

Kardiotoksičnost, povzročena s kemoterapijo Cariotoxicity Induced by Chemotherapy

Alja Drobnič, dr.med.^{1,2}, Marko Boc, dr.med.^{1,2}, mag. Mojca Unk dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

Sistemsko onkološko zdravljenje lahko povzroča akutno in pozno srčnožilno toksičnost, ki bistveno vpliva na kvaliteto življenja in celokupno preživetje po zaključenem zdravljenju, zato moramo pred začetkom zdravljenja oceniti tveganje za nastanek srčnožilne toksičnosti, upoštevati preventivne ukrepe in v primeru nastanka srčnožilnih zapletov hitro in ustrezno ukrepati. Najpogosteje s kardiotoksičnostjo povezujemo antracikline, ki povzročajo srčno popuščanje. Tveganje za nastanek je odvisno kumulativne doze antraciklinov, zdravljenje pa sledi splošnim smernicam zdravljenja srčnega popuščanja. Fluopirimidini največkrat povzročajo povratno kardiotoksičnost preko vazospazma koronarnih arterij, kar vodi v relativno ishemično miokarda. Ob tem lahko pride do netipične angine pektoris, ki se pojavi v mirovanju ali ishemičnih sprememb v EKG, oboje pa mine po prekinitvi zdravljenja. Redkeje se srečamo s kardiotoksičnostjo tudi pri drugih kemoterapevtikih.

Ključne besede: kardiotoksičnost, kemoterapija, antraciklini, 5-fluorouracil, srčno popuščanje, vazospazem koronark

Abstract

Systemic oncology treatment can cause acute and late cardiovascular toxicity, which significantly affects the quality of life and overall survival after the treatment is completed, so before starting treatment, we must assess the risk of cardiovascular toxicity, take preventive measures and, in the event of cardiovascular complications, act quickly and appropriately. Anthracyclines, which cause heart failure, are most often associated with cardiotoxicity. The risk of occurrence depends on the cumulative dose of anthracyclines, and the treatment follows the general guidelines for the treatment of heart failure. Fluopyrimidines most often cause reversible cardiotoxicity via vasospasm of the coronary arteries, which leads to relative ischemia of the myocardium. In addition, there may be atypical angina pectoris, which occurs at rest or ischemic changes in the ECG, both of which disappear after discontinuation of treatment. Cardiotoxicity is less common with other chemotherapeutic agents.

Keywords: cardiotoxicity, chemotherapy, anthracyclines, 5-fluorouracil, heart failure, coronary vasospasm

1. Srčnožilna toksičnost, povezana z zdravljenjem raka

V zadnjih desetletjih z razvojem zdravil za sistemsko zdravljenje raka narašča število bolnikov z ozdravljivim rakom in tistih, pri katerih je pričakovana življenjska doba po zaključenem zdravljenju dolga. Vedno več pozornosti se zato posveča neželenim stranskim učinkom onkološkega zdravljenja, ki lahko bistveno vplivajo tako na samo izbiro in uspeh zdravljenja kot tudi na kvaliteto življenja po zaključenem zdravljenju in celokupno preživetje. Evropsko združenje za kardiologijo je v letošnjih smernicah za kardionkologijo srčnožilne toksičnosti ob onkološkem zdravljenju razdelilo v 10 kategorij:

1. disfunkcija miokarda (srčno popuščanje, miokarditis, itd.),
2. koronarna bolezen (akutni koronarni sindrom, stabilna angina pektoris),
3. aritmije (atrijska fibrilacija, podaljšanje QTc dobe in posledične ventrikularne aritmije, bradiaritmije),
4. arterijska hipertenzija,
5. arterijski in venski tromboembolizmi,
6. periferna arterijska bolezen,
7. pljučna hipertenzija,
8. boleznimi perikarda (perikarditis, perikardialni izliv),
9. boleznimi zaklopk,
10. krvavitve (najbolj pogosto pri gastrointestinalnih in genitourinarnih tumorjih).

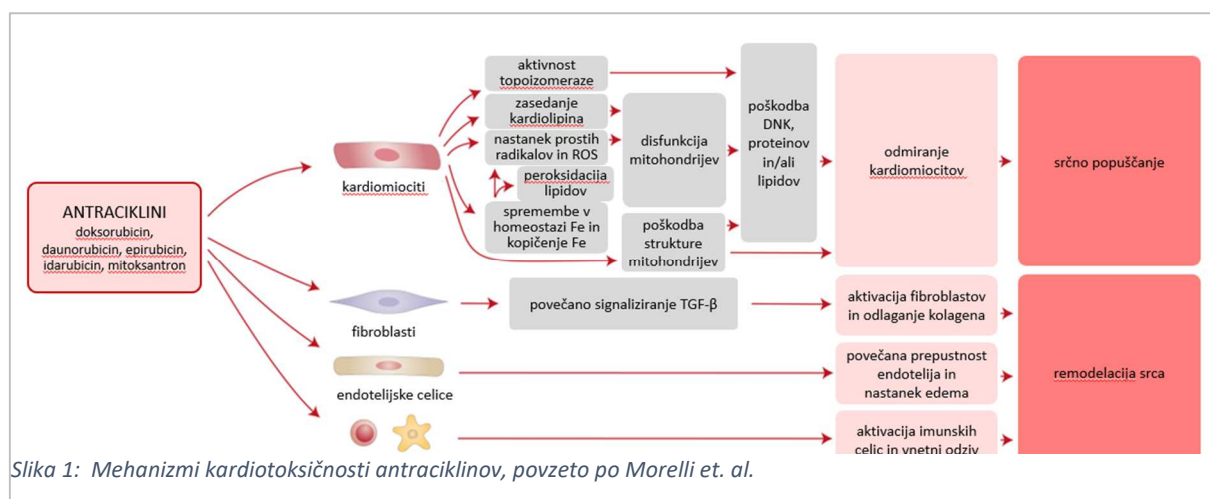
Tveganje za nastanek srčnožilne toksičnosti je odvisno od izhodiščnega tveganja in onkološke terapije, ki jo bo bolnik prejel. Ocena tveganja za nastanek srčnožilne toksičnosti nam ne pomaga le pri preprečevanju srčnožilnih zapletov, temveč tudi pri izbiri najbolj primerne terapije za posameznega bolnika in s tem manj prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Pri bolnikih, ki bodo prejeli terapijo, ki lahko povzroča srčnožilno toksičnost, moramo pred začetkom zdravljenja oceniti izhodiščno tveganje. Če ocenimo, da je pri njih tveganje visoko ali zelo visoko, je smiselno, da jih pred začetkom zdravljenja za natančnejšo oceno tveganja in morebitno prilagoditev kardiološke terapije napotimo še h kardiologu ter jih nato med zdravljenjem natančno spremljamo. Dejavnike tveganja za nastanek srčnožilne toksičnosti lahko razdelimo v 6 večjih skupin:

- Demografski dejavniki: starost, družinska anamneza zgodnje srčnožilne bolezni, spol.
- Življenjski slog: kajenje, prekomerna telesna teža, pretirano uživanje alkohola, sedeči življenjski slog.
- Kardiotoksična terapija: antraciklini, trastuzumab, obsevanje leve strani prsnega koša ali mediastinuma, zaviralci imunskih nadzornih točk, zaviralci proteasoma.
- Pridružene bolezni: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija, kronična ledvična bolezen, proteinurija.
- Izvidi preiskav (elektrokardiogram (EKG), ultrazvok (UZ), srčni biomarkerji): QTc doba (> 480 ms), aritmije, \downarrow iztisni delež levega prekata (LVEF) $< 50\%$, hipertrofija levega prekata, \uparrow troponin, \uparrow BNP/NT-proBNP.
- Srčnožilne bolezni: srčno popuščanje, kardiomiopatija, miokardni infarkt, perkutana koronarna intervencija (PCI), aortokoronarni obvodi (CABG), stabilna angina pectoris, periferna arterijska bolezen, globoka venska tromboza, pljučna embolija, bolezni zaklopk.

2. Kardiotoksičnost antraciklinov

Zdravljenje z antraciklini lahko vodi v srčno popuščanje, ki je nepovratno in se večinoma (v 98 %) razvije v prvem letu po zaključenem zdravljenju. Tveganje za nastanek kardiotoksičnosti antraciklinov je v veliki meri odvisno od kumulativnega odmerka uporabljenega antraciklina; pri kumulativnem odmerku doksorubicina 300 mg/m^2 znaša manj kot 2 %, pri kumulativnem odmerku 700 mg/m^2 pa 18-48 %. V večini virov je kardiotoksičnost antraciklinov definirana kot znižanje LVEF za vsaj 5 % na manj kot 55 % s pridruženimi simptomi in/ali znaki srčnega popuščanja oziroma kot znižanje LVEF za vsaj 10 % na manj kot 55 % brez simptomov in/ali znakov srčnega popuščanja. Delimo jo lahko v subakutno, ki nastopi v roku 12 mesecev po začetku zdravljenja in pozno, ki nastopi več kot 12 mesecev po začetku zdravljenja. Zelo redko lahko zaznamo tudi akutno kardiotoksičnost antraciklinov, ki se kaže s spremembami v EKG, z nadprekrotnimi motnjami ritma in prehodno disfunkcijo levega in/ali desnega prekata.

Mehanizmi kardiotoksičnosti antraciklinov so številni in se med seboj prepletajo (slika 1). Antraciklini zavirajo deoksiribonukleinsko kislino (DNK)-topoizomerozo tipa 2 v kardiomiocitih in tako povzročajo poškodbe DNK. Vpletajo se v homeostazo železa in povzročajo kopičenje železa, povzročajo nastanek prostih radikalov in reaktivnih kisikovih spojin (ROS) ter zasedajo kardiolipin, kar vodi v disfunkcijo mitohondrijev. Delujejo tudi neposredno na mitohondrije in povzročajo strukturne poškodbe le-teh. Vse to



Slika 1: Mehanizmi kardiotoksičnosti antraciklinov, povzeto po Morelli et. al.

vodi v odmiranje kardiomiocitov in nepovratno srčno popuščanje. Poleg tega pa antraciklini delujejo tudi na druge vrste celic v srčni mišici in vplivajo na njihovo zmožnost prilagajanja ter preko nastanka edema, odlaganja kolagena in aktivacije vnetnih in imunskih celic povzročajo remodelacijo srca.

Pomembno je, da srčno popuščanje, povzročeno z antraciklini, prepoznamo čim prej ter v redno terapijo uvedemo kardioprotektivna zdravila; napredovalo srčno popuščanje namreč slabo odgovori na zdravljenje. Ob tem ne smemo pozabiti izključiti drugih možnih vzrokov srčnega popuščanja, saj nekatere izmed njih lahko tudi vzročno zdravimo in tako bistveno vplivamo na izid zdravljenja. Temelj zdravljenja srčnega popuščanja predstavlja kombinacija zaviralca renin angiotenzin aldosteronskega sistema (zaviralci acetilholin esteraze (ACEi), zaviralci angiotenzinskih recetorjev (ARB) oz. sartani, antagonist aldosterona) in zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, zadnja leta pa imajo vedno večjo vlogo tudi zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2). Ob akutnem poslabšanju oziroma razvoju simptomov srčnega popuščanja uporabljamo tudi simptomatska zdravila, kot so diuretiki, nitrati in digoksin. Pri napredovalem srčnem popuščanju lahko ob dekompenzaciji uporabimo levosimendan.

Po do sedaj opravljenih raziskavah ni trdnih dokazov, ki bi govorili v prid uporabe kardioprotektivnih zdravil v preventivne namene; potencialno lahko o tem razmislimo po posvetu s kardiologom pri bolnikih z (zelo) visokim tveganjem za razvoj srčnožilne toksičnosti (iztisni delež levega prekata $< 50\%$ in $\geq 40\%$), pri katerih imamo zelo omejene možnosti izbire alternativne sheme systemskega zdravljenja. V nekaterih virih navajajo tudi možnost uporabe deksrazoksana v preventivne namene ob načrtovanih visokih dozah antraciklinov, saj naj bi zmanjšal od železa odvisen oksidativen stres in posledično tudi odmiranje kardiomiocitov. Temelj preventive pred nastankom antraciklinske kardiotoksičnosti tako še vedno predstavljajo nefarmakološki ukrepi za preprečevanje razvoja srčnožilnih bolezni ter omejitev kumulativne doze antraciklinov.

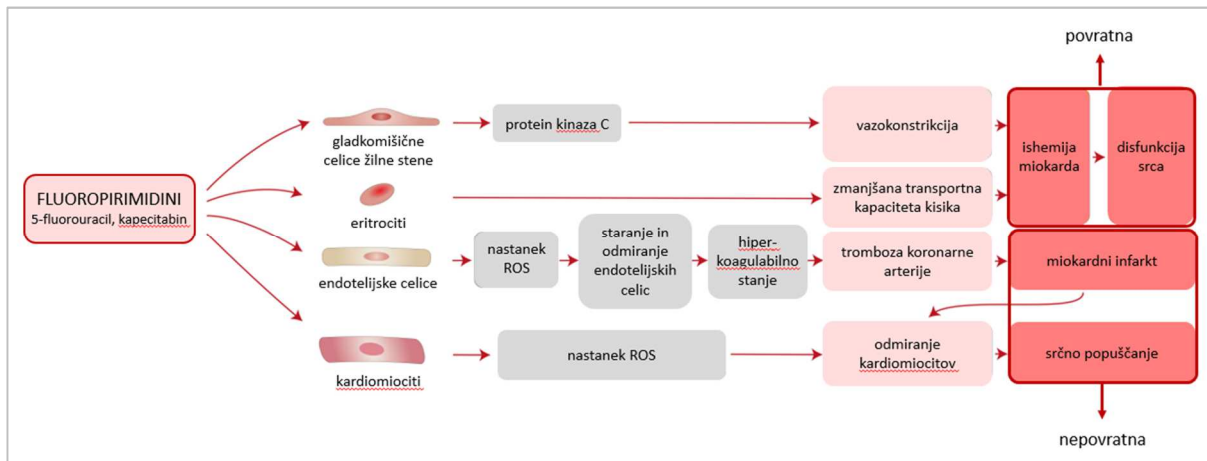
Evropsko združenje kardiologov v letošnjih kardioonkoloških smernicah pri vseh pacientih pred uvedbo zdravljenja z antraciklini priporoča izhodiščno oceno tveganja za nastanek kardiotoksičnosti ter EKG in UZ srca z oceno LVEF, pri tistih z visokim tveganjem pa tudi določitev vrednosti troponina in (NT-pro-BNP). Pri tistih z nizkim in zmernim tveganjem priporočajo kontrolni UZ srca eno leto po zaključenem zdravljenju, pri tistih z visokim tveganjem pa priporočajo pogostejše ultrazvočne in laboratorijske kontrole.

3. Kardiotoksičnost fluoropirimidinov

Fluoropirimidini predstavljajo drugi najpogostejši vzrok za kardiotoksičnost, povzročeno s kemoterapijo. Za razliko od antraciklinske kardiotoksičnosti, je le-ta pri fluoropirimidinih večinoma povratna. V literaturi se pojavljajo različni podatki o incidenci, ki se giblje med 1,2 % in 18 % ob zdravljenju s 5-fluorouracilom. Kardiotoksičnost pri fluoropirimidinih se najpogosteje pojavi med prvim ciklusom ter se ob poskusu reindukcije v veliki večini primerov (do 90 %) ponovi. Simptomi se večinoma pojavijo v času do 72 ur po začetku infuzije, srednji čas pojava simptomov pa je 12 ur.

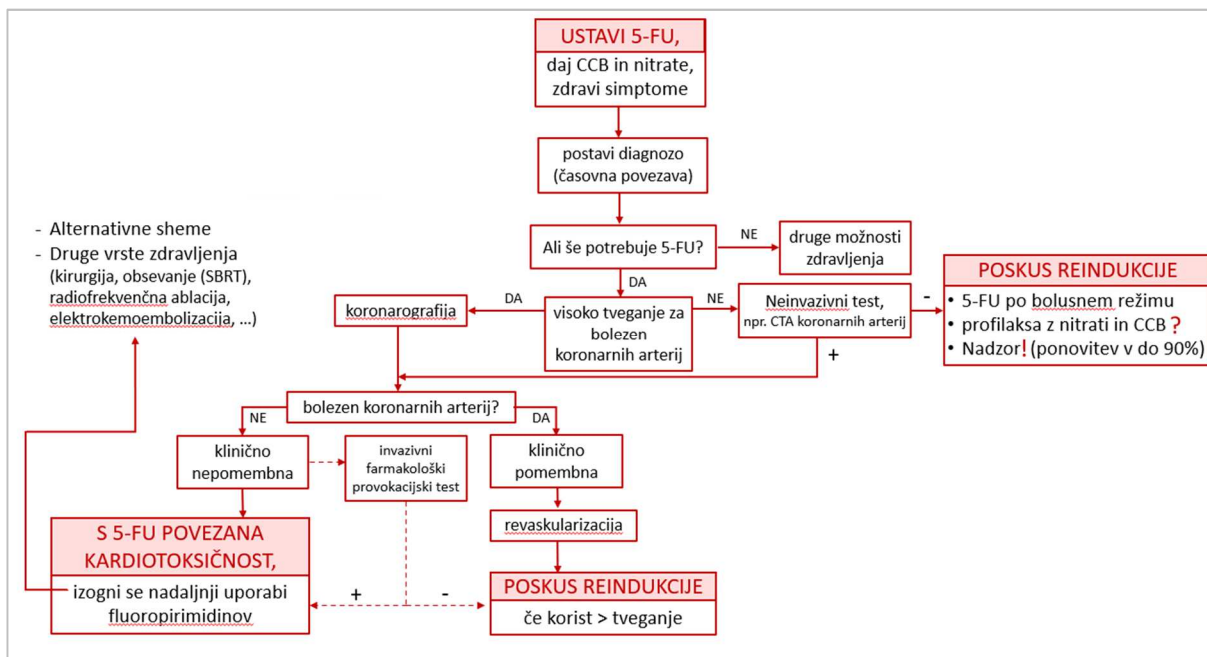
Klinični simptomi in znaki kardiotoksičnosti, povzročene s fluoropirimidini, so različni; pogosta je netipična angina pectoris, ki se pojavi v mirovanju in izzveni po prekinitvi infuzije 5-fluorouracila. Beležimo lahko spremembe v EKG zaradi ishemijske miokarda (spremembe ST spojnice), ob čemer so lahko bolniki tudi povsem asimptomatski. Poleg že naštetih so možni srčnožilni zapleti pri zdravljenju s fluoropirimidini še poslabšanje urejenosti arterijske hipertenzije, akutni miokardni infarkt, srčno popuščanje, kardiogeni šok in drugi.

Fluoropirimidini lahko povzročajo povratno in nepovratno poškodbo miokarda preko delovanja na različne celice srčne mišice (slika 2). Z aktivacijo protein kinaze C sprožijo vazokonstrikcijo gladkomišičnih celic žilne stene ter zmanjšujejo transportno kapaciteto kisika, kar oboje vodi v relativno ishemijsko miokarda in povratno disfunkcijo srca. Redkeje pa lahko fluoropirimidini preko nastanka reaktivnih kisikovih spojin v endotelijskih celicah in kardiomiocitih povzročajo odmiranje kardiomiocitov in posledično srčno popuščanje, ki je nepovratno.



Slika 2: Mehanizmi kardiotsičnosti fluoropirimidinov, povzeto po Morelli et. al

Kardiotoksičnost, povezana s fluoropirimidini, tipično nastane akutno med infuzijo 5-fluoropirimidina, zato moramo takoj ukrepati. Po ustavitvi infuzije simptomi in znaki praviloma hitro izzvenijo, po potrebi lahko uporabimo tudi zaviralec kalcijevih kanalčkov, nitrate ali drugo simptomatsko terapijo. Po razrešitvi simptomov se priporoča sledenje algoritmu na sliki 3, v kolikor to dopušča dostopnost preiskav. Pomembno je, da se zavedamo, da ob poskusu reindukcije zelo pogosto pride do ponovitve kardiotsičnosti, zato mora biti v tem primeru bolnik pod strogim nadzorom. Manj možnosti za ponovitev težav je v primeru, da smo pri bolniku ugotovili klinično pomembno bolezen koronarnih arterij in tarčne lezije revaskularizirali, vendar moramo tudi v tem primeru premisliti ali tveganja odtehtajo koristi. Če je le možno, je najbolje, da se izognemo nadaljnji uporabi fluoropirimidinov z izbiro alternativne sheme sistemskega zdravljenja ali z drugo vrsto zdravljenja, ko so kirurško zdravljenje, obsevanje, itd. Študije do sedaj niso dale trdnih dokazov, da je preventiva z nitrati ali zaviralci kalcijevih kanalčkov smiselna, prav tako kardiotsičnosti ne preprečujejo zmanjšani odmerki fluoropirimidinov in antidoti. Pred začetkom zdravljenja je potrebno narediti izhodiščno oceno tveganja za srčnožilne zaplete ter bolnike z znanimi srčnožilnimi boleznimi napotiti na UZ srca.



Slika 3: Ukrepanje ob kardiotsičnosti ob infuziji 5-fluoropirimidina (5-FU), povzeto po Sara et. al

4. Kardiotsičnost drugih kemoterapevtikov

Ko govorimo o kardiotsičnosti kemoterapevtikov, je večinoma govora o antraciklinih in fluoropirimidinih, saj je kardiotsičnost pri teh dveh skupinah najpogostejša, vendar se moramo zavedati, da lahko tudi drugi citostatiki povzročajo različne vrste toksičnosti.

Alkilirajoči citostatik ciklofosamid lahko povzroča hemoragični miokarditis ali perikardialni izliv z življenje ogrožajočo tamponado. Njegovi metaboliti povzročajo poškodbo endotelija z edemom, krvavitvijo in trombozo, posledična poškodba miokarda pa lahko sproži tahiaritmije ali vodi v srčno popuščanje.

Paklitaksel lahko povzroča različne aritmije, ki jih večinoma beležimo med prvim ali drugim ciklom terapije s paklitakselom. Pri skoraj 30 % bolnikov so beležili asimptomatske bradikardije, poleg tega pa so ob terapiji s paklitakselom opisali tudi atrioventrikularni blok, nadprekatne tahikardije, vključno z atrijsko fibrilacijo in undulacijo ter ventrikularno tahikardijo in fibrilacijo. Bradikardijo lahko povzroča tudi talidomid.

Pozorni moramo biti na podaljšanje QTc dobe, saj lahko vodi v ventrikularno aritmijo in »torsade de pointes«, še posebej, če je temu pridružen še kakšen drug dejavnik tveganja, kot je npr. elektrolitsko neravnovesje ali zdravljenje z zdravili, ki povzročajo podaljšanje QTc dobe. Večje tveganje za podaljšanje QTc dobe za enako ali več kot 10 ms je med drugim pri aklarubicinu, arzenovem trioksidu in oksaliplatinu.

5. Zaključek

Napredek v zdravljenju raka v zadnjih desetletjih se odraža v naraščanju števila bolnikov z ozdravljivim rakom, ki imajo dolgo pričakovano življenjsko dobo po zaključenem zdravljenju, in bolnikov z razsejano boleznijo, kjer rak postaja kronična bolezen. Zato je potrebno pri obravnavi onkoloških bolnikov pozornost posvečati tudi morebitni pozni toksičnosti in toksičnosti, ki pomembno vpliva na kvaliteto življenja. Dejavniki tveganja za nastanek kardiotsičnosti, povzročene s kemoterapijo, so podobni siceršnjim dejavnikom tveganja za srčnožilne bolezni, dodaten dejavnik tveganja pri onkoloških bolnikih pa predstavlja predhodna kardiotsična terapija. Antraciklini lahko vodijo v nepovratno srčno popuščanje, ki je posledica odmiranja miocitov in se večinoma razvije v prvem letu po zaključenem zdravljenju. Zdravljenje sledi splošnim smernicam zdravljenja srčnega popuščanja, tveganje za nastanek kardiotsičnosti pa je odvisno od kumulativnega odmerka antraciklina. Fluoropirimidini lahko preko vazospazma koronark vodijo v povratno kardiotsičnost, ki se kaže z netipično angino pectoris ali ishemičnimi spremembami v EKG, ki minejo po ustavitvi aplikacije. V večini primerov pride ob reindukciji zdravljenja s fluoropirimidini do ponovne kardiotsičnosti, zato se jim v nadaljnjem zdravljenju praviloma izogibamo. Poleg teh dveh skupin citostatikov lahko kardiotsičnost povzročajo tudi drugi citostatiki, kot so ciklofosamid, paklitaksel, talidomid, oksaliplatin in drugi.

Literatura

- 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 (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2022; 43 (41): 4229–4361.
- Boltežar L, Poglajen G. Srčno popuščanje in onkološko zdravljenje. *Zdrav Vestn.* 2020; 89 (7-8): 432-45.
- Morelli MB, Bongioanni C, Da Pra S, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:847012.
- Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1–18
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology.* 2020; 31(2): 171-190.

- Keramida K, Charalampopoulos G, Filippiadis D, et al. Cardiovascular complications of metastatic colorectal cancer treatment. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019; 10(4):797-806.
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(18): 474-502.