

Powikłania sercowo-naczyniowe leczenia onkologicznego *Cardiovascular complications of cancer treatment*

Katarzyna Korzeniowska, Artur Cieślewicz, Jerzy Jankowski, Dominika Neumann, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Współczesna terapia onkologiczna może wywołać szerokie spektrum działań niepożądanych, obejmujące również powikłania sercowo-naczyniowe (np. niewydolność serca, arytmie i inne), które mogą pojawić się już podczas leczenia jak i wiele lat od jego zakończenia. Polekowe zaburzenia funkcji skurczowej i/lub elektrycznej mięśnia sercowego bardzo często mogą przebiegać bezobjawowo. Liczne hipotezy dotyczące mechanizmów kardiotoksyczności po leczeniu onkologicznym odzwierciedlają wieloczynnikową naturę procesu uszkodzenia mięśnia sercowego, co uniemożliwia pełną i skuteczną protekcję. Zapobieganie kardiotoksyczności jest często utrudnione poprzez stosowanie skojarzonej terapii onkologicznej, długi czas leczenia oraz współistniejące choroby, zwłaszcza układu krążenia. (*Farm Współ 2016; 9: 189-193*)

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, terapia onkologiczna, kardioprotekcja

Summary

Current anticancer therapy can cause wide spectrum of adverse effects, including cardiovascular complications (e.g. heart failure, arrhythmia and others) which can occur during treatment or many years after its completion. Drug-induced systolic and/or electric myocardial dysfunctions very often may be asymptomatic. Numerous hypotheses concerning the mechanisms of cardiotoxicity after anticancer treatment reflect the multifactorial nature of the heart muscle damage which prevents full and effective cardioprotection. Prevention of cardiotoxicity is often difficult because of the use of combined anticancer therapy, long treatment time and concomitant diseases (especially cardiovascular diseases). (*Farm Współ 2016; 9: 189-193*)

Keywords: cardiotoxicity, oncological therapy, cardioprotection

Postęp w skuteczności terapii chorób nowotworowych skutkuje poprawą przeżycia pacjentów onkologicznych jednocześnie zwiększając zachorowalność i śmiertelność z powodu powikłań polekowych [1].

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego rejestrowane podczas leczenia przeciwnowotworowego stanowią kategorie poważnych powikłań polekowych. Ich ryzyko zależy od obciążeń występujących u pacjenta z chorobą nowotworową oraz w znacznym stopniu od zastosowanych leków. Powikłania sercowo-naczyniowe rejestrowane są

przede wszystkim u pacjentów leczonych antracyklinami, przeciwciałami monoklonalnymi (trastuzumab, bewacyzumab), taksanami (paklitaksel, docetaksel), lekami alkilującymi (cyklofosamid, cisplatyna), antymetabolitami (fluorouracyl, kapecytabina) oraz inhibitorami kinaz tyrozynowych (lapatynib, sorafenib, sunitynib) [2-3].

Niestety do dnia dzisiejszego nie zdefiniowano jednoznacznie pojęcia kardiotoksyczności.

European Society for Medical Oncology oraz polska Grupa Robocza Konsultantów Krajowych w Dziedzinie

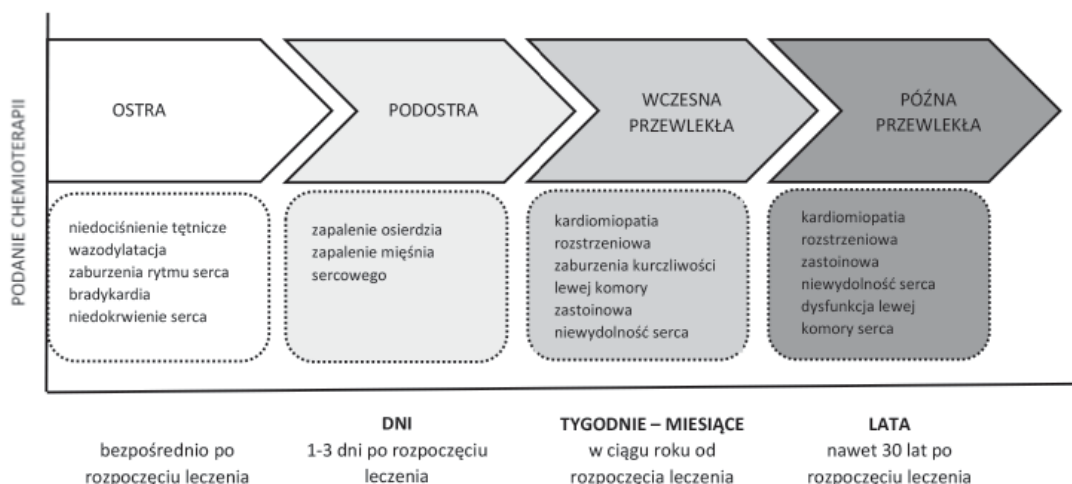
Tabela I. Podstawowe mechanizmy działania przeciwnowotworowego środków onkologicznych [4-5]
 Table I. Basic mechanisms of action of anticancer drugs [4-5]

Środek onkologiczny	Mechanizm działania
antybiotyki	interkalacja pomiędzy zasady DNA, tworzenie wiązań kowalencyjnych z DNA, generowanie wolnych rodników, hamowanie działania topoizomerazy II, helikazy
antymetabolity	trwale unieczynnienie enzymów biorących udział w syntezie DNA
środki alkilujące	uszkodzenie DNA przez przyłączenie wysoce reaktywnych rodników
związki platyny	uszkodzenie DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych
inhibitory mitozy	rozpad lub stabilizacja mikrotubul
hormony	związanie odpowiednio agonisty lub antagonisty z receptorami na powierzchni komórki, które hamują lub stymulują wzrost komórki
przeciwciała monoklonalne	wiązanie receptorów na powierzchni guza, blokowanie szlaków sygnalizacyjnych, wychwytywanie czynników wzrostu (np. VEGF)
inhibitory kinaz tyrozynowych	hamowanie aktywności kinaz nasilających proliferację i wzrost
radioterapia	uszkodzenie DNA jako skutek działania promieniowania jonizującego

Kardiologii i Onkologii Klinicznej ds. opracowania rekomendacji postępowania kardiologicznego u chorych na raka piersi definiują kardiotosycność jako powikłania sercowo-naczyniowe, które mogą wystąpić podczas leczenia przeciwnowotworowego: dysfunkcja lewej komory, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia, ostre zapalenie mięśnia sercowego lub osierdzia, nadciśnienie tętnicze lub hipotonia, a w przypadku radioterapii – choroba wieńcowa [6-7].

Według *American Society of Echocardiography* oraz *The European Association of Cardiovascular Imaging*, kardiotosycność indukowaną leczeniem onkologicznym rozpoznaje się, gdy wartość LVEF (ang. *left ventricular ejection fraction*, frakcja wyrzutowa lewej komory) zostaje zredukowana o >10 punktów procentowych do wartości < 53%, czyli poniżej wartości referencyjnej w echokardiografii 2D [8].

Zależnie od czasu wystąpienia i rodzaju objawów klinicznych, kardiotosycność można podzielić na ostrą, wczesną i przewlekłą (rycina 1).



Rycina 1. Podział kardiotosycności ze względu na czas wystąpienia i rodzaj objawów klinicznych [4]
 Figure 1. Cardiotoxicity types according to time of manifestation and type of clinical symptoms [4]

Kolejny podział kardiotoxyczności dotyczy nieodwracalnego uszkodzenia i utraty kardiomyocytów (typ I) lub ich przemijającej dysfunkcji, np. mitochondriów czy białek (typ II). Kardiotoxyczność typu I może wystąpić podczas podawania antracyklin (doksorubicyna, epirubicyna, daunorubicyna, idarubicyna), leków alkilujących (cyklofosfamid, ifosfamid, cisplatyna) oraz docetakselu, natomiast typu II podczas terapii trastuzumabem [4,9].

Pierwszym krokiem w celu identyfikacji pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności jest ocena wyjściowa czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Strategia badań przesiewowych i wykrywania kardiotoxyczności wykorzystuje metody obrazowania serca – echokardiografia, MUGA (ang. *multi gated acquisition scan*), wielobramkowa angiografia radioizotopowa, CMR (ang. *cardiac magnetic resonance*, rezonans magnetyczny serca) i oznaczanie biomarkerów (troponiny, peptydy natriuretyczne) [10-11].

Ryzyko i mechanizm kardiotoxyczności zmieniają się w zależności od rodzaju i intensywności schematu terapii przeciwnowotworowej. Ponadto sercowo-naczyniowe powikłania leczenia onkologicznego zależą również stanu pacjenta (m.in. wiek, płeć, choroby współistniejące, zastosowana terapia przeciwnowotworowa) (tabela II).

Leki onkologiczne mogą wywołać szerokie spektrum działań niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym (tabela III), z których dysfunkcja lewej komory i/lub niewydolność serca, wydają się być najistotniejszym problemem klinicznym kojarzonym głównie z antracyklinami [10]. Chemioterapia może być przyczyną wystąpienia zaburzeń rytmu serca często stwarzających stan bezpośredniego zagrożenie dla życia pacjenta. Niestety wśród pacjentów onkologicznych częstym zjawiskiem są zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia) będące konsekwencją biegunek, wymiotów (wywoływanych przez leki, chorobę nowotworową), stosowania leków moczopędnych, nieprawidłowego

Tabela II. Czynniki ryzyka kardiotoxyczności dla wybranych leków onkologicznych [4,10,12-14]

Table II. Cardiotoxicity risk factors for some anticancer drugs [4,10,12-14]

Leki	Czynniki ryzyka
Antracykliny: daunorubicyna doksorubicyna epirubicyna idarubicyna mitoksantron	<ul style="list-style-type: none"> – dawka kumulacyjna – płeć żeńska – wiek: < 18 r.ż. oraz > 65 r.ż. – bardzo niska lub bardzo wysoka masa ciała – niewydolność nerek – choroby serca ze zwiększonym napięciem ścian naczyń – cukrzyca – hiperlipidemia – poprzedzająca lub jednoczesna radioterapia obejmująca serce – równoczesne podawanie innych leków onkologicznych (środki alkilujące, inhibitory mitozy) – immunoterapia, terapia celowana, leczenie hormonalne) – czynniki genetyczne
Leki stosowane w leczeniu anty-HER2: lapatynib pertuzumab trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> – poprzedzająca lub jednoczesna terapia antracyklinami – wiek (> 65 lat) – BMI > 30 kg/mg² – zdiagnozowana dysfunkcja lewej komory serca – zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze – poprzedzająca radioterapia
Inhibitory VEGF: bewacyzumab dazatynib imatynib lapatynib nilotynib pazopanib ramucyrumab sorafenib sunitynib	<ul style="list-style-type: none"> – zdiagnozowana niewydolność serca – zaawansowana choroba wieńcowa – niedomykalność zastawki mitralnej – kardiomiopatia – nadciśnienie tętnicze – poprzedzająca terapia antracyklinami

Tabela III. Przykłady powikłań sercowo-naczyniowych po leczeniu onkologicznym [10,16-19]

Table III. Examples of cardiovascular complications after anticancer treatment [10,16-19]

Powikłanie sercowo-naczyniowe	Leczenie onkologiczne
dysfunkcja lewej komory/niewydolność serca	antracykliny, leki alkilujące, antymetabolity, inhibitory mitozy, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz tyrozynowych, inhibitory proteasomów, immunosupresanty, radioterapia
choroba wieńcowa	fluoropirymidyny, związki platyny, inhibitory VEGF, radioterapia
choroba zastawkowa	radioterapia
arytmia	antracykliny, związki platyny, środki alkilujące, fluoropirymidyny, antymetabolity, inhibitory mitozy, przeciwciała monoklonalne, związki arsenu, inhibitory proteasomów, cytokiny zapalne
nadciśnienie tętnicze	inhibitory VEGF, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz tyrozynowych
nadciśnienie płucne	inhibitory kinaz tyrozynowych (dazatynib), środki alkilujące,
choroba zakrzepowo-zatorowa	inhibitory VEGF, terapia hormonalna
choroba naczyń obwodowych	inhibitory kinazy BCR-ABL, L-asparaginaza, związki platyny, antymetabolity, fluoropirymidyny, inhibitory mitozy
udar	radioterapia

odżywiania, złego wchłaniania przez przewód pokarmowy [10,15]. Inne powikłania przedstawiono w tabeli III.

Kardioprotekcja

Choroby nowotworowe oraz choroby układu sercowo – naczyniowego od wielu lat są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce i na świecie. Powikłania kardiologiczne u pacjentów z chorobami onkologicznymi mogą wynikać z objęcia przez proces nowotworowy serca i / lub naczyń, ale także mogą być skutkiem samej terapii onkologicznej [20].

Aktualny stan wiedzy wskazuje, że kardiotoxyczność może pojawić się zarówno podczas terapii onkologicznej jak i wiele lat od jej zakończenia. Dlatego też chorzy otrzymujący potencjalnie kardiotoxyczną terapię onkologiczną, niezależnie od współwystępujących chorób sercowo-naczyniowych wymagają wieloletniego monitorowania. Dotychczas przeprowadzone badania oceniające wpływ chemioterapii onkologicznej na układ sercowo-naczyniowy pozwalają na korektę tego leczenia i wdrażanie procedur o działaniu kardioprotekcyjnym (tabela IV) [10].

Szczególnie dotyczy to pacjentów z istniejącymi już chorobami układu kardiologicznymi lub ze źle kontrolowanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaleca się eliminację klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez kontrolę ciśnienia

tętniczego, masy ciała, gospodarki węglowodanowej i lipidowej, zaprzestanie palenia tytoniu oraz regularny wysiłek fizyczny [10,21].

Tabela IV. Strategia ograniczania kardiotoxyczności leków onkologicznych [10,21-23]

Table IV. Strategy of limiting anticancer drugs cardiotoxicity [10,21-23]

Ogólne strategie ograniczania kardiotoxyczności chemioterapeutyków
<ul style="list-style-type: none"> – identyfikacja sercowo-naczyniowych czynników ryzyka – leczenie współistniejących chorób sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne, niewydolność serca, choroba wieńcowa) – unikanie leków wydłużających odcinek QTc – zapobieganie/korekta zaburzeń elektrolitowych – ograniczanie napromieniowania serca
Antracykliny
<ul style="list-style-type: none"> – redukcja dawki kumulacyjnej leku – alternatywne metody podania leku (powolny wlew ciągły, antracykliny liposomalne) – stosowanie środków kardioprotekcyjnych (deksrazoksan, inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, beta-blokery, statyny) – ćwiczenia fizyczne
Trastuzumab
<ul style="list-style-type: none"> – stosowanie środków kardioprotekcyjnych (inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, beta-blokery)

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak /None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Korzeniowska
 Zakład Farmakologii Klinicznej
 Katedra Kardiologii UM; 61-848 Poznań
 ☎ (+48 61) 853 31 61
 📧 katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J i wsp. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2231-47.
3. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):1453-67.
4. Gramatyka M. Kardiotoksyczność jako niepożądane działanie w terapii raka piersi *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68:483-97.
5. Szuławska A, Czyż M. Molekularne mechanizmy działania antracyklin. *Postepy Hig Med Dosw*. (online). 2006;60:78-100.
6. Curigliano G, Cardinale D, Suter T i wsp. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(7):155-66.
7. Opolski G, Krzakowski M, Szmit S i wsp. Rekomendacje Krajowego Zespołu Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi. Zapobieganie i postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Grupa Robocza Konsultantów Krajowych w Dziedzinie Kardiologii i Onkologii Klinicznej ds. opracowania rekomendacji postępowania kardiologicznego u chorych na raka piersi. *Kardiol Pol*. 2011;69(5):520-30.
8. Plana JC, Galderisi M, Barac A i wsp. 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):911-39.
9. Groarke JD, Anju Nohria A. Anthracycline Cardiotoxicity. A New Paradigm for an Old Classic. *Circulation*. 2015;131:1946-9.
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D i wsp. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
11. Cao L, Zhu W, Wagar EA, Meng QH. Biomarkers for monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;26:1-15.
12. Madeddu C, Deidda M, Piras A i wsp. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. Special issue on Cardiotoxicity from Antitubercular Drugs and Cardioprotection: 2016(1):12-8.
13. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A i wsp. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 2013;112(12):1980-4.
14. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC i wsp. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33:394-402.
15. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S i wsp. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
16. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM i wsp. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365-75.
17. Curigliano G, Cardinale D, Suter T i wsp. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):155-66.
18. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R i wsp. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol*. 2015;185:356-71.
19. O'Connell CL, Liebman HA. Approach to the management of incidental venous thromboembolic events in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:1557-60.
20. Dane statystyczne dotyczące przyczyn zgonu. <http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained>.
21. Gulati G, Heck SL, Ree AH i wsp. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-80.
22. Asselin BL, Devidas M, Chen L i wsp. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):854-62.
23. Smith TA, Phyu SM, Akabuogu EU. Effects of Administered Cardioprotective Drugs on Treatment Response of Breast Cancer Cells. *Anticancer Res*. 2016;36(1):87-93.