Καρδιά και καρκίνος: Πού βρισκόμαστε σήμερα

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΦΑΡΜΑΚΗΣ
Επικ. Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Υπεύθυνος Ιατρείου Καρδιο-Ογκολογίας ΠΓΝ «Αττικόν»
Γραμματέας Συμβουλίου Καρδιο-Ογκολογίας Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας

Η καρδιο-ογκολογία -ή ορθότερα ογκοκαρδιολογία- γνώρισε εντυπωσιακή ανάπτυξη μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα λίγων ετών. Από την αρχική διάγνωση και θεραπεία των καρδιολογικών επιπλοκών που προκαλούν τα αντινεοπλασματικά φάρμακα, εξελίσσεται σε μια ολιστική καρδιολογική προσέγγιση του ογκολογικού ασθενούς και του επιβιώσαντα από καρκίνο, στοχεύοντας επιπλέον στην καρδιαγγειακή πρόληψη και τη βέλτιστη και ασφαλή αντικαρκινική θεραπεία. Έτσι, η καρδιολογική διαχείριση του ογκολογικού ασθενούς καλύπτει σήμερα όλη τη διαδρομή του καρκίνου, από την αρχική διάγνωση της κακοήθειας και την ενεργό αντικαρκινική θεραπεία έως την μακροχρόνια παρακολούθηση των επιτυχώς αντιμετωπισθέντων ατόμων. Παράλληλα, έχει αναδειχθεί σε διακριτό επιστημονικό πεδίο με δικές του κατευθυντήριες οδηγίες, εξειδικευμένες μονάδες και προγράμματα εκπαίδευσης, αλλά και δυναμική κλινική και προκλινική έρευνα.

Το παρόν ειδικό τεύχος της Ελληνικής Καρδιολογικής Επιθεώρησης αποτυπώνει αυτή την πρόοδο του πεδίου μέσα από θεματικές, που συνδέουν τις εξελίξεις της ογκολογίας με συγκεκριμένα ερωτήματα της καρδιολογικής πράξης. Κοινός άξονας είναι η έγκαιρη αναγνώριση του καρδιαγγειακού κινδύνου, η πρόληψη και διάγνωση των επιπλοκών χωρίς αδικαιολόγητη διακοπή αποτελεσματικών αντικαρκινικών θεραπειών και η συνέχεια της φροντίδας μετά την ολοκλήρωσή τους.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, η **ηχωκαρδιογραφία** παραμένει βασικό εργαλείο τόσο για την αρχική αξιολόγηση όσο και για τη στοχευμένη παρακολούθηση των ασθενών.[1] Το διαθωρακικό ηχωκαρδιογράφημα παρέχει το σημείο αναφοράς, ενώ η συνολική επιμήκης παραμόρφωση μπορεί να αναδείξει υποκλινική δυσλειτουργία πριν από σαφή μείωση του κλάσματος εξώθησης. Η δυναμική και η διοισοφάγεια ηχωκαρδιογραφία συμπληρώνουν την αξιολόγηση των ασθενών όπου απαιτείται, όπως για παράδειγμα για την ανάδειξη ισχαιμίας ή τη μελέτη καρδιακών μαζών. Η απεικόνιση όμως έχει μεγαλύτερη αξία όταν η έκταση και η συχνότητά της καθορίζονται από τον εξατομικευμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η πρόοδος στον **καρκίνο του πνεύμονα** καταδεικνύει με ιδιαίτερη καθαρότητα γιατί η καρδιολογική συμβολή αποκτά ολοένα μεγαλύτερη σημασία.[2] Ο μοριακός χαρακτηρισμός, οι στοχεύουσες θεραπείες και η ανοσοθεραπεία έχουν παρατείνει σημαντικά την επιβίωση, με αποτέλεσμα οι καρδιαγγειακές επιπτώσεις της συστηματικής θεραπείας και της ακτινοθεραπείας να επηρεάζουν πλέον ουσιαστικά τη μακροχρόνια έκβαση των ασθενών. Η καρδιαγγειακή φροντίδα πρέπει να εντάσσεται στον συνολικό θεραπευτικό σχεδιασμό, μαζί με τη λειτουργικότητα, την ποιότητα ζωής και τις προτεραιότητες του ασθενούς.

Αντίστοιχα, στον **καρκίνο του προστάτη** η θεραπεία με αντιανδρογόνα αναδεικνύει την

ανάγκη δυναμικής εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου.[3] Η προϋπάρχουσα αθηρωματική νόσος καθορίζει τα πρώιμα συμβάματα, ενώ η μακροχρόνια θεραπεία προάγει τη δυσλιπιδαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την κεντρική παχυσαρκία και την επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης. Η ορθή επιλογή της ορμονοθεραπείας και η συστηματική ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα της ογκολογικής φροντίδας.

Οι **αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου** εισάγουν ένα διαφορετικό πρότυπο καρδιαγγειακής τοξικότητας.[4] Η μυοκαρδίτιδα είναι σχετικά σπάνια, αλλά μπορεί να έχει ταχεία και δυνητικά θανατηφόρο εξέλιξη, ενώ το φάσμα περιλαμβάνει επίσης αρρυθμίες, διαταραχές αγωγής, περικαρδιακή νόσο, οξέα στεφανιαία σύνδρομα και σύνδρομο Takotsubo. Η υψηλή κλινική υποψία και η άμεση έναρξη της κατάλληλης αντιμετώπισης παραμένουν καθοριστικές, ενώ ουσιώδη κενά εξακολουθούν να αφορούν την πρόβλεψη κινδύνου, τη θεραπεία των ανθεκτικών μορφών τοξικότητας και την ασφαλή επανέναρξη της ανοσοθεραπείας.

Ακόμη πιο σύνθετες απαιτήσεις δημιουργούν **οι νεότερες ανοσολογικές θεραπείες που αξιοποιούν τα Τ κύτταρα**, ιδιαίτερα τα CAR-T κύτταρα, τα διειδικά αντισώματα και τα λεμφοκυττάρα που διηθούν τον όγκο.[5] Η καρδιαγγειακή τοξικότητα εμφανίζεται συχνά στο πλαίσιο του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, με την υπόταση, τις αρρυθμίες και την οξεία μυοκαρδιακή δυσλειτουργία να απαιτούν στενή αιμοδυναμική επιτήρηση και έγκαιρο έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα επιβάλλει προετοιμασία και εξατομίκευση, χωρίς όμως να αποτελεί εκ προοιμίου λόγο αποκλεισμού από μια δυνητικά σωτήρια θεραπεία.

Στις αιματολογικές κακοήθειες, οι **αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton** δείχνουν πώς η φαρμακολογική εκλεκτικότητα μπορεί να επηρεάζει το καρδιαγγειακό προφίλ.[6] Οι νεότεροι αναστολείς εμφανίζουν ευνοϊκότερο προφίλ από την ιμπρουτινίμπη, χωρίς όμως να εξαλείφουν τον κίνδυνο. Η αρτηριακή υπέρταση και η κολπική μαρμαρυγή παραμένουν οι συχνότερες εκδηλώσεις, ενώ η ανάγκη αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να γίνει ιδιαίτερα σύνθετη λόγω της ταυτόχρονης αιμορραγικής διάθεσης ως αποτέλεσμα της αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας και των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Η **αρτηριακή υπέρταση** αποτελεί μία από τις συχνότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές των αντικαρκινικών φαρμάκων, ιδίως εκείνων που αναστέλλουν την αγγειογένεση.[7] Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι ταχεία και σημαντική, γεγονός που καθιστά πολύτιμες τις μετρήσεις στο σπίτι και την έγκαιρη προσαρμογή της αντιυπερτασικής αγωγής. Η αποτελεσματική ρύθμιση, με προσοχή στις αλληλεπιδράσεις και στο συνολικό θεραπευτικό πλαίσιο, περιορίζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και διευκολύνει τη συνέχιση της αντικαρκινικής θεραπείας.

Λιγότερο συχνή αλλά δυνητικά σοβαρή είναι η **πνευμονική υπέρταση** που σχετίζεται με αντικαρκινικές θεραπείες.[8] Νέα δύσπνοια ή μειωμένη ανοχή στην κόπωση, ιδιαίτερα μετά από έκθεση σε παράγοντες όπως η δασατινίμπη, πρέπει να εγείρουν έγκαιρα την υποψία. Η αρχική ηχωκαρδιογραφική ένδειξη χρειάζεται κατάλληλη αιμοδυναμική τεκμηρίωση και προσδιορισμό του υποκείμενου μηχανισμού, ώστε να αποφασιστούν ορθά τόσο η τροποποίηση της υπεύθυνης θεραπείας όσο και η ειδική αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης.

Η **φλεβική θρομβοεμβολική νόσος** παραμένει στενά συνδεδεμένη με την κακοήθεια και απαιτεί παράλληλη εκτίμηση θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου.[9] Η πρωτογενής προφύλαξη, πέρα από τις γνωστές ενδείξεις

(περιεγχειρητική περίοδος και κλινοστατισμός), αφορά και επιλεγμένους περιπατητικούς ασθενείς υπό αντικαρκινική θεραπεία, ενώ μετά από ένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο η επιλογή και η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής επηρεάζονται από την ενεργότητα του καρκίνου, τη νεφρική λειτουργία, τον αριθμό των αιμοπεταλίων, το είδος της νεοπλασίας και τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Επιπλέον, η αρχική θεραπευτική απόφαση πρέπει να επανεκτιμάται καθώς μεταβάλλεται η κλινική κατάσταση.

Πέρα από τις φαρμακολογικές τοξικότητες, η **περικαρδιακή νόσος** υπογραμμίζει τη σημασία της αιτιολογικής διάγνωσης στον ογκολογικό ασθενή.[10] Η περικαρδιακή συλλογή μπορεί να οφείλεται σε νεοπλασματική προσβολή, αλλά και σε ακτινοθεραπεία, φλεγμονή ή λοίμωξη. Το κλινικό φάσμα εκτείνεται από την ασυμπτωματική συλλογή έως τον επιπωματισμό και τη συμπιεστική περικαρδίτιδα, ενώ η ανάγκη παρέμβασης καθορίζεται από την αιμοδυναμική επίπτωση, την αιτία, την πρόγνωση και τους συνολικούς θεραπευτικούς στόχους.

Μια διαφορετική όψη της αλληλεπίδρασης καρκίνου και καρδιάς αποτελεί το **καρκινοειδές της καρδιάς**, όπου η βλάβη προκύπτει κυρίως από τη βιολογική δράση αγγειοδραστικών ουσιών που παράγει ο ίδιος ο όγκος.[11] Η ίνωση προσβάλλει κατά κανόνα τις δεξιές καρδιακές βαλβίδες και μπορεί να εξελίσσεται πριν εμφανιστούν έντονα συμπτώματα. Η συστηματική αξιολόγηση με βιοδείκτες και υπερηχοκαρδιογραφία επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση, ενώ ο συντονισμός ογκολογικής θεραπείας και βαλβιδικής παρέμβασης απαιτεί εξειδικευμένη διεπιστημονική ομάδα.

Η **άσκηση** διευρύνει την έννοια της καρδιοπροστασίας πέρα από την πρόληψη της μυοκαρδιακής βλάβης και προς τη διατήρηση της συνολικής λειτουργικής ικανότητας.[12,13] Τα κυριότερα κλινικά οφέλη αφορούν στη διατήρηση ή βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής επάρκειας, της μυϊκής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής. Η εξατομικευμένη συνταγογράφηση συνδυασμού αερόβιας άσκησης και μυϊκής ενδυνάμωσης πρέπει να προσαρμόζεται στη φάση της νόσου, στη θεραπεία και στους λειτουργικούς περιορισμούς του ασθενούς.

Τέλος, η ταχεία εξέλιξη του πεδίου δημιουργεί την ανάγκη για συνεχιζόμενη και εξελισσόμενη **εκπαίδευση**.[14] Η κλιμακωτή κατάρτιση, από τη βασική επάρκεια έως την αυτοδύναμη οργάνωση εξειδικευμένων υπηρεσιών, και η αμφίδρομη εκπαίδευση καρδιολόγων αφενός και ογκολόγων, αιματολόγων και ακτινοθεραπευτών αφετέρου προάγουν την καλύτερη συνεργασία. Ο απώτερος στόχος είναι η εξασφάλιση της πρόσβασης του ασθενούς με καρκίνου και του επιβιώσαντος από καρκίνο σε έγκαιρη πρόληψη, τεκμηριωμένη αντιμετώπιση και μακροχρόνια παρακολούθηση, ώστε το αντικαρκινικό όφελος να συνοδεύεται από διατηρημένη καρδιαγγειακή υγεία.

Βιβλιογραφία

Όλες οι παραπομπές αφορούν άρθρα του παρόντος ειδικού τεύχους της Ελληνικής Καρδιολογικής Επιθεώρησης.

1. Παπαδόπουλος Κ., Μιχαλοπούλου Ε.Δ., Αράπη Σ., Αγγελοπούλου Ε., Καδόγλου Ν., Κάσινος Ν., και συν. Εφαρμογές της ηχωκαρδιογραφίας στους ασθενείς με καρκίνο: Ομάδα Εργασίας Καρδιο-Ογκολογίας και Ομάδα Εργασίας Ηχωκαρδιολογίας
2. Ευαγγέλου Γ. Νεότερες εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα και η πρόκληση της καρδιοτοξικότητας
3. Τσεκούρα Δ. Καρδιαγγειακή τοξικότητα και εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου στον καρκίνο του προστάτη.
4. Παπανώτα Α.Μ. Ανοσοθεραπεία και καρδιοτοξικότητα: σύγχρονα δεδομένα και νεότερες προοπτικές
5. Μανδαλά Ε. Ανοσοθεραπείες με στόχευση στα Τ κύτταρα: CAR-T cells, διειδικά αντισώματα (Bispecifics/BiTEs) και λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (TILs) στις αιματολογικές κακοήθειες. Ενδείξεις, μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας και σύγχρονες στρατηγικές διαχείρισης
6. Λαφάρας Χ. Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton στις αιματολογικές κακοήθειες. Μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας, κλινικό φάσμα και σύγχρονες στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης
7. Παπαδόπουλος Δ. Ογκο-Υπέρταση. Η αμφίδρομη σχέση καρκίνου και αρτηριακής υπέρτασης με έμφαση στους αναστολείς VEGF
8. Καλιαμπάκος Σ. Πνευμονική υπέρταση κατά τη διάρκεια αντινεοπλασματικής αγωγής
9. Πιπιλής Α., Λουκίνα Α., Ματιάκης Μ. Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο
10. Νικολοπούλου Λ., Μπενέτος Γ., Δρακοπούλου Μ., Στεργίου Α., Τούτουζας Κ. Η περικαρδιακή νόσος σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα
11. Αγγελοπούλου Ε. Καρκινοειδές της καρδιάς
12. Μιχαλοπούλου Ε.Δ., Τριανταφυλλίδη Ε., Αγγελοπούλου Ε., Λαφάρας Χ., Τσεκούρα Δ., Παξιμαδάκης Ε., Κεραμιδά Κ. Καρδιοτοξικότητα, καρδιο-ογκολογία και άσκηση: μηχανισμοί, κλινικά δεδομένα και κριτική σύνθεση
13. Παπαδοπετράκη Α, Φιλίππου Α. Προγράμματα άσκησης σε ογκολογικούς ασθενείς
14. Κωστάκου Π., Δημουλά Α., Δαμάσκος Δ., Παπαδημητρίου Γ., Μπριασούλης Α., Μιχάλης Λ. Καρδιο-ογκολογία: Ένας δισδιάστατος τομέας εκπαίδευσης και κατάρτισης.