

„POVEZANOST RAKA DOJKE I KARDIOVASKULARNE BOLESTI: DA LI I KAKO?“

Prof dr Vicko Ferenc

Institut za onkologiju Vojvodine Sremska Kamenica

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije



Žene koje boluju od raka dojke su u većem riziku od razvoja KVB i obrnuto.



RAK DOJKE i KVB samo nekima deluju kao dve potpuno različite bolesti

Riziko faktori:

- **gojaznost:** prekomerna težina je poznati faktor rizika i za rak dojke i za KVB. Masno tkivo produkuje estrogen, koji pomaže rast ćelija kod hormon zavisnog raka dojke. Sa druge strane gojaznost pridonosi povišenom krvnom pritisku, visokom holesterolu i dijabetu tipa 2, koji su značajni riziko faktori za KVB.
- **Fizička neaktivnost:** ljudima koji pretežno provode dan sedeći je to najveći rizik za razvoj KVB, dok istraživanja sugerišu da ima ulogu i u razvoju raka dojke. Regularna fizička aktivnost smanjuje rizik za obe bolesti.
- **Dijeta:** ishrana koja sadrži visoko procesuiranu hranu, šećere i zasićene masne kiseline povećava rizik od obe bolesti. Suprotno, dijeta bogata voćem, povrćem, puno zrno žitarica, može pomoći u smanjenju tog rizika.



Utica j terapija raka dojke na KVB

- Hemioterapija u lečenju raka dojke značajno utiče na rizik od KVB. Atraciklini mogu oštetiti mišić srca, dovodeći do rane ili odložene kardiotoksičnosti (sistolna disfunkcija leve komore, aritmije, hipertenziju, perikarditis, ishemiju miokarda) smanjujući srčanu funkciju povećavajući rizik za srčanu insuficijenciju.
- Zračna terapija zida grudnog koša ma kako precizna može dovesti do oštećenja srca i krvnih sudova, povećavajući rizik od KVB.



SMANJENJENJE RIZIKA

- ▶ Neki faktori rizika za rak dojke i kardiovaskularne bolesti se ne mogu promeniti (porodična istorija, genetika), dok stil života može smanjiti taj rizik. To uključuje:
- ▶ **Redovno vežbanje:** 20 minuta vežbi umerenog intenziteta ili 10 minuta vežbi visokog intenziteta dnevno (ili kombinaciju oba). U poređenju sa onima koji se malo kreću pre dijagnoze, osobe koje su tokom života fizički aktivne imaju značajno manji rizik od smrti povezane sa rakom dojke.
- ▶ **Vežbanje tokom i nakon terapije:** vežbe tokom ili nakon hemoterapije povezano je sa poboljšanjem kardiorespiratorne kondicije i dužim ukupnim preživljavanjem. To znači da sa vežbanjem treba početi što je pre moguće i nastaviti dugoročno, kako bi se ublažili ili preokrenuli neželjeni efekti lečenja.
- ▶ **Zdrava ishrana:** Fokusirajte se na sveže, neobrađene namirnice, ograničiti unos šećera, kao i hranu bogatu zasićenim i trans-mastima.
- ▶ **Upravljanje stresom:** Praktikuje aktivnosti koje smanjuju stres, kao što su joga, meditacija ili vežbe dubokog disanja.



KARDIOTOKSIČNI EFEKAT ONKOLOŠKIH TERAPIJSKIH REŽIMA-ZAJEDNIČKA BRIGA ONKOLOGA I KARDIOLOGA

- ▶ Izrazit napredak na polju pronalaženja novih onkoloških terapijskih režima (hemioterapija, biološka terapija)
- ▶ Savremena terapija omogućava značajno duže preživljavanje oboljelih od malignih bolesti u odnosu na ranije



NEŽELJENI EFEKTI

- ▶ Sa pozitivnim terapijskim efektom, javljaju se neželjeni efekti
- ▶ Jedan od relativno čestih neželjenih efekata je **KARDIOTOKSIČNOST**
- ▶ **KARDIOTOKSIČNOST** postaje jedna od ključnih tema, te joj se kao neželjenom efektu daje sve veći značaj



KARDIOONKOLOGIJA

- ▶ Internacionalno udruženje za kardiatoonkologiju (International Cardioncology Society – ICOS) 2009. godine u Milanu (dve ustanove: Evropski institut za onkologiju u Milanu; European Institute of Oncology, Milan i Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York)
- ▶ Prva internacionalna konferencija iz oblasti kardiatoonkologije (First International Conference on Cancer and the Heart, MD Anderson Cancer Center); Novembar 2010.
- ▶ Utemeljeni zaključci, da se u oblasti kardiatoonkologije osim, onkologa i kardiologa, uključe, genetičari, radioterapeuti i onkološki hirurzi
- ▶ Cilj: onkološkim pacijentima obezbediti zadovoljavajući kvalitet života u toku i nakon završetka onkološke terapije



OŠTEĆENJE SRCA

- ▶ Otkriće antraciklina i početak njihove primene u lečenju bolesnika od različitih malignih bolesti, dovelo je do prvih zapažanja o oštećenju srca i njegove funkcije
- ▶ Kardiotoksičnost je **PRVI PUT** uočena 1967. godine, **KOD DECE SA LEUKEMIJOM** koja su lečena **DOXORUBICINOM**.



OŠTEĆENJE SRCA

- ▶ Nacionalni institut za karcinom (NCI – National Cancer Institute): toksičnost koja utiče na srce

Kardiotoksičnost postoji kad imamo neko od sledećih stanja:

- ▶ Kardiomiopatija u smislu smanjenja ejectiveske frakcije leve komore – LVEF, u odnosu na početnu manje ili jednako 5% uz prateće simptome ili znake srčane slabosti
- ▶ Smanjenje LVEF više od 10% od početne bez pratećih simptoma ili znakova srčane slabosti
- ▶ Simptomi povezani sa slabošću, insuficijencijom levog srca: S3 galop, tahikardija ili oba



OŠTEĆENJE SRCA

- ▶ Nacionalni institut za karcinom je, za potrebe uniformnog izveštavanja, dopunio kriterijume za terminologiju neželjenih efekata (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) (poslednja 4. verzija uvela testiranje ehokardiografijom i biomarkerima)
- ▶ Ovim kriterijumima je definisano oštećenje srčane funkcije primenom hemioterapije

PODELA KARDIOTOKSIČNOSTI:

```
graph TD; A[PODELA KARDIOTOKSIČNOSTI:] --> B[PREMA VREMENU ISPOLJAVANJA]; A --> C[NA OSNOVU MEHANIZMA NASTANKA];
```

**PREMA VREMENU
ISPOLJAVANJA**

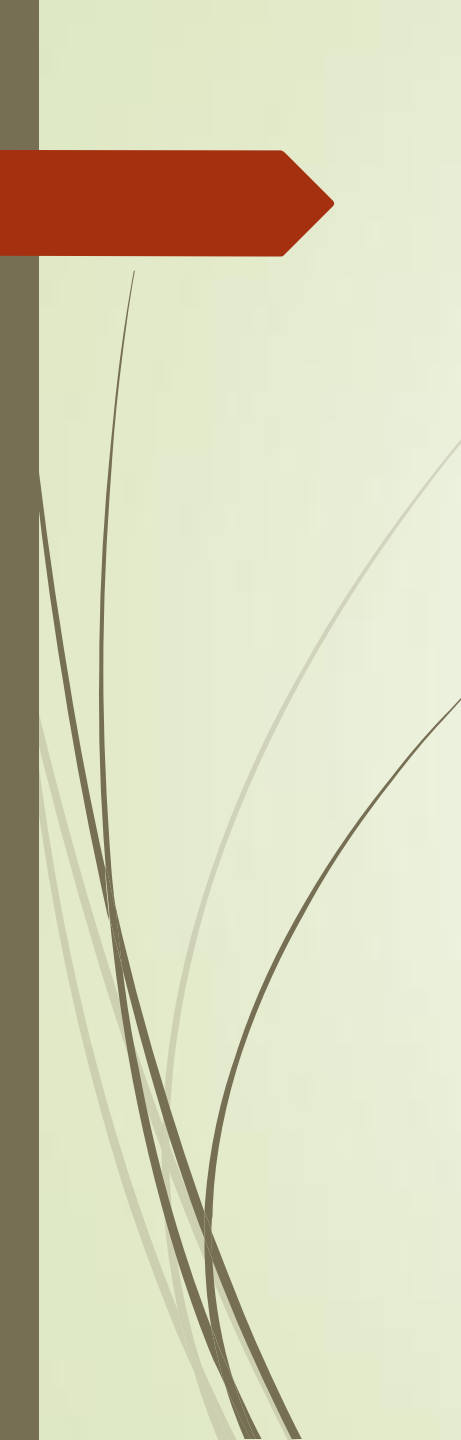
**NA OSNOVU MEHANIZMA
NASTANKA**

PREMA VREMENU ISPOLJAVANJA

- a) **AKUTNA KARDIOTOKSIČNOST:** pojava oštećenja srčane funkcije u bilo kom trenutku od aplikovanja terapije do 2 nedelje posle prestanka lečenja. Najčešće manifestacije: supraventrikularne i ventrikularne aritmije, pojava abnormalnosti u komorskoj repolarizaciji, promene QT intervala, akutni koronarni sindrom; miokarditis, perikarditis
- b) **SUBAKUTNA KARDIOTOSKIČNOST:** ispoljava se do 4 nedelje, nakon aplikacije hemioterapije
Najčešće se manifestuje: KARDIJALNI EDEM i reverzibilna disfunkcija miokarda leve komore
- c) **HRONIČNA (KASNA) KARDIOTOKSIČNOST** (2 podtipa - na osnovu vremena pojave simptoma):
 - PRVI PODTIP - u roku od godinu dana nakon prestanka hemioterapije
 - DRUGI PODTIP - javlja se nakon duže od jedne godine od završetka aplikacije HT, najčešći znak hronične kardiotoskičnosti: asimptomatska sistolna disfunkcija leve komore - teška kongestivna kardiomiopatija


KARDIOTOKSIČNOST PO MEHANIZMU NASTANKA

- ▶ U odnosu na mehanizam nastanka: 2 tipa
 - **Tip I** (antraciklini i svi hemioterapeutici sa kumulativnom kardiotoksičnošću):
IREVERZIBILNOG karaktera (elektronskim mikroskopom se vidi oštećenje sarkomera i nekroza; povećan kardiovaskularni mortalitet)
 - **Tip II** (monoklonska antitela; trastuzumab):
promene su ultrastrukturalne i REVERZIBILNE (na pH nalazu endomiokardne biopsije); **NIJE POVEZAN** sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom



FAKTORI RIZIKA za povećanu kardiološku toksičnost tokom primene hemioterapeutika:

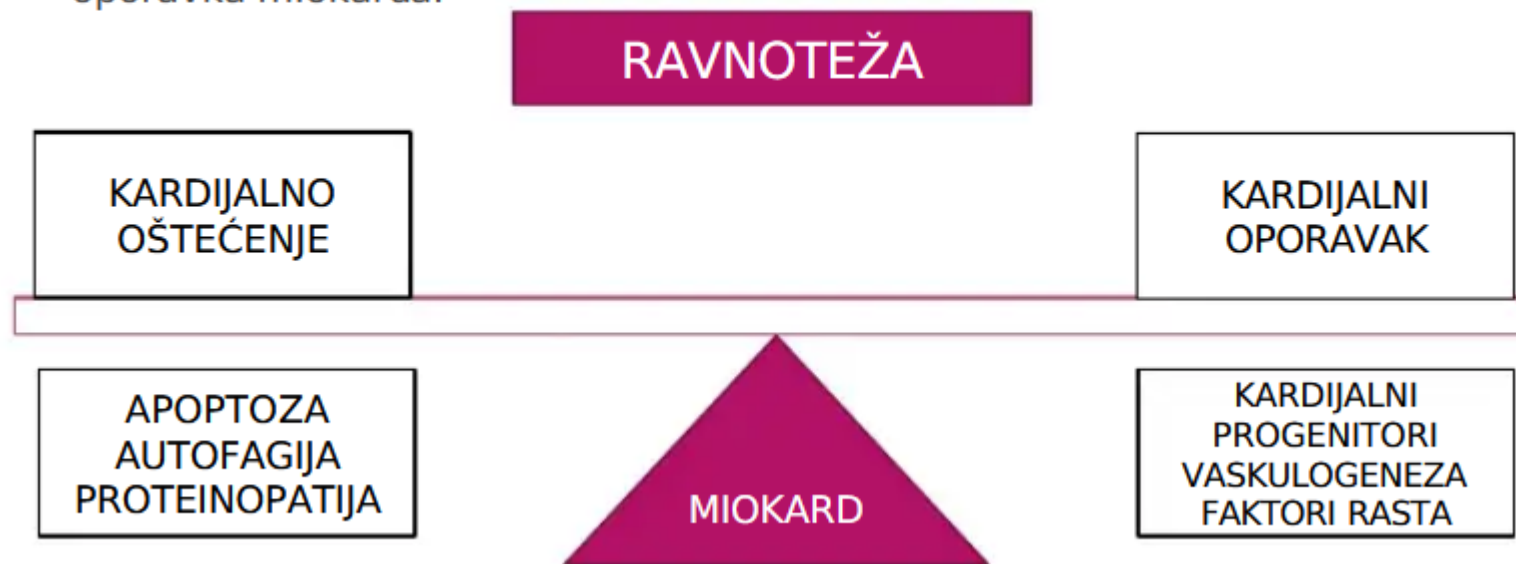
- ▶ **Karakteristike leka:** vrsta leka, doza, kumulativna doza, raspored i način aplikacije, kombinacija sa drugim kardiotoksičnim lekovima, udruženost sa radioterapijom
- ▶ **Karakteristike bolesnika:** godine starosti, prethodne kardiovaskularne bolesti, prisustvo kardiovaskularnih rizika



MULTIHIT HIPOTEZA

- ▶ Srce ima **INTRINSIČKI** regenerativni potencijal. Određeni lekovi mogu da ga naruše, dejstvom na **C-kit signalni put** (tirozin kinaza inhibitori)
- ▶ **C-kit signalni put** je presudan za funkcionisanje hematopoeze, pigmentacije, fertiliteta, pokreta creva i nekih delova nervnog sistema.
- ▶ Čak i malo oštećenje tog signalnog puta dovodi do:
 - Oštećenja remodelovanja srčanog mišića
 - Smanjenja endogenih kardijalnih progenitora – predispozicija povećanom stres-indukovano oštećenju srca

NASTANAK kardiotoksičnosti: rezultat gubitka ravnoteže između oštećenja i oporavka miokarda.



- ▶ Srčani mišić ima vrlo ograničenu sposobnost proliferacije ćelija
- ▶ Kardiomiocit (osnovna funkcionalna sastavna ćelija) je terminalno diferencirana i nesposobna za dalje podjele

DETEKCIJA I RANO OTKRIVANJE KARDIOTOKSIČNOSTI

Postoje različite invazivne i neinvazivne dijagnostičke metode u cilju:

- a) Detekcije bolesnika sa visokim rizikom za nastajanje kardiotoskičnosti
- b) Za rano otkivanje već nastale kardiotoskičnosti

Najvažnije su:


1. Ehokardiografija
2. Merenje vrednosti biomarkera
3. Elektrokardiografija
4. Radiografija grudnog koša
5. Radionuklidna ventrikulografija-MUGA skeniranje
6. Kompjuterizovana tomografija
7. **Magnetna rezonanca**
8. **Kateterizacija**
9. **Endomiokardna biopsija**
10. **Test opterećenja**
11. **Holter monitoring srčanog ritma**



DETEKCIJA I RANO OTKRIVANJE KARDIOTOKSIČNOSTI

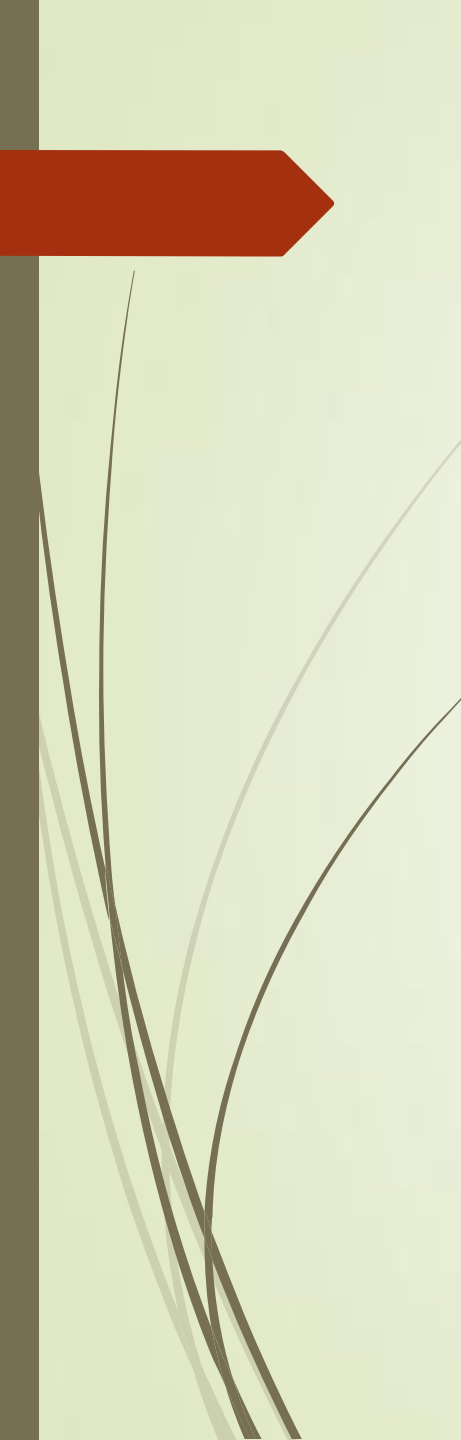
▶ OSTALE DIJAGNOSTIČKE METODE U DETEKCIJI KARDIOTOKSIČNOSTI:

- Elektrokardiografija (EKG)
- Radionuklidna ventrikulografija (RNV) ili MUGA scan - Multiple Gated Acquisition Scan
- Magnetna rezonanca (MR) srca
- SPECT - Singl foton.emisiona kompjuterizovana tomografija
- PET - Pozitron emisiona tomografija
- Kompjuterizovana tomografija (CT)
- Kateterizacija srca i endomiokardna biopsija
- Test opterećenja
- Holter - monitoring



▶ Najčešći kardiovaskularni toksični efekti:

- a) Srčana insuficijencija
- b) Ishemijska boleš srca
- c) Arterijska hipertenzija
- d) Venski tromboembolizam
- e) Bradikardija
- f) Produženje QT intervala
- g) Atrijalna fibrilacija



Srčana insuficijencija	doxorubicin; epirubicin, ciklofosamid, docetaxel, bevacizumab, bortezomib
Ishemijska bolest srca	Kaprecitabin; fluorouracil; paclitaxel; docetaxel; bevacizumab; erlotinib, sorafenib
Arterijska hipertenzija	Bevacizumab; cisplatin; sorafenib; sunitinib
Tromboembolizam	Cisplatin; vinorelbin; talidomid; vorinostat; erlotinib
Bradikardija	Talidomid; paclitaxel
Produženje QT intervala	Vorinostat; arsenictrioxid; dasatinib; lapatinib
Atrijalna fibrilacija	Ifosfamid; gemcitabin; cisplatin; melfalan; docetaxel; fluorouracil; etopozid



PREPORUKE

Obavezna preporuka procene kardijalnog statusa pre početka terapije:

- ▶ Fizikalni pregled
- ▶ Merenje vitalnih parametara
- ▶ Elektrokardiografija
- ▶ Bazični eho srca
- ▶ Serumski biomarkeri (troponini, BNP)
- ▶ Odredjivanje rizičnih faktora (ishemijska bolest srca, hipertenzija, dijabet, gojaznost, pušenje)

MOGUĆNOST DAVANJA HEMIOTERAPIJE KADA JE EF > 50%.

PREPORUKE

OBAVEZNA EVALUACIJA KARDIJALNOG STATUSA U TOKU I NAKON ZAVRŠETKA LEČENJA KOD POTENCIJALNO KARDIOTOKSIČNIH LEKOVA:

- Merenje serumskih biomarkera kardiotoksičnosti
- EHO srca: pad vrednosti EFLV $> 15\%$ u odnosu na početnu vrednost terapije kontrola za tri nedelje ➔ prekid
- pad vrednosti EFLV ispod 40% ➔ razmisliti o prekidu lečenja
- Kontrolni EHO srca na 3,6,9 meseci nakon završetka lečenja i kod asimptomatskih pacijenata
- Kos primene antarciklinskih preparata čak i do 10 godina praćenja nakon HT

ZAKLJUČCI

POVEĆAVA SE ZNAČAJ KARDIOONKOLOGIJE

- Povećava se broj pacijenata koji dobijaju potencijalno kardiotoksične antitumorske lekove
- Primarni cilj je identifikovati takve pacijente (antraciklini, TK inhibitori, taxani, monoklonska antitela)
- Rana identifikacija omogućava pravovremeno uvođenje kardioprotektivnih lekova (AC inhibitori, beta blokatori)
- SVE PRETHODNO OMOGUĆAVA INDIVIDUALNI PRISTUP I LEČENJE

ZAKLJUČCI

ONKOLOZI MORAJU BITI SVESNI RIZIKA
KARDIOVASKULARNIH KOMPLIKACIJA U TOKU
PRIMENE HEMIOTERAPIJE

KARDIOLOZI MOTAJU BITI SPREMNI DA POMOGNU
ONKOLOZIMA U PREVENCIJI I PREPOZNAVANJU
NEŽELJENIH EFEKATA HEMIOTERAPIJE





HVALA
NA
PAŽNJI!

