

Position paper of the European Society of Cardiology on antitumour therapy and its cardiovascular toxicity

Odborné stanovisko Európskej kardiologickej spoločnosti k protinádorovej liečbe a jej kardiovaskulárnej toxicite

Murín J¹, Mladosičová B², Špánik S³

¹I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Profesor Zamorano, profesor Lancellotti so spolupracovníkmi prezentovali v septembrovom čísle 2016 Eur Heart Journal „odborné stanovisko“ – Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity, ktoré vzniklo na pôde Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) (1). V tomto stanovisku ide najmä o hľadanie ciest k rizikovej stratifikácii chorých s onkologickým ochorením z kardiologického hľadiska. Už od 60. rokov minulého storočia je známe, že kardiotoxická protinádorová liečba môže vo finálnom účinku anulovať úspech protinádorovej liečby. K najzávažnejším kardiovaskulárnym (KV) komplikáciám patrí antracyklínová kardiomyopatia. Klinickým problémom je najmä jej neskorá forma, ktorá sa vyskytuje po asymptomatickej latentnej perióde s odstupom viac ako jeden rok po ukončení liečby (s mediánom sedem rokov po liečbe). Postupne sa zistilo, že viaceré protinádorové lieky majú určitý kardiotoxický potenciál. Známe je, že srdce a cievy poškodzuje aj rádioterapia na hrudník, krk a mozog (najmä po použití vysokých celkových dávok a po starších ožarovacích technikách).

Počet onkologických pacientov vo vyspelých krajinách narastá, neustále pribúdajú nové liečebné modalita s nepriaznivými kardiologickými aj vaskulárnymi účinkami. Srdce a cievy môžu byť poškodené aj v dôsledku samotného onkologického ochorenia a tiež v dôsledku nádorov srdca. V bežnej klinickej praxi sa čoraz častejšie kardiológovia, angiológovia, internisti, onkológovia, hematológovia, rádiológovia, pediatri a iní špecialisti a tiež praktickí lekári stretávajú s pacientmi s duálnou onkologickou aj kardiologickou diagnózou a sú postavení pred zložitú medziodborovú problematiku,

týkajúcu sa predovšetkým prevencie, diagnostiky a včasnej terapie poškodenia srdca a ciev tak, aby bola zachovaná efektívnosť protinádorovej liečby. Na viacerých renomovaných zahraničných pracoviskách vznikajú „kardio-onkologické“ jednotky, pribúdajú nové odporúčania pre sledovanie týchto pacientov, počty publikácií z oblasti kardioonkológie dramaticky narastajú. Mnohé domáce aj zahraničné onkologické aj kardiologické spoločnosti zaraďujú tieto témy do programov svetových kongresov, konferencií, workshopov, webinarov. Na špičkových zahraničných pracoviskách vznikajú viaceré iniciatívy na postupné kreovanie pododboru (subšpecializácie) „kardio-onkológia“ či „onko-kardiológia“. Tejto novej disciplíne venujú pozornosť viaceré mienkotvorné kardiologické európske aj americké spoločnosti. V rámci EKS (Asociácie pre zlyhávanie srdca) už v roku 2011 pripravili profesor Eschenhagen so spolupracovníkmi dokument Position statement publikovaný v Eur J Heart Fail s názvom „Cardiovascular side effects of cancer therapies“, ktorý obsahoval stručný prehľad poznatkov o kardiotoxicite a návrhy pre manažment pacientov liečených potenciálne kardiotoxickou protinádorovou liečbou (2). Detailnejšie sme sa im venovali v monografii Kardioonkológia z roku 2014 (3). Významným prínosom pre kardiologickú prax bola nedávno aj iniciatíva Európskej asociácie pre kardiovaskulárne zobrazovacie vyšetrenia (EACVI) a Americkej spoločnosti pre echokardiografiu (ASE), ktorá v roku 2014 zverejnila spoločné stanovisko expertov (pod vedením profesora Planu) s názvom „Konsenzus expertov pre multimodálne zobrazovacie hodnotenie dospelých pacientov počas a po skončení protinádorovej liečby“ (4). V príprave

Z ¹I. internej kliniky LFUK a UN Bratislava, ²Oddelenia klinickej patofyziológie, LFUK, Bratislava a ³Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 14. februára 2017; prijaté dňa 7. marca 2017

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@sm.unb.sk

odporúčaní pre objasňovanie a sledovanie kardiotoxicity sú iniciatívne aj onkologické spoločnosti. Napríklad v decembri roku 2016 boli v J Clin Oncol publikované aj odporúčania American Society of Clinical Oncology (ASCO), ktoré sa týkajú prevencie a monitorovania kardiálnej dysfunkcie u onkologických pacientov (5).

História systémovej protinádorovej liečby sa datuje od 50. rokov minulého storočia. Prelomom bolo uvedenie alkylacných látok, antracyklínov, platinových derivátov a antimetabolitov do klinickej praxe. Zmenili históriu inkurabilných nádorov na nádory potenciálne vyliečiteľné (leukémie, lymfómy, germinatívne tumory), alebo liečiteľné s výrazným predĺžením celkového prežívania (karcinómy prsníka, kolorekta, ovárií). Príchodom taxánov v poslednej dekáde 20. storočia sa ďalej zlepšili výsledky liečby. Nasledovala éra „cielenej (targetovej, biologickej)“ liečby, ktorá znova priniesla prelomové výsledky liečby nevyliečiteľných nádorových ochorení. Príkladom je monoklonová protilátka imatinib (v liečbe chronickej myelocytovovej leukémie, gastrointestinálneho stromálneho tumoru), rituximab (v terapii niektorých malígnych lymfómov). Početná skupina TKI (inhibítory tyrozínkináz) zmenila veľmi krátko prežívanie pacientov s metastatickým obličkovým karcinómom na chronické ochorenie s niekoľkoročným celkovým prežívaním. Ide predovšetkým o sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib. Anti-HER2 protilátky (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab) zlepšili celkové prežívanie pacientiek s HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka. Výrazné zlepšenie pre pacientov s metastatickým malígnym melanómom (bez účinnej liečby s mimoriadne krátkym celkovým prežívaním) priniesla cieľná liečba BRAF inhibítormi (vemurafenib, dabrafenib), MEK inhibítormi (trametinib), ich kombináciou, prípadne ich kombináciou s imunoterapiou. V súčasnosti sa pozornosť sústreďuje na protinádorovú imunoterapiu. Monoklonové anti-PD-1 protilátky (nivolumab, pembrolizumab), monoklonová anti-CTLA-4 protilátka (ipilimumab), anti-PD-L1 monoklonová protilátka (atezolizumab) sa už stali súčasťou štandardnej liečby malígneho melanómu, nemalobunkového pľúcneho karcinómu, nádorov hlavy a krku a pravdepodobne sa v blízkej budúcnosti stanú súčasťou liečby ďalších nádorových ochorení.

Incidencia väčšiny nádorových ochorení v SR má stúpajúcu tendenciu. Patríme medzi krajiny s najvyššou incidenciou kolorektálneho karcinómu, karcinómu pankreasu a obličky. Podľa výsledkov liečby nádorov sa zaraďujeme na posledné miesta medzi krajinami EÚ aj OECD. **Systémová liečba nádorových ochorení patrí medzi najdynamickejšie sa vyvíjajúcu liečbu** v segmente farmakoterapie. Zlepšujú sa výsledky, i keď to neznamená automaticky vyliečenie. Výrazná proporcia pacientov dlhodobo prežíva s chorobou na liečbe. Mnohé nádorové diagnózy sa stávajú chronickými ochoreniami. Zvyšuje sa aj podiel pacientov, ktorí s metastatickým nádorovým ochorením prežívajú päť a viac rokov. A nezanedbateľná časť pacientov sa môže aj vyliečiť.

V predkladanom dokumente EKS (1) bolo **definovaných 9 kategórií KV komplikácií navodených protinádorovou liečbou**: ľavokomorová dysfunkcia/zlyhávanie srdca, ischemická choroba srdca vrátane akútneho koronárneho syndrómu, arytmie, artériová hypertenzia, periférne artériové ochorenie/cievna mozgová príhoda, chlopňové chyby, pľúcna hypertenzia, poškodenie perikardu a tromboembolicke príhody.

a) O **kardiálnej dysfunkcii a zlyhávaní srdca** pribúda stále viac nových informácií, a to najmä v súvislosti s antracyklínovými (ANTR) cytostatikami – doxorubicínom, daunorubicínom, idarubicínom, epirubicínom, mitoxantrónom a zriedkavo aj po lipozomálnych formách antracyklínov. Pred niekoľkými rokmi sa považovala za kardiotoxickú kumulatívna dávka doxorubicínu (alebo iného antracyklínu v ekvivalentnej dávke) 400 mg/m². Podľa najnovších odporúčaní ASCO z roku 2016 sa za rizikovú považuje dávka vyššia ako 250 – 300 mg/m² (5). Neskorá forma ANTR kardiotoxicity sa môže prejavíť po latentnej perióde jeden a viac rokov po ukončení liečby, môže mať progresívny ireverzibilný charakter a neraz (najmä ak sa nerozpozna včas v prvých mesiacoch po ukončení liečby) predstavuje terapeutický problém. Problémom je aj myokardiálna dysfunkcia a zlyhávanie srdca po ďalších chemoterapeutikách (cyklofosfamide vo vysokých dávkach, docetaxele a zriedkavo aj cisplatine) a po cieľnej liečbe nádorov – monoklonovými protilátkami (trastuzumabe, bevacizumabe a pertuzumabe), TK inhibítormi (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, dasatinibe a ďalších). Po cieľnej liečbe máva u väčšiny pacientov kardiálna dysfunkcia prechodný charakter. (Reverzibilita sa zistila u približne 80 % pacientov po liečbe trastuzumabom). Z proteazómových inhibítory predstavuje riziko carfilzomib a menej často bortezomib. Riziko kardiálnej dysfunkcie je vyššie u žien, ak je pacient liečený vo veku < 18 rokov a > 65 rokov pri podávaní antracyklínov, u pacientov liečených vyššou kumulatívnou dávkou ANTR, konkomitantným podávaním inej chemoterapie (napríklad cyklofosfamidu, docetaxelu), cieľnej liečby a imunoterapie, konkomitantnou alebo predchádzajúcou rádioterapiou zasahujúcou oblasť srdca a u pacientov s preexistujúcimi KV ochoreniami. **Pri objasňovaní kardiotoxicity u onkologických pacientov je potrebné zohľadňovať aj interindividuálnu variabilitu v odpovedi na liečbu – najmä KV rizikové faktory** (najmä hypertenziu, obezitu, dyslipidémiu, diabetes, fajčenie) a možné genetické determinanty, prispievajúce ku KV komplikáciám. Riziko ANTR kardiálnej dysfunkcie a zlyhávania srdca narastá s časovým odstupom po ukončení liečby. Pri vzniku kardiálnej dysfunkcie a zlyhávania srdca sa uplatňuje priamy toxický účinok cytostatík so zánikom myocytov a tiež poškodenie iných buniek v srdci (napríklad fibroblastov, endotelových buniek), objemové preťaženie (infúzie, napríklad pri cisplatine), tlakové preťaženie pri

- hypertenzii, ischemia (navodená vazospazmom alebo tromboembóliou), preexistujúce KV poškodenie a ďalšie vplyvy spôsobené aj samotným onkologickým ochorením.
- b) Riziko **angíny pectoris a akútneho koronárneho syndrómu** (AKS) bolo zistené v súvislosti s podávaním klasických chemoterapeutík, najmä 5-fluorouracilu, kapecitabínu, cisplatiny, s podávaním monoklonovej protilátky bevacizumabu, tyrozínkinázových (TK) inhibítorov – sunitinibu, sorafenibu. K patomechanizmom patrí predovšetkým poškodenie endotelu, prokoagulačný stav a arteriálna trombóza. (AKS súvisí aj s aplikáciou rádioterapie, ktorá zasahuje oblasť srdca).
 - c) **Artériová hypertenzia** vyvolaná protinádorovou liečbou súvisí najmä s regorafenibom, axitinibom, bevacizumabom, sorafenibom, sunitinibom a ďalšími TK inhibítormi. Môže sa vyskytovať prechodne, a to od začiatku liečby až do jedného roka po začatí liečby. Závažná hypertenzia sa zisťuje u 2 – 20 % pacientov liečených látkami blokujúcimi VEGF signalizáciu. Tieto farmaká indukujú buď hypertenziu „de novo“, alebo destabilizujú preexistujúcu hypertenziu, ktorá bola dobre kontrolovaná liečbou. V prípade sunitinibom indukovanej hypertenzie je výskyt a stupeň hypertenzie známkou protinádorovej efektivity liečby.
 - d) **Plúcna hypertenzia** (PAH) je vzácnou, avšak závažnou komplikáciou systémovej liečby nádorov. Zisťuje sa približne u 1/10 pacientov liečených TK inhibítormi dasatinibom, a to v čase 8 – 40 mesiacov po expozícii tomuto lieku. Po liečbe sa klinický stav upravuje, avšak normalizácia zvýšeného tlaku v a. pulmonalis sa nedosiahne takmer u polovice pacientov. K rizikovým faktorom dasatinibom indukovanej PAH patria napríklad trvanie chronickej myeloidnej leukémie, preexistujúce KV aj autoimúnne ochorenia. Asociovaná je aj s liečbou busulfánom, proteazómovými inhibítormi – carfilzomibom a bortezomibom a s podávaním interferónu alfa. K pľúcnej hypertenzii môže prispievať aj cyklofosfamid a iné alkylačné látky, a to venooklúziou.
 - e) **Poruchy rytmu** nie sú u onkologických pacientov vzácne. Okrem iných príčin (komorbidít, porúch vnútorného prostredia a ďalších vplyvov) ich môže vyvolávať podľa uvedeného dokumentu EKS približne 30 farmák používaných v systémovej liečbe nádorov.

Cieľom kooperácie kardiológov a onkológov je ešte pred začatím potenciálne kardiotoxikkej protinádorovej liečby odhaliť KV riziko súvisiace s pacientom aj jeho plánovanou liečbou. Potrebne je spolu hľadať účinnú, ale i KV šetrnú chemoterapiu, kontrolovať pri tejto liečbe KV stav chorého, začať prevenciu či liečbu KV poškodenia chorého. Je to výhodné pre chorých, ale náročné pre odborníkov, keďže počty onkologických pacientov s kardiologickými problémami sa v rutinej praxi zvyšujú a moderná protinádorová liečba prekvapuje

neočakávanou kardiotoxicitou. Pribúdajú aj nové informácie o rozličných definíciách kardiotoxicity, dynamicky sa vyvíjajú diagnostické možnosti na monitorovanie kardiotoxicity. Viaceré odporúčania pre prevenciu a včasnú terapeutickú intervenciu u rizikových pacientov sú nejednoznačné, keďže stále neexistuje dostatok informácií z dlhodobých klinických štúdií. **Kardiológ-konziliár pre onkologicky chorých musí poznať jednotlivé typy KV poškodenia (reverzibilné a ireverzibilné), zhodnotiť preexistujúci stav KV systému a KV riziko tejto liečby.** Má zvoliť správnu diagnostickú metódu na včasné odhalenie potenciálne progredujúcej kardiotoxicity počas liečby (napríklad asymptomatickej dysfunkcie ľavej komory, ischemie, perikardiálneho výpotku, nekontrolovanej hypertenzie a ďalších komplikácií) a čo najskôr má terapeuticky zasiahnuť. **Najväčší úspech v prevencii ireverzibilného poškodenia srdca sa dosiahne pri včasnom začatí liečby ešte v subklinických štádiách kardiotoxicity.** Kardiologická liečba asymptomatických pacientov, začatá v prvých mesiacoch po ukončení protinádorovej liečby, prináša najlepšie výsledky. Pri diagnostike stavu KV ochorenia využívame obvyklé klinické vyšetrenie, EKG vyšetrenie (niekedy aj ergometriu či Holterovské EKG) a u pacientov s potenciálne kardiotoxickou terapiou aj echokardiografiu a často aj kardiomarkery (najmä vysokosenzitívne troponíny, BNP, NTproBNP). Najvyššiu diagnostickú senzitivitu majú niektoré novšie echokardiografické modalities. Monitorovanie biomarkerov pred a počas antracyklínovej liečby ponúka informáciu o potrebe preventívnej liečby KV ochorenia (obvykle srdcového zlyhávania) či o potrebe jej intenzifikácie. Poznanie ich hodnôt môže byť užitočné aj pri identifikácii pacientov so zvýšeným rizikom neskorej kardiálnej dysfunkcie. Úloha kardiálnych biomarkerov v detekcii kardiotoxicity cieľenej (targetovej) liečby je zatiaľ nejasná.

Úlohou kardiológa je včas iniciovať medikamentóznou liečbu, ktorá by dokázala zabrániť progresívnemu a ireverzibilnému KV poškodeniu. V tomto kontexte sa ako perspektívne ukazujú lieky inhibítory RAAS, betablokátory a statíny. Renomovaní experti v oblasti kardiotoxicity čoraz častejšie upozorňujú aj na benefity primeranej fyzickej záťaže počas liečby aj po jej ukončení. Po ukončení liečby je potrebné venovať pozornosť predovšetkým pacientom s KV symptomatológiou a tiež rizikovým pacientom (liečeným s vyššími antracyklínovými kumulatívnymi dávkami nad 250 – 300 mg/m² doxorubicínu alebo iného antracyklínu v ekvivalentnej dávke a celkovými dávkami rádioterapie nad 30 Gy), pacientom s KV rizikovými faktormi (obezitou, hypertenziou, diabetes mellitus, hyperlipidémiou, fajčiarom) a s kombinovanou liečbou viacerými modalitami (a to aj v prípadoch, ak boli liečení nižšími kumulatívnymi dávkami antracyklínov a nižšími celkovými dávkami rádioterapie). Osobitne dôslednú pozornosť je potrebné venovať kardiotoxicite pacientov starších ako 65 rokov, onkologickým pacientom liečeným v detskom veku, ako aj tehotným ženám (ktoré boli liečené počas gravidity alebo plánujú otehotnieť po liečbe nádorového ochorenia).

Keďže sme sa v ostatných rokoch problematikou KV toxicity onkologickej liečby zapodievali, dovoľujeme si náš stručný komentár k tejto problematike. U nás na Slovensku je na prvom mieste príčin mortality stále KV ochorenie, najmä pri ischemickej chorobe srdca, ale hneď po KV ochoreniach nasleduje mortalita na onkologické ochorenie. Snažíme sa mnoho rokov o redukciu morbiditu/mortality KV ochorení, a to lepšou liečbou KV rizikových faktorov, lepšou sekundárnou KV prevenciou po akútnom koronárnom ochorení, ale aj zlepšením liečby iných akútnych i chronických KV ochorení. Tiež asi dekádu edukujeme našu populáciu, a najmä mladých, o KV prevencii v projekte MOST Slovenskej kardiologickej spoločnosti (6, 7).

Hlavný prínos a novinky, ktoré prináša „position paper“ vypracovaný v rámci EKS, si dovoľujeme zhrnúť takto:

- Zjednodušená, logicky členená štruktúra dokumentu do piatich hlavných kapitol
- Nové vedomosti v oblasti zlyhávania srdca navodeného cieľovou liečbou
- Nové poznatky týkajúce sa arytmií a vaskulárnych komplikácií indukovaných monoklonovými protilátkami, tyrozínkinázovými a proteazómovými inhibítormi
- Aktualizácia rizikových faktorov rôznych KV komplikácií
- Navrhované diagnostické metódy pre detekciu kardiotoxicity (s diagnostickými kritériami, výhodami aj limitáciami)

Sme presvedčení, že tento „position paper“ je dobrým návodom pre lepšiu orientáciu v kardioonkológii či onko-kardiológii.

Literatúra

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. Authors/ Task Force Members.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 Sep 21;37(36):2768-2801.
2. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1-10.
3. Mladosičová B a kol. Kardioonkologie. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2014:208. ISBN 978-80-247-4838-2
4. 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 Sep;27(9):911-939.
5. 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 Guidelines. *J Oncol Pract*. 2016 Dec 6;JOP2016018770.
6. Kamenský G, Radimská L, Murín J. Národný program prevencie ochorení srdca a ciev 2013. Kampaň MOST 2012 a Jarné dni srdca 2013. AEPress, s.r.o. Bratislava 2013;123. ISBN 978-80-88880-99-8.
7. Kamenský G, Radimská L, Murín J. Mesiac o srdcových témach. MOST 2013. Bratislava: AEPress, s.r.o.; 2013;123. ISBN 978-80-89678-05-1.