

Comment on 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology

Komentár k ESC 2022 Odporúčaniam v kardio-onkológii

Slanina M

Kardiocentrum FNsP J. A. Reimana Prešov, Slovenská republika

Problematika poškodenia srdca pri liečbe onkologických pacientov sa v minulosti v odbornej literatúre objavovala len sporadicky alebo bola skôr na periférii záujmu tak kardiológov, ako aj onkológov. Postupom času, najmä v dôsledku intenzívneho rozvoja protinádorových liekov, výrazne zlepšeného prežívania onkologických pacientov, ako aj nebývalého zdokonaľovania kardiovaskulárnej diagnostiky, začala si celá odborná verejnosť uvedomovať aj odvrátenú tvár modernej liečby nádorov, ktorú predstavujú rozličné vedľajšie účinky na mnohé orgány, často mimo onkologického postihnutia. Výnimkou nie je ani srdce a kardiovaskulárny systém, ktorého poškodenie najviac ohrozuje ďalšie prežívanie pacienta. Pritom samotné srdce je orgánom, kde sa primárna malignita vyskytuje omnoho zriedkavejšie ako pri iných tkanivách a orgánoch. Napriek významnej prognostickej závažnosti onkologických ochorení, zlepšenému prežívaniu kardiovaskulárne ochorenia predstavujú jednu z hlavných príčin dlhodobej morbidita a mortality medzi prežívajúcimi onkologickými pacientmi (1).

Odporúčania ESC v kardio-onkológii z roku 2022 sú skutočne prvými v histórii, sú veľmi obsiahle a presahujú do viacerých odborov aj mimo kardiológie a onkológie. Cieľom tohto komentára preto nemôže byť zvyčajné zameranie na podstatné zmeny oproti

predchádzajúcim odporúčaniam, ale podať stručný, praktický a zrozumiteľný pohľad na nový rodiaci sa interdisciplinárny odbor kardio-onkológia. Doposiaľ jediným dokumentom, na ktorý nadväzujú súčasné odporúčania, je odborné stanovisko (Position Paper) pracovnej skupiny ESC k protinádorovej liečbe a kardiotoxicite z roku 2016.

Tento komentár sprevádza aj slovenský preklad vreckových odporúčaní v kardio-onkológii ESC 2022, ako aj implementačný míting k tejto problematike na TKD 2023. Chcel by osloviť čo najväčší okruh odbornej obce kardiológov, onkológov, ale aj novovznikajúcich špecialistov v odbore kardio-onkológia.

Základné princípy a terminológia

Cieľom prvých ESC odporúčaní pre kardio-onkológiu je odborne pomôcť všetkým pracovníkom, ktorí sa starajú o onkologických pacientov a poskytnúť užitočné informácie pred, počas a po skončení protinádorovej liečby vzhľadom na ich kardiovaskulárne zdravie a kvalitu života. Tieto smernice poskytujú informácie o definíciách, diagnóze, liečbe a prevencii kardiovaskulárnych poškodení v súvislosti s onkologickou liečbou, ale aj manažment

kardiovaskulárnych ochorení spôsobených priamo alebo nepriamo nádorovým ochorením.

Hlavná pozornosť sa venuje tzv. **CTR-CVT** (cancer therapy-related cardiovascular toxicity, kardiovaskulárnej toxicite v súvislosti s liečbou rakoviny, respektíve kardiotoxicate asociovej s protinádorovou liečbou). Pri tomto pojme došlo k zmene oproti ESC odbornému stanovisku z roku 2016, kde sa takéto poškodenie definuje ako **CTRCD** (cancer therapy-related cardiac dysfunction, dysfunkcia/poškodenie srdca v súvislosti s protinádorovou liečbou) (2). V nových európskych odporúčaniach sa používa skratka CTR-CVT, avšak v staršej literatúre, ako aj v anglosaskej literatúre sa aj naďalej používa skratka CTRCD, čo môže byť niekedy mätúce, avšak ide viac-menej o tú istú entitu, osobitne v americkej odbornej literatúre, ktorá sa takisto veľmi intenzívne venuje tejto problematike. Nové odporúčania z roku 2022 nevyučujú úplne pojem CTRCD, ale zahrnuli ho do väčšej skupiny – CTR-CVT, kde CTRCD tvorí jej najpodstatnejšiu, ale aj najobávanejšiu komplikáciu protinádorovej liečby. Veľmi zjednodušene, CTRCD sa vzťahuje najmä na poškodenie myokardu, zvyčajne s poklesom ejekčnej frakcie ľavej komory a rozvojom kardiomyopatie s klinickým obrazom zlyhávania srdca, oproti tomu, CTR-CVT zahŕňa rôzne úrovne poškodenia celého kardiovaskulárneho systému, ako sú poruchy srdcového rytmu, hypertenzia, predĺženie QTc intervalu, myokarditída, perikardiálne poškodenia, chlopňové chyby a iné.

Nádorové ochorenia a potreba kontinuálneho kardiovaskulárneho monitorovania

Od roku 1990 pozorujeme v súvislosti s pokrokmí v skriningu a liečbe stabilný pokles mortality na nádorové ochorenia, čo sa prejavuje aj v stabilnom náraste prežívajúcich na tieto ochorenia (3). V tomto kontexte naberajú vedľajšie, nežiaduce účinky protinádorovej liečby väčší význam ako to bolo pri kratšom prežívaní. Obávanou skutočnosťou je aj to, že toxické účinky protinádorovej liečby, či už chemoterapie alebo aj rádioterapie, sa môžu prejaviť aj po rokoch úspešnej liečby a po vyliečení

a môžu uniknúť našej pozornosti. Takíto pacienti sú častokrát už mimo dosahu a sledovania onkológov a pri negatívnom kardiologickom predchorobí takisto nikdy nenavštívili kardiológa. Táto skutočnosť je veľmi aktuálna u mladých dospelých pacientov, ktorí v detstve podstúpili úspešnú protinádorovú liečbu, osobitne rádioterapiu v oblasti hrudníka a v dospelom veku sa u nich prejavujú známky zlyhávania srdca. Otázka by mohla znieť aj takto: „Je kardio-onkológia prevažne o prevencii zlyhávania srdca?“ Z veľkej časti určite áno. Tí, ktorí prežili nádorové ochorenie v detskom veku, liečení antracyklínmi a/alebo mediastinálnou rádioterapiou, majú 15-krát vyššie riziko rozvoja chronického srdcového zlyhávania počas života v porovnaní s kontrolnou skupinou bez nádorového ochorenia (4). Predikcia dlhodobej kardiovaskulárnej prognózy je ťažiskovou výzvou, pretože pacienti s nádorovým ochorením zvyčajne dostávajú kombinovanú chemoterapiu a niekedy navyše aj rádioterapiu s potenciálnymi kardiotoxickými účinkami (5).

Nové odporúčania navrhujú komplexný medziodborový prístup (kardiológ – onkológ) k manažovaniu onkologického pacienta, ktorý podstupuje kardiotoxickú protinádorovú liečbu. Základom je **stratifikácia kardiovaskulárneho rizika** ešte pred samotným začatím liečby s dôrazom na typ plánovanej liečby a jej kardiotoxický profil. V tomto období a na základe výšky tohto rizika treba uplatniť všetku dostupnú primárnu a sekundárnu prevenciu. Takisto sa odvíja od výšky tohto rizika aj samotná **fáza protinádorovej liečby**, jej modifikácia a kardioprotekcia podľa profilu kardiotoxicity danej liečby. Najdôležitejším bodom tejto liečebnej fázy je tzv. surveillance, dohľad počas celej fázy aktívnej liečby, kedy sa sledujú najčastejšie kardiovaskulárne komplikácie, predovšetkým srdcové zlyhávanie, predlžovanie QTc/arytmie, hypertenzné prejavy, známky myokarditídy a vaskulárna toxicita. Najväčší dôraz sa kladie na včasnú detekciu CTR-CVT a jej manažment. V tomto rámci je najdôležitejšie sledovanie a záchyt veľmi včasných, ešte predklinických známkov dysfunkcie ľavej komory. Najobávanejšou liečbou, vyžadujúcou veľmi intenzívny dohľad, sú **antracyklíny**, pri ktorých je najdôležitejšia ich kumulatívna dávka počas celého života a ich

kombinácia s rádioterapiou hrudnej oblasti, so skupinou liekov označovanou ako anti-human-epidermal growth factor receptor-2 (HER2) terapia a so skupinou liekov anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) (6). Okrem klasického kardiologického vyšetrenia sa v tomto procese dohľadu odporúča využitie kardiálnych biomarkerov (TnT, TnI, NT-proBNP, BNP) (7) a zobrazovacie techniky, predovšetkým echokardiografia (LVEF, LV-GLS) (8). Po skončení aktívnej liečby nádorového ochorenia by mala nasledovať **fáza dlhodobého sledovania (follow-up)** v istých časových rozpätiach, opäť v závislosti od kardiovaskulárneho rizika pacienta, typu liečby a klinického stavu.

CTR-CVT a CTRCD – definícia

Zavedených bolo niekoľko definícií a terminológií, navrhnutých pre opis celého spektra rozličného poškodenie kardiovaskulárneho systému protinádorovou liečbou, čo viedlo v minulosti a čiastočne aj vedie k značnej inkonzistencii v diagnostike a manažmente. V nových odporúčaní sa ustálil akronym **CTR-CVT**, čo v skratke znamená – kardiovaskulárna toxicita asociovaná v súvislosti s protinádorovou liečbou (cancer therapy related-cardiovascular toxicity). Pojem CTR-CVT zahŕňa konsenzus definície pre kardiomyopatiu a srdcové zlyhávanie, myokarditídu, vaskulárne toxicity, hypertenziu, srdcové arytmie a predĺženie korigovaného QT intervalu (QTc). Definície pre ostatné formy CTR-CVT, vrátane perikardiálnych a chlopňových afekcií, sú totožné ako pri definíciách všeobecnej kardiologickej populácie. Skratka **CTRCD** (cancer therapy-related cardiac dysfunction) je rezervovaná užšie pre myokardiálne poškodenie (cardiac injury), kardiomyopatiu a srdcové zlyhávanie. Samotné CTRCD sa potom rozdeľuje na **symptomatické CTRCD (HF)**, ktoré je charakterizované prevažne podľa klinického obrazu na **veľmi ťažké SZ** (srdcové zlyhanie) – vyžadujúce inotropnú podporu, mechanickú obehovú podporu alebo úvahu o transplantácii, **ťažké SZ** – vyžadujúce hospitalizáciu pre srdcové zlyhanie, **mierne SZ** – vyžadujúce ambulantnú

intenzifikáciu diuretickej a inej liečby SZ, a **ľahké SZ** – ľahké symptómy bez potreby zintenzívnenia liečby. Druhú veľkú skupinu tvorí **asymptomatické CTRCD**, ktoré sa ďalej rozdeľuje na základe echokardiografie a biochemicky na základe KBM (kardiálnych biomarkerov) na **ťažké** s novozistenou redukciou LVEF < 40 %, **mierne** s novozistenou redukciou LVEF o >= 10 percentuálnych bodov na hodnotu 40 – 49 % ALEBO s novozistenou redukciou LVEF o < 10 percentuálnych bodov na úroveň LVEF 40 – 49 % A buď novým relatívnym poklesom LV-GLS (globálny longitudinálny strain ľavej komory) o >= 15 % v porovnaní s východiskovou hodnotou ALEBO novým vzostupom KBM, a na **ľahké asymptomatické poškodenie** s LVEF >= 50 % A s novým relatívnym poklesom v GLS o > 15 % od východiskových hodnôt A/ALEBO s novým vzostupom KBM. Za štandardné kardiálne biomarkery sa tu považujú nátriuretické peptidy (BNP >= 35 pg/ml, NT-proBNP >= 125 pg/ml, a troponín I a troponín T, kde možno použiť obidva, ale preferovaný je TnI, pretože klinické pozorovania naznačujú, že TnT môže byť falošne zvýšený u pacientov s konkomitantnou myozitídou, pričom nemusí ísť o myokardiálnu léziu alebo myokarditídu).

Okrem precízne definovaného myokardiálneho poškodenia antineoplastickou terapiou sa v nových odporúčaní uvádza v rámci širšieho pojmu **CTR-CVD** aj tzv. **ICI myokarditída** (myokarditída spôsobená relatívne novou skupinou chemoterapeutík, ktorú predstavujú inhibítory imunologických kontrolných brán/stanovišť – immune checkpoint inhibitors – ICI), ktorej diagnostika je založená predovšetkým na vyšetrení magnetickou rezonanciou (CMR) pomocou veľkých a malých kritérií, pomocou modifikovaných Lake Louise kritérií, ako aj pomocou niektorých ďalších kritérií (klinický obraz, EKG, echokardiografia a iné). Ďalej sa venuje pozornosť symptomatickej a asymptomatickej **vaskulárnej toxicite** (koronárna choroba srdca, infarkt myokardu, akútny koronárny syndróm, choroby karotických artérií, vazoreaktívne poruchy, venóza aj artériová trombóza, vazospastická angína, Raynovcov fenomén, mikrovaskulárna angína a iné.), **artériovej hypertenzii**, **poruchám srdcového rytmu** (najmä predĺžovaniu QTc intervalu > 500 ms pri novších chemoterapeutikách,

bradykardii, supraventrikulárnym tachykardiám, ventrikulárnym arytmiám, fibrilácii predsiení a iné).

Špecifické odporúčania podľa jednotlivých skupín protinádorovej liečby

Nové odporúčania sa pomerne obsiahlo venujú manažovaniu pacientov podľa **jednotlivých skupín a typov protinádorovej terapie** v celom spektre spomínanej prevencie, dohľadu počas liečby, kooperácie s onkológom a sledovaniu po skončení aktívnej liečby. Osobitne sa venujú onkologickým liekom, ako sú: antracyklíny, HER2-cielené terapie, fluoropyrimidíny, alkylačné činidlá, inhibítory vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF), multicieľové kinázové inhibítory zasahujúce BCR-ABL, Bruton tyrozin kinázové inhibítory (BTK), liečivá na mnohopočetný myelóm, mitogén-aktivované extracelulárne signál-regulované kinázové inhibítory (MEK), inhibítory rýchlo akcelerovaného fibrosarkómu (RAF), inhibítory imuno-kontrolných punktov (ICI), antiandrogénové deprivujúce terapie pri karcinómoch prostaty, endokrinné terapie na rakovinu prsníka, inhibítory cyklín-dependentných kináz 4/6 (CDK 4/6), anaplastický lymfóm-kinázové inhibítory, tyrozínkinázové inhibítory zasahujúce receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR-TKI), lieky ovplyvňujúce chimérický antigénový receptor T buniek a tumor infiltrujúce lymfocytové terapie, lieky na báze platiny, taxány, antimetaboly, proteázomové inhibítory, FMS-like kinase 3 (FLT₃) inhibítory, cyklofosamid, ifosfamid, a v neposlednom rade aj rádioterapii (9, 10).

Okrem jednotlivých protinádorových liekov sa venuje pozornosť aj **osobitným cieľovým skupinám pacientov**, ako sú tehotné ženy, pacienti vyžadujúci krátkodobú alebo dlhodobú antikoagulačnú liečbu, onkologickí pacienti s akútnym koronárnym syndrómom, s venóznym tromboembolizmom, s fibriláciou predsiení, hypertonikom, pacientom so srdcovým zlyhávaním, s ochorením perikardu, s chlopňovými chybami, skupine pacientov s potrebou implantabilných intrakardiálnych zariadení a pomôcok, a iné. V tomto kontexte je tu aj zaujímavá problematika výskytu Takotsubo kardiomyopatie počas onkologickej liečby (11, 12).

Takisto sa tu venuje pozornosť aj niektorým typickým kardiologickým **liekom v prevencii a liečbe CTRCD a CTR-CVT** [ACE inhibítory, sartany, betablokátory, statíny, inhibítory mineralokortikoidných receptorov (MRA), blokátory kalciových kanálov (CCB) a iné] (13). Aj keď sú nové odporúčania zamerané predovšetkým na kardiologické komplikácie počas protinádorovej liečby a ich manažment, menšia časť v nich sa venuje aj pomerne zriedkavým **nádorom srdca** a problematike s tým spojenej. V závere sú načrtnuté niektoré perspektívy ďalšieho rozvoja odboru, ako aj spomenuté nenaplnené potreby (nedostatok veľkých randomizovaných štúdií, slabšia evidencia založená na dôkazoch, vzájomná vedecká medziodborová spolupráca a podobne).

Súčasná situácia na Slovensku v oblasti kardio-onkológie a výzvy do budúcnosti

Možno povedať, že v Slovenskej republike sa doposiaľ nepodarilo systémovo vytvoriť a začleniť tento relatívne nový interdisciplinárny odbor kardio-onkológie do bežnej klinickej praxe ani do štruktúr a organizácií Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS). Určite prebieha väčšia alebo menšia komunikácia medzi onkológmi a kardiológmi, ide však zväčša o nesystémovú spoluprácu, ktorú ad hoc vyžadujú niektoré protokoly onkologickej liečby, náhle vzniknuté komplikácie počas liečby a podobne. Treba priznať, že aj zo strany kardiológov nie je zatiaľ veľký záujem o túto spoluprácu a tvorí len akýsi „nutný“ okraj ich každodennej rutínnej práce. Bolo by veľmi žiaduce, aby sa aspoň vo väčších nemocniciach na Slovensku vyprofilovali kardiológovia, ktorí by sa viac venovali tomuto odboru. Takisto by si to vyžadovalo aj väčšiu podporu zo strany SKS, napríklad aj vytvorením pracovnej skupiny pre kardio-onkológiu. Otvárajú sa možnosti spolupráce v rámci Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC), spolupráce s Českou kardiologickou spoločnosťou a podobne. Možno, že nové európske odporúčania naštartujú najmä mladých kardiológov k takejto spolupráci. To isté sa týka aj onkológov. Narážame samozrejme aj na viaceré objektívne prekážky, ako je poddimenzovanosť moderného prístrojového

vybavenia jednotlivých kardiologických pracovísk, nedostatok praktických skúseností s modernými echokardiografickými modalitami, ako je vyšetovanie deformačných parametrov, 3D/4D echokardiografia (veľmi odporúčaná v kardio-onkológii), zlá dostupnosť kardiálnej magnetickej rezonancie a podobne.

Dúfame však, že v krátkej budúcnosti sa nám podarí prekonať tieto prekážky a dokážeme udržať krok s európskou, ale aj svetovou kardio-onkológiou, predovšetkým pre potreby ťažko skúšaných onkologických pacientov, ale aj pre ďalší rozvoj kardiológie na Slovensku.

Literatúra

1. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 2016;66:309-325.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics. 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
4. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survival Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-1582.
5. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749-2763.
6. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin; a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-2879.
7. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail* 2016;22:433-438.
8. Thavandiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-2768.
9. Field JJ, Kanakkanthara A, Miller JH. Microtubule-targeting agents are clinically successful due to both mitotic and interphase impairment of microtubule function. *Bioorg Med Chem* 2014;22:5050-5059.
10. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Circulation* 2021;143:2431-2440.
11. Ridker PM. Clinician's guide to reducing inflammation to reduce atherothrombotic risk: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3320-3321.
12. Javaid AI, Monlezun DJ, Iliescu G, et al. Stress cardiomyopathy in hospitalized patients with cancer: machine learning analysis by primary malignancy type. *ESC Heart Fail* 2021;8:4626-4234.
13. Bottinor WJ, Shuey MM, Manouchehri A, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system modulates blood pressure response during vascular endothelial growth factor receptor inhibition. *JACC CardioOncol* 2019;1:14-23.