlja štetne posljedice na karotidne arterije. Učinak ionizirajućeg zračenja na srce i velike krvne žile rezultira ranim ili puno češće kasnim posljedicama koje se mogu javiti i do nekoliko godina od prestanka zračenja, a manifestiraju se kao ishemijska bolest srca, zatajivanje srca, perikarditis, bolesti zalistaka i aritmije (42,43). Zbog produljene latencije od 10-15 godina do pojave srčane bolesti, ponekad je teško razlučiti radi li se o posljedici zračenja ili je bolesti uzrokovana komorbiditetima zbog starenja. Ipak, studija koja je pratila liječene radioterapijom u djetinjstvu pokazala je da imaju oko 5 puta veći rizik smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opću populaciju (27). Način kojim zračenje oštećuje srce i krvne žile povezan je s akutnom upalom malih i srednje velikih krvnih žila, nekrozom kardiomiocita zbog hipoksije kao posljedice mikrovaskularnih oštećenja te intersticijskom fibrozom. Reaktivni metaboliti kisika koji nastaju radijacijskim oštećenjem stanica ometaju funkciju proteina i lipida koji grade stanične membrane (43).

Akutni perikarditis predstavlja najraniju potencijalnu komplikaciju zračenja i obično se javlja nekoliko tjedana ili mjeseci od početka terapije. Najčešće je to samolimitirajuća bolest, ali u malom broju slučajeva može progredirati u kronični konstriktivni perikarditis (43).

Ishemijska bolest srca se također može javiti rano i manifestirati kao akutni koronarni sindrom, ali se puno češće razvija sporo i manifestira oko 15 godina nakon liječenja. Rezultati praćenja bolesnika s karcinomom dojke koji su bili liječeni radioterapijom pokazali su da je incidencija

angine pektoris i infarkta miokarda veća u onih kod kojih je zračena lijeva dojka i koji su primili veće doze zračenja (43).

Bolesti srčanih zalistaka javljaju se u oko 10 % pacijenata liječenih radioterapijom, a lezije su karakteristično raspoređene sa zadebljanjem i kalcifikacijama smještenim na bazalnim dijelovima listića, dok su vrhovi i komisure pošteđeni što omogućuje razlikovanje od oštećenja uzrokovanih reumatskim bolestima. Najčešće se radi o aortnoj stenozu i mitralnoj regurgitaciji, a puno rjeđe o trikuspidnoj regurgitaciji (43).

Zračenje može uzrokovati fibrozu miokarda koja se najčešće očituje dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke što dodatno pogoršava kombinacija s kemoterapijom, posebice antraciklinima. Uznapredovala fibroza miokarda dovodi do restriktivne kardiomiopatije s teškom dijastoličkom disfunkcijom i simptomima zatajivanja srca (43).

Aritmije su prisutne u oko 16-36 % bolesnika liječenih radioterapijom, a povezane su s fibrozom atrijske i provodnog sustava. Najčešće je prisutna fibrilacija atrijske, a zatim poremećaji provodnje, odnosno blok desne grane. Rizik povećava primjena kemoterapeutika, ponajviše doksorubicina, ali i inhibitora tirozin-kinaze (42,43).

Osim preegzistirajućih bolesti i poznatih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, na stope komplikacija uzrokovanih radioterapijom znatno utječu ukupna isporučena doza, posebice ako je veća od 30 Gy ili dnevna fracionirana doza veća od 2 Gy, zatim volumen srca izložen zračenju, izostanak zaštite tijekom zračenja, mlađa životna dob te primjena kemoterapije. Tako Američko društvo za kliničku onkologiju procjenjuje da će se kardiovaskularne posljedice radioterapije razviti u 10-30 % bolesnika 5-10 godina nakon zračenja (43).

## 6. RASPRAVA

Iako u različitoj mjeri i u ovisnosti od mnogih čimbenika rizika i okolnosti, gotovo svi oblici liječenja malignih bolesti mogu ostvariti toksičan učinak na kardiovaskularni sustav. S obzirom na to, kako bi se onkološkim pacijentima pružila optimalna skrb čiji je cilj smanjiti kardiovaskularni pobol i smrtnost, a istovremeno omogućila onkološka terapija koja je od životnog značenja, neophodan je interdisciplinarni pristup kardiologa i onkologa. Zajednička skrb za bolesnike uključuje procjenu zdravstvenog stanja i komorbiditeta prije započinjanja onkološke terapije, otkrivanje i djelovanje na rizične čimbenike, procjenu rizika i prevenciju kardiovaskularnih komplikacija, pomno praćenje pacijenata tijekom terapije te rano prepoznavanje supkliničkih simptoma i znakova kao i zbrinjavanje samih komplikacija. Isto tako, važno je poznavati kardiotoksične agense te ih primjenjivati na način da se kardiotoksičnost svede na najmanju moguću razinu, a da se pritom ne kompromitira učinkovitost liječenja maligne bolesti.

U svrhu očuvanja sigurnosti pacijenata i primjene optimalne terapije preporuča se personalizirani pristup uzimajući u obzir pacijentov osnovni rizik za razvoj kardiotoksičnosti. Stoga se prije početka primjene onkološke terapije, prema osnovnom kardiovaskularnom profilu i čimbenicima rizika te vrsti i dozi terapije, pacijente svrstava u kategoriju niskog, srednjeg ili visokog rizika za razvoj kardiotoksičnosti kao što je prikazano na slici 2 (44).



Therapy-related factors	Patient-related factors
<b>Low risk of cardiotoxicity</b> Lower dose AC (e.g. doxorubicin <200 mg/m <sup>2</sup> , epirubicin <300 mg/m <sup>2</sup> ), liposomal formulations Trastuzumab without AC	Age >18 and <50 years
<b>Medium risk of cardiotoxicity</b> Modest-dose AC (doxorubicin 200–400 mg/m <sup>2</sup> and epirubicin 300–600 mg/m <sup>2</sup> ) AC followed by trastuzumab VEGF tyrosine kinase inhibitors Second- and third-generation Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors Proteasome inhibitors Combination immune checkpoint inhibitors	Age 50–64 years 1–2 CV risk factors such as hypertension, dyslipidaemia, obesity, insulin resistance, smoking
<b>High risk of cardiotoxicity</b> Simultaneous AC and trastuzumab High-dose AC (doxorubicin ≥400 mg/m <sup>2</sup> or epirubicin ≥600 mg/m <sup>2</sup> ) Modest-dose AC plus left chest radiation therapy Elevated cardiac troponin post-AC prior to HER2-targeted therapy High-dose radiation therapy to central chest including heart in radiation field ≥30 Gy VEGF tyrosine kinase inhibitors following previous AC chemotherapy	Age ≥65 years >2 CV risk factors as hypertension, dyslipidaemia, obesity, smoking Diabetes Underlying CV disease: CAD, PAD, CMP, severe VHD, heart failure Reduced or low-normal LVEF (50–54%) pre-treatment Prior cancer therapy

Abr, active Bcr-related; AC, anthracycline; Bcr, breakpoint cluster region; CAD, coronary artery disease; CMP, cardiomyopathy; CV, cardiovascular; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAD, peripheral artery disease; VEGF, vascular endothelial growth factor; VHD, valvular heart disease.

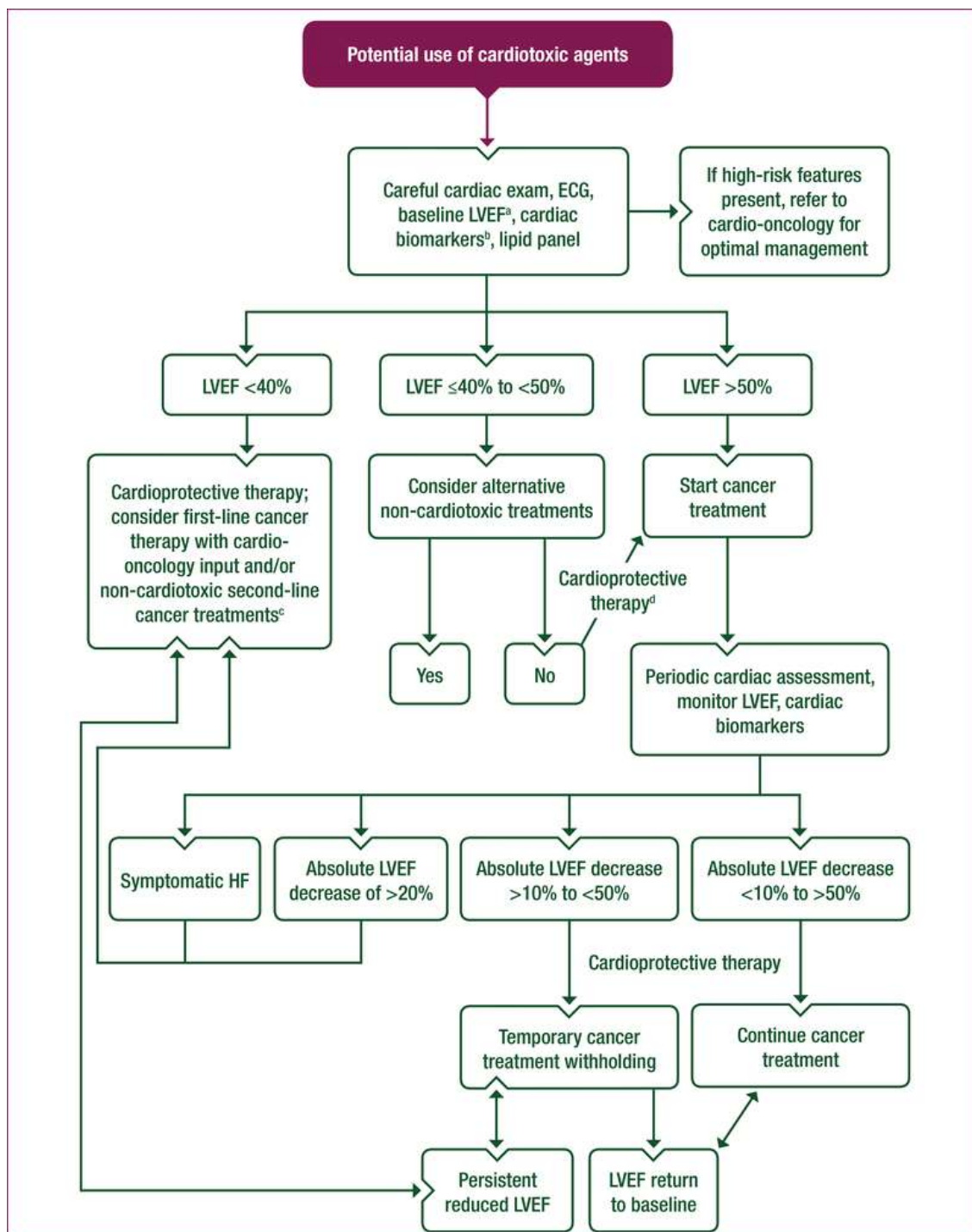
**Slika 2. Procjena rizika za razvoj kardiotsičnosti.** *Preuzeto iz Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) (44).*

Određeni rizik osim što utječe na odabir vrste terapije, pomaže i u određivanju učestalosti praćenja i poduzimanja dijagnostičkih pretraga od strane kardiologa. Tijekom praćenja i detekcije kardiotsičnosti, uz ehokardiografiju i određivanje biomarkera, mogu se koristiti magnetska rezonanca, kompjutorizirana tomografija i nuklearno-medicinske metode što ovisi o dostupnosti i iskustvu centra (5,44). Važno je da se tijekom praćenja nastoji koristiti istu metodu kako bi se nalazi mogli uspoređivati. Najčešće korištena metoda za detekciju miokardijalne disfunkcije je 2D ehokardiografija koja je ujedno i najdostupnija, no još veću osjetljivost i manju varijabilnost u određivanju LVEF-a kao važnog parametra pri donošenju odluka ima 3D ehokardiografija. Osim LVEF-a, kao važan parametar pri određivanju funkcije

lijeve klijetke ističe se globalna longitudinalna sistolička deformacija miokarda (eng. *global systolic longitudinal myocardial strain*, GLS) čije smanjenje za više od 15 % od početnih vrijednosti upućuje na oštećenje miokarda (5). Pri procjeni oštećenja miokarda, od velike važnosti mogu biti biomarkeri, osobito troponin I čiji značajan porast u odnosu na početnu vrijednost ukazuje na srčanu disfunkciju koja pri perzistentnom porastu ima lošu prognozu. Natiuretski peptidi također imaju važnu ulogu u ranom otkrivanju zatajivanja srca, ali se rutinski ne određuju (5,20).

Bazična ultrazvučna procjena funkcije lijeve klijetke radi se prije početka primjene kardiotskične terapije s ciljem određivanja početnog rizika. Učestalost ultrazvučnog praćenja ili određivanja biomarkera zahtjeva individualan pristup svakom pacijentu, a ovisi o početnom kardiovaskularnom riziku i specifičnom terapijskom protokolu koji se primjenjuje, ali i o iskustvu kliničara koji takve pacijente prati (5,7). Jedan od predloženih načina praćenja prikazan je na slici 3 (45).

U pacijenata koji su tijekom onkološke terapije razvili zatajivanje srca, preporuča se primjena kombinacije ACE-inhibitora i beta blokatora jer dovodi do značajno povoljnijih ishoda kada se započne rano nakon detekcije srčane disfunkcije (5).



**Slika 3. Praćenje pacijenata koji primaju antitumorsku terapiju.** Preuzeto iz Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment (45).

## 7. ZAKLJUČAK

Iako su suvremene strategije liječenja dovele do značajnog poboljšanja u preživljenju bolesnika s malignim bolestima, istodobno zbog štetnih posljedica liječenja raste mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti u ove skupine bolesnika. Kardiotoksični učinci mogu biti uzrokovani gotovo svim podvrstama sistemske antitumorske terapije i radioterapijom, a razlikuju se u kliničkim manifestacijama, incidenciji, ovisnosti o dozi i reverzibilnosti. Posljedice mogu biti kratkoročne ili dugoročne, a razvoj kardiovaskularne bolesti tijekom terapije raka može negativno utjecati na liječenje osnovne bolesti zbog ograničenja u dozama i trajanju terapije koju je ponekad potrebno i obustaviti. Složenost navedene situacije zahtjeva formiranje kardio-onkoloških timova čiji je cilj što ranija detekcija kardioloških nuspojava i njihovo zbrinjavanje, ali i donošenje optimalnog plana za praćenje i liječenje bolesnika na onkološkoj terapiji. Za poboljšanje ukupne skrbi o takvim bolesnicima, od velike je važnosti istraživanje molekularnih mehanizama kardiotoksičnosti za pojedine agense, evaluacija metoda za predviđanje rizika kao i individualna prilagodba terapije.

## 8. SAŽETAK

Vodeći uzroci mortaliteta i morbiditeta u razvijenim zemljama svijeta su maligne i kardiovaskularne bolesti. Progresivnim starenjem stanovništva i izlaganjem rizičnim čimbenicima dolazi do porasta prevalencije ovih bolesti te je velika vjerojatnost da onkološki bolesnici istodobno imaju i kardiovaskularnu bolest.

Iako napredak u liječenju malignih bolesti dovodi do sve dužeg preživljenja, zbog štetnih učinaka onkološke terapije raste rizik za pogoršanje postojećih kardiovaskularnih bolesti ili razvoj novih komplikacija koje se mogu manifestirati simptomatskim zatajivanjem srca, poremećajima srčanog ritma i provođenja, ishemijskom bolesti srca, tromboembolijskim incidentima te upalnim i valvularnim bolestima srca. Ipak, jedna od najznačajnijih posljedica je oštećenje miokarda, odnosno zatajivanje srca što se i najčešće podrazumijeva pod pojmom kardiotoksičnosti. Navedene se komplikacije mogu razviti nedugo nakon početka primjene terapije, ali i nekoliko godina od završetka onkološkog liječenja. Težina kliničke slike ovisi prije svega o vrsti primijenjene terapije, ali i o apliciranim dozama, duljini trajanja terapije i osjetljivosti bolesnika. Osim otprije poznatih kardiotoksičnih učinaka kemoterapije, kardiološke nuspojave ne izostaju niti kod primjene novijih bioloških lijekova i imunoterapije. U ovom radu su opisani najčešće korišteni lijekovi kao predstavnici pojedinih terapijskih skupina, mehanizmi kojima ostvaruju kardiotoksične učinke i incidencija komplikacija povezanih s njihovom primjenom.

Pojava kardiovaskularne bolesti tijekom ili nakon onkološkog liječenja znatno utječe na ishod osnovne bolesti, odnosno na kvalitetu života nakon prestanka onkološkog liječenja. S ciljem osiguranja što bolje skrbi za pacijente na onkološkoj terapiji, neophodno je redovito kardiološko praćenje kako za vrijeme, tako i nakon završetka liječenja.

**Ključne riječi:** kardiotoksičnost, liječenje, maligna bolest

## 9. SUMMARY

The leading causes of mortality and morbidity in the developed countries of the world are malignant and cardiovascular diseases. Progressive aging of the population and exposure to risk factors increase the prevalence of these diseases and it is very likely that cancer patients also have cardiovascular disease at the same time.

Although advances in the treatment of malignancies lead to longer survival, the adverse effects of oncology therapy increase the risk of exacerbation of existing cardiovascular disease or the development of new complications that may manifest as symptomatic heart failure, cardiac arrhythmias and conduction disorders, ischemic heart disease, thromboembolic incidents and inflammatory and valvular heart diseases. However, one of the most significant consequences is myocardial damage, ie heart failure, which is most often understood as cardiotoxicity. These complications can develop shortly after the start of therapy, but also several years after the end of oncological treatment. The severity of the clinical picture depends primarily on the type of therapy used, but also on the applied doses, the duration of therapy and the sensitivity of the patient. In addition to the previously known cardiotoxic effects of chemotherapy, cardiac side effects are not absent neither with the use of newer biological drugs and immunotherapy. This paper describes the most commonly used drugs as representatives of individual therapeutic groups, the mechanisms by which they achieve cardiotoxic effects and the incidence of complications associated with their use.

The occurrence of cardiovascular disease during or after oncological treatment significantly affects the outcome of the underlying disease, ie the quality of life after cessation of oncological treatment. In order to ensure the best possible care for patients on oncology therapy, regular cardiac monitoring is necessary both during and after the end of treatment.

**Key words:** cardiotoxicity, malignancy, treatment

## 10. LITERATURA

1. Kralj V, Ćorić T, Radić MS, Šekerija M, Zavod Za Javno Zdravstvo H, Zagreb H. Kronične nezarazne bolesti – teret bolesti stanovništva Hrvatske. *Cardiologia Croatica* [Internet]. 2015 Aug 15 [cited 2022 Jun 24];10(7–8):167–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.15836/ccar.2015.167>
2. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Glibo M, et al. Osoblje Registra za rak Hrvatske i suradnici u izradi biltena: Croatian National Cancer Registry staff and technical associates. [cited 2022 May 10]; Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-maligne-bolesti/>
3. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2019. godini | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-umrlim-osobama-u-hrvatskoj-u-2019-godini/>
4. Aleman BMP, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo M v., Specht L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *European Journal of Cancer Supplements*. 2014 Jun 1;12(1):18–28.
5. Luis Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez Muñ oz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. ESC CPG POSITION PAPER 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). [cited 2022 Jun 12]; Available from: <http://www.escardio.org/guidelines>.

6. Gabrić ID. Kardiotoksičnost kao posljedica biološke terapije tumora. *Cardiologia Croatica* [Internet]. 2017 [pristupljeno 23.06.2022.];12(1-2):16-22. <https://doi.org/10.15836/ccar2017.16>
7. Popović S, Popović S, Dukić N, Vladičić-Mašić J, Čančar O. Kardioonkologija - novi izazov u kliničkoj praksi. *Biomedicinska istraživanja*. 2020;11(1):78-85. doi: 10.5937/BII2001078P
8. Kardioonkologija - novi znanstveno klinički pristup kardiovaskularnim promjenama u bolesnika s rakom dojke / Damir Vrbanec, Anton Šmalcelj | Indigo digitalni repozitorij [Internet]. [cited 2022 May 10]. Available from: <https://dizbi.hazu.hr/a/?pr=iiif.v.a&id=195779>
9. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *KLINIČKA ONKOLOGIJA*. 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
10. Liječenje raka - Onkologija [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.onkologija.hr/lijecenje-raka/>
11. *Basic & Clinical Pharmacology*, 14e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2249#175215372>
12. Radić M, Belac-Lovasić I, Redžović A, Pavlović S, Dobrila-Dintinjana R. Nuspojave sistemskog liječenja karcinoma Side-effects of systemic antitumor therapy Pregledni članak/Review. 2015 [cited 2022 May 23];51(3):332–9. Available from: <http://hrcak.srce.hr/medicinamedicinafluminensis>
13. Targeted Therapy in Cancer | The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 May 26].



Available from:  
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1772&sectionid=121902560>

14. Oncology | Current Diagnosis & Treatment: Surgery, 15e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=242166330&bookid=2859#1171286589>
15. Vrbanc D, Belev B. "Pametni lijekovi" u gastrointestinalnoj onkologiji. *Medicus* [Internet]. 2012 [pristupljeno 23.06.2022.];21(2\_Gastroenterologija):249-257. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/102974>
16. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *International Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2012 Feb 27 [cited 2022 Jun 23];9(3):193. Available from: </pmc/articles/PMC3298009/>
17. Redžović A, Zahirović D, Šamija M. Primjena, učinkovitost i nuspojave zračenja u liječenju malignih bolesti Application, efficacy and side effects of radiotherapy in treatment malignant diseases. *Zaklada onkologija* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 11];51(3):353–9. Available from: <http://hrcak.srce.hr/medicinamedicinafluminensis>
18. Mele D, Rizzo P, Pollina A v, Fiorencis A, Ferrari R. CANCER THERAPY-INDUCED CARDIOTOXICITY: ROLE OF ULTRASOUND DEFORMATION IMAGING AS AN AID TO EARLY DIAGNOSIS. *Ultrasound in Medicine & Biology* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 1];41:627–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.015>

19. Reddy P, Shenoy C, Blaes AH. Cardio-Oncology in the Older Adult. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Jun 1];8(4):308. Available from: [/pmc/articles/PMC5776715/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35776715/)
20. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 24];27(9):911–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172399/>
21. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrì A, Masetti R, Landolfi R, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jun 23];22(7):2175–85. Available from: <https://europepmc.org/article/med/29687878>
22. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jun 23];139. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34243633/>
23. Pavišić A. Utjecaj različitih formulacija doksorubicina na oksidativni stres u jetri [Master's thesis]. Zagreb: University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry; 2020 [cited 2022 June 23] Available at: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:859902>

24. Kamphuis JAM, Linschoten M, Cramer MJ, Gort EH, van Rhenen A, Asselbergs FW, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction of Nonanthracycline Chemotherapeutics: What Is the Evidence? *JACC: CardioOncology* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jun 2];1(2):280. Available from: [/pmc/articles/PMC8352330/](#)
25. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precision Oncology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 2];1(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5871905/](#)
26. Kurauchi K, Nishikawa T, Miyahara E, Okamoto Y, Kawano Y. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. *BMC Research Notes* [Internet]. 2017 Aug 14 [cited 2022 Jun 2];10(1):406. Available from: [/pmc/articles/PMC5557551/](#)
27. Ryberg M. Recent Advances in Cardiotoxicity of Anticancer Therapies. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 2012 Jun 17 [cited 2022 Jun 23];(32):555–9. Available from: [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.14694/EdBook\\_AM.2012.32.40](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.14694/EdBook_AM.2012.32.40)
28. Bjerring AW, Fosså SD, Haugnes HS, Nome R, Stokke TM, Haugaa KH, et al. The cardiac impact of cisplatin-based chemotherapy in survivors of testicular cancer: a 30-year follow-up. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jun 2];22(4):443. Available from: [/pmc/articles/PMC7984731/](#)
29. Moudgil R, Yeh ETH. Mechanisms of cardiotoxicity of cancer chemotherapeutic agents: Cardiomyopathy and beyond. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Jun 3];32(7):863. Available from: [/pmc/articles/PMC4921299/](#)

30. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jun 3];10. Available from: [/pmc/articles/PMC6024329/](#)
31. Lomeo AM, Avolio C, Iacobellis G, Manzione L. 5-Fluorouracil Cardiotoxicity: Known But Unknown\*. *JACC: CardioOncology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 3];3(1):110. Available from: [/pmc/articles/PMC8352191/](#)
32. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and Oncological Treatments. *Deutsches Ärzteblatt International* [Internet]. 2014 Mar 7 [cited 2022 Jun 4];111(10):161. Available from: [/pmc/articles/PMC3971565/](#)
33. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antibody Therapeutics* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 5];1(1):13. Available from: [/pmc/articles/PMC6131716/](#)
34. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2022 Jun 5];177(2):237. Available from: [/pmc/articles/PMC6661020/](#)
35. Sheppard RJ, Berger J, Sebag IA. Cardiotoxicity of Cancer Therapeutics: Current Issues in Screening, Prevention, and Therapy. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jun 5];4. Available from: [/pmc/articles/PMC3594741/](#)

36. Economopoulou P, Kotsakis A, Kapiris I, Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Management and Research* [Internet]. 2015 Jun 3 [cited 2022 Jun 5];7:133. Available from: [/pmc/articles/PMC4461138/](#)
37. Arora N, Gupta A, Singh PP. Biological agents in gastrointestinal cancers: adverse effects and their management. *Journal of Gastrointestinal Oncology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jun 5];8(3):485. Available from: [/pmc/articles/PMC5506281/](#)
38. CHEN Z, AI D. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Molecular and Clinical Oncology* [Internet]. 2016 May [cited 2022 Jun 6];4(5):675. Available from: [/pmc/articles/PMC4840776/](#)
39. Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors–associated cardiovascular toxicities. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 6];11:6227. Available from: [/pmc/articles/PMC6163027/](#)
40. Narayan V, Ky B. Common Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Epidemiology, Risk Prediction, and Prevention. *Annu Rev Med* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jun 8];69:97. Available from: [/pmc/articles/PMC6722326/](#)
41. Upadhrasta S, Elias H, Patel K, Zheng L. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Diseases and Translational Medicine* [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Jun 10];5(1):6. Available from: [/pmc/articles/PMC6450824/](#)
42. Vošmik M, Hodek M, Buka D, Sýkorová P, Grepl J, Paluska P, et al. Cardiotoxicity of radiation therapy in esophageal cancer. *Reports of Practical*

- Oncology and Radiotherapy [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jun 11];25(3):318. Available from: /pmc/articles/PMC7078499/
43. Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E, Wrona A, Kaleta AM, Lewicka-Potocka Z, Raczak G, et al. Cardiovascular complications after radiotherapy. *Cardiology Journal* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 11];27(6):836. Available from: /pmc/articles/PMC8079093/
44. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 24];22(9):1504–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1957>
45. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jun 24];31(2):171. Available from: /pmc/articles/PMC8019325/

## 11. ŽIVOTOPIS

Jakov Božiković je rođen 6. prosinca 1996. godine u Rijeci. Osnovnu školu Vladimira Nazora pohađa u Pazinu. Nakon završene osnovne škole, obrazovanje nastavlja u Pazinskom kolegiju – klasičnoj gimnaziji. 2015. godine sudjeluje na državnom natjecanju iz latinskog jezika te osvaja 1. mjesto na županijskom natjecanju iz grčkog jezika. Iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. 2022. godine sudjeluje kao aktivni sudionik na Kongresu hitne medicine u Rijeci.