

Az onkokardiológiai ellátás új irányelvei

NAGY ANDRÁS CSABA¹, LÓDI MÁRIA², BALOGH INGRID³, CZURIGA DÁNIEL⁴, KOCSIS JUDIT³

¹Uzsoki Utcai Kórház, I. Sz. Belgyógyászati és Kardiológiai Osztály, Budapest; Debreceni Egyetem, ²Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Fiziológiai Tanszék, ³Klinikai Központ, Onkológiai Intézet, ⁴Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet, Debrecen

Támogatás

A közlemény a GINOP-2.3.2-15-2016-00043 számú Szív- és érkeletési kiválóságközpont (IRONHEART) projekt, valamint a Debreceni Onkológiai Betegekért Alapítvány támogatásával készült. Czuriga Dániel a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában részesül.

Levelezési cím:

Dr. Nagy András Csaba, Uzsoki Utcai Kórház, I. Sz.
Belgyógyászati és Kardiológiai Osztály, 1145 Budapest,
Uzsoki u. 29-41. Tel.: +3614673701, fax: +3614673723,
e-mail: nagycsaba@uzsoki.hu

Közlésre érkezett:

Elfogadva:

Közismert, hogy a modern onkoterápia hatására a daganatos betegségek mortalitása az utóbbi időben jelentősen javult. Előtérbe kerültek azonban az alkalmazott daganatellenes kezelések okozta mellékhatások, melyek a kardiovaszkuláris rendszert is számottevő mértékben érinthetik. A korán fellépő mellékhatások limitálhatják az onkoterápia sikerét, annak leállítását válthat szükségessé, míg a későn jelentkező mellékhatások a rosszindulatú daganatos betegségből már meggyógyult beteg hosszú távú túlélését ronthatják. Az onkokardiológia egy nemrég megjelent, manapság egyre nagyobb figyelmet kapó szakterület, melynek célja, hogy optimalizálja a daganatellenes kezelések eredményességét és ezáltal a betegek klinikai eredményét. A jelen összefoglaló azokat a legfontosabb irányelveket mutatja be, melyek a mindennapi klinikai gyakorlatban nyújthatnak segítséget a daganatterápia okozta kardiovaszkuláris toxicitás kezeléséhez. *Magy Onkol* 61:xx-xxx, 2017

Kulcsszavak: kardiotoxicitás, daganat, kardiológia

It is well-known that modern oncotherapy significantly reduced the mortality of malignant diseases. However, serious side effects of the applied cancer therapies have evolved, which may adversely affect the cardiovascular system. Early side effects often limit therapeutic success of oncotherapy and may require treatment interruption, while late-onset side effects can adversely influence the long-term survival of patients recovering from cancer. Oncocardiology is a new medical field gaining more and more attention. It aims at the optimisation of the efficacy of cancer therapy and clinical outcome of patients. In the current review we present such important recommendations that may help the management of cardiovascular toxicity of cancer therapy in the everyday clinical practice.

*Nagy A, Lódi M, Balogh I, Czuriga D, Kocsis J. New recommendations in oncocardiology. *Magy Onkol* 61:xx-xxx, 2017*

Keywords: cardiotoxicity, cancer, cardiology

BEVEZETÉS

Az onkokardiológia egy viszonylag új határterületi diszciplína. Létrejöttét elsősorban annak köszönheti, hogy a szakmák egyre erősebben specializálódtak. Mind a kardiológia, mind az onkológia területén olyan nagymértékű tudományos, technikai fejlődés tapasztalható, melynek átlátása egy adott szakma gyakorlójától folyamatos, naprakész tudást igényel. Egymás szakmájának mély megismerése ily módon szinte lehetetlen feladat. A polihisztor orvos ebben a rendszerben sajnos eltűnően van. Ugyanakkor a lakosság öregedése, a daganatos betegek egyre növekvő száma, a daganatból gyógyult, de ezáltal fokozott kardiovaszkuláris rizikójú betegek száma, illetve az eredendően szív- vagy érrendszeri betegséggel élők száma egyre nő. A két betegségcsoport közös halmaza is egyre nagyobb. Napjainkra felismerésre került az a tény, hogy a két szakma összefogása nélkül nem lehet hatékonyan ellátni azokat a betegeket, akiknél egyszerre áll fenn mindkét betegségcsoport, vagy akiknél a daganatellenes kezelés alatt vagy után alakul ki kardiovaszkuláris szövődmény. A daganatos betegek kezelése összetett feladat, számos szakmai terület ismereteit, módszereit, eljárásait kell összehangolni. A beteg sorsa elsősorban az elsődleges ellátás racionális megválasztásán múlik, de fontos a hosszú távú kezelés tervezése és a folyamatosan elvégzett felülvizsgálatok szervezése is, melyek során többször újra kell gondolni a kezeléseket a hatékonyság és biztonságosság szem előtt tartásával. Ebben a folyamatban kulcsszerepe van az onkológiai team munkájának, melyben az onkológus mellett a sugárterápiás szakember, képalkotó diagnosztika, patológus és a daganatos lokalizáció szerinti további klinikumok daganatterápiában jártas szakorvosai (sebészet, mellkassebészet, tüdőgyógyászat, bőrgyógyászat, gégszét, nőgyógyászat, urológia stb.) is részt vesznek. A jelen dolgozat egyik nem titkolt célja annak igazolása, miért kell az onkológiai team munkájába a kardiológust is beemlíteni.

MIT VÁRHAZ AZ ONKOLÓGUS A KARDIOLÓGUSTÓL?

Valamennyi daganatellenes kezelés megkezdésekor ismerni kell a kezelés hatékonysága mellett annak potenciális mellékhatásait, azok gyakoriságát, várható súlyosságát és időtartamát (1. ábra). Kardiovaszkuláris betegség fennállása esetén ez különösen fontos, de ahol nem ismert ilyen betegség, ott is kötelező a rizikó felmérése potenciálisan kardiotoxikus kezelés megkezdése előtt. A kardiológus ennek a rizikónak a pontos megállapításában tud segíteni, amennyiben az onkológus vagy hematológus a páciens egy előzetes rövid felmérést (anamnézis, fizikális vizsgálat, vérnyomás, koleszterinszint stb.) követően hozzá irányítja. Ezután a kardiológus szükség szerint további célzott kivizsgálást indít. A daganatellenes kezelés módját (pl. kemoterápia/célzott terápia fajtája, dózisa) e végleges leletnek a birtokában érdemes megválasztani. Ugyanez a sorrend követendő a már ismert szívbetegségben szenvedő egyéneknél is (pl. ismert iszkémiás szívbetegség

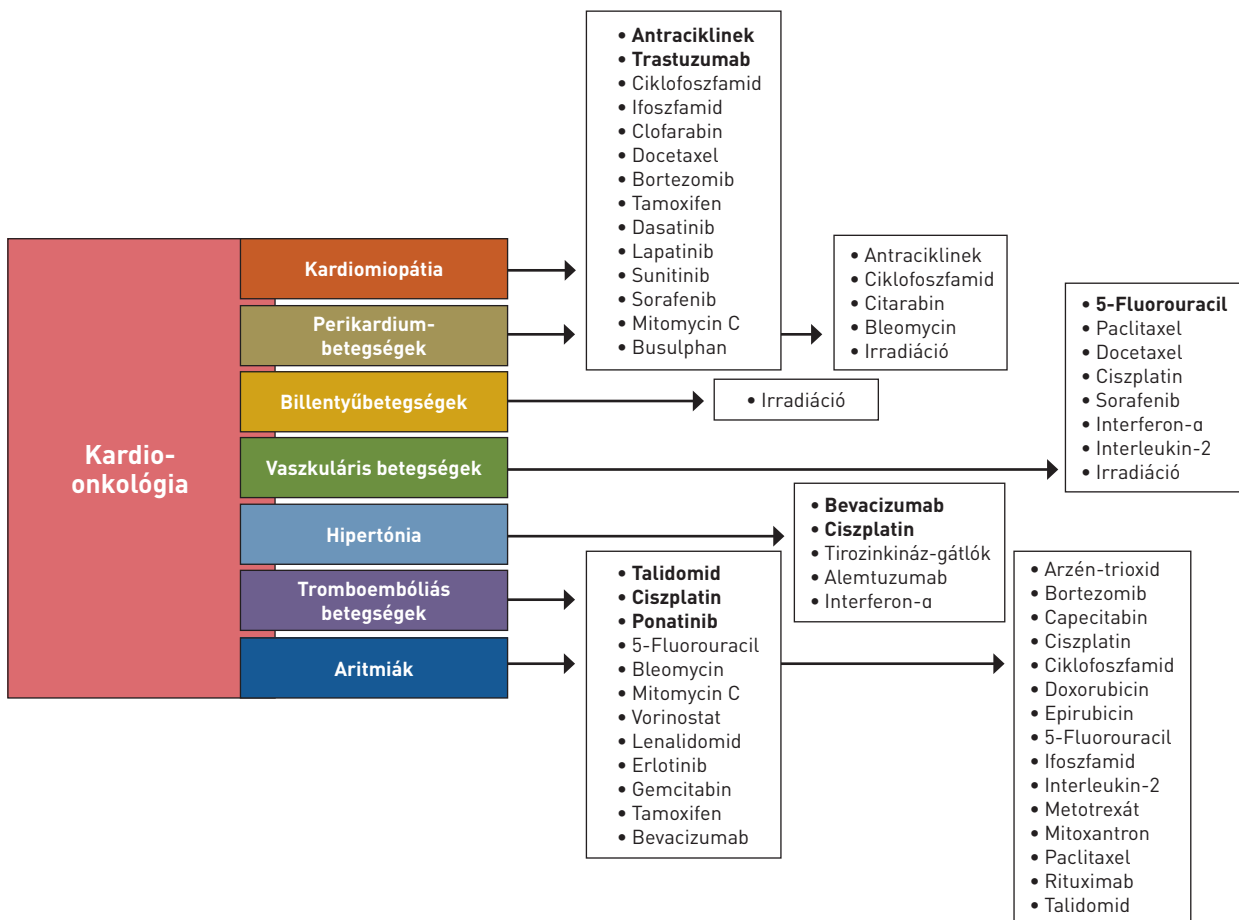
vagy szívelégtelenség). Ezeknél a betegeknél még fontosabb a szoros párbeszéd, akár a személyes konzílium is. Önmagában a szívbetegség fennállása ugyanis nem képezi abszolút kontraindikációját a daganatellenes kezelésnek. Az a rossz beidegződés, ami ilyen esetekben még sok helyen tapasztalható, remélhetően a hazai onkokardiológia elindulásával át fog alakulni, így a diszkriminált esetek is hozzájuthatnak majd hatékony daganatellenes kezeléshez a teamben lévő kardiológus segítségével (2. ábra).

A kezeléseket során kialakuló kardiovaszkuláris mellékhatások észlelése az onkológus feladata. Az egyszerűbb eseteket (pl. nem komplikált magas vérnyomás beállítása, QT-megnyúlás észlelése esetén a daganatellenes gyógyszer szüneteltetése, leállítás) az aktuális irányelv ismeretében saját maga is el kell tudja látni, azonban a súlyosabb, komplikáltabb állapotokat kardiológus bevonásával szükséges kezelni, és a terápia folytatásához is kardiológus felügyelete szükséges.

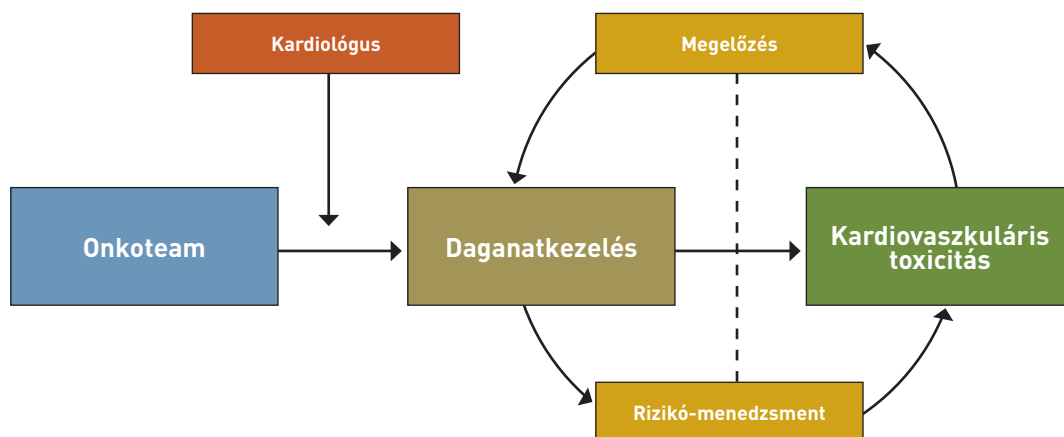
A gyógyult betegek hosszú távú kardiovaszkuláris egészségvédelme szintén közös feladat, melybe a két szakma képviselőin túl a háziorvost és a belgyógyászokat is szükséges bevonni. A gondozás, követés módját is tárgyalja az a 2016-os európai irányelv (1), melynek rövidített változatát a munkacsoport magyarrá fordította, és már hozzáférhető az érdeklődők számára.

MILYEN AJÁNLÁSOKAT ÉRDEMES AZ ONKOTEAM DÖNTÉSE ELŐTT FIGYELEMBE VENNİ?

Az onkológiai betegek kardiológiai gondozásával kapcsolatban megfogalmazott irányelvek létrehozásának igénye nagyjából egyidős az onkológiai kezelések kardiotoxikus mellékhatásainak felfedezésével. Az onkológiai betegségek és kezeléseik sokfélesége miatt azonban meglehetősen nehéz feladat ebben a témakörben szilárd evidenciákra nyugvó irányelvet megalkotni, hiszen homogén betegcsoportok híján nincs lehetőség igazán nagy betegszámú, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatok kivitelezésére. Tovább nehezíti a helyzetet, hogy a placebokontrollált vizsgálati elrendezés ebben a betegcsoportban komoly etikai kérdéseket vethet fel. Mindezek alapján egyelőre a preklinikai vizsgálatok, a retrospektív, valamint obszervációs tanulmányok, a kisebb betegszámot felölelő prospektív klinikai vizsgálatok eredményére, továbbá a betegregiszterek adataiból levont következtetésekre támaszkodhat jelenleg a gyakorló klinikus. Az utóbbi időben egyre sokasodó tanulmányok eredményei nyomán már a 2000-es évek végétől kezdve jelentek meg az onkokardiológiával, mint új határterületi diszciplínával kapcsolatos ajánlások és konszenzusnyilatkozatok. 2016-ban három új állásfoglalás is napvilágot látott: egy kanadai (2), egy európai (1) és egy amerikai konszenzusedokumentum (3) szerzői tettek kísérletet arra, hogy fogódzót nyújtsanak a mindennapi klinikai gyakorlatban a daganatterápia okozta kardiovaszkuláris komplikációk kezeléséhez. Míg a kanadai és az európai állásfoglalás a daganatterápia különböző kar-



1. ÁBRA. A daganatellenes kezelések lehetséges kardiovaszkuláris mellékhatásai



2. ÁBRA. A daganatellenes kezelés és az általa okozott kardiovaszkuláris toxicitás összefüggései. A döntési folyamatban a kardiológus is szerepet kap, ezzel javítható a rizikómenedzsment és a megelőzés hatékonysága

diovaszkuláris szövődményeinek kezelésével kapcsolatban tett átfogó javaslatokat, addig az amerikai ajánlás kizárólag az onkológiai betegek kardiális diszfunkciójának megelőzési és követési stratégiáinak bemutatására szorítkozott. A jelen fejezetben e három konszenzusedokumentum legfontosabb ajánlásait mutatjuk be.

Kardiotoxicitási rizikófaktorok (1. táblázat)

Az onkoterápia hosszú távú sikere, valamint a betegek túlélése szempontjából rendkívül fontos az onkoterápiát megelőző előszűrések kapcsán azon nagy rizikójú egyének azonosítása, akiknél várható a balkamra-diszfunkció és következményes szívelégtelenség, vagy egyéb kardiovaszkuláris komplikáció megjelenése akár a kemo- vagy radioterápia alatt, akár azok befejezését követően. Egyértelműen nagy rizikójúnak tekinthetők a nagy dózisu antraciklinkezelés (pl. ≥ 250 mg/m² doxorubicin, ≥ 600 mg/m² epirubicin) vagy magas sugárdózisú, szívet is érintő radioterápia (≥ 30 Gy) előtt álló betegek. Szintén nagy kardiotoxicitási rizikóval bírnak az antraciklin- és sugárterápián egyaránt áteső betegek, vagy akiknél az antraciklinkezelést trastuzumabkezelés is követi (szekvenciális terápia). Kiemelt figyelmet igényelnek azok a betegek, akiknél már az onkoterápia megkezdése előtt többszörös vagy nem megfelelően kontrollált kardiovaszkuláris rizikófaktorok állnak fenn (pl. hipertónia, hiperlipidémia, diabétesz mellitusz, dohányzás, elhízás), esetleg már ismert szívbetegségben szenvednek (tünetmentes balkamra-diszfunkció, szívelégtelenség, koszorúér-betegség, korábbi miokardiális infarktus, középsúlyos vagy súlyos szívbillentyű-betegség). Egyaránt emeli a kardiotoxicitási rizikót a fiatal (<18 év) vagy az idősebb életkor (alkalmazott szertől függően >50–65 év), valamint a pozitív kardiovaszkuláris családi anamnézis.

Kardiális diszfunkció és szívelégtelenség

A kardiális diszfunkció, mint az onkoterápia egyik leggyakoribb kardiotoxikus mellékhatása, joggal kapott nagy hangsúlyt mindhárom megjelent dokumentumban. Ismeretes, hogy a balkamra-diszfunkció előfordulása nagymértékben függ az alkalmazott onkológiai kezelés típusától (kemoterápiás ágens megválasztása, radioterápia), annak dózísától, valamint néhány egyéb, a kezeléssel kapcsolatos paramétertől is (pl. bejuttatás formája, kezelési terv, kardioprotekció). A balkamra-diszfunkció incidenciája széles határok között változhat (0,2–48%) annak függvényében, hogy milyen kemoterápiás szert mekkora dózisban alkalmazunk. A kardiotoxicitás megjelenésének időpontja szintén egyénekenként változó lehet. Egyes esetekben korán, a kezelés alatt jelentkezik, ezzel limitálva a terápiás sikert. Másor évekkel később manifesztálódik, és ezen esetekben sokszor már csak igen előrehaladott stádiumban diagnosztizálható a szívelégtelenség. Amennyiben a diagnózis korai, úgy egy időben elkezdett szupportív szívelégtelenség-terápiával jó funkcionális javulás érhető el. Amennyiben azonban később kerül felfedezésre a csökkent balkamra-funkció, komoly kihívást jelent, és csak ritkán sikeres a kezelés, mivel ekkor már nem fordítható vissza az adverz miokardiális remodeláció.

Az egyik leggyakrabban használt és leghatékonyabb kemoterápiás szerek az antraciklinek. Köztudott, hogy ezek élethosszig tartó kumulatív, dózisfüggő kardiális mellékhatásokkal bírnak, melyekre a betegek változó mértékű fogékonyságot mutatnak. Fontos azonban megjegyezni, hogy az antraciklinek nagyon hatékony kemoterápiás szerek, és alkalmazásuk kerülése – félve a kardiovaszkuláris mellékhatásoktól – negatívan befolyásolhatja a prognózist.

1. TÁBLÁZAT. A kardiotoxicitással összefüggő legfontosabb rizikófaktorok

Kardiotoxicitással összefüggő rizikófaktorok	Kardiovaszkuláris rizikófaktorok	Szívelégtelenség rizikófaktorai
Gyógyszer típusa	Ismert kardiovaszkuláris betegség	Korábbi miokardiális infarktus
Magas kumulatív dózis	Életkor	Hipertónia
Gyors infúzió	Nem	Érbetegség
Kombinációs kezelés	Gének	Angina
Idősebb életkor	Dohányzás	Diabétesz
Mellkas-irradiáció	Táplálkozás	
Szívelégtelenség/LVD	Hipertónia	
Terhesség	Hiperkoleszterinémia	
Korábbi vagy kombinált kemoterápia	Diabétesz	
Veseelégtelenség	Kövértség	
	Fogazathigiéna	

A táblázatban a legfontosabb rizikófaktorok kerültek feltüntetésre a teljesség igénye nélkül. LVD: balkamra-diszfunkció

A célzott terápiás ágensek közül a humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2) gátlószerei lehetnek antitestek, mint pl. a trastuzumab és a pertuzumab, vagy tirozinkináz-gátló vegyületek, mint pl. a lapatinib. E szerek általában reverzibilis, nem kumulatív-dózisfüggő módon hozzák létre a miokardiális károsodást. A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) útvonalat gátló szerek között szintén találhatóak antitest típusú molekulák, mint a bevacizumab, valamint tirozinkináz-gátló vegyületek, mint a sunitinib, pazopanib vagy sorafenib. A VEGF-gátlók reverzibilis és irreverzibilis kardiovaszkuláris mellékhatásokat is előidéznek. E szerek jelentős mértékű szisztémás hipertóniát hozhatnak létre, melynek a szív megnövekedett utóterhelése kapcsán önmagában következménye lehet a szisztolés balkamra-diszfunkció. Ez azonban szupportív kezelés hatására nagy százalékban reverzibilis. A VEGF-gátló szerek gyakran okoznak hasmenést, dehidrációt, ami elektrolitdeplációhoz és következményes QT-megnyúláshoz is vezethet.

A radioterápia okozta kardiotoxikus hatások elemzése nehéz feladat, hiszen gyakran hosszú idő, akár évek, évtizedek telhetnek el a sugárexpozíció és a mellékhatások kifejlődése között. Gyakran árnyalja a képet párhuzamosan zajló, szintén kardiotoxikus kemoterápia. Mindenesetre elmondható, hogy a radioterápia jelentős mértékű miokardiális fibrózist, ha antraciklinkezeléssel kombinálják, szisztolés balkamra-diszfunkciót, emellett diasztolés funkcióromlást, csökkent terhelési toleranciát, billentyűbetegségeket és nem utolsósorban koronáriabetegséget okozhat.

Koronáriabetegség, stroke, perifériás artériás betegség, billentyűbetegségek

Az onkoterápia mellékhatásaként kialakuló koszorúér-betegség előfordulása 1,4–18% között változhat. A koronária-eltérések megjelenhetnek miokardiális iszkémia, infarktus vagy iszkémia indukálta ritmuszavar formájában. Ezek létrejöttében fontos kiemelni a radioterápia, a fluoropirimidinek, a platinaszármazékok és a VEGF-gátlók szerepét. Sugárkezelés esetében gyakori a nagyerek osztiális érintettsége. E mellékhatások általában 15–20 évvel a kezelést követően válnak detektálhatóvá. A radioterápia neurotoxikus hatása miatt gyakran „néma” iszkémia is előfordul. Az onkoterápia okozta koronáriabetegség azonosítására ugyanazok a diagnosztikus algoritmusok és protokollok használandóak, mint a nem onkológiai populációban.

A stroke és a perifériás artériás betegség (PAD) meglehetősen gyakori megbetegedésnek számítanak anti-BCR-ABL tirozinkináz-gátló kezelés és radioterápia kapcsán. A PAD előfordulása akár a 30%-ot is elérheti, emiatt fontos, hogy az onkoterápia megkezdése előtt történjen kiindulási PAD-rizikófelmérés, fizikális vizsgálat és a boka-kar index meghatározása. A radioterápia artériás trombózisokat hozhat létre az aortában, az arteria subclaviában, az iliofemorális artériákban, továbbá minimum megkétszerezi

a stroke rizikóját mediasztinális, cervikális vagy kraniális besugárzás esetén.

Míg a kemoterápiával kapcsolatban nem igazolódott direkt szívbillentyű-károsító hatás, a radioterápia okozta billentyűhibák gyakoriak, kb. a sugárkezelést kapó betegek 10%-át érintik.

Szisztémás hipertónia, pulmonális artériás hipertónia

A szisztémás hipertónia egy gyakori komorbiditás tumoros betegeknél, ritkán pedig oki tényező is lehet, mint pl. veserákban. Kialakulhat a terápia kezdetétől számított 1 éven belül. Az előfordulási gyakoriság és a súlyosság függ az életkortól, a korábbi anamnézistól, a tumor típusától (pl. vesesejtes vagy nem vesesejtes karcinóma), a kemoterápiás szer típusától, dózísától, valamint a használt protokolltól. A VEGF-gátló tulajdonságú vegyületek esetében az újonnan megjelenő hipertónia vagy a korábban kontrollált hipertónia destabilizációjának incidenciája 11–45%-ban fordul elő, ebből 2–20%-ban súlyos hipertóniáról beszélhetünk. Az onkoterápia indukálta hipertónia esetén a terápiás célérték a szokásos 140/90 Hgmm alatti vérnyomás.

A pulmonális hipertónia egy ritka, de komoly szövődménye bizonyos tumorelles terápiaiknak, pl. az anti-BCR-ABL tulajdonságú dasatinibnek, valamint a csontvelői eredetű őssejt-transzplantációnak. A betegség gyakran reverzibilis a kezelés felfüggesztését vagy nilotinibre történő cseréjét követően. A dasatinib mellett nemrégiben felmerült a ciklofoszfamid, illetve egyéb alkiláló ágensek pulmonális veno-okkluzív betegséget előidéző szerepe is.

Aritmiák

Az onkoterápiában részesülő betegeknél igen magas arányban, kb. 16–36%-ban fordulhatnak elő különböző aritmiák már a kezelés előtt is. Mind az okozott aritmiák típusa (szinusz bradikardia, szinusz tahikardia, atrioventrikuláris blokk, pitvarfibrilláció, kamrai tahikardia, kamrafibrilláció stb.), mind az azokat kiváltó kemoterápiás szerek típusai széles spektrumot mutatnak. Az onkoterápia egyik veszélyes mellékhatása az EKG-n látható QT-szakasz megnyúlása. Ez életet veszélyeztető torsade de pointes aritmiára, illetve hirtelen szívhalálra hajlamosíthat. Az arzén-trioxid például nem kevesebb, mint 25–60%-ban okozhat 500 msec fölötti QT-megnyúlást és 2,5%-ban torsade de pointes aritmiát. Emiatt arzén-trioxid alkalmazása esetén szorosabb EKG-monitorozás válhat szükségessé. A kemoterápia alatti hányás, hasmenés és az ezek következtében kialakuló elektrolitdepláció (elsősorban káliumvesztés) szintén hajlamosíthat QT-megnyúlásra. A pitvarfibrilláció az egyik leggyakoribb, onkoterápia következtében kialakuló szupraventrikuláris aritmia. Amennyiben az onkoterápiában részesülő betegnél pitvarfibrilláció vagy pitvari flutter jelentkezik, hasonló protokollok követendőek, mint a nem onkológiai populációban (ritmus- és/vagy frekvenciakontroll, tromboembóliás profilaxis és stroke-prevenció).

Tromboembóliás és egyéb események

Bár a tumoros állapotokban létrejövő artériás trombózisok igen ritkák (incidenciájuk kevesebb mint 1%), a vénás trombózisok annál gyakrabban fordulnak elő. Ez a szám a hospitalizált betegek esetében mintegy 20%-ra tehető. A tumorasszociált vénás tromboembólia kockázati tényezői között megtalálhatóak magához a daganathoz köthető (pl. a tumor elhelyezkedése, szövettani típusa, metasztázis jelenléte), a beteghez köthető (pl. idős kor, női nem, rassz, komorbiditások, pozitív kórelőzmény, öröklött trombofília, mozgásszegény életmód), valamint a kezeléshez köthető rizikófaktorok (nagy műtét, hospitalizáció, kemoterápia, hormonterápia, transzfúzió, centrális vénás kanül stb.). A tromboprofilaxis szerepe vitatott, azonban nagy rizikójú esetekben, pl. metasztázisok kapcsán, VEGF-gátlók mielőleg multiplexben történő alkalmazása vagy nagyvénakanul behelyezése esetén mindenképpen megfontolandó annak alkalmazása.

Az onkoterápia egyéb kardiovaszkuláris komplikációi között szerepelnek a perikardium megbetegedései, melyek gyakoriak antraciklin-, ciklofoszfamid-, citarabin- és bleomicinkezelés kapcsán, míg viszonylag ritkán fordulnak elő radioterápia során. A daganatos betegekben pleurális folyadékgyülem jöhet létre magának a tumor jelenlétének vagy az esetlegesen fellépő szívelégtelenségnek vagy infekciónak a következtében, de az kialakulhat dasatinib- vagy imatinibkezelés hatására is. A radioterápia károsíthatja a szív saját beidegzését autonóm diszfunkciót létrehozva, ami a szimpatikus-paraszimpatikus egyensúly felborulásában nyilvánulhat meg („inappropriate” szinusz tahikardia, szívfrekvencia-variabilitás változása, csökkent szenzitivitás, „néma” iszkémia).

AZ ONKOKARDIOLÓGIAI DÖNTÉSHOZATAL FOLYAMATA

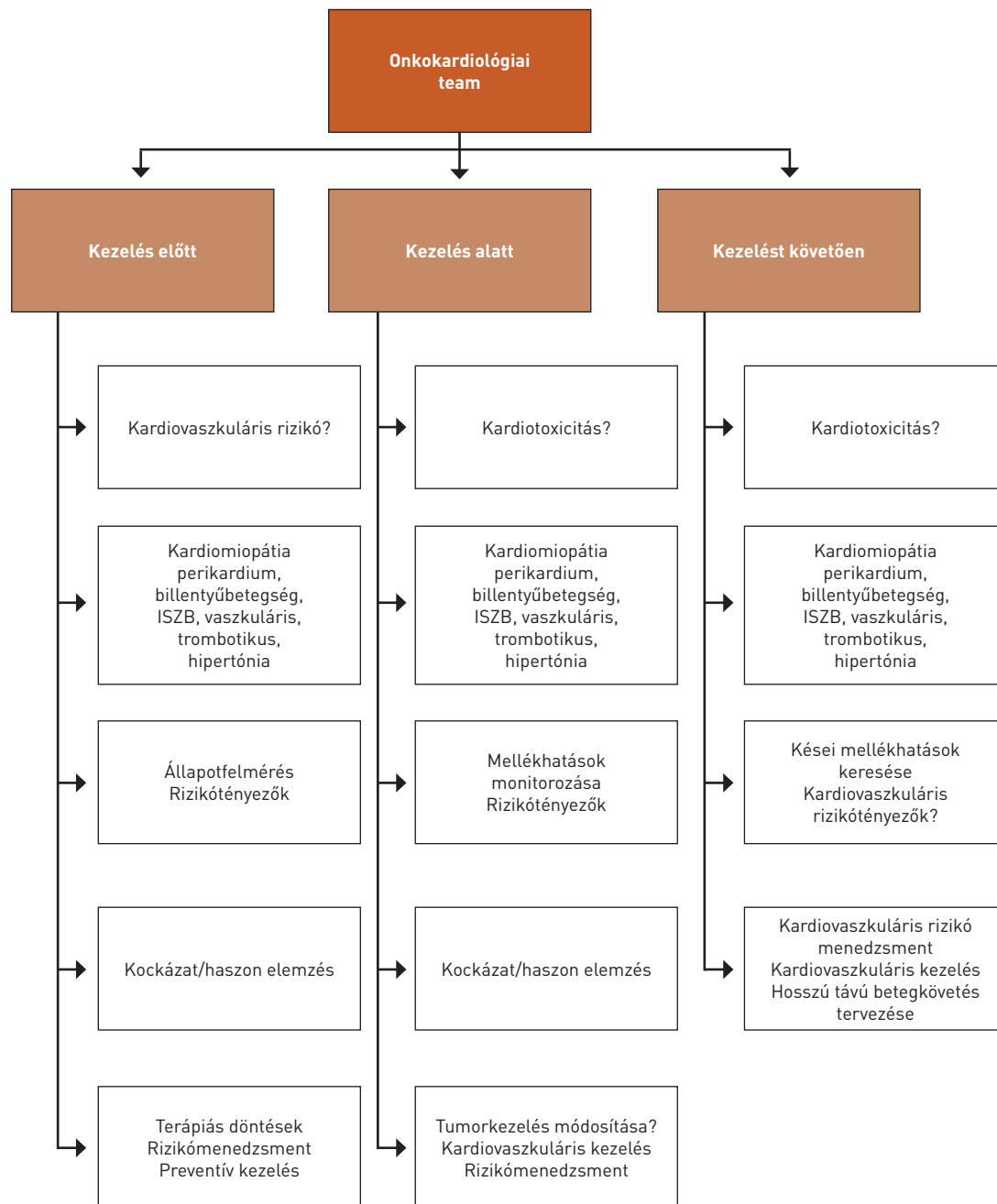
Kezelés előtti teendők, megelőzés

Az előző részben szó esett azokról a rizikófaktorokról, amelyek meglétével a daganatellenes kezelés okozta toxicitás kifejezettebb. Ismert tény, hogy a rákbetegek 2/3-a 50 év feletti, és ebben az életkorban a kardiovaszkuláris betegség kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok eleve nagyobb számban fordulnak elő. Ennek a betegcsoportnak több mint egynegyedében már számolhatunk kialakult szívbetegséggel is. Számos adat van arról is, hogy a rákbetegség kialakulását követően a megváltozott életmód miatt növekedhet a testsúly, csökken a mozgásmennyiség, melyek súlyosbítják a kiindulási rizikóállapotot. Logikusan következik az előzőekből, hogy a daganatellenes kezelés megkezdése előtt szükséges a kardiovaszkuláris állapot, illetve a rizikótényezők részletes felmérése. A többször hivatkozott európai állásfoglalás részletesen taglalja a kardiotoxicitás azon kiindulási rizikófaktorait, melyek felmérése és kezelése elengedhetetlen a későbbi terápia elindítása előtt (1). Az ugyancsak 2016-ban publikált európai kardiovaszkuláris prevenció ajánlás részletesen taglalja azokat a rizikófaktorokat, melyek bármilyen szív- és érrendszeri megbetegedés kialakulásában szerepet

játszhatnak (4). Ezek befolyásolása döntő mozzanata a betegségmegelőzésnek. A korábbi nagy randomizált, populációs szintű vizsgálatok (MRFIT, ARIC, COURE, CHA) alapján könnyen meghatározható az ún. alacsony kardiovaszkuláris rizikó definíciója, mely a normális vérnyomás, összkoleszterinszint és testsúly mellett a dohányzás, cukorbetegség és korábbi kardiális betegségek hiányát jelenti. Ebben az ideális esetben nyugodtan tervezhető a tumorelles kezelés, kevésbé kell számítanunk későbbi szövődményekre. Minden más esetben azonban szükség van a kezelés tervezése előtt a kardiovaszkuláris rizikóprofil optimalizálására daganatos betegekben (3. ábra). Az európai prevenció ajánlás ezt IIa C szinten javasolja (4). A daganatellenes kezelés sebészeti beavatkozásból, sugárterápiából, gyógyszeres kezelésből, illetve ezek különböző kombinációjából állhat. Csakúgy, mint a műtét előtti (preoperatív) állapotfelmérés, szükséges a betegek részletes kivizsgálása és a tervezett kezelés komplex rizikójának becslése. Meg kell határozni a beteg fennálló kardiovaszkuláris rezervjét, tartalékait ahhoz, hogy az egyébként sok szempontból toxikus kezelések a legkisebb károsodást okozzák. Ezt a rezervet számos tényező befolyásolhatja, genetikai és életmódbeli faktorok, a kiindulási kardiovaszkuláris állapot, de hatással van rá a daganatos betegség és a tervezett kezelés is. Ezt hívjuk „többszörös csapás” elméletnek. Általánosságban elmondható, hogy e tényezők részletes értékelését követően bármely faktor, rizikótényező meglétekor szükségessé válik kardiológus, onkokardiológus szakember bevonása a kezelés tervezésébe. Jelenlegi ismereteink szerint a módosítható kardiovaszkuláris rizikófaktorok kezelése, az ismert társbetegségek (hipertónia, PAD, koszorúér-betegség, szívelégtelenség) hatékony terápiája, a szívet ért sugárzás minimalizálása fontos tényező a tumorelles kezelés okozta kardiotoxicitás csökkentésében. Antraciklinkezelés tervezésekor a kumulatív dózis csökkentése, lassú infúziós adagolás, alternatív szerek használata (liposomális doxorubicin) legalább annyira fontos, mint az előzetes angiotenzinkonvertáló enzim (ACE)-gátló/angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB), β -receptor-blokkoló kezelés, sztatin adása vagy az aerob testmozgás provokálása, mint megelőző kezelési lehetőségek. Trastuzumabkezelésnél a korábbi antraciklinkezelésre kell figyelni, de vannak evidenciák ACE-gátló és β -blokkoló kezelés hatékonyságára is.

Kezelés alatti teendők

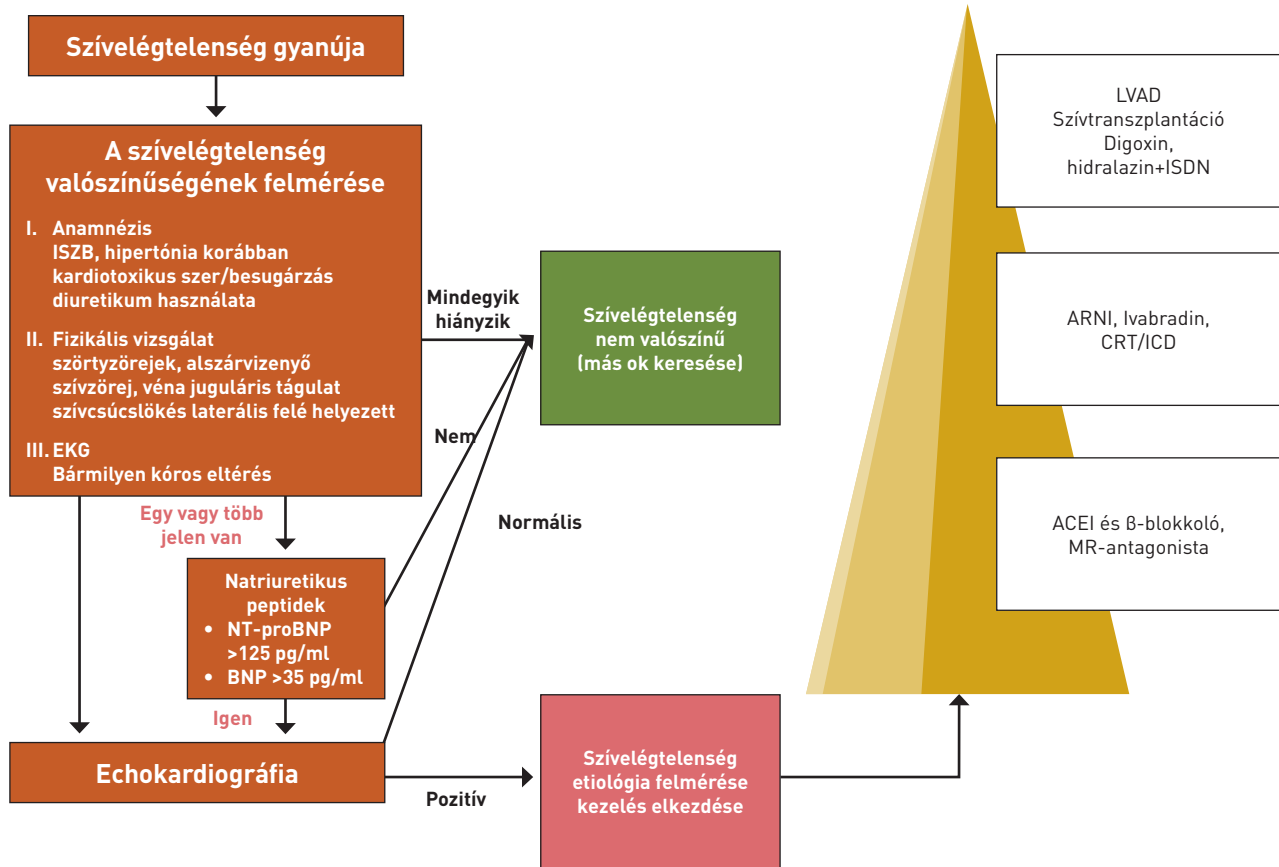
Tumoros beteg kezelésekor felléphetnek olyan tünetek, jelek, melyek kardiovaszkuláris betegség kialakulására utalhatnak. A kulcskérdés minden esetben az, hogy a kialakult állapot a daganatellenes terápia következménye, vagy csak a kezelés súlyosbította az egyébként is fennálló betegséget, illetve az a kezeléstől teljesen függetlenül alakult ki. A kérdés megválaszolása döntő lehet annak eldöntésében, hogy hogyan folytatódjék a beteg kezelése. A kezelés leggyakoribb szövődményei a kardiomiopátia/szívelégtelenség és szívizominfarktus kialakulása. A szívelégtelenség igazolásának menetét



3. ÁBRA. Daganatkezelés során javasolt kardiológiai követési algoritmus. ISZB: iszkémiás szívbetegség

a 2016-os európai szívelégtelenség irányelv szabályozza, mely szerint a szívelégtelenség jelei, tünetei és esetlegesen EKG-eltérések megléte esetén echokardiográfiával és/vagy szívizom-biomarker (BNP, NT-proBNP) vizsgálatával lehet megerősíteni a diagnózist (4. ábra) (5). Az ajánlások elsősorban a 3D ejekciós frakció (EF) mérését tartják a legpontosabbnak, de megengedőek a 2D EF Simpson módszer használá-

tával is (6). A koszorúér-betegségekhez hasonlóan a toxikus károsodás kimutatásában is kulcsszerepe van az időnek. Idő = szívizom. Ennek megfelelően a cél az esetleges károsodás minél korábbi kimutatása. Ezért a miokardium szempontjából toxikus szerek (pl. antraciklinek, alkilálószerek, monoklonális antitestek, tirozinkináz-gátlók) adását követően már az első ciklus végén javasolt a képalkotó vizsgálat elvégzése, melyet



4. ÁBRA. A szívégtelenség diagnosztikája és kezelése. ISZB: iszkémiás szívbetegség; EKG: elektrokardiogram; ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim gátló; MR: mineralokortikoid-receptor; ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor; CRT: kardiális reszinkronizációs terápia; ICD: implantálható kardioverter defibrillátor; LVAD: bal kamrai assziszt device; ISDN: izoszorbid-dinitrát

biomarker-vizsgálattal lehet érzékenyíteni. A nagyon korai szakban igazolt toxikus károsodás (szubklinikus károsodás) felismerésében az újabb echokardiográfiai módszerek közül az ajánlás a globális longitudinális strain (GLS) használatát javasolja (6). Amennyiben az alapvizsgálathoz képest 15%-nál nagyobb eltérést látunk a GLS-mérésnél, kimondható a toxikus károsodás. Nagy esetszámú tanulmány igazolta a korai károsodás kimutatásának fontosságát a későbbi kimenetel szempontjából. Amennyiben a szubklinikus károsodás igazolását követően hatékony kezelést (pl. enalapril + carvedilol) kezdünk, nagy eséllyel előzhetjük meg a késői szívégtelenség kialakulását, azaz bizonyos tekintetben még az I-es típusú kardiotoxicitás is lehet reverzibilis (7). Természetesen a definitív szívégtelenséget is kezelni kell, melyben az irányelvnek megfelelően mind gyógyszeres [ACE-gátló/ARB, β-receptor blokkoló, mineralokortikoid receptor antagonist, angiotenzinreceptor-neprilizin inhibitor (ARNI), ivabradin stb.], mind eszközös [kardiális reszinkronizációs terápia (CRT), implantálható kardioverter defibrillátor (ICD)]

lehetőségek is rendelkezésre állnak (5). A szívégtelenség miatti kezelés eredményessége esetén a daganatellenes terápia folytatása mérlegelendő, a teljes kockázat/haszon elemzés figyelembevételével. Alapvető szempont, hogy hatékony tumorellenes kezelés nélkül a betegnek nincs sok esélye a túlélésre. A koszorúér-betegség, a különböző természetű ritmuszavarok, hipertónia kezelése is elengedhetetlen, akár alapbetegségként állnak fenn, akár az onkológiai terápia következményeként jelennek meg.

Hosszú távú követés és kezelés

Hála a korszerű daganatellenes kezeléseknél, számos tumoros betegségben jelentősen javultak a hosszú távú túlélés arányai. Paradox módon pont ez a túlélés tette lehetővé, hogy a specifikus kezelés hosszú távú toxikus szív- és érrendszeri hatásai végül mégis a beteg életét követeljük. Elsősorban az I-es típusú toxicitásra (antraciklin) jellemző az évtizedekkel később kialakuló súlyos szívégtelenség. Ezenkívül megemlíthető az irradiáció kései toxikus hatása a vaszkuláris

rendszerre vagy a billentyűk struktúráira. A daganatot túlélő betegek száma folyamatosan növekszik. Az USA-ban jelenleg 15,5 millió, 10 esztendő múlva már 20 millió feletti a számuk (8). Ezekkel a betegekkel szinte minden orvosi szakma találkozhat. Mindannyiunk feladata, hogy gondoljunk a kései szív- és érrendszeri toxikus hatások kialakulására és hatékony kezelésére. Speciális probléma, mely speciális ismereteket követel.

Onkokardiológia – hazai helyzetkép és lehetőségek

Az onkokardiológia fiatal tudományág, a legfejlettebb országokban is csak másfél évtizedes történetre tekint vissza. Hazánkban szigetszerűen, egy-egy onkológiai centrumhoz köthetően foglalkoztak sokáig a daganatos betegek korai és kései kardiotoxicitásával. Később egyre több publikáció jelent meg hazai szerzők tollából, majd a nemzetközi kongresszusok mellett a hazai nagy szakmai fórumokon is kihagyhatatlan területté vált az onkokardiológia. 2015-ben megalakult az első Onkokardiológiai Központ az Uzsoki utcai Kórházban (Onkokardiológiai Endovaszkuláris Centrum). Hazánkban eddig csak szórványosan működtek onkokardiológiai munkacsoportok. Ez a helyzet gyökeresen megváltozott

2016-ban, amikor létrejött az ideiglenes onkokardiológiai munkacsoport, s az első hajdúszoboszlói továbbképző konferencián 2017 júniusában számos kiváló hazai onkológus és kardiológus közreműködésével hivatalosan is megalakult a Magyar Onkokardiológiai Munkacsoport. A munkacsoport legfontosabb céljai a lassan evidenciaként is elfogadott ajánlások hazai ismertetése, terjesztése és adaptációja mellett magyarországi onkokardiológiai centrumok létrehozása, illetve szakemberek képzése. Jelenleg, ha nem is dedikáltan, de funkcióját és szemléletét tekintve több onkológiai centrumban is működnek olyan kardiológiai ellátók, akik onkokardiológiai szemlélettel képesek ezeket a betegeket vizsgálni és kezelni. Mivel az onkokardiológia határterületi tudomány, és az érintett betegek száma jelentősen növekszik, nagyon fontos az érthető, széleskörű tájékoztatás, a naprakész ismeretek eljuttatása nemcsak a két szakma (onkológia, kardiológia), hanem a betegeket kezelő társzaktárak (belgyógyászat, háziorvoslás stb.) számára is. Ehhez nyújthat segítséget a meglévő ajánlásokra épülő hazai tudásbázis, az itthoni viszonyokra adaptált protokollok és a magyar betegek adatait gyűjtő regiszterek létrehozása, az onkokardiológiai kutatások összehangolása.

IRODALOM

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, 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* 37:2768–2801, 2016
2. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol* 32:831–841, 2016
3. 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* 35:893–911, 2017
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37:2315–2381, 2016
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200, 2016
6. 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* 27:911–939, 2014
7. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 55:213–220, 2010
8. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures (2016-2017). American Cancer Society. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/survivor-facts-figures.html>