

Praca poglądowa/Review

Kardionkologia – odpowiedź na wyzwania współczesnej terapii Cardioncology – an answer to the challenges in current therapy

Daria M. Adamczak *

VI rok Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Otrzymano: 19.01.2013; Zaakceptowano: 20.03.2013

Abstract

The article presents different aspects of an emerging medical subspecialty – cardioncology. Special attention has been paid to the problem of the cardiotoxic effects of currently employed chemotherapeutics and radiotherapy. The latest evidence regarding prevention of cardiotoxicity during cancer therapy has been reviewed as well as the guidelines for cardiovascular care in cancer survivors.

© 2013 Wielkopolskie Centrum Onkologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Słowa kluczowe: antracykliny; biomarkery; chemioterapia; kardioprotekcja; kardiotoksyczność

Keywords: Anthracyclines; Biomarkers; Cardioprotection; Cardiotoxicity; Chemotherapy

1. Wstęp

Według amerykańskich statystyk, wzrasta liczba pacjentów zapadających zarówno na nowotwory, jak i choroby układu krążenia [1]. W obu grupach schorzeń występują te same czynniki ryzyka – otyłość, palenie tytoniu czy hormonalna terapia zastępcza [2]. Jednak za jedną z głównych przyczyn współchorobowości uważa się kardiotoksyczność chemioterapeutyków oraz radioterapii [3]. Układ sercowo-naczyniowy, rozprowadzający leki przeciwnowotworowe, jest w sposób szczególny narażony na ich działania niepożądane [4]. Kolejną przyczyną współchorobowości jest coraz skuteczniejsze leczenie onkologiczne. Według danych z 2005 r., odsetek długoterminowych przeżyć wzrósł w ciągu 30 lat z 50% do 64% [1]. Jednocześnie wzrosła liczba pacjentów, u których występują późne powikłania krążeniowe. Ryzyko zgonu z przyczyn

Spis skrótów: ACEI, (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*) inhibitory konwertazy angiotensyny; AML, (*Acute Myeloid Leukemia*) ostra białaczka szpikowa; ATP, adenosynotrifosforan; BCL-X, proapoptotyczne białko; Bcr-Abl, gen fuzyjny występujący w przewlekłych białaczkach szpikowych i ostrych białaczkach limfoblastycznych; BMS, (*Bare-Metal Stent*) stent metalowy; BNP, (*Brain Natriuretic Peptide*) mózgowy peptyd natriuretyczny; CABG, (*Coronary Artery Bypass Graft*) pomostowanie aortalno-wieńcowe; c-Abl, ABL 1, onkogen; CD, (*Cluster of Differentiation*) antygen różnicowania komórkowego; ChNS, choroba niedokrwienna serca; DES, (*Drug Eluting Stent*) stent uwalniający lek; DNA, (*Deoxyribonucleic Acid*) kwas deoksyrybonukleinowy; EGFR, (*Epidermal Growth Factor Receptor*) receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EKG, (*electrocardiography*) elektrokardiografia; G-CSF, (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; HER-2, (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; ICD, (*Implantable Cardioverter-Defibrillator*) wszczepialny kardiowerter-defibrylator; IL-2, (*interleukin 2*) interleukina 2; INR, (*International Normalized Ratio*) znormalizowany czas protrombinowy; IVC, (*Inferior Vena Cava*) filtr umieszczany w żyłę głównej dolnej; LK, lewa komora serca; LVEF, (*Left Ventricle Ejection Fraction*) frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, aminokainowy fragment prekursora BNP; NYHA, zaproponowana przez New York Heart Association (Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca; RAA, renina-angiotensyna-aldosteron; RNA, (*ribonucleic acid*) kwas rybonukleinowy; TEE, (*TransEsophageal Echocardiogram*) echokardiografia przezprzełykową; TNF- α , (*Tumor Necrosis Factor- α*) czynnik martwicy nowotworów α ; TnI, troponina I; VAD, (*Ventricular Assist Device*) urządzenia wspomagające czynność komór serca; VEGF, (*Vascular Endothelial Growth Factor*) czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; ZNS, zastoinowa niewydolność serca.

* Adres do korespondencji: ul. Leśna 54 B, 62-028 Koziegłowy. Tel.: +48 501 227 942.

Adres email: daria.m.adamczak@gmail.com

sercowo-naczyniowych u pacjentek, u których rak sutki został wykryty w bardzo wczesnym stadium, jest paradoksalnie wyższe niż z powodu choroby podstawowej [5]. Uważa się, że 10–20 lat od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego u ponad połowy pacjentów występuje dysfunkcja mięśnia sercowego o różnym stopniu nasilenia. 5% pacjentów onkologicznych, którzy przeżyli tak długi okres, ma niewydolność serca, a 40% arytmie [6]. W tej grupie ryzyko zgonu z przyczyn krążeniowych jest 8-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.

W świetle powyższych danych widać wyraźną potrzebę ścisłej współpracy onkologów i kardiologów, aby zapewnić pacjentom możliwie najefektywniejszą terapię. Celem niniejszej pracy przeglądowej jest przedstawienie głównych problemów związanych z kardiologicznymi skutkami leczenia onkologicznego i rozwojem nowej poddziedziny onkologii zwanej kardionkologią. Szczególny nacisk położony jest na omówienie doniesień naukowych z tej dziedziny, które pojawiły się w ostatnich 5 latach. Ta ważna tematyka jest jak dotąd w niewielkim stopniu reprezentowana w polskim piśmiennictwie medycznym.

2. Główne cele kardionkologii. Międzynarodowe Towarzystwo KardiOnkologiczne

Powstanie nowej dziedziny, jaką jest kardionkologia, było odpowiedzią na zwiększoną świadomość kardiotoxycznych efektów chemio- i radioterapii. Celem terapii przeciwnowotworowej, z punktu widzenia kardionkologii, jest rozsądny wybór pomiędzy skutecznym leczeniem pacjenta z choroby podstawowej a minimalizacją działań niepożądanych. Kardiotoxyczność jest obecnie głównym czynnikiem ograniczającym chemioterapię, zarówno w leczeniu standardowymi, jak i wysokimi dawkami. Istotnie wpływa na jakość życia pacjentów, niezależnie od prognozy związanej z chorobą nowotworową [7]. Należy więc ją minimalizować, aby powikłania nie przyczyniły się do zgonu pacjenta bądź istotnego pogorszenia jego stanu klinicznego oraz aby móc podejmować leczenie przeciwnowotworowe również u pacjentów z istniejącą dysfunkcją mięśnia sercowego (aktualnie pacjenci z NYHA III/IV są dyskwalifikowani) [8]. Waga problemu jest związana z rosnącą liczbą pacjentów poddanych skutecznej terapii oraz tendencją do stosowania bardzo wysokich dawek leków [7,9].

Międzynarodowa społeczność lekarska od dawna odczuwała potrzebę ścisłej współpracy onkologów z kardiologami. W styczniu 2009 r. w Mediolanie powstało Międzynarodowe Towarzystwo KardiOnkologiczne (*International CardiOncology Society*; ICOS). Zrzesza ono blisko 300 członków, w tym dziesięciu z Polski (dane ze stycznia 2013). W listopadzie 2012 r. prof. Adam Torbicki został koordynatorem oddziału ICOS w Polsce i Europie Wschodniej.

Do głównych obszarów aktywności ICOS zalicza się prowadzenie badań oraz propagowanie wiedzy z zakresu: a) współwystępowania chorób nowotworowych i układu krążenia, b) wpływu terapii przeciwnowotworowej na układ sercowo-naczyniowy, c) pierwotnych nowotworów serca, d) przerzutów nowotworowych do serca, e) chorób osierdza i wewnątrzserdziejowej chemioterapii.

3. Czynniki ryzyka kardiotoxyczności chemio- i radioterapii

Antracykliny mają szczególnie wysoki potencjał kardiotoxyczny. Najistotniejsze czynniki ryzyka wystąpienia działań niepożądanych to: wrażliwość osobnicza chorego (polimorfizmy genetyczne związane z transportem leku oraz metabolizmem wolnych rodników), wiek chorego (osoby powyżej >65. rż. oraz dzieci <4. rż.), rasa czarna, z. Downa, uprzednie napromieniowanie śródpiersia dawką >20 Gy, uprzednia chemioterapia lekami o potencjale kardiotoxycznym, obecność schorzeń układu sercowo-naczyniowego (wady zastawkowe, ChNS, nadciśnienie tętnicze, itp.), cukrzyca, choroby wątroby oraz płeć żeńska [10–12]. Działania niepożądane są zależne od dawki leku. Na przykład, ryzyko wystąpienia ZNS istotnie wzrasta powyżej dawki skumulowanej 550 mg/m² doksorubicyny (450 mg/m² w przypadku skojarzenia z radioterapią), co można zaobserwować na rycinie 1 [11,13,14]. Ta sama zależność, choć związana z wyższymi dawkami, dotyczy pozostałych antracyklin (za wyjątkiem mitoksantronu – 160 mg/m²) [11,12]. Co ciekawe, kobiety są bardziej narażone na działania niepożądane – prawdopodobnie z powodu większego udziału tkanki tłuszczowej w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Antracykliny kumulują się w tkankach nietłuszczowych, dlatego u kobiet większe jest prawdopodobieństwo uszkodzenia mięśnia sercowego niż u mężczyzn [11], u których z kolei istnieje wyższe ryzyko późnych incydentów wieńcowych [15]. Podobne czynniki ryzyka dotyczą pozostałych chemioterapeutyków. Wydaje się, że proponowane algorytmiczne metody ilościowej oceny ryzyka kardiotoxyczności, np. *Cardiac Risk Score* (zob. [16]), dotąd jeszcze się nie przyjęły.

Do czynników ryzyka związanych z radioterapią zalicza się: objętość serca w polu napromienianym, wiek chorego (osoby młodsze są bardziej narażone na powikłania naczyniowe), czas od ekspozycji (wzrost ryzyka zgonu z powodu zawału serca o 10% po 10 latach od zakończenia radioterapii), dawkę (>35–40 Gy lub >2 Gy na dobę w przypadku dawki frakcyjnej) oraz uprzednią chemioterapię (zwłaszcza antracyklinami) [11].

4. Kardiotoxyczność chemio- oraz radioterapii

Kardiotoxyczne działanie terapii onkologicznej jest spowodowane m.in. bezpośrednią cytotoxycznością w stosunku do kardiomiocytów, co objawia się jako dysfunkcja skurczowa serca. Niekorzystny wpływ leczenia przeciwnowotworowego na

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/1857296>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/1857296>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)