

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 6 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

#### INICIJALNI PRIJEDLOG

sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr med Marko Musić**

2. Tema istraživanja: «Detektovanje kardiotoksičnosti kod asimptomatskih pacijentkinja sa pozitivnim humanim receptorom epidermalnog faktora rasta – 2 karcinomom dojke tokom i nakon primjene antiHER2 terapije kroz evaluaciju kardijalnih biomarkera i ehokardiografskih promjena u Crnoj Gori»

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Prof. dr Nataša Duborija Kovačević**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
- **Prof. dr Vladimir Todorović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor
- **Doc. dr Mihailo Vukmirović**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član

MEDICINSKI FAKULTET  
Komisija za doktorske studije

Prof. dr Filip Vukmirović



## PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

| OPŠTI PODACI O DOKTORANDU  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Titula, ime i prezime      | dr Marko Musić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fakultet                   | Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Studijski program          | Medicina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Broj indeksa               | 1/17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ime i prezime roditelja    | Davor Musić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Datum i mjesto rođenja     | 29.09.1992.godine, Podgorica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Adresa prebivališta        | Studentksa 6, Podgorica 81000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Telefon                    | 069777802                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| E-mail                     | markomusic9@gmail.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Obrazovanje                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2018-2023. godine: specijalizacija Interne medicine, Medicinski fakultet , Univerzitet u Beogradu.</li> <li>• 2022-2023. godine: Trening program interventne kardiologije IKVB Dedinje</li> <li>• 2022. godine: Trening program ehokardiografije IKVB Dedinje</li> <li>• 2017.godine i dalje: Doktorske studije, Medicinski fakultet, Univerziteta Crne Gore (položeni svi ispiti sa prve godine).</li> <li>• 2011- 2017. godine: Doktor medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore (prosječna osjecna 9.61).</li> <li>• 2007.- 2011.godine: Gimnazija "Slobodan Škerović", Podgorica, Luča A.</li> <li>• 1999.- 2007.godine: Osnovna škola " Maksim Gorki" Podgorica, Diploma Luča A.</li> </ul> |
| Radno iskustvo             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2023.godine - i dalje: specijalista interne medicine, Centar za bolesti srca/Ango sala, KCCG.</li> <li>• 2022.godine-2023.godine: specijalizant interne medicine za angiosalu i ehokardiografiju IKVB Dedinje.</li> <li>• 2018.godine- 2023.godine: specijaliznat interne medicine, Centar za bolesti srca/Ango sala, KCCG.</li> <li>• 2013-2015.godine: Demonstrator u nastavi predmeta Fiziologija, Medicinski faktultet, Univerzitet Crne Gore.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Popis radova               | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| NASLOV PREDLOŽENE TEME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Na službenom jeziku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Detektovanje kardiotoksičnosti kod asimptomatskih pacijentkinja sa pozitivnim humanim receptorom epidermalnog faktora rasta-2 karcinomom dojke tokom i nakon primjene antiHER2 terapije kroz evaluaciju kardijalnih biomarkera i ehokardiografskih promjena u Crnoj Gori |
| Na engleskom jeziku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Detection of cardiotoxicity in asymptomatic patients with positive human epidermal growth factor receptor 2 breast cancer during and after anti-HER2 therapy through evaluation of cardiac biomarkers and echocardiographic changes in Montenegro                        |
| <b>Obrazloženje teme</b><br><br><p>Savremeno shvatanje terapije HER2 pozitivnog karcinoma dojke ističe važnost praćenja kardiotoksičnih efekata antiHER2 terapije. Globalne studije pokazuju visok kardiovaskularni rizik kod ovih pacijentkinja, s incidencijom srčanih komplikacija od 10-20%. Cilj ove doktorske disertacije teži da kroz prospektivno-retrospektivnu studiju sa 90 pacijentkinja analizira uticaj različitih stepena kardiovaskularnog rizika na pojavu i težinu kardiotoksičnosti. Istraživanje se fokusira na detaljno ispitivanje dinamike i obima uticaja antiHER2 terapije na srčane funkcije, primjenjujući napredne dijagnostičke neinvazivne tehnike kao što su ehokardiografija i monitoring srčanih biomarkera. Rezultati će omogućiti razvoj prediktivnih modela za rano prepoznavanje rizičnih pacijentkinja i integraciju kardioprotektivnih mjera u terapijske protokole, potencijalno poboljšavajući kliničke smjernice i osiguravajući balans između onkološke efikasnosti i kardiovaskularne sigurnosti.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                          |



**Pregled istraživanja**

Karcinom dojke predstavlja jedan od najčešćih malignih tumora kod žena širom svijeta. HER2-pozitivan karcinom dojke, koji se karakteriše prekomjernom ekspresijom humanog epidermalnog receptora 2 (HER2), čini oko 15-20% svih slučajeva. Ovaj podtip karcinoma dojke je poznat po svojoj agresivnosti i nepovoljnom prognoznom ishodu. Uvođenje antiHER2 terapije, uključujući lijekove poput trastuzumaba i pertuzumaba, značajno je poboljšalo ukupno preživljavanje i smanjilo rizik od recidiva kod pacijentkinja sa HER2-pozitivnim karcinomom dojke. Međutim, uprkos njihovoj kliničkoj efikasnosti, antiHER2 terapije su povezane sa značajnim kardiovaskularnim nuspojavama, uključujući smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore, kongestivnu srčanu insuficijenciju i različite oblike aritmija. Ovi neželjeni efekti predstavljaju ozbiljan izazov u liječenju pacijentkinja i često ograničavaju upotrebu ovih potencijalno životno spasonosnih lijekova. Kardiotoksičnost povezana sa antiHER2 terapijom postavlja potrebu za sveobuhvatnim praćenjem kardiovaskularnog zdravlja tokom liječenja. Identifikacija pacijentkinja koje su pod povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih komplikacija i primjena kardioprotektivnih strategija mogu značajno doprinijeti optimizaciji liječenja i poboljšanju ishoda.

AntiHER2 terapija je specifičan tretman namijenjen pacijentkinjama sa HER2-pozitivnim karcinomom dojke. HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) je receptor koji, kada je prekomjerno eksprimiran, vodi do agresivnijeg rasta tumora. antiHER2 lijekovi, kao što su trastuzumab i pertuzumab, djeluju tako što se vezuju za HER2 receptore na površini ćelija raka, inhibirajući njihov rast i signalizaciju, čime se usporava ili zaustavlja napredovanje tumora. Trastuzumab je monoklonsko antitijelo koje se vezuje za ekstracelularni domen HER2 receptora, čime blokira signalizaciju HER2 puta i označava ćelije raka za uništavanje putem imunološkog sistema. Standardi liječenja uključuju upotrebu trastuzumaba u kombinaciji sa hemoterapijom u adjuvantnom, neoadjuvantnom i metastatskom okruženju.

Pertuzumab je još jedno monoklonsko antitijelo koje se vezuje za drugačiji epitope HER2 receptora u poređenju sa trastuzumabom, pružajući dodatnu blokadu HER2 signalizacije. Kombinovana terapija sa trastuzumabom i pertuzumabom pokazala je superiorne rezultate u poređenju sa samim trastuzumabom, posebno u metastatskim stadijumima.

Kardiotoksičnost je značajan problem povezan sa antiHER2 terapijom. Različite studije su pokazale da pacijentkinje koje primaju trastuzumab imaju povećan rizik od razvoja srčanih problema, uključujući smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore i kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Studija Seidmana et al. (2002) je pokazala da je oko 4-6% pacijenata koji su primali trastuzumab razvilo srčanu insuficijenciju, dok je meta-analiza od Swaina et al. (2015) utvrdila da je rizik od kardiotoksičnosti značajno veći kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju trastuzumabom i antraciklinima.

Rana procjena kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa HER2-pozitivnim karcinomom dojke je ključna za prevenciju ozbiljnih srčanih komplikacija. Standardne metode procjene uključuju: ehokardiografija: koristi se za procjenu ejekcione frakcije i dijasolne funkcije srca, biomarkeri: Troponini i natriuretski peptidi (BNP, NT-proBNP) su važni biomarkeri za rano otkrivanje srčanog oštećenja i elektrokardiogram može otkriti aritmije i druge srčane abnormalnosti koje se mogu razviti tokom terapije.

Kardioprotektivne strategije su razvijene kako bi se smanjio rizik od kardiotoksičnosti kod pacijenata koji primaju antiHER2 terapiju. Studije su pokazale da lijekovi kao što su ACE inhibitori, beta-blokatori i ARB mogu smanjiti incidenciju srčanih problema. Randomizovana kontrolisana studija od Cardinale et al. (2006) pokazala je da je upotreba enalapрила smanjila incidenciju srčane disfunkcije kod pacijenata koji su primali visokorizične hemoterapije.

Razlike u kardiotoksičnosti između antiHER2 terapije i hormonske terapije su značajne. Studije su pokazale da hormonska terapija ima niži rizik od kardiotoksičnosti u poređenju sa antiHER2 terapijom. Međutim, hormonska terapija može imati druge dugoročne nuspojave, kao što su tromboembolijski događaji i osteoporoza.

**Mehanizam kardiotoksičnosti kod antiHER2 terapije**

Razumjevanje mehanizama kardiotoksičnosti je ključno za razvoj strategija za prevenciju i liječenje ovih neželjenih efekata: inhibicija HER2 signalizacije u srčanom tkivu. HER2 nije samo važan za rast tumora, već ima i ključnu ulogu u normalnom funkcionisanju srca. HER2 receptori su prisutni u srčanom tkivu i učestvuju u signalizaciji koja promovise preživljavanje i rast kardiomiocita. AntiHER2 lijekovi, kao što je trastuzumab, inhibiraju ovu signalizaciju, što može dovesti do smanjenja preživljavanja kardiomiocita i njihove povećane osjetljivosti na stres.



Inhibicija HER2 signalizacije može povećati proizvodnju reaktivnih kiseličnih vrsta (ROS) u kardiomiocitima. Oksidativni stres uzrokovan povećanom produkcijom ROS može oštetiti ćelijske strukture, uključujući lipide, proteine i DNK, što doprinosi ćelijskoj disfunkciji i smrti kardiomiocita. Ovo može dovesti do smanjenja kontraktilne funkcije srca i razvoja srčane insuficijencije. Kardiomiociti imaju visok energetska zahtjev i oslanjaju se na mitohondrije za proizvodnju energije. AntiHER2 terapija može negativno uticati na funkciju mitohondrija, smanjujući njihovu sposobnost da proizvedu ATP, osnovni energetska molekul ćelija. Mitohondrijska disfunkcija može dovesti do smanjenja kontraktilne funkcije kardiomiocita i povećanja njihove osjetljivosti na apoptotičke signale. Povećan oksidativni stres i mitohondrijalna disfunkcija mogu aktivirati apoptotske puteve u kardiomiocitima. Apoptoza, ili programirana ćelijska smrt, može doprinijeti smanjenju broja funkcionalnih kardiomiocita, što vodi ka smanjenju srčane funkcije. Studije su pokazale povećane nivoe apoptotskih markera kod pacijenata koji su primali antiHER2 terapiju, što sugerise direktnu ulogu ovog mehanizma u kardiotoksičnosti. AntiHER2 terapija može izazvati disfunkciju endotela, sloja ćelija koji oblaže krvne sudove. Endotelna disfunkcija može dovesti do smanjenja sinteze azot-oksida (NO), važnog molekula za vazodilataciju i protok krvi. Smanjena dostupnost NO može doprinijeti povećanju vaskularnog otpora i smanjenju perfuzije srčanog mišića, što dodatno pogoršava srčanu funkciju. Kardiotoksičnost može biti djelimično posredovana upalnim odgovorom. AntiHER2 terapija može izazvati upalu u srčanom tkivu, što dodatno doprinosi oštećenju kardiomiocita. Povećani nivoi upalnih citokina, kao što su TNF- $\alpha$  i IL-6, su detektovani kod pacijenata na antiHER2 terapiji, što ukazuje na ulogu upale u razvoju kardiotoksičnosti.

## Cilj i hipoteze

### Ciljevi:

1. Istražiti uticaj antiHER2 terapije na srčane funkcije kroz napredne dijagnostičke tehnike.
2. Analizirati kardiovaskularne rizike, ejectionu frakciju, srčane aritmije i biomarkere.
3. Razviti prediktivni model za kardiotoksičnost.
4. Evaluirati kardioprotektivne strategije u minimizaciji neželjenih efekata antiHER2 terapije.

### Hipoteza:

- H1. AntiHER2 terapija kod pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke i visokim kardiovaskularnim rizikom povezana je sa većom incidencom kardiovaskularnih neželjenih događaja.
- H2. AntiHER2 terapija izaziva veću kardiotoksičnost od hormonske terapije kod pacijentkinja sa hormonski zavisnim karcinomom.
- H3. Adherencija protokolu nadzora srčane funkcije kod pacijentkinja koje primaju antiHER2 terapiju može smanjiti učestalost ozbiljnih kardiovaskularnih događaja

**Materijali, metode i plan istraživanja**

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivno-retrospektivna kohortna studija koja će se sprovoditi u Institutu za onkologiju i Centru za kardiologiju Kliničkog centra Crne Gore, u periodu od 01.09.2024. do 01.10.2026. Studija će obuhvatiti pacijentkinje sa histopatološki potvrđenim karcinomom dojke stadijuma I-IV (prema TNM klasifikaciji), sa HER-2 pozitivnim statusom. Uzorak će uključivati 90 pacijentkinja koje zadovoljavaju uključujuće i isključujuće kriterijume, uključujući one koje su završile tretman antiHER2 prije godinu dana, kao i pacijentkinje sa nedavno dijagnostikovanim HER2 pozitivnim karcinomom dojke, kojima je indicirana antiHER2 terapija. Praćenje će obuhvatati period prije terapije, početak terapije, sredinu terapijskog ciklusa, i period nakon završene terapije. Kontrolna grupa će obuhvatati 30 pacijentkinja sa hormonski zavisnim karcinomom dojke.

Pregledom pacijentkinja, kao i analizom njihovih pridruženih bolesti odnosno zdravstvenog genetskog opterećenja, koje predstavljaju faktore kardiovaskularnog rizika: hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes mellitus, pušenje, pozitivna porodična anamneza za ishemijsku bolest srca (rana pojava ishemijskih događaja kod muškaraca mlađih od 55 godina i žena mlađih od 65 godina u porodici), ispitanice će biti kategorisane u dvije grupe u zavisnosti od broja faktora rizika koje posjeduju:

1. **Nisko-srednje rizična grupa:** U ovu grupu spadaju pacijentkinje koje imaju dva ili manje kardiovaskularnih faktora rizika.
2. **Srednje-visokorizične grupe:** Uključuje pacijentkinje sa više od dva faktora rizika.

Navedena stratifikacija omogućava ciljanu analizu efekata antiHER2 terapije u skladu sa stepenom kardiovaskularnog rizika. Uzorak će biti formiran tako da se unutar svake od navedenih grupa nalazi jednak broj pacijentkinja, sa istom prosječnom starošću.

U istraživanju su izabrane varijable radi određivanja adekvatnih podataka i korelacija, koje su određene parametrima za praćenje kardiotoksičnosti antiHER2 terapije:

- Godine života
- Antropometrijski parametri (tjelesna masa (TM), tjelesna visina (TV), indeks tjelesne mase (ITM))
- Anamneza (klasifikacija subjektivnih tegoba pacijentkinja kroz New York Heart Association (NYHA) klasifikaciju srčane slabosti i angine pectoris kroz Canadian cardiovascular society (CCS).
- Pregled (uočavanje znakova srčane slabosti, kroz inspekciju, palpaciju, perkusiju i auskultaciju)
- Mjerenje krvnog pritiska sfigmomanometrom po metodi Riva-Rocci
- EKG (elektrokardiogram (standardno 12-kanalni EKG radi detekcije srčanih aritmija ili problema u sprovođenju impulsa))
- Laboratorijske analize: enzimi miokardne nekroze: high sensitive troponin T (hsTnT) i high sensitive troponin I (hsTnI), kao i kreatin kinaza MB (CK-MB), srčani biomarkeri: brain natriuretic peptide (BNP, NT-ProBNP), parametri upale: C-reaktivni protein (CRP), enzimi: laktat dehidrogenaza (LDH).
- Ultrazvuk srca (Ehokardiogram): Ejekciona frakcija (EF) po Simsonu ili Biplane metodi, Dijastolna disfunkcija, veličine srčanih komora, debljina zidova, regionalna funkcija zida, pritisak u plućnoj arteriji.

Uzorak za istraživanje definisan je prema slijedećim kriterijumima:

**Kriterijumi za uključivanje u studiju:**

1. Žene starije od 18 godina
2. PH verifikovan HER2 karcinom dojke u stadijumu I-IV
3. Nedavno dijagnostikovan HER2 pozitivan karcinom dojke, prije početka terapije, kako bi se izučio početni uticaj antiHER2 terapije
4. Ne duži period od 3 mjeseca od dijagnostike do početka tretmana bolesti
5. Pacijenti koje će se liječiti antiHER2 terapijom i antiHER2 terapijom sa neoadjuvantnom terapijom.
6. Očuvana ejekciona frakcija EF preko 50%
7. Normalne vrijednosti kardijalnih biomarkera srčane funkcije (kao što su hsTnI i BNP) pre početka terapije?
8. Potpisani pristanak



**Kriterijumi za isključivanje iz studije:**

1. Isključenje pacijenata koji su u prethodnih mjesec dana koristili lijekove koji mogu uticati na QT interval, da se smanji rizik od srčanih aritmija.
2. Isključenje pacijenata sa teškim renalnim ili hepatskim insuficijencijama, budući da ovi uslovi mogu uticati na metabolizam lijekova i potencijalno povećati rizik od kardiotoksičnosti.
3. Nekontrolisane srčane aritmije (VT/VF)
4. Prisustvo akutnih ili hroničnih srčanih bolesti
5. Prisustvo teških valvularnih srčanih mana
6. Razvoj drugih malignih bolesti koje bi mogle uticati na tretman ili ishod.
7. Nepridržavanje propisanog režima liječenja ili redovnog praćenja koje je neophodno za studiju.
8. Pojava ozbiljnih neželjenih efekata koji zahtijevaju prekid antiHER2 terapije.
9. Nepotpisivanje informisanog pristanka.
10. Trudnice ili dojilje, zbog potencijalnih rizika za fetus ili novorođenče.

Uzorak je pažljivo odabran kako bi se omogućila reprezentativna procjena izolovane toksičnosti antiHER2 terapije kod pacijentkinja sa ili bez kardiovaskularnog rizika, pri čemu su eliminisani potencijalni efekti drugih toksičnih dejstava.

Po definisanim kriterijumima i varijablama, pacijentkinje uključene u studiju biće anterogradno i retrogradno ispitane. Po uzoru na smjernice Japanskog društva onkokardiologa, pacijentkinje će biti pregledane i ispitane prije početka terapije, nakon početka, na sredini i na kraju terapije antiHER2.

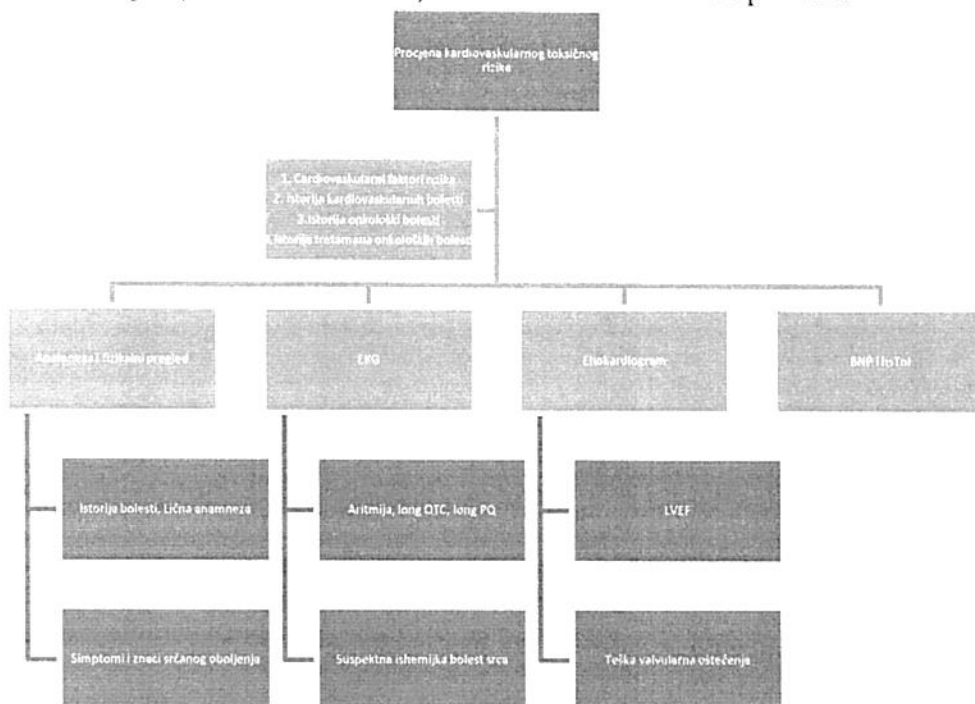
Pred započinjanje terapije anamnestički pacijentkinje će biti detaljno ispitane usko vezano za kardiovaskularni sistem i kvantifikovane sa CCS i NYHA klasifikacijom, kao i prisustva kardiovaskularnih rizika, statusa menopauze i kada je nastupila. Na ovom nivou pacijentkinje će biti svrstane u dvije grupe prethodno navedene. Prilikom pregleda, određić se antropometrijski parametri, kao i status kardiovaskularnog sistema u vidu auskultacije srca i pluća, mjerenje krvnog pritiska, inspekcija i palpacija abdomena i donjih ekstremiteta za višak slobodne tečnosti i palpacija. Osnovni 12 kanalni elektrokardiogram (EKG) će biti urađeni radi upoređivanja daljih promjena u sprovodnom sistemu pacijentkinja tokom i nakon terapije, sa posebnim osvrtom na trajanje PQ intervala, širine QRS kompleksa kao i produženje QTc intervala, potencijalno ishemijskih promjena u vidu negativiteta T talasa ili ST segmenta. Ehokardiogramom ustanoviti morfološke i funkcionalne promjene na srcu u vidu ejeckione frakcije (po Simsonu ili Biplane metodi) kao i procijene dijasolne disfunkcije (E/A ratio i vrijeme deceleracije) i valvularnih lezija.

Na početku liječenja, u roku od tri mjeseca od prvog ciklusa terapije, pacijentkinje će na kontrolnom ambulantnom pregledu biti ispitane sa fokusom na subjektivne tegobe (postojanje gušenja, bola u grudima, lakog zamaranja (NYHA klasifikacija) oticanja donjih ekstremiteta, stomaka, slabosti, paroksizmalne noćne dispneje) kao i fizikalnim pregledom kardiovaskularnog sistema (auskultacija srca i pluća, mjerenje krvnog pritiska, inspekcija i palpacija abdomena i donjih ekstremiteta za višak slobodne tečnosti i palpacija.). Urađeni EKG će biti upoređen sa primarnim EKG gdje će se kvantitativno mjeriti razlika u milisekundama (ms) za PQ interval, širina QRS kompleksa kao i QTc interval. Ehokardiogram prema već navedenim metodama će se pratiti da li postoji sistolne ili dijasolne disfunkcije. Finalno laboratorijski parametri koji će biti analizirani su hsTnI, NT-ProBNP, LDH, CK-MB, CRP.

|                                     |               | Prije terapije | 3M od prvog ciklusa | 6M posle terapije |
|-------------------------------------|---------------|----------------|---------------------|-------------------|
| <b>Niski do srednji rizik</b>       | EKG/TA        | ✓              | ✓                   | ✓                 |
|                                     | Ehokardiogram | ✓              | ✓                   | ✓                 |
|                                     | Troponin/BNP  |                | ✓✓                  | ✓✓                |
| <b>Visoki do veoma visoki rizik</b> | EKG/TA        | ✓              | ✓                   | ✓                 |
|                                     | Ehokardiogram | ✓              | ✓                   | ✓                 |
|                                     | Troponin/BNP  | ✓✓             | ✓✓                  | ✓✓                |

Finalni pregled biće odrađen do šest mjeseci nakon posljednjeg ciklusa. Tom prilikom će se konačno uporediti i zaključiti dobijeni podaci sa prethodnima, vezano za anamnestičke podatke, parametre pregleda, EKG promjene, ehokardiografske promjene i laboratorijske parametre.

Završna faza ispitivanja podrazumjeva integrativnu obradu prikupljenih podataka, sa svih pregleda tokom praćenja pacijentkinja. Planirano je korišćenje parametara deskriptivne statistike, statističkih korelacija i drugih osnovnih testova i procjene statističke značajnosti na minimalnom nivou  $p < 0.05$ .



### Očekivani naučni doprinos

Razvoj protokola za AntiHER2 terapiju u Crnoj Gori, uključujući kardioprotektivne strategije, unapređuje onkološku i kardiološku brigu. Istraživanje pruža uvid u kardiotoksičnost i efikasnost kardioprotektivnih terapija, razvijajući prediktivne modele za rano prepoznavanje rizika. Rezultati će informisati reviziju kliničkih smjernica i podsticati dalja istraživanja, promovisući holistički pristup u liječenju.

### Spisak objavljenih radova kandidata

N/A

### Popis literature

Spisak literature koja je činila polaznu bazu pri koncipiranju teme i sadržaja doktorske disertacije:

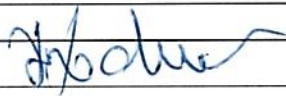
1. Yano S. Onco-cardiology Guideline—Trends in Japan. *Jpn J Cancer Chemother.* 2023 Sep;50(9):943-949.
2. Efthymiadis A, Teoh M. Anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity in breast cancer patients: analysis of real-world data from a UK cancer centre. *Clin Med (Lond).* 2020;20(2):s20. doi:10.7861/clinmed.20-2-s20.
3. Zhang L, Wang Y, Meng W, Zhao W, Tong Z. Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer. *Sci Rep.* 2022;12:14312. doi:10.1038/s41598-022-18342-1.
4. Sendur MAN, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(8):1015-1024. doi:10.1185/03007995.2013.807232.



5. Ades F, Zardavas D, Pinto AC, Criscitiello C, Aftimos P, de Azambuja E. Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer. *Breast*. 2014;23(4):317-328. doi:10.1016/j.breast.2014.04.002.
6. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3):237-250. doi:10.1007/s10549-019-05303-y.
7. Conduit C, de Boer RH, Lok S, Gibbs P, Malik L, Loh Z, et al. Real-world impact of anti-HER2 therapy-related cardiotoxicity in patients with advanced HER2-positive breast cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2020. doi:10.1111/ajco.13381.
8. Conduit C, de Boer RH, Lok S, Gibbs P, Malik L, Loh Z, et al. Real-world impact of anti-HER2 therapy-related cardiotoxicity in patients with advanced HER2-positive breast cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2020;16(5):e13381. doi:10.1111/ajco.13381.
9. Piñero-Lamas B, López-Cheda A, Cao R, Ramos-Alonso L, González-Barbeito G, Barbeito-Caamaño C, Bouzas-Mosquera A. A cardiotoxicity dataset for breast cancer patients. *Sci Data*. 2023;10:527. doi:10.1038/s41597-023-02419-1.
10. Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO Open*. 2016;1:e000073. doi:10.1136/esmoopen-2016-000073.
11. L Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361.
12. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-939.
13. Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT, et al. Cardio-oncology: role of echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;57(1):10-18.
14. Thavendiranathan P, Negishi T, Somers E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392-401.
15. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, et al. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: a 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(3):70-74.
16. Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, et al. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol*. 2017;174(21):3727-3748.
17. Nowsheen S, Aziz K, Park JY, et al. Trastuzumab in female breast cancer patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e008637. doi:10.1161/JAHA.118.008637.
18. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFEHEaRt study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):595-603. doi:10.1007/s10549-019-05188-8.
19. Bergamini C, Dolci G, Rossi A, et al. Left atrial volume in patients with HER2-positive breast cancer: one step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity. *Clin Cardiol*. 2018;41(3):349-353. doi:10.1002/clc.22888.
20. Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer: a cohort study. *Oncologist*. 2013;18(7):795-801. doi:10.1634/theoncologist.2013-0138.
21. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol*. 2012;23(4):897-902. doi:10.1093/annonc/mdr349.
22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
23. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-1983. doi:10.1002/ejhf.2017.
24. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400.

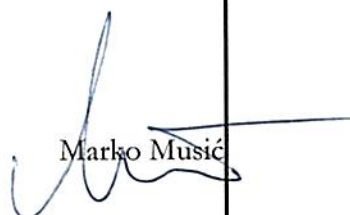
**SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM**

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

|              |                            |                                                                                     |
|--------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Prvi mentor  | prof dr Vladimir Todorović |  |
| Drugi mentor |                            |                                                                                     |
| Doktorand    | dr Marko Musić             |                                                                                     |

**IZJAVA**

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorica,  
23.05.2024.  
Marko Musić