

Ischaemiás szívbetegség és tumoros betegségek együttes előfordulása - kérdések és problémák

Ischaemic heart disease in cancer patients - questions and problems

Dr. Gulácsi-Bárdos Petra^{1,2}, Dr. Szokol Miklós³, Lódi Mária⁴, Dr. Czuriga Dániel Ph.D³, Prof. Dr. Czuriga István Ph.D³, Prof. Dr. Édes István Ph.D³, Dr. Nagy András Csaba⁵, Dr. Sármán Balázs Ph.D¹

¹: Uzsoki Cardiovascularis Centrum, Budapest

²: Dunakeszi Szakorvosi Rendelőintézet, Dunakeszi

³: Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet, Debrecen

⁴: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

⁵: Uzsoki utcai Kórház, I. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály, Budapest

Összefoglalás

Európában a tumoros és kardiovaszkuláris betegségek okozzák a halálozások több, mint felét, Magyarországon 2015-ben ez több, mint 70% volt. Bizonyos onkológiai kezelések 4-7 szeresére emelhetik az akut koronária szindróma kialakulásának lehetőségét, mindemellett az onkológiai betegségek önmagukban többszörösére növelik szívinfarktus esetén a halálozást. A kezeléseket tovább nehezíti, hogy nagyon kis esetszámú összesített klinikai adat áll rendelkezésre a tumoros betegek kardiológiai ellátásának hatásairól, mivel ezeket a betegeket rendre kizárták a klinikai vizsgálatokból. Hiányosak a protokollok onkológiai betegek esetében, esetleges konzervatív vagy invazív beavatkozás szükségességének eldöntésére, így egyéni tapasztalatokra, eseti közleményekre kell hagyatkoznunk. Az onko-kardiológia fontosságát kiemeli, hogy az onkológiai kezelések fejlődése miatt egyre nő a daganatos túlélők aránya. Csak az Egyesült Államokban 2025-re 20 millió ilyen beteggel számolnak, így nem meglepő, hogy az American College of Cardiology 2014-ben az onko-kardiológiát kiemelt területnek minősítette, az Európai Kardiológiai Társaság 2016-ban pedig kiadta első kardio-onkológiai ajánlását.

Cikkünkben a tumoros ischaemiás szívbetegség ellátásának főbb kérdéseit és javaslatait vesszük sorra a jelenleg használt ajánlásokat, publikációkat és helyi protokollokat alapul véve

Rövidítések jegyzéke

5-FU: 5-fluorouracil

ACS: akut koronária szindróma

aPTI: aktivált parciális tromboplasztin idő

ASA: acetilszalicilsav

BMS: bare metal stent

CABG: koronária artéria bypass graft

DES: drug eluting (gyógyszerkibocsátó) stent

FFR: funkcionális flow (áramlási) rezerv

ISZB: iszkémiás szívbetegség

IVUS: intravaszkuláris ultrahang

NSTEMI: ST elevációval nem járó miokardiális infarktus (non-STEMI)

OCT: optikai koherencia tomográf

PCI: perkután koronária intervenció

PTCA: perkutan transluminális koronária angioplasztika

STEMI: ST elevációval járó miokardiális infarktus

TAG: trombocita aggregáció gátló

TEG: tromboelasztográfia

Magyarországon – a KSH adatai szerint – 2015-ben az iszkémiás eredetű szív- és érrendszeri betegségek az összhalálozás 34,5%-át, a daganatos betegségek a 24,9%-át adták [1]. A bővülő és egyre hatékonyabb kezelési lehetőségeknek köszönhetően a daganatos betegségek túlélési mutatói mindinkább javulnak, ezért a jövőben egyre több olyan betegre számíthatunk, akiket mind a két betegség típus érint. Egy több centrum adatait feldolgozó, több mint 3000 beteg bevonásával készült tanulmányban megállapították, hogy STEMI esetén a daganatos betegek kardiális mortalitása jelentősen nagyobb, mint a nem daganatos betegeké. A PCI előtt 6 hónapon belül felfedezett daganat háromszorosára növelte a kardiális eredetű mortalitást ezekben a betegekben [2]. A helyzetet tovább nehezíti, hogy ezen betegcsoport kezeléséről kevés összesített adat áll rendelkezésünkre, mivel minden nagyobb kardiológiai vizsgálatban kizárási kritériumot jelentettek.

Albini és munkatársai 2010-ben publikálták közleményüket a „tolóajtó mechanizmusnak” elnevezett jelenségről, melynek lényege, hogy ha egy betegnél egyszerre áll fenn kardiológiai és onkológiai betegség, a betegség kimenetele és a fellépő komplikációk nem függetlenek attól, hogy a beteg onkológushoz vagy kardiológushoz kerül először. Az onkológus inkább tumor-centrikus kivizsgálást végez, nem fordít elég figyelmet a kardiológiai státuszra, a kardiológus pedig a szív- és érrendszeri betegséget kezeli, de nem feltétlenül végez vizsgálatokat daganatos betegség irányában. A szerzők a fenti gondolatmenettel indokolják a kardio-onkológia, mint határterületi diszciplína szükségességét [3].

A daganatos betegségek kezelésének két fő módja a műtéti kezelés, illetve a kemo- és radioterápia. Cikkünkben sorra vesszük, hogy az iszkémiás szívbetegség és tumoros betegségek együttes előfordulása esetén a különböző kezelési módzatokkal kapcsolatban milyen kérdések és problémák merülhetnek fel a kardiológus és az onkológus szempontjából.

Műtetre kerülő tumoros betegek esetén felmerülő kardiológiai kérdések

1. Szükséges-e a műtét előtt koronarográfia, illetve koronária revaszkularizáció?

Annak eldöntésekor, hogy egy adott műtét előtt szükséges-e invazív kardiológiai beavatkozás, négy szempontot kell figyelembe venni: 1) a műtét sürgőssége, 2) a koronária betegség stabil vagy instabil volta, 3) a műtéti rizikó, 4) a beteg funkcionális kapacitása [4].

(Ad 1) Életet veszélyeztető, sürgős műtét esetén a beavatkozást revaszkularizáció nélkül is el kell végezni. [4].

(Ad 2) Nem sürgős műtétek esetén STEMI, NSTEMI vagy instabil angina pectoris fennállásakor mindenképpen javasolt a műtét előtti koronarográfia. Stabil angina pectoris esetében a műtét előtti revaszkularizáció szükségességét a műtét rizikója határozza meg: nagy rizikójú műtét előtt megfontolandó, kis- és közepes rizikójú műtétek előtt nem szükséges a revaszkularizáció, azonban ilyenkor kiemelt figyelmet kell fordítani az optimális gyógyszeres kezelés beállítására (β -blokkoló, ACE gátló, statin, trombocita aggregáció gátlók bizonyos esetekben a perioperatív időszakban is – lásd később) [5].

(Ad 3) Kardiális szempontból az onkológiai műtétek lehetnek kis-, közepes - és nagy rizikójúak (1. táblázat). Kis kockázatúak az emlő-, pajzsmirigy műtétek, valamint az urológiai- és nőgyógyászati kisműtétek. Közepes kockázatúnak minősülnek a hasüregi, fejnyak területi, valamint a nagy nőgyógyászati és urológiai műtétek. A nagy rizikójú onkológiai műtétek közé a duodenum, pancreas, nyelőcső, mellékvese, tüdő műtétek, a máj rezekció és a teljes húgyhólyag eltávolítás tartoznak. A kettes pont alapján kis kockázatú műtét esetén stabil koszorúér betegnél nem szükséges revaszkularizáció, közepes vagy nagy kockázat esetén pedig a beteg funkcionális kapacitása az irányadó az invazív kivizsgálás szükségességének megítélésében [5].

(Ad 4) Közepes vagy jó (≥ 4 MET) funkcionális kapacitás esetén a műtétek prognózisa kardiális szempontból jó, ilyen esetekben nem szükséges a stabil betegnél revaszkularizációt végezni a tervezett műtét előtt. Ennél rosszabb terhelhetőség esetén figyelembe kell venni a beteg kardiovaszkularis rizikóját is. Rossz terhelhetőség és nagy kardiovaszkularis rizikó esetén a tervezett sebészeti beavatkozás lehetséges haszna és a várható kedvezőtlen kimenetel mérlegelése után kell dönteni a revaszkularizáció elvégzéséről. A döntésnél figyelembe kell venni azt is, hogy koronária intervenciót követően a bevezetésre kerülő kettős TAG kezelés miatt a tervezett műtét halasztása szükséges (ld. később) [5].

Speciális, daganatos betegeket érintő szempont a tumor stádiuma, illetve a várható életkilátások figyelembe vétele. Agresszív, disszeminált tumor esetén, amennyiben mindenképpen szükséges a revaszkularizáció, a PCI választandó, míg potenciálisan kezelhető daganat és elfogadható életkilátások esetén CABG elvégzése is megfontolandó [6]. Utóbbi esetben elvileg a tumor miatti műtét és a CABG egy ülésben is elvégezhető, ezt a módszert főleg pulmonális tumorok esetén alkalmazzák [6].

2. Milyen típusú revaszkularizáció választandó? A választott eljárás függvényében mikorra időzíthető a műtét a beavatkozást követően?

Tumoros betegek esetén figyelembe kell venni a tumorok prokoaguláns és proinflammatorikus tulajdonságait, melyek a sztent-trombózis, illetve az in-sztent resztenózis gyakoribb előfordulását okozzák. A fenti komplikációk elkerülésére BMS, illetve új típusú DES használata javasolt, kerülni kell a bifurkációba helyezett és átfedő sztentek használatát [6].

Általánosságban elmondható, hogy amennyiben a sztent beültetésén átesett betegnek sebészeti beavatkozásra van szüksége, úgy lehetőség szerint a műtét halasztása javasolt, BMS esetén a beültetést követő 6 hétig, DES esetén általában 6 hónapig, de ez az időtartam a legújabb DES-ek esetén akár mindössze 6 hétre rövidülhet. Tumoros betegek esetében azonban a műtét nem halasztható, emiatt is fontos a revaszkularizáció módjának körültekintő megválasztása.

Amennyiben mégis műtét szükséges a fenti határidőkön belül, úgy azt kettős TAG hatásban kell elvégezni [7]. A fenti határidőn túl elvégzett műtétek esetében a clopidogrel a műtét előtt elhagyható, azonban az ASA adását a műtét idején is folytatni kell. A műtétet követően a clopidogrel a lehető leghamarabb visszaadandó, 300 mg dózissal telítés szükséges [6, 8, 9]. A GPIIb/IIIa gátlókkal történő áthidaló terápiával kapcsolatban az eredmények ellentmondásosak, ez jelenleg nem tartozik az ajánlott eljárások közé [6].

3. A sztent-trombózis veszélye és a kettős TAG kezelés megszakításának kérdései

A sztent implantációk egyik rettegett, súlyos szövődménye a sztent-trombózis, mely az esetek többségében akut miokardiális infarktushoz vezet, annak mortalitása eléri a 40%-ot. A beteghez kapcsolódó (idősebb kor, akut koronária szindróma, diabetes, rossz bal kamra funkció, veseelégtelenség) és a beavatkozással összefüggő kockázati tényezők (hosszú sztentek, többszörös lézió, átfedő sztentek, bifurkációba helyezett sztentek, kis kaliberű ér, szuboptimális sztentelési eredmény) mellett a sztent trombózis egyik legfontosabb rizikófaktora a kettős TAG kezelés idő előtti megszakítása [8]. Egy 652 DES beültetésén átesett beteg adatait feldolgozó tanulmányban a clopidogrel elhagyása 30-szorosra emelte a sztent trombózis rizikóját a kettős TAG kezelést megtartó betegekhez képest [10]. Más tanulmányokban a PCI után 2-4 héttel elvégzett, ASA és/vagy clopidogrel elhagyásával járó műtétek 30%-kal növelték a nagyobb adverz kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulását mind BMS, mind DES esetén [9].

Régóta ismert tény, hogy tumoros betegekben a tromboembóliák előfordulása gyakoribb, mint a nem tumoros populációban. Ennek hátterében egyrészt a daganatok által termelt prokoaguláns faktorok, másrészt bizonyos kemoterápiás szerek trombogén hatása állhat. A

tromboemboliás események 10-30%-a artériás trombózis [11]. Bizonyos kemoterápiás szerek (pl. cisplatin, adriamycin, mitomycin C) endotélsejt károsító hatásuk miatt késleltethetik a sztentek feletti re-endotelizációt, ezért kemoterápiás kezelés alatt álló betegeknél a sztent-trombózis rizikója hosszabb ideig fennáll, mint a normál populációban. Fentiek miatt a kettős TAG kezelés kötelező időn túli adása is megfontolandó [4, 6, 12]. Az elméleti adatokat támasztja alá az a vizsgálat, melyben Gross és munkatársai 10 éves időszak során BMS beültetésen átesett betegek adatait dolgozták fel, vizsgálták a sztent-trombózis gyakoriságát daganatos, illetve nem daganatos betegek esetében. Eredményeik alapján a daganatos csoportban jelentősen megemelkedett a sztent-trombózis gyakorisága a nem daganatos betegekhez képest (5,56% vs. 0,78%), ami 7,1-szeres rizikónövekedést jelentett (OR 7,1, $p < 0,000001$) [13].

A fokozott trombozishajlam miatt különösen fontos, hogy daganatos betegeknél a kettős TAG kezelés ne kerüljön idő előtt megszakításra. Amennyiben a beteg várhatóan nem tudja az előírt ideig szedni a kettős TAG gátlást (például a nem halasztható tumor műtét miatt), akkor a beavatkozás során ballon angioplasztika, BMS beültetés vagy új típusú DES alkalmazása javasolt, a régebbi DES-ek beültetése kerülendő [4, 6, 8].

4. Kettős TAG kezelés veszélyei tumoros betegeknél - trombocytopenia, anémia

A tumoros betegek kb. 10%-ánál fordul elő trombocytopenia (100 G/l alatti trombocytaszám), melynek oka lehet a csontvelő infiltrációja, a kemoterápia, a lépben történő fokozott szekvesztrálódás és a fokozott perifériás pusztulás [14]. Míg nem tumoros trombocytopenia esetén extrém ritka az akut koronária szindróma (ACS) előfordulása, addig a tumoros trombocytopeniások körében az ACS aránya akár 39% is lehet [15]. Ennek oka az úgynevezett „platelet paradoxon”, azaz a trombocytopenia ellenére ezeknél a betegeknél fokozott trombózis készség észlelhető. A jelenség hátterében egyrészt a tumor által termelt faktorok, másrészt a trombocyták méretének és alakjának – ezzel érfalhoz való affinitásának – megváltozása, valamint a sokkal aktívabb, retikulált trombocyták számának megemelkedése állhat [14]. Általánosságban is elmondható, de tumoros betegekre különösen igaz, hogy nem a trombocyták abszolút száma, hanem a trombocyta funkció a mérvadó a különböző klinikai döntések szempontjából (pl. trombocyta-aggregáció gátló adása, PCI elvégzése) [16]. Sarkiss és munkatársai 70, ACS miatt felvételre kerülő tumoros beteg adatait dolgozták fel a vérkép vizsgálat során észlelt trombocyta szám alapján. Eredményeik alapján a 100 G/l alatti

csoportban jelentősen rosszabb volt a 7 napos túlélés, mint a 100 G/l feletti csoportban (37% vs. 77%), ugyanakkor a túlélési arány drámaian javult, amennyiben a trombocytopeniás betegek acetilszalicilsavat (ASA) kaptak (ASA nélkül 6%, ASA-val 90% a trombocytopeniás csoportban). Súlyos vérzést egyáltalán nem tapasztaltak, minor vérzés 17%-ban fordult elő [14]. Iiescu és munkatársai 30, 100 G/l alatti trombocyta számú, PCI-n átesett beteg adatait összesítették. A betegek csökkentett dózisú heparint vagy bivalirudint, valamint kettős TAG kezelést kaptak a preferált BMS mellé. A fenti 30 betegnél nem észleltek súlyos vérzéses szövődményt, valamint trombocyta transzfúziót sem kellett alkalmazni [16].

A Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) 2016-ban megjelent ajánlása alapján trombocyta transzfúzió 10 G/l trombocyta szám felett nem szükséges, kivéve magas láz, hyperleukocytózis, gyors trombocytaszám csökkenés vagy koagulációs zavarok esetén. Nőgyógyászati-, colorectalis-, húgyhólyag tumorok, melanoma és nekrotizáló tumorok esetében a nagyfokú vérzésveszély miatt 20 G/l alatti trombocyta számnál profilaktikus trombocyta transzfúzió ajánlott a tervezett PCI előtt. A beavatkozás előtt ismételt trombocyta szám ellenőrzés szükséges a transzfúzió hatékonyságának megítélésére. Szívkatéterezés során fellépő vérzés esetén is szükséges lehet trombocyta transzfúzió alkalmazása terápiás céllal. A trombocyta funkció vizsgálatára az ajánlott módszer a tromboelasztográfia (TEG). A szakirodalom áttekintése alapján koronarográfia esetén a nagyon alacsony trombocyta szám sem képez abszolút kontraindikációt, intervenció 40-50 G/l feletti vérlemezke szám esetén már biztonsággal végezhető. A nem-frakcionált heparin ajánlott kezdő dózisa 50 G/l vérlemezke szám alatt 30-50 U/kg, afelett pedig 50-70 U/kg szoros kontroll (pl. aPTI) mellett. Az ajánlott (eredetileg az MD Anderson Cancer Center által kidolgozott) protokoll alapján 10 G/l vérlemezke szám felett ASA, 30 G/l felett PCI esetén kettős TAG gátlás indítható. A kettős TAG gátlás időtartama 50 G/l vérlemezke szám alatt egyszerű PTCA után 2 hétre, BMS beültetést követően 4 hétre, DES beültetés esetén pedig 6 hónapra csökkentendő, amennyiben a sztent megfelelő elhelyezkedését IVUS vagy OCT használatával ellenőrizték. Jelenleg csak a clopidogrellel áll rendelkezésre elegendő tapasztalat a tumoros betegek esetében, prasugrel, ticagrelor és GP IIb/IIIa inhibitorok adása 50 G/l trombocyta szám alatt nem ajánlott [6] (2. táblázat).

Az anémia szintén gyakori szövődmény daganatos betegek esetében, melynek hátterében a csökkent vörösvértest képzés, vérzés, hemolízis, a tumor által termelt faktorok, illetve a kemoterápia egyaránt állhatnak. Általánosságban elmondható, hogy 7 g/dl hemoglobin szint alatt ajánlott transzfúzió elvégzése. Súlyosan anémiás tumoros beteg esetében szívkatéterezés előtt hematológiai, illetve onkológiai konzultáció javasolt [6].

5. Coronaria intervenció kérdései

Mivel a megváltozott élettani viszonyok miatt a legkisebb szövődmények is végzetesek lehetnek az onkológiai betegcsoportnál, így pusztán a rutinra nem hagyatkozhatunk, még tapasztalt intervenciós kardiológusok esetében sem. A beavatkozás előtt mérlegelni kell a beteg vérzéses kockázatát, protrombotikus állapotát és az esetleges immunszuppresszió miatti infekció veszélyét. Ennek megfelelően elsődlegesen a radiális behatolás preferálandó, különösen trombocytopeniás, TAG kezelésben részesülő vagy antikoagulált betegeknél [6]. A beavatkozás során javasolt atraumatikus hydrofil sheat-ek és katéterek használata. Nem sürgető, hemodinamikailag stabil betegek esetén (különösen onkológiai terápia alatt vagy tervezett műtéti beavatkozás előtt) a PCI előtt FFR mérés javasolt. PCI után az ideális sztent implantáció elérése miatt non-compliant ballonos utótágítás javasolt, intravaszkuláris ultrahang (IVUS), illetve optikai koherencia tomográfia (OCT) kontrollja mellett az esetleges szövődmények csökkentése érdekében (például idő előtti TAG elhagyás) [6]. Fontos a behatolási kapu és környezete beavatkozás utáni kontrollja esetleges infekció és kései vérzések elkerülése miatt.

Kemo- illetve radioterápiára kerülő betegek

1. Kemoterápia és ISZB

Bizonyos kemoterápiás szerek alkalmazása során megnő az iszkémiás szívbetegség előfordulási aránya (3. táblázat). Az antimetabolitok közül az 5-fluorouracil (5-FU) és származékainak (pl. capecitabine) használata során a betegek akár 68%-ában észleltek az EKG-n iszkémiás eltéréseket, az esetek többségében a kezelés megkezdését követő 2-5. nap között [17]. A betegek 18%-ában fordult elő manifeszt iszkémia (általában nyugalmi mellkasi fájdalom formájában), míg 7-17%-ban „néma” iszkémia volt csupán kimutatható [18]. Az iszkémiás események hátterében a koszorúerek trombózisa, arteritisz kialakulása, oxidatív stressz, endotél sérülés és vazospasmus játszhat szerepet. [19].

Platina tartalmú vegyületek (pl. cisplatin) alkalmazásakor az artériás trombózisok gyakoribb előfordulását figyelték meg (1,5-7-szeres rizikó), melynek hátterében a fokozott trombózis készség áll (lásd feljebb) [6, 18, 20].

Paclitaxel alkalmazása során 5%-ban figyelték meg vezetési zavarok, ritmuszavarok és miokardiális iszkémia kialakulását [21], melyek patomechanizmusa általában vazospasmus [6].

A célzott kezelések közül a VEGF-gátlók (sunitinib, sorafenib, bevacizumab) használatakor is megfigyelték kardiális iszkémia és artériás trombózisok gyakoribb előfordulását [22, 23], melyek háttérében vazokonstriktio, ér-remodelling, gyulladás és trombocytta aktiváció állhat [6].

A ciklofoszfamid használatakor Prinzmetal-angina gyakoribb előfordulását észlelték [6]. Aromatáz-inhibitorok használatakor is megnövekszik a koszorúérbetegség előfordulási gyakorisága, míg tamoxifen alkalmazásakor a kardiovaszkuláris rizikó nem emelkedik (javítja az endotél funkciót és a metabolikus paramétereiket), de a tromboembóliák kockázata megnövekszik [6].

Az iszkémiás események megelőzésére a kezelés megkezdése előtt EKG vizsgálat ajánlott, szükség esetén pedig még további vizsgálatok (terheléses EKG, szívuultrahang vizsgálat, koronarográfia) elvégzése is megfontolandó [18, 24, 25]. Fontos a koronária betegek azonosítása a tervezett onkológiai kezelés előtt, mert ezeknél a betegeknél jelentősen megemelkedik a kezelés okozta miokardiális iszkémia kockázata. Fennálló ISZB vagy magas kardiovaszkuláris rizikó esetén β -blokkoló és ACE gátló alkalmazása jöhet szóba [6].

Amennyiben mellkasi fájdalom jelentkezik a kezelés során, úgy a kezelést fel kell függeszteni. Azonnali terápiaként nitrát készítmény és kalcium csatorna blokkoló adható, ezt követően részletes vizsgálatok elvégzése szükséges (EKG, biomarkerek, szükség esetén koronarográfia) annak eldöntésére, hogy átmeneti vazospazmusról vagy akut koronária szindrómáról van szó. ACS esetén a kemoterápia folytatása kontraindikált, vazospasmus jelentkezésekor a kezelés visszaadása egyéb terápiás lehetőség hiányában, szoros monitorozás mellett jöhet csak szóba, nitrát és kalcium csatorna blokkoló adása mellett (4. táblázat) [26]. Fontos a betegek hosszú távú követése, mert a kemoterápiás kezelés hosszú távon is megnöveli a koronária betegség kialakulásának kockázatát [18].

2. Sugárkezelés és ISZB

A mediasztinális és bal mellkasfélre adott sugárkezelés (pl. Hodgkin-kór, illetve emlőtumor esetén) jelentősen megnöveli a későbbi iszkémiás szívbetegség kockázatát (4-7-szeresére) [18], emellett perikarditist, miokarditist és billentyű szűkületet is okoz [27, 28]. Ennek háttérében arteritisz, illetve korai ateroszklerózis kialakulása állhat [24]. A szövödmények

okozta tünetek általában 15-20 évvel a sugárkezelést követően alakulnak ki [29, 30]. Az iszkémiás károsodás kialakulását elősegíti a magasabb összesített, illetve egy adagban leadott sugár dózis, a fiatal életkor, a szív nagyobb részét érő sugárzás, a kemoterápiás kezelés, a besugárzás óta eltelt hosszabb idő, valamint a hagyományos rizikófaktorok jelenléte és a már meglévő koronária betegség [18, 24]. A károsodás kialakulásának esélye megfelelő technológia és eljárások alkalmazásával csökkenthető (sokmezős besugárzás, intenzitás-modulált besugárzás, sugár dózis minimalizálása, megfelelő sugár tervezés alkalmazása, stb.) [18, 24]. A kemoterápiánál leírtaknál megfelelően sugárkezelés előtt is fontos a kardiovaszkuláris rizikó felmérése, esetlegesen fennálló ISZB kimutatása. Fennálló koronária betegség esetén ASA és statin alkalmazása jön szóba a sugárkezelés során és azt követően is. A szövődmények késői jelentkezése miatt fontos a betegek hosszú távú, élethosszig tartó követése, ISZB irányú rendszeres szűrése [6,18, 24].

Összefoglalás

Daganatos betegség és ISZB együttes előfordulása esetén az onkológus és a kardiológus is számos speciális problémával találkozhatja szembe magát. Az ilyen betegek kezelésében a különböző szakmai társaságok (European Society for Medical Oncologists /ESMO/ [24], Európai Kardiológus Társaság /ESC/ [18] és Society for Cardiovascular Angiography and Interventions /SCAI/ [6]) által kiadott irányelvek nyújthatnak támpontot. Az onkológus feladata mindebben a legmegfelelőbb kezelés megtalálása és a kardiovaszkuláris szövődmények minimalizálása. A kardiológus célja pedig nem kevesebb, mint a beteget a lehető legkevesebb szövődménnyel a legjobb haemodinamikai állapotba hozni, az onkológiai terápia legkisebb késleltetése mellett. Mindehhez elengedhetetlen az onkológus és a kardiológus szoros együttműködése, a tapasztalatok széleskörű megosztása, a kardio-onkológia határterületének további fejlődése.

Irodalomjegyzék

[1] Központi Statisztikai Hivatal, Available from:

http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnh001.html

[2] Velders MA, Boden H, Hofma SH et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;112 (12): 1867-72.

[3] Albini A, Pennesi G, Donatelli F et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102: 14-25.

[4] Krone RJ. Managing Coronary Artery Disease in the Cancer Patient. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53: 149-156.

[5] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J.* 2014;35: 2383–2431.

[6] Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87: E202-E223.

[7] Douketis JD, Spyropulos AC, Spencer FA et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2), Suppl:e326S-e350S.

[8] Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al. Prevention of Premature Discontinuation of dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 734-9.

- [9] Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL et al. Management of Platelet-Directed Pharmacotherapy in Patients With Atherosclerotic Coronary Artery Disease Undergoing Elective Endoscopic Gastrointestinal Procedures. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24): 2261-2276.
- [10] Jeremias A, Sylvia B, Bridges J et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;109: 1930-2.
- [11] Sutherland DE, Ilene CW, Liebman HA. Thromboembolic Complications of Cancer: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Hematol.* 2003;72: 43-52.
- [12] Smith SC, Winters KJ, Lasala JM. Stent Thrombosis in a Patient Receiving Chemotherapy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;40: 383-386.
- [13] Gross CM, Posch MG, Geier C et al. Subacute Coronary Stent Thrombosis in Cancer Patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51 (12): 1232-1235.
- [14] Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL et al. Impact of Aspirin Therapy in Cancer Patients With Thrombocytopenia and Acute Coronary Syndromes. *Cancer* 2007;109: 621-7.
- [15] Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD et al. Antiplatelet Therapy and Percutaneous Coronary Intervention. *Tex Heart Inst J* 2010;37(3): 336-40.
- [16] Iliescu C, Durand JB, Kroll M. Cardiovascular Interventions in Thrombocytopenic Cancer Patients. *Tex Heart Inst J* 2011;38(3): 259-60.
- [17] Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL et al. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13: 484-485.
- [18] Zamorano JL, Lancelotti P, Munoz 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 (36): 2768-2801.

- [19] Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15: 47.
- [20] Togna GI, Togna AR, Franconi M et al. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res* 2000;99: 503-509.
- [21] Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9: 1704-1712.
- [22] Qi WX, Shen Z, Tang LN et al. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis. *Crit Rev Oncol Haematol* 2014;92(2): 71-82.
- [23] Ranpura V, Hapani S, Chuang J et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010;49(3): 287-97.
- [24] Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7): vii155-vii166.
- [25] Nagy ACS, Tolnay E, Nagykálnai T et al. Cardiotoxicity induced by chemotherapy: possibilities of diagnosis. [Kemoterápia okozta szívizom-károsodás: a diagnosztika lehetőségei.] *Orv Hetil.* 2004;145(43): 2171-6. [Hungarian]
- [26] Herrmann J, Lerman A. Vascular toxicities of cancer therapies. In: Herrmann J. (ed.) *Clinical Cardio-oncology*. Elsevier, Philadelphia, 2017; pp. 163-184
- [27] Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular Complications of Radiotherapy. *Am J Cardiol* 2013;112: 1688-1696.
- [28] Hull MC, Morris CG, Pepine CJ et al. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated With Radiation Therapy. *JAMA* 2003;290(21): 2831–2837.

[29] van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235–243.

[30] Nagykálnai T, Nagy AC, Landherr L. Postoperative radiotherapy of breast cancer and cardiotoxicity. [Poszoperatív emlőbesugárzás és cardiotoxicitas.] *Orv Hetil.* 2014;155(23): 897-902. [Hungarian]