

Ischaemiás szívbetegség és tumoros betegségek együttes előfordulása

Kérdések és problémák

Gulácsi-Bárdos Petra dr.^{1,3} ■ Szokol Miklós dr.⁴ ■ Lódi Mária⁵
Czuriga Dániel dr.⁴ ■ Czuriga István dr.⁴ ■ Édes István dr.⁴
Nagy András Csaba dr.² ■ Sármán Balázs dr.¹

Uzsoki Utcai Kórház, ¹Cardiovascularis Centrum, ²I. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály, Budapest

³Dunakeszi Szakorvosi Rendelőintézet, Dunakeszi

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ⁴Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet,

⁵Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Európában a tumoros és cardiovascularis betegségek okozzák a halálozások több mint felét, Magyarországon 2015-ben ez több mint 70% volt. Bizonyos onkológiai kezelések 4–7-szeresére emelhetik az akut coronariaszindróma 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. Onkológiai betegek esetében hiányosak a protokollok az esetleges konzervatív vagy invazív beavatkozás szükségességének eldöntésére, így egyéni tapasztalatokra, eseti közleményekre kell hagyatkoznunk. Az onkokardiológia fontosságát kiemeli, hogy az onkológiai kezelések fejlődése miatt egyre nő a daganatot 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 onkokardiológiát kiemelt területnek minősítette, az Európai Kardiológiai Társaság 2016-ban pedig kiadta első kardioonkológiai ajánlását. Cikkünkben a tumoros ischaemiás szívbetegség ellátásának főbb kérdéseit és javaslatait vesszük sorra a jelenleg használt ajánlásokat, publikációkat és helyi protokollokat alapul véve. *Orv Hetil.* 2017; 158(43): 1691–1697.

Kulcsszavak: cardiovascularis betegség, daganat, tumorelles kezelés, kardiotoxicitás, thrombosis

Ischaemic heart disease in cancer patients

Questions and problems

Cardiovascular and oncologic diseases are the causes of more than 50 percent of mortality in Europe. In 2015 oncologic and cardiovascular mortality reached 70 percent in Hungary. Patients who receive anticancer therapies are at a 2- to 7-fold greater long-term risk of acute coronary syndrome; also concomittant oncologic diseases further increase the mortality of myocardial infarction. Unfortunately there is not enough data concerning cardiovascular treatment of oncologic patients because they were excluded from most of the studies and registries. Because there is no clear protocol to treat such patients, only small studies and personal experiences could guide our medical therapies. The role of cardio-oncology is even more important, because due to the new treatments the number of tumor survivors rapidly increases. In the US more than 20 millions survivals are expected by 2025 who were treated by any kind of malignant tumors. It is not surprising that in 2014 the American Society of Cardiology declared cardio-oncology as a special and important field in cardiology, and in 2016 European Society of Cardiology released the first cardio-oncologic guideline. In this review we summarize questions and problems concerning the treatment of oncologic patient with ischaemic heart disease based on resent guidelines, published studies and local protocols.

Keywords: cardiovascular disease, neoplasms, antineoplastic agents, cardiotoxicity, thrombosis

Gulácsi-Bárdos P, Szokol M, Lódi M, Czuriga D, Czuriga I, Édes I, Nagy ACs, Sármán B. [Ischaemic heart disease in cancer patients. Questions and problems]. *Orv Hetil.* 2017; 158(43): 1691–1697.

(Beérkezett: 2017. augusztus 15.; elfogadva: 2017. szeptember 7.)

Az Orvosi Hetilap alapításának 160. évében, a Szerkesztőség felkérésére készült tanulmány.

Rövidítések

5-FU = 5-fluorouracil; ACS = akut coronariaszindróma; aPTI = aktivált parciális tromboplasztinidő; ASA = acetilszalicilsav; BMS = bare-metal stent; CABG = coronaria arteria bypass graft; DES = (drug-eluting stent) gyógyszerkibocsátó stent; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológiai Társaság; ESMO = European Society for Medical Oncology (Európai Klinikai Onkológiai Társaság); FFR = funkcionális flow (áramlási) rezerv; ISZB = ischaemiás szívbetegség; IVUS = intravascularis ultrahang; NSTEMI = ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus (non-STEMI); OCT = optikai koherenciaatomográf; PCI = percutan coronariaintervenció; PTCA = percutan transluminális coronaria-angioplastica; SCAI = Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; STEMI = ST-elevációval járó myocardialis infarctus; TAG = thrombo-cytaaggregáció-gátló; TEG = tromboelasztográfia

Magyarországon – a KSH adatai szerint – 2015-ben az ischaemiás 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 betegségstípus 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 hat 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 mtsai 2010-ben publikálták közleményüket a „tolóajtó-mechanizmusnak” elnevezett jelenségről, amelynek 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 tumorcentrikus 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 kardionkológia 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 ischaemiás 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

Szükséges-e a műtét előtt koronarográfia, illetve coronariarevascularisatio?

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

Ad 1. Életet veszélyeztető, sürgős műtét esetén a beavatkozást revascularisatio 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 revascularisatio szükségességét a műtét rizikója határozza meg: nagy rizikójú műtét előtt megfontolandó, kis és közepes rizikójú műtétek előtt nem szükséges a revascularisatio, azonban ilyenkor kiemelt figyelmet kell fordítani az optimális gyógyszeres kezelés beállítására (β -blokkoló, ACE-gátló, statin, thrombocytaaggregáció-gátlók bizonyos esetekben a perioperatív időszakban is – 1. később) [5].

Ad 3. Kardiális szempontból az onkológiai műtétek lehetnek kis, közepes és nagy rizikójúak (1. táblázat). Kis kockázatúak az emlő-, pajzsmirigyműtétek, valamint az urológiai és nőgyógyászati kisműtétek. Közepes kockázatúnak minősülnek a hasüregi, fej-nyak területi, valamint a nagy nőgyógyászati és urológiai műtétek. A nagy rizikójú onkológiai műtétek közé a duodenum-, pancreas-, nyelőcső-, mellékvese-, tüdőműtétek, a májreszekció és a teljes húgyhólyag eltávolítása tartoznak. A kettes pont alapján kis kockázatú műtét esetén stabil koszorúérbetegnél nem szükséges revascularisatio, 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 revascularisatiót végezni a tervezett műtét előtt. Ennél rosszabb terhelhetőség esetén figyelembe kell venni a beteg cardiovascularis rizikóját is. Rossz terhelhetőség és nagy cardiovascularis rizikó esetén a tervezett sebészeti be-

1. táblázat | Onkológiai műtétek cardiovascularis kockázat szerinti besorolása

Kis kockázat	Közepes kockázat	Nagy kockázat
Emlő-, pajzsmirigyműtétek	Hasüregi és fej-nyak területi műtétek	Duodenum-, pancreas-, nyelőcső-, mellékvese-, tüdőműtétek
Urológiai, nőgyógyászati kisműtétek	Urológiai, nőgyógyászati nagyműtétek	Májreszekció Teljes húgyhólyag eltávolítása

avatkozás lehetséges haszna és a várható kedvezőtlen kimenetel mérlegelése után kell dönteni a revascularisatio elvégzéséről. A döntésnél figyelembe kell venni azt is, hogy coronariaintervenciót követően a bevezetésre kerülő kettős TAG-kezelés miatt a tervezett műtét halasztása szükséges (1. később) [5].

Speciális, daganatos betegeket érintő szempont a tumor stádiuma, illetve a várható életkilátások figyelembevétele. Agresszív, disszeminált tumor esetén, amennyiben mindenképpen szükséges a revascularisatio, 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 pulmonalis tumorok esetén alkalmazzák [6].

Milyen típusú revascularisatio választandó? A választott eljárás függvényében mikorra időzíthető a műtét a beavatkozást követően?

Tumoros betegek esetén figyelembe kell venni a tumorok prokoaguláns és proinflammatorikus tulajdonságait, amelyek a stentthrombosis, illetve az in-stent-restenosis gyakoribb előfordulását okozzák. A fenti komplikációk elkerülésére BMS, illetve új típusú DES használata javasolt, kerülni kell a bifurcatióba helyezett és átfedő stentek használatát [6].

Általánosságban elmondható, hogy amennyiben a stentbeültetésen átesett betegnek sebészeti beavatkozásra van szüksége, úgy lehetőség szerint a műtét halasztása javasolt, BMS esetén a beültetést követő hat hétig, DES esetén általában hat hónapig, de ez az időtartam a legújabb DES-ek esetén akár mindössze hat hétre rövidülhet. Tumoros betegek esetében azonban a műtét nem halasztható, emiatt is fontos a revascularisatio 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 ellentmondások, ez jelenleg nem tartozik az ajánlott eljárások közé [6].

A stentthrombosis veszélye és a kettős TAG-kezelés megszakításának kérdései

A stentimplantációk egyik rettegett, súlyos szövődménye a stentthrombosis, amely az esetek többségében akut myocardialis infarctushoz vezet, annak mortalitása eléri a 40%-ot. A beteghez kapcsolódó (idősebb kor, akut coronariaszindróma, diabetes, rossz balkamra-funkció, veseelégtelenség) és a beavatkozással összefüggő kockázati

tényezők (hosszú stentek, többszörös laesio, átfedő stentek, bifurcatióba helyezett stentek, kis kaliberű ér, szuboptimális stentelési eredmény) mellett a stentthrombosis egyik legfontosabb rizikófaktora a kettős TAG-kezelés idő előtti megszakítása [8]. Egy 652, DES-beültetésen átesett beteg adatait feldolgozó tanulmányban a clopidogrel elhagyása 30-szorosra emelte a stentthrombosis rizikóját a kettős TAG-kezelést megtartó betegekhez képest [10]. Más tanulmányokban a PCI után kettős–négy héttel elvégzett, ASA és/vagy clopidogrel elhagyásával járó műtétek 30%-kal növelték a nagyobb adverz cardiovascularis események (MACE) előfordulását mind BMS, mind DES esetén [9].

Régóta ismert tény, hogy tumoros betegekben a thromboemboliák előfordulása gyakoribb, mint a nem tumoros populációban. Ennek hátterében egyrészt a daganatok által termelt prokoaguláns faktorok, másrészt bizonyos kemoterápiás szerek thrombogen hatása állhat. A thromboemboliás események 10–30%-a artériás thrombosis [11]. Bizonyos kemoterápiás szerek (például ciszplatin, adriamycin, mitomycin C) endothelsejt-károsító hatásuk miatt késleltethetik a stentek feletti reendothelialisációt, ezért kemoterápiás kezelés alatt álló betegeknél a stentthrombosis rizikója hosszabb ideig fennáll, mint a normálpopulációban. Fentiek miatt a kettős TAG-kezelés kötelező időn túli adása is megfontolandó [4, 6, 12]. Az elméleti adatokat támasztja alá az a vizsgálat, amelyben Gross és mtsai 10 éves időszak során BMS-beültetésen átesett betegek adatait dolgozták fel, vizsgálták a stentthrombosis gyakoriságát daganatos, illetve nem daganatos betegek esetében. Eredményeik alapján a daganatos csoportban jelentősen megemelkedett a stentthrombosis 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 thrombosis hajlam 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 tumorműtét miatt), akkor a beavatkozás során ballon-angioplastica, BMS-beültetés vagy új típusú DES alkalmazása javasolt, a régebbi DES-ek beültetése kerüendő [4, 6, 8].

Kettős TAG-kezelés veszélyei tumoros betegeknél – thrombocytopenia, anaemia

A tumoros betegek körülbelül 10%-ánál fordul elő thrombocytopenia (100 G/l alatti thrombocytaszám), amelynek oka lehet a csontvelő infiltrációja, a kemoterápia, a lépben történő fokozott szekvesztrálódás és a fokozott perifériás pusztulás [14]. Míg nem tumoros thrombocytopenia esetén extrém ritka az akut coronariaszindróma (ACS) előfordulása, addig a tumoros thrombocytopeniások körében az ACS aránya akár 39% is lehet [15]. Ennek oka az úgynevezett „platelet paradoxon”, azaz a thrombocytopenia ellenére ezeknél a betegeknél

fokozott thrombosiskészség észlelhető. A jelenség hátterében egyrészt a tumor által termelt faktorok, másrészt a thrombocyták méretének és alakjának – ezzel érfalhoz való affinitásának – megváltozása, valamint a sokkal aktívabb, retikulált thrombocyták számának megemelkedése állhat [14]. Általánosságban is elmondható, de tumoros betegekre különösen igaz, hogy nem a thrombocyták abszolút száma, hanem a thrombocytafunkció a mérvadó a különböző klinikai döntések szempontjából (például thrombocytáaggregáció-gátló adása, PCI elvégzése) [16].

Sarkiss és mtsai 70, ACS miatt felvételre kerülő tumoros beteg adatait dolgozták fel a vérképvizsgálat során észlelt thrombocytaszám alapján. Eredményeik alapján a 100 G/l alatti csoportban jelentősen rosszabb volt a hétnapos túlélés, mint a 100 G/l feletti csoportban (37% vs. 77%), ugyanakkor a túlélési arány drámaian javult, amennyiben a thrombocytopeniás betegek acetilszalicilsavat (ASA) kaptak (ASA nélkül 6%, ASA-val 90% a thrombocytopeniás csoportban). Súlyos vérzést egyáltalán nem tapasztaltak, minor vérzés 17%-ban fordult elő [14]. Iliescu és mtsai 30, 100 G/l alatti thrombocytaszámú, 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 szövődmenyt, valamint thrombocytatranszfúziót sem kellett alkalmazni [16].

A Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) 2016-ban megjelent ajánlása alapján thrombocytatranszfúzió 10 G/l thrombocytaszám felett nem szükséges, kivéve magas láz, hyperleukocytosis, gyors thrombocytaszám-csökkenés vagy koagulációs zavarok esetén. Nőgyógyászati, colorectalis, húgyhólyagtumorok, melanoma és nekrotizáló tumorok esetében a nagyfokú vérzésveszély miatt 20 G/l alatti thrombocytaszámnál profilaktikus thrombocytatranszfúzió ajánlott a tervezett PCI előtt. A beavatkozás előtt ismételt thrombocytaszám-ellenőrzés szükséges a transzfúzió hatékonyságának megítélésére. Szívkatéterezés során fellépő vérzés esetén is szükséges lehet thrombocytatranszfúzió alkalmazása terápiás céllal. A thrombocytafunkció vizsgálatára az ajánlott módszer a tromboelasztográfia (TEG). A szakirodalom áttekintése alapján koronarográfia esetén a nagyon alacsony thrombocytaszám sem képez abszolút kontraindikációt, intervenció 40–50 G/l feletti vérlemezkeszám esetén már biztonsággal végezhető. A nem frakcionált heparin ajánlott kezdő dózisa 50 G/l vérlemezkeszám alatt 30–50 U/kg, a felett pedig 50–70 U/kg szoros kontroll (például aPTI) mellett. Az ajánlott (eredetileg az MD Anderson Cancer Center által kidolgozott) protokoll alapján 10 G/l vérlemezkeszám felett ASA, 30 G/l felett PCI esetén kettős TAG-gátlás indítható. A kettős TAG-gátlás időtartama 50 G/l vérlemezkeszám alatt egyszerű PTCA után két hétre, BMS-beültetést követően négy hétre, DES-beültetés esetén pedig hat hónapra csökkentendő, amennyiben a stent

megfelelő elhelyezkedését IVUS vagy OCT használatával ellenőrizték. Jelenleg csak a clopidogrellel áll rendelkezésre elegendő tapasztalat a tumoros betegek esetében, prasugrel, ticagrelor és GPIIb/IIIa inhibitorok adása 50 G/l thrombocytaszám alatt nem ajánlott [6] (2. táblázat).

Az anaemia szintén gyakori szövődmeny daganatos betegek esetében, amelynek hátterében a csökkent vörsvértestképzés, vérzés, haemolysis, a tumor által termelt faktorok, illetve a kemoterápia egyaránt állhatnak. Általánosságban elmondható, hogy 7 g/dl hemoglobinszint alatt ajánlott transzfúzió elvégzése. Súlyosan anaemiás tumoros beteg esetében szívkatéterezés előtt hematológiai, illetve onkológiai konzultáció javasolt [6].

2. táblázat | Teendők és lehetőségek thrombocytopenia esetén, a thrombocytaszám függvényében

Thrombocytaszám	Teendő, illetve lehetőség
<10 G/l	Koronarográfia előtt thrombocytatranszfúzió adandó a kívánt thrombocytaszám eléréséig
10–20 G/l	Vérzésveszély esetén profilaktikus thrombocytatranszfúzió adandó ASA adható
>30 G/l	Kettős TAG-kezelés indítható
>40–50 G/l	Intervenció végezhető
<50 G/l	Csökkentett dózisú UFH adandó a koronarográfia során

ASA = acetilszalicilsav, TAG = thrombocytáaggregáció-gátló, UFH = nem frakcionált heparin

A coronariaintervenció kérdései

Mivel a megváltozott élettani viszonyok miatt a legkisebb szövődmenyek is végzetesek lehetnek az onkológiai betegcsoportnál, így pusztán a rutinra nem hagyatkozhatunk, még tapasztalt intervenció kardiológusok esetében sem. A beavatkozás előtt mérlegelni kell a beteg vérzéses kockázatát, prothromboticus állapotát és az esetleges immunszuppresszió miatti infekció veszélyét. Ennek megfelelően elsődlegesen a radiális behatolás preferálandó, különösen thrombocytopeniás, TAG-kezelésben részesülő vagy antikoagulált betegeknél [6]. A beavatkozás során javasolt atraumatikus hidrophil sheatek 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 stentimplantáció elérése miatt non-compliant ballonos utótágítás javasolt, intravascularis ultrahang (IVUS), illetve optikai koherenciatomográfia (OCT) kontrollja mellett az esetleges szövődmenyek 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

Kemoterápia és ISZB

Bizonyos kemoterápiás szerek alkalmazása során megnő az ischaemiás szívbetegség előfordulási aránya (3. táblázat). Az antimetabolitok közül az 5-fluorouracil (5-FU) és származékainak (például capecitabin) használata során a betegek akár 68%-ában észleltek az EKG-n ischaemiás eltéréseket, az esetek többségében a kezelés megkezdését követő második–ötödik nap között [17]. A betegek 18%-ában fordult elő manifeszt ischaemia (általában nyugalmi mellkasi fájdalom formájában), míg 7–17%-ában „néma” ischaemia volt csupán kimutatható [18]. Az ischaemiás események hátterében a koszorúerek thrombosisa, arteritis kialakulása, oxidatív stressz, endothelsérülés és vasospasmus játszhat szerepet [19].

Platinatartalmú vegyületek (például ciszplatin) alkalmazásakor az artériás thrombosisok gyakoribb előfordulását figyelték meg (1,5–7-szeres rizikó), amelynek hátterében a fokozott thrombosiskészség áll (1. feljebb) [6, 18, 20].

Paclitaxel alkalmazása során 5%-ban figyelték meg vezetési zavarokat, ritmuszavarokat és myocardialis ischaemiát [21], amelyek patomechanizmusa általában vasospasmus [6].

A célzott kezelések közül a VEGF-gátlók (sunitinib, sorafenib, bevacizumab) használatakor is megfigyelték kardiális ischaemia és artériás thrombosisok gyakoribb előfordulását [22, 23], amelyek hátterében vasoconstrictio, érremodelling, gyulladás és trombocytaktiváció állhat [6].

3. táblázat | ISZB-t okozó kemoterápiás szerek, háttérben álló patomechanizmus, illetve ISZB előfordulási aránya a szakirodalomban

Kemoterápiás szer	Patomechanizmus	Ischaemia előfordulási aránya a szakirodalomban
5-fluorouracil és származékai	Koszorúér-thrombosis, arteritis, endothelsérülés, vasospasmus	0,1–19%
Ciszplatin	Fokozott thrombosiskészség, artériás thrombosis	0,2–12%
Paclitaxel	Vasospasmus	0,2–5%
Cyclophosphamid	Prinzmetal-angina	n. a.
VEGF-gátlók (sunitinib, sorafenib, bevacizumab)	Vasoconstrictio, érremodelling, gyulladás, prokoaguláns állapot	1–25%
Aromatázinhibitorok	Thrombosiskészség fokozódása	1–2%

ISZB = ischaemiás szívbetegség; n. a. = nincs adat; VEGF = vascular endothelial growth factor

A cyclophosphamid használatakor Prinzmetal-angina gyakoribb előfordulását észlelték [6]. Aromatázinhibitorok használatakor is megnövekszik a koszorúér-betegség előfordulási gyakorisága, míg tamoxifen alkalmazásakor a cardiovascularis rizikó nem emelkedik (javítja az endothelfunkciót és a metabolikus paramétereket), de a thromboemboliák kockázata megnövekszik [6].

Az ischaemiás események megelőzésére a kezelés megkezdése előtt EKG-vizsgálat ajánlott, szükség esetén pedig még további vizsgálatok (terheléses EKG, szív-ultrahangvizsgálat, koronarográfia) elvégzése is megfontolandó [18, 24, 25]. Fontos a coronariabetegek azonosítása a tervezett onkológiai kezelés előtt, mert ezeknél a betegeknél jelentősen megemelkedik a kezelés okozta myocardialis ischaemia kockázata. Fennálló ISZB vagy magas cardiovascularis 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 nitrátkészítmény és kalciumcsatorna-blokkoló adható, ezt követően részletes vizsgálatok elvégzése szükséges (EKG, biomarkerek, szükség esetén koronarográfia) annak eldöntésére, hogy átmeneti vasospasmusról vagy akut coronaria szindrómáról van szó. ACS esetén a kemoterápia folytatása kontraindikált, vasospasmus jelentkezésekor a kezelés visszaadása egyéb terápiás lehetőség hiányában, szoros monitorozás mellett jöhet csak szóba, nitrát- és kalciumcsatorna-blokkoló adása mellett (4. táblázat) [26]. Fontos a betegek hosszú távú követése, mert a kemoterápiás kezelés hosszú távon is megnöveli a coronariabetegség kialakulásának kockázatát [18].

4. táblázat | Teendők kemoterápia során jelentkező mellkasi panasz esetén

Klinikai szituáció	Teendő
Mellkasi panasz a kemoterápiás kezelés során	Kemoterápia felfüggesztése Nitrátkészítmény és kalciumcsatorna-blokkoló adása Diagnosztika: EKG, biomarkerek, koronarográfia
Akut coronaria-szindróma igazolódása esetén	Coronariaőrzőben történő megfigyelés 72 órán át Szükség esetén intervenció (a cikkben korábban leírt speciális szempontok figyelembevételével) ACS gyógyszeres terápiája a guideline szerint adható, speciális kontraindikációk (például vérzés, májfunkció) figyelembevételével Adott kemoterápiás kezelés a továbbiakban kontraindikált
Átmeneti vasospasmus esetén	Egyéb lehetőség hiányában az adott szer visszaadható A kezelés alatt folyamatos EKG-monitorozálás szükséges Prevencióként háromnapos nitrát- és kalciumcsatorna-blokkoló kezelés adható (a kezelés megkezdése előtt 24 órával kezdeni, a kezelés napján és a következő napon is folytatni)

ACS = akut coronariaszindróma

Sugárkezelés és ISZB

A mediastinalis és bal mellkasfélre adott sugárkezelés (például Hodgkin-kór, illetve emlőtumor esetén) jelentősen megnöveli a későbbi ischaemiás szívbetegség kockázatát (4–7-szeresére) [18], emellett pericarditist, myocarditist és billentyűszűkületet is okoz [27, 28]. Ennek hátterében arteritis, illetve korai atherosclerosis kialakulása állhat [24]. A szövődmények okozta tünetek általában 15–20 évvel a sugárkezelést követően alakulnak ki [29, 30]. Az ischaemiás károsodás kialakulását elősegíti a magasabb összesített, illetve egy adagban leadott sugárdózis, 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 coronariabetegség [18, 24]. A károsodás kialakulásának esélye megfelelő technológia és eljárások alkalmazásával csökkenthető (sokmezős besugárzás, intenzitásmodulált besugárzás, sugárdózis minimalizálása, megfelelő sugártervezés alkalmazása stb.) [18, 24]. A kemoterápiánál leírtaknak megfelelően sugárkezelés előtt is fontos a cardiovascularis rizikó felmérése, esetlegesen fennálló ISZB kimutatása. Fennálló coronariabetegség 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].

Következtetés

Daganatos betegség és ISZB együttes előfordulása esetén az onkológus és a kardiológus is számos speciális problémával találkozhat szembe magát. Az ilyen betegek kezelésében a különböző szakmai társaságok (European Society for Medical Oncology – ESMO [24], Európai Kardiológiai 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 cardiovascularis szövődmények minimalizálása. A kardiológus célja pedig nem kevesebb, mint a beteget a lehető legkevesebb szövődménnyel a legjobb hemodinamikai állapotba hozni, az onkológiai terápia legkisebb késleltetése mellett. Mindehhez elengedhetetlen az onkológus és a kardiológus szoros együttműködése, a tapasztalatok széles körű megosztása, a kardioonkológia határterületének további fejlődése.

Anyagi támogatás: A közlemény a GINOP-2.3.2-15-2016-00043 számú Szív- és érkutatói kiválóságközpont (IRONHEART) projekt támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: G.-B. P. és S. B. a cikk szerkesztésében, a többi szerző a szakirodalmi adatok feldolgozásában működött közre. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Czuriga Dániel a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában részesül.

Irodalom

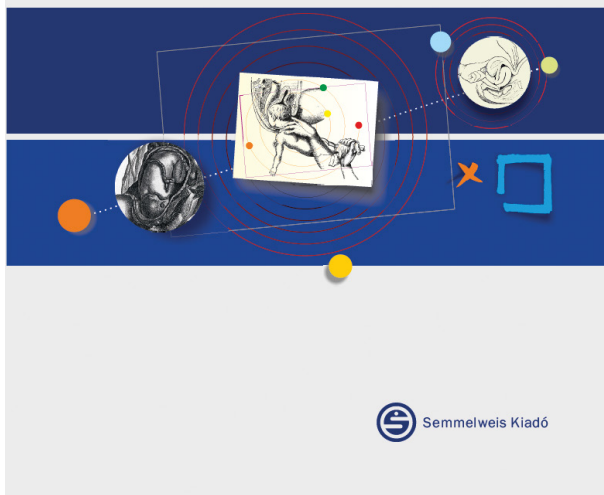
- [1] Data from the Hungarian Central Statistical Office. [A Központi Statisztikai Hivatal adatai.] Available from: http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnh001.html [Hungarian]
- [2] Velders MA, Boden H, Hofma SH, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 1867–1872.
- [3] Albin 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 Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 87: E202–E223.
- [7] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: 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: 734–739.
- [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: 2261–2276.
- [10] Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930–1932.
- [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: 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: 621–627.
- [15] Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, et al. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention. *Tex Heart Inst J.* 2010; 37: 336–340.
- [16] Iliescu C, Durand JB, Kroll M. Cardiovascular interventions in thrombocytopenic cancer patients. *Tex Heart Inst J.* 2011; 38: 259–260.
- [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, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz 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.* 2016; 37: 2768–2801.
- [19] Polk A, Vistsen 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: 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: 287–297.
- [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 AC, Tolnay E, Nagykálnai T, et al. Cardiotoxicity induced by chemotherapy: possibilities of diagnosis. [Kemoterápia okozta szívizom-károsodás: a diagnosztika lehetőségei.] *Orv Hetil.* 2004; 145: 2171–2176. [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: 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. [Posztoperatív emlőbesugárzás és cardiotoxicitás.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 897–902. [Hungarian]

(Gulácsi-Bárdos Petra dr.,
Göd, Áldás u. 32., 2132
e-mail: petra.bardos@gmail.com)

PAPP ZOLTÁN

A SZÜLÉSZET- NŐGYÓGYÁSZAT TANKÖNYVE



Megjelent az új szülészeti-nőgyógyászati tankönyv!

Papp Zoltán professzor klinikaigazgatói nyugdíjazása (2007) után az elmúlt 10 évben sem hagyta abba a szülészeti-nőgyógyászati ténykedését. Így ötvenéves szülészorvosi pályafutása során szerzett klinikai, vezetői, oktatói és kutatói gyakorlata, funkcionális morfológiai és klinikusi pszichoszomatikus szemlélete, műtéttani felkészültsége, valamint pedagógusi öröksége és tapasztalata összeért egy tankönyvvé.

A könyv megvásárolható a Semmelweis Egyetem Nagyvárad téri Elméleti Tömbjében, a Semmelweis Könyvesboltban.