

## Komentarze zespołu ekspertów — kardiologów i onkologów do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2022 dotyczących kardioonkologii

Przemysław Leszek<sup>1\*</sup>, Aneta Klotzka<sup>2\*</sup>, Stanisław Bartuś<sup>3</sup>, Paweł Burchardt<sup>4,5</sup>, Anna M. Czarnecka<sup>6,7</sup>, Monika Długosz-Danecka<sup>8</sup>, Marek Gierlotka<sup>9</sup>, Hanna Koseła-Paterczyk<sup>6</sup>, Agata Krawczyk-Ożóg<sup>3</sup>, Tomasz Kubiatowski<sup>10,11</sup>, Marcin Kurzyna<sup>12</sup>, Adam Maciejczyk<sup>13,14</sup>, Przemysław Mitkowski<sup>2</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>15</sup>, Piotr Rutkowski<sup>6</sup>, Ewa Sierko<sup>16,17</sup>, Maciej Sterliński<sup>18</sup>, Sebastian Szmit<sup>19,20</sup>, Marek Szwiec<sup>21,22</sup>, Mateusz Tajstra<sup>23</sup>, Agnieszka Tycińska<sup>24</sup>, Adam Witkowski<sup>25</sup>, Wojciech Wojakowski<sup>26</sup>, Bożena Cybulska-Stopa<sup>27</sup>

**Recenzenci:** Jacek Mackiewicz<sup>28,29</sup>, Ewa Straburzyńska-Migaj<sup>30</sup>

<sup>1</sup>Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Oddział Mechanicznego Wspomagania i Transplantacji Serca, Narodowy Instytut Kardiologii kardynała Stefana Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, II Klinika Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>4</sup>Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>5</sup>Oddział Kardiologiczny, Pracownia Serca i Naczyń, Wielospecjalistyczny Szpital im. Józefa Strusia, Poznań

<sup>6</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>7</sup>Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

<sup>8</sup>Klinika Onkologii Klinicznej, Pododdział Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

<sup>9</sup>Klinika i Oddział Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

<sup>10</sup>Uniwersytet Warmiński-Mazurski w Olsztynie

<sup>11</sup>Oddział Chemioterapii, Szpital Grochowski w Warszawie

<sup>12</sup>Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku

<sup>13</sup>Zakład Radioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

<sup>14</sup>Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>15</sup>Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>16</sup>Katedra Chirurgii i Onkologii, Uniwersytet Zielonogórski

<sup>17</sup>Kliniczny Oddział Onkologii, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

<sup>18</sup>Centrum Zaburzeń Rytmu Serca, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

<sup>19</sup>Zakład Kardioonkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

<sup>20</sup>Oddział Diagnostyki Onkologicznej i Kardioonkologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy

<sup>21</sup>Katedra Chirurgii i Onkologii, Uniwersytet Zielonogórski

<sup>22</sup>Kliniczny Oddział Onkologii, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

<sup>23</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>24</sup>Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>25</sup>Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>26</sup>Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>27</sup>Oddział Onkologii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

<sup>28</sup>Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Instytut Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>29</sup>Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

<sup>30</sup>Klinika Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

\*Współautorstwo

### Jak cytować / How to cite:

Leszek P, Klotzka A, Bartuś S et al. A practical approach to the ESC 2022 cardio-oncology guidelines. Comments by a team of experts: cardiologists and oncologists. *Kardiologia Polska*. 2023; doi: 10.33963/v.kp.996840

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med.  
Przemysław Leszek,  
Klinika Niewydolności Serca  
i Transplantologii,  
Oddział Mechanicznego  
Wspomagania  
i Transplantacji Serca,  
Narodowy Instytut  
Kardiologii Stefana  
kardynała Wyszyńskiego  
— Państwowy Instytut  
Badawczy, ul. Alpejska 42,  
04-628 Warszawa,  
e-mail: pleszek@ikard.pl

Copyright © by the Polish  
Cardiac Society, 2023

**STRESZCZENIE**

Dynamiczny rozwój różnych terapii onkologicznych skutkuje wzrostem odsetka wyleczeń, a nawet zaawansowany nowotwór można ustabilizować, co pozwala na poprawę przeżywalności przez miesiące lub lata, zwiększając tym samym populację pacjentów onkologicznych. W populacji chorych na nowotwory wśród różnych chorób współistniejących choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią rosnący problem kliniczny o istotnym wpływie na przeżycie.

Co więcej, lista potencjalnie kardiotoksycznych leków przeciwnowotworowych stale się powiększa, dlatego nadzór nad układem sercowo-naczyniowym jest konieczny przed (unikając opóźnień w leczeniu raka), w trakcie, a nawet po skutecznej terapii przeciwnowotworowej. Dlatego też, aby rozwiązać złożone problemy związane z rakiem i chorobami układu krążenia, kardiioonkologia rozwinęła się jako nowa dziedzina medycyny.

W niedawno opublikowanych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2022 dotyczących kardiioonkologii przedstawiono zwięzły, ale bardzo jasny opis, który powinien ułatwić pracownikom służby zdrowia podejmowanie decyzji w ich praktyce. Zaprezentowane wytyczne zostały uzupełnione komentarzami zespołu polskich ekspertów — kardiologów i onkologów, co wydaje się wносить dodatkowe praktyczne informacje.

**Słowa kluczowe:** kardiioonkologia, nowotwór, toksyczność sercowo-naczyniowa związana z leczeniem onkologicznym, wytyczne ESC

**WSTĘP**

Zalecenia kardiioonkologiczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) [1] to całościowe opracowanie przygotowane przez zespół kardiologów i onkologów.

Podstawą jest indywidualizacja opieki nad pacjentem oparta zarówno na ocenie stanu kardiologicznego, zaawansowania schorzenia onkologicznego oraz rodzaj potencjalnej terapii przeciwnowotworowej. Optymalizacja opieki kardiologicznej powinna być podjęta już przed rozpoczęciem i prowadzona w zarówno trakcie terapii onkologicznej, jak i długoterminowo, również po jej zakończeniu [2].

Opublikowane zalecenia zostały uzupełnione o przedstawiony komentarz praktyczny zespołu ekspertów — kardiologów i onkologów.

**OCENA PACJENTA ONKOLOGICZNEGO  
POD WZGLĘDEM KARDIOLOGICZNYM**

Ocena kardiologiczna pacjenta onkologicznego powinna być podjęta już w momencie rozpoznania choroby nowotworowej. Prowadzi to do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, spersonalizowania, zoptymalizowania postępowania kardiologicznego w trakcie leczenia onkologicznego, bez jego opóźniania [3].

Klasyczny wywiad (czynniki ryzyka, przebyte choroby kardiologiczne/nowotworowe, prowadzona terapia) powinien być uzupełniony badaniem przedmiotowym.

Konieczne jest wykonanie/interpretacja EKG, badań laboratoryjnych (ocena wyjściowa oraz dalsze monitorowanie) peptydu natriuretycznego (NP, *natriuretic peptide*) oraz troponiny u wszystkich pacjentów poddawanych leczeniu kardiotoksycznemu. Ocena obrazowa to echokardiografia, ewentualnie uzupełniona o ocenę echokardiografii 3D czy ocenę GLS (*global longitudinal strain*), a w przypadku wątpliwości badaniem rezonansu magnetycznego serca [4].

Pacjenci onkologiczni z już rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego wymagają indywidualnie dobranych dodatkowych badań. Wcześniejsza choroba układu sercowo-naczyniowego nie może być automatycznie powodem do wstrzymania terapii przeciwnowotworowej. Opieka kardiologiczna u takiego pacjenta ma na celu optymalizację leczenia sercowo-naczyniowego, a tym samym redukcję ryzyka przed leczeniem onkologicznym i w jego trakcie [5].

**Komentarz praktyczny**

Powszechnie używane skale ryzyka kardiologiczno-kardiochirurgicznego nie obejmują pacjentów z chorobami nowotworowymi. Jest to złożony problematyczny pacjent, dlatego opieka nad nim wymaga decyzji *Heart Team* z udziałem onkologa (MDT, *multidisciplinary team*) w kwalifikacji do procedur inwazyjnych i leczenia kardiochirurgicznego (jak pomostowanie aortalno-wieńcowe czy leczenie wad zastawkowych). Wspólnym celem leczenia wielodyscyplinarnego jest wydłużenie przeżycia chorego oraz poprawa jakości jego życia.

**KARDIOTOKSYCZNOŚĆ LECZENIA  
ONKOLOGICZNEGO — PROFILAKTYKA  
I NADZÓR W TRAKCIE LECZENIA**

Właściwa **profilaktyka** wobec toksyczności sercowo-naczyniowej związanej z leczeniem onkologicznym (CTR-CVT, *cancer therapy-related cardiovascular toxicity*), włączając dysfunkcję serca związaną z terapią nowotworową (CTRCD, *cancer therapy-related cardiac dysfunction*), zależy od potencjalnie kardiotoksycznego działania terapii przeciwnowotworowej, charakterystyki danego nowotworu oraz ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta.

Choroby nowotworowe i sercowo-naczyniowe mają wiele wspólnych czynników ryzyka — potencjalnie modyfikowalnych (palenie tytoniu itp.) lub leczonych (nadciśnienie tętnicze itp.) [6].

Optymalne leczenie samej choroby sercowo-naczyniowej, unikanie niekorzystnych interakcji lekowych to składowa podstawowej prewencji w kardiologii.

Podczas leczenia antracyklinami pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka powinno się rozważyć zastosowanie deksrazoksanu/liposomalnej doksorubicyny [7].

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub antagoniści receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blocker*) w skojarzeniu z beta-adrenolitykiem powinny być rozważane w prewencji pierwotnej u pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka — w trakcie stosowania antracyklin, terapii anti-HER2 oraz innych terapii ukierunkowanych molekularnie, które w mechanizmie „off-target” mogą powodować CTRCD [8].

Podobnie statyny powinny być rozważone w ramach prewencji pierwotnej u dorosłych chorych z wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [9].

**Specyfika monitorowania kardiologicznego** różnych terapii przeciwnowotworowych powinna być oparta na ryzyku określonych powikłań sercowo-naczyniowych związanych z danym leczeniem onkologicznym.

W przypadku terapii o najsilniejszym ryzyku dla rozwoju CTRCD (jak antracykliny/anty-HER2) zalecane są badania kontrolne echokardiograficzne (ewentualnie z oceną GLS) oraz biomarkerów uszkodzenia serca (troponiny, NP) wyjściowo, podczas stosowania leków oraz w ciągu roku od zakończenia terapii.

W przypadku terapii fluoropirymidynami kluczowa jest ocena pacjenta pod kątem powikłań związanych z chorobą niedokrwienną serca. W przypadku niektórych terapii anti-B-CR-ABL czy terapii hormonalnej (rak prostaty/piersi) istotne jest monitorowanie powikłań związanych z miażdżycą.

Stosując terapię antyangiogenną (anty-VEGFR) konieczne jest monitorowanie ciśnienia tętniczego. Skuteczna kontrola nadciśnienia tętniczego jest również istotna podczas leczenia inhibitorami kinazy Brutona, inhibitorami proteasomów, inhibitorami MEK/RAF [8, 9].

### Komentarz praktyczny

W prezentowanym dokumencie brakuje informacji na temat możliwości stosowania prewencyjnego — prewencja wtórna/pierwotna flozyn oraz antagonistów receptora angiotensynowego i inhibitorów neprilizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilisin inhibitors*), które mogą się okazać szczególnie przydatne w leczeniu ciężkiej CTRCD, zwłaszcza u chorych doświadczających CTRCD w trakcie terapii ACEI/ARB. Również nie określono optymalnego miejsca terapeutycznego dla statyn i beta-adrenolityków oraz optymalnego wykorzystania liposomalnej doksorubicyny.

## OBSERWACJA PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

Ocena pacjentów onkologicznych po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej obejmuje postępowanie krótkoterminowe (do 12 miesięcy) oraz odległe (powyżej 12 miesięcy) [10].

Postępowanie po zakończeniu leczenia onkologicznego determinowane jest ryzykiem kardiologicznym, typem nowotworu, czasem i intensywnością leczenia przeciwnowotworowego (ocena HFA-ICOS).

Odpowiednio indywidualizowane schematy postępowania oparte są na ocenie stężeń NP i/lub troponiny oraz wynikach badania echokardiograficznego. W zależności od indywidualnej oceny ryzyka, zalecana jest edukacja, modyfikacja stylu życia, rehabilitacja kardiologiczna oraz terapia niewydolności serca (HF, *heart failure*) w grupie osób, u których doszło do dysfunkcji lewej komory w trakcie leczenia onkologicznego [11].

Konieczny jest wzrost świadomości lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i osób leczonych antracyklinami, mitoksantronem (nie ma danych dla trastuzumabu) oraz radioterapią (RT, *radiotherapy*) o zwiększonym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych [12].

Również u kobiet po leczeniu onkologicznym planujących i/lub w I trymestrze ciąży zalecana jest ocena sercowo-naczyniowa.

### Komentarz praktyczny

Dokument może być skomplikowany dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, którzy w okresie długoterminowym będą odgrywali kluczową rolę w opiece nad pacjentami onkologicznymi. Problematyczna może wydawać się klasyfikacja pacjentów do grup ryzyka, zwłaszcza w okresie po zakończeniu terapii oraz w okresie odległym. Kluczowe wydaje się podsumowanie i przedstawienie najważniejszych fragmentów zaleceń co do postępowania po zakończeniu leczenia onkologicznego w formie ogólnego schematu postępowania.

## NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Niezależnie od rodzaju stosowanej potencjalnie uszkadzającej terapii wymagany jest ścisły nadzór (indywidualizowany w zależności od ryzyka pacjenta) nad tą grupą pacjentów. Prowadzenie nadzoru wykorzystuje badanie echo serca, w tym globalnego odkształcenia podłużnego (GLS, *global longitudinal strain*), oraz markerów uszkodzenia — troponin i/lub NP [2, 3]. W przypadku wystąpienia uszkodzenia serca zarówno bezobjawowego, jak i objawowego konieczne jest wdrożenie postępowania obejmującego:

1. Przerwanie/wstrzymanie leczenia onkologicznego powodującego uszkodzenie — postępowanie powinno być uzgodnione z onkologiem, wraz z wypracowaniem wspólnej strategii postępowania — zależnej od stanu onkologicznego i stopnia uszkodzenia serca.
2. W zależności od zaawansowania uszkodzenia serca (objawowe/bezobjawowe) powinno być wdrożone leczenie HF (inhibitory ACE/ARB i/lub beta-adrenolityki).
3. U wybranych chorych po uzyskaniu stabilizacji klinicznej, poprawie funkcji serca, możliwy jest powrót do terapii onkologicznej — wspólna decyzja kardiologa i onkologa [2, 3].

### Komentarz praktyczny

Kardiotoksyczność zależna od stosowania poszczególnych leków przeciwnowotworowych została przedstawiona przejrzyście, choć w wielu przypadkach powszechnie stosowane schematy leczenia onkologicznego zawierają leki kardiotoksyczne podawane w sposób łączny lub sekwencyjny. Stąd zawsze w ocenie ryzyka lub wystąpienia toksyczności należy oceniać terapię onkologiczną kompleksowo, uwzględniając wszystkie stosowane substancje kardiotoksyczne.

Bardzo istotna jest ocena chorego przed włączeniem leczenia kardiotoksycznego. W przypadku pacjenta wyjściowo zdrowego łatwo można zaobserwować kardiotoksyczność objawiającą się na przykład spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) czy uwolnieniem markerów wskaźnikowych. Pacjenci z pierwotnie wyjściowym upośledzeniem funkcji serca i podwyższonymi markerami wskaźnikowymi stanowią problem, ponieważ wydaje się, że trudno tej grupie chorych (ze względu na wyjściowe przed leczeniem kardiotoksycznym uszkodzenie serca) odmówić optymalnego leczenia onkologicznego, obciążonego potencjalną toksycznością sercową. Obowiązuje zatem pełna optymalizacja leczenia HF i bardzo ostrożnie nadzorowane wdrażanie leczenia przeciwnowotworowego.

W przypadku uszkodzenia serca leczenie farmakologiczne chorych bezobjawowych i objawowych z praktycznego punktu widzenia powinno być oparte na wszystkich dostępnych i rekomendowanych lekach w terapii HF.

Wzrost częstości rytmu serca (HR, *heart rate*) jest negatywnym predyktorem rokowania i jakości życia, dlatego zaleca się ścisłą jego kontrolę, szczególnie u chorych z rytmem zatokowym. Na mechanizmy prowadzące do szybkiego HR składają się: nierównowaga współczulna/przywspółczulna związana z nowotworem czy na przykład RT, czynniki związane z chorobą nowotworową: odpowiedź stresowa organizmu gospodarza na chorobę nowotworową, niedokrwistość, depresja, ból, zmniejszenie aktywności fizycznej itp. Odpowiednia kontrola HR wymaga zarówno postępowania przyczynowego, jak i intensywnej farmakoterapii.

### INHIBITORY IMMUNOLOGICZNYCH PUNKTÓW KONTROLNYCH

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitors*) to leki uaktywniające odpowiedź immunologiczną gospodarza przeciw komórkom nowotworowym. Stosowane są w coraz to szerszych wskazaniach onkologicznych, a wśród powikłań kardiologicznych należy pamiętać o powikłaniach ciężkich bezpośrednio zagrażających życiu — jak zapalenie (w tym piorunujące) mięśnia sercowego, zaawansowane bloki serca, złożone komorowe zaburzenia rytmu serca czy nagły zgon sercowy [5]. Najczęściej rozwijają się w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, chociaż możliwe są też późniejsze przypadki. Inne działania niepożądane to ze-

spółtakotsubo, niezapalna dysfunkcja mięśnia sercowego, zapalenie naczyń, ostry zespół wieńcowy czy zapalenie osierdzia z obecnością płynu lub bez jego obecności.

W sytuacji wystąpienia powikłań kardiologicznych, oprócz typowego postępowania kardiologicznego, leczenie onkologiczne powinno zostać wstrzymane, pacjent powinien być monitorowany, a postępowanie diagnostyczne nie powinno opóźniać w przypadkach ciężkich leczenia opartego na steroidach w dużej dawce [6]. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia powikłań, przerwanie lub kontynuacja leczenia za pomocą ICI zależą od ciężkości powikłań i każdy przypadek powinien być analizowany przez MDT optymalizujący postępowanie.

### Komentarz praktyczny

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych to leki z coraz częściej stosowane w leczeniu onkologicznym, dlatego należy pamiętać o prowadzeniu ścisłego nadzoru w trakcie terapii. Nadzorem należy objąć chorych otrzymujących równoległe złożoną immunoterapię (np. ipilimumab i niwolumab), uprzednio poddanych innej terapii kardiotoksycznej [np. inhibitory kinazy tyrozynowej, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*)] czy z wywiadem chorób sercowo-naczyniowych (np. choroba niedokrwienna serca/zawał serca/HF czy inne). Czujność powinno budzić występowanie w trakcie terapii ICI zapalenia mięśni szkieletowych czy choroby autoimmunologicznej. W grupie pacjentów z obecną chorobą serca bezwzględnie konieczna jest optymalizacja terapii kardiologicznej. Przed rozpoczęciem podawania ICI w grupie chorych bez obciążeń kardiologicznych pełnym minimum wydaje się oznaczenie stężenia troponin z następowym jego monitorowaniem w trakcie leczenia [13]. W grupie chorych obciążonych kardiologicznie nadzór kardiologiczny, szczególnie na początku terapii ICI, powinien być wnikliwy. Należy pamiętać, że w trakcie stosowania ICI istotne podwyższenie stężenia troponin powinno budzić szczególny niepokój kardiologa. Oprócz zespołu wieńcowego może się ono wiązać z występowaniem zapalenia mięśnia serca, co może stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego. Reasumując, w terapii ICI powikłania kardiologiczne nie są częste, jednak mogą się pojawić nagle, zagrażając bezpośrednio życiu chorego.

### OSTRE ZESPOŁY WIEŃCOWE

Pacjenci onkologiczni mają podwyższone ryzyko choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*) — wspólne czynniki ryzyka, kardiotoksyczność terapii przeciwnowotworowych, nasilane przez prozapalne i prozakrzepowe działanie nowotworów. Diagnostyka ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) opiera się na tych samych zasadach, które obowiązują u pacjentów bez stwierdzonego nowotworu, to jest objawach klinicznych, EKG i serijnym oznaczaniu troponin [w przypadku ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*)] [14]. Objawy kliniczne

mogą być nietypowe i maskowane przez sam nowotwór i zastosowaną terapię, należy więc zwrócić uwagę na leki predysponujące do wystąpienia ACS — przyśpieszony rozwój miażdżycy, prowokowanie skurczu lub zakrzepicy w tętnicach wieńcowych. Leczenie ACS, które w zasadzie jest takie samo jak u pacjentów bez nowotworów [leczenie inwazyjne jest preferowane u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) wysokiego ryzyka z onkologicznym przeżyciem ocenianym na >6 miesięcy), choć trudniejsze z uwagi na nasilone objawy zespołu kruchości, zwiększone ryzyko krwawień i ryzyko prozakrzepowe oraz trombocytopenię (liczba płytek krwi <10 000 jest przeciwwskazaniem do stosowania aspiryny, <30 000 do stosowania kłopidogrelu, <50 000 do stosowania prasugrelu i tikagreloru) [15]. U pacjentów z NSTEMI-ACS niskiego ryzyka i z ocenianym przeżyciem z powodu nowotworu <6 miesięcy należy wdrożyć leczenie zachowawcze. W ocenie zwężeń w tętnicach wieńcowych należy w uzasadnionych przypadkach stosować ocenę rezerwy wieńcowej (FFR, *fractional flow reserve*) i ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS, *intravascular ultrasound*). U pacjentów poddawanych zabiegom przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) czas stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) nie powinien przekraczać 1–3 miesięcy [16]. W przypadku konieczności stosowania antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) lub leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*) potrójna terapia po PCI powinna być ograniczona do 1 tygodnia. Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass graft*) powinno być zarezerwowane dla pacjentów z ACS, którzy nie są kandydatami do PCI, a ich przeżycie jest oceniane na >1 roku. W przypadku uzasadnionych obaw co do kardiotoxyczności leków onkologicznych należy czasowo przerwać ich podawanie u pacjentów z rozpoznaniem ACS [17].

### Komentarz praktyczny

Autorzy omawianych wytycznych co do podstawowych zasad leczenia ACS słusznie odnoszą się do wytycznych ESC diagnozowania i leczenia STEMI i NSTEMI-ACS. Zwracają przy tym uwagę na możliwe powikłania związane z oddziaływaniem zarówno samego nowotworu, jak i leków stosowanych do jego leczenia, a szczególnie na krwawienia wywołane między innymi przez częstą w tej grupie chorych trombocytopenię — stąd należy zwrócić uwagę na długość DAPT po zabiegach PCI. Podkreślić należy rolę MDT w każdorazowym podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia (także z użyciem środków komunikowania się na odległość i przesyłu danych obrazowych!), szczególnie w przypadkach trudnych, niejednoznacznych, z podejrzeniem kardiotoxyczności stosowanych leków onkologicznych jako możliwej przyczyny prowokującej ACS, oraz oceną przewidywanego przeżycia pacjenta onkologicznego.

## PRZEWLEKŁE ZESPOŁY WIEŃCOWE

Niektóre schematy leczenia onkologicznego są związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia stabilnej duszniczy bolesnej i przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndrome*). Pacjenci onkologiczni z objawami stabilnej duszniczy bolesnej powinni być diagnozowani zgodnie z wytycznymi ESC oraz mieć wdrożone leczenie zachowawcze z odpowiednią i intensywną modyfikacją czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Decyzje dotyczące zabiegów rewaskularyzacji (PCI, CABG) u pacjentów onkologicznych powinny być starannie wyważone w MDT [16, 17]. Należy pamiętać, że zabiegi PCI u pacjentów onkologicznych z CCS i ACS wiążą się ze zwiększonym ryzykiem krwawień, ponownych zawałów serca i koniecznością kolejnych rewaskularyzacji, w zależności od rodzaju nowotworu. Dlatego terapia DAPT powinna być u nich zindywidualizowana i tak krótka, jak to jest możliwe (1–3 miesiące).

### Komentarz praktyczny

Wytyczne kardiologiczne dość pobieżnie i skrótowo omawiają problemy pacjentów z CCS. Oczywiście główne zasady leczenia CCS są takie same dla wszystkich pacjentów, niezależnie od chorób współtowarzyszących. Konieczna jest współpraca w MDT oraz indywidualizowanie zarówno terapii zachowawczej, jak i — szczególnie — zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej w zależności od rodzaju nowotworu i zastosowanego leczenia onkologicznego, a także staranne wyważenie ryzyka krwawień związanego z leczeniem przeciwkrzepliwym vs. korzyści, którą może odnieść pacjent z zabiegu rewaskularyzacji, oceny przewidywanej długości przeżycia czy czasowego przerwania podawania leków przeciwnowotworowych.

## ZABURZENIA RYTMU SERCA

Najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia są migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) oraz arytmie komorowe lub raczej — potencjalne zagrożenie złośliwymi tachyarytmiami komorowymi (choroba kardiologiczna/onkologiczna i stosowane leczenie onkologiczne). Arytmie najczęściej ujawniają się w zaawansowanych postaciach choroby, jako objaw uboczny stosowanego leczenia farmakologicznego i biofizycznego [18].

**Migotanie przedsionków** jest najczęstszą arytmia u chorych onkologicznych. Ze względu na nakładające się ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych — obecność choroby nowotworowej wraz z leczeniem onkologicznym oraz specyfiki arytmii — wczesne ustalenie postępowania przeciwkrzepliwego w tej grupie chorych jest bardzo ważne. Skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nie obejmuje chorych onkologicznych, dlatego próg decyzyjny dla leczenia przeciwkrzepliwego u chorych onkologicznych powinien być istotnie obniżony [19]. Postępowanie przeciwkrzepliwie u chorych onkologicznych powinno być zindywidualizowane, w przypadku braku przeciwwskazań preferowane powinny być NOAC w długoterminowej strategii przeciwkrzepliwiej z oceną ryzyka powikłań krwotocznych.

### Komentarz praktyczny

Istnieje niewiele doniesień odnoszących się do opar- tego na dowodach postępowania antyarytmicznego i przeciwkrzepliwego u chorych onkologicznych. Ocena CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nie została wystarczająco zwalidowana u chorych onkologicznych. Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie jest zalecane u chorych z AF i chorobą nowotworową w zapobieganiu udarowi niedokrwinnemu/innym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, zgodnie z ogólnymi aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia AF. Leczenie przeciwkrzepliwie należy rozważyć u pacjentów z odpowied- nio niższymi wartościami punktacji według CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; co warte podkreślenia, przewlekła antykoagulacja jest warta rozważenia nawet u osób bez czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego (oprócz 1 punktu dla płci żeńskiej) po uprzedniej ocenie ryzyka krwotocznego.

Ryzyko wystąpienia groźnych **arytmii komorowych** u chorych z chorobą nowotworową jest podwyższone [20], co jest związane ze stosowaniem leków mogących wydłużać odstęp QTc. Wystąpienie złośliwych arytmii komorowych lub bezwzględne wydłużenie odstępu QTc >500 ms wymaga co najmniej czasowego przerwania stosowanego leczenia.

### Komentarz praktyczny

Występowanie arytmii komorowych w zdecydowanej większości przypadków ma związek z jatrogennym wpływem chemio- i bioterapeutyków onkologicznych, rzadziej z procesem zapalnym/naciekowym. Statystycznie ryzyko wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (TdP) wiąże się ze zwiększeniem odstępu QTc  $\geq 500$  ms. Do czynników niemodyfikowalnych związanych z ryzykiem arytmii komorowych należą między innymi: wiek, płeć, wywiad choroby wieńcowej/strukturalnej serca oraz wyjściowe wydłużenia QTc. Przerwanie terapii przeciwnowotworowej i monitorowanie EKG jest zalecane u pacjentów, u których w jej wyniku stwierdza się odstęp QTc  $\geq 500$  ms. Zawsze konieczna jest ocena/korekta zaburzeń elektrolitowych. Badanie EKG jest zalecane przy każdym zwiększeniu dawki leku mogącego wydłużać odstęp

QTc. W profilaktyce antyarytmicznej preferowaną grupą są beta-adrenolityki. Należy pamiętać, że większość leków antyarytmicznych (w tym amiodaron) może powodować wydłużenie odstępu QTc. Rokowanie długoterminowe u części chorych onkologicznych znacznie się poprawia, dlatego w wypadku wysokiego ryzyka złośliwych arytmii komorowych może być zasadne zastosowanie wszczepial- nego kardiowertera defibrylatora.

## BRADYKARDIA. IMPLANTACJA KARDIOLOGICZNYCH WSZCZEPIALNYCH URZĄDZEŃ ELEKTRONICZNYCH

Bradykardia indukowana terapią onkologiczną występuje najczęściej w przypadku immunoterapii i leczenia immu- nomodulującego (tab. 1) [21, 22].

### Komentarz praktyczny

Wskazania do implantacji kardiologicznych wszczepial- nych urządzeń elektronicznych (CIED, *cardiac implantable electronic devices*) nie różnią się od wskazań w populacji pacjentów nienowotworowych. Faza choroby nowotwo- rowej nie powinna wpływać na decyzje co do leczenia przy użyciu CIED. Nie dotyczy to terminalnych stadiów choroby, gdy podjęto decyzję o terapii paliatywnej w celu zapewnienia komfortu życia.

U pacjentów onkologicznych obserwuje się zwiększone ryzyko okołozabiegowe (krwawienia i zakażenia układu). Jest to wynikiem leukopenii, niedokrwistości, małopłytko- wości oraz zwiększonej podatności na infekcje.

Wybór implantowanego urządzenia powinien być po- dyktowany możliwością wykonania przez pacjenta badań obrazowych metodą rezonansu magnetycznego [23, 24].

W celu zmniejszenia krwaków czy zakażeń warto rozważyć nowoczesne wyroby medyczne: stymulatory bezelektrodowe i całkowicie podskórne kardiowertery- defibrylatory.

## URZĄDZENIA WSZCZEPIALNE CIED I RADIOTERAPIA

Zastosowanie RT u chorych z CIED może spowodować nie- odwracalne uszkodzenie urządzenia. Ryzyko niekorzystnej

**Tabela 1.** Postępowanie w objawowej bradykardii

Terapia	Objawy wymagające interwencji	Postępowanie
Immunoterapia lekami blokującymi punkty kontrolne	W obecności i bez obecności zapalenia mięśnia sercowego: 1. Wystąpienie nowego bloku przedsionko- wo-komorowego I° 2. Odstęp PQ >300 ms	1. Monitorowanie przy użyciu seryjnych zapisów EKG 2. Hospitalizacja, ścisłe monitorowanie EKG, metyloprednizolon dożylnie
Leki immunomodulujące: talidomid, pomalidomid; inhibitory kinazy chłoniaka anaplastycznego: kryzotynib, alektynib, brygatynib, cerytynib	Utraty przytomności, stany przedomdlenio- we, obniżenie tolerancji wysiłku: badanie holterowskie (zahamowania zatokowe, bradykardia zatokowa)	1. Dobrze tolerowane u pacjentów bez organicz- nej choroby serca 2. Testowe odstawienie terapii onkologicznej w celu potwierdzenia związku objawów z terapią 3. Ocena możliwości stosowania terapii alterna- tywnych 4. Brak alternatywy — wszczepienie stymulatora

interakcji RT/CIED zwiększają: skumulowana dawka na urządzenie (>2 Gy dla stymulatora >1 Gy dla kardiowerte-ra-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) oraz energia wiązki (>10 MV). Nieznajomość implikacji wpływu RT na CIED stwarza ryzyko dyskwalifikacji chorego od RT lub błędnej kwalifikacji chorych do usuwania/relokacji istniejących CIED przed RT [25].

Stratyfikację ryzyka powinien wykonać prowadzący kardiolog/elektrofizjolog i winna się ona odbywać przy uwzględnieniu: lokalizacji CIED (klatka piersiowa vs. obszar poza nią), skumulowanej dawki na CIED i/lub energii wiązki oraz obecności stymulatorozależności lub częstych terapii ICD.

1. U każdego chorego z CIED poddawanego RT należy wykonać interwizję i pełną kontrolę urządzenia tuż przed rozpoczęciem (jeśli ostatnia kontrola CIED odbyła się >3 miesiące od rozpoczęcia RT) i do 2 tygodni od zakończenia RT. Czy i jak często należy wykonać kontrolę CIED w trakcie RT, zależy od wyjściowej oceny ryzyka (co tydzień w trakcie RT u chorych wysokiego ryzyka, bez kontroli w trakcie RT u chorych niskiego ryzyka).

2. Chorych wysokiego ryzyka podczas każdej sesji RT należy monitorować EKG oraz pulsoksymetrię. Dostępny powinien być również zestaw do zewnętrznej stymulacji.

Ekstrakcja/relokacja urządzenia może zachodzić, jeśli CIED uniemożliwia efektywną RT guza i/lub CIED znajduje się bezpośrednio w dostarczanej wiązce promieniowania oraz ryzyko uszkodzenia CIED jest bardzo duże. Decyzje takie winny być podejmowane indywidualnie, uwzględniając balans ryzyka/korzyści, wieku chorego, stymulatorozależności, rokowania, rodzaj RT (paliatywna vs. radykalna), ryzyko infekcji CIED (np. leczenie immunosupresyjne), możliwość redukcji dawki/energii RT [26, 27].

### Komentarz praktyczny

Wytyczne nie wskazują jednoznacznie, czy sformułowane rekomendacje dotyczą innych implantowanych urządzeń, takich jak: rejestratory arytmii (ILR, *implantable loop recorders*), bezelektrodowe układy stymulujące serce (LP, *leadless pacemakers*), układy do modulacji czynności skurczowej (CCM, *cardiac contractility modulation*), podskórne ICD (S-ICD, *subcutaneous ICD*) czy stymulatory nerwu przeponowego. Wynika to zapewne z braku danych pochodzących z badań klinicznych. Kwalifikacja, opieka nad chorymi z implantowanym jednym z powyżej wymienionych urządzeń podczas RT i po jej zakończeniu powinna się odbywać w ośrodkach o dużym doświadczeniu w opiece nad chorymi z CIED leczonymi RT.

## ZAKRZEPICA, ZATOROWOŚĆ PŁUCNA I LECZENIA PRZECIWZAKRZEPOWE

W ramach profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) podczas leczenia onkologicznego pacjentom poddawanym dużej otwartej lub laparoskopowej operacji w obrębie jamy brzusznej, u których ryzyko krwawienia jest małe, a ryzyko VTE duże,

zaleca się przedłużoną profilaktykę za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) przez 4 tygodnie po operacji [28]. Profilaktyczne podawanie LMWH w celu pierwotnej prewencji VTE jest wskazane u hospitalizowanych pacjentów z chorobą nowotworową, a także w przypadku długotrwałego unieruchomienia, jeżeli nie ma krwawienia ani innych przeciwwskazań.

Zalecenia podkreślają możliwość stosowania apiksabanu, edoksabanu lub rywaroksabanu w leczeniu objawowej lub przypadkowo wykrytej VTE u pacjentów z chorobą nowotworową. U pacjentów z chorobą nowotworową i VTE związaną z cewnikiem leczenie przeciwkrzepliwie należy prowadzić przez co najmniej 3 miesiące, kontynuując je, jeżeli cewnik pozostaje *in situ*.

### Komentarz praktyczny

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa jest drugą pod względem częstości występowania przyczyną zgonu pacjentów z chorobą nowotworową. Obecność nowotworu wiąże się z 5-krotnym wzrostem ryzyka VTE, a VTE związana z chorobą nowotworową stanowi 30% wszystkich przypadków VTE [29, 30]. Niesprowokowana VTE może być pierwszym objawem klinicznym nowotworu złośliwego, a częstość rozpoznań nowotworu w ciągu następnych 12 miesięcy wynosi 5%.

Czynniki ryzyka VTE u pacjentów z chorobą nowotworową są związane zarówno z charakterystyką kliniczną pacjenta (starszy wiek, choroby współistniejące, płeć żeńska, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia, stan czynnościowy/sprawność pacjenta, VTE w wywiadach), nowotworem [rodzaj, charakterystyka genetyczna (mutacje genu *JAK2* lub *KRAS*), typ histologiczny (gruczolakorak), początkowy okres po rozpoznaniu, ognisko pierwotne (trzustka, żołądek, jajnik, mózg, płuco, szpiczak), stadium choroby (zaawansowana, przerzutowa)], jak i leczeniem (onkologicznym, cewnikami w żyłach centralnych, operacjami i samą hospitalizacją) [29].

U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym istnieje zwiększone ryzyko zakrzepicy. Czynniki ryzyka VTE u tych pacjentów są: związane z pacjentem — wcześniejsza VTE, ostre zakażenia, choroby autoimmunologiczne, cewnik w żyłę centralnej, przewlekła choroba nerek, palenie papierosów, choroba układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*), cukrzyca, operacja z zakresu chirurgii ogólnej, dziedziczna trombofilia w wywiadach, unieruchomienie, operacja, uraz, otyłość (wskaznik masy ciała >30 kg/m<sup>2</sup>) oraz związane ze szpiczakiem: zaawansowana choroba, leki stymulujące erytropoezę, duże dawki deksametazonu, leczenie talidomidem, lenalidomidem lub ponalidomidem. Zalecenia związane z profilaktyką VTE podczas leczenia szpiczaka plazmocytowego obejmują: terapeutyczne dawki LMWH po przebytej VTE oraz profilaktyczne dawki LMWH co najmniej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, u pacjentów z czynnikami ryzyka VTE (z wyłączeniem wcześniejszej VTE).

W ostrym zatorze tętnicy płucnej należy postępować zgodnie z wytycznymi ESC z 2019 roku oraz drugim stanowiskiem ekspertów ESC dotyczącym rozpoznawania i leczenia ostrej zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*). Przypadkowo wykryta proksymalna DVT lub zatorowość płucna (PE, *pulmonary embolism*) powinny być leczone tak samo jak objawowa VTE, ponieważ częstość nawrotów i ryzyko zgonu są podobne. Minimalna długość okresu leczenia przeciwkrzepliwego wynosi 6 miesięcy, a w przypadku aktywnego nowotworu, choroby przerzutowej lub stosowania chemioterapii proponuje się przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego.

## KOBIETY W CIĄŻY

Poprawa skuteczności leczenia onkologicznego w ostatnich latach doprowadziła do zwiększenia liczby kobiet, które zachodzą w ciążę po leczeniu przeciwnowotworowym. Większość z nich była w przeszłości narażona na działanie radio- i chemioterapii, w szczególności antracyklinami, które zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych. Wytyczne ESC z 2022 roku rekomendują ocenę sercowo-naczyniową przed ciążą lub w trakcie I trymestru [1]. Ocena taka uwzględnia co najmniej badanie podmiotowe i przedmiotowe, EKG, ocenę stężenia peptydów natriuretycznych oraz wykonanie badania ECHO serca. Badania kontrolne warto rozważyć u pacjentek wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, które otrzymały kardioprotekcyjną chemioterapię.

Odrębną kwestię stanowi sytuacja, kiedy nowotwór jest diagnozowany w trakcie ciąży (1:1000 ciąż) [30]. W tej sytuacji przed włączeniem leczenia onkologicznego rekomendowana jest ocena kardiologiczna z regularną kontrolą co 4–8 tygodni lub co 2 cykle wlewu leku z grupy antracyklin. Do monitorowania kardioprotekcyjności leków służą cykliczna ocena LVEF oraz oznaczenia stężeń peptydów natriuretycznych. Ciężarne z nowotworem mają większe ryzyko VTE. W leczeniu i profilaktyce preferowane są LMWH.

### Komentarz praktyczny

Głównymi czynnikami ryzyka, które wiążą się z wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych u ciężarnych z wyleczonym nowotworem w wywiadzie, są młody wiek diagnozy nowotworu, dłuższy okres od włączenia leczenia przeciwnowotworowego do pierwszej ciąży, powikłania kardiologiczne rozwinięte w trakcie leczenia oraz kumulatywna dawka zastosowanych antracyklin.

W ciąży najczęściej rozpoznawane są rak piersi, czerniak i rak szyjki macicy. Istotną rolę odgrywa ocena echokardiograficzna. Wzrost objętości wyrzutowej, częstości rytmu serca, obciążenia wstępnego oraz całkowitego oporu obwodowego to typowe zmiany hemodynamiczne u ciężarnych, co w rezultacie skutkuje wzrostem rzutu serca o 80–85% pod koniec ciąży. Zwiększeniu ulegają masa i objętość lewej komory oraz objętość komory prawej. Niezmienna pozostaje wartość

LVEF, która jest parametrem służącym do monitorowania kardioprotekcyjności. Pamiętać należy o wyższych punktach odcięcia norm N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) (<300 pg/ml) i peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) (<100 pg/ml) w ciąży [31]. Pomiar troponiny wysokoczułej, jako parametru monitorowania uszkodzenia mięśnia sercowego, może być rozważony przed włączeniem terapii antracyklinami u ciężarnej z nowotworem i w trakcie tej terapii [32, 33].

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze (AH, *arterial hypertension*) u pacjenta z chorobą nowotworową może wynikać z:

- starszego wieku,
- stosowanych leków przeciwnowotworowych: VEGFi, BCR-ABL TKI II i III generacji, brygatynib, ibrutynib, fluoropyrimidyny, cisplatyna, abirsteron, bikalutamid, enzalutamid),
- glikokortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ),
- stresu, bólu.

Leki hamujące układ renina–angiotensyna (ACEI/ARB) zalecane są jako podstawa terapii hipotensyjnej u pacjentów onkologicznych. Leczenie skojarzone ACEI/ARB z dihydropirydynowym antagonistą wapnia zalecane jest u pacjentów z chorobą nowotworową i ciśnieniem tętniczym skurczowym  $\geq 160$  mm Hg i/lub rozkurczowym  $\geq 100$  mm Hg. U pacjentów z wartościami ciśnienia tętniczego  $\geq 180$  mm Hg i/lub  $\geq 110$  mm Hg należy czasowo wstrzymać terapię onkologiczną będącą przyczyną AH.

Dodatkowe leki w przypadku wskazań:

- spironolakton, nitraty w preparatach transdermalnych i/lub dihydrałazyna u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym (NT) związanym z terapią przeciwnowotworową,
- beta-adrenolityki u pacjentów z aktywacją układu współczulnego z powodu stresu i/lub dolegliwości bólowych,
- diuretyki (preferencja dla spironolaktonu) u pacjentów z retencją płynów.

### Komentarz praktyczny

Zalecenia są dość zachowawcze w odniesieniu do intensywności leczenia (leczenie skojarzone dopiero w 2. stopniu NT) — pozostaje to w sprzeczności z obowiązującymi wytycznymi, które preferują rozpoczynanie terapii od leczenia skojarzonego już od wartości  $\geq 140/90$  mm Hg [34, 35].

Niezrozumiałe jest pominięcie w dokumencie diuretyków tiazydopodobnych/tiazydowych i preferowanie jako diuretyku spironolaktonu [36].

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania w terapii opornego AH: dihydrałazyny oraz nitratów w postaci transdermalnej — obie grupy leków nie są dostępne w Polsce. Wspominają również o naczyniorozszerzających



beta-adrenolitykach — karwedilolu i nebiwololu. Preferowane są jednak wysoce kardioselektywne beta-adrenolityki jak bisoprolol [37, 38].

### NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1.) może być spowodowane toksycznym wpływem leków przeciwnowotworowych na drobne tętniczki płucne. Najlepiej udokumentowany jest wpływ dazatynibu — inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) [39, 40]. Inne leki to: karfilzomib, bosutinib, ponatinib, interferon alfa. Preparaty alkilujące, takie jak cyklofosfamid i mitomycyna C, mogą prowadzić do rozwoju zarostowej choroby żył płucnych (PVOD, *pulmonary veno-occlusive disease*). Nadciśnienie płucne związane z niewydolnością lewego serca (grupa 2) jest najczęściej spowodowane uszkodzeniem mięśnia lewej komory w trakcie terapii przeciwnowotworowej, na przykład antracyklinami. Nadciśnienie płucne zależne od uszkodzenia płuc lub hipoksji (grupa 3) pojawia się w nowotworach płuc i guzach przerzutowych zajmujących dużą objętość tkanki płucnej lub po chirurgicznej resekcji płuca. Terapie przeciwnowotworowe, takie jak bleomycyna lub RT klatki piersiowej, mogą prowadzić do włóknienia płuc i w tym mechanizmie wywoływać nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*). Aktywna choroba nowotworowa jest czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego (grupa 4.). Źródłem powtarzającej się zatorowości mogą być też cewniki centralne i porty naczyniowe. Postępowanie diagnostyczne i lecznicze u pacjenta onkologicznego z PH nie różni się istotnie w stosunku do pacjentów bez choroby nowotworowej.

#### Komentarz praktyczny

Z praktycznego punktu widzenia najważniejsza wydaje się szybka diagnostyka w kierunku zatorowości płucnej, ponieważ jest to choroba o ostrym przebiegu, wymagająca bezwzględnego rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjenci onkologiczni mogą wymagać konsultacji zespołu reagowania w ostrej zatorowości płucnej (PERT, *pulmonary embolism response team*) ze względu na liczne przeciwwskazania do terapii trombolitycznej [41]. W przypadku PH indukowanego dazatynibem należy odstawić lek, zastosować inny TKI. W przypadku PH o etiologii zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z wywiadem onkologicznym preferowanymi formami leczenia są farmakoterapia riociguatem oraz balonowa angioplastyka płucna [42, 43].

### CHOROBY OSIERDZIA

Najczęstszymi przyczynami płynu w osierdziu są rak płuca, sutka, jajnika, przetyku oraz białaczki i chłoniaki [44]. Zarówno leki onkologiczne, jak i RT mogą powodować choroby osierdzia. Progresja choroby nowotworowej może mieć charakter nacieku osierdzia, przerzutów do osierdzia czy zaburzenia spływu chłonki z serca. Osierdzie może być

też miejscem występowania pierwotnych guzów serca (mięsaki, tłuszczak, chłoniaki, śródbłoniak) [45].

Zapalenie osierdzia może być pierwszym objawem nowotworu. Standardowe leczenie to niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen) oraz kolchicina przez około 3 miesiące. W przypadkach opornych na leczenie należy zastosować steroidy. Wysięki w osierdziu o małym lub średnim nasileniu (4–20 mm) mogą być leczone zachowawczo pod kontrolą badania echokardiograficznego. Tamponada serca wymaga pilnego nakłucia osierdzia. W przypadku nawracającego płynu w osierdziu lub w przypadku braku możliwości nakłucia należy rozważyć leczenie chirurgiczne (wytworzenie okienka osierdziowego). Można rozważyć także doosierdziowe podanie leków (cytostatyki) [46].

Zapalenie osierdzia związane z lekami immunomodulującymi z grupy ICI rokuje gorzej i mogą współwystępować z zapaleniem mięśnia sercowego. Dlatego podkreśla się konieczność rozszerzonej diagnostyki o badanie TK i/lub MRI i biomarkery. Zaleca się duże dawki metyloprednizolonu i kolchicyny oraz wstrzymanie podawania ICI. Oporny na leczenie przebieg może być wskazaniem do terapii immunosupresyjnej. Łagodny przebieg pozwala na kontynuację leczenia ICI wraz z lekami przeciwzapalnymi.

#### Komentarz praktyczny

Zapalenie osierdzia może wystąpić nawet lata po RT, a jego ryzyko wzrasta proporcjonalnie do dawki promieniowania. Nowoczesne leki przeciwnowotworowe, a szczególnie ICI (ipilimumab), mogą powodować zapalenie osierdzia związane z 20-procentową śmiertelnością, natomiast pozostałe (niwolumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab, cemiplimab) są obciążone nawet 50-procentową śmiertelnością związaną z zapaleniem mięśnia sercowego. Pacjenci otrzymujący ICI powinni mieć wykonywane cykliczne badanie echokardiograficzne.

### LECZENIE PRZECIWPŁYTKOWE I PRZECIWKRZEPLIWE U PACJENTA KARDIOONKOLOGICZNEGO

Populacja onkologiczna częściej niż ogólna wymaga leczenia przeciwkrzepliwego. Strategia leczenia przeciwpltkowego, szczególnie u pacjenta onkologicznego, wymusza analizę ryzyka krwawienia i powikłań zakrzepowych [47, 48]. Autorzy wytycznych zalecają:

1. Leczenie przeciwpltkowe z uwzględnieniem klopidogrelu jako inhibitora P2Y<sub>12</sub> — lek z wyboru.
2. Leki z grupy NOAC powinny być rozważane u pacjentów z AF w profilaktyce udaru mózgu zamiast LMWH i VKA (z wyłączeniem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowaną do ciężkiej stenozą mitralną) u pacjentów bez wysokiego ryzyka krwawienia, istotnych interakcji między lekami lub ciężkich zaburzeń czynności nerek, z kolei LMWH należy rozważyć u pacjentów z aktywnym nowotworem i AF, u których nie można zastosować NOAC.

3. Apiksaban, edoksaban lub rywaroksaban są zalecane w leczeniu objawowej lub incydentalnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u pacjentów z nowotworem bez przeciwwskazań. Leki LMWH są zalecane w leczeniu objawowej lub incydentalnej VTE u pacjentów z rakiem z liczbą płytek krwi <50 000/ $\mu$ l.

### Komentarz praktyczny

1. Preferowanymi lekami przeciwplatetkowymi w ramach terapii DAPT (*dual antiplatelet therapy*) są kwas acetylosalicylowy oraz kłopidogrel. Kłopidogrel pośród innych inhibitorów P2Y<sub>12</sub> jest lekiem z wyboru. Czas terapii DAPT powinien być możliwie najkrótszy (1–3 miesiące) [48].

Należy wstrzymywać podawanie leków przeciwplatetkowych: w przypadku kwasu acetylosalicylowego, jeśli liczba płytek krwi wynosi poniżej 10 000/ $\mu$ l, a w przypadku kłopidogrelu poniżej 30 000/ $\mu$ l. Strategię inwazyjną PCI można rozważać w przypadku liczby płytek krwi powyżej 30 000/ $\mu$ l. Jeśli liczba płytek jest mniejsza niż 20 000/ $\mu$ l, a wykonanie koronarografii jest konieczne, zaleca się transfuzję płytek krwi przed procedurą angiografii oraz zastosowanie mniejszej dawki heparyny (30–50 U/kg mc.).

2. Stosowanie VKA u pacjenta onkologicznego pozostaje nadal jedyną opcją u pacjentów z AF i umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną lub z mechaniczną zastawką serca.

U większości pacjentów onkologicznych LMWH stanowi krótkoterminową opcję antykoagulacji. Jest to leczenie z wyboru u chorych z: nieoperowanym rakiem żołądka/jelit grubej, współistniejącymi chorobami żołądka, ciężkim zaburzeniem funkcji nerek [szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) określony na podstawie wartości klirensu kreatyniny (CrCl, *creatinine clearance*) <15 ml/min], interakcjami między przyjmowanymi lekami a NOAC oraz liczbą płytek krwi <50 000/ $\mu$ l. W przypadku eGFR <15 ml/min konieczne może okazać się dawkowanie LMWH pod kontrolą anty Xa lub zamiana na VKA [49].

3. Leki z grupy NOAC zostały ocenione jako potencjalna alternatywa dla LMWH w przypadku VTE związanej z chorobą nowotworową na podstawie badań randomizowanych (HOKUSAI, SELECT-D, CARAVAGGIO), w których porównano edoksaban, rywaroksaban lub apiksaban z dalteparyną. Dowiedziono, że NOAC są nie gorsze od dalteparyny w zmniejszaniu ryzyka nawrotu VTE przy podobnym ryzyku poważnych krwawień. Obserwowano natomiast większe ryzyko klinicznie istotnych krwawień innych niż poważne, szczególnie u pacjentów ze złośliwymi nowotworami luminalnymi przewodu pokarmowego i układu moczowo-płciowego (badanie SELECT-D z rywaroksabanem). Edoksaban, rywaroksaban i apiksaban są zalecane do leczenia VTE (DVT i PE) u pacjentów z chorobą nowotworową bez następujących czynników ryzyka krwawienia: nieoperowane nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego lub dróg moczowo-płciowych, niedawne krwawienie w wywiadzie lub w ciągu 7 dni od poważnego zabiegu chirurgicznego, znaczna trombocytopenia (liczba

płytek krwi <50 000/ $\mu$ l), ciężkie zaburzenia czynności nerek (CrCl 15 ml/min) lub choroby współistniejące związane z układem pokarmowym [50, 51].

### CHEMIOTERAPIA (ANTRACYKLINY, 5-FU I INNE). INNE LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Zalecenia w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w trakcie chemioterapii wskazują na konieczność przeprowadzenia konsultacji kardiologicznej u chorych z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego oraz opieki kardiologicznej w trakcie terapii przeciwnowotworowej. Wskazane jest też wykonanie badania ECHO serca u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami i rok po zakończeniu leczenia.

### Komentarz praktyczny

Antracykliny są powszechnie stosowane w onkologii jako podstawa leczenia systemowego bardzo wielu nowotworów, w tym raka piersi, mięsaków czy chłoniaków, natomiast fluoropirymidyny stanowią podstawę leczenia nowotworów przewodu pokarmowego. Leki te mają udowodniony wpływ na wydłużenie przeżycia u chorych na nowotwory, ale często zbalansowanie pomiędzy niewątpliwą korzyścią a ryzykiem ich stosowania jest trudne. Dlatego tak ważna jest dobra i powszechnie dostępna współpraca z kardiologami specjalizującymi się w kardi-onkologii, co nie jest łatwe w związku z ograniczoną liczbą tych specjalistów.

Omawiane zalecenia ESC w sposób klarowny prezentują prowadzenie chorego w trakcie leczenia systemowego, tak aby zminimalizować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz przedstawiają sposób właściwego reagowania w przypadku ich wystąpienia. Podkreślają rolę zespołów wielospecjalistycznych, które — oprócz onkologów ordynujących chemioterapię — optymalnie powinny się składać także właśnie z kardiologów. Część z zaleceń jest powszechnie stosowana w onkologii, na przykład monitorowanie funkcji serca za pomocą badania ECHO, wykonywanego przynajmniej przed wdrożeniem antracyklin oraz w trakcie leczenia. Kwestią do bardziej powszechnego rozpropagowania jest monitorowanie stężenia troponin i peptydów natriuretycznych, których ocena nie wymaga dużych nakładów finansowych, a może wskazać grupę chorych wymagających konsultacji kardiioonkologa/kardiologa w trakcie leczenia. Warto też pamiętać o monitorowaniu funkcji serca u pacjentów w obserwacji po leczeniu radykalnym, gdy nierzadko zapomina się o możliwych późnych powikłaniach terapii.

W zaleceniach uwzględniono ciężarne leczone chemioterapią opartą na antracyklinach. Pacjentki takie należą do grupy szczególnego ryzyka powikłań kardiologicznych, wymagają stałego monitorowania za pomocą regularnego badania EKG, ECHO i nadzoru parametrów bioche-

micznych. Chore z tej grupy już w momencie planowania leczenia antracyklinami powinny zostać objęte opieką kardiologa/kardiologa.

Omawiane zalecenia proponują też wiele metod farmakologicznej profilaktyki wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, jak leki z grupy beta-adrenolityków czy inhibitorów ACE, co nie powinno być dla onkologów problematyczne, tak jak sugerowane stosowanie deksrazoksanu czy postaci liposomalnej antracyklin. Dekszrazoksan jest częściej używany w populacji pediatrycznej, jednak obawy dotyczące zmniejszonej skuteczności przeciwnowotworowej (bez ostatecznych danych) i znacznej mielosupresji ograniczają jego użycie u dorosłych [52]. Postacie liposomalne są zaś po prostu droższe od standardowych antracyklin, co może mieć wpływ na ich powszechne stosowanie.

### **INHIBITORY BRAF I MEK — ZALECENIA W ZAKRESIE ZMNIEJSZENIA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO SPOWODOWANEGO IBRAF I/LUB IMEK**

Zgodnie z prezentowanymi zaleceniami wskazane jest monitorowanie ciśnienia krwi podczas każdej wizyty klinicznej oraz cotygodniowe monitorowanie ambulatoryjne podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc, a u chorych leczonych kobimetynibem/wemurafenibem zaleca się wykonanie EKG po 2 i 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące. Badanie echokardiograficzne jest zalecane u wszystkich chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF/MEK, natomiast badanie echokardiograficzne można rozważyć u chorych z grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF/MEK.

#### **Komentarz praktyczny**

Szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) w kardiomiocytach jest ochronnym szlakiem sygnałowym, a jego hamowanie zakłóca mechanizmy naprawy wewnątrzmiocytarnej poprzez hamowanie kinaz regulowanych sygnałem zewnątrzkomórkowym 1/2, dlatego w trakcie terapii inhibitorami BRAF i inhibitorami MEK (iBRAF/iMEK) może dochodzić do powikłań kardiologicznych.

W zaleceniach nie uwzględniono oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi przed terapią iBRAF/iMEK. Na szczególną uwagę zasługują również chorzy otrzymujący wcześniejsze leczenie onkologiczne. Bezobjawowa kardiotoxyczność po immunoterapii lub uszkodzenie mięśnia sercowego wywołane RT mogą zwiększać ryzyko znacznej dysfunkcji skurczowej lewej komory lub nawet HF w trakcie leczenia iBRAF i iMEK.

W trakcie terapii iBRAF może nastąpić również wydłużenie odstępu QT. W przedstawionych zaleceniach ESC

wskazano na konieczność wykonywania badania EKG tylko w trakcie terapii wemurafenibem z kobimetynibem, nie wspomniano natomiast o konieczności wykonywania EKG przed terapią innymi inhibitorami BRAF (jak dabrafenib czy enkorafenib) i w trakcie takiej terapii. Wydaje się, że należy zaznaczyć, że badanie EKG należy wykonywać przed terapią i w trakcie terapii każdym inhibitorem BRAF, nie tylko wemurafenibem.

Leczenie iBRAF/iMEK jest związane ze znacznym ryzykiem uszkodzenia serca, w tym HF, kardiomiopatii CTRCD, dlatego zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii iBRAF i iMEK ocenić LVEF. Zalecenia ESC nie wskazują na konieczność oznaczenia stężenia troponin oraz NT-proBNP w surowicy krwi przed rozpoczęciem ani w trakcie terapii iBRAF/iMEK. Wydaje się jednak, że u chorych z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi oraz ze znacznym ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie w sytuacji kwalifikacji do leczenia uzupełniającego, można rozważyć wykonanie tych badań.

Leczenie skojarzone inhibitorem BRAF i inhibitorem MEK wiąże się ze zwiększonym ryzykiem VTE w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF. Zatorowość płucną zgłaszano u 1% do 2% pacjentów leczonych iBRAF/iMEK, co należy mieć na uwadze w trakcie terapii iBRAF/iMEK. Pozostałe badania kontrolne w trakcie terapii iBRAF i iMEK należy planować, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka, objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych [1, 52].

### **INHIBITORY PUNKTÓW KONTROLNYCH. IMMUNOTERAPIA CAR-T — GENETYCZNIE ZMODYFIKOWANE LIMFOCYTY T. TRANSPLANTACJA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH**

Inhibitory punktów kontrolnych to leki wykorzystujące w swoim mechanizmie działania uaktywnienie odpowiedzi immunologicznej gospodarza przeciw komórkom nowotworowym. Wśród powikłań kardiologicznych należy pamiętać o powikłaniach ciężkich, bezpośrednio zagrażających życiu, jak zapalenie (w tym piorunujące) mięśnia sercowego, zaawansowane bloki serca, złożone komorowe zaburzenia rytmu serca czy nagły zgon sercowy. Te ciężkie powikłania związane z dużą śmiertelnością najczęściej rozwijają się w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, chociaż możliwe są też późne toksyczności kardiologiczne (po 20 tygodniach).

W sytuacji wystąpienia powikłań kardiologicznych oprócz typowego postępowania kardiologicznego leczenie onkologiczne powinno zostać wstrzymane, pacjent powinien być monitorowany, a postępowanie diagnostyczne powinno być szybkie, nie opóźniając jednocześnie leczenia opartego na steroidach (w przypadkach zagrożenia życia metyloprednizolon — bolus 500–1000 mg dożylnie raz na dobę przez pierwsze 3–5 dni) w dużej dawce już w czasie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych. Sposób leczenia zależy od rodzaju i nasilenia powikłań, a przerwanie lub kontynu-

acja leczenia za pomocą ICI zależy od ciężkości powikłań i każdy przypadek powinien być analizowany przez MDT optymalizujący postępowanie.

### **Komentarz praktyczny**

W terapii ICI należy pamiętać o prowadzeniu, szczególnie na początku terapii, nadzoru kardiologicznego. Należy podkreślić, że szczególnym nadzorem należy objąć chorych otrzymujących równolegle złożoną immunoterapię (np. ipilimumab i niwolumab), uprzednio poddanych innej terapii kardiologicznej (np. inhibitory kinazy tyrozynowej, VEGF) czy z wywiadem chorób sercowo-naczyniowych (np. choroba niedokrwienna serca/zawał serca/HF czy inne). Czujność powinno budzić również występowanie w trakcie terapii ICI zapalenia mięśni szkieletowych czy choroby autoimmunologicznej w wywiadzie (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza czy inne). W grupie pacjentów z obecną chorobą serca bezwzględnie konieczna jest optymalizacja terapii kardiologicznej i uzyskanie stabilności klinicznej na jak najwyższym poziomie. Przed rozpoczęciem terapii ICI w grupie chorych bez obciążenia kardiologicznego pełnym minimum wydaje się oznaczenie stężenia troponin z następowym jego monitorowaniem w trakcie leczenia ICI. W grupie chorych obciążonych kardiologicznie, odpowiednio, nadzór kardiologiczny, szczególnie na początku terapii ICI, powinien być bardziej wnikliwy. Należy jednak pamiętać, że szczególnie w trakcie ICI istotne podwyższenie stężenia troponin powinno budzić szczególny niepokój. Oprócz zespołu wieńcowego, może się ono wiązać z występowaniem zapalenia mięśnia serca, co może stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego.

U pacjentów leczonych immunoterapią toksyczność kardiologiczna może wystąpić pod postacią zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia, zaburzeń przewodzenia i rozwinąć się w ciągu zaledwie kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia inhibitorami punktów kontrolnych [3, 53, 54].

### **POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH NA RAKA PROSTATY Poddawanych HORMONOTERAPII**

Zalecenia wskazują na konieczność oceny wyjściowego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia zagrażających oraz niezagrożających życiu powikłań sercowo-naczyniowych za pomocą skal SCORE2 lub SCORE-OP u pacjentów poddanych hormonoterapii, u których nie występują choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie. Dodatkowo rekomenduje się wyjściowe oraz okresowe wykonywanie badania EKG u chorych, u których istnieje ryzyko wydłużenia skorygowanego odcinka QT (QTc) podczas hormonoterapii. Z uwagi na to, że zastosowanie leków z grupy antagonistów GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem zgonu

oraz występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z agonistami GnRH, sugeruje się stosowanie leków z grupy antagonistów GnRH u chorych z obecnymi chorobami sercowo-naczyniowymi, którzy wymagają hormonoterapii. Rekomenduje się również coroczną ocenę ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na raka gruczołu krokowego poddawanych hormonoterapii.

### **Komentarz praktyczny**

Około 40% chorych na raka prostaty otrzymuje hormonoterapię. Najczęściej stosowane są leki z grupy agonistów GnRH, które zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu, szczególnie w grupie mężczyzn >60. roku życia. Dlatego bardzo ważną sugestią jest stosowanie leków z grupy antagonistów GnRH (zamiast agonistów GnRH) u tych chorych, u których stwierdza się współistnienie chorób sercowo-naczyniowych.

Wydaje się, że zastosowanie przez lekarzy zlecających hormonoterapię (onkolodzy kliniczni, radioterapeuci, urolodzy) w warunkach ambulatoryjnych rozbudowanych skal SCORE2 lub SCORE-OP (4-stronicowy algorytm) opracowanych przez kardiologów nie jest w praktyce klinicznej możliwe. Skale te opierają się na licznych parametrach klinicznych i laboratoryjnych, takich jak: płeć, wiek, palenie papierosów, ciśnienie krwi, stężenie cholesterolu nie-HDL. Niewiele ośrodków onkologicznych czy urologicznych ma możliwość oznaczenia cholesterolu nie-HDL. Poza tym należy podkreślić, że skale te mogą być stosowane wyłącznie u chorych bez jakichkolwiek chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, przewlekłych chorób nerek. Nie wykorzystuje się ich u chorych po udarach, rewaskularyzacjach przezskórnych, plastyce tętnic wieńcowych itd. A chorzy na raka prostaty to w zdecydowanej większości pacjenci w starszym wieku, z licznymi chorobami współistniejącymi, w tym chorobami układu sercowo-naczyniowego. Dlatego wydaje się, że wyjściowa ocena ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia zagrażających i niezagrożających życiu powikłań sercowo-naczyniowych, jak również coroczna ocena tych powikłań powinny być wykonane przez kardiologa.

Należy podkreślić, że wszystkie leki stosowane w ramach hormonoterapii chorych na raka gruczołu krokowego mogą prowadzić do wydłużenia odcinka QTc. Jest to działanie, które występuje rzadko. Jednakże wydłużenie QTc zwiększa ryzyko nagłego zgonu. Chorzy na raka prostaty poddawani hormonoterapii mogą przyjmować jednocześnie inne leki prowadzące do wydłużenia tego odcinka, na przykład amiodaron, sotalol czy leki psychotropowe. Dlatego też w trakcie hormonoterapii warto monitorować ten parametr (zlecając wykonanie EKG z oceną QTc) i w momencie jego wydłużenia powyżej górnej granicy normy skierować chorego na konsultację kardiologiczną celem modyfikacji dawki leków kardiologicznych lub ich zamiany.

## **POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH NA RAKA PIERSI OTRZYMUJĄCYCH W LECZENIU TERAPIE ANTY-HER2, INHIBITORY CDK4/6 I/LUB HORMONOTERAPIĘ**

Zalecenia wskazują na konieczność oceny funkcji serca na podstawie badania LVEF oraz globalnej frakcji skurczowej serca przed rozpoczęciem leczenia anty-HER2 oraz co 3 miesiące w trakcie jego prowadzenia. U chorych po zakończonym leczeniu badanie echokardiograficzne powinno być wykonane po 12 miesiącach od zakończenia leczenia. U chorych leczonych paliatywnie ocena funkcji serca powinna być dokonywana co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia. W przypadku braku objawów kardiologicznych przemawiających za narastającym uszkodzeniem funkcji mięśnia sercowego badania kontrolne mogą być wykonywane co 6 miesięcy. U chorych na raka piersi poddanych uprzedniemu leczeniu systemowemu opartemu na schematach zawierających antracykliny zalecane jest oznaczanie stężenia troponin przed rozpoczęciem terapii anty-HER2. Stwierdzenie podwyższonego stężenia troponin może pozwolić na wyodrębnienie chorych wysokiego ryzyka rozwoju uszkodzenia funkcji serca w przebiegu terapii przeciwnowotworowej lekami anty-HER2. Natomiast u chorych wymagających stosowania terapii systemowych w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 zawsze powinny być rozważane schematy niezawierające antracyklin. Dodatkowo w przypadku konieczności zastosowania schematów opartych na antracyklinach oraz terapii anty-HER2 zalecane jest stosowanie sekwencyjne tych terapii, ponieważ — jak wykazano — postępowanie takie prowadzi do istotnego zmniejszenia częstości występowania zaburzenia funkcji serca w przebiegu terapii przeciwnowotworowych.

### **Komentarz praktyczny**

Odnosząc się do zapisów zaleceń dotyczących nowoczesnych terapii stosowanych w leczeniu raka piersi, można stwierdzić, że ogniskują się one głównie — pomimo stosowania określenia „terapii anty-HER2” — na chorych otrzymujących trastuzumab w leczeniu okołoperacyjnym lub w leczeniu choroby rozsianej. Nie ma w nich bezpośredniego odniesienia do zasadności oraz zakresu prowadzenia oceny kardiologicznej u chorych otrzymujących terapię oparte na przeciwciałach anty-HER2 skojarzonych z cytostatykiem (np. trastuzumab–emtanzyna, trastuzumab–derukstekan). W zaleceniach tych nie znaleziono również zapisu odnoszącego się do terapii anty-HER2 opartych na drobnocząsteczkowych inhibitorach kinaz blokujących funkcję domeny wewnątrzkomórkowej receptora (np. lapatynib, tukatynib). Niezwykle ważne byłoby zawarcie rekomendacji dotyczącej ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu stosowania tej grupy leków oraz właściwego postępowania kardiologicznego. Postępowanie kardiologiczne nie różni się od tego zalecanego w przypadku przeciwciał blokujących domenę

zewnątrzkomórkową receptora, jednakże z punktu widzenia onkologa takie dane powinny być zawarte. Obszarem terapeutycznym raka piersi niemającym swojego „odbicia” w rekomendacjach ESC jest stosowanie przeciwciał blokujących receptor inny niż HER2, z których większość skoniugowana jest z cytostatykiem (sacytuzumab, govitekan i inne). Może warto byłoby odnieść się w polskich zaleceniach do tej grupy nowych terapii. Poza tym otwartą kwestią pozostaje pytanie, czy pacjent otrzymujący terapię anty-HER2 w kolejnej linii leczenia choroby rozsianej po wcześniejszych terapiach blokujących receptor HER2 powinien być monitorowany w taki sam sposób jak pacjent otrzymujący I linię leczenia choroby rozsianej.

Trzeba jednak pamiętać, że w warunkach polskich terapię anty-HER2 ordynowane są w ramach programu lekowego narzucającego konkretny sposób monitorowania powikłań prowadzonego leczenia. Dlatego w przypadku rozbieżności w zaleceniach kardiologicznych i zapisie programu lekowego dotyczących monitorowania powikłań sercowo-naczyniowych obecny powinien być jasny zapis informujący o nadrzędności zapisu programu lekowego. Optymalne byłoby uzyskanie spójności zapisów zaleceń ESC i programu lekowego.

Zalecenia dotyczące diagnostyki i monitorowania powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych na raka piersi otrzymujących hormonoterapię są oparte na rozbudowanych skalach SCORE2 i SCORE2-OP oceniających szereg parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Przy obecnej liczbie chorych przyjmowanych codziennie w gabinecie onkologicznym prowadzenie dokładnej oceny na podstawie powyższych skal jest niemożliwe. Ponadto pacjenci leczeni z powodu choroby rozsianej otrzymujący hormonoterapię w kolejnej linii leczenia poddani zostali w trakcie wcześniejszych terapii działaniu leków wywierających potencjalnie kardiotoxyczne działanie lub otrzymują wiele leków, do których stosowania wskazaniem jest dysfunkcja narządów w przebiegu procesu nowotworowego. Jaki nadzór kardiologiczny należałoby zastosować u tych chorych? Czy wydłużanie odstępów między poszczególnymi ocenami jest rzeczywiście bezpieczne?

Mając na uwadze wszystkie te wątpliwości, celowe wydaje się stworzenie mechanizmów promujących sprawowanie opieki kardiologicznej nad chorymi onkologicznymi na każdym etapie leczenia.

## **INHIBITORY KINAZY TYROZYNOWEJ SKIEROWANE PRZECIWKO BIAŁKU ALK I INHIBITORY RECEPTORA NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU**

Zalecenia ESC dotyczące leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko białku ALK (kinazie tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego) wskazują na ocenę ryzyka kardiologicznego przed leczeniem, która obejmuje: badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, EKG, profil lipidowy i pomiar stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

## Komentarz praktyczny

### Leczenie oparte na inhibitorach ALK

Zalecenie postępowania kardiologicznego przed rozpoczęciem leczenia opartego na inhibitorach ALK oraz monitorowanie bezpieczeństwa podczas leczenia wprowadza konieczność dodatkowych badań przed terapią i w jej trakcie. Obecnie istnieje możliwość stosowania kryzotyningu, alektynibu, cerynibu, brygatynibu i loratynibu. W zakresie badań przed włączeniem do leczenia konieczne jest przeprowadzenie badania fizykalnego, którego integralną częścią są pomiar częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego oraz wykonanie badania elektrokardiograficznego. Obecne rekomendacje ESC zalecają w ramach wstępnej oceny ryzyka kardiologicznego oznaczenie profilu lipidowego i stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Dotychczas w codziennej praktyce klinicznej nie było konieczność wykonywania tych dwóch oznaczeń. W badaniach klinicznych, które były podstawą rejestracji kryzotyningu, alektynibu, cerynibu, brygatynibu i loratynibu, oraz w badaniach porejestacyjnych hiperglikemia i cukrzyca nie zostały wymienione jako istotne objawy uboczne stosowanego leczenia [55–61]. W związku z tym konieczność oznaczenia HbA1c u wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie nie ma uzasadnienia w charakterystyce produktu leczniczego i publikowanych pracach rejestracyjnych. Oznaczenie może być uzasadnione w wybranych sytuacjach klinicznych (nietolerancja glukozy, cukrzyca). Również oznaczenie profilu lipidowego u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia wszystkimi inhibitorami kinazy ALK nie ma odzwierciedlenia w częstości występowania zaburzeń gospodarki lipidowej. Ocena profilu lipidowego oraz jego monitorowanie są uzasadnione w przypadku loratynibu, ponieważ w trakcie jego stosowania bardzo często stwierdza się powikłania polegające na występowaniu nieprawidłowości w zakresie gospodarki lipidowej. W badaniu rejestracyjnym hipercholesterolemia wystąpiła u 70% pacjentów, a hipertrójglicydemia u 64%, natomiast w przypadku kryzotyningu częstość zaburzeń gospodarki lipidowej była niska i wyniosła dla hipercholesterolemii 4%, a hipertrójglicydemii 6% [59]. Biorąc pod uwagę te dane, uzasadnione jest wykonanie profilu lipidowego przed rozpoczęciem leczenia oraz jego monitorowanie w trakcie terapii co 3–6 miesięcy tylko dla loratynibu. Natomiast ze względu na niską częstość występowania zaburzeń lipidowych w przypadku kryzotyningu monitorowanie zaburzeń lipidowych i ocena profilu lipidowego przed rozpoczęciem leczenia wydają się nie mieć uzasadnienia w codziennej praktyce klinicznej [59]. W związku z częstym występowaniem nadciśnienia tętniczego w przypadku brygatynibu (23%, w tym w stopniu trzecim 10%) oraz w przypadku loratynibu (18%, w tym w stopniu trzecim 10%) uzasadnione jest stałe domowe monitorowanie ciśnienia tętniczego w przypadku leczenia tymi lekami [57, 59]. Ważnym ob-

jawem ubocznym podczas leczenia inhibitorami kinazy ALK była objawowa bradykardia z częstością akcji serca poniżej 50/min. Podczas leczenia konieczna jest kontrola częstości akcji serca [60].

### Leczenie oparte na inhibitorach receptora naskórkowego czynnika wzrostu

Również w przypadku inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) w ramach wstępnej oceny ryzyka kardiologicznego wskazane jest oznaczenie profilu lipidowego i stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). W badaniach klinicznych, które były podstawą rejestracji inhibitorów kinazy EGFR, hiperglikemia i cukrzyca nie zostały wymienione jako istotne objawy uboczne stosowanego leczenia [62–67]. W związku z tym konieczność oznaczenia HbA1c u wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie nie ma uzasadnienia w charakterystyce produktu leczniczego i publikowanych pracach rejestracyjnych. Również oznaczenie profilu lipidowego u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia nie ma odzwierciedlenia w częstości występowania zaburzeń gospodarki lipidowej. Natomiast zalecenie dotyczące wykonania badania echokardiografii przed leczeniem i w trakcie leczenia ozymertynibem jest związane z obserwowanym zmniejszeniem objętości wyrzutowej lewej komory poniżej 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej do wartości bezwzględnej 50% i poniżej u 3,1% i 5,5% pacjentów w badaniu FLAURA i AURA3 [62–64]. Większość zdarzeń była bezobjawowa i ustąpiła bez leczenia lub odstawienia ozymertynibu. Pacjenci ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i w późniejszym wieku mają zwiększone ryzyko niewydolności mięśnia sercowego [65]. W związku z tym uzasadnione jest wykonanie badania echokardiograficznego przed leczeniem i w trakcie leczenia ozymertynibem.

### INHIBITORY BCR-ABL, INHIBITORY KINAZY BRUTONA, LEKI STOSOWANE W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

**Zalecenia w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego spowodowanego inhibitorami BCR-ABL** wskazują na ocenę wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych wymagających terapii kinazami tyrozynowymi BCR-ABL II lub III generacji. U chorych leczonych nilotyningiem lub ponatynibem zaleca się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego co 3 miesiące w pierwszym roku, a następnie co 6–12 miesięcy, natomiast pomiar odstępu QTc należy rozważyć przed rozpoczęciem terapii, a następnie w 2. i 4. tygodniu leczenia nilotyningiem oraz 2 tygodnie po jakimkolwiek zwiększeniu dawki. Badanie echokardiograficzne należy rozważyć u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia kinazami tyrozynowymi BCR-ABL II i III generacji. Badanie echokardiograficzne jest zalecane u wszystkich chorych przed rozpoczęciem terapii dazatynibem. U chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka otrzymujących dazatynib lub ponatynib należy

rozważyć wykonywanie badania echokardiograficznego co 3 miesiące przez pierwszy rok. Echokardiografię można rozważyć co 6–12 miesięcy u pacjentów wymagających długotrwałej (>12 miesięcy) terapii ponatynibem lub dazatynibem. W celu wykrycia subklinicznej choroby naczyń obwodowych można rozważyć ocenę wskaźnika kostka–ramię.

### **Komentarz praktyczny**

Zalecenia ESC podkreślają różnice w zakresie kardiotoksyczności poszczególnych generacji inhibitorów kinazy tyrozynowych BCL-ABL. Chociaż wstępne dane sugerowały ryzyko kardiotoksyczności imatynibu, w analizach dużych kohort nie potwierdzono tych danych. Szczególną uwagę zwraca się na zdecydowanie większą kardiotoksyczność leków II generacji (nilotynib, dazatynib, bosutynib) i III generacji (ponatynib) oraz potrzebę zwiększonego nadzoru kardiologicznego (w tym badania echokardiograficznego) w tej grupie chorych. Wskazują też na konieczność okresowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym badań laboratoryjnych z oceną stężenia troponiny T lub I oraz NT-proBNP) u chorych otrzymujących nilotynib i ponatynib [68–75].

**Zalecenia w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego spowodowanego inhibitorami kinazy Brutona** sugerują konieczność monitorowania ciśnienia tętniczego. Wskazana jest również ocena echokardiograficzna. Wyjściowe badanie echokardiograficzne jest zalecane u chorych z grupy wysokiego ryzyka, u których planuje się rozpoczęcie terapii inhibitorem kinazy Brutona. Badanie echokardiograficzne jest zalecane u wszystkich chorych, u których w trakcie leczenia inhibitorem kinazy Brutona wystąpi epizod AF. Z uwagi na możliwe występowanie AF wskazane jest badanie tętna oraz ocena spoczynkowego EKG (ocena pod kątem wystąpienia AF) podczas każdej wizyty lekarskiej w trakcie terapii inhibitorem kinazy Brutona.

### **Komentarz praktyczny**

Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) to leki stosowane w sposób ciągły, często przez bardzo długi okres (nawet kilka lat), najczęściej jako leczenie kolejnej linii (po wcześniejszych terapiach) oraz w większości przypadków u osób w wieku podeszłym, obciążonych dodatkowo chorobami układu sercowo-naczyniowego. Zalecenia ESC wskazują na konieczność monitorowania ciśnienia tętniczego oraz spoczynkowych badań EKG przed rozpoczęciem terapii oraz przez cały okres jej trwania (pomiar RR oraz EKG należy wykonywać przy każdej wizycie). Jest to o tyle ważne, że zaburzenia rytmu mogą się pojawić późno, nawet kilka, kilkanaście miesięcy po rozpoczęciu terapii. Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, nadciśnienia tętniczego i krwawień obserwuje się w trakcie leczenia ibrutynibem, nieselektywnym inhibitorem BTK I generacji. Wysoce selektywne inhibitory BTK kolejnych generacji (akalabrutynib, zanubrutynib, pirtobrutynib)

cechują się niewielkim ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca oraz nadciśnienia tętniczego indukowanych leczeniem inhibitorami BTK, w związku z czym są bardziej bezpieczne u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego. Pomimo mniejszego ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca w trakcie stosowania selektywnych inhibitorów BTK zaleca się wykonanie EKG przy każdej wizycie, dla bezpieczeństwa chorego. U chorych z potwierdzonym AF ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu należy oceniać w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, natomiast ryzyko krwawień według skali HAS-BLED — opierając się na powyższych danych, należy wdrożyć właściwą profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ponadto chorzy w trakcie leczenia inhibitorami BTK powinni być poinformowani o konieczności prowadzenia codziennej kontroli ciśnienia tętniczego i zapisywaniu wyników pomiarów w dzienniczku pacjenta. W trakcie leczenia inhibitorami BTK, głównie ibrutynibem, może dojść do istotnego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego, co wymaga wdrożenia dodatkowego leczenia. Ponadto należy podkreślić, iż w trakcie leczenia często dochodzi do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego, a tym samym wymagana jest redukcja dawek leków hipotensyjnych stosowanych przed włączeniem inhibitorów BTK.

Należy również zwrócić uwagę, iż inhibitory kinazy Brutona mogą nasilać krwawienia wynikające z mechanizmu ich działania (szczególne ryzyko przy inhibitorach BTK I generacji) oraz małopłytkowości (spowodowanej chorobą lub będącej efektem niepożądanym zastosowania inhibitorów BTK). Należy mieć to na uwadze w przypadku chorych stosujących leki przeciwzakrzepowe lub antyagregacyjne. U chorych stosujących antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna) w początkowym okresie stosowania inhibitorów BTK bezpieczniej jest włączyć do terapii LMWH. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z małopłytkowością, stosujących preparaty kwasu acetylosalicylowego. Ponadto w przypadku planowania zabiegów operacyjnych należy czasowo wstrzymać stosowanie inhibitorów BTK (3–7 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym, w okresie okołoperacyjnym oraz 3–7 dni po zabiegu). Planowe zabiegi operacyjne, dla bezpieczeństwa pacjenta, powinno się wykonać w okresie stabilizacji hematologicznej pacjenta.

**Zalecenia w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego spowodowanego lekami stosowanymi w szpiczaku plazmocytowym** dotyczą monitorowania ciśnienia tętniczego. U pacjentów leczonych inhibitorami proteasomów zaleca się pomiar ciśnienia krwi podczas każdej wizyty lekarskiej. Należy również oznaczać stężenie peptydów natriuretycznych przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami proteasomu. U chorych otrzymujących karfilzomib lub bortezomib należy rozważyć oznaczenie peptydów natriuretycznych na początku leczenia oraz w każdym z 6 kolejnych cykli. Zaleca się oznaczanie peptydów natriuretycznych i troponiny serco-

wej na początku leczenia oraz co 3–6 miesięcy u pacjentów z amyloidozą serca łańcuchów lekkich. Dodatkowo wskazana jest echokardiografia przezklatkowa u wszystkich chorych na szpiczaka plazmocytozowego, u których zaplanowano leczenie inhibitorami proteasomów (m.in. w celu wykluczenia amyloidozy łańcuchów lekkich serca). U pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka otrzymujących karfilzomib należy rozważyć kontrolę echokardiograficzną co 3 cykle, a u pacjentów z grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka otrzymujących karfilzomib można rozważyć kontrolę echokardiograficzną co 3 cykle. U pacjentów z amyloidozą serca łańcuchów lekkich leczonych inhibitorami proteasomów należy rozważyć kontrolę echokardiograficzną co 3–6 miesięcy. Wskazana jest profilaktyka VTE. Dawki terapeutyczne LMWH są zalecane u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego i przebyłą VTE. Małe dawki apiksabanu lub rywaroksabanu można rozważyć jako alternatywę dla LMWH lub kwasu acetylosalicylowego u chorych na szpiczaka plazmocytozowego z czynnikami ryzyka VTE (z wyłączeniem przebytej VTE) przynajmniej w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

### **Komentarz hematologa/onkologa**

W leczeniu szpiczaka plazmocytozowego stosowane są głównie schematy wielolekowe, których składową są między innymi glikokortykosteroidy, które znacznie zwiększają ryzyko pojawienia się nadciśnienia tętniczego. Z tego powodu wskazana jest systematyczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego podczas każdej wizyty lekarskiej, jak również samokontrola prowadzona przez chorego z codziennym pomiarem i prowadzeniem dzienniczka.

Wśród leków stosowanych w szpiczaku plazmocytozowym należy szczególnie zwrócić uwagę na potencjalne ryzyko kardiotoxyczności inhibitorów proteasomu (bortezomib, iksazomib, karfilzomib). Proteasomy, kompleksy białkowe odpowiedzialne za degradację dysfunkcyjnych lub niepotrzebnych białek, pełnią ważną funkcję stabilizującą w kardiomiocytach, a jeśli ta funkcja zostaje upośledzona, może dojść do dysfunkcji mięśnia serca. Największe ryzyko kardiotoxyczności obserwuje się podczas stosowania karfilzomibu. Częstość dysfunkcji mięśnia serca podczas leczenia bortezomibem jest stosunkowo mała (do 4%) w porównaniu z karfilzomibem, chociaż cytotoxyczność bortezomibu może zostać zwiększona przez jednoczesne stosowanie steroidów. Karfilzomib jest silniejszym i nieodwracalnym inhibitorem proteasomów, który znacznie zwiększa ryzyko uszkodzenia mięśnia serca (do 25%).

Kolejnym wyzwaniem u chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego jest wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, wynikające z samej choroby (nadlepkosć, niewydolność nerek, choroba łańcuchów lekkich) lub leczenia (polichemioterapia, duże dawki deksametazonu, stosowanie leków immunomodulujących,

takich jak talidomid, lenalidomid, pomalidomid, stosowanie rekombinowanej erytropoetyny). Na podstawie analizy czynników ryzyka wytyczne *European Myeloma Network* zalecają jako profilaktykę zakrzepicy u chorych z jednym lub dwoma czynnikami kwas acetylosalicylowy w dawce 100 mg/dziennie, natomiast u chorych z trzema i więcej czynnikami ryzyka — LMWH lub warfarynę w pełnej dawce.

Leczenie talidomidem, lenalidomidem lub pomalidomidem istotnie zwiększa występowanie powikłań zakrzepowych. Ryzyko zakrzepicy jest najmniejsze, gdy chory otrzymuje tylko lek immunomodulujący, zwiększa się natomiast do 3–5-krotnego w przypadku leczenia skojarzonego lub stosowania dużych dawek deksametazonu. W randomizowanych badaniach wykazano, iż ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych było mniejsze u chorych leczonych bortezomibem i lekami immunomodulującymi w porównaniu z grupą leczoną bez inhibitora proteasomu. Ponadto stwierdzono, że u chorych na szpiczaka skojarzone stosowanie talidomidu, aspiryny i warfaryny wykazuje porównywalną skuteczność do LMWH w profilaktyce zakrzepicy, z wyjątkiem starszych chorych, u których warfaryna była mniej skuteczna od LMWH.

Lekiem z wyboru w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na szpiczaka plazmocytozowego pozostaje LMWH.

W przypadku amyloidozy łańcuchów lekkich u około 80% chorych amyloid odkłada się w mięśniu sercowym, co doprowadza do restrykcyjnej HF, w której prawidłowa LVEF utrzymuje się aż do późnych stadiów choroby pomimo obecności nasilonych objawów klinicznych. Zajęcie serca stwierdza się na podstawie badań obrazowych (ECHO, MRI serca) oraz badań biochemicznych (ocena stężenia troponiny T lub I oraz NT-proBNP). W diagnostyce pomocne jest również spoczynkowe badanie EKG — u części chorych występuje niski woltaż zespołu QRS.

### **ZALECENIA EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO DOTYCZĄCE OCENY RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO ZWIĄZANEGO Z RADIOTERAPIĄ U CHORYCH NA NOWOTWORY**

Wytyczne zalecają wyjściową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego oraz oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, w tym zakończonej zgonem, za pomocą skali SCORE2 lub SCORE2-OP. Nieinwazyjne badania przesiewowe w kierunku choroby wieńcowej należy rozważyć u bezobjawowych pacjentów, którzy otrzymali >15 Gy średniej dawki na serce po 5 latach od zakończenia RT, a następnie co 5–10 lat. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych należy rozważyć u bezobjawowych pacjentów po RT rejonu głowy/szyi po 5 latach od zakończenia RT, a następnie co 5–10 lat. Badanie USG tętnic nerkowych należy rozważyć u pacjentów po RT rejonu jamy brzusznej i miednicy, u których nastąpiło pogorszenie czynności nerek i/lub nadciśnienie tętnicze.



### Komentarz praktyczny

Ocena częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych związanych z RT jest bardzo trudna do określenia. Wiąże się to przede wszystkim z długim czasem od ekspozycji do wystąpienia objawów klinicznych w układzie sercowo-naczyniowym, jednoczesnym stosowaniem kardioprotekcyjnego leczenia systemowego, stałym postępowaniem w technikach RT, ze zmianami w obrębie leczonej populacji oraz z niewiązaniem przez lekarzy pojawiających się chorób w układzie sercowo-naczyniowym z wcześniejszą RT. Z tych samych przyczyn bardzo trudno jest jednoznacznie określić możliwe choroby układu sercowo-naczyniowego, które są wynikiem RT. Wyrazem uszkodzeń popromiennych w sercu mogą być między innymi zapalenie osierdzia, zwłóknienie osierdzia, rozlane włóknienie mięśnia sercowego i wreszcie choroba naczyń wieńcowych (CAD), żadna z tych zmian nie jest jednak swoista dla napromieniania i może się pojawić z wielu różnych przyczyn. Należy też zwrócić uwagę, że RT zazwyczaj nie powoduje bezpośredniego uszkodzenia miocytów, ponieważ są to komórki wysoko zróżnicowane i dosyć odporne na promieniowanie. Popromienna HF wynika przede wszystkim z niedokrwienia miocytów, którego przyczyną jest zniszczenie naczyń włosowatych. Miażdżycy naczyń wieńcowych rozwija się powoli, w ciągu kilku do kilkudziesięciu lat, natomiast uszkodzenie naczyń włosowatych następuje już w ciągu kilku miesięcy od napromieniania. Wydaje się więc, że zwiększona częstość zawałów serca po RT wynika z przyspieszonego rozwoju miażdżycy tętnic (normalnie związana jest z wiekiem, natomiast tu powoduje zachorowania u młodszych osób), a zwiększona liczba zgonów w wyniku zawałów serca jest konsekwencją zmniejszonej tolerancji mięśnia sercowego na ostre niedokrwienie z powodu istniejącego już popromiennego przewlekłego niedokrwienia miocytów. Ewolucja może być szybka, z ostrym zespołem wieńcowym lub nagłym zgonem jako pierwszym przejawem choroby, ale częściej choroba nie daje objawów przez długi czas [26, 76, 77].

Zasadnicze znaczenie przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego ma identyfikacja pacjentów z uprzednio występującą CAD i innymi CVD. Dostępne dane wskazują na to, że uprzednio występująca CAD znacznie zwiększa ryzyko rozwoju CAD związanej z leczeniem onkologicznym, dlatego tak ważne jest określenie stanu chorego przed rozpoczęciem RT. Typowo po RT występuje długi okres latencji, w którym CAD jest bezobjawowa, a objawy

mogą wystąpić nawet 10 lat po pierwotnej terapii. Nowe dane pozwalają sądzić, że osobom dorosłym narażonym na działanie dużej łącznej dawki antracyklin i/lub poddanych RT celowanej na klatkę piersiową należy zapewnić nadzór do końca życia. Należy zwrócić również uwagę, że istnieje coraz większa liczba pacjentów, którzy przebyli leczenie onkologiczne w dzieciństwie, a ryzyko wystąpienia ciężkich CVD jest w tej grupie zwiększone aż 8-krotnie, co powoduje, że w długoterminowej obserwacji choroby serca należą do najczęstszych przyczyn zgonu u osób, które przebyły leczenie onkologiczne w dzieciństwie. Kardioprotekcyjność leczenia nowotworów w dzieciństwie wiąże się najczęściej ze stosowaniem antracyklin i RT. Zaleca się dożywotnią obserwację pacjentów po przebytych leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie, u których stosowano antracykliny, RT z użyciem dużych dawek obejmujących klatkę piersiową lub obie te metody [26, 76, 77].

Powstanie zaleceń z kardiologii opracowanych pod auspicjami ESC jest niezwykle cenną i ważną inicjatywą. W sposób zasadniczy wpływa na uporządkowanie działań diagnostycznych zmierzających do wczesnego wykrywania powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu stosowania nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych. Zalecenia te w sposób jednoznaczny kładą nacisk na tworzenie wielodyscyplinarnych zespołów terapeutycznych sprawujących bezpośrednią opiekę na każdym etapie leczenia przeciwnowotworowego. Zespoły te, mając w swoim składzie nie tylko lekarzy onkologów, radioterapeutów czy chirurgów, lecz także — w zależności od potrzeb — kardiologów, gastroenterologów, endokrynologów odgrywają kluczową rolę we właściwym doborze, w kontekście chorób współistniejących, opcji terapeutycznych oraz monitorowaniu powikłań prowadzonego leczenia. Niezależnie od formułowania zapisów poszczególnych rekomendacji niezmiernie ważne jest promowanie wśród lekarzy kardiologów dalszego ich specjalizowania się w dziedzinie kardiologii, co jest tym ważniejsze w kontekście nieustannie wzrastającej liczby zachorowań na choroby nowotworowe oraz wprowadzania do terapii nowych leków opartych na najnowszych osiągnięciach biologii molekularnej i immunologii klinicznej.

### Piśmiennictwo

Piśmiennictwo znajduje się w Kardiologii Polskiej: *Kardiologia Pol* 2023; doi: 10.33963/v.kp.96840, dostęp online: [https://journals.viamedica.pl/kardiologia\\_polska/article/view/96840](https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/96840)