



**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**



IVANA S. KRSTIĆ

**ISPITIVANJE KARDIOTOKSIČNOG
EFEKTA ANTI-HER2 TERAPIJE
KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM
DOJKE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

NIŠ, 2022. godine



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



IVANA S. KRSTIĆ

**RESEARCH INTO THE CARDIOTOXIC
EFFECTS OF ANTI-HER2 THERAPY IN
BREAST CANCER PATIENTS**

DOCTORAL DISSERTATION

NIŠ, 2022.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor	Dr Ivica Pejčić, vanredni profesor, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet
Naslov	Ispitivanje kardiotsičnog efekta anti-HER2 terapije kod pacijenata sa karcinomom dojke
	<p>Uvod: Danas je anti-HER2 terapija standardni terapijski pristup u lečenju HER2 pozitivnog karcinoma dojke. Pored nesumnjive koristi u lečenju karcinoma dojke, kardiotsičnost je najznačajniji neželjeni efekat ove terapije i manifestuje se asimptomatskim smanjenjem ejectione frakcije leve komore, a ređe dovodi do manifestne srčane insuficijencije.</p> <p>Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita kardiotsični efekat anti-HER2 terapije (trastuzumaba i lapatiniba) kod pacijenata sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke.</p> <p>Metod: U periodu od decembra 2018. godine do februara 2022. godine, ispitano je 106 bolesnica sa HER2-pozitivnim karcinomom dojke, koje su bile na anti-HER2 terapiji trastuzumabom (96 bolesnica), kao i lapatinibom (10) nakon primene trastuzumaba u metastatskoj bolesti. Kardiotsični efekat ove terapije procenjivan je na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, merenja krvnog pritiska, srčane frekvencije, elektrokardiograma i ehokardiograma. Upoređene su prosečne vrednosti krvnog pritiska, srčane frekvencije, ehokardiografskih parametara (ejectiona frakcija – EF), frakcije skraćenja (FS), end-dijastolni dijametar– EDD i masa leve komore (LVM) na početku i nakon terapije trastuzumabom i lapatinibom. Ispitan je uticaj faktora rizika za kardiotsičnost (starost, prethodna zračna i antraciklinska terapija, faktori rizika za kardiovaskularnu bolest) i efekat beta-blokatora, ACE inhibitora, kalcijum-antagonista, diuretika i statina na EF, FS, EDD i LVM. Krvni pritisak je meren sfigmomanometrom po metodi Riva-Rocija (Riva-Rocci). Korišćen je standardni dvanaestokanalni elektrokardiogram (EKG). Standardna dvodimenzionalna ehokardiografija rađena je na aparatu marke „ACUSON SC 2000“. Ejectiona frakcija (EF%) je određena prema Simpsonovoj biplanarnoj metodi.</p> <p>Rezultati: Kod 96 ispitanih bolesnica, koje su bile prosečne starosti 59,57 godina, smanjenje EF nakon terapije trastuzumabom iznosilo je 1,73% (p=0,007); u 4,16% došlo je do razvoja asimtomatske kardiotsičnosti prema kriterijumima EACVI i ASE. Bolesnice starije od 65 godina (4,56%; p=0,002), sa VI ciklusa antraciklina (1,77%; p=0,048); sa prethodnom</p>

Rezime	<p>zračnom terapijom (6,58%; p=0,005), sa zračnom terapijom leve dojke (6,14%; p=0,02) imale su značajno smanjenje EF nakon terapije trastuzumabom. Bolesnice sa faktorima rizika imale su smanjenje EF od 2,58% (p=0,001), a najveće je zabeleženo kod gojaznih (EF=4,02; p=0,009). Povećanje EDD se javilo kod bolesnica starijih od 65 god (1,07 mm, p=0,037); sa prethodnom zračnom terapijom (1,30; p=0,13) i to kod zračne terapije leve dojke (1,72 mm, p=0,032); i sa faktorima rizika (1,09 mm; p=0,031). LVM se nakon terapije trastuzumabom povećala za 3,61 g; p=0,031. Povećanje LVM se dogodilo kod pacijenata koji imali hiperlipidemiju kao faktor rizika (14,57 g; p=0,050) i kod onih koji su bili na terapiji beta-blokatorima (16 g; p=0,012).</p> <p>Zaključak: Terapija trastuzumabom utiče na smanjenje ejekcione frakcije leve komore, porast end-dijastolnog dijametra i mase leve komore. Navedena stopa kardiotsičnosti je bila niska, a kardiotsičnost reverzibilna.</p>
Naučna oblast	Medicina
Naučna disciplina	Onkologija
Ključne reči	HER2 pozitivan karcinom dojke, trastuzumab, kardiotsičnost. ejekciona frakcija
UDK	616.12-06:615.277.3:618.19-006
CERIF klasifikacija	B 200 citologija, onkologija, kancerologija
Tip licence zajedničkog kreativnog dobra	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Dr Ivica Pejčić, Associate Professor, University of Niš, Faculty of Medicine
----------------------	--

Title:	The Study of Cardiotoxic Effects of Anti-HER2 Therapy in Breast Cancer Patients
--------	---

Introduction: Anti-HER2 therapy nowadays represents the standard therapeutic approach in the treatment of HER2 positive breast cancer. Notwithstanding its beneficial, therapeutic effects in breast cancer treatment, the most important side effect of the therapy is its cardiotoxicity, manifested as asymptomatic reduction of left ventricular ejection fraction, but it rarely produces evident heart failure.

The aim of this study was to investigate cardiotoxic effects of anti-HER2 therapy (trastuzumab and lapatinib) in HER2 positive breast cancer patients.

Method: In the period from December 2018 to February 2022, we evaluated 106 female patients with HER2 positive breast cancer, receiving anti-HER2 therapy with trastuzumab (96 patients); and lapatinib (10 patients) after trastuzumab treatment for metastatic disease. Cardiotoxic effect of the therapy was assessed based on anamnestic information, clinical examination, blood pressure and heart rate measurement, electrocardiography and echocardiography. Average values of blood pressure, heart rate, echocardiographic parameters (ejection fraction – EF; fractional shortening – FS; end-diastolic diameter – EDD; left ventricular mass – LVM) were compared at the beginning and after the therapy with trastuzumab and lapatinib. The impact of risk factors for cardiotoxicity (age, previous radiation and anthracycline therapy, cardiovascular risk factors) and the effect of beta-blockers, ACE inhibitors, Ca-antagonists, diuretics and statins on EF, FS, EDD and LVM were investigated. Blood pressure measurement was performed with sphygmomanometers, after Riva-Rocci. Standard 12-lead electrocardiography was employed. Standard two-dimensional echocardiography was done on an ACUSON SC2000 ultrasound system. Ejection fraction (EF%) was determined using the Simpson's biplane method.

Results: In 96 studied patients, with the average age of 59.57 years, EF reduction after trastuzumab therapy was 1.73% ($p=0.007$); in 4.16% asymptomatic cardiotoxicity developed according to the EACVI and ASE criteria. Patients over 65 years of age (4.56%; $p=0.002$); those with VI anthracycline cycles (1.77%; $p=0.048$); with prior radiation therapy (6.58 %; $p=0.005$); and those with left breast radiation therapy (6.14%; $p=0.02$) had a significant EF reduction after trastuzumab therapy. Patients with risk factors

Abstract:	<p>had EF reduction by 2.58% (p=0.001), with the greatest reduction observed in the obese (EF=4.02; p=0.009). Increased EDD was found in patients over 65 years of age (1.07 mm, p=0.037); those with prior radiation therapy (1.30 mm; p=0.13), particularly with the irradiated left breast (1.72 mm; p=0.032); and in those with risk factors (1.09 mm; p=0.031). LVM increased by 3.61 g (p=0.031) after trastuzumab therapy. The LVM increase occurred in those with hyperlipidemia as a risk factor (14.57 g; p=0.050) and in those who received beta-blockers (16 g; p=0.012).</p> <p>Conclusion: Treatment with trastuzumab has an impact on the reduction of left ventricular ejection fraction, increase of end-diastolic diameter and left ventricular mass. The observed cardiotoxicity rate was nevertheless low, and cardiotoxicity was reversible.</p>
Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Oncology
Key words:	HER2 positive breast cancer, trastuzumab, cardiotoxicity, ejection fraction
UDC:	616.12-06:615.277.3:618.19-006
CERIF Classification:	B 200 cytology, oncology, cancerology
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

Za izradu ove doktorske disertacije posebnu zahvalnost dugujem:

Mentoru, prof. dr Ivici Pejčiću, na nesebičnoj stručnoj i metodološkoj podršci, ukazanom poverenju i vremenu koje mi je posvetio tokom izrade doktorske disertacije,

Prof. dr Marini Deljanin Ilić, na dragocenim savetima, primedbama i sugestijama. Posebno se zahvaljujem na nesebično prenetom znanju i na razumevanju kandidata kada je to bilo potrebno,

Prof. dr Svetislavu Vrbiću, prof. dr Milanu Pavloviću i prof. dr Lazaru Popoviću na razumevanju i ukazanom poverenju tokom izrade finalne verzije rada.

Iskrenu zahvalnost upućujem kolektivu Klinike za onkologiju Kliničkog centra u Nišu i Institutu za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, bez čije pomoći realizacija ovog doktorata ne bi bila moguća.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici, čija mi ljubav i strpljenje daju snagu i veru da istrajem na putu ostvarenja pravih ciljeva.

Posebno zahvaljujem prof. dr Vesni Milić Janković za pomoć, podršku i vreme koje mi je posvetila za izradu doktorata.

Skraćenice i simboli

ACE – angiotensin-konvertujući enzim (engl. Angiotensin-converting enzyme)

ACEI – inhibitori angiotensin-konvertujućeg enzima (engl. Angiotensin-converting enzyme inhibitors)

Akt– protein kinaze B

ARB – Angiotensin II receptor blokera (engl. Angiotensin II receptor blockers)

ASE – Američko društvo za ehokardiografiju (engl. American Society of Echocardiography)

BMI – indeks telesne mase (engl. Body mass index)

BNP – moždani natriuretski peptid

BRCA1/2 – karcinom dojke 1/2

CRP – C-reaktivni protein

EACVI – Evropsko udruženje za kardiovaskularno snimanje (engl. European Association of Cardiovascular Imaging)

EDD – end-dijastolni dijametar leve komore

EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta

Erk – Ekstracelularne signalno regulisane kinaze (engl. Extracellular signal-regulated kinases), (=MAPK)

ESC – Evropsko društvo za kardiologiju (engl. European Society of Cardiology)

FDA – Agencija za hranu i lekove (engl. Food and Drug Administration)

FS – frakcija skraćenja (engl. Fractional shortening)

HER2 – receptori humanog epidermalnog faktora rasta 2

LVEF – Ejekciona frakcija leve komore (engl. Left ventricular ejection fraction)

LVM – masa leve komore

MAPK – Mitogen-aktivirane protein kinaze, (=ERK)

NMR – magnetna rezonanca

MUGA – višestruko skeniranje akvizicije (engl. Multigated acquisition scan)

N – broj pacijenata

NRG – neuroregulin

PI3K – fosfoinozitol 3-kinaza (engl. phosphoinositol 3-kinasa)

ROS – slobodni radikali kiseonika

SD – standardna devijacija

TNF- α – transformišući faktor rasta-alfa

WHO –Svetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. KARCINOM DOJKE	1
1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA	1
1.1.2. ETIOLOGIJA I FAKTORI RIZIKA	2
1.1.3. KLASIFIKACIJA, STEPENOVANJE I GRADIRANJE TUMORA	2
1.1.4. TERAPIJA KARCINOMA DOJKE	3
1.2. HER2 KARCINOM DOJKE	4
1.2.1. HER2	4
1.2.2. HER2 I SRCE	5
1.3. ANTI-HER2 TERAPIJA	5
1.3.1. TRASTUZUMAB	6
1.3.2. LAPATINIB	8
1.3.3. OSTALA ANTI-HER2 TERAPIJA	8
1.4. KARDIOTOKSIČNOST	9
1.4.1. DEFINICIJA I OBLICI	9
1.4.2. KLASIFIKACIJA KARDIOTOKSIČNOSTI	10
1.5. KARDIOTOKSIČNOST TRASTUZUMABA	12
1.5.1. FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOTOKSIČNOST TRASTUZUMABA	13
1.5.2. MEHANIZAM KARDIOTOKSIČNOSTI TRASTUZUMABA	13
1.5.3. MEHANIZAM KARDIOTOKSIČNOSTI ANTRACIKLINA	15
1.5.4. INTERAKCIJA ANTRACIKLINA I TRASTUZUMABA	16
1.6. LAPATINIB	17
1.7. DIJAGNOZA I MONITORING KARDIOTOKSIČNOSTI	18
1.7.1. SKRINING, STRATIFIKACIJA RIZIKA I STRATEGIJE RANOG OTKRIVANJA	18
1.7.2. ELEKTROKARDIOGRAFIJA (EKG)	18
1.7.3. IMIDŽING METODE	19
1.7.3.1. Ehokardiografija	19
1.7.3.2. Miokardni strain	20
1.7.3.3. MUGA-sken	20
1.7.3.4. Magnetna rezonanca srca (MRI)	20
1.7.4. Biomarkeri	21
1.8. TERAPIJA	23
2. CILJ RADA	24
3. MATERIJAL I METODE	25
3.1. KRITERIJUMI ZA UKLJUČENJE PACIJENATA U STUDIJU	25
3.2. KRITERIJUMI ZA ISKLJUČENJE BOLESNIKA IZ STUDIJE	25
3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	29
4. REZULTATI	30
4.1. TRASTUZUMAB	30
4.1.1. STAROST	30
4.1.2. SRČANA FREKVENCIJA (SF)	30
4.1.3. KRVNI PRITISAK	31

4.1.4.ELEKTROKARDIOGRAM	31
4.1.5.EHOKARDIOGRAM	31
4.1.5.1. Ejekciona frakcija leve komore (EFLK)	33
4.1.5.2. Frakcija skraćenja (LVFS)	39
4.1.5.3. End-dijastolni dijametar leve komore (EDD)	44
4.1.5.4. Masa leve komore (MLK)	48
4.2. LAPATINIB	52
4.2.1.SRČANA FREKVENCIJA (SF)	52
4.2.2.KRVNI PRITISAK	52
4.2.3.ELEKTROKARDIOGRAM.....	53
4.2.4.EHOKARDIOGRAM	53
4.2.4.1. Ejekciona frakcija leve komore (LVEF)	54
4.2.4.2. Frakcija skraćenja (FS)	55
4.2.4.3. End-dijastolni dijametar leve komore (EDD)	56
4.2.4.4. Masa leve komore (MLK)	57
5. DISKUSIJA	59
6. ZAKLJUČAK	73
7. LITERATURA	74
8. BIOGRAFIJA AUTORA	86

1. UVOD

Karcinom dojke je najčešći tip karcinoma kod žena u svetu (1). Napredak u terapiji i skriningu poslednjih godina doveli su do smanjenja smrtnosti od ove bolesti. Sve je veći broj preživelih pacijenata kod kojih se mogu videti i kasni, neželjeni efekti antineoplastične terapije (2). Oko 20-30 % karcinoma dojke ima povećanu ekspresiju HER2 receptora (engl. human epidermal growth factor receptor 2), koja je povezana sa agresivnim kliničkim fenotipom, što podrazumeva tumore visokog gradusa, brži rast, prisustvo ranih sistemskih metastaza i lošiju prognozu (3). Primena anti-HER2 terapije trastuzumabom i lapatinibom kod ovih bolesnica omogućila je produženje vremena do progresije i bolje opšte preživljavanje u metastaskoj fazi bolesti. U adjuvantnom pristupu lečenja, značajno se smanjuje rizik za relaps i smrtni ishod, dok se u neoadjuvantnom doprinosi značajno većem potpunom patološkom odgovoru HER2-pozitivnih karcinoma dojke (4). Pored pozitivnog doprinosa u lečenju karcinoma dojke, najznačajniji neželjeni efekat ove terapije jeste kardiotoksičnost, koja se manifestuje asimptomatskim smanjenjem ejeckione frakcije leve komore, a ređe dolazi do klinički manifestne srčane insuficijencije. Zbog rizika srčane disfunkcije kod terapije trastuzumabom, srčana funkcija treba pažljivo da se prati. Glavna strategija jeste detekcija visoko rizičnih pacijenata i njihovo lečenje. Nove ehokardiografske metode za detektovanje supkliničkih promena na kardiomiocitima i merenje kardiospecifičnih biomarkera mogu da postanu korisna strategija za identifikaciju pacijenata kod kojih će se razviti kardiotoksičnost, kojima će se prevenirati i smanjiti mortalitet kod žena sa karcinomom dojke.

1.1. Karcinom dojke

Karcinom dojke je zloćudni tumor dojke koji potiče od epitela lobulusa i duktusa. Posledica je mnogobrojnih procesa koji podrazumevaju transformaciju normalne ćelije, hiperplaziju premalignih promena i karcinom *in situ*.

1.1.1. Epidemiologija

Uprkos napretku u dijagnostici i lečenju, karcinom dojke i dalje predstavlja vodeći uzrok smrti od malignih oboljenja kod žena i predstavlja veliki i medicinski i socijalni problem (1). U 2012. godini u svetu je dijagnostikovano 1.671.149 novih slučajeva karcinoma dojke i 521.907

smrtnih slučajeva od ove bolesti, a 2020. godine registrovano je 2.261.419 obolelih i 684.996 umrlih od karcinoma dojke (2, 5, 6). U Srbiji se svake godine registruje oko 4000 novih slučajeva karcinoma dojke, što predstavlja više od četvrtine svih malignih bolesti kod žena. Po incidenci nismo u samom vrhu, ali je stopa mortaliteta u Srbiji veoma je visoka – standardizovana stopa mortaliteta (22.0 na 100.000 žena). Godišnje umre oko 1650 žena, što čini oko 18% smrtnosti od kancera, na drugom je mestu u Evropi, posle Severne Makedonije (7).

1.1.2. Etiologija i faktori rizika

Razvoju karcinoma dojke doprinosi mnogo faktora. Epidemiološki podaci ukazuju na tri moguće grupe značajnih faktora rizika: genetski, endokrini i spoljašnji faktori rizika, obuhvatajući ženski pol, starost, pozitivnu porodičnu istoriju u odnosu na gradus, BRCA1/2 (engl. breast cancer 1/2 genes), ranu menarhu, kasnu menopauzu, nuliparitet ili kasnije rađanje (>35 godina) prvog deteta, upotrebu oralnih kontraceptiva, hormonsku supsticionu terapiju, način života (prekomerno unošenje alkohola, ishrana sa puno masti) (8).

1.1.3. Klasifikacija, stepenovanje i gradiranje tumora

Svetska zdravstvena organizacija – WHO (engl. World Health Organization) 2012. godine objavila je ažuriranu patohistološku klasifikaciju tumora dojke. Klasifikacija invazivnog karcinoma dojke prikazana je u Tabeli 1 (9).

Tabela 1. Invazivni karcinom dojke - klasifikacija

1. Invazivni duktalni karcinom - bez posebnih karakteristika – NOS (engl. Not Otherwise Specified)
2. Invazivni lobularni karcinom
3. Medularni karcinom
4. Koloidni (mucinozni) karcinom
5. Pagetova bolest
6. Tubularni karcinom
7. Adenoidni cistični karcinom
8. Invazivni komedo karcinom
9. Apokrini karcinom
10. Invazivni papilarni karcinom

Stadiranje raka dojke vrši se prema TNM klasifikaciji i obuhvata veličinu i opseg (obim) primarnog tumora (T), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova (N) i metastaze (M) (10). Gradiranje karcinoma dojke vrši se po Notingemskom scoring sistemu (engl. Nottingham Scoring system), koji se takođe naziva Elston-Ellis modifikacija Scarff-Bloom-Richardson sistema ocenjivanja (also called the Elston-Ellis modification of the Scarff-Bloom-Richardson grading system). Ovde G1 predstavlja tumor niskog gradusa ili dobro diferentovan tumor; G2 – tumor srednjeg gradusa ili umereno diferentovan; i G3 – tumor visokog gradusa ili slabo diferentovan tumor (10). Karcinom dojke se dalje može kategorisati prema molekularnom podtipu. Važni aspekti u ovom slučaju jesu hormonski status receptora (estrogenska i progesteronska pozitivnost ili negativnost receptora), indeks proliferacije Ki67 i status HER2 (11). U zavisnosti od vrednosti Ki67, tumori su klasifikovani kao nisko ($\leq 15\%$), srednje (16-30%) i visoko proliferativni ($>30\%$) (12). Status HER2 određuje se imunohistohemijski (IHH) ili *in situ* hibridizacijom (FISH). Da bi se terapija trastuzumabom mogla primeniti, potrebno je da rezultat IHH bude 3+ ili FISH-pozitivan. U slučaju da je IHH 2+, testovi se moraju ponoviti ili sa IHH na različitim uzorcima tkiva ili sa FISH. IHH 0 i 1+ se smatraju negativnim (13).

1.1.4. Terapija karcinoma dojke

Terapijski režim se kod karcinoma dojke određuje, na osnovu postojećih vodiča za lečenje, u zavisnosti od patohistološkog tipa tumora, statusa receptora i veličine i stadijuma tumora. Terapija može biti hirurška (poštedna, uz očuvanje dojke, ili mastektomija, biopsija sentinel-limfnog čvora, aksilarna disekcija); radioterapijska; i sistemska, koja podrazumeva hormonoterapiju, hemioterapiju (antraciklini, taksani, ciklofosamid, bendamustin, fluorouracil, gemcitabin i dr.), imunoterapiju i ciljanu molekularnu (target) terapiju (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, trastuzumab emtansin, bevacizumab, everolimus i dr.) (14).

Dok se u prošlosti operacija smatrala primarnom opcijom lečenja karcinoma dojke, poslednjih godina na značaju dobija sistemska terapija (15). U zavisnosti od toga da li se primenjuje pre ili posle operacije, razlikuju se neoadjuvantna i adjuvantna terapija (16). Cilj adjuvantne terapije je kontrola supkliničkih lokalnih ili, najčešće, udaljenih mikrometastaza, dok je cilj neoadjuvantne prevencija diseminacije i rasta ćelija kancera tokom preoperativnog perioda (17).

1.2. HER2 karcinom dojke

Karcinom dojke se, uz ostale karakteristike koje se analiziraju prilikom dijagnostikovanja bolesti, kategoriše na HER2-pozitivni i HER2-negativni karcinom. Gen za HER2 receptor, koji je prvi otkrio Vajnberg (Weinberg) sa saradnicima 1984. godine, lokalizovan je na hromozomu 17q i kodira receptor tirozin-kinaze koji posreduje u transdukciji signala u normalnim i malignim epitelnim ćelijama dojke. Oko 20-25% karcinoma dojke ima povećanu ekspresiju HER2 receptora (18).

Povećana ekspresija HER2 receptora povezana je sa agresivnim kliničkim fenotipom, što podrazumeva tumore visokog gradusa, brži rast tumora, rane sistemske metastaze i goru prognozu. Aktivacija HER2 proto-onkogeno i/ili prekomerna ekspresija HER2 proteina primećena je u 10-40% invazivnih duktalnih karcinoma dojke (ali retko u invazivnom lobularnom karcinomu), zatim kod 50% duktalnih *in situ* karcinoma i u više od 90% slučajeva Pagetove bolesti (19,20). Ova nepovoljna klinička slika HER2-pozitivnog karcinoma dojke rezultat je fundamentalnih promena bioloških karakteristika ćelija dojke, uključujući povećanu proliferaciju, supresiju apoptoze, povećanu pokretljivost, veći invazivni i metastatski potencijal, ubrzanu angiogenezu i nezavisnost od steroidnih hormona.

1.2.1. HER2

HER2 je protein od 185.000 daltona koji pripada porodici epidermalnog faktora rasta (EGFR), koju čine 4 člana - HER1 (EGFR), HER2, HER3 i HER4. Prekomerna ekspresija HER2 receptora je od ključnog značaja i njegova aktivacija pokreće više nishodnih puteva nužnih za abnormalnu proliferaciju kancerskih ćelija. HER2 se aktivira formiranjem homodimera ili heterodimera sa drugim EGFR proteinima (21). Ova dimerizacija rezultira autofosforilacijom i/ili transfosforilacijom specifičnih ostataka tirozina u EGFR intracelularnim domenima i aktivira nishodne puteve: Ras/Raf/mitogen-protein/kinaze, fosfoinozimid 3-kinaze (PI3K)/AKT i fosfolipazu C α (PLC α) / protein kinaza C (PKC) (22). HER2-HER3 heterodimer je najpotentniji stimulator nishodnih puteva, naročito PI3K/AKT, a takođe je i glavni regulator rasta i preživljavanja ćelija (23).

1.2.2. HER2 i srce

HER receptori nalaze se u različitim tkivima i povezani su sa ranim embrionalnim razvojem i obnavljanjem matičnih ćelija u normalnim tkivima kože, jetre, creva, nervnog sistema, mišića, srca, pluća, kao i u intestinalnom epitelu ljudskog fetusa. Smatra se da HER2 igra glavnu ulogu u razvoju srca, a kod odraslih u adaptaciji i možda regeneraciji. Srčane endotelne ćelije izlučuju neuroregulin (NRG), koji se vezuje za HER4 u tkivu miokarda i formira HER4/HER4 homodimere ili HER4/HER2 heterodimere. Naknadna aktivacija tirozin kinaze i transfosforilacija HER proteina dovode do aktivacije kardioprotektivnih signalnih kaskada. Iako je NRG-1 signalizacija uglavnom povezana sa HER4, izgleda da HER3 učestvuje i u ovim procesima. NRG-1/HER signalizacija aktivira se u srčanoj slabosti i u ranom stadijumu kompenzuje patološke promene koje dovode do progresije srčane disfunkcije (24,25).

1.3. Anti-HER2 terapija

Nove metode i tehnike molekularne biologije, razvijene radi identifikacije mutacija i merenja ekspresije gena, omogućile su preciznu molekularnu dijagnostiku, klasifikaciju i procenu prognoze terapijskog odgovora. Uvođenjem nove klase antikancerskih agenasa, monoklonalnih antitela i inhibitora tirozin kinaze, terapija karcinoma je značajno napredovala i značajno je povećano preživljavanje.

Prvo monoklonalno antitelo odobreno od strane američke Agencije za hranu i lekove (FDA) 1998. godine bio je trastuzumab. Studije III faze pokazale su da je terapija trastuzumabom poboljšala preživljavanje pacijenata sa HER2-pozitivnim karcinomom dojke za 18-39% (26). Rezultati tri klinička ispitivanja 2005. godine ukazali su na visoku efikasnost adjuvantnog trastuzumaba u kombinaciji sa polihemioterapijom kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke. Zajednička analiza studija NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), B-31 i NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) N983 pokazuje da primena trastuzumaba i standardne hemioterapije poboljšava sveukupno, kao i preživljavanje bez bolesti za 33% i 50%. Slični rezultati su dobijeni u studiji HERA (adjuvantni herceptin) (27-31). U studiji BCIRG 006 (Breast Cancer International Research Group 006) ispitivanja su proširena i prikazan je pozitivan efekat lečenja trastuzumabom, sa antraciklinom i bez njega.

Uvođenjem novije anti-HER2 terapije (lapatinib, pertuzumab i ado-trastuzumab emtansin) poboljšana je ishod lečenja kod ovih pacijenata (32).

U studiji Kleopatra (Cleopatra) prikazano je da pertuzumab, trastuzumab i hemioterapija poboljšavaju preživljavanje pacijenta sa metastatskim HER2-pozitivnim karcinomom dojke, uz smanjenje rizika za smrtni ishod za 34% (27). Pertuzumab je odobren kao neodjuvantni tretman kod pacijenata sa ranim karcinomom dojke, a terapija lapatinibom i ado-trastuzumab emtansinom ograničena je na pacijente sa progresijom bolesti koji su prethodno primali trastuzumab (33,34).

1.3.1. Trastuzumab

Trastuzumab (zaštićeno ime Herceptin®, Roche) predstavlja humanizovano monoklonalno antitelo (35). Sastoji se od dva antigen-specifična mesta koja se vezuju za ekstracelularni domen HER2 receptora, a ostatak antitela je humani IgG sa Fc regionom (Fc region – engl. fragment crystallizable region) (36). Fc region vezuje se za Fc receptore na imunim ćelijama, trombocitima, hepatocitima i endotelnim ćelijama. Vezivanjem za HER2 receptor, trastuzumab inhibira aktivaciju njegove intracelularne tirozin kinaze (37).

U lečenju karcinoma dojke može se primenjivati intravenski u tronedeljnim intervalima ili nedeljno. U sedmičnom režimu je inicijalna doza 4 mg/kg telesne težine, sa dozom održavanja od 2 mg/kg telesne težine, dok je u tronedeljnom režimu inicijalna doza 8 mg/kg telesne težine, uz dozu održavanja od 6 mg/kg telesne težine. Intravenski, trastuzumab se aplikuje 30-90 minuta. Može se dati i supkutano, a studija HannaH prikazala je bezbednost u primeni sličnu intravenskom aplikovanju. U ovom režimu doza je 600 mg i primenjuje se supkutano tokom 2-5 minuta svake tri nedelje. U adjuvantnom pristupu kod bolesnica sa ranim karcinomom dojke, optimalno trajanje tretmana je godinu dana, dok se kod metastatskog karcinoma tretman nastavlja do progresije bolesti (38,39,40).

Molekularni mehanizmi dejstva trastuzumaba mogu se svrstati u tri glavne kategorije:

1. Degradacija HER2

Trastuzumab je „okidač“ za internalizaciju i degradaciju tako što podstiče aktivnost enzima tirozin kinaze – ubikvitin ligaze c-Cbl (Cbl – engl. Casitas B-lineage Lymphoma). Vezivanje trastuzumaba za HER2 regrutuje c-Cbl koji vrši ubikvitinaciju HER2, što vodi degradaciji. Međutim, na koji način je c-Cbl indukovano vezivanjem trastuzumaba za HER2 i kako c-Cbl posreduje u degradaciji HER2, ostaje još uvek nejasno (36).

2. Antitelo-zavisna celularna citotoksičnost

Jedan od glavnih mehanizama dejstva trastuzumaba jeste aktivacija antitelo-zavisne ćelijske citotoksičnosti. NK (engl. *natural killer*) ćelije, koje eksprimiraju Fc γ receptor, bivaju aktivisane i mogu se vezati za Fc domen trastuzumaba. To dovodi do lize tumorskih ćelija za koje se veže (36, 41).

3. Intereferencija HER2

Čini se da je ključni mehanizam dejstva trastuzumaba interferencija sa ErbB2 receptorom. Blokiranje dimerizacije HER2 dovodi do inhibicije signalnih puteva, pa samim tim i apoptoze, i proliferacija se zaustavlja. Osim toga, destrukcija HER2 receptora putem endocitoze, za koju se smatra da je uzrokovana vezivanjem trastuzumaba, može dovesti do smanjenja ekspresije relativne ćelijske površine, ili drugim rečima, do smanjenja HER2 signalizacije (36, 41).

Takođe, dokazano je da trastuzumab indukuje zaustavljanje ćelijskog ciklusa obnavljanjem p27 i supresijom aktivnosti CDK2 u BT474 i SKBR3 kancerskim ćelijama dojke. Generalno, trastuzumab vezivanjem za ekstracelularni domen HER2 receptora može da suprimira rast, proliferaciju i preživljavanje kancerskih ćelija na direktan i indirektan način (36).

Najozbiljniji neželjeni efekti terapije trastuzumabom uključuju srčanu disfunkciju, reakcije na infuzije, hematološku toksičnost sa neutropenijom, infekcije pluća. Druge česte nuspojave su artralgija, astenija, glavobolja i povraćanje (36).

1.3.2. Lapatinib

Lapatinib je oralni 4-anilinohinazolinski derivat i TKI inhibitor (engl. tyrosine kinase inhibitor) HER1 i HER2 receptora. Reverzibilno se vezuje za intracelularni domen ATP kinaze, čime se blokira fosforilacija i aktiviraju receptori; ova aktivnost blokira transdukciju signala za Ras/Raf/MAPK i puteve PI3K/AKT, povećavajući apoptozu i smanjujući ćelijsku proliferaciju. Ovaj mali molekul, pošto ne stupa u interakciju sa ekstracelularnim domenom HER2, u stanju je da deluje na tumore rezistentne na trastuzumab. S obzirom na to da blokira i HER1 i HER2 receptor, efikasniji je od terapije koja inhibira jedan receptor, prelazi hemato-encefalnu barijeru i deluje na metastaze u mozgu. U terapijske svrhe se primenjuje u metastatskom ili HER2-positivnom karcinomu dojke u kombinaciji sa kapecitabinom kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji trastuzumabom. Lapatinib je, u kombinaciji sa aromataznim inhibitorom letrozolom, ubrzanim postupkom dobio odobrenje FDA za lečenje žena u postmenopauzi sa hormonezavisnim HER2 metastatskim rakom dojke. Kod letrozola i kapecitabina zabeležena je ograničena učestalost srčanih događaja (42, 43).

1.3.3. Ostala anti-HER2 terapija

Pertuzumab je anti-HER2 IgG1 antitelo. Sprečava formiranje homo- i hetero-dimera, čime indirektno cilja i na druge članove HER porodice. Čini se da HER3 igra centralnu ulogu u onkogenskoj signalizaciji, a zanimljivo je da ovaj receptor ne formira homodimere, već samo heterodimere, sa drugim članovima HER porodice (43).

Neratinib je ireverzibilni inhibitor tirozin kinaze EGFR, HER1, HER2 i HER4. FDA je odobrio upotrebu neratiniba kao produžene, pomoćne terapije ranog HER 2 pozitivnog raka dojke nakon adjuvantne terapije trastuzumabom (44).

Tucatinib je oralni visoko selektivni inhibitor HER2 tirozin kinaze sa minimalnom inhibicijom EGFR (45).

Margetuksimab je monoklonsko anti-HER2 antitelo protiv istog epitopa kao trastuzumab, ali Fc domen antitela je optimizovan za bolju antitelo zavisnu konjugaciju/vezivanje (46).

Trastuzumab emtansin je konjugat antitelo-lek – ADC (engl. antibody drug conjugate), tj. kombinacija monoklonalnog antitela (trastuzumab) i hemioterapijskog agensa majtansinoida (emtansin). Trastuzumab se vezuje za HER2 receptor i inhibira signalizaciju. Citostatik vezan za antitelo ulazi u ćeliju endocitozom. Unutar ćelije se pretvara u svoj aktivni metabolit koji deluje na određenom mestu (47).

1.4. Kardiotoksičnost

1.4.1. Definicija i oblici

Kardiotoksičnost je kao neželjeni efekat prvi put registrovana sedamdesetih godina 20. veka kod terapije antraciklinima. Postoji nekoliko definicija kardiotoksičnosti (48). Međutim, u mnogim slučajevima, termin kardiotoksičnost se specifično odnosi na oštećenje funkcije leve komore – LV (engl. left ventricle) i srčanu insuficijenciju (49). Kardiotoksičnost povezana sa antikancerskom terapijom (uzrokovana njome) može se široko definisati kao oštećenje srca (funkcionalno ili strukturno), nastalo od tretmana karcinoma, uključujući sistemsku i antikancersku i radioterapiju (50).

Prema Evropskom kardiološkom društvu – ESC (engl. European Society of Cardiology), može se razlikovati devet različitih kategorija kardiovaskularnih komplikacija (51):

1. Disfunkcija miokarda i srčana insuficijencija
2. Koronarna bolest
3. Valvularna bolest
4. Aritmije
5. Arterijska hipertenzija
6. Tromboembolijska bolest
7. Periferne vaskularne bolesti i moždani udar
8. Plućna hipertenzija
9. Perikardne komplikacije

The „Cardiac Review and Evaluation Committee“ – CREC, koji je kontrolisao studije sa trastuzumabom, definisao je kardiotoksičnost - srčanu disfunkciju kao: 1. Smanjenje ejskione

frakcije leve komore srca (engl. Left ventricular ejection fraction – LVEF), koje je bilo globalno ili ozbiljnije septuma (2); Simptomi kongestivne srčane insuficijencije (3); Povezani znaci hronične srčane insuficijencije, uključujući, ali ne ograničeno na S3 galop, tahikardiju ili oboje; i (4) smanjenje ejectione frakcije leve komore – LVEF za 5% ili veće, s tim da je LVEF manja od 55% i sa simptomima kongestivne srčane insuficijencije, ili kao asimptomatsko smanjenje LVEF za 10% ili veće, s tim da je LVEF manja od 55% (52).

Evropska asocijacija za kardiovaskularni imidžing – EACVI (engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*) i Američko udruženje za ehokardiografiju – ASE (engl. *American Society of Echocardiography*) definišu kardiotoksičnost kao smanjenje LVEF za 10% ili veće, s tim da je LVEF manja od 53%, određeno bilo kojom metodom: ehokardiografijom, MUGA ili magnetnom rezonancom – NMR (engl. Nuclear Magnetic Resonance) srca (53). Studijska grupa za kardio-onkologiju (The Cardio-Oncology Study Group) 2020. god. objavila je u protokolu ehokardiografije parametre relevantne za kardionkološko praćenje kardiotoksičnosti (77).

1.4.2. Klasifikacija kardiotoksičnosti

U zavisnosti od patofiziologije, postoji tip I i tip II kardiotoksičnosti. (Tabela 2) Antraciklinima uzrokovana srčana disfunkcija identifikovana je kao tip I; karakteriše se strukturnim abnormalnostima, morfološkim ćelijskim (vakuole, oštećenje miofibrila i nekroza) i srčanim promenama (kardiomiopatija), što se klinički manifestuje kao disfunkcija. Promene su ireverzibilne i dozno zavisne (53). Tip II kardiotoksičnosti uzrokovane trastuzumabom reverzibilan je i nije dozno zavisna, a nije uzrokovan strukturnim promenama, mada je prisutna disfunkcija usled miokardnog stresa (53).

Tabela 2. Karakteristike kardiotoksičnosti tipa I i tipa II – adaptirana tabela preuzeta od Plana C. J. i saradnika (53)

	Tip I kardiotoksičnosti	Tip II kardiotoksičnosti
Karakteristike leka	Doksorubicin	Trastuzumab
Efekat doze	Kumulativna, dozno zavisna	Dozno nezavisna
Mehanizam	Stvaranje slobodnih radikala, oksidativni stres/oštećenje	Blokiranje HER2 signalnih puteva
Strukturne promene	Vakuole, oštećenje miofibrila, nekroza	Nema strukturnih abnormalnosti
Neinvazivna kardiološka testiranja	Globalno smanjenje kontraktilnosti leve komore	Globalno smanjenje kontraktilnosti leve komore
Posledice	Visoka mogućnost rekurentne disfunkcije koja je progresivna i može voditi rezistentnoj srčanoj insuficijenciji i smrti	Povećanje evidentnosti relativne sigurnosti, potrebni su dodatni podaci
Posledica efekta kasnog stresa	Visoka verovatnoća srčane disfunkcije	Niska verovatnoća srčane disfunkcije

Perez sa saradnicima smatra da, zbog pojave nove imunoterapije i novih mehanizama toksičnog dejstva na srce, treba proširiti prethodnu klasifikaciju, kako bi se uključili mehanizmi koji nisu prethodno kategorisani: koronarna bolest (izloženost zračenju, oštećenje endotela i /ili spazam), miokarditis, Takotsubo kardiomiopatija i sekundarni poremećaji sprovodljivosti i aritmije (54).

Tabela 3. Predlog klasifikacije kardiotoksičnosti – adaptirana tabela preuzeta od Pereza i saradnika (54)

Tip 1	Ireverzibilno oštećenje miokarda, dozno zavisno	antraciklini
Tip 2	Reverzibilno oštećenje miokarda, dozno nezavisno	trastuzumab
Tip 3	Koronarna bolest povezana sa izlaganjem zračenju i spazmom	radioterapija i 5-FU
Tip 4	Ostalo u vezi sa miokarditisom ili Takotsubo kardiomiopatijom	5-FU i TKI
Tip 5	Indirektna, sekundarna koji uzrokuje poremećaj sprovođenja, aritmije i arterijsku hipertenziju	ibrutinib, fluorouracil i terapija zasnovana na platini

5-FU – 5-fluorouracil; TKI-inhibitori tyrozin kinase.

Kardiotoksičnost može biti akutna, subakutna i hronična. Akutna ili subakutna kardiotoksičnost razvija se tokom lečenja i do 2 nedelje nakon terapije. Karakterišu je promene na EKG-u kao što su promene QT intervala, poremećaji ventrikularne repolarizacije, supraventrikularne i ventrikularne aritmije ili akutna srčana insuficijencija, perikarditis, miokarditis ili akutni koronarni sindromi. Hronična kardiotoksičnost je najčešći oblik i može biti: rana, kada se javlja u prvoj godini nakon lečenja i kasna, kada se manifestuje više od godinu dana nakon hemioterapije. Najčešća karakteristika hronične kardiotoksičnosti je asimptomatska sistolna disfunkcija leve komore, koja dalje može dovesti do kongestivne srčane insuficijencije (55).

1.5. Kardiotoksičnost trastuzumaba

Zbog podataka u studijama o kardiotoksičnosti II i III faze adjuvantnog trastuzumaba, i pored izuzetnog odgovora tumora na ovu terapiju, urađena je retrospektivna analiza od strane CREC. Za nekoliko studija (NCCTG N9831, NSABP B-31, HERA, Fin Her, BCIRG 006, E2198), u koje je bilo uključeno 1219 pacijenata, izvedena je retrospektivna analiza i kardiotoksičnost je utvrđena kod 112 pacijenata (9,2%). Incidencija kardiomiopatije uzrokovane trastuzumabom kretala se od 1% do 27%, a bila je najviša kada je trastuzumab primenjivan kombinovano sa antraciklinima (56).

Tabela 4. Retrospektivna analiza studija detekcije trastuzumabom povezane kardiotoksičnosti od strane CREC-a adaptirana tabela preuzeta od M. Fiuza i A. Magalhães (56).

Terapija	Trastuzumab monoterapija	Trastuzumab i AC	Trastuzumab i paklitaksel	AC	Paklitaksel monoterapija
Kardiotoksičnost	3-7	27	13	8	1
III ili IV NYHA klasa	2-4	16	2	4	1

*AC – antraciklini,

U kombinovanoj analizi studija NCCTG (engl. North Central Cancer Treatment Group) N9831 i NSABP (engl. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-31 (terapija trastuzumabom sa adjuvantnim taksanima nakon terapije antraciklinima), terapija trastuzumabom bila je prekinuta kod 31,4% pacijenata. Kod 14,2% javilo se asimptomatsko smanjenje LVEF, a kod 4,7% došlo je do simptomatske srčane insuficijencije. U studiji HERA

(engl. Humanities in the European Research Area) simptomatska srčana insuficijencija javila se kod 2%, a asimptomatsko smanjenje EF leve komore kod 7,4% ispitanica koje su bile na terapiji trastuzumabom. Domen interesovanja studije BCIRG (engl. Breast Cancer International Research Group) bila je grupa pacijenata kod kojih antraciklini nisu bili uključeni, što je omogućavalo praćenje pravih efekta trastuzumaba na srce, bez lezija uzrokovanih prethodnom terapijom antraciklinima (56). U jednu meta-analizu, objavljenu 2015. godine, bilo je uključeno 29.000 bolesnica sa karcinomom dojke koje su bile na terapiji trastuzumabom, a ozbiljna kardiotoksičnost se javila kod 3% bolesnica. Ozbiljna kardiotoksičnost bila je definisana kao kongestivna srčana insuficijencija, infarkt miokarda, srčana aritmija, smanjenje LVEF ili druge kardiotoksičnosti III/IV stepena, prema opštim kriterijumima toksičnosti NCI za neželjena dejstva ili NYHA (engl. New York Heart Association) klasifikaciji (57).

1.5.1. Faktori rizika za kardiotoksičnost trastuzumaba

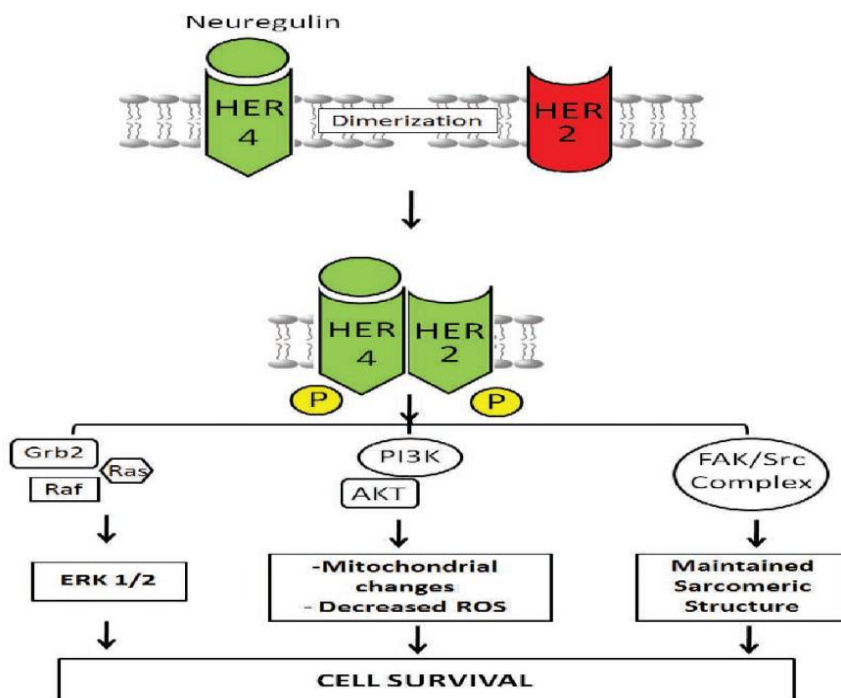
Faktori rizika za razvoj kardiotoksičnosti izazvane trastuzumabom su sledeći:

- prethodna ili konkomitantna terapija antraciklinima (kraći vremenski interval između terapije antraciklinima i trastuzumabom);
- godine starosti (iznad 65 godina);
- visok BMI (>30);
- prethodna disfunkcija leve komore;
- arterijska hipertenzija;
- prethodna zračna terapija (51).

1.5.2. Mehanizam kardiotoksičnosti trastuzumaba

Centralni mehanizam kardiotoksičnosti izazvane trastuzumabom je inhibicija signalnih puteva HER2, koji su važni za preživljavanje kardiomiocita (26). U toku celularnog stresa, kao što su hipoksija i oksidativni stres, u endotelnim ćelijama koronarne mikrovaskulature i endokardijuma stvara se neuroregulin 1 (NRG1). To je protein koji pripada familiji epidermalnog faktora rasta i vezuje se direktno za HER3 i HER4, dok HER2 angažuje kao koreceptor. U ranim stadijumima srčane insuficijencije, srčani i serumski NRG1 su povišeni, što se smatra kompenzatornim mehanizmom (58). HER2 receptori kardiomiocita ključni su za

NRG1, pošto poboljšavaju njegov kardioprotektivni efekat. On ima važnu ulogu u regulaciji kardiovaskularne homeostaze, preko NRG1/HER2 signalnih puteva preživljavanja, a prekid ove signalizacije može da ugrozi funkciju srca i da izazove srčanu slabost. Ova inhibicija vodi kardiomiocitnoj apoptozi (58).



Slika 1. Signalizacija neuroregulina u ćelijskom preživljavanju - slika preuzeta od Zeglinskog M. i saradnika (58).

Oksidativni stres iz akumuliranih slobodnih radikala kiseonika (ROS) dodatno povećava nivo angitenzina II, potentnog vazokonstriktora, koji usporava ili smanjuje lokalnu produkciju NRG1 u endotelu, uzrokujući dalju redukciju HER2-posredovane signalizacije, važne za kontraktilnu funkciju i strukturu miocita (58).

Vezivanjem za HER2, trastuzumab onemogućava dimerizaciju sa ostalim HER receptorima, a time i signalizaciju preko MAPK/ERK 1,2 fosfoinozimid 3 kinaze/AKT i FAK zavisnih puteva. Kardiomiociti nisu u mogućnosti da se nose sa tim dodatnim stresom. S obzirom na to da aktivne ćelije imaju velike energetske potrebe, rezultat je velika produkcija ATP u mitohondrijama i stvaranje ROS. Blokiranjem HER2 u kardiomiocitima akumuliraju se ROS, pa nastaje srčana disfunkcija stimulisana kardiomiocitnom apoptozom (59).

Vezivanje trastuzumaba za HER2 u korelaciji je sa značajnom promenom odnosa između antiapoptotskih i proapoptotskih proteina. Nakon vezivanja za HER2, dolazi do neposredne nishodne regulacije BCL-XL (B-cell lymphoma-extra large), antiapoptotskog proteina, i neposredne ushodne regulacije BCL-XS, proapoptotskog protein (58). Odnos antiapoptotskih i proapoptotskih proteina iz BCL porodice od velikog je značaja, pošto su oni ključni posrednici u funkcionisanju mitohondrija i apoptozi. Dakle, promena u odnosu proapoptotskih proteina povezana je sa mitohondrijalnom disfunkcijom, što dovodi do smrti kardiomiocita (59).

1.5.3. Mehanizam kardiotoksičnosti antraciklina

Antraciklini uzrokuju kardiotoksičnost koja je kumulativno dozno-zavisna. Kod doza epirubicina većih od 900 mg/m² ona se kreće u rasponu 0.9–11.4%, a u slučaju doksorubicina incidencija je u rasponu 3-5% za doze veće od 400 mg/m² i 18-48% za doze od 700 mg/m². Smatra se da u kardiotoksičnosti uzrokovanoj antraciklinima glavnu ulogu imaju ROS i topoizomeraza-2 β . Antraciklini imaju uticaj na redoks reakcije, usled čega sa stvaraju slobodni radikali kiseonika (ROS) i nastaju oštećenja DNK (60). Preko enzimskih puteva, aglikonske redoks reakcije i formiranjem kompleksa gvožđa utiču na stvaranje ROS, koji oštećuju molekule DNK, proteine i ćelijske membrane. Oštećenje DNK i lipidna peroksidacija kasnije dovode do smrti ćelija i oštećenja organa. S obzirom na to da kardiomiociti ne sadrže visoke nivoe skevindžera slobodnih radikala, kao što su katalaza i glutation peroksidaza, oni su još podložniji ovim oštećenjima (61).

Topoizomeraza 2 β ima takođe važnu ulogu u kardiotoksičnosti antraciklina. Doksorubicin se vezuje za DNK i topoizomerazu-2 α u kancerskim ćelijama i formira kompleks koji uzrokuje apoptozu ovih ćelija (62). Takođe, stvara i kompleks sa topoizomerazom 2 β i DNK, i uzrokuje apoptozu kardiomiocita.

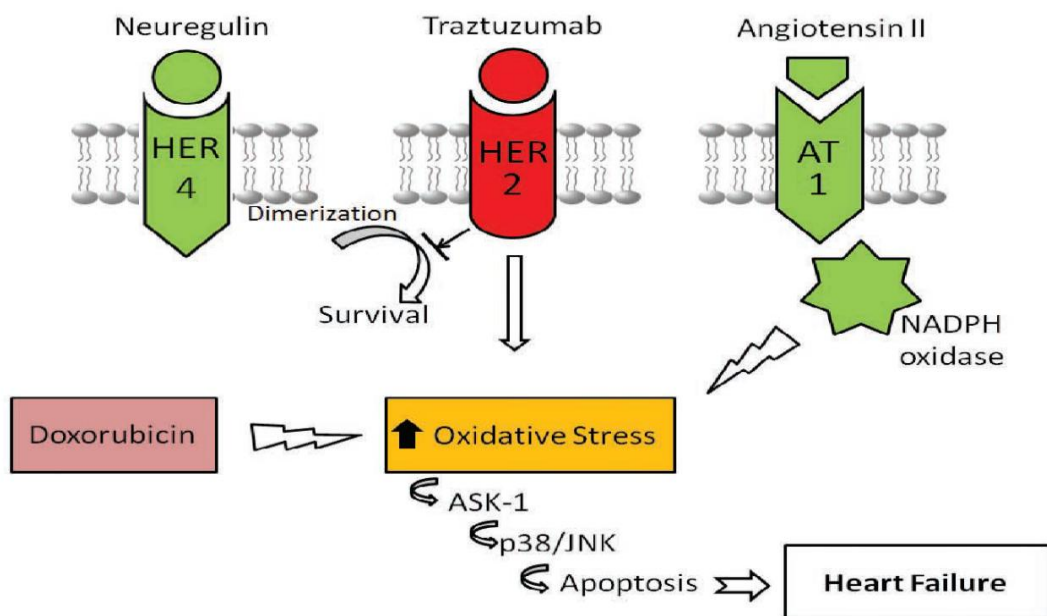
Pored stvaranja ROS i topoizomeraze β , antraciklini mogu oštetiti i strukturne proteine kao što su titin, protein koji učestvuje u formiranju miofilamenata, ili distrofin, protein sarkomere. Ovo može posledično voditi sistolnoj i dijastolnoj miokardnoj disfunkciji i dilatantnoj kardiomiopatiji. Povećanje apoptoze kardiomiocita u toku terapije doksorubicinom može se objasniti povećanjem fragmentacije DNK (63).

1.5.4. Interakcija antraciklina i trastuzumaba

U kombinovanoj terapiji antraciklinima i trastuzumabom, formiraju se ROS, redukuju antioksidanti i nastaje oksidativni stres koji doprinosi kardijalnoj disfunkciji. Povećan oksidativni stres dovodi do ushodne regulacije cirkulišućeg ANG II (angiotensin II) koji ima dva štetna efekta na srce:

1. Inhibira NRG1 i sprečava njegovo vezivanje za HER receptore i pokretanje puteva ćelijskog preživljavanja. Usled inhibicije esencijalnog puta preživljavanja ćelija MAPK/ERK 1/2 i akumulacije više ROS, može doprineti oksidativnom stresu u srcu.

2. Aktivira NADPH oksidaze vezivanjem za AT1 (angiotenzin 1), koja proizvodi superoksid – potentan ROS. Stimulacijom mitohondrija proizvodi se više ROS, čime dolazi do mitohondrijalne disfunkcije i ćelijske smrti (60,64). Tako se pokreće začarani krug, jer ROS povećavaju izlazak elektrona iz mitohondrija, stimulišu proizvodnju superoksida i disfunkciju mitohondrija. AT1 signalizacija je povezana sa aktivacijom apoptozne signalno-regulacione kinaze 1 (član porodice mitogen-aktivirane protein kinaze). Aktivira p38 i jun N-terminal kinaza – mehanizme za koje je dokazano da su aktivni tokom tretmana doksorubicinom i učestvuju u apoptozi i srčanoj disfunkciji (35). (Slika 2)



Slika 2. Šematski prikaz potencijalnih mehanizama koji učestvuju u kardiotsičnosti uzrokovanoj doxorubicinom/trastuzumabom - slika preuzeta od Babbara i saradnika (35).

1.6. Lapatinib

Perez sa saradnicima, analizom podataka iz 44 kliničke studije (3689 ispitanih pacijenata), utvrdio je 2008. godine nisku učestalost simptomatske srčane insuficijencije (0,2%) i nešto višu stopu (1,4%) asimptomatske. Asimptomatski događaji generalno su se manifestovali kao reverzibilno smanjenje LVEF, a kod lečenih bolesnika nije bilo smrtnog ishoda, iako su podaci o oporavku LVEF bili dostupni za samo 40 pacijenata. Nije bilo povezanosti između prethodne antraciklinske terapije i srčanih događaja (65).

Alternativno, razlike u farmakokinetici leka i trajanju blokade HER2 između lapatiniba i trastuzumaba, kao rezultat njihovih različitih modaliteta delovanja, takođe mogu da objasne razliku u kardiotoksičnosti. Lapatinib takođe blokira HER2 receptore, a time i AKT i MAPK signalizaciju. Međutim, on aktivira AMPK, što povećava proizvodnju ATP (putem oksidacije masnih kiselina), čime se kardiomiociti štite od apoptoze indukovane sa TNF- α i drugim citokinima za koje se zna da indukuju kardiomiopatiju. Na taj način može da kompenzuje srčanu disfunkciju izazvanu trastuzumabom (66). Uočeno je da lapatinib indukuje produženje QT intervala, koji je faktor rizika za aritmiju *torsades de pointes* i iznenadnu srčanu smrt. Blokiranjem kalijumovih kanala odlaže repolarizaciju i produžava QT interval (67). Povećanje srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na dozu uočeno je u pretkliničkim studijama telemetrije pasa nakon jedne oralne doze. Ostaje mogućnost da se ove promene kod pasa mogu povezati sa reverzibilnim smanjenjem LVEF. Niskofrekventne histopatološke promene, uključujući fokalnu fibrozu i degeneraciju miocita u srcu, zabeležene su u toksikološkim studijama kod pasa i pacova (*Tikerb FDA Pharm Review*). Ove patološke promene nisu smatrane pokazateljima velikog potencijala za kliničku kardiotoksičnost, i čini se da je ova procena bila tačna (68).

1.7. Dijagnoza i monitoring kardiotoksičnosti

1.7.1. Skrining, stratifikacija rizika i strategije ranog otkrivanja

U onkološkoj praksi, pored planiranja lečenja i protokola za lečenje karcinoma sa potencijalnom kardiovaskularnom toksičnošću, potrebno je proceniti stanje kardiovaskularnog sistema pacijenta pre početka lečenja. Ovo omogućava kardiolozima, u saradnji sa onkolozima i hemato-onkolozima, da optimizuju lečenje i procenju već postojećih kardiovaskularnih bolesti i faktora rizika za kardiovaskularne bolesti koji se mogu modifikovati, u cilju smanjenja rizika od kardiovaskularnih komplikacija tokom i nakon lečenja karcinoma. Strategija primarne prevencije podrazumeva procenu pre početka lečenja kod pacijenata kod kojih nije dijagnostikovana kardiovaskularna bolest ili kardiotoksičnost prethodne terapije. Intervencije kod pacijenata sa već postojećim kardiovaskularnim bolestima ili dokazanom prethodnom kardiotoksičnošću spadaju u kategoriju sekundarnih prevencija (69,70). Multidisciplinarni pristup omogućava ne samo smanjenje morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, već i redukciju ili prekidanje onkološke terapije, i olakšava opcije lečenja sa većim potencijalnim kardiovaskularnim rizikom (71-73).

Prvi korak u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom za kardiotoksičnost jeste pažljiva procena kardiovaskularnih faktora rizika. Procena rizika treba da obuhvati kliničku istoriju i pregled, kao i procenu srčane funkcije (74).

Prema Čelutkiene J. i saradnika 2020. godine pacijenti se pre terapije mogu stratifikovati u tri kategorije (niska, srednja i visoka) na osnovu bazičnog kardiovaskularnog profila i faktora rizika, postojeće kardiovaskularne bolesti, vrste i doze terapije karcinoma (77). Strategije za skrining i otkrivanje kardiotoksičnosti uključuju kardiološki imidžing (elektrokardiogram, ehokardiografiju, radionuklidnu angiografiju, magnetnu rezonancu) i određivanje biomarkera (troponin, natriuretski peptidi) (53).

1.7.2. Elektrokardiografija (EKG)

Elektrokardiografija se preporučuje kod svih pacijenata i pre i tokom tretmana. Korisna je u detekciji bilo kakvih EKG znakova kardiotoksičnosti, uključujući tahikardiju u mirovanju, ST-

T promene, poremećaje sprovođenja, produženje QT intervala ili aritmije. EKG abnormalnosti nisu specifične i mogu korelirati sa ostalim faktorima. Takođe, mogu biti tranzitorne i nevezane za razvoj hronične kardiomiopatije (53,71).

1.7.3. Imidžing metode

1.7.3.1. Ehokardiografija

Među imidžing tehnikama, ehokardiografija ima višestruke prednosti jer je lako dostupna, nema izlaganja zračenju i može se proceniti sistolna i dijastolna funkcija, kao i stanje srčanih zalistaka i perikarda (75). Najznačajniji parametar za procenu srčane funkcije je LVEF, koji je i nezavisan prediktor mortaliteta od kardiovaskularnih događaja i kardiotsičnosti izazvane antraciklinima (53,75). Preporuke za praćenje kardiotsičnosti, koje je izdalo Evropsko udruženje kardiologa 2016. godine, preporučuju ehokardiografiju kao metodu izbora za detekciju srčane disfunkcije pre, tokom i posle hemioterapije (53). Preferira se trodimenzionalna ehokardiografija, ali, u slučaju da ova tehnika nije dostupna, preporučuje se i dvodimenzionalna, i to biplanarna Simpsonova metoda (biplane Simpson method) (53,76). Kod pacijenata koji su na ciljanoj molekularnoj anti-HER2 terapiji, funkciju leve komore treba proceniti pre tretmana i u tromesečnim intervalima u toku terapije. Zajednička karakteristika trastuzumabom izazvane kardiotsičnosti je povećanje volumena leve komore, smanjenje ejsione fraksije i povećanje kontraktlnosti srednjeg dela miokarda (78). Dijastolna disfunkcija uobičajena je kod pacijenata sa karcinomom, i na početku i tokom tretmana; međutim, nema dokaza za to da tretman na osnovu ovih nalaza treba prekidati (56).

Međutim, veoma je bitna činjenica da se smanjenje EF leve komore javlja u kasnom stadijumu srčane disfunkcije. Najnovije ehokardiografske metode sve više dobijaju na značaju upravo zbog njihove mogućnosti analize poremećaja regionalne funkcije miokarda, koja se javlja pre evidentnih promena globalne funkcije (78). Rana detekcija supkliničkog oštećenja miokarda omogućava identifikaciju, intervenciju i moguću prevenciju kasnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (77).

1.7.3.2. Miokardni strein

Najnovija metoda, koji bi mogla biti korisna u otkrivanju kardiotsičnosti u ranoj fazi, jeste regionalna kvantifikacija deformacije miokarda (strein) (53). Miokardni strein jeste mera regionalne deformacije i predstavlja procenat promene u odnosu na bazalnu dimenziju (79). Demonstrirano je da se ovom metodom supkliničke promene mogu detektovati pre smanjenja LVEF (56). Globalni sistolni longitudinalni strein miokarda smatra se pouzdanim prediktorom kardiotsičnosti (53,80,81). Savaja i saradnici (R. Savaya et al.) saopštili su 2012. godine da longitudinalni strein po završetku antraciklinske terapije može biti prediktor kardiotsičnosti. Vrednost miokardnog streina manja od 19% smatra se rizicnom, dok Studijska grupa za kardiološki 2020. godine smatra da je to smanjenje za >10–15% u odnosu na vrednost pre tretmana i ispod donje granice od normalnog (62, 78).

1.7.3.3. MUGA sken

Još jedna značajna metoda za praćenje i procenu srčane funkcije jeste MUGA (engl. multigated acquisition scan), poznata i kao radionuklidna angiografija (53). Prednost ove metode je preciznost, reproduktivnost i ograničena varijabilnost. Međutim, negativna strana je izloženost pacijenta radijaciji, posebno ako se koristi više puta tokom monitoringa, kao i dobijanje ograničenih podataka o hemodinamici, strukturi i dijastolnoj funkciji srca (77,82).

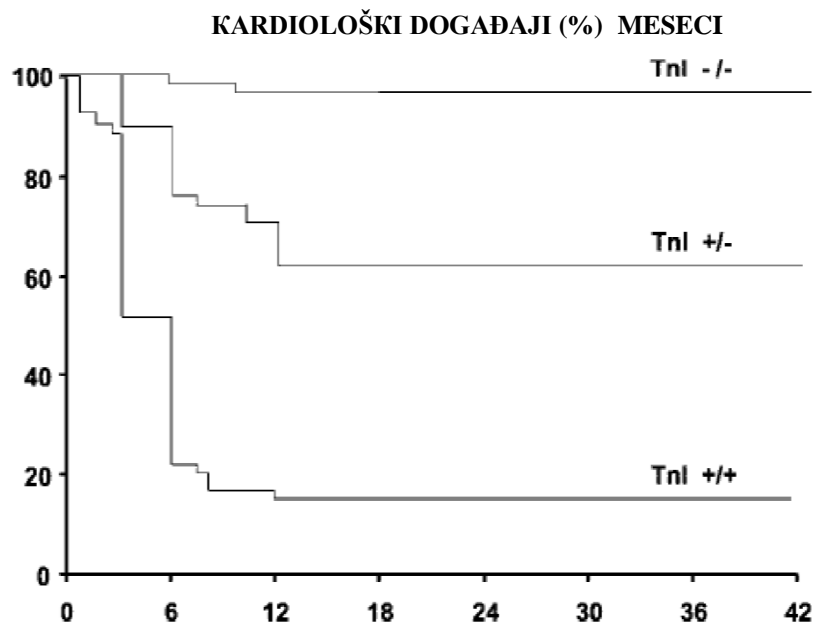
1.7.3.4. Magnetna rezonanca srca (NMR)

Magnetna rezonanca srca smatra se zlatnim standardom u proceni sistolne i dijastolne funkcije, volumena i mase leve komore. Pogodna je za određivanje uzroka disfunkcije leve komore, a takođe može detektovati i srčanu fibrozu. To je precizna i ponovljiva metoda i pacijenti se ne izlažu zračenju, ali je manje dostupna, skupa, a jedan broj pacijenata je i klaustrofobičan (83).

1.7.4. Biomarkeri

Troponin I

Troponin I (TnI) visoko je senzitivian i visoko specifičan za detektovanje miokardne ishemije. Nakon lečenja antraciklinima utvrđeno je povećanje nivoa troponina I, pa se smatra važnim prediktorom morbiditeta i mortaliteta. Kardinale i saradnici (Cardinale et al) 2004. godine ukazali su na značaj detekcije troponina nakon visokih doza antraciklina, kao prediktora za smanjenje EF srca i visoku stopu različitih kardiovaskularnih događaja, naročito kod pacijenata kod kojih se povećan nivo TnI održava duže od mesec dana (84). Visoko negativna vrednost TnI značajna je za identifikaciju pacijenata sa niskim rizikom, kojima verovatno i nije potreban monitoring nakon terapije.



Grafikon 1. Kardiološki događaji u tri studijske grupe (sa i bez porasta troponina) – grafikon adaptiran i preuzet od D. Cardinale sa saradnicima (84).

Kardinale je ukazao i na značaj TnI u kliničkom praćenju kardiotoksičnosti uzrokovane trastuzumabom kod pacijenata kod kojih se javilo smanjenje LVEF. Kod 72% pacijenata zabeleženo je povećanje TnI, dok je 7% bilo sa normalnim vrednostima. Viša stopa kardiovaskularnih događaja i povećanje morbiditeta identifikovani su kod pacijenata sa povišenim vrednostima TnI (84,89).

BNP

Uloga natriuretskih peptida u definisanju visokorizičnih pacijenata na hemioterapiji nije jasno utvrđena (53,85). Studije su pokazale da kod pacijenata koji primaju visoku dozu hemioterapije povećanje BNP od >100 pg/ml na početku ili u bilo kojoj fazi terapije može biti faktor rizika za razvoj kardiotoksičnosti (86,87). Permanentni porast vrednosti NT-proBNP 72 sata nakon završetka hemioterapije povezuje se sa pojavom srčane disfunkcije tokom naredenih 12 meseci. Sandri i saradnici (MT Sandri et al) 2005. godine uočili su povećanje BNP nakon lečenja trastuzumabom. U drugim studijama su dobijeni negativni rezultati, pa korisnost BNP kao biomarkera srčanog oštećenja nakon hemioterapije nije dokazana (88). Međutim, nedavno je bolnica Royal Brompton predložila novu klasifikaciju kardiotoksičnosti, koja uključuje promene nivoa biomarkera i/ili globalnog longitudinalnog streina kao dokaz rane biohemijske, funkcionalne ili rane mešovite kardiotoksičnosti gde treba onkološki tretman nastaviti, ali razmotriti početak terapije kardioprotektivnim lekovima ili se savetuje pažljivije praćenje (73,77).

Ostali biomarkeri

Ki je sa saradnicima ispitivao povezanost ranog povećanja nivoa biomarkera sa rizikom za kasnu kardiotoksičnost kod pacijenata koji su bili na terapiji antraciklinima, taksanima i trastuzumabom. Praćeni su visokosenzitivni troponin I (TnI), visokosenzitivni C-reaktivni protein (CRP), NT-proBNP, faktor diferencijacije rasta (GDF)-15, mijeloperoksidaza (MPO), placentni faktor rasta (PIGF), rastvorljiva fms-slična tirozin kinaza receptor (sFlt)-1 i galektin (gal)-3. Nije bilo povezanosti između nivoa biomarkera i kardiotoksičnosti, iako je MPO pokazao određeni marginalni značaj (90).

1.8. Terapija

Trenutno ne postoje jasne indikacije za kardioprotektivnu terapiju kardiotoksičnosti. Na osnovu preporuka ESC, profilaktička kardioprotektivna terapija može se uzeti u obzir kod pacijenata koji su visoko rizični za kardiotoksičnost ili kod onih koji će primati visoke kumulativne doze antraciklina (53). Opservacione studije i retrospektivni pregledi podataka ispitivanja kod pacijenata koji su na terapiji trastuzumabom ukazali su na moguće smanjenje incidence novih događaja srčane insuficijencije primenom beta blokatora (BB) i potpuni ili delimični oporavak srčane funkcije uz lečenje srčane insuficijencije prema smernicama (91).

U studiji MANTICORE-101, saopšteno je da pacijenti koji su bili na terapiji perindoprilom i bisoprololom imaju manje smanjenje LVEF nakon terapije trastuzumabom. Zabeleženo je manje smanjenje LVEF komore kod pacijenata koji su primali bisoprolol u odnosu na pacijente koji su primali perindopril ili placebo. Nijedan od lekova nije imao efekat na remodelovanje leve komore (92).

U studiji PRADA prikazan je pozitivan efekat kandesartana na srčanu funkciju i zabeleženo je smanjenje LVEF od 0,8%, dok je u placebo grupi smanjenje LVEF bilo 2,6%. Metoprolol nije imao značajniji efekat (93,94).

Studija OVERCOME je prikazala protektivni efekat ACE inhibitora enalapрила i beta blokatora karvedilola na funkciju leve komore kod 90 pacijenata na terapiji antraciklinima (95).

ESC za lečenje simptomske i asimptomatske srčane insuficijencije uzrokovane trastuzumabom preporučuje standardnu terapiju. Na osnovu podataka koji su dobijeni iz studija adjuvantnog trastuzumaba i opservacionih studija, sugeriše se upotreba terapije za srčanu insuficijenciju, naročito ACE inhibitora i beta blokatora (96). Takođe, mogu biti od koristi i antagonist receptora neprilizin-angiotenzina, sakubitril-valsartan i inhibitor If kanala, ivabradin (97).

2. CILJ RADA

Ovo istraživanje predstavlja prospektivnu i kontrolisanu studiju izvedenu u periodu od decembra 2018. godine do februara 2022. godine.

Cilj istraživanja bio je da se ispita kardiotsični efekat anti-HER2 terapije (trasuzumaba i lapatiniba) kod pacijenata sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke. Iz ovako definisanog cilja istraživanja, proizilaze i sledeći potciljevi:

1. Ispitati uticaj kumulativne doze antraciklina na kardiotsičnost anti-HER2 terapije.
2. Ispitati uticaj starosnog doba, faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje, gojaznost) na nastanak kardiotsičnosti anti-HER2 terapije.
3. Utvrditi efekat prethodne zračne terapije na pojavu kardiotsičnosti anti-HER2 terapije.
4. Ispitati uticaj beta-blokatora, ACE inhibitora, kalcijum-antagonista, diuretika i statina na kardiotsičnost anti-HER2 terapije.

Hipoteza

Očekuje se da stopa kardiotsičnosti anti-HER2 terapije bude niska, a kardiotsičnost reverzibilna.

Pacijenti koji primaju veće doze antraciklina imaju veću stopu kardiotsičnosti.

Pacijenti koji primaju radioterapiju imaju veću stopu kardiotsičnosti u odnosu na one pacijente koji nisu podvrgnuti zračnoj terapiji.

Očekuje se da pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima, beta-blokatorima, kalcijum antagonistima, diureticima i sartanima imaju manju stopu kardiotsičnosti.

Očekuje se da pacijenti koji imaju faktore rizika za kardiovaskularne bolesti imaju veću stopu kardiotsičnosti.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obavljeno na Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Nišu i na Institutu za rehabilitaciju i lečenje „Niška Banja“ u periodu od decembra 2018. do februara 2022. godine. Analiza je bila prospektivnog karaktera, a obuhvaćeno je 106 bolesnica sa histološki dokazanim HER2-pozitivnim karcinomom dojke, koje su primale anti-HER2 terapiju (trastuzumab i lapatinib). U ispitivanoj grupi bolesnica, 96 je primalo adjuvantni i neoadjuvantni trastuzumab, a 10 bolesnica je primalo lapatinib u metastatskoj bolesti kao drugu liniju terapije nakon primene trastuzumaba.

Svi bolesnici koji su odlučili da učestvuju u studiji informisani su o procedurama, potencijalnim benefitima i rizicima i svi su potpisali informisani pristanak. Svi bolesnici uključeni u studiju ispunjavali su sve kriterijume za uključenje i nisu imali nijedan kriterijum za isključenje. Ukupno je za potrebe studije pregledano 130 bolesnica, od kojih je 106 ispunjavalo kriterijume za uključenje, a bez prisustva kriterijuma za isključenje.

3.1. Kriterijumi za uključenje pacijenata u studiju

Kriterijumi za uključenje pacijenata u studiju podrazumevaju sledeće:

- da je pacijent stariji od 18 godina,
- histološki dijagnostikovani HER2 pozitivni karcinom dojke i konzilijarna odluka o uključanju terapije trastuzumabom i lapatinibom,
- ejekciona frakcija leve komore iznad 50%,
- pismena saglasnost bolesnika.

3.2. Kriterijumi za isključenje pacijenata iz studije

Kriterijumi za isključenje pacijenata iz studije podrazumevaju sledeće:

- Ako kod pacijenta nije dijagnostikovani HER2 pozitivni karcinom

-Odustajanje bolesnika od učešća u studiji.

Sve bolesnice uključene u istraživanje primale su sekvencijalnu terapiju antraciklinima (IV do VI ciklusa) po FAC (engl. Flow accelerated corrosion) protokolu (fluorouracil 500 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², ciklofosamid 500 mg/m²) na 21 dan, a zatim nastavile terapiju trastuzumabom (6 mg po kg telesne težine na 21 dan u periodu od godinu dana). Bolesnice su bile na adjuvantnom (59 bolesnica) i neoadjuvantnom (37 bolesnica) terapijskom režimu, ali nije bilo onih sa inicijalnom prezentacijom metastatske bolesti.

U adjuvantnom terapijskom režimu bolesnice su primale IV do VI ciklusa antraciklina, a nakon toga herceptin do godinu dana. Bolesnice, kod kojih je rizik bio veći, primale su IV ciklusa taksana istovremeno sa herceptinom (paklitaksel 12 nedelja ili doketaksel IV ciklusa na tri nedelje), a zatim herceptin do godinu dana.

U neoadjuvantnom terapijskom režimu bolesnice su primale kombinovanu terapiju i. v. trastuzumaba i IV ciklusa taksana (docetaksel u dozi od 75 mg/m² na 21 dan ili paklitaksel 80mg/m² i.v. nedeljno), a zatim u nastavku trastuzumab do godinu dana.

Lapatinib su bolesnice primale u dozi 1250 mg *per os* dnevno u kombinaciji sa kapecitabinom 2000 mg/m² dnevno (2 x 1000 mg/m²), *per os*, koji se uzima 14 dana uz pauzu od nedelju dana. Bolesnice su bile na terapiji lapatinibom i kapecitabinom do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Bolesnice koje su prethodno primale zračnu terapiju, imale su 25 seansi sa po 2 Gy, do ukupne doze od 50 Gy.

U ovom ispitivanju su upoređivane vrednosti krvnog pritiska, srčane frekvencije, elektrokardiogram, ehokardiografski parametri funkcije leve komore (ejekciona frakcija, frakcija skraćjenja, end-dijastolni dijametar leve komore, masa leve komore) na početku i na kraju terapije trastuzumabom i lapatinibom. Pored ovih parametara analiziran je:

1. Uticaj kumulativne doze antraciklina na prethodno pomenute ehokardiografske parametre funkcije leve komore. Bolesnice su u zavisnosti od doza antraciklinske terapije, koja je propisana konzilijarnom odlukom, kao i na osnovu bioloških karakteristika tumora, podeljene

u dve grupe: grupa sa 50 bolesnica koje su primile IV, i grupa sa 46 bolesnica koje su primile VI ciklusa antraciklina.

2. Uticaj prethodne zračne terapije na ehokardiografske parametre funkcije leve komore. Bolesnice su podeljene u dve grupe: grupa sa 68 bolesnica koje su imale zračnu terapiju i grupa sa 28 bolesnica koja je nisu imale. Bolesnice koje su imale zračnu terapiju podeljene su u dve podgrupe: prva (35 bolesnica), koje su imala zračnu terapiju leve dojke i druga (33 bolesnice), koje su imale zračnu terapiju desne dojke.

3 Uticaj faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, hereditet, pušenje) na ehokardiografske parametre funkcije leve komore, pa su bolesnice podeljene u dve grupe: grupa koja nije imala faktore rizika (26 bolesnica) i grupa koja je imala (70 bolesnica). Takođe, praćen je uticaj jednog ili više faktora rizika na funkciju leve komore.

4. Uticaj kardiološke terapije (beta-blokatora, ACE inhibitora, kalcijum-antagonista, sartana, statina i diuretika) na ehokardiografske parametre funkcije leve komore. Na terapiji beta-blokatorima bilo je 46 (47.91%), ACE inhibitorima 35 (36.45%), kalcijum-antagonistima 12 (12.5%), sartanima 5 (5.2%), diureticima 13 (13.54%), i statinima 11 (11.45%).

5. Uticaj starosti, kao faktora rizika za kardiotoksičnost (bolesnice starije od 65 godina), na ehokardiografske parametre funkcije leve komore. Bolesnice su podeljene u dve grupe: grupa od 63 bolesnice mlađe od 65 godina, i grupa sa 33 bolesnice starije od 65 godina.

6. Efekat adjuvantne i neoadjuvantne terapije na ehokardiografske parametre funkcije leve komore.

Procena kardiološkog statusa urađena je na osnovu istorije bolesti i detaljne anamneze o prethodnim i sadašnjim bolestima i tegobama, fizikalnog pregleda, elektrokardiograma i ehokardiografskog pregleda. Pre aplikacije svakog ciklusa terapije, obavljen je fizikalni pregled, izmerene su vrednosti krvnog pritiska i urađen elektrokardiogram.

Krvni pritisak meren je sfigmomanometrom po Riva-Ročiju (Riva-Rocci). Merenje je obavljano u sedećem stavu, posle 10 do 15 minuta mirovanja. Vrednosti su izražene u mmHg. Korišćen je standardni 12-kanalni elektrokardiogram (EKG).

Ehokardiografski pregled rađen je pre terapije trastuzumabom i lapatinibom, a zatim na 3, 6, i 9 meseci u toku terapije, i mesec dana nakon terapije trastuzumabom.

Kod pacijenata na lapatinibu obavljen je fizikalni pregled, izmerene vrednosti krvnog pritiska i urađen elektrokardiogram na početku terapije, i na svaka tri meseca u njenom toku.

Standardna dvodimenzionalna ehokardiografija (rađena na aparatu marke ACUSON SC 2000 korišćenjem sonde od 2,5 MHz) uključuje dugi parasternalni, kratki parasternalni apikalni i supkostalni ehokardiografski prozor. Korišćeni su dvodimenzionalni (2D), M-mod, dopler pregled kontinuiranim (CW), kolor dopler pulsni talasom (PW) i tkivni dopler (engl. TDI). Detaljna procena leve komore obuhvatala je sistolne i dijasolne endokavitarne dimenzije leve komore, debljinu septuma i zadnjeg zida u sistoli i dijasoli, kao i abnormalnosti pokretljivosti zidova.

Ejeksiona frakcija (EF%) bila je određena prema Simpsonovoj biplanarnoj metodi (Simpson's biplane method).

Frakcija skraćenja – FS (engl. Fractional Shortening) bila je određena prema formuli:
$$FS = ((LVDd - LVDs) / LVDd) * 100$$

LVIDs - dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli (engl. Left Ventricular Internal Dimension In Systole)

LVIDd - dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijasoli (engl. Left Ventricular Internal Dimension-Diastole).

Normalna vrednost prelazi 30%, kao i u slučaju EF, na FS utiče kontraktilno stanje miokarda i opterećenje miokarda (pre- i afterload). (98)

Masa leve komore – izračunata iz M-mod ehokardiografskih mera po formuli Američkog ehokardiografskog udruženja (ASE):

$$(LVM = 0.8 \times (1.04 \times (LVDd + IVSDd + PLWDd)^3 - (LVIDd)^3) + 0.6).$$

LVM – masa leve komore (gr)

IVSDd – debljina interventrikularnog septuma u dijasoli (mm) (engl. intraventricular septum diastolic diameter)

PLWDd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijasoli (mm)

LVIDd – dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli (mm)

Pojava kardiološke toksičnosti utvrđivana je na osnovu prisustva kardiovaskularnih simptoma, promena na elektrokardiogramu i sniženja ejekcione frakcije leve komore, prema kriterijumima Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing – EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) i Američkog udruženja za ehokardiografiju – ASE (American Society of Echocardiography), koji definišu kardiotoksičnost ukoliko je LVEF manja za 10% ili više u odnosu na bazičnu, a da LVEF bude <53% (53).

3.3. Statistička obrada podataka

Podaci prikupljeni tokom istraživanja uneti su u kompjutersku bazu podataka u obliku tabela, a za statističku obradu podataka korišćen je statistički paket SPSS 18. Za prikazivanje podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, apsolutne i relativne frekvencije, srednje vrednosti, standardne devijacije i dr. Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

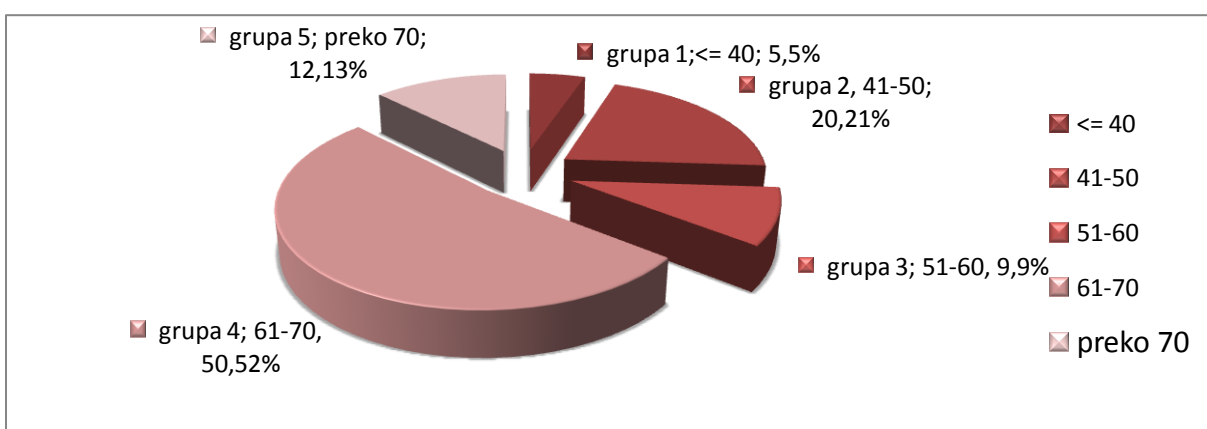
Od statističkih testova korišćeni su parametarski (t-test) i neparametarski testovi: Man-Vitni, Vilkoksonov test rangova (Mann–Whitney U test , Wilcoxon Signed-Rank Test). Za utvrđivanje povezanosti hemioterapije i pojave kardiotoksičnosti korišćeni su Pirsonov i Spirmanov (Pearson, Spearman) koeficijent korelacije. P-vrednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

4. REZULTATI

4.1. Trastuzumab

4.1.1. Starost

Prosečna starost 96 ispitanih bolesnica sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke, koje su primale terapiju trastuzumabom, bila je 59.57 godina, pri čemu je najmlađa bolesnica bila stara 34 godine, a najstarija 77 godina.



Grafikon 2. Struktura uzorka prema starosti bolesnica

4.1.2. Srčana frekvencija – SF

Kod svih ispitanih bolesnica, koje su bile na terapiji trastuzumabom, prosečna vrednost srčane frekvencije (SF) pre terapije iznosila je 68.78/min, a nakon terapije 67.92/min. Maksimalna vrednost SF bila je 90/min na početku terapije, a nakon terapije 100/min. Minimalna SF iznosila je 56/min i pre i nakon terapije trastuzumabom.

Tabela 5. Vrednosti srčane frekvencije pre i nakon terapije trastuzumabom

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	SD
SF pre	96	56	90	68.78	7.69
SF posle	96	56	100	67.92	7.90

N – broj pacijenata; SD – standardna devijacija

4.1.3. Krvni pritisak

Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska na početku terapije bila je 119.90 mmHg (minimalna 90mmHg, a maksimalna 160 mmHg). Na kraju terapije trastuzumabom, prosečna vrednost iznosila je 121,30 mmHg, (maksimalna izmerena vrednost 160 mmHG, a minimalna 90 mmHg). Prosečna vrednost dijastolnog pritiska na početku terapije iznosila je 75.89 mmHg, a na kraju terapije 76.30 mmHg.

Tabela 6. Vrednosti krvnog pritiska pre i nakon terapije trastuzumabom

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	SD
Sist. Pre	96	90	160	119.90	16.04
Dijast. Pre	96	60	90	75.89	7.25
Sist. Posle	96	90	160	121.30	13.06
Dijast. Posle	96	60	90	76.30	7.65

SD – standardna devijacija

4.1.4. Elektrokardiogram

Kod svih bolesnica, na početku i nakon zadnje terapije trastuzumabom, na elektrokardiogramu je registrovan sinusni ritam. Kod 10.4% bolesnica, registrovane su pojedinačne ventrikularne i supraventrikularne ekstrasistole i tahikardija do BPM 110/min u toku terapije. Blok leve grane imalo je 1.07%, inkompletni blok desne grane 1.07%, LGL 1.07%, QS D2, D3, AVF 1.07%, q u D1, aVL 1.07% bolesnica.

4.1.5. Ehokardiogram

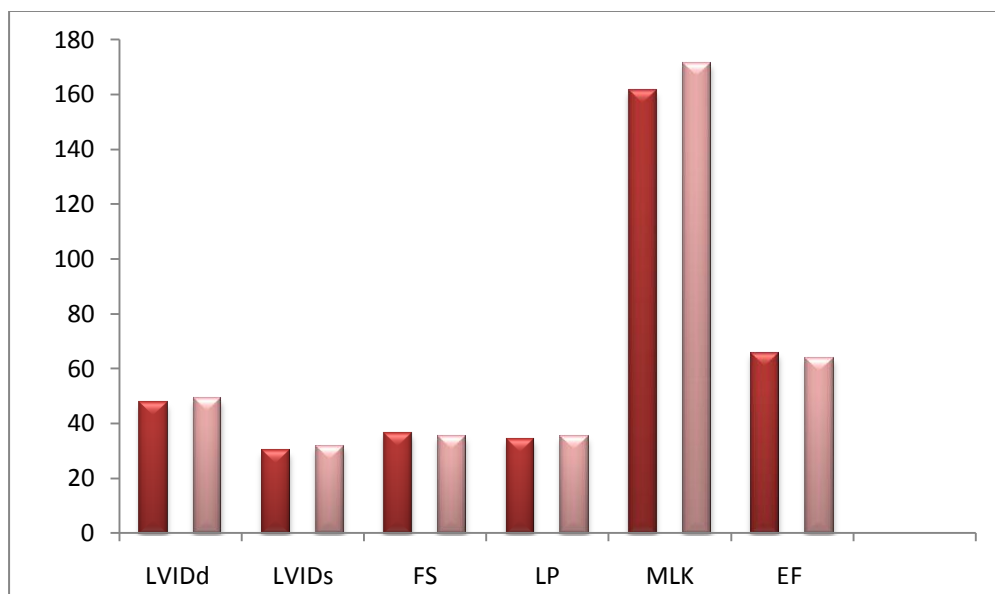
Minimalne, maksimalne i srednje vrednosti ehokardiografskih parametara funkcije leve komore: e젝ciona frakcija (LVEF), frakcija skraćenja (FS), dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli (LVIDs), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (PLWDD), masa leve komore (LVM), debljina interventrikularnog septuma (IVS), dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli (LVIDd) prikazane su u Tabeli 6.

Tabela 7. Srednje vrednosti ehokardiografskih parametra praćenih na početku i na kraju terapije

Terapija	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	SD
Pre					
LVIDd 1	96	35.50	56.60	47.53	4.48
LVIDs1	96	22.00	42.40	29.92	4.17
EF1	96	51	80	65.49	5,82
FS1	96	24.00	51.00	36.18	5.10
LP1	96	22.00	43.00	34.09	4.32
LVM1	96	92.94	298.41	161.55	43.76
IVS1	96	6.00	16.00	9.79	2.03
Posle					
LVIDd 2	96	38	62	48.80	5.19
LVIDs2	96	20	47	31.50	4.98
EF2	96	45	80	63.76	6.43
LP2	96	27.00	45.00	35.18	4.05
FS2	96	23.00	49.00	35.32	4.91
LVM2	96	103.09	304.80	171.15	47.88
IVS2	96	6	16	9.76	1.85

SD – standardna devijacija

Na Grafikonu 3. prikazane su srednje vrednosti ehokardiografskih parametara pre i nakon terapije.



Grafikon 3. Paralelni prikaz srednjih vrednosti ehokardiografskih parametara pre i nakon terapije.

Zadebljan perikard iza zadnjeg zida imalo je 27% bolesnica. Zadebljanje se kretalo od minimalnih 3 mm do maksimalnih 7 mm. Bolesnice koje su imale hipokineziju donjeg i anteriornog zida (4,16%) na početku terapije trastuzumabom, nisu imale nove ispade u segmentnoj kontraktilnosti nakon zadnje terapije trastuzumabom.

Za testiranje značajnosti razlike primenjen je t-test za parametre koji zadovoljavaju uslove normalnosti raspodele, a u ostalim slučajevima testiranja primenjene su odgovarajuće neparametarske alternative (Man-Vitnjev test za testiranje značajnosti razlike kod dva nezavisna uzorka i Vilkoksonov test rangova za testiranje razlike kod dva zavisna uzorka).

4.1.5.1. Ejekciona frakcija leve komore (LVEF)

Sve bolesnice koje su primale terapiju trastuzumabom na početku terapije su imale srednju vrednost LVEF od 65.49%, a na kraju 63.76%. Prosečno smanjenje LVEF nakon terapije bilo je 5.44% kod 51 bolesnice (53.1%), kod 31 (32,3%) povećanje za 4.93%, a 14 bolesnica (14.6%) nije imalo promene LVEF.

Tabela 8. Razlika prosečnih vrednosti LVEF na početku i na kraju terapije trastuzumabom

	N	EF1(%)	EF2(%)	EF(%)	p-vrednost
Ukupna EF	96	65.49± 5.82	63.76±6.43	1.73±6.12	0.007 ¹
Pts sa smanjenjem EF	53	67.84±4.86	62.31±6.66	5.54±5.2	<0.001 ¹
Pts sa povećanjem EF	28	61.04±5.12	65.57±5.91	4.53±3.04	<0.001 ²
Pts bez promene EF	15	65.53±5.58	65.53±5.58	0	/

¹t-test; ²-Wilcoxon Signed-Rank Test;

EF1- na početku terapije trastuzumabom; EF2 - na kraju terapije trastuzumabom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata.

Tabela 9. Intenzitet smanjenja LVEF (ASE i EACVI)

Smanjenje EF		EF2		Ukupno
		Do 53 %	preko 53%	
10 % i više	Broj bolesnica	4	4	8
	% od ukupnog broja	7.5	7.5	15
Manje od 10%	Broj bolesnica	0	45	45
	% od ukupnog broja	0.0	84.9	84.9
Ukupno			49	53
Ukupno(%)			92.5	100.0

Kod 4 bolesnice (4.17%), prema kriterijumima Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing - EACVI i Američkog udruženja za ehokardiografiju za kardiotoksičnost - ASE, zabeleženo je asimptomatsko smanjenje EF za $\geq 10\%$, pri čemu EF na kraju terapije nije bila manja od $< 53\%$ (53).

Starost

U cilju ispitivanja povezanosti starosti i EF, izračunat je Pirsonov koeficijent korelacije. Na osnovu dobijenih vrednosti može se zaključiti da postoji značajna inverzna korelacija između starosti i EF2 ($r = -0,271$, $p = 0,008$), što znači da je kod starijih bolesnica manja EF2, tj. sa povećanjem godina starosti opada EF2. Korelacija između starosti i razlike u EF1 i EF2 je takođe inverzna ($r = -0,188$), ali nije statistički značajna.

S obzirom na to da se starost iznad 65 godina smatra faktorom rizika za kardiotsičnost, bolesnice su podeljene u dve grupe: grupa bolesnica mlađih od 65 godina (65.6%) i grupa bolesnica starijih od 65 godina (34.4%). Grupa bolesnica koja je bila starija od 65 godina imala je veće smanjenje EF (4.56 %) u odnosu na grupu bolesnica mlađih od 65 godina (0.25%).

Tabela 10. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na godine

Starost	N	%	EF1(%)	EF2(%)	EF(%)	p-vrednost ¹
Mlađi od 65 godina	63	65.6	64.92± 5.09	64.67± 5.81	0.25±4.42	0.650
Stariji od 65 godina	33	34.4	66.60± 5.57	62.04± 1.43	4.56±8.82	0.002**

¹t-test, **p<0.01, EF1- na početku terapije trastuzumabom; EF2 - na kraju terapije trastuzumabom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata

Antraciklini

Prema broju ciklusa antraciklinske terapije, bolesnice su podeljene u dve grupe: grupa bolesnica koje su primile IV ciklusa antraciklina (52.1%) i grupa bolesnica koje su primile VI ciklusa antraciklina (47.9%). Smanjenje LVEF nakon terapije trastuzumabom bilo je veće u grupi bolesnica koje su primile VI ciklusa i iznosilo je 1.77%.

Tabela 11. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na antraciklinsku terapiju

Broj ciklusa antraciklina	N	N (%)	EF1(%)	EF2(%)	EF(%)	p-vrednost ¹
IV	50	52.1	65.41±6.83	63.72±7.17	1.69±5.92	0.065
VI	46	47.9	65.58±5.20	63.81±5.59	1.77±6.36	0.048*

¹t-test, *p<0.05; EF1- na početku terapije trastuzumabom; EF2 - na kraju terapije trastuzumabom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata

Zračna terapija

U odnosu na prethodnu radioterapiju, koja je jedan od faktora rizika za kardiotsičnost trastuzumabom, bolesnice su podeljene u dve grupe: grupa bolesnica tretiranih radioterapijom (68) i grupa bolesnica koje nisu primale radioterapiju (28). Bolesnice sa zračnom terapijom podeljene su u dve podgrupe: bolesnice sa zračnom terapijom leve dojke (35) i bolesnice sa

zračnom terapijom desne dojke (33). Kod bolesnica koje su bile na zračnoj terapiji zabeleženo je značajno smanjenje LVEF na kraju terapije trastuzumabom i iznosilo je 6,58% (p=0,005).

Tabela 12. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na zračnu terapiju

Zračna terapija	N	N (%)	EF1 (%)	EF2 (%)	EF (%)	p-vrednost
Bez terapije	28	29.2	63.89±7.38	63.01±6.11	0.88±6.50	0.477 ¹
Sa terapijom	68	71.8	66.16±4.96	64.07±6.58	6.58±5.98	0.005 ²
Desna dojka	33	34.4	66.78±4.62	65.18±6.65	1.60±5.85	0.125 ²
Leva dojka	35	36.5	65.56±5.25	63.03±6.43	2.53±6.14	0.020 ²

¹t-test; ²-Wilcoxon Signed-Rank Test; EF1- na početku terapije trastuzumabom; EF2 - na kraju terapije trastuzumabom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata

Za testiranje statističke značajnosti razlike LVEF na početku i na kraju terapije trastuzumabom kod bolesnica koje nisu imale zračnu terapiju primenjen je Vilkoksonov test rangova, dok je kod bolesnica koje su imale zračnu terapiju primenjen t-test.

Adjuvantna i neoadjuvantna terapija trastuzumabom

Od 96 ispitanih bolesnica, na adjuvantnom terapijskom režimu bilo je 59, a na neoadjuvantnom 37 bolesnica. Kod bolesnica koje su bile na adjuvantnom terapijskom režimu, smanjenje prosečnih vrednosti LVEF na kraju terapije trastuzumabom iznosilo je 1,5%. Kod bolesnica koje su primale neoadjuvantnu terapiju smanjenje je bilo 1,9 % u odnosu na bazične vrednosti i nije bilo statistički značajno.

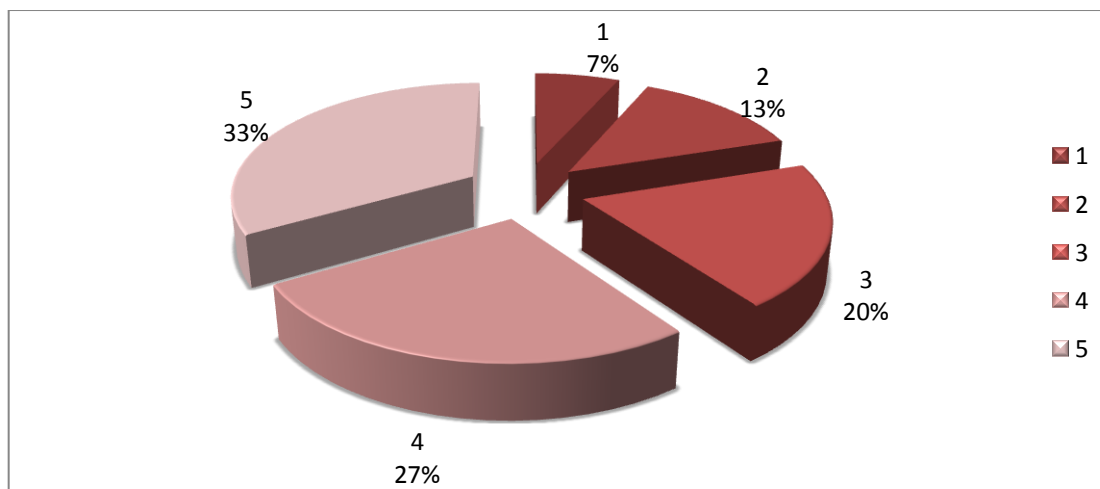
Tabela 13. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na adjuvantnu i neoadjuvantnu terapiju

Terapija	N	N (%)	EF1 (%)	EF2 (%)	EF (%)	p-vrednost ¹
Adjuvantni trastuzumab	59	61.46	66.01±5.20	64.44±5.53	1.57±5.64	0.036
Neoadjuvantni trastuzumab	37	38.54	64.67±6.67	62.68±7.61	1.98±6.89	0.088

¹t-test; EF1- na početku terapije trastuzumabom; EF2 - na kraju terapije trastuzumabom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata

Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti

Bolesnice su podeljene u dve grupe prema faktorima rizika za kardiovaskularnu bolest: grupa koja nije imala faktore rizika, sa 26 (27.08%) bolesnica, i grupa koja je imala faktore rizika, sa 70 (72.1%) bolesnica.



Grafikon 4. Struktura bolesnica prema broju faktora rizika.

Grupa koja je imala faktore rizika imala je veće smanjenje LVEF (2.58%) na kraju terapije trastuzumabom. Bolesnice sa dijabetesom melitusom imale su najveće smanjenje LVEF (9.96%) na kraju terapije trastuzumabom, a najmanje grupa bolesnica koje su pušači (2.07%).

Tabela 14. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na faktore rizika

Pacijenti	N	N (%)	EF1(%)	EF2(%)	EF(%)	p-vrednost
Bez FR	26	27.08	64.30±5.63	64.85±5.48	0.55±4.81	0.647 ²
Sa FR	70	72.1	65.94±5.86	63.36±6.70	2.58±6.37	0.001 ¹
Hipertenzija	44	62.86	65.72±5.90	62.64±7.84	3.08±7.42	0.009 ¹
Hiperlipidemija	23	32.86	64.68±5.41	61.13±7.71	3.58±8.16	0.061 ²
Pušenje	23	32.86	65.91±5.65	63.83±4.63	2.07±4.52	0.038 ²
Dijabetes melitus	5	7.14	62.16±4.75	52.20±9.96	9.96±14.16	0.223 ²
Gojaznost	28	40.00	66.02±6.53	62.00±9.21	4.02±8.14	0.009 ²
Hereditet	45	64.29	66.37±5.18	63.49±6.07	2.88±5.35	0.001 ¹

¹t-test; ²-Wilcoxon Signed-Rank Test; EF1- na početku terapije trastuzumabom; EF2 - na kraju terapije trastuzumabom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata, FR-faktori rizika.

Najveći broj bolesnica imao je jedan faktor rizika i kod njih je zabeleženo smanjenje LVEF od 2%. Primenom neparametarskog testa značajnosti, razlike u smanjenju LVEF su se pokazale statistički značajnim ($p=0,037$). Svih pet analiziranih faktora rizika imalo je pet bolesnica, a kod njih je zabeleženo smanjenje LVEF za 8,96%.

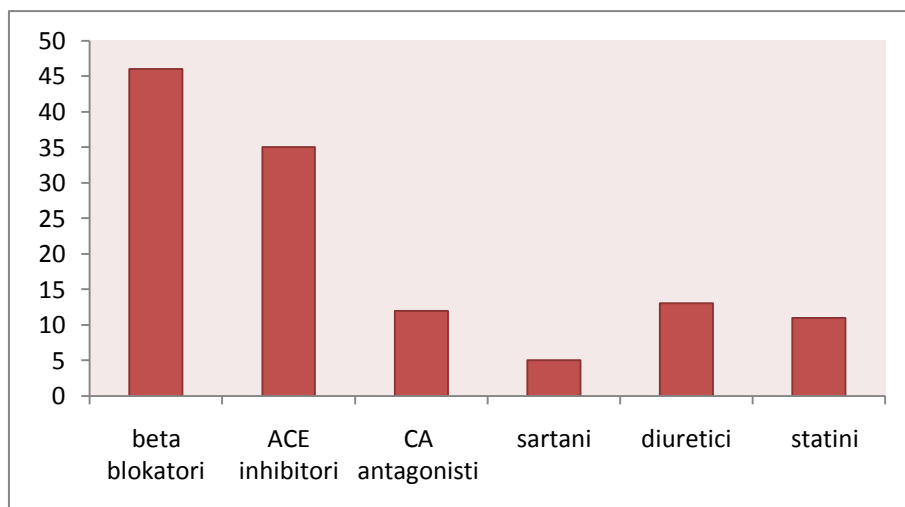
Tabela 15. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na broj faktora rizika

Broj FR	N	N(%)	EF1(%)	EF2(%)	EF (%)	p-vrednost ¹
1	23	32.85	66.00±5.81	64.00±4.13	2.00±4.02	0.037
2	18	25.71	66.22±6.37	65.56±7.92	0.66±6.75	0.875
3	16	22.85	66.31±6.03	64.08±4.77	2.23±5.36	0.084
4	9	12.85	65.22±6.89	60.89±7.69	4.33±9.04	0.150
5	5	7.14	64.36±2.54	55.40±10.41	8.96±8.43	0.066

¹Wilcoxon Signed-Rank Test; EF1- na početku terapije trastuzumabom; EF2 - na kraju terapije trastuzumabom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenat, FR-faktori rizika.

Terapija

Od 96 ispitanih bolesnica, na terapiji beta-blokatorima bilo je 46 (47.91%), ACE inhibitorima 35 (36.45), kalcijum antagonistima 12 (12.5%), sartanima 5 (5.2%), diureticima 13 (13.54%), i statinima 11 (11.45%).



Grafikon 5. Raspored ispitanica prema primenjenoj terapiji

Nije bilo razlike u smanjenju LVEF na kraju terapije trastuzumabom kod pacijentkinja koje su bile na terapiji beta blokatorima (2.81%, $p=0.005$), ACE inhibitorima (2,8%; $r=0.016$) i

kalcijum antagonistima (2.80%; p=0.012). Treba uzeti u obzir da su bolesnice imale i faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Najveći broj bolesnica je bio sa hipertenzijom (35).

Tabela 16. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na kardiološku terapiju

TERAPIJA	N	N (%)	EF1(%)	EF2(%)	EF(%)	p-vrednost
Beta-blokatori	46	47.91	65.25±6.15	62.03±7.11	2.81±7.16	0.005 ¹
ACE inhibitori	35	36.45	66.14±6.36	63.34±7.30	2.80±6.80	0.016 ¹
Ca-antagonisti	12	12.5	65.83±6.27	62.02±5.48	2.80±4.20	0.012 ²
Sartani	5	5.2	62.76±4.96	58.00±13.01	4.76±12.56	0.461 ²
Diuretici	13	13.54	65.36±4.02	60.38±9.47	4.98±8.90	0.074 ²
Statini	11	11.45	63.43±2.58	57.27±8.78	6.16±9.92	0.074 ²

¹t-test; ²Wilcoxon Signed-Rank Test; EF1- na početku terapije trastuzumabom; EF2 - na kraju terapije trastuzumabom, EF – razlika EF1 i EF2, ACE inhibitori, N - broj pacijenat, Ca antagonistima-kalcijum antagonistima,

Međutim, pacijentkinja koje su bile samo na beta blokatorima bilo je 10, na ACE inhibitorima 7, na kombinovanoj terapiji beta blokatorima i ACE inhibitorima 15, na beta blokatorima i kalcijum antagonistima 3 i trojnoj kombinovanoj terapiji beta blokatorima, ACE inhibitorima i Ca antagonistima bilo je ukupno 6. Kod pacijentkinja koje su bile samo na beta blokatorima došlo je do pada EF 1,70 %. Pacijentkinje koje su bile samo na ACE inhibitorima 1,28%, a kod pacijentkinja koje su bile na kombinovanoj terapiji ACE inhibitorima i beta blokatorima 1.93 %.

4.1.5.2. Frakcija skraćanja – LV FS

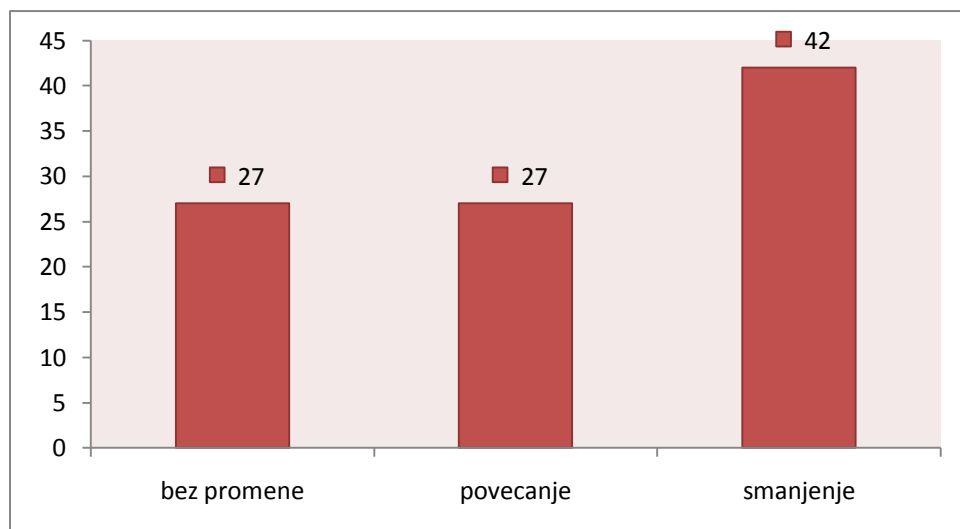
Kod svih ispitanih bolesnica na kraju terapije trastuzumabom došlo je do smanjenja LV FS (engl. left ventricle Fractional Shortening) za 0.86% (p=0.123).

Tabela 17. Razlika prosečnih vrednosti LV FS

	N	Minimalna	Maksimalna	Srednja vrednost	SD
FS1	96	24.00	51.00	36.18	5.10
FS2	96	23.00	49.00	35.32	4.91

N - broj pacijenata, FS1 –frakcija skraćanja na početku terapije trastuzumabom, FS2 frakcija skraćanja na kraju terapije trastuzumabom, SD- standardna devijacija

Smanjenje FS je zabeleženo kod 42 bolesnice (43.76%), povećanje kod 27 (28.12%), a kod 27 (28.12%) nije došlo do promene.



Grafikon 6. Struktura bolesnica u odnosu na promenu FS

Kod bolesnica kod kojih je došlo do smanjenja LV FS na kraju terapije lapatinibom, razlika prosečnih vrednosti FS LK iznosila je 4,98%.

Starost

Smanjenje frakcije skraćenja na kraju terapije trastuzumabom kod bolesnica starijih od 65 godina iznosilo je 1%.

Tabela 18. Razlika prosečnih vrednosti LV FS u odnosu na godine

Starost	N	%	FS1	FS2	FS	p-vrednost ¹
Do 65 god	63	65.6	36.02±5.21	35.02±4.13	1±4.67	0.157
Starije od 65 god	33	34.4	36.49±4.94	35.90±6.16	0.59±5.23	0.520

¹t-test; N - broj pacijenata, FS1 –frakcija skraćenja na početku terapije trastuzumabom, FS2 frakcija skraćenja na kraju terapije trastuzumabom, FS razlika FS1 i FS2, SD - standardna devijacija

Antraciklini

Bolesnice koje su primile VI ciklusa antraciklina (46) imale su smanjenje frakcije skraćenja na kraju terapije trastuzumabom za 0.61%, što nije bilo statistički značajno.

Tabela 19. Razlika prosečnih vrednosti LV FS u odnosu antraciklinsku terapiju

Broj ciklusa antraciklina	N	N (%)	FS1(%)	FS2(%)	FS(%)	p-vrednost ¹
IV	50	52.1	36.13±5.31	35.04±5.88	1.09±5.23	0.148
VI	46	47.9	36.24±4.92	35.63±3.60	0.61±5.64	0.465

¹t-test; N-broj pacijenata, FS1–frakcija skraćenja na početku terapije trastuzumabom, FS2 frakcija skraćenja na kraju terapije trastuzumabom, FS razlika FS1 I FS2, SD- standardna devijacija

Zračna terapija

U grupi bolesnica koje nisu imale zračnu terapiju smanjena je frakcije skraćenja za 1.69% nakon terapije trastuzumabom.

Tabela 20. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na zračnu terapiju

Zračna terapija	N	N (%)	FS1(%)	FS2(%)	FS(%)	p-vrednost ¹
Bez terapije	28	29.2	36.00±5.43	34.31±3.62	1.69±4.86	0.055 ²
Sa terapijom	68	71.8	36.25±5.00	35.73±5.32	0.51±5.62	0.450
Desna dojka	33	34.4	36.49±5.21	35.19±5.05	1.30±6.04	0.225
Leva dojka	35	36.5	36.03±4.86	36.25±6.43	0.22±5.16	0.801

¹t-test; ²Wilcoxon Signed-Rank Test; N- broj pacijenata, FS1 –frakcija skraćenja na početku terapije trastuzumabom, FS2 frakcija skraćenja na kraju terapije trastuzumabom, FS razlika FS1 i FS2, SD- standardna devijacija

Za izračunavanje statističke značajnosti razlike frakcije skraćenja na početku i na kraju terapije trastuzumabom kod bolesnica koje nisu imale zračnu terapiju primenjen je Viloksonov test rangova.

Adjuvantna i neoadjuvantna terapija

Razlika prosečnih vrednosti LV FS u adjuvantnom terapijskom režimu bila je 0,72%, a u neoadjuvantnom 1.06%, i nije statistički značajna.

Tabela 21. Razlika prosečnih vrednosti LV FS u odnosu na adjuvantnu i neoadjuvantnu terapiju

Terapija	N	N (%)	FS1(%)	FS2(%)	FS(%)	p-vrednost ¹
Adjuvantni trastuzumab	59	61.46	35.94±4.76	35.21±4.07	0.72±5.05	0.272
Neoadjuvantni trastuzumab	37	38.54	36.57±5.65	35.50±6.07	1.06±6.00	0.286

¹t-test; N- broj pacijenata, FS1 –frakcija skraćenja na početku terapije trastuzumabom, FS2 - frakcija skraćenja na kraju terapije trastuzumabom, FS razlika FS1 i FS2, SD- standardna devijacija

Faktori rizika

Kod bolesnica koje su imale faktore rizika za KVB, FS je na kraju terapije bila smanjena za 0.88%. Najveće smanjenje FS zabeleženo je u grupi bolesnica koje su imale dijabetes melitus (4.36%), a najmanje u grupi bolesnica sa hiperlipidemijom (0.38%). Kod gojaznih (28) je smanjenje FS iznosilo 2,42 (p=0,048).

Tabela 22. Razlika prosečnih vrednosti LV FS u odnosu na faktore rizika

Pacijenti	N	N (%)	FS1(%)	FS2(%)	FS(%)	p-vrednost
Bez FR	26	27.08	35.21±4.94	34.42±4.19	0.79±5.32	0.522 ²
Sa FR	70	72.10	36.54±5.15	35.65±5.14	0.88±5.48	0.180 ¹
Hipertenzija	44	47.31	36.63±5.31	35.34±5.90	1.29±5.25	0.111 ¹
Hiperlipidemija	23	23.95	34.74±5.65	34.36±6.10	0.38±6.58	0.740 ²
Pušenje	23	23.95	37.19±5.51	36.28±3.80	0.91±6.99	0.159 ²
Dijabetes melitus	5	5.2	32.76±1.55	28.40±4.92	4.36±6.43	0.276 ²
Gojaznost	28	29.16	37.18±6.02	34.76±6.53	2.42±6.73	0.048 ²
Hereditet	45	46.87	36.65±5.31	35.19±5.23	1.45±6.69	0.151 ¹

¹t-test; ²Wilcoxon Signed-Rank Test; N-broj pacijenata, FS1-frakcija skraćenja na početku terapije trastuzumabom, FS2-frakcija skraćenja na kraju terapije trastuzumabom, FS-razlika FS1 i FS2, SD - standardna devijacija, FR-faktori rizika.

Najveće smanjenje prosečne vrednosti FS (6.34%) na kraju terapije zabeleženo je kod bolesnica koje su imale svih 5 faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, ali to smanjenje nije statistilki značajno.

Tabela 23. Razlika prosečnih vrednosti LV FS u odnosu na broj faktora rizika

Faktori rizika	N	N (%)	FS1(%)	FS2(%)	FS(%)	p-vrednost ¹
Sa 1 FR	23	72,1%	36.48±4.16	35.30±3.45	0.88±5.48	0.170
Sa 2 FR	18	47.31	37.89±4.84	38.27±5.06	0.37±4.44	0.782
Sa 3 FR	15	23.95	35.84±5.59	34.19±5.37	1.65±6.21	0.363
Sa 4 FR	9	23.95	36.66±8.23	36.93±4.80	0.27±9.00	0.917
Sa 5 FR	5	5.2	35.10±2.14	28.76±5.78	6.34±5.08	0.066

¹Wilcoxon Signed-Rank Test; N - broj pacijenata, FS1 – frakcija skraćenja na početku terapije trastuzumabom, FS2 frakcija skraćenja na kraju terapije trastuzumabom, FS razlika FS1 i FS2, SD - standardna devijacija

Za izračunavanje statističke značajnosti razlike frakcije skraćenja na početku i na kraju terapije trastuzumabom kod bolesnica sa sledećim faktorima rizika: hiperlipidemija, pušenje, dijabetes (Tabela23), kao i kod grupe bolesnica sa različitim brojem faktora rizika (Tabela 24), primenjen je Vilkoksonov test rangova.

Terapija

Bolesnice koje su bile na terapiji beta-blokatorima imale su najmanje smanjenje FS (0.69%; p=0,448), a najveće smanjenje FS pacijenti na terapiji kalcijum-antagonistima (3,05%), što je bilo statistički značajno (p=0,022).

Tabela 24. Razlika prosečnih vrednosti LV FS u odnosu na kardiološku terapiju

Pacijenti	N	N (%)	FS1(%)	FS2(%)	FS(%)	p-vrednost
Beta-blokatori	46	47.91%	35.61±5.20	34.92±5.04	0.69±6.12	0.448 ¹
ACE inhibitori	35	36.45	36.95±5.79	35.80±5.81	1.15±5.26	0.206 ¹
Ca-antagonisti	12	12.5	38.48±5.02	35.43±6.26	3.05±4.50	0.022 ²
Sartani	5	5.2	34.76±3.75	31.80±8.40	2.96±8.03	0.498 ²
Diuretici	13	13.54	35.83±4.01	33.33±6.79	2.49±5.89	0.168 ²
Statini	11	11.45	33.43±230	32.36±5.51	1.07±5.68	0.779 ²

¹t-test; ²Wilcoxon Signed-Rank Test; N – broj pacijenata, FS1 – frakcija skraćenja na početku terapije trastuzumabom, FS2 – frakcija skraćenja na kraju terapije trastuzumabom, FS – razlika FS1 i FS2, SD - standardna devijacija, ACE inhibitori, N - broj pacijenat, Ca antagonisti-kalcijum antagonisti

Za izračunavanje statističke značajnosti razlike frakcije skraćenja na početku i na kraju terapije trastuzumabom kod pacijenata tretiranih kalcijum-antagonistima, sartanima, diureticima i statinima, primenjen je Vilkoksonov test rangova.

Pacijentkinje koje su bile samo na beta blokatorima (10) imale su porast prosečne vrednosti FS za 2.11%, samo na ACE inhibitorima (7) pad prosečnih vrednosti FS za 2,57%, a na kombinovanoj terapiji beta blokatorima i ACE inhibitorima (15) - smanjenje prosečne vrednosti FS za 0.83 % na kraju terapije trastuzumabom.

4.1.5.3. End-dijastolni dijametar leve komore (EDD)

Na početku terapije trastuzumabom, srednja vrednost EDD (engl. end-diastolic diameter) je iznosila 47.53 mm, a na kraju 48.80 mm. Maksimalna vrednost EDD je bila 56,60 mm, a minimalna 35.50 mm. Prosečno povećanje EDD nakon terapije bilo je 1.26 mm ($p=0.005$).

Tabela 25. Razlika prosečnih vrednosti EDD na početku i na kraju terapije trastuzumabom

	N	Min. vrednosti	Maks. Vrednosti	Srednje vrednosti	SD
EDD1	96	35.50	56.60	47.53	4.48
EDD2	96	38.00	62.00	48.80	5.19

EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije trastuzumabom; EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; SD - standardna devijacija

Starost

U grupi bolesnica starijih od 65 godina zabeleženo je povećanje EDD na kraju terapije za 1,70 mm i statistički je značajno ($p=0,037$).

Tabela 26. Razlika prosečnih vrednosti EDD u odnosu na godine starosti

Starost (godine)	N	%	EDD1(mm)	EDD2(mm)	EDD(mm)	p-vrednost ¹
Mlađe od 65	63	65.6	47.18±4.44	48.22±4.38	1.04±4.37	0.057
Starije od 65	33	34.4	48.21±4.56	49.91±6.43	1.70±5.48	0.037

¹t-test; N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije trastuzumabom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2, SD- standardna devijacija.

Antraciklini

Kod 46 bolesnica, koje su primile IV ciklusa antraciklina, zabeleženo je povećanje EDD na kraju terapije za 1.68 mm i statistički je značajno.

Tabela 27. Razlika prosečnih vrednosti EDD u odnosu na antraciklinsku terapiju

Broj ciklusa AT	N	N (%)	EDD1 (mm)	EDD2 (mm)	EDD (mm)	SD	p-vrednost ¹
IV	50	52.1	47.19±4.20	48.88±5.50	1.68±4.10	4.10	0.006
VI	46	47.9	47.91±4.70	48.72±4.90	0.81±4.52	4.52	0.235

¹t-test; N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije trastuzumabom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2, SD- standardna devijacija

Zračna terapija

Grupa bolesnica koje su imale zračnu terapiju imala je na kraju terapije povećanje prosečnih vrednosti EDD za 1,3 mm, što je bilo statistički značajno. Povećanje prosečnih vrednosti EDD za 1.72 mm (p=0.032) zabeleženo je kod pacijenkinja sa zračnom terapijom leve dojke.

Tabela 28. Razlika prosečnih vrednosti EDD u odnosu na zračnu terapiju

Zračna terapija	N	N (%)	EDD1(mm)	EDD2(mm)	EDD(mm)	p-vrednost ¹
Bez terapije	28	29.1	47.75±4.43	48.91±4.10	1.15±4.63	0.301 ²
Sa terapijom	68	67.9	47.45±4.53	48.76±5.16	1.30±4.21	0.013
Desna dojka	33	48,52	47.07±4.99	47.95±4.56	0.86±3.80	0.204
Leva dojka	35	51.47	47.80±4.10	49.52±6.42	1.72±4.54	0.032

¹t-test; ²Wilcoxon Signed-Rank Test; N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije trastuzumabom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2, SD- standardna devijacija.

Adjuvantna i neoadjuvantna terapija

Bolesnice na adjuvantnoj terapiji imale su smanjenje EDD na kraju terapije od 0,72 mm, a na neoadjuvantnoj 1,06 mm.

Tabela 29. Razlika prosečnih vrednosti EDD u odnosu na terapijski režim

Terapija	N	N (%)	EDD1(mm)	EDD2(mm)	EDD(mm)	p-vrednost ¹
Adjuvantni trastuzumab	59	61.46	46.94±4.39	48.53±5.07	0.72±5.05	0.272
Neoadjuvantni trastuzumab	37	38.54	48.50±4.53	49.24±5.44	1.06±6.00	0.286

¹t-test; N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije trastuzumabom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2, SD- standardna devijacija

Faktori rizika

Nakon terapije trastuzumabom, EDD se za 1,09 mm povećao kod bolesnica koje su imale faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Najveće povećanje EDD nakon terapije zabeleženo je u grupi bolesnica koje su imale dijabetes (5.38 mm), a najmanje u grupi bolesnica sa hipertenzijom (1.24 mm), što je statistički je značajno (Tabela 31). Bolesnice sa 5 faktora rizika imale su najveće povećanje EDD - za 4.48 mm.

Tabela 30. Razlika prosečnih vrednosti EDD u odnosu na faktore rizika

Pacijenti	N	N (%)	EDD1(mm)	EDD2(mm)	EDD(mm)	p-vrednost
Bez FR	26	27.08	46.29±4.14	48.00±4.40	1.71±4.71	0.169 ¹
Sa FR	70	72.1	48.00±4.54	49.10±5.46	1.09±4.17	0.031 ²
Hipertenzija	44	47.31	48.60±4.52	49.85±5.43	1.24±4.17	0.054 ²
Hiperlipidemija	23	23.95	48.92±4.16	51.10±5.21	2.18±4.41	0.021 ¹
Pušenje	23	23.95	47.47±3.80	48.80±4.52	1.32±4.53	0.250 ¹
Dijabetes	5	5.2	48.90±5.40	54.28±7.81	5.38±3.35	0.042 ¹
Gojaznost	28	29.16	48.77±4.97	50.47±5.80	1.70±4.67	0.068 ¹
Hereditet	45	46.87	48.10±4.29	48.54±5.78	0.44±4.29	0.493 ²

¹Wilcoxon Signed-Rank Test; ²t-test; N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije trastuzumabom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2, FR/faktori rizika; SD- standardna devijacija

Razlika u EDD između bolesnica koje imaju i koje nemaju FR ispitana je pomoću Man-Vitni U-testa. Na osnovu realizovanog nivoa značajnosti ovog testa (p-vrednost = 0,859) zaključeno je da razlika u EDD nije statistički značajna.

Tabela 31. Razlika prosečnih vrednosti EDD u odnosu na broj faktora rizika

Faktori rizika	N	N (%)	EDD1(mm)	EDD2(mm)	EDD(mm)	p-vrednost ¹
Sa 1 FR	23	72,1	47.93±4.54	48.11±5.38	0.18±3.88	0.861
Sa 2 FR	18	47.31	46.76±5.08	48.71±5.56	1.93±4.02	0.045
Sa 3 FR	15	23.95	47.71±4.42	47.47±4.53	0.24±2.72	0.682
Sa 4 FR	9	23.95	49.33±3.74	50.70±4.47	1.37±4.91	0.292
Sa 5 FR	5	5.2	51.20±3.55	55.68±6.11	4.48±6.12	0.141

¹Wilcoxon Signed-Rank Test; N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije trastuzumabom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2,FR/faktori rizika; SD- standardna devijacija

Kod pacijentkinja koje imaju 2 faktora rizika doslo je do porasta EDD na kraju terapije i taj porast je statistički značajan (p-vrednost =0.045).

Pacijenti koji su bili na terapiji statinima imali su najveće povećanje EDD (3.62 mm; p=0,448), a smanjenje je zabeleženo kod pacijenta na terapiji kalcijum- antagonistima (0.40 mm).

Tabela 32. Razlika prosečnih vrednosti EDD u odnosu na kardiološku terapiju

Pacijenti	N	N (%)	EDD1(mm)	EDD2(mm)	EDD(mm)	p-vrednost ¹
Beta-blokatori	46	47.91	48.62±4.31	49.70±5.18	1.08±4.25	0.091 ²
ACE inhibitori	35	36.45	49.01±4.49	50.10±4.85	1.08±4.23	0.139 ²
Sa-antagonisti	12	12.5	48.84±4.91	48.44±5.26	0.40±3.53	0.702
Sartani	5	5.2	49.20±4.90	52.48±8.71	3.28±4.54	0.194
Diuretici	13	13.54	50.26±4.00	51.21±6.47	0.93±4.70	0.423
Statini	11	11.45	48.72±4.75	52.35±6.11	3.62±4.13	0.024

¹Wilcoxon Signed-Rank Test; ²t-test; N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije trastuzumabom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2,FR/faktori rizika; SD- standardna devijacija, Ca antagonisti-kalcijum antagonisti

Kod pacijentkinja koje su bile samo na beta blokatorima došlo je do porasta prosečnih vrednosti EDD za 0,4 mm. One pacijentkinje koje su bile samo na terapiji ACE inhibitorima

doslo je do porasta prosečnih vrednosti EDD za 0,72 mm., a kod onih koje su bile na kombinovanoj terapiji ACE inhibitorima i beta blokatorima za 1.72 mm.

4.1.5.4. Masa leve komore (MLK)

Srednja vrednost MLK na početku terapije kod svih ispitanih bolesnica iznosila je 161.55 g, a na kraju 171.15 g. Prosečno povećanje MLK nakon terapije bilo je 9.60 g (p=0.031).

Tabela 33. Razlika prosečnih vrednosti MLK na početku i na kraju terapije

	N	Minimalne vrednosti(g)	Maksimalne vrednosti(g)	Srednje vrednosti(g)	SD
MLK1	96	92.94	103.09	161.55	43.76
MLK2	96	298.41	304.80	171.15	47.88

N - broj pacijenata, MLK1 –masa leve komore na početku terapije trastuzumabom, MLK2 –masa leve komore na kraju terapije trastuzumabom; SD- standardna devijacija

Starost

Korelacionom analizom ispitana je međuzavisnost godina starosti i MLK. Izračunate vrednosti Pirsonovog koeficijenta korelacije ukazuju na pozitivnu korelaciju starosti i MLK (r=0,390; p<0,001) i MLK1 (r=0,390; p<0,001), što znači da se sa povećanjem godina starosti povećava i masa leve komore.

Kod bolesnica starijih od 65 godina zabeleženo je veće povećanje MLK za 13.15 g na kraju terapije i statistički nije značajno (p=0,104).

Tabela 34. Razlika prosečnih vrednosti MLK u odnosu na godine starosti

Starost (godine)	N	%	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK (g)	p-vrednost ¹
Mlađe od 65	63	65.6	150.79±39.12	158.53±42.92	7.73±41.94	0.148
Starije od 65	33	34.4	182.08±45.34	195.24±48.23	13.15±45.14	0.104

¹t-test; N - broj pacijenata, MLK1 –masa leve komore na početku terapije trastuzumabom, MLK2 –masa leve komore na kraju terapije trastuzumabom MLK razlika MLK1 I MLK2; SD- standardna devijacija

Antraciklini

Kod bolesnica koje su primale IV ciklusa (46) antraciklina, zabeleženo je povećanje LVM na kraju terapije trastuzumabom za 19.89 g i statistički je značajno.

Tabela 35. Razlika prosečnih vrednosti MLK u odnosu na cikluse antraciklinske terapije

Broj ciklusa antraciklina	N	N (%)	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK (g)	p-vrednost ¹
IV	50	52.1	153.76±43.31	173.65±51.06	19.89±44.29	0.003
VI	46	47.9	170.02±43.11	168.43±44.57	1.59±39.79	0.783

¹t-test; N - broj pacijenata, MLK1 –masa leve komore na početku terapije trastuzumabom, MLK2 –masa leve komore na kraju terapije trastuzumabom, MLK razlika MLK1 I MLK2; SD- standardna devijacija

Zračna terapija

U grupi bolesnica koje su primale zračnu terapiju, na kraju terapije trastuzumabom zabeleženo je povećanje prosečnih vrednosti MLK za 21,02 g, što je statistički značajno. Pacijentkinje sa zračnom terapijom leve dojke imale su veće povećanje prosečnih vrednosti MLK za 8.42 g (p=0.032).

Tabela 36. Razlika prosečnih vrednosti LVM u odnosu na zračnu terapiju

Zračna terapija	N	N (%)	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK (g)	p-vrednost ¹
Bez terapije	28	29.10	143.24±37.83	164.27±44.75	21.02±44.39	0.301 ²
Sa terapijom	68	67.90	169.09±44.04	173.98±49.15	4.89±41.70	0.337
Desna dojka	33	48.52	165.90±49.95	167.04±47.57	1.14±46.81	0.336
Leva dojka	35	51.47	172.10±38.15	180.53±50.30	8.42±36.58	0.182

¹t-test; ²-Wilcoxon Signed-Rank Test; N - broj pacijenata, MLK1 –masa leve komore na početku terapije trastuzumabom, MLK2 –masa leve komore na kraju terapije trastuzumabom, MLK razlika MLK1 I MLK2; SD- standardna devijacija

Adjuvantna i neoadjuvantna terapija trastuzumabom

Kod bolesnica koje su bile na neoadjuvantnom terapijskom režimu, masa leve komore nakon terapije trastuzumabom povećala se za 13,84 g.

U adjuvantnom terapijskom režimu, prosečna vrednost MLK povećala se za 6,93 mm.

Tabela 37. Razlika prosečnih vrednosti MLK u odnosu na adjuvantnu i neoadjuvantnu terapiju

Terapija	N	N (%)	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK (g)	p-vrednost ¹
Adjuvantni trastuzumab	59	61.46	165.99±44.72	172.92±46.90	6.93±43.04	0.221
Neoadjuvantni trastuzumab	37	38.54	154.47±41.80	168.32±50.38	13.84±42.93	0.058

¹t-test; N - broj pacijenata, MLK1 –masa leve komore na početku terapije trastuzumabom, MLK2 –masa leve komore na kraju terapije trastuzumabom, MLK razlika MLK1 I MLK2; SD- standardna devijacija

Faktori rizika

Kod bolesnica koje su imale faktore rizika za KVB, MLK se na kraju terapije trastuzumabom povećala za 9.12 g. Bolesnice bez faktora rizika za KVB, imale su povećanje MLK za 10.89 g. Najveće povećanje prosečnih vrednosti MLK zapaženo je kod dijabetičara (22.94 mm). Kod pacijenata sa hipertenzijom i hiperlipidemijom ono je iznosilo 14,96 mm i 14,57 mm, redom, i bilo je statistički značajno (p=0,039; p=0,050). Bolesnice sa 5 faktora rizika imale su najveće smanjenje MLK, i to za 5.18 g, što nije bilo statistički značajno.

Tabela 38. Razlika prosečnih vrednosti MLK u odnosu na faktore rizika

Pacijenti	N	N(%)	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK (g)	p-vrednost
Bez FR	26	27.08	148.75±41.86	159.65±46.85	10.89±36.37	0.183 ¹
Sa FR	70	72.10	166.30±43.78	175.42±47.88	9.12±45.33	0.097 ²
Hipertenzija	44	47.31	169.73±44.32	184.70±46.50	14.96±46.63	0.039 ²
Hiperlipidemija	23	23.95	177.50±46.90	192.07±51.81	14.57±48.98	0.050 ¹
Pušenje	23	23.95	156.30±46.05	164.09±47.79	07.79±52.50	0.279 ¹
Dijabetes	5	05.20	187.44±49.73	210.39±46.73	22.94±20.44	0.078 ¹
Gojaznost	28	29.16	177.61±52.32	184.29±46.73	6.68±48.75	0.189 ¹
Hereditet	45	46.87	166.51±40.79	173.08±48.38	6.57±46.24	0.346 ²

¹Wilcoxon Signed-Rank Test; ²t-test; N - broj pacijenata, MLK1 –masa leve komore na početku terapije trastuzumabom, MLK2 –masa leve komore na kraju terapije trastuzumabom, MLK razlika MLK1 I MLK2; FR-faktori rizika, SD- standardna devijacija

Najveće povećanje MLK zabeleženo je kod bolesnica sa 3 faktora rizika (18.01 mm).

Tabela 39. Razlika prosečnih vrednosti MLK u odnosu na broj faktora rizika

Faktori rizika	N	N (%)	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK (g)	p-vrednost ¹
Sa 1 FR	23	72,1	163.94±41.73	160.64±43.43	-3.30±43.34	0.590
Sa 2 FR	18	47.31	168.28±45.66	185.62±49.50	17.34±47.24	0.158
Sa 3 FR	15	23.95	154.77±38.27	172.76±43.51	18.01±28.13	0.053
Sa 4 FR	9	23.95	157.48±23.44	170.97±46.76	13.49±44.46	0.484
Sa 5 FR	5	5.2	224.92±54.84	219.79±56.21	-5.12±83.32	0.713

¹t-test; N - broj pacijenata, MLK1 –masa leve komore na početku terapije trastuzumabom, MLK2 –masa leve komore na kraju terapije trastuzumabom, MLK razlika MLK1 I MLK2; FR-faktori rizika, SD- standardna devijacija

Terapija

Kod pacijenata koji su bili na terapiji beta-blokatorima došlo je do povećanja mase leve komore za 16 g (p=0,012). Najveće povećanje MLK (19.94 g) zabeleženo je kod pacijenata koji su bili na terapiji statinima, a najmanje kod pacijenata na terapiji diureticima (7.27 g), ali to nije statistički značajno.

Tabela 40. Razlike prosečnih vrednosti MLK u odnosu na kardiološku terapiju

Pacijenti	N	N (%)	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK (g)	p-vrednost
Beta-blokatori	46	47.91	164.44±39.49	180.45±47.96	16.00±41.48	0.012 ¹
ACE inhibitori	35	36.45	173.56±40.62	187.39±42.55	13.83±13.82	0.122 ¹
Ca-antagonisti	12	12.5	157.74±38.59	165.42±39.71	7.67±23.14	0.248 ²
Sartani	5	5.2	177.39±61.42	194.95±74.78	17.56±24.51	0.141 ²
Diuretici	13	13.54	176.72±36.35	183.99±54.00	7.27±33.23	0.346 ²
Statini	11	11.45	165.20±45.25	185.19±58.89	19.94±44.91	0.220 ²

¹t-test; ²Wilcoxon Signed-Rank Test; N - broj pacijenata, MLK1 –masa leve komore na početku terapije trastuzumabom, MLK2 –masa leve komore na kraju terapije trastuzumabom, MLK razlika MLK1 I MLK2; FR-faktori rizika, SD- standardna devijacija

Kod pacijentkinja koje su bile samo na beta blokatorima (10) došlo do porasta prosečne vrednosti MLK za 10.01 g. Pacijentkinje koje su bile samo na ACE inhibitorima (7) imale su pad prosečnih vrednosti MLK za 5.56 g, a kod pacijentkinja na kombinovanoj terapiji beta

blokatorima i ACE inhibitorima (15) povećane su prosečne vrednosti MLK za 27.48 g. na kraju terapije trastuzumabom.

4.2. Lapatinib

Ukupno je ispitano 10 bolesnica koje su primale adjuvantnu terapiju lapatinibom, prosečne starosti 57.50 godina. Najmlađa bolesnica je imala 45 godina, a najstarija 73 godine, koja je bila i jedina bolesnica sarosti izand 65 god.

4.2.1. Srčana frekvencija (SF)

Kod svih ispitanih bolesnica, koje su bile na terapiji lapatinibom, prosečna vrednost SF pre terapije iznosila je 65,20/min, a nakon terapije 69.80/min. Maksimalna vrednost je bila 78/min na početku terapije, a nakon nje SF 90/min, dok je minimalna bila 60/min, i pre i nakon terapije lapatinibom.

Tabela 41. Vrednosti srčane frekvence pre i nakon terapije lapatinibom

	N	Min.	Maks.	Srednja vrednost	SD
SF pre	10	60	78	65.20	6.47
SF posle	10	60	90	69.80	10.13

4.2.2. KRVNI PRITISAK

Prosečne vrednosti sistolnog krvnog pritiska na početku terapije iznosile su 123 mmHg, a na kraju 127.50 mmHg. Prosečne vrednosti dijastolnog pritiska na početku terapije bile su 75.50 mmHg, a na kraju terapije 79 mmHg.

Tabela 42. Vrednosti krvnog pritiska pre i nakon terapije lapatinibom

	N	Minimum (mmHg)	Maksimum (mmHg)	Srednja vrednost (mmHg)	SD
Sist. pre	10	100	145	123.00	14.18
Dijast. pre	10	70	80	75.50	4.97
Sist. posle	10	110	145	127.50	10.60
Dijast. posle	10	70	90	79.00	5.67

4.2.3. Elektrokardiogram

Na početku i nakon zadnje terapije lapatinibom kod svih bolesnika je na elektrokardiogramu registrovan sinusni ritam. Inkompletni blok desne grane registrovan je kod 1, a kompletni blok desne grane kod 1. U toku i nakon terapije nije bilo poremećaja srčanog ritma i ST-T dinamike.

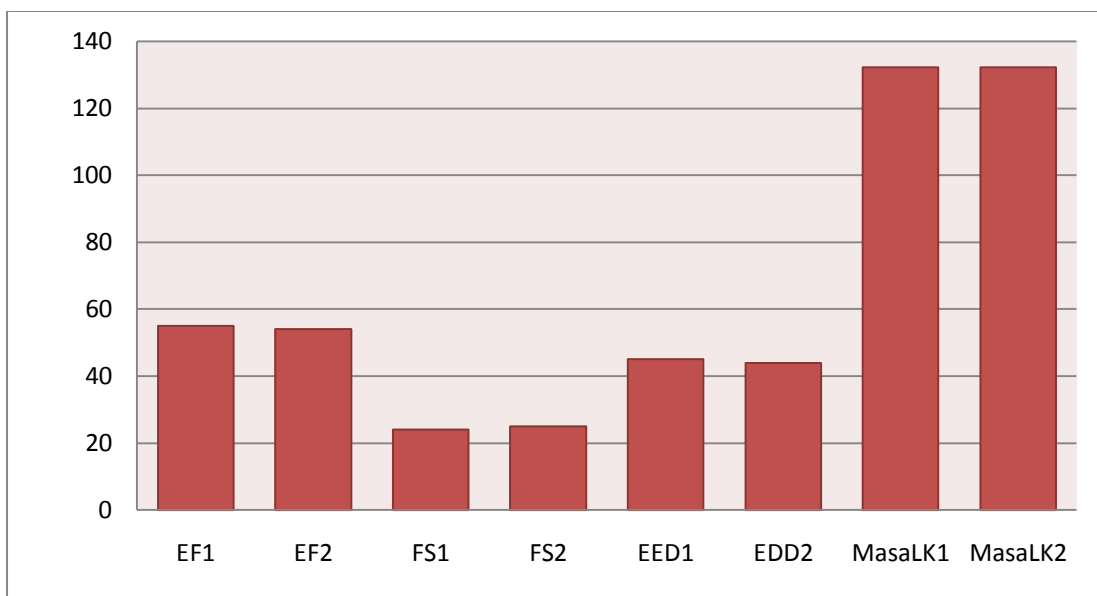
4.2.4. Ehokardiogram

Ehokardiografski su praćeni sledeći parametri sistolne funkcije leve komore: ejskciona frakcija, frakcija skraćenja, end-dijastolni dijametar i masa leve komore.

Tabela 43. Srednje vrednosti ehokardiografskih parametra na početku i na kraju terapije

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	SD
Pre terapije					
EF	10	55	71	61.20	4.80
EED	10	45	53	49.80	2.30
FS	10	24.00	41.10	31.56	6.03
Masa LK	10	132.33	208.27	172.76	24.82
	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	SD
Posle terapije					
EF1	10	54	65	59.60	4.11
EDD1	10	44	54	50.20	3.15
FS1	10	25	43	31.22	12.27
Masa LK1	10	132.33	221.65	172.23	31.85

Minimalne, maksimalne i srednje vrednosti ehokardiografskih parametara funkcije leve komore: ejskciona frakcija (EF), frakcija skraćenja (FS), masa leve komore (MLK) i dijametar leve ventrikularne šupljine u dijastoli (EDD) prikazane su u Tabeli 43.



Grafikon 7. Paralelni prikaz srednjih vrednosti ehokardiografskih parametara

Zadebljani perikard iza zadnjeg zida imalo je 2% bolesnica. Pre i nakon terapije lapatinibom nije bilo poremećaja u segmentnoj kontraktilnosti miokarda leve komore. Za testiranje značajnosti razlike primenjen je neparametarski Vilkoksonov test rangova.

4.2.4.1. Ejekciona frakcija leve komore (LVEF)

Kod bolesnica na terapiji lapatinibom razlika prosečnih vrednosti LVEF na kraju terapije iznosila je 1,6% i nije statistički značajna ($p=0,90$).

Tabela 44. Razlika prosečnih vrednosti LVEF na početku i na kraju terapije

	N	N (%)	EF1(%)	EF2(%)	EF(%)	p-vrednost ¹
Kod svih bolesnica	10	100	61.20±4.80	59.60±4.11	1.6±2.59	0.90
Zračna terapija desne dojke	2	20	64.50±9.19	60.50±6.34	4.00±2.82	2.82
Zračna terapija leve dojke	8	80	60.38±3.70	59.38±3.96	1.00±2.59	2,59
IV ciklisa antraciklina	7	70	61.14±5.85	59.14±4.77	2.00±2.16	2.16
VI ciklusa antraciklina	3	30	61.33±4.80	60.67±2.3	0.66±3.78	3.78

¹Wilcoxon Signed-Rank Test; EF1- ejekciona frakcija na početku terapije lapatinibom; EF2 –ejekciona frakcija na kraju terapije lapatinibom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata

EF1- na početku terapije lapatinibom; EF2 - na kraju terapije lapatinibom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata

Bolesnice su u odnosu na zračnu terapiju podeljene u dve grupe: grupa bolesnica sa zračnom terapijom leve dojke (8) i grupa bolesnica sa zračnom terapijom desne dojke (2). Kod bolesnica sa zračnom terapijom desne dojke javilo se veće smanjenje LVEF na kraju terapije lapatinibom (4%).

Prema broju ciklusa antraciklina bolesnice su podelje na grupu koja je primila IV ciklusa (7) i grupu koja je primila VI ciklusa antraciklina (3). Bolesnice koje su primile VI ciklusa antraciklina imale su smanjenje EF za 0,66% na kraju terapije.

Tabela 45. Razlika prosečnih vrednosti LVEF u odnosu na faktore rizika

	N	EF1	EF2	Razlika
Bez faktora rizika	1	58.00±0.00	56.00±0.00	2.00±0.00
Sa faktorima rizika	9	61.56±4.95	60.00±4.15	1.55±2.74
1	3	64.00±6.08	63.00±1.73	1.00±4.35
2	4	62.00±4.24	59.75±4.64	2.25±2.50
5	2	57.00±2.82	56.00±2.82	1.00±0.00

EF1- ejectiona frakcija na početku terapije lapatinibom; EF2 –ejectiona frakcija na kraju terapije lapatinibom, EF – razlika EF1 i EF2, N - broj pacijenata

4.2.4.2. Frakcija skraćenja (FS)

Razlika prosečnih vrednosti FS na kraju terapije lapatinibom iznosila je 0,34% i nije statistički značajna (p=0,889).

Kod bolesnica sa zračnom terapijom desne dojke došlo je do većeg smanjenja FS na kraju terapije lapatinibom (FS=1,32%) u odnosu na grupu bolesnica koje su imale zračnu terapiju leve dojke (0,76).

Bolesnice koje su primile VI ciklusa antraciklina imale su veće smanjenje FS (2,16%) na kraju terapije.

Tabela 46. Razlika prosečnih vrednosti FS na početku i na kraju terapije

	N	N (%)	FS1(%)	FS2(%)	FS(%)
Kod svih bolesnica	10	100	31.56±6.03	31.22±12.27	0.34±13.44
Zračna terapija desne dojke	2	20	36.55±6.43	37.88±8.3	1.32±1.87
Zračna terapija leve dojke	8	80	30.31±5.66	29.55±12.96	-0.76±15.19
IV ciklusa antraciklina	7	70	30.58±6.80	31.02±14.96	0.43±16.37
VI ciklusa antraciklina	3	30	33.83±3.75	31.67±2.5	2.16±1.25

N – broj pacijenata, FS1 – frakcija skraćenja na početku terapije lapatinibom, FS2 – frakcija skraćenja na kraju terapije lapatinibom, FS – razlika FS1 i FS2

Bolesnice koje su imale 5 faktora rizika imale su smanjenje FS od 16% na kraju terapije lapatinibom.

Tabela 47. Razlika prosečnih vrednosti FS u odnosu na faktore rizika

	N	FS1(%)	FS2(%)	FS(%)
Bez faktora rizika	1	32.00	32.00	0.00
Sa faktorima rizika	9	31.51±6.40	31.13±13.02	0.38±14.25
1	3	36.20±5.66	35.58±7.50	0.61±16.45
2	4	31.75±5.31	23.35±16.16	8.40±16.45
5	2	24.00±2.07	40.00±6.09	16.00±4.21

N- broj pacijenata, FS1 –frakcija skraćenja na početku terapije lapatinib, FS2 - frakcija skraćenja na kraju terapije lapatinib, FS razlika FS1 i FS2, SD- standardna devijacija

4.2.4.3. End-dijastolni dijametar leve komore (EDD)

Povećanje prosečnih vrednosti EDD na kraju terapije lapatinibom iznosilo je 1,04 mm i nije statistički značajno (p=0,608).

Kod obe grupe bolesnica sa zračnom terapijom beleži se povećanje EDD. U grupi bolesnica koje su imale zračnu terapiju desne dojke povećanje je bilo veće i iznosilo je 1.5 mm.

Porast vrednosti EDD takođe se javio kod obe grupe bolesnica sa antraciklinskom terapijom. Veće povećanje EDD na kraju terapije zabeleženo je kod bolesnica koje su primile IV ciklusa antraciklinske terapije (0.71 mm).

Tabela 48. Razlika prosečnih vrednosti EDD

	N	N (%)	EDD (mm)	EDD (mm)	EDD (mm)
Kod svih bolesnica	10	100	49.80±2.30	50.20±3.15	1.04±2.71
Zračna terapija desne dojke	2	20	51.50±0.70	50.00±2.82	1.50±2.12
Zračna terapija leve dojke	8	80	49.38±2.38	50.25±3.41	0.87±2.74
IV ciklusa antraciklina	7	70	49.43±2.29	50.14±3.67	0.71±0.57
VI ciklusa antraciklina	3	30	50.67±2.51	50.33±2.08	0.33±2.71

N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije lapatinibom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2

Bolesnice sa 5 faktora rizika za KVB imale su najveće povećanje EDD na kraju terapije lapatinibom (4 mm).

Tabela 49. Razlika prosečnih vrednosti EDD u odnosu na faktore rizika

	N	EDD (mm)	EDD (mm)	EDD (mm)
Bez faktora rizika	1	52.00	52.00	0.00
Sa faktorima rizika	9	49.67±2.34	49.89±3.14	0.44±2.87
1	3	50.00±1.73	49.00±1.73	1.00±1.73
2	4	49.00±3.36	48.75±3.59	0.25±2.98
5	2	50.50±0.70	53.50±0.71	3.00±1.41

N - broj pacijenata, EDD1 – end-dijastoli dijametar leve komore na početku terapije lapatinibom, EDD2 - end-dijastoli dijametar leve komore na kraju terapije; EDD razlika EDD1 i EDD2

4.2.4.4. Masa leve komore (MLK)

Na kraju terapije lapatinibom došlo je do smanjenja LVM (0,53 g; p=0,533).

Povećanje mase leve komore zabeleženo je kod bolesnica sa zračnom terapijom desne dojke (19,05) i kod bolesnica koje su primile VI ciklusa AC (3,77).

Tabela 50. Razlika prosečnih vrednosti MLK

	N	N(%)	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK(g)
Kod svih bolesnica	10	100	172.76±24.82	172.23±31.85	0.53±24.13
Zračna terapija desne dojke	2	20	186.03±22.06	166.98±49.00	19.05±26.94
Zračna terapija leve dojke	8	80	169.45±25.69	173.54±30.84	4.09±22.87
IV ciklisa antraciklina	4	40	170.28±18.74	171.13±29.11	0.85±27.24
VI ciklusa antraciklina	6	60	178.57±40.58	174.80±44.82	3.77±19.31

N – broj pacijenata, MLK1 – masa leve komore na početku terapije lapatinibom, MLK2 – masa leve komore na kraju terapije lapatinibom MLK – razlika MLK1 i MLK2

Najveće povećanje mase leve komore zabeleženo je kod bolesnica koje su imale 5 faktora rizika za KVB (28,13 g).

Tabela 51. Razlika prosečnih vrednosti MLK u odnosu na faktore rizika

	N	MLK1(g)	MLK2(g)	MLK(g)
Bez faktora rizika	1	201.64	201.64	0.00
Sa faktorima rizika	9	169.66±24.04	168.87±31.86	-0.59±25.60
1	3	165.96±31.63	145.03±21.99	20.93±19.32
2	4	171.74±29.21	172.04±35.00	0.30±23.11
5	2	171.04±0.63	198.27±0.64	27.23±1.27

N – broj pacijenata, MLK1 – masa leve komore na početku terapije lapatinibom, MLK2 – masa leve komore na kraju terapije lapatinibom MLK – razlika MLK1 i MLK2

5. DISKUSIJA

Napredak u terapiji i skriningu tokom proteklih godina doveo je do smanjenja smrtnosti, produženja perioda do progresije bolesti i poboljšanja kvaliteta života kod bolesnika sa karcinomom dojke. Sve je veći broj preživelih pacijenata kod kojih se mogu videti i kasni, neželjeni efekti antineoplastične terapije (98). Kardiotoksičnost, kao neželjeni efekat nakon terapije antraciklinima, prvi put je registrovana sedamdesetih godina dvadesetog veka. Karakterišu je strukturne abnormalnosti ćelija (vakuole, oštećenje miofibrila i nekroza), nastale kao posledica oksidativnog stresa i akumuliranja slobodnih radikala. Klinički se manifestuje srčanom disfunkcijom; ireverzibilna je i kumulativno dozno zavisna. Trastuzumabom uzrokovana kardiomiopatija rezultat je dvostrukog mehanizma:

1. direktnog inhibiranja antiapoptičkih puteva, pri čemu dolazi do ushodne regulacije ANG II, što povećava produkciju ROS;

2. inhibiranja signalizacije NRG (99).

Trastuzumabom uzrokovana kardiomiopatija nije dozno zavisna, povećane je učestalosti u kombinovanoj terapiji sa antraciklinima, reverzibilna je, pa se normalna funkcija srca povraća nakon adekvatnog lečenja srčane insuficijencije. Manifestuje se asimptomatskim smanjenjem ejsione frakcije leve komore i često vodi do klinički manifestne srčane insuficijencije. Zbog rizika od srčane disfunkcije povezane sa terapijom trastuzumabom, srčana funkcija treba pažljivo da se prati. Procenu kardiološkog statusa treba uraditi na osnovu: istorije bolesti i detaljne anamneze o prethodnim i sadašnjim bolestima i tegobama, fizikalnog pregleda, elektrokardiograma i ehokardiografskog pregleda. Glavna strategija jeste detekcija visokorizičnih pacijenata i lečenje.

Kao neželjeni efekat u toku i nakon terapije trastuzumabom javlja se hipertenzija ili hipotenzija u 2-28% slučajeva. Najčešći mehanizam nastanka je inhibicija aktivnosti NO-sintaze (azot-oksida sintaze) i smanjenje proizvodnje NO. Prethodna primena antraciklina koja utiče na pojavu endotelne disfunkcije, usled koje se dalje narušava normalna parakrina interakcija između endotelnih ćelija i kardiomiocita – preko signalnih faktora kao što su NO, faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF) i neuregulina-1. (100,101) Inhibicija ErbB2 primenom

trastuzumaba može pogoršati ove efekte , što dovodi do pogoršanja oksidativnog stresa i disfunkcije kardiomiocita i endotelnih ćelija . (102) Značajno se povećava vazokonstrikcija, periferni vaskularni otpor i krvni pritisak. S obzirom na to da je hipertenzija potentni i modifikujući faktor rizika za razvoj srčane disfunkcije, prati se pre i posle svakog terapijskog ciklusa. U našem istraživanju, prosečne vrednosti krvnog pritiska pre terapije iznosile su 119.9/75,89 mmHg, a nakon terapije 121.30/76.30 mmHG. Kod 7,2% bolesnica javila se hipertenzija sa maksimalnim vrednostima od 160/90 mmHg.

U toku antineoplastične terapije, a naročito antraciklinima i taksanima, kod pacijenata se može javiti širok spektar srčanih aritmija. Najčešće se javljaju sinusna tahikardija, bradiaritmije, poremećaji sprovodnog sistema. One mogu izazvati ozbiljne simptome, postati opasne po život ili nametnuti promenu plana tretmana pacijenta. U 16-36% slučajeva javljaju se na početku ili u toku terapije (103). Elektrokardiografija (EKG) jednostavna je i jeftina metoda za praćenje kardiovaskularnih poremećaja. EKG daje jasan uvid u srčani ritam, frekvenciju, poremećaje sprovođenja, hipertrofiju zidova leve komore i stanje miokarda. U ovom istraživanju, prosečna vrednost srčane frekvencije (SF) pre terapije iznosila je 68.78/min, a nakon nje 67.92/min. Maksimalna vrednost bila je 90/min na početku, a 100/min nakon terapije. Minimalna SF je bila 56/min i pre i nakon terapije trastuzumabom. Kod svih bolesnica je pre i nakon terapije registrovan sinusi ritam.

Kod 10.40% pacijenata registrovane su pojedinačne ventrikularne i supraventrikularne ekstrasistole i tahikardija u toku terapije, što je manje u odnosu na vrednosti koje je dobio Tamargo sa saradnicima 2015. godine (16-36%) (98). Blok leve grane je registrovan kod 1.07%, inkompletni blok desne grane u 1.07%, LGL u 1.07%, QS D2, D3, AVF u 1.07%, q u D1, aVL pre početka terapije u 1.07%. Nije bilo promena na kraju terapije.

Zlatni standard za detekciju srčane disfunkcije pre, tokom i posle hemioterapije jeste ehokardiografija, a najčešće korišćen pokazatelj sistolne funkcije jeste ejekciona frakcija.

Pored ejekcione frakcije, parametri za procenu sistolne funkcije jesu: volumen leve komore, frakcija skraćenja, udarni i minutni volumen i masa leve komore. Zajednička karakteristika kardiotoksičnosti izazvane trastuzumabom jeste povećanje volumena leve komore, smanjenje ejekcione frakcije i povećane kontraktilnosti srednjeg dela miokarda (78). Dijastolna disfunkcija je uobičajena kod pacijenata sa karcinomom, ali nema dokaza za to da tretman na

osnovu ovakvih nalaza treba prekinuti (79). U našem istraživanju zabeležena je dijastolna disfunkcija gradusa I kod 4,1% pacijenata.

Zbog podataka o kardiotsičnosti u studijama adjuvantnog trastuzumaba II i III faze i pored izuzetnog odgovora tumora na ovu terapiju, urađena je retrospektivna analiza od strane CREC-a. Prema rezultatima nekoliko studija (NCCTG; N9831, NSABP, B-31, HERA, Fin Her, BCIRG 006), u koje je bilo uključeno 1219 pacijenata, kardiotsičnost je utvrđena kod 112 pacijenata (9,2%). Stopa srčane disfunkcije kretala se od 8% do 30% (56). U našoj studiji je došlo do statistički značajnog smanjenja LVEF nakon terapije tratuzumabom, i to za 1,73% ($p=0,007$), što je manje u odnosu na CREC analizu. Od 96 ispitanih bolesnica, koje su primale terapiju trastuzumabom, 51 (53.1%) je imala smanjenje EF na kraju terapije za prosečno 5,44%, 31 (32,3%) bolesnica povećanje za 4.93%, a 14 (14.6%) bolesnica bilo je bez promene LVEF. Kod 4 (4.17%) bolesnice beleži se asimptomatsko smanjenje LVEF prema kriterijumima Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing (European Association of Cardiovascular Imaging - EACVI) i Americkog udruženja za ehokardiografiju (American Society of Echocardiography – ASE) za kardiotsičnost, koje je definišu kao smanjenje EF za $\geq 10\%$, s tim da je LVEF $< 53\%$ (53). Kod ovih bolesnica je prekinuta terapija trastuzumabom. Nakon mesec dana, kada je došlo do porasta EF, terapija je ponovo uključena, što ukazuje na reverzibilnost kardiotsičnosti izazvane tarstuzumabom. U odnosu na meta-analizu, koja je objavljena 2015. godine i u kojoj je registrovana ozbiljna kardiotsičnost kod 3% bolesnica na terapiji trastuzumabom, ovo istraživanje je pokazalo veću - 4,17%. Ozbiljna kardiotsičnost je definisana kao kongestivna srčana insuficijencija, infarkt miokarda, srčana aritmija, smanjenje LVEF ili druge kardiotsičnosti III/IV stepena prema NCI opštim kriterijumima toksičnosti za neželjena dejstva ili NYHA klasifikaciji (57).

Upotreba hemioterapije u kombinaciji sa trastuzumabom u neoadjuvantnom terapijskom režimu istraživana je u brojnim studijama. U studiji neoadjuvantnog trastuzumaba, docetaksela i karboplatine, koja je obuhvatila 70 pacijenata sa II ili III stadijumom karcinoma dojke, Savaja (Sawaya) sa saradnicima 2012. god. pratio je uticaj ove terapije na srce. Dva pacijenta prekinula su terapiju kao rezultat prolaznog, asimptomatskog smanjenja LVEF, ali nije bilo slučajeva simptomatske srčane disfunkcije (75). Posebna analiza objedinjenih podataka o proceni trastuzumaba u kombinaciji sa paklitakselom i epirubicinom nije pokazala ozbiljne štetne srčane događaje (104). Od 96 ispitanih bolesnica, na adjuvantnom terapijskom režimu bilo je 59, a na

neoadjuvantnom 37 bolesnica. U našem istraživanju, kod 59 bolesnica koje su bile na adjuvantnom terapijskom režimu, smanjenje prosečnih vrednosti LVEF na kraju terapije trastuzumabom iznosilo je 1,5%. Kod bolesnica koje su primale neoadjuvantnu terapiju smanjenje je bilo 1,9 % u odnosu na bazične vrednosti i nije bilo statistički značajno.

Poslednjih godina, došlo je do preispitivanja ravnoteže između koristi i neželjenih efekata hemioterapije kod starih pacijenata sa karcinomom dojke. Retrospektivne analize pokazale su da hemioterapija može biti efikasna i poboljšati prognozu. Do ovog zaključka došlo se i ograničenim brojem ispitivanja hemioterapije kod starijih osoba i očekuje se da će biti potvrđen drugim kliničkim studijama, koje su u toku. S druge strane, istina je da se učestalost toksičnosti hemioterapije povećava srazmerno sa godinama starosti. U studiji NSABP B-31, samo 16% od 1600 ispitanika bilo je starije od 60 godina. U ovim istraživanjima utvrđeno je da starost predisponira kardiotoksičnost trastuzumaba (105). U italijanskom registru je 32,6% pacijenata imalo 60 ili više godina. Kumulativni rizik od kardiotoksičnosti povezane s trastuzumabom za mlađe ili starije od 70 godina bio je 1,3% prema 6,4% nakon 1 godine, 2% prema 9,8% nakon 2 godine, 2,2% prema 9,8% nakon 3 godine. U američkom registru, kod metastatskog HER-2 karcinoma dojke, tretiranog trastuzumabom, učestalost disfunkcije leve komore gradusa ≥ 3 bila je 4,8%, 2,8% i 1,5% za ispitanike ≥ 75 , 65-74 godina. Kod pacijenata mlađih od 65 godina, učestalost je bila 3,2%, 1,9% i 1,5% (106). U ovom istraživanju je 96 ispitanih bolesnica sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke, bilo prosečne starosti 59.57 godina – najmlađa 34 godine, a najstarija 77 godina.

U prethodnim studijama, kod starijih bolesnica dokazana je veća učestalost srčane disfunkcije, kao i da se starost iznad 65 godina smatra faktorom rizika za kardiotoksičnost trastuzumaba (107). U ovom istraživanju bolesnice su podeljene u dve grupe: grupa bolesnica mlađih od 65 godina (65.6%) i grupa bolesnica starijih od 65 godina (34.4%). Grupa bolesnica koja je bila starija od 65 godina je imala veće smanjenje prosečnih vrednosti EF (4.56 %) na kraju terapije trastuzumabom, u odnosu na bolesnice koje su mlađe od 65 godina (0.25%). Takođe, u podgrupi bolesnica koje su imale smanjenje EF na kraju terapije trastuzumabom, razlika prosečnih vrednosti EF iznosila je 9.3%, statistički je bila značajna i znatno je veća u odnosu na vrednosti iz američkog i italijanskog registra.

Antraciklini predstavljaju najznačajniji faktor rizika za kardiotoksičnost koja je uzrokovana trastuzumabom. S obzirom na to da su sami po sebi kardiotoksični, njihova primena u kombinaciji sa trastuzumabom vodi sinergističkom povećanju incidencije kardioloških događaja, koja iznosi 27%. Kako uzrokuje apoptozu kardiomiocita produkcijom slobodnih radikala, primena trastuzumaba može pogoršati subletalno oštećenje inhibicijom HER2 signalizacije i reparacije kardiomiocita, što objašnjava tzv. “dual hit” hipoteza. U nedavnoj studiji Kardinala sa saradnicima, u koju je bilo uključeno 2625 pacijenata (srednja stopa praćenja – 5,2 godine), incidencija kardiotoksičnosti nakon tretmana antraciklinima bila je 9% (u 98% slučajeva se javila u prvoj godini i bila je asimptomatska) (108). Kardiotoksičnost izazvana antraciklinima najverovatnije je fenomen karakterističan po kontinuiranom, progresivnom padu LVEF. U početku disfunkcija može biti asimptomatska, dok se kliničke manifestacije javljaju kasnije(109). Prema broju ciklusa antraciklinske terapije, pacijentkinje su podeljene u dve grupe: grupa pacijentkinja (52.1%) koje su primile IV ciklusa antraciklina i grupa bolesnica koje su primile VI ciklusa antraciklina. Smanjenje EFLK nakon terapije trastuzumabom bilo je veće u grupi bolesnica koje su primile VI ciklusa i iznosilo je 1.77%. Incidencija bolesti srca uzrokovane radioterapijom jeste za 10-30% uvećana 5-10 godina nakon zadnjeg tretmana (110). Dozno zavisno povećanje učestalosti kardiovaskularnih bolesti nakon radioterapije toraksa dokumentovano je u nekoliko studija, naročito u oblasti karcinoma dojke. Primena radioterapije kod žena nakon hirurškog tretmana – mastektomije – smanjuje rizik od lokalnog recidiva i može da poboljša preživljavanje, ali i nosi rizik toksičnosti na duži rok. Pacijenti koji su bili podvrgnuti adjuvantnoj terapiji imaju povećan rizik od kardiovaskularnog mortaliteta. Najčešće dolazi do oštećenja endotela, naknadne mikrovaskularne disfunkcije i fibroze. Ove patološke promene dovode do kliničkih komplikacija, uključujući koronarnu bolest, perikarditis, kardiomiopatiju, bolest srčanih zalistaka (111). Pacijenti kod kojih je zračena leva dojka imaju veći rizik za nastanak ovih komplikacija u odnosu na pacijente kod kojih je zračena desna dojka. Kod zračenja karcinoma leve dojke, manji ili veći deo volumena srca često je uključen u zračne snopove. Apeks i anteriorni zid apsorbuju veće doze zračenja, što posledično oštećuje LAD i distalnu dijagonalnu granu (112). Tejlor (Taylor) i saradnici 2015. god. su, korišćenjem virtualne simulacije, pokazali da je doza zračenja srca skoro dva puta veća kod zračenja leve dojke ili torakalnog zida nakon mastektomije i da to prvenstveno zavisi od anatomije pacijenta (113). Međutim, nekada se, zbog anatomije pacijenta, ni modernim tehnikama planiranja ne može izbeći ekscesivna doza zračenja srca. U retrospektivnoj analizi MD Anderson onkološkog

centra, kod 7% bolesnica, koje su bile podvrgnute zračenju desne dojke, došlo je do razvoja kardiovaskularnih događaja, kao i kod 26% onih, kojima je zračena leva dojka (111). U studiji N9831 nije prikazana značajnost radioterapije – incidencija kardiovaskularnih događaja kod zračenih bolesnica bila je 2,2%, u odnosu na 2,9% kod onih koje nisu imale radioterapiju (114). U prospektivnoj studiji Instituta Curie u Parizu, nakon završetka adjuvantnog tretmana trastuzumabom i konkomitantnom radioterapijom, kod 4% pacijenata došlo je do razvoja simptomatske srčane insuficijencije, od kojih je 2% imalo ozbiljne kardiovaskularne komplikacije (114).

U odnosu na prethodnu radioterapiju, koja je jedan od faktora rizika za kardiotoksičnost trastuzumabom, bolesnice su u ovom ispitivanju podeljene u dve grupe: grupa bolesnica sa radioterapijom (68) i grupa bolesnica koje nisu primile radioterapiju (28). Bolesnice koje su bile podvrgnute radioterapiji imale su značajno veće smanjenje EF, i to za 6,58%, što je statistički značajno ($r=0,005$). Kod bolesnica koje nisu imale radioterapiju, EF se smanjila za 0,88% nakon terapije trastuzumabom. Veće smanjenje EF na kraju terapije imale su bolesnice sa zračnom terapijom leve dojke (2,53%) u odnosu na bolesnice sa zračnom terapijom desne dojke (1,60%).

Na osnovu podataka iz studije NSABP B31, prethodno lečenje antihipertenzivnom terapijom i BMI>25 značili su povećan rizik za kardiotoksičnost. Serano (Serrano) sa saradnicima 2012. godine ispitivao je profil bezbednosti po srce i potencijalne faktore rizika povezane sa trastuzumabom kod pacijenata sa karcinomom dojke starijih od 70 godina. Praćeno je 45 žena starosti 70-92 godine i utvrđeno je značajno povećanje incidencije kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa prethodno postojećim kardiovaskularnim bolestima (srčana insuficijencija, aritmije, miokardna ishemija ili bolesti srčanih zalistaka) i dijabetesom. Incidencija kardiovaskularnih događaja bila je 26,7%, a kod 8,9% bolesnica bila je i klinički evidentna. Kod 33 žene sa pozitivnom kardiovaskularnom anamnezom došlo je do razvoja simptomatske ili asimptomatske kardiomiopatije, u odnosu na 9,1% kod onih koje prethodno nisu imale kardiovaskularno oboljenje. Kod oko 33% žena sa dijabetesom došlo je do razvoja srčane disfunkcije, u odnosu na 6,1% od onih koje nisu bile dijabetičari. U nekim studijama kardiotoksičnost je bila veća kod pušača (5,3%), pacijenata sa dislipidemijom (3,9%), BMI \geq 25 (6,5%), kod dijabetesa (6,2%), hipertenzije (5,5%) ili pozitivne anamneze kardiovaskularnih bolesti (19,1%)(115). U ovoj studiji su bolesnice podeljene u dve grupe u odnosu na faktore

rizika za kardiovaskularnu bolest: grupa koja nije imala faktore rizika 26 (27.08%) i grupa koja je imala faktore rizika 70 (72.1%) bolesnica. Grupa sa faktorima rizika imala je veće, statistički značajno, smanjenje LVEF (2.58%) na kraju terapije trastuzumabom. U grupi bolesnica sa faktorima rizika, 47,31% imalo je hipertenziju, 23,95% hiperlipidemiju, 23,95% su bile pušači, 5,2% dijabetičari, 46,87% su imale nasledni faktor. Najveće smanjenje EF (9.96%) na kraju terapije trastuzumabom zabeleženo je kod bolesnica sa dijabetes melitusom. S obzirom na mali broj bolesnica sa ovim faktorom rizika (5), ova razlika se nije pokazala statistički značajnom. Statistički značajan uticaj imali su hipertenzija, pušenje, gojaznost i hereditet. Najmanje smanjenje EF zabeleženo je u grupi bolesnica koje su pušači (2.07%). Takođe, bolesnice sa svih 5 faktora rizika imale su najveće smanjenje EF (8,96%), a najmanje bolesnice sa 2 faktora rizika (0,66%).

S bzirom na to da su i beta blokatori i ACE inhibitori spadaju u najefikasnije lekove kod smanjene EF u srčanoj insuficijenciji, pokazali su se kao efikasna zaštita i kod kardiotsicnosti uzrokovane antraciklinima (116). U mnogim studijima je praćen njihov protektivni efekat na trastuzumabom uzrokovanu kardiotsicnost. Beta-blokatori kao što su nebivolol i karvedilol, uzeti su u obzir zbog njihovih kardioprotektivnih mogućnosti. Karvedilol je neselektivni beta-blokator sa jakim antioksidativnim dejstvom, koji inhibira stvaranje ROS uzrokovano antraciklinima, kardiomiocitnu apoptozu i mitohondrijalnu alteraciju (117).

Nebivolol, selektivni beta blokator koji ima sposobnost vazodilatacije, poboljšava funkciju leve komore tako što povećava nivo NO i smanjuje oksidativni stres. ACE inhibitori mogu redukovati progresiju disfunkcije i prevenirati srčanu insuficijenciju kod pacijenata sa visokim rizikom. Kod antraciklinima uzrokovane kardiotsicnosti redukuju oštećenja koja potiču od ROS, preopterećenje miokarda kalcijumom i fibrozu. Poboljšavaju mitohondrijalnu respiraciju i metabolizam kardiomiocita(117).

U MANTICORE dvostruko slepom randomizovanom kliničkom ispitivanju, perindopril i bisoprolol imali su značajan protektivni efekat na smanjenje EF leve komore (LVEF), sa p-vrednošću < 0.00120 (118). Guglin je sa saradnicima 2019. godine, u studiji u koju je bilo uključeno 468 HER2 pozitivnih pacijenata sa rakom dojke, pokazao je da kod pacijenata koji su primali i trastuzumab i antracikline, lizinopril i karvedilol imali su značajan protektivni efekat (119). Ovi rezultati nisu bili u skladu sa rezultatom ispitivanja CECCI studije u kojoj je naveden značajan protektivni efekat karvedilola u kardiotsicnosti izazvanoj antraciklinom (120).

Kalej (Kalay) sa saradnicima prikazao je 2006. godine značaj kardioprotektivnog efekta karvedilola u smislu redukcije incidencije disfunkcije leve komore (117).

U ovom istraživanju, od 96 ispitanih bolesnica, na terapiji beta-blokatorima je bilo ukupno 46 (47.91%), ACE inhibitorima 35 (36.45), kalcijum antagonistima 12 (12.5%), blokatorima receptora angiotenzina II 5 (5.2%), diureticima 13 (13.54%), i statinima 11 (11.45%). Najmanje smanjenje prosečnih vrednosti EF na kraju terapije trastuzumabom imale su bolesnice koje su bile na terapiji ACE inhibitorima (2,8%; $p=0.016$) i kalcijum antagonistima (2, $p=0.012$), a kod bolesnica koje su bile na terapiji beta-blokatorima smanjenje prosečnih vrednosti razlike EF na kraju terapije trastuzumabom iznosilo je 3,2% ($p=0,005$). Kod pacijenata koji su bili na terapiji sartanima, diureticima i statinima, došlo je do smanjenja vrednosti LVEF na kraju terapije trastuzumabom. Najveće je bilo kod statina 6,16 %, mada bez statističke značajnosti. Treba imati u vidu da je bilo pacijenata koji su bili i na kombinovanim terapijama i sa faktorima rizika za KVB, od kojih je najviše bilo pacijenata sa hipertenzijom. Međutim, kod pacijentkinja koje su bile samo na beta blokatorima (10) došlo je do pada EF 1,70 %, kod pacijentkinja koje su bile samo na ACE inhibitorima (7) 1,28%, a kod pacijentkinja koje su bile na kombinovanoj terapiji ACE inhibitorima i beta blokatorima (15) 1.93 %.

Frakcija skraćenja je ehokardiografski parametar koji se široko koristi kao pokazatelj globalne sistolne funkcije. Dobija se preko M-mode ehokardiografije. Ovaj pokazatelj je posebno koristan zbog toga što skraćenje cirkumferentnih vlakana leve komore u najvećoj meri doprinosi veličini udarnog volumena. U tom smislu je frakcija skraćenja slična ejectionnoj frakciji. U slučaju odsustva anomalija regionalne kinetike zidova komore, ova dva pokazatelja blisko koreliraju, iako su apsolutne vrednosti frakcije skraćenja manje od EF. Lang je sa saradnicima 2012. godine u svom istraživanju ukazao na rane promene miokardne funkcije i morfologije nakon tri i šest meseci terapije trastuzumabom. Zabeleženo je povećanje end-dijastolnog i end-sistolnog dijametra leve komore, smanjenje ejectionne frakcije leve komore i frakcije skraćenja (121).

U našem ispitivanju je maksimalna vrednost LV FS iznosila 51%, a minimalna 24%. Prosečna vrednost razlike LV FS na početku i na kraju terapije trastuzumabom iznosila je 0,86% i statistički nije bila značajna. Do smanjenja LV FS došlo je kod 42 (4.98) bolesnice, do povećanja kod 27 (4.69%), dok kod 27 nije dolazilo do promene.

S obzirom na to da je starost iznad 65 godina faktor rizika za kardomiopatiju uzrokovanu trastuzumabom, u ovoj studiji je prikazano da godine starosti nisu imale uticaj na LV FS. U grupi bolesnica mlađih od 65 godina razlika prosečnih vrednosti LV FS bila je 1 %, a kod starijih od 65 godina 0,04%, što nije statistički značajno.

U adjuvantnom terapijskom pristupu, na kraju terapije trastuzumabom, FS je bila smanjena za 0,72%, a u neoadjuvantnom za 1.06%, pa statistička značajnost razlike FS nije utvrđena.

Nije pokazana kumulativno-dozna zavisnost od antraciklina. Bolesnice koje su primile VI ciklusa (46) antraciklina imale su smanjenje frakcije skraćenja za 0.61%, što nije bilo statistički značajno.

Iako je Anderson sa saradnicima 2010. god saopštio veću učestalost kardiovaskularnih događaja kod bolesnica sa zračnom terapijom leve dojke, naše istraživanje pokazuje da radioterapija nema uticaj na frakciju skraćenja. Kod bolesnica koje su imale zračnu terapiju FS se smanjila za 0,51% i smanjenje nije bilo statistički značajno. Isto se može reći i za zračnu terapiju leve ili desne dojke (111).

Kod 70 (72,1%) bolesnica koje su imale faktore rizika za KVB, frakcija skraćenja na kraju terapije trastuzumabom smanjena je za 0.88%. Najveće smanjenje frakcije skraćenja nakon terapije trastuzumabom zabeleženo je u grupi bolesnica koje su imale dijabetes melitus (4.36%), a najmanje u grupi bolesnica sa hiperlipidemijom (0.38%). Kod bolesnica koje su bile gojazne, prosečne vrednosti FS smanjile su se za 0,88%, što je bilo statistički značajno, a bolesnice koje su imale 5 faktora rizika za kardiovaskularne bolesti imale su i najveće smanjenje FS (4.36%) .

Kod pacijenata koji su bili na terapiji beta-blokatorima i ACE inhibitorima, smanjenje FS nije bilo statistički značajno, što može ukazati na njihov kardioprotektivni efekat. Kod pacijenata koji su bili na terapiji kalcijum antagonistima, međutim, na kraju terapije trastuzumabom došlo je do smanjenja FS, koje je bilo statistički značajno (3,03% ;p=0,022)

End-dijastolni dijametar leve komore

Prethodne studije su utvrdile važnost veličine leve komore u odnosu mortalitet uzrokovan srčanim zastojem. U istraživanjima registra disfunkcije leve komore — SOLVD (Studies of Left

Ventricular Dysfunction) 2002. god, povećan sistolni dijametar bio je povezan sa kardiovaskularnom smrću. Slično tome, analiza MADIT-CRT ispitivanja 2010. god. pokazala je da se smanjenjem dijastolnog volumena leve komore smanjuje rizik od smrti ili srčane insuficijencije (122). Neke studije u odabranim populacijama sugeriraju da bi dijametar leve komore mogao biti koristan u proceni rizika od iznenadne srčane smrti. Međutim, nedostaju studije koje bi procenile značaj dijametra leve komore u iznenadnoj srčanoj smrti u opštoj populaciji, posebno kada se razmotri zajedno sa LVEF. Prema tome, veličina leve komore je važna klinička varijabla, koja se najčešće procenjuje ehokardiografskim merenjem unutrašnjeg prečnika u dijastoli (122).

Kod ispitivanih bolesnica, nakon jednogodišnje terapije trastuzumabom došlo je do povećanja EDD za 1,26 mm ($p=0.005$). Vrednosti end-dijastolnog dijametra su se kretale od maksimalne 56,60 mm, do minimalne 35,50 mm. U toku adjuvantnog terapijskog režima trastuzumabom nije došlo do značajnog povećanja EDD nakon terapije. U neoadjuvantnom terapijskom režimu, međutim, došlo je do smanjenja EDD za 1.06 mm, ali statistička značajnost nije utvrđena.

S obzirom na to da veličina leve komore raste sa starenjem, što je dokazao Vu (Wu) sa sardanicima 2017. godine (123), u našem istraživanju došlo je do skoro podjednagog povećanja end-dijastolnog dijametra nakon terapije tratuzumabom, i kod bolesnica mlađih (1,04mm) i onih starijih od 65 godina (1,07 mm).

Statistički značajan porast EDD za 1,68 mm ($p=0,006$) dogodio se kod bolesnica koje su primile IV ciklusa antraciklinske terapije, dok kod bolesnica koje su primile VI ciklusa nije bilo statističke značajnosti.

Prosečne vrednosti EDD nakon terapije trastuzumabom, kod bolesnica koje su imale zračnu terapiju, povećale su se za 1,30 mm, što je statistički značajno, a takođe je bilo veće kod bolesnica kod kojih je prethodno zračena leva dojka (1,72 mm; $p=0,032$).

Nakon terapije trastuzumabom, kod bolesnica koje su imale faktore rizika za KVB, vrednost EDD se povećala za 1.09 mm. Najveće povećanje EDD nakon terapije trastuzumabom zabeleženo je u grupi bolesnica koje su imale dijabetes melitus (5.38 mm; $p=0,042$), a najmanje

u grupi bolesnica sa hipertenzijom (1.24 mm; $p=0,054$) i statistički je značajno. Bolesnice sa 5 faktora rizika imale su najveće povećanje EDD (za 4.48 mm).

Pacijenti koji su bili na terapiji statinima imali su najveće povećanje EDD (3.62 mm; $p=0,448$), a smanjenje je zabeleženo kod pacijenta na terapiji kalcijum-antagonistima (0.40 mm). Kod pacijentkinja koje su bile samo na beta blokatorima došlo je do porasta prosečnih vrednosti EDD za 0,4 mm. One pacijentkinje koje su bile samo na terapiji ACE inhibitorima doslo je do porasta prosečnih vrednosti EDD za 0,72 mm., a kod onih koje su bile na kombinovanoj terapiji ACE inhibitorima i beta blokatorima za 1.72 mm.

Masa leve komore

Jedan od prvih mehanizama prilagođavanja leve komore na opterećenje pritiskom ili volumenom jeste povećanje mišićne mase ili težine leve komore. U situacijama kada je leva komora opterećena pritiskom, njena masa se povećeva više zbog zadebljanja zidova, a manje zbog povećanja volumena. U stanjima koje opterećuju levu komoru volumenom, masa leve komore se najviše povećava na račun proširenja srčanih šupljina (124).

U nekim studijama je otkriveno da antraciklinska terapija utiče na strukturno remodelovanje arterija, povećava arterijsku tvrdoću i dovodi do endotelne disfunkcije (125). Arterijska tvrdoća je indikator ateroskleroze, stimuliše i nastanak hipertrofije leve komore i izaziva subendokardnu ishemiju smanjenjem perfuzije koronarnih arterija. Kod pacijenata koji su bili na antraciklinskoj terapiji u kombinaciji sa trastuzumabom mogu se povećati ostećenja. Yersal sa saradnicima 2018. godine ukazao je na značaj praćenja i povišenog rizika pod povećanja arterijske tvrdoće kod pacijenata koji su bili na terapiji antraciklinima i trastuzumabom (126). S obzirom da postoji mogućnost nastanka hipertrofije leve komore kod ovih pacijenata, pored ehokardiografskih parametara koje je navela Studijska grupa za kardio-onkologiju 2020. god. (77), za praćenje kardiotoksičnosti mogla bi se uzeti u obzir kao jedan od parametara i masa leve komore. U našem istraživanju nakon terapije trastuzumabom kod svih ispitanih bolesnica došlo je do povećanja LVM (173.68g; $p=0.031$). Kod bolesnica na neoadjuvantnom terapijskom režimu, masa leve komore se nakon terapije trastuzumabom povećala za 13,84 g.

Promene u kardiovaskularnom sistemu i srčanoj funkciji postaju sve važnije, delom zbog stalnog i brzog povećanja brojnosti starije populacije. Prethodne studije su pokazale da izmenjena funkcija i struktura srca, kao što je koncentrično remodeliranje u smislu većeg odnosa masa i volumena i dijastolne disfunkcije, mogu progredirati sa starenjem. Iz prethodno navedenih razloga, starost je značajan faktor rizika za kardiotsičnost trastuzumabom, ali u našem istraživanju nije prikazana povezanost sa povećanjem mase leve komore.

Jordan J. i saradnici 2018. god ukazali su na to da nakon antraciklinske terapije dolazi do redukcije mase leve komore i pogoršanja simptoma srčane insuficijencije. Ovi podaci ukazuju na alternativne mehanizme antraciklina, koji mogu doprineti pogoršanju simptoma srčane insuficijencije, kao i na značaj praćenja mase leve komore kod primene antraciklinske terapije. U ovom ispitivanju, bolesnice koje su primile IV ciklusa antraciklinske terapije imale su veće povećanje mase leve komore (19.89 g; $p=0,003$), u odnosu na bolesnice koje su primile VI ciklusa, kod kojih je došlo do smanjenja (1,58 g), ali koje nije statistički značajno (127).

Do povećanja mase leve komore za 21,02 g došlo je kod bolesnica koje nisu bile na zračnoj terapiji. Kod bolesnica koje su imale zračnu terapiju leve dojke, masa leve komore povećala se za 8,42 g, ali to nije bilo statistički značajno. Nije demonstriran uticaj faktora rizika za kardiovaskularnu bolest. Iako je poznato da hipertenzija, dijabetes melitus i gojaznost utiču na povećanje mase leve komore kod bolesnica na terapiji trastuzumabom, povećanje mase leve komore javilo se samo kod bolesnica sa dijabetesom melitusom (22.94 g; $p=0,050$), a najveće povećanje LVM beleži se kod bolesnica sa prisutna 3 faktora rizika (19,36mm).

Kod pacijenata koji su bili na terapiji beta-blokatorima, došlo je do povećanja mase leve komore za 16 g ($p=0,012$). Kod pacijentkinja koje su bile samo na beta blokatorima (10) došlo do porasta prosečne vrednosti MLK za 10,01 g. One koje su bile samo na ACE inhibitorima (7) imale su pad prosečnih vrednosti MLK za 5.56 g., a kod onih na kombinovanoj terapiji beta blokatorima i ACE inhibitorima (15) došlo je do povećanja prosečnih vrednosti MLK za 27.48 g. na kraju terapije trastuzumabom.

Lapatinib

Lapatinib, dualkinazni inhibitor HER2/HER1 receptora, nedavno je uveden kao alternativa, ili kao dodatna terapija uz trastuzumab. On blokira HER2 receptore, a time i AKT i

MAPK signalizaciju. Međutim, lapatinib aktivira AMPK, što povećava proizvodnju ATP (putem oksidacije masnih kiselina), čime se štite kardiomiociti od apoptoze indukovane sa TNF- α i drugim citokinima. Poznato je da oni izazivaju kardiomiopatiju. Na taj način može da kompenzuje srčanu disfunkciju izazvanu trastuzumabom (67).

U ovom istraživanju ispitano je 10 bolesnica koje su bile na terapiji lapatinibom, prosečne starosti 57,50 godina. Najmlađa bolesnica imala je 45 godina, a najstarija 73 godine. Kod svih ispitanih bolesnica prosečna vrednost SF pre terapije iznosila je 65,20/min, a nakon terapije 69,80/min.

U pretkliničkim studijama telemetrije pasa, nakon jedne doze lapatiniba uočeno je povećanje srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na dozu. (128) U ovom ispitivanju nije uočen porast krvnog pritiska. Prosečne vrednosti krvnog pritiska na početku terapije bile su 123/75,5 mmHg, a na kraju 127,50/79 mmHg. Jedan od retkih neželjenih efekata lapatiniba registrovan na elektrokardiogramu, jeste produženje QT intervala, a to je faktor rizika za aritmiju „torsade de pointes” i iznenadnu srčanu smrt. Lapatinib blokiranjem kalijumovih kanala odlaže repolarizaciju i produžava QT interval. Kod bolesnica ispitivanih u ovom istraživanju takve promene nisu registrovane na elektrokardiogramu, ni u toku, ni nakon terapije. Kod svih bolesnica je na početku i nakon zadnje terapije lapatinibom na elektrokardiogramu registrovan sinusni ritam. Na početku terapije je kod jedne bolesnice registrovan inkompletni blok desne grane, a kod jedne bolesnice blok desne grane. U toku i nakon terapije nije bilo poremećaja srčanog ritma i ST-T dinamike.

Analizom podataka iz 44 kliničke studije (3689 ispitanih pacijenata), Perez je sa saradnicima 2008. godine utvrdio nisku učestalost simptomatske (0,2%) i asimptomatske (1,4%) srčane insuficijencije uzrokovane ovom terapijom, koja se manifestuje smanjenjem ejeckione frakcije leve komore. Čoi (Choi HD) i Čang (Chang) 2017. godine u toku terapije lapatinibom identifikovali su 2.70% kardiovaskularnih događaja. (129) Incidencija disfunkcije leve komore i smanjenja ejeckione frakcije leve komore bila je 1.60% i 2.20%. U ovom istraživanju kod ispitanih bolesnica došlo je do smanjenja ejeckione frakcije leve komore na kraju terapije za 1,6%, što je više u odnosu na rezultate Pereza i saradnika. U odnosu na rezultate koje je dobio Či (Chi HD) 2017. godine, nije bilo promena (129).

Pored ejične frakcije leve komore, koja je najznačajniji parametar, praćeni su i drugi ehokardiografski parametri sistolne funkcije leve komore: frakcija skraćenja, end-dijastolni dijametar i masa leve komore. Na kraju terapije lapatinibom frakcija skraćenja smanjila se za 0,34%; end-dijastolni dijametar se povećao 0,4 mm, a masa leve komore se smanjila za 0,53 g. Ehokardiografskim pregledom je uočeno zadebljanje perikarda iza zadnjeg zida kod 2% bolesnica. Nije bilo poremećaja u segmentnoj kontraktilnosti miokarda leve komore, ni pre ni nakon terapije lapatinibom. U prethodno pomenutom istraživanju Pereza i saradnika, kod pacijenata koji su primali samo antracikline, uočeno je smanjenje LVEF od 1.2%, a od toga u 0.3% slučajeva simptomatsko. Pacijenti koji su primali i trastuzumab i antracikline imali su smanjenje LVEF od 1.7% (simptomatsko u 0,1%). Asimptomatski događaji su se generalno manifestovali kao reverzibilno smanjenje LVEF, a kod lećenih bolesnika nije bilo smrtnog ishoda, iako su podaci o oporavku LVEF bili dostupni za samo 40 pacijenata. Nije bilo povezanosti između prethodne antraciklinske terapije i srćanih događaja. (66) U ovom istraživanju je kod bolesnica koje su primile IV ciklusa antraciklina zabeleženo veće smanjenje LVEF (2%) i veće povećanje EDD (0,71mm) nakon terapije lapatinibom, u odnosu na bolesnice koje su primile VI ciklusa. Veće smanjenje FS (2,16) i povećanje LVM (3,77 g) javilo se kod bolesnica koje su primile VI ciklusa antraciklina. Uprkos činjenici da je radioterapija leve dojke faktor rizika za kardiotoksićnost, u ovom ispitivanju su svi ehokardiografski parametri to dokazali u slučaju zraćenja desne dojke. Nakon zraćne terapije desne dojke došlo je do smanjenja EF i FS (4%;1,32%) i povećanja vrednosti EDD i LVM (1,5 mm;19,05 g).

Procena kardiovaskularnih faktora rizika pre primene antineoplastiće terapije potrebna je kako bi se identifikovali pacijenti kod kojih postoji rizik za kardiotoksićnost. U ovom ispitivanju tri pacijenta imala su jedan, četiri dva, a dva pet faktora rizika za kardiovaskularnu bolest. Najveće smanjenje EF zabeleženo je kod pacijenata koji su imali dva faktora rizika za KVB (2,25%). Kod pacijenata sa pet faktora rizika zabeleženo je najveće smanjenje FS (0,38%) i najveće povećanje EDD (4 mm) i LVM (128,13 g).

6. ZAKLJUČAK

1. Stopa kardiotsičnosti nakon terapije trastuzumabom bila je niska, a kardiotsičnost reverzibilna.
2. Terapija trastuzumabom utiče na smanjenje ejekcione frakcije leve komore, porast end-dijastolnog dijametra i mase leve komore.
3. Sekvencijalna primena antraciklina i trastuzumaba dovodi do redukcije ejekcione frakcije leve komore, i kumulativno je i dozno zavisna.
4. Starost bolesnica preko 65 godina dovodila je do većeg smanjenja ejekcione frakcije i povećanja end-dijastolnog dijametra nakon terapije trastuzumabom i značajan je faktor rizika za kardiotsičnost.
5. Zračna terapija, naročito leve dojke, usled veće apsorbovane srčane doze zračenja, ima uticaj na smanjenje ejekcione frakcije i povećanje end-dijastolnog dijametra srca.
6. Faktori rizika za kardiovaskularnu bolest srca imaju uticaj na smanjenje ejekcione frakcije srca i povećanje end-dijastolnog dijametra leve komore i mogu se smatrati prediktorima srčane disfunkcije kod primene trastuzumaba.
7. Od faktora rizika, najveći uticaj na smanjenje ejekcione frakcije srca ima gojaznost, a na povećanje mase leve komore hiperlipidemija.
8. Najmanje smanjenje ejekcione frakcije srca javilo se kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima i Kalcijum antagonistima, a najmanje povećanje mase leve komore imali su pacijenti na terapiji Kalcijum antagonistima. Nije dokazan protektivni efekat beta-blokatora.
9. Kardiotsičnost lapatiniba je bolje definisati uključivanjem većeg broja bolesnika u istraživanje.

7. LITERATURA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview: *Int J Cancer*. 2021;149(4):778—789.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
3. Hart V, Gautrey H, Kirby J, Tyson-Capper A. HER2 splice variants in breast cancer: investigating their impact on diagnosis and treatment outcomes . *Oncotarget* 2020; 11(46): 4338-4357.
4. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Sig Transduct Target Ther* 4; 2019;34:1-16.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN*. 2021;71(3):209–249.
6. Dimitrova N, Znaor A, Agius D, Eser S, Sekerija M, Ryzhov A, et al. SEE+ Working Group. Breast cancer in South-Eastern European countries since 2000: Rising incidence and decreasing mortality at young and middle ages. *Eur J Cancer*. 2017;83:43-55.
7. Miljus D, Zivkovic S, Bozic Z. Cancer incidence and mortality in central Serbia 2014. Report No 16. Cancer Registry of Central Serbia, Institute of Public Health of Serbia, Belgrade, 2016: 26.
8. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387.
9. Wittekind C, Union for International Cancer Control, editors. TNM – Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. 313 p.
10. Tumor Grade [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2018 Feb 27]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis/tumor-grade-factsheet>
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5):8–30.
12. Gangqin Xi, Jiajia He, Deyong Kang, Shuoyu Xu, Wenhui Guo, Fangmeng Fu, et al. Nomogram model combining macro and micro tumor-associated collagen signatures obtained from multiphoton images to predict the histologic grade in breast cancer. *Biomed. Opt. Express*. 2021;12(10): 6558-6570.

13. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241–56.
14. Ruiterkamp J, Voogd C, Tjan-Heijnen C, Bosscha K, Van der Linden Y, Rutgers E, et al. Systemic therapy with or without up front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surgery.* 2012; 12:5
15. Chew HK. Adjuvant therapy for breast cancer: who should get what? *West J Med.* 2001;174(4):284–7.
16. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-89.
17. Exman P, Pernas S, and Tolaney M.S. How we treat locally advanced HER2-positive breast cancer, *Clinical Advances in Hematology & Oncology.* 2019;17(5):271-280.
18. Ghani N and Westenberg D. Quantitative real-time PCR assay with immunohistochemical evaluation of HER2/neu oncogene in breast cancer patients and its correlation with clinicopathological finding. 2020: 63 (5) : 123-128.
19. Vermeulen Z, Segers VF, De Keulenaer GW. ErbB2 signaling at the crossing between heart failure and cancer. *Basic Res. Cardiol.* 2016;111(6).
20. He L, Araj E and Peng Y. HER2 positive and HER2 negative classical type invasive lobular carcinomas: comparison of clinicopathologic features. *Curr Oncol.* 2021; 28(3): 1608–1617.
21. Dokmanovic M, Jin Wu W. Trastuzumab-induced HER2 phosphorylation: exploring the mechanisms and implications. *Receptors Clin. Investig.* 2014; 1: 340.
22. Sanchez-Soria P, Camenisch D.T. ErbB signaling in cardiac development and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2010; 21(9): 929–935.
23. Vermeulen Z, Segers VF, De Keulenaer GW. ErbB2 signaling at the crossing between heart failure and cancer *Basic Research in Cardiology.* 2016;111(6):60.
24. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, and all. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744–3752.
25. Odiete O, Hill M.F and Sawyer DB. Neuregulin in Cardiovascular Development and Disease *Circulation Research* 2012;111(1):1376-1385.

26. Florido R, Smith KL, Cuomo KK, Russell SD. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6(9): e006915.
27. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im S-A, Hegg R, Im Y-H and al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109–119.
28. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, at al. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783–1791.
29. Kristeleit H, Parton M, Beresford M, Macpherson IR, Sharma R, Lazarus L, et al. Long-term Follow-up Data from Pivotal Studies of Adjuvant Trastuzumab in Early Breast Cancer. *Targ Oncol*.2016.11(5)579–591.
30. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Dang C, Yardley D, Moy B, at al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:134–141.
31. Figueroa-Magalhaes MC, Jelovac D, Connolly RM, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2014;23:128–136.
32. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A at al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:791–800.
33. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, at al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377:122–131.
34. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, at al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracyclinecontaining and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24:2278–2284.
35. Babbar P, Lokanatha D, Jacob L.A, Suresh Babu M C , Lokesh KN , Rudresha AH, at al. Cardiotoxic Effect of Chemotherapeutic Agents. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2020 ;7(10):3252-77.
36. Vu T,Claret X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front. Oncol*. 2012;2(68):1-6.

37. Ferreira M, Pessoa C. Molecular biology of human epidermal receptors, signaling pathways and targeted therapy against cancers: new evidences and old challenges. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;53(2):1-17.
38. İçli F, Altundağ K, Akbulut H, Paydaş S, Başaran G, Saip P, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in patients with early breast cancer: an observational study by the Turkish Oncology Group (TOG). *Breast Cancer*. 2015;22(5):480–5.
39. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim S-B, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):869–878.
40. European Medicines Agency-Find medicine-Herceptin [Internet]. [cited 2017]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info
41. Maadi H, Soheilifar MH, Choi WS, Moshtaghian A, Wang Z. Trastuzumab Mechanism of Action; 20 Years of Research to Unravel a Dilemma *Cancers*. 2021;13(14): 3540.
42. Opdam FL, Guchelaar HJ, Beijnen JH, Schellens JH. Lapatinib for Advanced or Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist*. 2012;17(4):536–542.
43. Wahdan-Alaswad R, Liu B and Thor D.A. Targeted lapatinib anti-HER2/ErbB2 therapy resistance in breast cancer: opportunities to overcome a difficult problem. *Cancer Drug Resist* 2020;3:179-198.
44. Paranjpe R, Basatneh D, Tao G, De Angelis C, Noormohammed S, Ekinci E, et al. Neratinib in HER2-positive breast cancer patients. *Ann Pharmacother* 2019;53:612-620.
45. Murthy R, Borges VF, Conlin A, Chaves J, Chamberlain M, Gray T, et al. Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2018;19:880-8.
46. Rugo HS, Im SA, Wright GLS, Escriva-de-Romani S, DeLaurentiis M, Cortes J, et al. SOPHIA primary analysis: a phase 3 (P3) study of margetuximab (M) + chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) + C in patients (pts) with HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). *J Clin Oncol* 2019;37:1000.

47. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783–91.
48. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon A.R, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: The CARDIOTOX registry. *Eur. Heart J*. 2020;41:1720–1729.
49. Pardo Sanz A, Zamorano JL. Cardiotoxicity: Time to define new targets? *Eur. Heart J*. 2020; 41:1730–1732.
50. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica* 2013;8:59–67.
51. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–801.
52. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. 2012. Available online: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4e30e992.pdf (accessed on 30 August 2021)
53. Plana C.J, 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. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063–1093.
54. Perez E. I, Taveras Alam S, Hernandez G, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2019;13:1–11.
55. Cai F., Luis M, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C et al. Research progress in cardiotoxicity of antitumor chemotherapy drugs. *J Oncol*. 2015;21:1010–1014.
56. Fiuza, M., Magalhães, A.. "Trastuzumab and Cardiotoxicity". *Cardiotoxicity of Oncologic Treatments*, edited by Manuela Fiuza, IntechOpen, 2012.
57. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):123–40.

58. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, Singal PK. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol.* 2011;16(3):70-4.
59. Ma W, Wei S, Zhang B and Li W. Molecular Mechanisms of Cardiomyocyte Death in Drug-Induced Cardiotoxicity. *Front. Cell Dev. Biol.*2020; 8:434.
60. Varga Z., Ferdinandy P., Liaudet L, Pacher P. Mitochondria in Cardiovascular Physiology and Disease Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:1453–1467.
61. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(1):63-75.
62. Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(6):1112–9.
63. Rodrigues P, Miranda-Silva D, Costa S, Barros C, Hamdani N, Moura C, et al. Early myocardial changes induced by doxorubicin in the nonfailing dilated ventricle *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(3): 459–475.
64. Zhao L, Zhang B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Sci Rep.* 2017;7:44735.
65. Jin Y, Xu Z, Yan H, He Q, Yang X, Luo P. A Comprehensive Review of Clinical Cardiotoxicity Incidence of FDA-Approved Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Frontiers in Pharmacology.* 2020;11:891.
66. Sun L, Wang H, Xu D, Yu S, Zhang L, Li X. Lapatinib induces mitochondrial dysfunction to enhance oxidative stress and ferroptosis in doxorubicin-induced cardiomyocytes via inhibition of PI3K/AKT signaling pathway. *Bioengineered.* 2022;13(1):48-60.
67. Duan J, Tao J, Zhai M, Li C, Zhou N, Lv J, et al. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives. *Oncotarget.* 2018;9(39):25738-25749.
68. Ando K, Wada T, Cao X. Precise safety pharmacology studies of lapatinib for oncology assessed using in vivo canine models. *Sci Rep.* 2020;10: 738.
69. Bansal, N., Adams, M.J., Ganatra, S. et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology* 5. 2019;5:18.
70. 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. *Annals of Oncology.* 2020; 31(2):171-190.

71. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA. Cancer J Clin.* 2016;66(4):309–25.
72. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.
73. Lyon A, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure.* 2020;22:1945–1960.
74. Mehta L, Watson K, Barac A, Beckie T, Bittner V, Cruz-Flores S, Dent S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(8):30–66.
75. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5): 596–603.
76. Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, Di Iorio C, Carbone F, Nencioni A, et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46(3): 264– 284.
77. 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.* 2020;22(9):1504-1524.
78. Schwartz RG, Jain D, Strozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:443–464.
79. K Negishi, T Negishi, JL. Hare, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the Am. Soc. Echocardi.* 2013;26(5):493-8.
80. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25):2751-68.

81. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):140-150.
82. Thavendiranathan P, Wintersperger B, Flamm D, Cardiac MRI in the Assessment of Cardiac Injury and Toxicity From Cancer Chemotherapy Circulation: Cardiovascular Imaging. 2013;6:1080–1091.
83. Löffler AI, Salerno M. Cardiac MRI for the evaluation of oncologic cardiotoxicity. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(6):2148-2158.
84. Cardinale D, Caruso V, Cipolla C. The breast cancer patient in the cardioncology unit. *J Thorac Dis.* 2018;10(35):4306-4322.
85. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clin Chem.* 2015;61(9):1164–72.
86. Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ, Goyal S. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol.* 2014.9;4:277.
87. Stevens PL, Lenihan DJ, Ky B, Warneke C, Johnson M, et al. Prediction and early detection of anthracycline-related cardiotoxicity using cardiac biomarkers. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):9644–9644.
88. Ky B, Warneke CL, Lenihan DJ, Cheema P, D.F. Moore, Campbell M, et al. Clinical risk prediction in anthracycline cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):9624–9624.
89. Nicol M, Baudet M, Cohen-Solal A. Subclinical Left Ventricular Dysfunction During Chemotherapy. *Cardiac Failure Review.* 2019;5(1):31–6.
90. Ky B, Putt M, Sawaya H, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC, et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):809–16.
91. Nowsheen S, Viscuse PV, O'Sullivan CC, Sandhu NP, Haddad TC, Blaes A, et al. Incidence, Diagnosis, and Treatment of Cardiac Toxicity from Trastuzumab in Patients with Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2017;9(3):173-182.
92. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101–Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab- Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):870–7.

93. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, et al. Angiotensin II–Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1030–7.
94. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671–80.
95. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2355–62.
96. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–200.
97. Omland T, Lagethon S, Gulati G. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *CardioOncology.* 2022;4(1):19-37.
98. Birnbaum J, Gadi V, Markowitz E, and Etzioni R. The Effect of Treatment Advances on the Mortality Results of Breast Cancer Screening Trials: A Microsimulation Model. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164(4): 236–243.
99. Cuomo A, Rodolico A, Galdieri A, Russo M, Campi G, Franco R, et al. Heart Failure and Cancer: Mechanisms of Old and New Cardiotoxic Drugs in Cancer Patients. *Cardiac Failure Review.* 2019;5(2):112–8.
100. Wan A, Rodrigues B. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2016; 111(3):172-83.
101. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(2):e000665
102. Finkelman B, Putt M, Wang T, Wang L, Narayan H, Domchek S, et al. Arginine-Nitric Oxide Metabolites and Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017; 70 (2) :152-162.
103. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf.* 2015;38:129–152.

104. Huang L, Chen S, Yang W, Xu B, Huang T, Yang H, et al. Efficacy and safety analysis of trastuzumab and paclitaxel based regimen plus carboplatin or epirubicin as neoadjuvant therapy for clinical stage II-III, HER2-positive breast cancer patients: a phase 2, open-label, multicenter, randomized trial. *Oncotarget*. 2015;6(21):18683-18692.
105. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3792–3799.
106. Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Tripathy D, Yood MU et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:875–883.
107. Dall P, Lenzen G, Göhler T, Lerchenmüller C, Feisel-Schwickardi G, Koch T, et al. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: Results from an observational study in Germany. *J Geriatr Oncol*. 2015;6:462–469.
108. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981–1988.
109. Kamphuis JAM, Linschoten M, Cramer MJ, Doevendans PA, Asselbergs FW, Teske AJ. Early- and late anthracycline-induced cardiac dysfunction: echocardiographic characterization and response to heart failure therapy. *Cardiooncology*. 2020;6:23.
110. Gkantaifi A, Papadopoulos C, Spyropoulou D, Toumpourleka M, Iliadis G, Kardamakis D, et al. Review Breast Radiotherapy and Early Adverse Cardiac Effects. The Role of Serum Biomarkers and Strain Echocardiography. *Anticancer Research*. 2019; 39: 1667-1673.
111. Díaz-Gavela AA, Figueiras-Graillet L, Luis ÁM, Salas Segura J, Ciérvide R, Del Cerro Peñalver E, et al. Breast Radiotherapy-Related Cardiotoxicity. When, How, Why. Risk Prevention and Control Strategies. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1712.
112. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(4):380.
113. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(11):621-9.
114. Marinko T, Dolenc J, Bilban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol*. 2014;48(2):105-112.

115. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* 2012; 23: 897–902.
116. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective Effects of Carvedilol in Inhibiting Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017;69(5):279-285.
117. Nohria A. β -Adrenergic Blockade for Anthracycline- and Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *Circulation: Heart Failure.* 2013;6:358–361.
118. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in CardioOncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):870- 877.
119. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2859-2868.
120. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley Jr MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2281-2290.
121. Lange S, Ebner B, Wess A, Kögel M, Gajda M, Hitschold T, Jung J. Echocardiography signs of early cardiac impairment in patients with breast cancer and trastuzumab therapy *Clinical Research in Cardiology.* 2012;101(6):415–426.
122. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Aleong R, Chugh H, et al. Left Ventricular Diameter and Risk Stratification for Sudden Cardiac Death *J Am Heart Asso.* 2014; 3(5).
123. Jing Wu, Wenjing Fan, Caiqin Wu, Zhou J, Xu L. Incidence and predictors of left ventricular remodeling among elderly Asian women: a community-based cohort study *BMC Geriatrics BMC series – open, inclusive and trusted.* 2017;17: 2.
124. Bornstein AB, Rao SS, Marwaha K. Left Ventricular Hypertrophy. [Updated 2021 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557534/>
125. Mozos I, Borzak G, Caraba A, Mihaescu R. Arterial stiffness in hematologic malignancies. *Onco. Targets. Ther.* 2017;10:1381–1388.

126. Yersal O, Eryilmaz U, Akdam H, Meydan N, Barutca S. Arterial Stiffness in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline and Trastuzumab-Based Regimens. *Cardiology Research and Practice*.2018; 1-6.
127. Jordan JH, Castellino SM, Meléndez GC, Klepin HD, Ellis LR, Lamar Z,et al.Left Ventricular Mass Change After Anthracycline Chemotherapy Circulation: Heart Failure. 2018;11: 7.
128. Ando K, Wada T, Cao X. Precise safety pharmacology studies of lapatinib for onco-cardiology assessed using in vivo canine models. *Sci Rep* 10. 2020: 738.
129. 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. AA

8. BIOGRAFIJA AUTORA

Lični podaci:

IVANA KRSTIĆ je rođena 20.10.1977. godine u Nišu.

Podaci o dosadašnjem obrazovanju:

Osnovnu školu „Sreten Mladenović-Mika” i srednju gimnazija „Stevan Sremac”, smer prirodno matematički, završila je u Nišu. Upisala je Medicinski fakultet u Nišu 1996. god. po programu šestogodišnjih studija, koji je završila 2003. godine sa srednjom ocenom 8,54 i ocenom na diplomskom ispitu 10. Radni odnos je zasnovala u Institutu za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“ januara 2007. godine. Upisana je 2009/2010 godine na prvu godinu specijalističkih studija na Medicinskom fakultetu u Nišu i 21.11.2014. godine je položila specijalistički ispit iz Interne medicine. Započela je poslediplomske magistarske studije 2003/2004. god. Položila je sve ispite i kolokvijume srednjom ocenom 10. Dana 26. 03. 2015. godine je odbranila magistarsku tezu pod nazivom „Efekat adjuvantne, ciljane, molekularne terapije trastuzumabom na ejectionu frakciju srca“ iz oblasti -Kliničke onkologije. Upisala je doktorske studije-oblast onkologija 2015. god.

Učesnik je brojnih seminara, kongresa i kontinuiranih edukacija.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ИСПИТИВАЊЕ КАРДИОТОКСИЧНОГ ЕФЕКТА АНТИ-HER2 ТЕРАПИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ

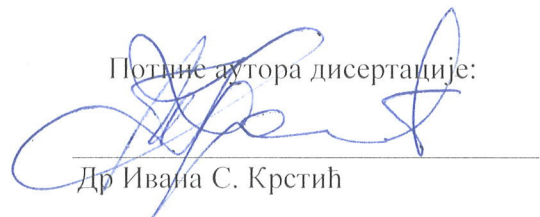
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Ивана С. Крстић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

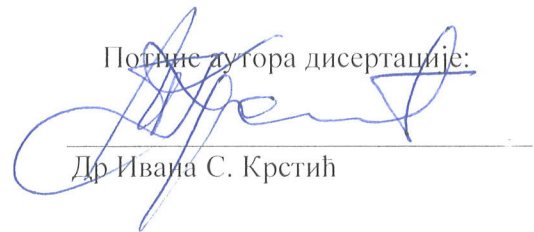
Наслов дисертације:

**ИСПИТИВАЊЕ КАРДИОТОКСИЧНОГ ЕФЕКТА АНТИ-HER2 ТЕРАПИЈЕ
КОД ПАЦИЈЕНАТА СА КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Ивана С. Крстић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ИСПИТИВАЊЕ КАРДИОТОКСИЧНОГ ЕФЕКТА АНТИ-HER2 ТЕРАПИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Позивање аутора дисертације:


Др Ивана С. Крстић