

SUVI TUOHINEN

LT, kardiologian ja sisätautien
erikoislääkäri
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

TANJA SKYTTÄ

LT, syöpätautien erikoislääkäri
TAYS, syövänhoidon vastuualue

TUIJA POUTANEN

dosentti, lastenkardiologi
TAYS, lastenkliniikka

Syövän hoitojen sydänvaikutukset

- Syövän hoitojen sydänvaikutusten vuoksi lisääntynyt kuolleisuus ja sairastavuus vähentävät hoitojen kokonaishyötyä.
- QT-ajan muutos on yleisin ja sydämen vajaatoiminta merkittävien syövän hoitojen haittavaikutus.
- Haittoja pyritään vähentämään ehkäisemällä, seulomalla ja hoitamalla niitä varhain.
- Syövän, sen hoidon ja sydänterveyden ympärille on kehittymässä uusi osaamiskokonaisuutensa, kardio-onkologia.

Yhä useampi syöpään sairastunut paranee tai elää syöpäsairauden kanssa vuosia. Tällöin hoitojen pitkäaikaishaittojen merkitys korostuu. Syöpään liittyvän kuolleisuuden jälkeen sydänperäiset syyt ovat merkittävien kuolemansyiden potilasryhmässä (1–5). Keinoja sydänhaittojen vähentämiseen, ehkäisyyn ja hoitoon etsitään aktiivisesti (1,6,7).

Syövän ja sydänterveyden yhteys on monimuotoinen. Syövän ennusteella on suuri merkitys hoitovalinnoissa. Kun ennuste on huono, painotetaan oireettomuutta ja varhain tulevien haittavaikutusten välttämistä. Pitkäaikaiselvytyksillä myöhäisvaikutusten merkitys korostuu. Toisaalta jo diagnosoitu sydänsairaus voi herättää huolen, kestääkö potilas suunniteltuja syövän hoitoja. Haittavaikutuksen ilmaantuessa syövän hoi-

hoinvoinnin estoon tarkoitetut lääkkeet, voivat suoraan vaikuttaa QT-aikaan (1,9).

Sädehoidon sydänhaitat

Sädehoito aiheuttaa sekä varhaisia että myöhäisiä kudosisädehoidon muutoksia. Varhaiset muutokset ovat tyypillisesti tulehduksellisia ja myöhäiset eteneviä fibroottisia muutoksia (10). Sädehoidon aiheuttamia sydänhaittoja voi kehittyä sydämen ollessa sädehoitokentässä tai sen välittömässä läheisyydessä, kuten rintasyövän tai lymfooman hoidossa.

Nykyisin sädehoidon aiheuttamat varhaiset muutokset ovat yleensä kliinisesti vähäisiä. Myöhäisiä muutoksia voidaan todeta kaikissa sydämen rakenteissa vuosien kuluttua. Merkittävin niistä on hiljainen sepelvaltimotauti, mutta myös läppävikoja, sydänlihaksen fibrotisoitumista, erilaisia rytmii- ja johtumishäiriöitä sekä sydänpussin kureutumista voi ilmetä (11–13). Sädehoidon aiheuttama myöhäinen sydänsairastavuus on jopa 2–6-kertainen muun väestön sairastuvuuteen verrattuna (14).

Sädehoidon aiheuttamien myöhäismuutosten diagnoosi voi viivästyä. Tähän vaikuttaa samanaikainen autonomisen hermoston häiriö, joka voi vähentää sydänsairausten oireita tai muuttaa niitä epätyypillisiksi. Kun lisäksi sädehoidosta on kulunut vuosia tai vuosikymmeniä, ei potilas eikä hoitava lääkärikään tule välttämättä ajatelleeksi sädehoitoon liittyvän sydänsairastavuuden mahdollisuutta potilaan oireiden taustalla.

Diagnosoidun sydänsairausten hoitokään ei aina ole yksioikoista. Usein potilaalla voi olla vyyhti erilaisia sädehoidon aiheuttamia muutoksia. Sädehoito voi aiheuttaa esimerkiksi sydänpussin konstriktion, jonka kirurgiseen hoitoon perikardiektomialla saattaa liittyä ongel-

Pitkäaikaiselvytyksillä myöhäisvaikutusten merkitys korostuu.

don aikana joudutaan pohtimaan, voidaanko hoitoa jatkaa turvallisesti (1). Lisäksi syöpään ja sen hoitoihin liittyvät seikat voivat rajoittaa sydänongelmien hoitomahdollisuuksia (8).

Syövän hoitomuotoja ovat kirurgia, sädehoito ja erilaiset lääkehoidot. Kirurgisen hoidon suorat haittavaikutukset sydämeen ovat harvinaisia, mutta sädehoitoon ja syövän lääkehoitoihin voi liittyä sydänhaittoja. Lisäksi käytetään oireita lievittäviä hoitoja sekä hoitoa tukevia keinoja, joilla voi olla suoria tai epäsuoria sydänvaikutuksia. Esimerkiksi melko usein syöpäpotilailla todettava QT-ajan muutos voi johtua oksentelelun, ripulin tai munuaisvaurion aiheuttamasta elektrolyyttitasapainon häiriöstä. Myös monet lääkkeet, kuten antibiootit, sienilääkkeet tai pa-



KIRJALLISUUTTA

- 1 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D ym. 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;37:2768–801.
- 2 Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C ym. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol* 2016;32:831–41.
- 3 Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL ym. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16:e123–36.
- 4 Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118:1008–20.

mia välikarsinan fibroosin vuoksi. Ihon fibroosi-
soituminen ja suurten valtimosuonten ahtau-
mat voivat aiheuttaa ongelmia haavan parane-
misessa ja samanaikaiset keuhkomuutokset
hengitysongelmia anestesian aikana ja toipu-
misvaiheessa (11,15,16). Lisäksi sydänlihaksen
samanaikaiset restriktiiviset muutokset lisäävät
leikkaukseen liittyvää riskiä ja vähentävät oire-
hyötyä.

Sädehoidon aiheuttamiin sydänhaittoihin
on havahduttu ja hoitoa kehitetään aktiivisesti
turvallisempaan suuntaan. Sädehoitokentät
suunnitellaan yksilöllisesti kolmiulotteisesti
säästäten tervettä kudosta mahdollisimman
paljon. Rintasyövän ja Hodgkinin lymfooman
hoidossa on monissa keskuksissa siirrytty
käyttämään hengitysvaiheistettua sädehoitoa,
jotta sydämen ja sädehoitokentän välimatka
saadaan maksimoitua.

Kokonaan riskiä ei pystytä poistamaan, sillä
osalla potilaista sydän altistuu väistämättä suu-
rille sädeannoksille kasvaimen sijaitessa sen vä-
littömässä läheisyydessä. Lisäksi aiempina vuo-

Sädehoitoa kehitetään aktiivisesti turvallisempaan suuntaan.

- 5 Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD ym. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:1927–95.
- 6 Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract* 2017;4:R33–R41.
- 7 Fiuzi M, Ribeiro L, Magalhaes A ym. Organization and implementation of a cardio-oncology program. *Rev Port Cardiol* 2016;35:485–94.
- 8 Giza DE, Boccalandro F, Lopez-Mattei J ym. Ischemic heart disease: special considerations in cardio-oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:37.
- 9 Curigliano G, Cardinale D, Dent S ym. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 2016;66:309–25.

sikymmeninä suuremmille sädeannoksille al-
tistuneita potilaita on elossa merkittävä määrä.
Näiden potilaiden diagnostiikkaan ja hoitoon
liittyvät ongelmat ovat jatkossakin osa kliinistä
työtämme.

Hoitojen sydänvaikutusten jaottelu

Syövän lääkehoidot kohdentuvat syöpäsolujen
keskeisiin rakenteisiin ja säätelyjärjestelmiin.
Samoja mekanismeja on kuitenkin myös muu-
sa kudoksissa. Osa lääkehoidoista onkin sydän-
toksisia (taulukko 1). Syövän hoitojen sydänvai-
kutukset voidaan jaotella muutosten pysyvyy-
den, vaikutusmekanismin tai pääasiallisen klii-
nisen ilmentymän mukaan (1,4,7).

Jotkin hoidot, kuten antrasykliini ja sädehoi-
to, voivat aiheuttaa pysyviä tai jopa eteneviä
haittoja (6,9,17). Nämä ovat usein annosriippu-
vaisia rakenteellisia muutoksia, joita on nähtä-
vissä kudoksenäytteissäkin. Eräiden lääkkeiden,
esimerkiksi HER2-vasta-aineiden, haittavaiku-
tus ilmenee usein hoidon aikana ja voi oikealla

hoidolla olla ohimenevä ilman myöhäisongel-
mia. Näiden haittavaikutusten erottaminen toi-
sistaan on tärkeää arvioitaessa myöhäisseuran-
nan tarvetta.

Eri hoidoissa haittavaikutuksia syntyy eri me-
kanismeilla (4,9). Varhaisen, oireettoman muu-
toksen löytämiseksi vauriomekanismin tunte-
minen on tärkeää (9). Toiminnallisia muutok-
sia voi aiheutua esimerkiksi mitokondrioiden
tai soluliman häiriöistä, sydänlihastoksisia vau-
rioita taas voi tulla useilla mekanismeilla (5).
Suora vaurio aiheuttaa usein troponiinipäästön,
kun taas toiminnalliset muutokset havaitaan
helpoimmin kaikikutkimuksessa sydämen her-
kissä toimintamittareissa. Lisäksi osa syövän
hoidoista voi muuttaa ionikanavien toimintaa,
ja osalla voi olla vaikutuksia hyytymistekijöiden
tai endoteelivaurion kautta (1,5,9). Nämä voivat
aiheuttaa EKG-muutoksia tai verisuoniongel-
mia sepelvaltimoissa, perifeerisissä valtimoissa
tai keuhkosuonissa.

Kolmas jaottelutapa perustuu pääasialliseen
kliiniseen ilmentymään. Euroopan kardiologi-
nen seura on jakanut syövän hoitojen sydän- ja
verisuonihaittavaikutukset yhdeksään pääloh-
koon: sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimo-on-
gelmat, läppäviat, sydämen sähköisen järjestel-
män ongelmat, verenpainetauti, tromboemboli-
set komplikaatiot sekä keuhkoverenpainetauti
ja perifeeriset valtimomuutokset (1).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoiminta on tunnetuin ja tärkein
syövän hoitoihin liittyvä sydänongelma. Laaja
joukko erilaisia syöpälääkkeitä voi aiheuttaa po-
tilaalle sydämen systolisen supistumisen toi-
mintahäiriön (1,5,9). Se on antrasykliinien ja
HER2-vasta-aineiden tyypillisin haittavaikutus
(1,18). Antrasykliinejä käytetään laajalti hema-
tologisten syöpien ja kiinteiden kasvainten hoi-
dossa. Vaurio syntyy jo hoidon aikana, vaikka se
ei välttämättä aiheuta varhaista sydämen toi-
mintahäiriötä. Sydämen reservien heiketessä
iän, muiden sairauksien ja sydäntä rasittavien
tilanteiden vuoksi kliininen vajaatoiminta voi
näillä potilailla puhjeta vasta vuosien tai vuosi-
kymmenien jälkeen (5,17). Myöhään todettu
vaurio on pysyvä ja usein hoitoon huonosti rea-
goiva (1,4).

Kliinisesti hyvin, mutta solutason proses-
seiltaan huonosti tunnettu on HER2-reseptori-
n kautta välittyvä systolinen toimintahäiriö

TAULUKKO 1.

Syövän hoitojen sydänhaittavaikutukset.

Haittavaikutus	Aiheuttajia (tärkeimmät lihavoituina)
Sydämen vajaatoiminta Systolinen vajaatoiminta Diastolinen vajaatoiminta Restriktiiviset sydänlihaksen muutokset	Antrasykliinit HER2-reseptorin salpaajat Taksaanit Alkyloivat solunsalpaajat Platinajohdokset Proteosominestäjät Useat kinaasinestäjät Uudet immuunivasteen muuntajat Sädehoito
Sepelvaltimomuutokset Ateroskleroottiset seinämämuutokset Valtimotromboosi Sepelvaltimospasmi	Antimetaboliitit Useat kinaasinestäjät Sädehoito
Verenpaineen kohoaminen	Useat kinaasinestäjät, erityisesti verisuoni-kasvutekijän estäjät
Lisääntynyt laskimotukostaipumus	Syöpä ja syöpään liittyvät tekijät Antiestrogeenit Talidomidi
Sydämen sähköisen järjestelmän häiriöt Lisälönnit Erilaiset takyarytmiat Johtumishäiriöt QT-ajan piteneminen	Arsenitrioksidi Sekundaariset elektrolyyttihäiriöt Sädehoito Lähes kaikki kinaasinestäjät Taksaanit Histionideasetyylaatin estäjä Talidomidi Uudet immuunivasteen muuntajat
Läppämuutokset Läppävuoto Läppästenosi	Sädehoito
Keuhkoverenpaineen kohoaminen	Dasatinibi Alkyloivat solunsalpaajat
Sydänpussin muutokset Akuutti perikardiitti Krooninen perikardiitti Tamponaatio Konstriktio	Sädehoito Alkyloivat solunsalpaajat Antrasykliinit Uudet immuunivasteen muuntajat
Perifeeriset valtimomuutokset	Nilotinibi

- 10 Westbury CB, Yarnold JR. Radiation fibrosis--current clinical and therapeutic perspectives. Clin Oncol 2012;24:657-72.
- 11 Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. World J Cardiol 2016;8:504-19.
- 12 Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. Cardiol Rev 2012;20:184-8.

(18). Osa rintasyövistä yli-ilmentää HER2-reseptoria. Monoklonalisilla HER2-vasta-aineilla voidaan salvata tämän reseptorin solunulkoisen osa ja kinaasinestäjillä solunsisäinen. Samoja reseptorityyppejä todetaan myös sydänlihaksessa. Muutamalla prosentilla näistä potilaista on todettavissa hoidon aikana sydämen supistumistoiminnan muutoksia (18,19). Oikealla hoidolla ne yleensä korjaantuvat (9,18,20).

Sepelvaltimomuutokset

Syövän hoitoihin liittyvät sepelvaltimo-ongelmat välittyvät endoteelimuutosten kautta. Tunnetuimpia ovat akuutit sepelvaltimo-oireet fluoropyrimidiinien tai angiogeneesin estäjien käytön yhteydessä (4,5). Fluoropyrimidiinejä käytetään yleisesti suolistosyöpien hoidossa. Fluoropyrimidiinijohdannaisia saavista potilaista 2-8 % saa akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän (20). Potilaan aiempi sepelvaltimotauti lisää oireilun riskiä (5). Oireiden ilmaantuessa hoito tulee välittömästi keskeyttää ja sepelvaltimotauti hoitaa asianmukaisesti. Oireilulla on taipumus uusiutua, jos hoito aloitetaan uudelleen.

Sädehoitoon liittyvät sepelvaltimomuutokset tulevat yli viiden vuoden viiveellä (13,21). Näiltä potilailta saattaa puuttua kokonaan perinteinen riskitekijäprofiili, ja toisaalta samanaikainen autonomisen hermoston toimintahäiriö voi tehdä merkittävästikin sepelvaltimotaudista oireettoman tai epätyypillisesti oireilevan (5). Tällöin sepelvaltimotaudin tunnistaminen saattaa viivästyä.

Verenpainetauti

Verenpainetauti on syöpäpotilailla yleisin samanaikainen sairaus, ja se lisää syövän hoitojen kardiotoksisuuden riskiä. Angiogeneesin estäjien merkittävin sivuvaikutus on verenpaineen nousu, ja se voi johtaa hoidon keskeyttämiseen (7,9,20). Verenpaineen seuranta ja aktiivinen hoito ovat tärkeitä kaikilla syöpäpotilailla.

Tromboemboliat

Syöpäpotilailla laskimotukosten riski on jopa seitsenkertainen muun väestön riskiin verrattuna. Ne lisäävät merkittävästi syöpäpotilaiden sairauskuormaa ja kuolleisuutta (20,22). Laskimotukoksen riskiä voi lisätä syövän laskimoita painava vaikutus, syöpäleikkaus, hoidossa käytetyt katetrit, syövän hyttymistekijöihin vaikuttavat ominaisuudet sekä joskus itse syövän hoidot (1,22).

Valtimotukosten riskiä lisäävät verisuonten endoteelia vaurioittavat hoidot. Valtimotukoksia on tavattu jonkin verran myös verisuonikasvutekijän estäjälääkkeiden käytön yhteydessä (22).

Hoidosta tekee monimutkaista syöpäpotilaiden suurentunut vuoto- ja tukosriski sekä lääkkeiden interaktiot. Varfariinilääkityksen teho huononee, joten antikoagulaatiolääkityksenä käytetään yleensä pienimolekyylisiä hepariine-

- 13 Darby SC, Ewertz M, McGale P ym. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98.
- 14 Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP ym. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–40.
- 15 Wethal T, Nedregaard B, Andersen R ym. Atherosclerotic lesions in lymphoma survivors treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;110:448–54.
- 16 Chang AS, Smedira NG, Chang CL ym. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:404–13.
- 17 Plana JC, Galderisi M, Barac A ym. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–93.
- 18 Ponde NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO Open* 2016;1:e000073.
- 19 Joensuu H, Bono P, Kataja V ym. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685–92.
- 20 Curigliano G, Cardinale D, Suter T ym. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 suppl 7:vii155–66.
- 21 Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, Wilson BD, Lloyd S. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:516–23.
- 22 Mandala M, Falanga A, Roila F ym. ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 suppl 6:vi85–92.
- 23 Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–28.
- 24 Bronte E, Bronte G, Novo G ym. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget* 2015;6:35589–601.

ja. Uusista antikoagulanteista ei toistaiseksi ole tutkimusnäyttöä syöpäpotilaiden hoidossa (1).

Rytmi- ja johtumishäiriöt

Sädehoitoon liittyy oireettomia EKG-muutoksia, mutta myös kliinisesti merkittäviä rytmi- ja johtumishäiriöitä. Myöhäisseurannassa tahdistimen tarve on noin kaksinkertainen muun väestön tilanteeseen verrattuna (23). Lääkehoidoista mm. talidomidin ja taksaanien on raportoitu aiheuttavan bradykardiaa (4,5). Talidomidia käytettäessä harvavyöntisyys voi joskus johtua kilpirauhasen toimintahäiriöstä (1).

QT-ajan muutoksia todetaan arseenitrioksidia ja tyrosiinikinaasin estäjiä saaneista potilaista jopa 90 %:lla. Hoidon ajaksi suositellaan EKG-seurainta (1,24).

Läppäviat

Syöpäpotilailla todetaan lähinnä sädehoitoon liittyviä läppävuotoja ja ahtaumia 10–20 vuoden viiveellä (11,23,25). Paineolosuhteiden vuoksi läppäviat painottuvat vasemmanpuolisiin läppiin, aortta- ja mitraaliläppään.

Keuhkoverenpaineen nousu

Joihinkin syövän hoitoihin voi liittyä merkittävää keuhkoverenpaineen nousua. Sitä on todettu syklofosfamidin ja dasatinibin käytön sekä kantasolusiirtojen yhteydessä (1).

Muut sydänhaitat

Akuutteja ja kroonisia sydänpuussin muutoksia voi liittyä reaktiivisina sekä sädehoitoon että useisiin syöpälääkkeisiin (1,14,17,26). Sädehoito voi aiheuttaa autonomisen hermoston toimintahäiriöitä (23,27). Tutkimuksissa on todettu sykkeen nopeutumista, reaktiivisuuden vähenemistä sekä huonontunutta rasituksesta palautumista (27). Autonomisen hermoston häiriöön liittyy myös hiljaisen sydäniskemian riski. Osaan uusista syöpälääkkeistä liittyy perifeerisen valtimotaudin riski (1).

Hoitoa edeltävä kartoitus

Sydäntoksisuuden riskiä lisäävät hoidon lisäksi potilaskohtaiset tekijät (taulukko 2). Sairas sydän sietää hoitoja huonommin kuin terve (2,6,7). Myös sydänsairauksien riskitekijöiden on todettu lisäävän sydäntoksisuuden vaaraa (2).

Iän ääripää altistavat sydämen syöpähoitojen toksisille vaikutuksille. Lapsen vielä kehittyvä

sydän on erityisen altis haittavaikutuksille (5). Lapsuusiässä saatu syövän hoito lisää sydämen vajaatoiminnan riskin 15-kertaiseksi ja sydäneräisen kuoleman riskin 7-kertaiseksi ikäverrokkien riskiin nähden (3,9,28). Toisaalta iäkkäällä ihmisellä sydämen vanhenemismuutokset ja kuormittavien riskitekijöiden kasauma ovat voineet heikentää sydämen reservejä, joilla se voisi vastata räsitusoloihin.

Sydäntoksisuuden vähentämisessä on keskeistä vaikuttaa sellaisiin riskiä lisääviin tekijöihin, joihin voidaan vaikuttaa (6,20,28). Potilaiden verenpaineen tulisi olla hyvin säädeltyä, kolesteroli- ja sokeritasapaino optimoitu ja muuten sydänlääkitys kohdallaan. Potilaita tulisi kannustaa tupakoimattomuuteen, ylipainon vähentämiseen ja liikunnan lisäämiseen.

Erityisesti näiden seikkojen merkitys korostuu lapsipotilailla ja hormonaalisia hoitoja saavilla potilailla. Lapsuusiässä syövän hoitoja saaneiden metabolisen profiilin on todettu olevan epäedullisempi kuin ikäverrokeilla, ja tämä lisää hoitojen myöhäishaittoja (28). Hormonaalisia hoitoja rintasyöpään ja eturauhassyöpään saaneilla on myös usein hoitoon liittyviä haitallisia sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden muutoksia. Mikäli potilaalla on runsaasti sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä tai kliinisen statuksen tai potilaan voinnin pohjalta herää epäily sydänsairaudesta, on syytä harkita lähetettä kardiologille.

Sydäntutkimukset

Kaikukuvaus on ensisijainen sydämen kuvantamismenetelmä (7,17,20,29). Sen etuja muihin kuvantamismenetelmiin verrattuna ovat helppo saatavuus, edullisuus ja sillä saatava monipuolinen tieto sydämen rakenteista ja toiminnasta (2). Kehitymässä oleva vaurio voidaan havaita varhemmin kudoskuvantamisella. Kaikukuvaus saadaan myös tietoa lääkkeiden aiheuttamasta mahdollisesta keuhkoverenpaineen noususta ja sen välillisistä vaikutuksista sydämen oikean puolen toimintaan (30,31). Olemassa oleva sydämen toimintahäiriö tai merkittävät läppäviat voivat lisätä sydäntoksisuuden riskiä, ja niiden kartoitus on osa riskin arviota (6,20).

Yleisesti syöpäpotilaiden sydämen kuvantamisessa käytössä olevalla isotooppitutkimuksella saatava tieto on rajoittunutta ja lisäksi menetelmään liittyy sädealtistus. Sitä ei suositella

- 25 van der Pal HJ, van Dijk IW, Geskus RB ym. Valvular abnormalities detected by echocardiography in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:213–22.
- 26 Adler Y, Charron P, Imazio M ym; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921–64.
- 27 Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J ym. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:573–83.
- 28 Järvelä L, Ylänen K. Lapsuusiän syövästä selviytyneet tarvitsevat elinikäistä sydänsuranta. *Suom Lääkäril* 2017;72:1422–7.
- 29 Kerkhove D, Fontaine C, Droogmans S ym. How to monitor cardiac toxicity of chemotherapy: time is muscle! *Heart* 2014;100:1208–17.
- 30 Guerra F, Marchesini M, Contadini D ym. Speckle-tracking global longitudinal strain as an early predictor of cardiotoxicity in breast carcinoma. *Support Care Cancer* 2016;24:3139–45.
- 31 Mousavi N, Tan TC, Ali M ym. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:977–84.

TAULUKKO 2.

Syövän hoitojen sydänhaitallisuutta lisäävät tekijät.

POTILASKOHTAISET TEKIJÄT

Ikä alle 18 tai yli 65 vuotta

Naissukupuoli

Geneettinen alttius

Suvussa sepelvaltimotautirasite

Diabetes

Verenpainetauti

Korkea kolesteroliarvo

Sydänsairaus

Tupakointi

Merkittävä alkoholin käyttö

Vähäinen liikunta

Munuaisten vajaatoiminta

Painoindeksi yli 30 kg/m²

HOITOON LIITTYVÄT TEKIJÄT

Yhdistelmähoidot

Aiempi antrasykliinihoito

Aiempi rintakehän alueen sädehoito

Kumulatiivinen annos (antrasykliini ja sädehoito)

käytettäväksi ensisijaisena (1,17). Sydämen tietokonetomografiaa tai magneettikuvausta voidaan harkita täydentämään kuvaa sydämen rakenteista tai toiminnasta kaikukuvauksen lisäksi tai sijasta, jos näkyvyys on rajoittunut (1).

Seuranta hoidon aikana

Jos sydänhaitan riski katsotaan merkittäväksi, sydäntä tulee seurata syövän hoidon aikana.

län ääripäästä altistavat sydämen syöpähoitojen toksisille vaikutuksille.

- 32 Cardinale D, Colombo A, Lamantia G ym. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20.
- 33 Gulati G, Heck SL, Ree AH ym. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671–80.

Riskiä lisäävät potilas- ja hoitokohtaiset tekijät (6,7). Keuhkoverenpainetta lisäävien hoitojen aikana oireettomienkin potilaiden tilannetta on syytä seurata vähintään 3 kuukauden välein (1). Kaikille syöpäpotilaille suositellaan EKG-kontrollia vähintään 3 kuukauden välein ja QT-aikaan vaikuttavia lääkkeitä saaneille tiheämmin (1). Oireettomien potilaiden laskimotukoksen seulonnan ei ole todettu olevan hyötyä (22).

Systemaattisesta seurannasta HER2- ja antrasykliinihoidon aikana on olemassa suosituksia (6,20). Sydäntä seurataan määrävälein kai-

kukuvauksella (yleensä 3 kuukauden välein) tai antrasykliinien kumulatiivisen annoksen mukaan (1,20). Antrasykliinihoidossa olevien seuranta voidaan toteuttaa myös troponiinimäärittämisin joka hoitokuurin yhteydessä (1,20). Troponiinipäästä ja muutokset sydämen herkissä systolisen toiminnan mittareissa ovat luotettavia alkavan vaurion osoittajia.

Vaurioiden varhainen toteaminen on varsinkin antrasykliinihoidossa tärkeää, koska tukihoidon nopea aloittaminen voi korjata sydämen toimintahäiriötä (6,9,32) Sydäntoksisuuden määrittelmä on vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) lasku alle 50 %:iin ja yli 10 % aiemmasta. Mikäli tällainen todetaan, tulee potilaalle aloittaa lääkitykseksi ACE:n estäjä tai AT-reseptorin salpaaja sekä beetasalpaaja tarvittaessa yhdessä muiden sydämen vajaatoimintalääkkeiden kanssa (1,6,20). HER2-hoitoa ei tarvitse tauottaa, jos LVEF säilyy yli 45 %:ssa (1). Sydämen kaikukuvauksella toistetaan 3–4 viikon kuluessa (20).

Tiedon lisääntyessä suhtautuminen syövän hoidon sydänhaittoihin on muuttumassa aktiivisemmaksi. Uusimmissa suosituksissa on raotettu ovea profylaktisen hoidon suuntaan, jos sydänvaurion ennakkotodennäköisyys on merkittävä. Hoitoja voidaan muokata vähemmän sydäntoksisiksi, ja lisäksi voidaan harkita ACE:n estäjää tai AT-reseptorin salpaajaa, beetasalpaajaa ja statiineja sellaisille aiemmin terveillä potilaille, joille ollaan antamassa suuriannoksia antrasykliinihoitoja (1,4,6,33).

Vaurioiden hoito ja myöhäisseuranta

Syöpäpotilaiden sydänongelmien hoidossa noudatetaan pääosin yleisiä linjauksia. Sädehoidon aiheuttamien sydänilmentymien hoidossa on kuitenkin tärkeää ottaa huomioon vaurioiden koko kirjo.

Säde- ja antrasykliinihoitoilla tiedetään olevan myöhään ilmaantuvia sydänmuutoksia (1,9,14,20,23). Antrasykliinihoitoihin liittyvä sydämen vajaatoiminnan kehittyminen, sädehoitoon liittyvät myöhäismuutoksia ovat monimuotoisempia. Osin myöhäismuutosten ajatellaan johtuvan vaurioiden etenevästä luonteesta, mutta todennäköisesti ikä ja muut sairaudet vähentävät kardiovaskulaarisia reservejä ajan mittaan (5).

Potilaalle on tärkeää kertoa suurentuneesta sydänmuutosten riskistä, koska se voi lisätä si-

34 Jain V, Bahia J, Mohebtash M, Barac A. Cardiovascular complications associated with novel cancer immunotherapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:36.

35 Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J ym. Cardio-oncology training: A proposal from the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a new multidisciplinary specialty. *J Card Fail* 2016;22:465–71.

SIDONNAISUUDET

Suvi Tuohinen, Tanja Skyttä, Tuija Poutanen: Ei sidonnaisuuksia.

toutumista omahoitoon ja toisaalta laskea hoitoon hakeutumisen kynnyistä oireiden ilmaantuessa. Lapsena syövän hoitoja saaneilla oma tietoisuus riskistä on erityisen tärkeä.

Lopuksi

2000-luvulla syövän hoitoon on tullut uusia täsmälääkkeitä, joilla on pystytty hoitamaan aiempiin hoitoihin huonosti reagoineita syöpiä. Markkinoille tulevista uusista lääkkeistä syöpälääkkeet ovat suurin ryhmä (34). Niillä on ollut toivottujen vaikutusten lisäksi arvaamattomia haittavaikutuksia sydämeen. Näiden uusien haittavaikutusten pysyvyys, eteneminen tai optimaalinen hoito on vielä epäselvää.

Kardiologian ja onkologian rajapinnalle on muodostumassa tarve erityisosaamiselle ja syövän hoitojen sydänhaittoihin kohdennetulle tutkimukselle (9,35). Syövän hoitoihin liittyvät sydänongelmat ja toisaalta sydänpotilaan syöpäsairaus, sen hoidot ja näiden seurannaisvaikutukset tuovat omat haasteensa ja rajoituksensa. Pohjoismaissa ollaan yliopistosairaaloissa siirtymässä tiedostamisen asteelta huippuosaamisen rakentamiseen. Syöpää sairastavia ja sen hoidon läpikäyneitä potilaita on kuitenkin paljon. Siksi kaikkien lääkäreiden on tärkeää tuntea syöpään ja sen hoitoihin liittyvät yleiset sydänterveyden periaatteet. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english
Cardiac effects of oncological treatments

SUVI TUOHINEN, TANJA SKYTTÄ,
TUIJA POUTANEN

SUVI TUOHINEN
M.D., Ph.D., Specialist in
Cardiology and Internal Medicine
HUCH Heart and Lung Center

Cardiac effects of oncological treatments

Advances in cancer therapy have reshaped the prognosis of cancer patients, which has resulted in a rapidly growing population of cancer survivors. However, effective therapies are often accompanied by acute or late-onset adverse effects. The most critical target organ of these adverse effects is the heart. Early cardiac adverse effects can halt the completion of cancer treatment, reduce patients' quality of life and elicit long-term damage that can reduce patients' survival independent of their cancer prognosis.

The complex interaction of cancer, cancer treatment and cardiac issues has resulted in the birth of a new subspecialty – cardio-oncology – which focuses on preventing cardiotoxicity, providing surveillance during cancer therapy, treating cardiac lesions and offering long-term follow-up for the adverse cardiac effects. The issues to be considered include patient-related and treatment-specific factors.

Patients with pre-existing cardiovascular disease or any risk factors associated with cardiovascular disease, including hypertension, diabetes, high cholesterol, smoking, obesity, sedentary habits, female sex and age under 18 or over 65 years, are at increased risk of cardiotoxicity due to cancer treatment. Optimally managing these patients prior to and during cancer treatment as well as over the long-term is paramount. Studies reporting treatment-induced cardiotoxicity have compelled the development of safer treatment protocols and recommendations to monitor patients receiving anthracycline or Herceptin treatment and provide long-term follow-up care for individuals undergoing anthracycline therapy or chest radiotherapy.

The best-known types of cardiotoxicity are depression of left ventricular function and overt heart failure. However, a growing body of knowledge suggests that cardiotoxicity consists of a wide variety of different effects via myocyte damage, interference in mitochondria, contractile protein or ion channel function, endothelial changes, increased blood pressure or fibrosis formation. Details regarding the mechanisms of cardiotoxicity help to detect instances of potential adverse events, and information regarding their reversibility, duration and prognosis helps to determine their clinical implications and select the best treatment.

With the rapidly growing population of cancer patients and cancer survivors, most physicians will see these patients. It is important to acknowledge that these patients are at increased risk for cardiac and cardiovascular diseases – sometimes with silent or with atypical symptoms. Referral to a cardiologist should have a low threshold, and the patients' metabolic profile and detrimental lifestyle habits should be addressed aggressively.