

Vähiravist põhjustatud kardiotoksilisus

Olga Konovalova¹, Jana Jaal²

Eesti Arst 2012;
91(2):84–92

Saabunud toimetusse:
03.09.2011
Avaldamiseks vastu võetud:
15.01.2012
Avaldatud internetis:
29.02.2012

¹ PERHi onkoloogia- ja hematoloogiakliinik
² TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Korrespondeeriv autor:
Jana Jaal
jana.jaal@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
keemiaravi, märklaudravi, kiiritusravi, kardiotoksilisus

Rahvastiku vananemise ning südamehaiguste riskitegurite laialdase leviku tõttu võib ühel ja samal patsiendil esineda koos nii onkoloogiline kui ka kardiovaskulaarne haigus. Kardiovaskulaarsete haiguste ja tüsistuste riski suurendab ka patsiendil rakendatav vähivastane ravi. Kõige sagedamini tekitavad kardiotoksilisust antratsükliinid, trastusumaab, fluoropürimidiinid, angiogeneesi inhibiitorid ning kiiritusravi. Vähiravi ajal ja selle järel võib patsientidel esineda arütmiaid, ägedat koronaarhaigust, müokardiiti, perikardiiti, vasaku vatsakese düsfunktsiooni, kardiomüopaatiat, südamepuudulikkust ning südamesurma. Seetõttu peab onkoloog olema täielikult informeeritud patsiendil esineda võivatest kardiaalsetest probleemidest ning kasutatava ravi võimalikest kõrvaltoimetest, et iga patsiendi jaoks valida kõige vähem südant kahjustav raviviis. Selle tagamiseks on üha sagedamini vaja onkoloogide ja kardioloogide koordineeritud koostööd.

Pahaloomulised kasvaja on südame- ja veresoonekonnahaiguste kõrval üheks peamiseks haigestumuse ja suremuse põhjuseks nii Euroopas kui ka Eestis. Igal aastal diagnoositakse vähkkasvaja ligikaudu 3 miljonil inimesel Euroopas (1), nendest 7000-l Eestis (2). Enamik Euroopa patsientidest, kellel pahaloomuline kasvaja diagnoositakse, on vanemad kui 65 eluaastat (1), kusjuures Eestis esineb vähkkasvajatesse haigestumist kõige sagedamini vanuserühmas 55–74 eluaastat (2).

Et rahvastik vananeb pidevalt ning riskitegurid on laialt levinud, on suurenenud haigestumus nii kardiovaskulaarsetesse haigustesse kui ka pahaloomulistes kasvajatesse (3). Seetõttu muutub üha suuremaks tõenäosus, et ühel ja samal patsiendil esinevad koos nii kardiovaskulaarne kui ka onkoloogiline haigus. Lisaks suurendab kardiovaskulaarsete haiguste ja tüsistuste riski ka patsiendil rakendatav vähivastane kiiritusravi ja medikamentoonne ravi (hõlmab nii klassikalist keemiaravi kui ka märklaudravi) (4).

Vähiravist põhjustatud südamekahjustuse osakaal on praeguseks vähihaigete hulgas suurenenud. Varasematel perioodidel ei jõudnud vähiravimite kardiotoksilisus kõikidel patsientidel ilmned, sest haigete (eeskätt metastaasidega haigete) elulemus oli lühike. Tänapäeval kasuta-

tavad uued diagnostika- ja ravimeetodid on vähihaigete elulemust märkimisväärselt pikendanud ning seetõttu on ravi kõrvaltoimed (ka kardiotoksilisus) ning patsientide raviaegne ja -järgne elukvaliteet muutunud üha aktuaalsemaks. Medikamentooses vähiravis on kasutusele võetud uued märklaudravimid, mis erinevad oma kasvavastase toime ja südamega seotud kõrvaltoimete profiili poolest tavapäraest keemiaravimitest (5). Samuti on mitmete kasvajapaikmete puhul näidustatud lokaalse kiiritusravi ja süsteemse medikamentoosse ravi kombinatsioonid (nt kopsuvähk, söögitoruvähk, maovähk), mille tagajärjel mõjutavad südant mõlemad kasutatavad ravimeetodid. Eeltoodut arvestades peab onkoloog olema täielikult informeeritud patsiendil esineda võivatest kardiaalsetest probleemidest, kardiovaskulaarsest riskist ning kasutatava ravi kõrvaltoimetest, et igale patsiendile valida just talle sobivaim ja kõige vähem südant kahjustav raviviis. Selle tagamiseks on üha sagedamini vaja onkoloogide ja kardioloogide koordineeritud koostööd.

Artikli **eesmärgiks** on anda ülevaade vähiraviga seotud kardiotoksilisusest, tuua välja seda enam tekitavad ravimid ja ravimeetodid ning anda soovituslikud juhised ravi saavate patsientide jälgimiseks ja raviks.

DEFINITSIOON JA KLASSIFIKATSIOON

Onkoloogia erialakirjanduses puudub selge kardiotoksilisuse definitsioon. Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähiinstituudi (*The National Cancer Institute*) määratluse järgi on kardiotoksilisus vähiravi kõrvaltoime, mis kahjustab südant (6). Suur osa autoritest peab kardiotoksilisuse all silmas medikamentoosest vähiravist põhjustatud otsest müokardikahjustust, mis viib kardiomüopaatia ja südamepuudulikkuse tekkeni. Samas kahjustavad medikamentoosel vähiravimid ja kiiritusravi südant ja selle osi erinevalt ning lisaks südamepuudulikkusele võivad patsientidel välja kujuneda südame rütmihäired, müokardiisheemia, perikardi kahjustus, kõrgeenenud vererõhk ning koagulatsioonisüsteemi häired (4, 6).

Kirjanduses esineb kardiotoksilisuse klassifikatsioon, mis võtavad aluseks ka sümptomite tekke aja (6). Selle alusel eristatakse järgmisi vorme:

- Äge või subakuutne kardiotoksilisus, mis tekib ravi käigus või kuni 2 nädalat pärast ravi. Seda vormi iseloomustavad ventrikulaarsed repolarisatsioonihäired, QT-intervalli muutused EKGs, supraventrikulaarsed ja ventrikulaarsed arütmiaid, äge koronaarhaigus, müokardiit või perikardiit.
- Krooniline kardiotoksilisus, mille puhul eristatakse lisaks kaht alavormi. Esimese puhul ilmneb südamega seotud kahjustus 1 aasta jooksul pärast medikamentoosel vähiravi lõppu, teise korral rohkem kui 1 aasta pärast. Kroonilise kardiotoksilisuse kõige tüüpilisemaks näiteks on asümptomaatiline süstoolne ja/või diastoolne vasema vatsakese düsfunktsioon, mis võib viia raske kardiomüopaatia tekkeni ning lõpuks surmani.

Samuti eristatakse kardiotoksilisuse alatüpe, mis erinevad üksteisest kõrvaltoimet põhjustanud medikamentoosel vähiravimi, vähiravi meetodi ja kõrvaltoime patogeneesi poolest (vt joonis 1) (4, 7).

I TÜÜP (ANTRATSÜKLIINID)

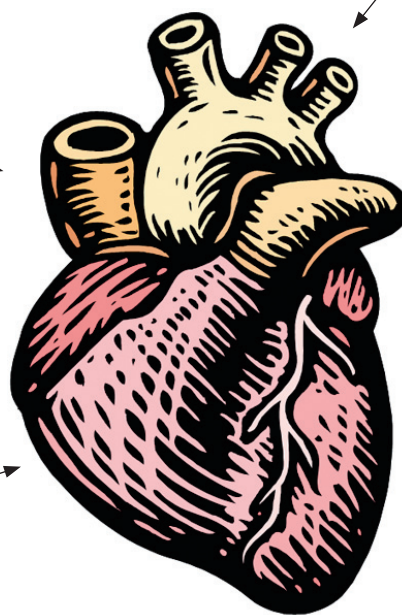
Doksorubitsiin (Adriamycin) on esimene antratsükliinide hulka kuuluv antibiootikum, mida pärast avastamist 1971. aastal on rakendatud erinevate kasvaja-paikmete raviks (nt rinnavähk, pehmete

I tüüp
oksüdatiivne stress
antratsükliinid:
• doksorubitsiin
• daunorubitsiin
• epirubitsiin

II tüüp
apoptoos
trastuzumaab

III tüüp
isheemia
5-FU
kapetsitabiin

IV tüüp
hüpertensioon
bevatsisumaab
unitiniib
sorafeniib



V tüüp
fibroos
kiiritusravi

Iga alatüübi juures on alla joonitud kardiotoksilisuse põhiline patogeneetiline mehhanism ning ära toodud ravimid või ravimeetod, mis kardiotoksilisust tekitavad.

Joonis 1. Vähiravist tingitud kardiotoksilisuse alatüübid.

kudede sarkoomid). Lisaks doksorubitsiinile kuuluvad antratsükliinide hulka veel daunorubitsiin ja epirubitsiin. Kuigi antratsükliinid on tõhusad kasvavastased ravimid, piirab nende laialdast kasutust fakt, et raviga kaasneb märkimisväärne südamepuudulikkuse tekkerisk (4).

Antratsükliinidest tingitud kardiotoksilisuse teke sõltub ravimi kumulatiivsest, elu ajal saadud kogunusest. Retrospektiivsed uuringud on näidanud, doksorubitsiini kumulatiivse doosi 450–500 mg/m² (kehapinna kohta) juures esineb kliiniliselt diagnoositav südamepuudulikkus 7–15%-l patsientidest. Südamepuudulikkuse algavaid nähte on sealjuures kirjeldatud aga > 25%-l patsientidest (4). Suuremate doksorubitsiinidooside (> 450–500 mg/m²) puhul kasvab kardiotoksilisuse risk väga järsult veelgi. Antratsükliin saavaid patsiente tuleb pidevalt jälgida, sest kardiotoksilisuse teket on kirjeldatud ka palju väiksemate doksorubitsiini kumulatiivsete annuste (< 450 mg/m²) juures (8). Antratsükliinidest tingitud kardiotoksilisuse teket soodustavad lisaks kõrgem iga (> 70 a) või lapsega, rindkere kiiritusravi, samal ajal manustatavad teised medikamentoosel vähiravimid (nt trastuzumaab),

kaasuv südamehaigus ning südamehaiguste üldised riskitegurid (4).

Arvatakse, et antratsükliinide kardiotoksiline toime algab esimesest manustatud ravimidoosist ning iga järgneva annusega süvendatakse eelnevat kahjustust (9). Pidev ja süvenev rakkude kahjustus võib lõpptulemusena viia südamelihase kontraktiilsuse vähenemiseni ning surmani. Antratsükliinide kardiotoksilise toime põhiliseks patogeneetiliseks mehhanismiks peetakse vabade radikaalide põhjustatud **oksüdatiivset stressi** (4). Vabad radikaalid võivad kahjustada nii raku tuuma, DNAd, rakumembraani, mitokondreid kui ka sarkoplasmaatilist retiikulumi. Viimase kahjustus vähendab müotsüüdis kaltsiumi hulka, mille tagajärjel väheneb omakorda südamelihaskontraktiilsus ning areneb välja kardiomiopaatia. Doksorubitsiinist tingitud kardiomiopaatia korral on patsientide biopsiamaterjalis kirjeldatud spetsiifilisi muutusi nagu tsütoplasma vakuolisatsioon, mitokondrite paisumist, sarkoplasmaatilise retiikulumi laienemist, tuuma degeneratsiooni ning müofibrillide kaotust ja nekroosi (10). Nimetatud muutused arenevad järjestikku ning nende esinemise ja südamepuudulikkuse sümptomite raskusastme vahel esineb selge korrelatsioon (4).

Kõige sagedamini diagnoositakse antratsükliinidest tingitud kardiotoksilisuse korral südamepuudulikkust koos klassikaliste sümptomitega nagu füüsilise koormustaluvuse vähenemine ja hingeldus. Lisaks võib antratsükliin saanud patsientidel esineda vasaku vatsakese düsfunktsiooni, rütmihäireid, ägedat müokardiiti ning harvem perikardiiti koos efusiooniga (4, 6). Kuna antratsükliinidest tingitud kardiomiopaatiat iseloomustab struktuursete muutuste püsivus ning kahjustuse pöördumatus, siis soovitatakse kardiotoksilisuse vältimiseks ja selle tekkeriski vähendamiseks kinni pidada maksimaalsetest kumulatiivsetest ravimiannustest (doksoorubitsiini korral 450 mg/m²; epirubitsiini puhul 1000 mg/m²).

II TÜÜP (TRASTUSUMAAB)

Doksoorubitsiini järel teine kõige sagedasem kardiotoksilisust põhjustav medikamentoonne vähiravim on trastusumaab (4). Trastusumaab (Herceptin) on kasvaja-vastaste märklaudravimite hulka kuuluv

Her2 retseptori (inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori) vastane monoklonaalne antikeha. Trastusumaabi kasutatakse põhiliselt Her2-positiivse rinnavähi (20–25%-l juhtudest) puhul nii haiguse varajases staadiumis adjuvantrava-
vina kui ka metastaaside korral (11).

Trastusumaabist tingitud kardiotoksilisust kirjeldati juba esimestes ravimi algfaasi kliinilistes uuringutes rohkem kui 12 aastat tagasi (12). Uuringus, mille alusel trastusumaabi kasutamine metastaseerunud rinnavähi ravis heaks kiideti, on kardiotoksilisust kirjeldatud isegi kuni 27%-l patsientidest (13). Sealjuures sõltub kardiotoksilisuse teke trastusumaabiga koos manustatavatest ravimitest. Nii näiteks põhjustab kardiotoksilisust kõige rohkem (27%) trastusumaabi kombinatsioon antratsükliinide ja tsüklofosfamiidiga, samal ajal kui klassikaline keemiaravi (ilma trastusumaabita) põhjustab kardiotoksilisust ainult 8%-l patsientidest. Trastusumaabi kombinatsiooni korral paklitakseeliga on kardiotoksilisust kirjeldatud 13%-l patsientidest (13) ning ainuravimina trastusumaabi korral ainult 4%-l (14). Kardiotoksilisuse teke sõltub ka teistest südamehaiguste riskiteguritest: kõrvaltoimete risk on suurem vanematel inimestel (15) ning patsientidel kehamassi indeksiga > 25 (16). Samuti suurendab kardiotoksilisuse riski kaasuv südamehaigus (14). Vastupidi doksoorubitsiinile ei ole aga trastusumaabiga koos rakendatav kiiritusravi kardiotoksilisuse riski suurendanud (17).

Trastusumaabist tingitud kardiotoksilisuse patogenees ei ole siiani selge. Eelnevates uuringutes on näidatud, et Her2 osaleb südame reparatsioonimehhanismides (4). Erineva kahjustuse tulemusena tekib kardiomiotsüütides kompensatoorse mehhanismina Her2 retseptorite üleekspressioon (18). Her2 blokeerimise puhul reparatsioon pidurdub ning seetõttu süvendab trastusumaab ka juba aset leidnud kahjustust (nt doksoorubitsiinist tingitud kahjustust). Prekliinilised *in vitro* uuringud on näidanud, et trastusumaab suurendab doksoorubitsiinist tingitud kardiomiotsüütide müofibrillaarset düsfunktsiooni, tugevdades kardiomiotsüütide vastuvõtlikkust oksüdatiivsele stressile (19). Samuti suurendab oksüdatiivset stressi trastusumaabi kombinatsioon paklitakseel-

liga (20). Lisaks osalevad Her2 retseptorid ka kardiomiotsüütide embrüogeneesis ja elutalitluses. Nii näiteks on kinnitatud, et Her2 deletsioon põhjustab hiirtel dilatatiivset kardiomiopaatiat (21). Praegu arvatakse, et erinevat liiki kahjustused (nt antratsükliinid, mehaaniline stress, hüpoksia) aktiveerivad südamelihase rakkudes 2 põhilist teed: Her2-ga (reparatsiooniga ning ellujäämisega) seotud ning apoptoosi signaaliraja. Her2 blokeerimise järel tasakaal nihkub ning prevaleerivaks ja kardiotoksilisust põhjustavaks mehhanismiks jääb **apoptoos** (22).

Trastusumaabi kasutamisel on patsientidel kirjeldatud vasaku vatsakese düsfunktsiooni, arütmiaid, hüpertensiooni, kardiomiopaatiaid, südamepuudulikkust ning harva ka kardiaalset surma. Trastusumaabist tingitud südame kahjustus ei sõltu ravimi annusest, on pöörduv ning seetõttu võib ravimit kardiotoksilisuse nähtude vaibumisel uuesti kasutada (4).

III TÜÜP (5-FU JA KAPETSITABIIN)

5-fluorouratsiil (5-FU) kuulub fluoropürimidiinide hulka, mida enamasti kasutatakse seedetraktikasvajate ning pea- ja kaelapiirkonna kasvaja ravis. Eelnevate uuringute andmetel põhjustab 5-FU kardiotoksilisust 1,1–7,6%-l patsientidest (4, 23, 24). Kardiotoksilisuse väljakujunemine on sagedasem kaasuva südamehaigusega patsientidel, kuid see võib tekkida ka haigetel ilma eelneva südamehaigusega (23). Nii näiteks on 1000 patsienti hõlmanud uuringus näidatud, et 5-FU manustamise järel tekkis kardiotoksilisus 4,5%-l eelneva südamehaigusega patsientidel ning ainult 1,1%-l haigetest, kellel seda ei olnud (4). Võrreldes lühiajalise (boolusena) 5-FU manustamisega, on kardiotoksilisi kõrvaltoimeid rohkem 5-FU 24tunnise püsiinfusiooni korral (25, 26). Samuti on näidatud kardiotoksilisuse suuremat esinemissagedust raviskeemide puhul, kus 5-FU on kombineeritud tsisplatiiniga (27) või leukovoriiniga (28).

Patogeneetilised mehhanismid, mille kaudu 5-FU avaldab toksilist toimet südamele, ei ole täpselt teada. Arvatakse, et 5-FU mõjutab otseselt veresoonte endoteeli, muutes endoteliaalse lämmastikmonooksiidi (NO) sünteesi, mille lõpptulemusena tekib koronaarspasm ning endoteelist sõltumatu proteiini kinaas C kaudu vahen-

datav vasokonstriksioon (6, 27, 29, 30). Kuna 5-FU kahjustatud südame koes on histoloogiliselt kirjeldatud difuusset interstitsiaalset turset ja põletikurakkude infiltraate, peetakse ka põletikku võimalikuks 5-FU tekitatud kardiotoksilisuse allikaks (27). Vasospasmi ja -konstriksiooni tagajärjel tekib südamelihases **isheemia**.

Asümptomaatilisi EKG-muutusi on 5-FU-ravi foonil kirjeldatud kuni 68%-l patsientidest (5). Südamelihase isheemia tõttu võib patsientidel esineda stenokardiat, raskeematel juhtudel võib isheemia tagajärjel tekkida südamelihase infarkt (24). Lisaks võib patsientidel esineda südame rütmihäireid, kopsuturset, vasaku vatsakese süstoolset düsfunktsiooni, kardiogeenset šokki ning südame äkksurma (5). Kardiotoksilisuse nähud ilmnevad ravi saavatel patsientidel tavaliselt 5-FU-ravi ajal või vahetult pärast seda (29, 30). Pärast 5-FU-ravi katkestamist ja asjakohast kardiaalset ravi isheemilised nähud tavaliselt taanduvad. Sellegipoolest võivad isheemilised nähud järgmisel ravimi manustamise korral taas tekkida (5).

Kapetsitabiin (Xeloda) on suukaudne fluoropürimidiin, mida enamasti kasutatakse seedetraktikasvajate ja rinnavähi ravis. Kapetsitabiin on eelühend, mille inaktiivsed metaboliidid muudetakse organismis ensüüm tümidiini fosforülaasi abil aktiivseks 5-FU-ks. Seetõttu sarnaneb kapetsitabiini kardiotoksilisuse profiil 5-FU-ga (5, 31). Sarnaselt 5-FU-ga peetakse kapetsitabiini tekitatud kardiotoksilisuse põhjuseks samuti vasospasmi ja isheemia teket (32).

IV TÜÜP (ANGIOGENEESI INHIBIITORID)

Bevatsisumaab

Bevatsisumaab on vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) vastane monoklonaalne anti-keha, mida kasutatakse kolorektaalvähi, kopsuvähi, rinnavähi ning neeruvähi ravis. Bevatsisumaabi kasutamist piirab ravimi sagedase kõrvaltoimena tekkiv arteriaalne hüpertensioon. Hinnanguliselt esineb ravimist tingitud hüpertensiooni kuni 36%-l patsientidest ning kuni 5%-l nendest raskel kujul. Lisaks võib 2–4%-l ravi saanud patsientidest tekkida südamepuudulikkus ja 4–5%-l trombemboolilised tüsistused (5). Bevatsisumaabi kasutamisel kahekordistub

müokardiinfarkti, koronaarhaiguse ning südamesurma risk (27).

Bevatsisumaabist tingitud kardiotoksilisuse, eeskätt südamepuudulikkuse põhjuseks on **hüpertensioon**, angiogeneesi inhibeerimisest tingitud müokardi kapillaaride tiheduse vähenemine ning kontraktiilne düsfunktsioon (33).

Sunitiniib

Sunitiniib on türosiinkinaasi inhibiitor (TKI), mis blokeerib mitmeid kasvajakude elutegevust mõjutavaid retseptoreid, nende hulgas ka VEGF retseptorit (VEGFR). Praegu kasutatakse ravimit neerurakulise vähi ning gastrointestinaalsete stromaalsete tuumorite ravis ning vaatamata tema vähestele kliinilisele kasutusele on ka selle ravimi puhul juba dokumenteeritud kardiotoksilisuse esinemist. Kõige sagedamini on kirjeldatud hüpertensiooni esinemist ning seda isegi kuni 47%-l sunitiniibravi saanud patsientidest (5). Samuti on kirjeldatud vasaku vatsakese düsfunktsiooni kuni 28%-l ning südamepuudulikkust kuni 15%-l patsientidest (34).

Sunitiniibist tingitud **hüpertensiooni** tekkemehhanism ei ole päris selge. Arvatakse, et põhjuseks on muutused endoteeli funktsioonis ning angiogeneesis (35). Hüpertensiivsetel patsientidel on kirjeldatud arterioolide ja kapillaaride hulga ning veresoonte seina elastsuse vähenemist ning NO vähenenud bioaktiivsust. Samuti on andmeid, et sunitiniib häirib kardiomüotsüütide metabolismi (34) ning põhjustab kardiomüotsüütide apoptoosi (5).

Sorafeniib

Sarnaselt sunitiniibiga blokeerib sorafeniib mitmeid kasvajakude elutegevusega seotud retseptoreid, sealhulgas VEGFRi. Sorafeniibi kasutatakse põhiliselt neerurakulise vähi ning maksavähi korral. Kõige sagedasem sorafeniibi kardiotoksiline kõrvaltoime on hüpertensioon, mis esineb kuni 24%-l patsientidest (5).

Sunitiniibist tingitud **hüpertensiooni** põhjuseks on samuti ravimi otsene toime veresoontesse. Sunitiniibi puhul on kirjeldatud veresoonte endoteeli düsfunktsiooni, veresoonte arvu vähenemist ning NO muutunud metabolismi (36).

Eelnevad uuringud on näidanud, et angiogeneesi inhibiitoritest tingitud arteriaalse

hüpertensiooniga haigete üldine elulemus on pikem võrreldes nendega, kellel seda kõrvaltoimet ravi ajal ei esinenud. Selle fenomeni põhjus ei ole päris selge, kuid seda on kirjeldatud nii bevatsisumaabi (37, 38) kui ka sunitiibi (39) puhul.

Sarnaselt trastusumaabiga on angiogeneesi inhibiitorite kardiotoksilisus enamasti pöörduv ning seetõttu võib ravimit kardiotoksilisuse nähtude vaibumisel uuesti kasutada.

V TÜÜP (KIIRITUSRAVI)

Kiiritusravi rakendatakse mitmete rindkere piirkonnas asuvate kasvajate ravis (nt rinnavähk, kopsuvähk, söögitoruvähk, maovähk). Selle ravimeetodi lokaalse iseloomu tõttu saab ravist tingitud kardiotoksilisus välja kujuneda ainult siis, kui süda paikneb kiiritusravi mõjuväljas, kusjuures kahjustuse ulatus sõltub sellest, kui suur osa südamest on kiiritusele allutatud ning kiirgusdoosist (mida suurem mõjuväli ja doos, seda rohkem kahjustust) (4). Varasemates uuringutes on kiiritusravist tingitud kardiotoksilisust (nt perikardi efusiooni) kirjeldatud kuni 30%-l patsientidest (4, 40). Kardiotoksilisuse tekkeriski suurendab kiiritusraviga samal ajal ja vahetult enne või pärast manustatud medikamentoosne vähiravim (nt doksorubitsiin) (41). Viimaste aastakümnete jooksul on kiiritusravist tingitud kardiotoksilisuse esinemissagedus siiski oluliselt vähenenud ning seda eeskätt kiiritusraviaparaatide täiustamise, täpsema 3- ja 4mõõtmelise raviplaneerimise ja uute kiiritusravitehnikate tõttu. Nii näiteks on moduleeritud intensiivsusega kiiritusravi puhul kardiotoksilisuse riskiks hinnatud ainult 2–2,5% (4).

Kiiritusravi mõjutab nii perikardi, südamelihast kui ka veresoone. Kiiritusravist tingitud ägedad reaktsioonid on enamasti tingitud veresoonte läbilaskvuse suurenemisest ning põletikust (4). Nii näiteks võib Hodgkini tõvega haigetel keskseinandi kiirituse tagajärjel tekkida äge perikardiit koos fibrinoosse eksudaadiga. Pikka aega on arvatud, et kiiritusravi kahjustab enamasti väikesekaliibrilisi veresoone (kapillaare), mille tagajärjel tekib südame erinevates osades isheemia, **fibroos** ning võib välja kujuneda kardiomiopaatia (42). Suur hulk uuringud on lisaks kinnitanud, et kiiritusravi võib tekitada

muutusi ka suurtes südame veresoontes, põhjustades koronaarhaigust (43, 44). Kiiritusravist tingitud koronaarhaiguse korral on kirjeldatud kahte patogeneetilist mehhanismi (4). Esimese puhul kahjustab kiiritusravi otseselt koronaararterite endoteeli, mis viib kiirendatud aterogeneesini. Teise, kõige tüüpilisema kiiritusravi-kahjustuse põhjuseks on raske fibroosi kujunemine veresoonte keskmises ja adventitsiaalses kihis (45). Tõenäoliselt tekib viimane siiski väikeste veresoonte, suuri veresoone ennast varustavate *vasa vasorum*'ite kahjustuse tõttu. Kui kiiritusravist tingitud ägedad põletikulised reaktsioonid enamasti taanduvad, siis fibroosi tekkimisel on kahjustused pöördumatud.

Kiiritusravist tingitud kardiotoksilisuse korral on patsientidel kirjeldatud müokardiiti, perikardiiti, interstitsiaalset müokardiaalset fibroosi ja kardiomiopaatiat, südamepuudulikkust, koronaarhaigust, südamelihase infarkti, südameklappide stenoosi ning rütmihäireid (4).

HAIGETE JÄLGIMINE, KARDIOTOKSILISUSE ENNETAMINE JA RAVI

Vähiravist põhjustatud kardiotoksilisuse ennetamine, selle varane diagnoosimine ja ravi võivad oluliselt vähendada südamega seotud raskete kõrvaltoimete esinemissagedust. Seetõttu vajavad kõik patsiendid enne potentsiaalselt kardiotoksilise ravi alustamist hoolikat kliinilist uurimist ning kardiovaskulaarse riski hindamist (46). Eriti vajavad kardiotoksilisuse riski hindamist lapsed ja eakad patsiendid (> 60 a), rindkere kiiritusravi saanud, kaasuva südamehaigusega patsiendid ning kõik haiged, kellel esinevad klassikalised pärgarterite ateroskleroosi ning südame isheemiatõve teket soodustavad riskitegurid (nt suitsetamine, ülekaal) (4). Väga vajalikuks peetakse viimastel aastatel eelnevat kardioloogi konsultatsiooni (6), mille käigus saab patsiendil korrigeerida olemasoleva kardiaalset haiguse ravi ning vajaduse korral määrata ravi võimalike kardiovaskulaarsete tüsistuste profülaktikaks. Kardiovaskulaarsete tüsistuste riski vähendamiseks on patsientidele vajalik soovitada ka suitsetamisest loobuda, liikuvat eluviisi ning regulaarset vererõhu ja vere lipiidide taseme kontrolli (46).

Südamefunktsiooni tuleb kontrollida enne kardiotoksilise onkopsüüfilise ravi alustamist, ravi ajal ja ka pärast ravi lõppu (4, 6). Enamasti kasutatakse südame funktsionaalse seisundi hindamiseks EKGd ja ehokardiograafiat koos vasaku südamevatsakese väljutusfraktsiooni (VF) määramisega. Patsientidel, kellel ravi eel on VF < 50% ning esinevad südame isheemianähud ja rasked rütmihäired peaksid kardiotoksilisuse väga suure riski tõttu olema erilise tähelepanu all (6). Harvem kasutatakse südamefunktsiooni hindamiseks magnetresonantstomograafilist uuringut ning uuematest ja kallimatest meetoditest mitmeväravalist radionukleiidangiograafilist (*multi gated acquisition scan*, MUGA) skaneerimist (VFi määramiseks) (6) ning ^{99m}Tc-annexin V stsintigraafiat (kardiomiotsüütide apoptoosi määramiseks) (4).

Funktsionaalsete uuringute tegemise sageduse kohta ei ole ühtseid juhiseid. Mõned autorid on arvanud, et ehokardiograafiat tuleks teha poole planeeritud antratsükliinide doosi saavutamisel (4). Teised autorid on lähtunud sellest, millist preparaati kasutatakse (46). Nii näiteks soovatakse doksorubitsiini puhul VF määrata kumulatiivse doosi 300 mg/m² saavutamisel (Epirubicin 450 mg/m²) ning pärast igakordset 100 mg/m² lisaannust. Kuna kardiotoksilisust võib esineda ka antratsükliinide oluliselt väiksemate dooside juures, tuleb südamefunktsiooni uuringud teha alati, kui haigel tekivad vastavad kaebused ja sümptomid. Kirjanduses on soovitusi, et antratsükliinravi saavatel patsientidel tuleks VF määrata enne igat keemiaravikuuri (46). VFi langus alla 45% või 20% võrra võrreldes algse väärtusega on keemiaravi katkestamise näidustus. Hiliste kahjustuste õigeaegseks diagnoosimiseks tuleks südame funktsiooni hinnata 3, 6 ja 12 kuu möödudes antratsükliinravi lõpetamisest (46). Trastusumaabi saavatel patsientidel soovatakse südame funktsionaalset seisundit hinnata iga 3 kuu järel (46).

Kardiotoksilist ravi saavatel patsientidel võib verest määrata biokeemilisi markeereid. Sageli eelneb südamelihase funktsionaalsetele muutustele just biokeemiliste markerite sisalduse suurenemine. Enamasti määratakse kaht markerit: kardiaalset troponiini ning B-tüüpi natriureetilist

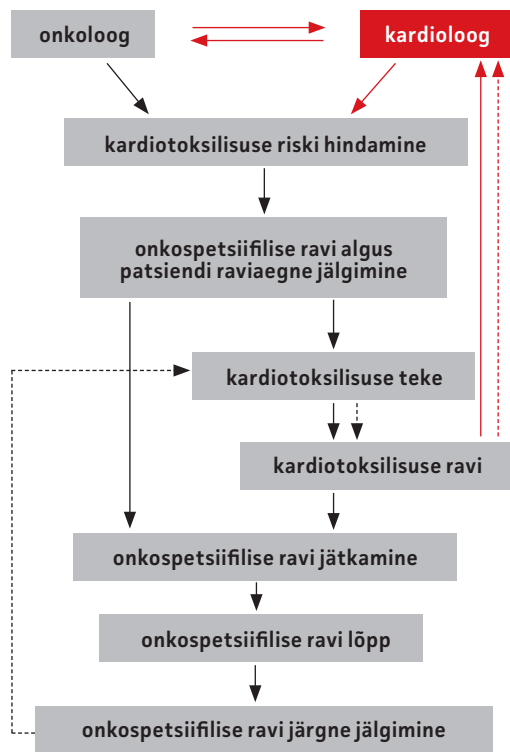
peptiidi (BNP) (47). Kardialse troponiini (müokardi kontraktsiooniaparaadi komponendi) taseme tõus ennustab subkliinilist müokardikahjustust ning ennustab kardiomüopaatiat 3 kuud enne kliiniliste sümptomite tekkimist (47). Troponiini kontsentratsiooni tase seerumis korreleerub kardiotoksilisuse raskusastmega (46, 47). BNP on peamiselt südame vatsakestes sünteesitav peptiidhormoon, mille sekretsiooni peamiseks põhjuseks on plasmamahu suurenemine ja südameseina venitus (46). Sarnaselt troponiiniga tõuseb

BNP tase enne kardialse düsfunktsiooni kliiniliste sümptomite tekkimist ning tõus korreleerub südamepuudulikkuse raskusastmega (46).

Nagu eespool mainitud, tuleb vähiravist tingitud kardiotoksilisuse ennetamisel patsiente nõustada pärgarterite ateroskleroosi ning südame isheemiatõve teket soodustavate klassikaliste riskitegurite suhtes (suitsetamine, ülekaal, hüpertoonia). Lisaks on kardiotoksilisuse ennetamiseks kasutatud ka mitmeid ravimpreparaate. Nii näiteks on juhuslikustatud uuringus näidatud, et suure riskiga kardiotoksilist ravi saanud patsientidel, kellel esines troponiini taseme tõus, ennetab angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor hilisemat kardiotoksilisuse teket (48). Hiljuti avaldatud metaanalüüsis näidati, et deksrasoksaan, mille toime avaldub vabade radikaalide tekke pärssimise kaudu (49), ennetab antratsükliinidest tingitud kardiotoksilisust ilma erinevuseta ravivastuses ja üldises elulemuses ravimit saanud rühma ja kontrollrühma vahel (50).

Kardiotoksiliste nähtude ilmnenemisel medikamentoosse vähiravi ajal tuleb onkopsüüfiline ravi katkestada ning vajaduse korral määrata asjakohane kardialne ravi (6). Enamasti kasutatakse AKE inhibiitoreid, angiotensiin II retseptori antagonistide ning β -blokaatoreid (4, 6). Kindlasti on siinkohal vajalik kardioloogi nõuanne, et kardiaalset ravi optimeerida.

Kokkuvõtlik ning soovituslik skeem haigete jälgimiseks, kardiotoksilisuse ennetamiseks ja raviks on toodud joonisel 2 ning tabelis 1.



Punasega on märgitud vajalik koostöö onkoloogide ja kardioloogide vahel.

Joonis 2. Soovituslik skeem haigete jälgimiseks, kel ilmneb vähiravi kardiotoksiline toime.

Kokkuvõtteks võib öelda, et nii kasvavastane medikamentoosne ravi kui ka

Tabel 1. Kardiotoksilist ravi saavate haigete jälgimine

	Enne kardiotoksilise ravi algust	Kardiotoksilise ravi ajal ja pärast seda
Anamnees ja patsiendi üldseisund	anamnees, perekonna anamnees, üldseisundi ja kardiotoksilisuse riski hindamine	üldseisund, patsientide jälgimine
Südamefunktsiooni uuringud	röntgeniülesvõtte rindkerest, vererõhk, EKG, VF määramine (ultraheliuuring, MUGA)	röntgeniülesvõtte rindkerest, vererõhk, EKG, VF määramine (ultraheliuuring, MUGA)
Seerumimarkerid	kardialne troponiin, B-tüüpi natriureetiline peptiid (BNP)	kardialne troponiin, B-tüüpi natriureetiline peptiid (BNP)
Ennetus ja ravi	elustiili nõustamine, trombembooliliste tüsistuste ennetamine, AKE inhibiitorid, vajaduse korral kaasuva südamehaiguse ravi korrigeerimine	kardiotoksilisuse ravi (AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori blokaatorid, β -blokaatorid, antikoagulantravi); vajaduse korral onkopsüüfilise ravi modifitseerimine (ravi katkestamine, ravimi vahetus jm)

kiiritusravi põhjustavad kardiotoksilisust. Seetõttu on ülioluline hinnata enne onkospetsiifilise ravi algust kardiotoksilisuse riski ning ravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida.

Artikkel on valminud Olga Konovalova onkoloogiaresidentuuri projektipõhise õppe raames. Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

Cancer treatment-related cardiotoxicity

Olga Konovalova¹, Jana Jaal²

Due to the ageing of population and wide distribution of cardiac risk factors, more patients have cancer and concomitant cardiovascular diseases. Moreover, cancer therapy can increase the risk of heart disease and cause cardiotoxicity. Drugs and treatment modalities that mostly cause cardiotoxicity include anthracyclines, trastuzumab, fluoropyrimidines, inhibitors of angiogenesis and radiotherapy. Cancer treatment may result in arrhythmias, acute coronary syndrome, myocarditis, pericarditis, left ventricular dysfunction, cardiomyopathy, congestive heart failure and cardiac death. Therefore, there is a need for oncologists to be aware of patients' preexisting cardiac problems and cardiac side effects related to cancer treatment. Only after assessing the potential benefits and harms of planned treatment, safe anticancer therapy can be administered. For this, close cooperation with cardiologists is also necessary.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
2. Mägi M, Aareleid T. Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:635–40.
3. Uyl-de Groot CA, de Groot S, Steenhoek A. The economics of improved cancer survival rates: better outcomes, higher costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:283–92.
4. Speyer J, Koblinsky B, Ewer M. Cardiac effects of cancer therapy. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W eds. *Abeloff's clinical oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p.983–98.
5. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:300–11.
6. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14–25.
7. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900–2.
8. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, et al. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823–32.
9. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–79.
10. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, et al. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978;62:865–72.
11. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. *Am J Clin Oncol* 2010;33:186–95.
12. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639–48.
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
14. Perik PJ, de Korte MA, van Veldhuisen DJ, et al. Cardiotoxicity associated with the use of trastuzumab in breast cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:1763–71.
15. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811–9.
16. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859–65.
17. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;27:2638–44.
18. Fuchs IB, Landt S, Bueler H, et al. Analysis of HER2 and HER4 in human myocardium to clarify the cardiotoxicity of trastuzumab (Herceptin). *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:23–8.
19. Sawyer DB, Zuppinger C, Miller TA, et al. Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2002;105:1551–4.
20. Pentassuglia L, Timolati F, Seifriz F, et al. Inhibition of ErbB2/neuregulin signaling augments paclitaxel-induced cardiotoxicity in adult ventricular myocytes. *Exp Cell Res* 2007;313:1588–601.
21. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002;8:459–65.
22. Chien KR. Herceptin and the heart – a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006;354:789–90.
23. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122–31.
24. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191–202.
25. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:75–82.
26. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy – a survey of 427 patients. *Med Sci Monit* 2002;8:PI51–7.
27. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685–96.
28. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity is a rare, dose and schedule-dependent adverse event: a prospective study. *J Buon* 2005;10:205–11.
29. Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006;29:567–86.
30. Alter P, Herzum M, Soufi M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006;4:1–5.
31. Manojlovic N, Babic D, Stojanovic S, et al. Capecitabine cardiotoxicity – case reports and literature review. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1249–56.
32. Ang C, Kornbluth M, Thirlwell MP, et al. Capecitabine-induced cardiotoxicity: case report and review of the literature. *Curr Oncol* 2010;17:59–63.
33. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–47.
34. Chen MH. Cardiac dysfunction induced by novel targeted anticancer therapy: an emerging issue. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:167–74.
35. Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso FJ, Leon-Mateos L, et al. Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. *Anticancer Drugs* 2011;22:1–8.
36. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms

¹ Oncology and Hematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia
² Haematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Jana Jaal
jana.jaal@kliinikum.ee

Keywords: chemotherapy, target therapy, radiotherapy, cardiotoxicity

- of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24:1363-9.
37. Ryanne Wu R, Lindenberg PA, Slack R, et al. Evaluation of hypertension as a marker of bevacizumab efficacy. *J Gastrointest Cancer* 2009;40:101-8.
 38. Osterlund P, Soveri LM, Isoniemi H, et al. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *Br J Cancer* 2011;104:599-604.
 39. Szmit S, Langiewicz P, Zlnierek J, et al. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press Res* 2011;35:18-25.
 40. Martin RG, Ruckdeschel JC, Chang P, et al. Radiation-related pericarditis. *Am J Cardiol* 1975;35:216-20.
 41. Kinsella TJ, Ahmann DL, Giuliani ER, et al. Adriamycin cardiotoxicity in stage IV breast cancer: possible enhancement with prior left chest radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1997-2002.
 42. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 2010;174:865-9.
 43. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:346-56.
 44. van Leeuwen-Segarceanu EM, Bos WJ, Dorresteijn LD, et al. Screening Hodgkin lymphoma survivors for radiotherapy-induced cardiovascular disease. *Cancer Treat Rev* 2011;37:391-403.
 45. Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70:519-30.
 46. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*; 2010; 21 Suppl 5:v277-82.
 47. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008;130:688-95.
 48. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-81.
 49. Hasinoff BB, Herman EH. Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells. Is it a prodrug or is it a drug? *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:140-4.
 50. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003917.

Kas elektromagnetvälja saab kasutada vähiravis?

Ajakirja *British Journal of Cancer* äsjase numbri toimetuskorrektureis vaeb dr C. F. Blackman hiljutiste uuringuandmete alusel amplituudmodulatsiooniga elektromagnetvälja kasutamise võimalusi onkoterapias. Viimasel ajal on avaldatud mõned uuringud, kus on näidatud teatud parameetritega elektromagnetvälja pärssivat mõju pahaloomuliste kasvaja arengule nii kliinilises

olukorras kui ka *in vitro*. Tegemist on ühe unustatud teema taas meenutamiseks, sest juba 1970. aastatest pärinevad uuringud, mille tulemusena tuvastati erinevate amplituudmodulatsiooni sageduste selektiivne bioloogiline mõju. Et umbes samast ajast alates on saadud andmeid ka elektromagnetvälja kahjulikust mõjust inimorganismile, on paljude riiklike ja rahvusvaheliste institutsioonide ühemõtteline hoiak elektromagnetväljast kui ohutegurist oluliselt pärssinud

selles vallas teadusuuringute tegemist, kuigi need võiksid anda nähtusest tervikliku pildi. Autor kutsub teadlasi üles senisest märksa innukamalt tegelema elektromagnetvälja onkoloogilise potentsiaali uurimusega, mis võib valdkonda täiendada täiesti uute terapeutiliste võimalustega.

LÜHIDALT

REFEREERITUD

Blackman CF. Treating cancer with amplitude-modulated electromagnetic fields: a potential paradigm shift, again? *Br J Cancer* 2012; 106:241-2; doi:10.1038/bjc.2011.576; <http://www.nature.com/bjc/journal/v106/n2/pdf/bjc2011576a.pdf>.