

Za praksu

Kardionkologija - novi izazov u kliničkoj praksi

Slađana Popović^{1,2},
Srđan Popović^{1,2},
Nikolina Dukić^{1,2},
Jelena Vladičić-Mašić¹,
Olivera Čančar^{1,2}

¹Univerzitetska bolnica Foča, Centar za Internu medicinu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 06/11/2019
Prihvaćen – Accepted: 05/06/2020

Adresa autora:
Viši asistent, Slađana Popović, Mr sc. med.
Principova 11, 73300 Foča
sladjanacosovic@gmail.com

Copyright: ©2020 Popović S, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Svjedoci smo svakodnevnog povećanja broja oboljelih od malignih bolesti, a zbog napretka savremene onkološke terapije povećava se i broj preživjelih liječenih od malignih bolesti. Broj godina preživljenja nakon završene onkološke terapije je iz dana u dan sve veći, pa se maligna oboljenja iz kategorije terminalnih bolesti prevode u "hronične bolesti". U ovoj specifičnoj grupi bolesnika, sada se povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Novi izazov za kardiologe budućnosti će svakako biti liječenje ove grupe bolesnika. A sada se postavlja pitanje kardiološkog pristupa u liječenju onkoloških bolesnika. Na kardiologu je procjena i prevencija rizika nastanka kardiovaskularnih komplikacija kod onkološkog bolesnika u odnosu na njegovo preegzistentno stanje, kao i na vrstu primijenjene specifične onkološke terapije, njegovo dalje praćenje tokom terapije i nakon završene terapije. Ovo sve implicira da je neophodno stvaranje kardionkoloških timova u našim ustanovama koje se bave liječenjem ove grupe bolesnika. To svakako dovodi i do potrebe za edukacijom iz nove oblasti koja je intersekcija dvije kliničke discipline, tj. kardiologije i onkologije, i posebna edukacija kardiologa o svim vrstama hemioterapije i njihovim potencijalnim kardiotskičnim efektima. Sa druge strane onkolog mora biti obučan da prepozna bilo kakve rane znakove i simptome kardioloških komplikacija primijenjene terapije i da zatraži dalje kardiološko zbrinjavanje bolesnika. Cilj ovog revijalnog članka je da pomogne u svakodnevnoj praksi doktorima koji liječe ovu grupu bolesnika i da ukaže na potrebu multidisciplinarnog pristupa i stvaranja kardionkološkog tima za sveobuhvatni, integrativni pristup kompleksnom, kardionkološkom bolesniku.

Cljučne riječi: kardionkologija, kardiotskičnost, rak, antraciklini, trastuzumab, hemioterapija, radioterapija, ultrazvuk

Uvod

Kardionkologija se može definisati kao interdisciplinarna grana koja se od nedavno razvija u okviru kardiologije sa ciljem da redukuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, i poboljša kvalitet života kod osoba liječenih/izličenih od malignih bolesti. Broj uspješno liječenih od malignih bolesti se svakodnevno povećava zahvaljujući napretku terapije u onkologiji. Takođe, kako među starim lijekovima od ranije poznatim i sa poznatim kardiotskičnim efektom [1], i nova imunološka terapija ne može izbjeći izvjesnu kardiotskičnost i tada je upitna potencijalna dobit od primjene novog lijeka naspram njegove značajne nekad i fatalne kardiotskičnosti [2]. Ali je jasno da su neki protokoli hemioterapije manje, a neki više toksični za miokard. I ono što predstavlja problem je svaka-

ko odluka o obustavljanju hemioterapije koja je možda životno spašavajuća, zbog nepovratnog oštećenja miokarda. Još uvijek ne postoje jasne preporuke kada se govori o nivou oštećenja miokarda koji bi doveo do striktno obustave dalje hemioterapije ili radioterapije.

Populacija na našoj planeti je progresivno sve starija, sa time se povećava rizik od obolijevanja od malignih bolesti, takođe kod starije populacije je povećana incidenca kardiovaskularnih oboljenja, tako da zbirno imamo povećanu prevalenciju oba stanja kod populacije. Naravno povećano preživljenje i jedne i druge grupe povećava incidencu i jednog i drugog obolijevanja. Većina izliječenih od malignih bolesti razvije kardiovaskularnu bolest ili umre od nje, više nego od relapsa maligne bolesti. Ono što bi trebalo da bude je da bolesnici izliječeni od malignih bolesti ne umiru od kardiovaskularnih bolesti i njihovih komplikacija. Svakako da bolesnici koji imaju preegzistentne bolesti kardiovaskularnog sistema imaju veći rizik da će razviti komplikacije hemioterapije, kao i radioterapije. Toksičnost i hemio i radioterapije se može razviti i dugi niz godina nakon aplikacije terapije [3]. Neophodni su jasni protokoli praćenja i liječenja ovih bolesnika godinama nakon tretmana.

Ovi, sada se može reći, kardioonkološki bolesnici moraju biti praćeni i od strane onkologa i od strane kardiologa. Najbolji tretman bolesnici će dobiti ukoliko kardiolog i onkolog imaju zajednički integrativni pristup formirajući kardioonkološki tim. Generalno sa porastom incidence malignih bolesti, naročito kod starije populacije, vjerovatnoća da će se bilo koji ljekar u svojoj praksi susresti sa bolesnikom koji ima malignu bolest i kardiovaskularnu bolest je velika.

Kardioonkološki tim bi trebalo da optimizuje i kardiološku i onkološku terapiju tako

- da se kardiotoksičnost svede na minimum, a da se ne kompromituje efikasnost onkološke terapije,
- da detektuje svaki potencijalno kardiotoksični agens i da se naročita pažnja obrati na supkliničke znake i simptome,
- da preveniraju kardiovaskularne komplikacije koje treba predvidjeti pažljivim pregledom prije započinjanja terapije i svako obratiti pažnju na sve komorbiditete.

Zbog toga postoji sve veća potreba za razvojem kardioonkologije kao jedinstvene interdisciplinarnе supspecijalizacije ili edukacije čiji cilj bi upravo bila ova sve veća grupa bolesnika i njihovo praćenje kako u toku terapije tako i nakon terapije, imajući u vidu da se efekat pojedinih hemioterapeutika može ispoljiti i nakon 10-20 godina od završetka terapije [4].

Za sada postoje dva zvanična dokumenta iz ove oblasti, a to su iz 2016. godine *European Society of Cardiology (ESC) position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity* [5] i iz 2017. godine *American Society of Clinical Oncology (ASCO) clinical practice guideline on prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers* [6]. Takođe postoje i dva starija dokumenta, a to su *ESMO Clinical practical guidelines* iz 2012. [7] i *ASE/EACVI expert consensus* iz 2014. godine [8]. U svim navedenim dokumentima postoje i izvjesna odstupanja u preporukama, npr. *cut off* toksična doza za doxorubicin je bila 500 mg/m² u ESMO preporukama iz 2012, dok preporuke ESC iz 2016. kažu da bi se izbjegla kardiotoksičnost ukupna kumulativna doza mora biti manja od 360 mg/m², dok ASCO iz 2017. kao *cut off* vrijednost uzima 250 mg/m² i na osnovu toga klasifikuje pacijente u grupu sa visokim ili manje visokim rizikom. Ono što je po dosadašnjim saznanjima jasno je da ne postoji jasna granica za kardiotoksičnost antraciklina i da je svaka, pa i manja doza potencijalno kardiotoksična [9].

Prema preporukama ESC-a za praćenja pacijenata u toku hemioterapije, navodi se da praćenje ove grupe pacijenata ultrazvukom ili biomarkerima treba da bude personalizovano prema svakom pacijentu i u odnosu na njegove bazične kardiovaskularne faktore rizika, kao i u odnosu na specifični hemioterapijski protokol, ali svako treba da obuhvati bazični pregled ultrazvukom, tj. prije započinjanja hemioterapije, zatim praćenje u toku hemioterapije i praćenje nakon završetka hemioterapije.

Sa druge strane ASCO vodiči se više odnose na asimptomatske pacijente sa povećanim kardiotoksičnim rizikom i navode da učestalost praćenja treba da odredi ljekar na osnovu kliničke procjene i trenutnog stanja pacijenta.

Kada je u pitanju kardiotoksična terapija i jedni i drugi se slažu u sljedećem:

- Da treba napraviti bazičnu procjenu svih pacijenata prije započinjanja hemioterapije, što se odnosi na procjenu rizika od kardiotoksičnosti i procjena sistolne funkcije, tj. e젝cione frakcije lijeve komore;
- Da se identifikuju svi kardiovaskularni faktori rizika i da se na njih utiče (HTA, pušenje) prije započinjanja terapije;
- Da se razmotre eventualne strategije za kardioprotekciju za pacijente koji su u visokom riziku za kardiotoksičnost;
- Praćenje svih znakova i simptoma srčanog popuštanja za vrijeme trajanja terapije;
- Praćenje i procjena e젝cione frakcije nakon završetka terapije.

Oba dokumenta su saglasna i u tome da ne postoji dovoljno dokaza da se podrži prekidanje ili odlaganje terapije na osnovu biomarkera ili longitudinalnog naprežanja (strain-a).

Definicija kardiotoksičnosti

Kardiotoksičnost je prvi put evidentirana u retrospektivnoj studiji Von Hoff-a [1] koja je objavljena 1979. i tada dostupnim metodama je praćena pojava srćane insuficijencije kod pacijenata koji su bili na terapiji antraciklinima. U ovoj studiji je zakljućeno da su pacijenti sa većim kumulativnim dozama antraciklina imali i veći rizik za razvoj kardiotoksičnosti, mada su imali i pet pacijenata sa kumulativnom dozom većom od 1000 mg/m², a koji nisu imali znakove kardiotoksičnosti, što svakako postavlja pitanje da li je problem genetske prirode i povezan sa metabolizmom lijeka, a ne samo sa kumulativnom dozom.

Kardiovaskularne komplikacije, odnosno pojava kardiotoksičnosti pojedinih lijekova zavise prije svega i od prekonicioniranosti pacijenta, odnosno i od postojanja faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, kao i od preegzistentnih kardiovaskularnih bolesti koje se aplikacijom hemioterapije mogu pogoršati. Kardiotoksičnost može biti akutna, i to je tip I kardiotoksičnosti i kasni tip ili tip II [10]. Tip I je najćešće izazvan antraciklinima i najćešće ireverzibilan, dok je tip II ćešće uzrokovan novim biološkim lijekovima. Kardiotoksičnost se može manifestovati kao slabost ili insuficijencija lijeve komore, ali i kao poremećaji ritma, produženje QT intervala, ishemića, plućna

hipertenzija, hipertenzija, miokarditis. Takođe i srćana insuficijencija sa očuvanom e젝cionom frakcijom, tj. dijastolna srćana insuficijencija može biti posljedica kardiotoksičnosti, kao i insuficijencija desnog srca.

Zbog povezanosti faktora rizika za maligne bolesti, a i za kardiovaskularne bolesti [11] teško je zakljućiti da li je navedena posljedica po srce, zaista posljedica kardiotoksičnosti ili razvoja nove kardiovaskularne bolesti zbog sveprisutnih faktora rizika ili same maligne bolesti zbog lućenja izvjesnih kaheksina [12]. U tom smislu se govori i o klinićkim i biohumoralnim markerima signifikantnim za oštećenje miokarda izazvano hemioterapijom ili radioterapijom, tj. prouzrokovano lijećenjem malignih bolesti.

Posebnu grupu svakako predstavlja grupa bolesnika, tzv. HFpEF, odnosno oni sa dijastolnom srćanom insuficijencijom za koje ne postoji jasno precizirana terapija. Takođe, ona je i dijagnostićki izazov, jer ne postoje precizni biohumoralni markeri za identifikaciju ovog stanja.

Kardiotoksičnost, kada se posmatra kao srćana slabost ili kao pad u sistolnoj funkciji srćanog mišića koja se ultrazvućno može iskazati kao e젝ciona frakcija, se definiše na više naćina u zavisnosti od izvora definicije, tako da postoje i izvjesne kontroverze po tom pitanju. Uprkos zastupljenoj upotrebi antraciklina, koji se sada koriste u optimizovanim dozama i sa mnogo manjim ukupnim kumulativnim dozama, simptomatska srćana insuficijencija se javlja kod manje od 2,5% pacijenata [13]. Tako prema *The cardiac review and evaluation committee of trastuzumab associated cardiotoxicity* [14], kardiotoksičnost se definiše kao pad e젝cione frakcije, simptomatski pad LVEF za više od 5% ili asimptomatski pad na manje od 55%. Amerićko udrućenje ehokardiografije, kao i evropsko udrućenje za kardiovaskularni imidžing [8] definišu kardiotoksičnost na osnovu pada vrijednosti GLS (global longitudinal strain) za 10-15%. FDA kod pacijenata, koji su na terapiji trastuzumabom, definiše kardiotoksičnost kao LVEF pad na manje od 40-45% ili između 40-49 %, ali ako je došlo do pada za više ili jednako 10%, definiše tu grupu bolesnika kao onu koju treba posebno pratiti.

Pretpostavka amerićkog udrućenja za rak [15] (*American cancer society*) je da će do 2024. go-

dine broj preživjelih, a liječenih ili izliječenih od malignih bolesti u SAD biti 19 miliona. Thun MJ [16] i ostali kažu da će ukupna incidenca doseći 23,6 miliona novootkrivenih tumora godišnje u svijetu do 2030. godine.

Prema podacima GLOBOCAN-a za BiH iz 2018. godine, rizik od obolijevanja od maligne bolesti prije 75. godine života je 23,6%, što svakako govori o visokom riziku i prema sadašnjim incidencama broj oboljelih je svakako značajan.

Procjena rizika i prevencija

Bolesnici sa malignim bolestima, kao i kardiovaskularnim bolestima dijele iste faktore rizika [17]. Za sada ne postoje objedinjene zajedničke tablice za procjenu rizika od kardiotoksičnosti prilikom primjene onkološke terapije. Svakako SCORE tablice mogu poslužiti za procjenu opšteg kardiovaskularnog rizika. Svaki pacijent prije započinjanja hemioterapije mora da ima minimalan broj pretraga i da bude klasifikovan po SCORE tablicama za eventualni kardiovaskularni rizik. A minimum neophodnih podataka bi podrazumijevao: 1. Anamnezu i fizikalni pregled, 2. EKG, 3. Bazalni transtorakalni ultrazvuk, 4. Bazalne vrijednosti biomarkera.

Takođe, treba dobro poznavati i karakteristike primijenjene terapije i potencijalnu kardiotoksičnost pojedinačno za svaki primijenjeni lijek. Kada se govori o mjerama prevencije koje je moguće preduzeti u ovoj grupi bolesnika, svakako sve mjere prevencije kardiovaskularnih bolesti i ovdje treba primijeniti kao što su: promocija zdravijeg načina života i usvajanje zdravih navika u ishrani, adekvatna fizička aktivnost, a nadalje identifikacija i striktna kontrola svih kardiovaskularnih faktora rizika, njihovo praćenje prije, za vrijeme i nakon onkološke terapije. U toku terapije treba voditi računa o oblicima lijeka koji se daju naročito za grupu visokorizičnih bolesnika, a to su oni sa većim brojem kardiovaskularnih faktora rizika ili već postojećim kardiološkim oboljenjem (HTA, srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, poremećaji ritma). U SAD se primjenjuje dexrazoxan kod pacijenata sa visokim rizikom za CTRCD (cancer therapy related cardiovascular disease), a koji su na terapiji antraciklinima i njegova upotreba u Evropi je

sa ograničenim indikacijama [5]. Upotreba beta blokatora konkomitantno sa hemioterapijom i to karvedilola i nebivolola, za koje postoje izvjesni dokazi o zaštiti srčanog mišića [18], smanjuju incidencu pojave srčane slabosti za vrijeme terapije trastuzumabom i antraciklinima. Upotreba ACE inhibitora, tj. enalaprila kod pacijenata sa povećanim vrijednostima troponina smanjuje incidencu pada ejskione frakcije [19]. Takođe je u pojedinim studijama praćen i efekat kombinacije ovih lijekova u kardioprotekciji [20]. Upotreba navedenih lijekova je naročito značajna u grupi bolesnika koji su i prije započinjanja HT imali neko kardiološko oboljenje. Efekat statina je pokazan u nekim retrospektivnim studijama, ali i in vitro, pokazano je da smanjuju oštećenje kardiomiocit, a time i rizik od srčane insuficijencije [21, 22]. Takođe su i u raznim fazama ispitivanja studije sa inhibitorima aldosteronskih receptora [23].

Ezaz G. i drugi [24] su dali tabelu sa procjenom rizika od kardiotoksičnosti koja obuhvata i kardiovaskularne rizike kod bolesnika na terapiji trastuzumabom.

Kao što je naprijed navedeno, ne postoje integrativne tablice u kojima bismo mogli uvrstiti sve oblike HT ili radioterapije, kao i individualne faktore rizika za svakog pacijenta pojedinačno i izračunati potencijalni rizik od razvoja CTRCD (cancer therapy related cardiovascular disease). Postoje za sada pojedinačni protokoli za pojedine vrste terapijskih protokola i nacionalni vodiči pojedinih zemalja.

Praćenje pacijenata u toku terapije

U praćenju bolesnika koji su na potencijalno toksičnoj terapiji potrebno je da postoji stalni nadzor kardiologa, ali se opet postavlja pitanje da li svim bolesnicima treba raditi kardiološki skrining (rano otkrivanje bolesti) u smislu ultrazvuka srca, holter EKG-a i koji pacijenti uopšte zahtijevaju intenzivni monitoring i praćenje. Ono što je bitno je da pojava simptoma vrlo često bude i najraniji znak kod ovih pacijenata kada najčešće postoje i ireverzibilne promjene. Za sada se u praćenju mogu koristiti biomarkeri, i to Troponin I [25] kao prediktor oštećenja kardiomiocita i nastanka srčane insuficijencije. Preporuke bi bile uzimanje uzorka prije započinjanja terapije, tj. bazalne

vrijednosti i potom prije svakog novog ciklusa hemioterapije.

EHO srca je svakako metod izbora za procjenu EF, ali zbog velike inter i intraobserver varijabilnosti, tj. varijabilnosti nalaza od strane različitih ljekara ili varijabilnost pri ponavljanim pregledima od strane istog ljekara, koja ide i do 10% što je svakako i dijagnostički *cut off* za značajno oštećenje miokarda kako je naprijed navedeno, te sama metoda 2D ultrazvuka nije dovoljno senzitivna [8]. Senzitivnija metoda je 3D ultrazvuk koji ima manju varijabilnost, ali je manje dostupan u svakodnevnom radu [26]. Svakako danas prihvaćen i u preporukama za procjenu srčane insuficijencije je globalni longitudinalni strain (naprezanje) koji ima veću senzitivnost, visoku negativnu prediktivnu vrijednost, kao i reproducibilnost, ali uz ograničenja ukoliko su loši eho prozori, i takođe manje je rasprostranjen i dostupan [27]. Novije tehnike bazirane na sličnom metodu, tj. naprezanju ili deformaciji srčanog mišića kao što su 2D speckle tracking mogu registrovati oštećenje miokarda još u prekliničkoj fazi.

Global longitudinal strain (globalno uzdužno naprezanje) – GLS [28] kao ultrazvučna metoda je dostupniji, manje zahtjevan i reproducibilan. Redukcija GLS-a za više od 15% od bazičnih vrijednosti upozorava na značajno oštećenje miokarda. Svakako kombinovanje više metoda, tj. 2D eho, GLS, kao i upotreba biomarkera će značajno povećati senzitivnost i detektovanje pacijenata koji su u riziku.

U toku davanja HT takođe treba pratiti pacijenta u zavisnosti od vrste primijenjene HT. Tako da ultrazvuk srca za pacijente koji su na terapiji antraciklinima treba raditi prije započinjanja, kao i na svaka tri mjeseca u toku terapije. Kada su Trastuzumab i TKI inhibitori u pitanju, biomarkeri bi trebalo da se rade bazalno i prije svakog ciklusa HT. Ukoliko se uoče promjene u smislu pada EF, tada je potrebno raditi GLS i u zavisnosti od daljeg toka bolesti uz konsultaciju kardiologa pratiti intenzivnije bolesnika i eventualno odložiti sljedeći ciklus HT do oporavka srčane funkcije.

Ponovni pregled kardiologa je po svim dostupnim vodičima praktično individualno određen u zavisnosti od vrste primijenjene terapije, kao i stepena primijećenog odstupanja. Moguće

mjere su da se terapija odloži mjesec dana i da se ponovi procjena pacijenta i to na osnovu vrijednosti biomarkera, kao i 2D eho srca i eventualno GLS. Ukoliko dođe do oporavka nastavlja se HT, ukoliko ne, onda se može pregled ponoviti za još mjesec dana uz uključivanje i nekih drugih metoda, npr. NMR srca i novi UZ srca, kao i da se optimizuje terapija u smislu uključivanja kardioprotektivne terapije.

Praćenje pacijenata nakon završetka terapije

Svi pacijenti nakon završetka terapije treba da budu upoznati sa kontrolama i nakon završene terapije naročito sa kontrolama kardiologa i ultrazvuka srca s obzirom da se kardiotskični efekat može ispoljiti i nakon niza godina od završetka hemioterapije, odnosno radioterapije. Za sada ne postoje jasne preporuke, tj. konsenzus između različitih ekspertskih mišljenja za dinamiku praćenja pacijenata nakon završene terapije. Opet je odgovornost na kardiologu, koji će na osnovu individualnih faktora rizika za svakog pojedinačnog pacijenta, procijeniti dinamiku praćenja. ASE/EACVI konsenzus eksperata predlaže jedan ultrazvučni pregled nakon šest mjeseci od završetka terapije antraciklinima ili trastuzumabom [8], dok European Society of Cardiology position statement [5] uključuje praćenje za jednu i pet godina nakon završetka terapije za pacijente koji su na visokim dozama antraciklina ili one koji su za vrijeme terapije razvili disfunkciju lijeve komore. Zbog nedostatka velikih randomizovanih studija ne postoji ni zvanični dokument kojim bi se kliničari vodili. Iako u klasičnim onkološkim preporukama nije uključen ehokardiografski pregled nakon završetka terapije, ASCO preporuke kažu da treba razmotriti jedan ehokardiografski pregled nakon 6-12 mjeseci od završetka terapije kod pojedinaca koji su u većem riziku od pojave srčane insuficijencije. Prema trenutnim spoznajama dugoročni rizik od pojave novonastale srčane disfunkcije nakon onkološke terapije (antraciklini, trastuzumab ili druge vrste HT), kao i rizik za nastanak simptomatske srčane slabosti kod pacijenata sa asimptomatskom srčanom slabošću za sada nije poznat. Neophodne su studije za nova saznanja

i procjenu odnosa korist/cijena skrininga i preventivne terapije, odnosno primjene mjera primarne i sekundarne prevencije.

Zaključak

Kardioonkologija je nova disciplina koja je praktično intersekcija kardiologije i onkologije. Ne-

ophodno je u budućnosti imati kardioonkološki tim sa zadatkom da omogući završetak optimalne terapije za maligne bolesti, a da se pri tome izbjegnu kardiovaskularne komplikacije, što podrazumijeva proaktivno djelovanje ovog tima sa ciljem prevencije nastanka komplikacija, a ne samo reaktivno, u smislu reagovanja kada komplikacije kardiovaskularnog sistema već nastupe.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo koji od autora.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

Literatura

1. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Int Med.* 1979;91(5):710-7.
2. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721-8.
3. de Azambuja E, Ameye L, Diaz M, Vandebossche S, Aftimos P, Bejarano Hernandez S, et al. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2015;51(17):2517-24.
4. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(30):3657-64.
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, 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]. *Kardiologia polska.* 2016;74(11):1193-233.
6. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2017;13(4):270-5.
7. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155-66.
8. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scirrer-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):1063-93.
9. Patane S. Cardiotoxicity: anthracyclines and long term cancer survivors. *International Journal of Cardiology* 2014;176(3):1326-8.
10. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89(9):1287-306.
11. Vincent L, Leedy D, Masri SC, Cheng RK. Cardiovascular Disease and Cancer: Is There Increasing Overlap? *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):47.
12. Schafer M, Oeing CU, Rohm M, Baysal-Temel E, Lehmann LH, Bauer R, et al. Ataxin-10 is part of a cachexokine cocktail triggering cardiac metabolic dysfunction in cancer cachexia. *Mol Metabol* 2016;5(2):67-78.

13. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, et al. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol* 2015;116(3):442–6.
14. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14(1):1–11.
15. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–89.
16. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010;31(1):100–10.
17. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation* 2016;133(11):1104–14.
18. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):420–6.
19. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114(23):2474–81.
20. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2355–62.
21. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ Heart Fail* 2016;9(2):e002843.
22. Calvillo-Arguelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, Billia F, Suntheralingam S, Amir E, et al. Cardioprotective Effect of Statins in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab Therapy. *Can J Cardiol* 2019;35(2):153–9.
23. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37(21):1671–80.
24. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3(1):e000472.
25. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109(22):2749–54.
26. Thavendiranathan P, Rankin K. 3-Dimensional Echocardiography: Moving From Pretty Pictures Toward Patient Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(10):1927–9.
27. Thavendiranathan P, Calvillo-Arguelles O. Breast Cancer Treatment and Diastolic Dysfunction: Should We Worry About Relaxing in Cardio-Oncology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;13(1 Pt 2):211–14.
28. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4(10):1007–18.

Cardio-Oncology – New Challenge in Clinical Practice

Sladjana Popović^{1,2}, Srdjan Popović^{1,2}, Nikolina Dukić^{1,2},
Jelena Vladičić-Mašić¹, Olivera Čančar^{1,2}

¹University Hospital Foca, Center for Internal Medicine, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foca, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

There is a daily increase in the number of patients with malignant diseases, but with the advances in modern oncology research, the number of survivors treated with malignant diseases is becoming larger and larger. The survival rate after completing oncology therapy is increasing on a daily basis, so that malignant diseases belonging to the category of terminal diseases are now referred to as 'chronic illnesses'. In this specific group of patients, the risk from cardiovascular diseases is increasing nowadays. A new challenge for the future cardiologists will certainly pose the treatment of this group of patients. A cardiological approach in oncological patient treatment is an important issue. The cardiologist focuses on risk stratification and prevention of cardiovascular complications in the oncological patient in relation to his or her pre-existing condition, and in relation to the type of specific oncology therapy applied, and on further follow-up during therapy and after its completion. This implies that it is necessary to create cardio-oncology teams in our institutions treating the oncological patients. There is a considerable need for education in a new field, which presents the intersection between two clinical disciplines, i.e. cardiology and oncology, and for special education of cardiologists concerning all types of chemotherapy and their potential cardiotoxic effects. The oncologist, on the other hand, must be trained to recognize any possible early signs and symptoms of cardiac complications concerning the therapy applied and to seek further cardiac care for the patients. The aim of this review article is to assist the doctors treating this group of patients in their daily practice and to highlight the need for a multidisciplinary approach, as well as the creation of a cardio-oncology team for a comprehensive and integrative approach to a cardio-oncological patient.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, cancer, anthracyclines, trastuzumab, chemotherapy, radiotherapy, ultrasound