.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Avrupa Hematoloji Derneği (EHA), Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği (IC-OS) iş birliği ile hazırlanmış 2022 Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu – Kanser Hastasında Kardiyovasküler Risk Belirleme ve Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksisite Tanımları

Dr. Hamit MOGHANCHI ZADEH

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Avrupa Hematoloji Derneği (EHA), Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği (IC-OS) iş birliği ile hazırlanmış 2022 Kardiyo-Onkoloji Kılavuzu – Kanser Hastasında Kardiyovasküler Risk Belirleme ve Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksisite Tanımları

Dr. Hamit MOGHANCHI ZADEH

İzmir Özel Kent Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

GİRİŞ:

Kardiyo-Onkoloji alanındaki ilk Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzu olan bu kılavuzun amacı, onkoloji hastalarına kanser tedavisi öncesi, tedavi sırasında ve sonrasında bakım veren tüm sağlık profesyonellerine kardiyovasküler (KV) sağlık konusunda yardımcı olmaktır. Bu kılavuz, kanser tedavisi ilişkili KV toksisitenin (KTİ-KVT) tanımı, teşhisi, tedavisi ve önlenmesi ve doğrudan veya dolaylı olarak kanserin neden olduğu KV hastalığının (KVH) yönetimi hakkında yol göstericidir. Tıbbın bu alanında, karar verme komsunda sınırlı araştırma ve kanıt vardır ve kanıtın sınırlı olduğu durumlarda, bu kılavuz, sağlık uzmanlarına rehberlik etmek için uzman görüşü fikir birliğini sağlamaktadır.

Kanser tedavisi ilişkili kardiyotoksisite riski dinamiktir ve bu risk, hastalık süreci boyunca değişir. KTİ-KVT'nin mutlak riski, tedaviden önce ve tedavi sırasında kanser tedavisinin mutlak faydasını anlamak ve buna karşı dengelemek için önemlidir. Bununla birlikte, KTİ-KVT riski; birincil koruma tedavilerinin uygulanması, önceden var olan kardiyovasküler hastalıkların tedavi optimizasyonu, antineoplastik tedavi dozu, sıklığı ve süresi, tedavi sırasında KV komplikasyonların ortaya çıkması ve bunların şiddeti ile değişmektedir.

Kanser hastalarının kardiyovasküler ihtiyaçları

1990'lardan bu yana, kansere bağlı ölüm oranlarında, kanserden kür sağlanan hastalardaki istikrarlı bir artışın yansıttığı belirgin bir düşüş olmuştur. Bu bağlamda tedaviye bağlı yan etkiler daha da önem kazanmıştır. Kanser tedavisi ilişkili kardiyovasküler toksisite yönetiminin, kanser hastalarının uzun vadeli morbidite ve mortalite sonuçlarının yanı sıra hastaların alabileceği antineoplastik tedavilerinin çeşidi üzerinde muazzam bir etkisi vardır. Hem kanser tanısı olan hem de KV hastalığı olan hastaların etkili yönetimi, sağlık hizmeti sağlayıcılarının benzersiz ilgi ve uzmanlığını gerektiren yeni bir disiplinin oluşmasına yol açmıştır: Kardiyoonkoloji.

Kardiyoonkoloji disiplininin rolü

Kardiyoonkoloji disiplininin kapsayıcı hedefi, kanserli hastaların mümkün olan en iyi kanser tedavilerini güvenli bir şekilde almalarını sağlayarak, kanser bakımının tüm sürecinde kanser tedavisi ilişkili kardiyovasküler toksisiteyi en aza indirgemektir. Bilinen KV toksisite riski olan kanser tedavilerine başlamadan önce, kardiyoonkoloji ekibi KV risk faktörlerini ve önceden var olan KV hastalıkları belirlemeli, tedavi etmeli ve potansiyel KV komplikasyonların erken teşhisi ve uygun yönetimi için uygun bir önleme ve izleme planı tanımlamalıdır. Diğer bir önemli husus ise, belirli kanser tedavilerinin yararları ve riskleri ile yan etkilerin ortaya çıkışı ve bunların sürdürülmesi veya kesilmesi ile ilgili disiplinler arası istişare mekanizması olmalıdır. Kanser tedavisi tamamlandıktan sonra hedef, uzun vadeli takip ve tedavinin koordinasyonudur. KV toksisite riski olan uzun süreli kanser tedavileri alan hastalar için, tedavi bitene kadar sürveyans devam etmelidir. Sekonder maligniteler için tedavi gerektiren hastalarda KV risklerin yeniden değerlendirilmesine de ihtiyaç vardır.

Kardiyoonkolojinin genel ilkeleri

Kardiyoonkolojinin yol gösterici bir ilkesi, kanser hastası ile ilgilenen farklı klinik disiplinlerin entegrasyonudur. Kardiyoonkoloji ile ilgilenen sağlık profesyonelleri; kardiyoloji, onkoloji ve hematoloji yönetiminin geniş kapsamı hakkında bilgi sahibi olmalıdır. Aktif tedavi gören hastalarda meydana gelen KV olayların değerlendirilmesi, kardiyoonkoloji pratiğinin bir başka önemli yönüdür. Bu, sağlıklı yaşam tarzını teşvik etmek, farmakolojik tedavi, cihaz ve cerrahi tedaviler dahil olmak üzere KV tedavilerin tümünü içerir.

Kanserli hastalarda kanser tedavisi ilişkili kardiyotoksisite gelişiminin dinamik seyrinin altında yatan ilke, mutlak riskin hastaların bazal risklerine bağlı olması ve bu riskin zaman içinde kardiyotoksik tedavilere maruziyet ile değişmesidir. KV komplikasyon riski, kanserli hastalar için tedaviye başlamadan önce düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma, ESC'nin Kalp Yetersizliği Derneği (HFA) tarafından Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği (ICOS) ile işbirliği içinde yayınlanmıştır. Kanser tedavisi ilişkili kardiyotoksisitenin şiddeti, süresi ve görülme tipi; malignite tipine ve kanser tedavisine göre değişir. Riskin kendisi iki şekilde anlaşılabilir: (1) meydana gelme olasılığı ve (2) komplikasyonun ciddiyeti. Örneğin, bir hastanın bir KTİ-KVT geçirme olasılığı çok yüksek olabilir, ancak bu olay hafifse onkoloji tedavisine devam edilmelidir. Tersine, düşük olasılıklı bir hasta, olayın ciddiyetine göre hala yüksek risk altında olabilir ve bu da kanser tedavisinin kesilmesine yol açabilir. Bu gelişmelerin zaman çizelgesi de oldukça farklı olabilir. Kardiyotoksik kanser tedavisi tamamlandıktan sonra da toksisite gelişebileceği için hastaların tedavi bittikten sonra da takibine devam edilmelidir.

Kanser hastasında kardiyovasküler toksisite riski belirleme

Bütün kanser hastaları, tanı anında ve kanser tedavisine başlanmadan önce kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir (Sınıf I öneri). Tedavi öncesi kardiyotoksisite risk değerlendirmesi ideal olarak, hastaya özgü riski belirlemek için çoklu risk faktörlerinin dahil edildiği, kabul görmüş bir risk sınıflandırma yöntemi kullanılarak yapılmalıdır. Kanser hastalarına özgü sınırlı sayıda kardiyovasküler risk skoru mevcuttur. Bu skorlama sistemlerin çoğu, belirli kanser hastası grupları için geliştirilmiştir ve diğer malignite türlerine genellenemez. Henüz yeni olmakla birlikte, onkoloji ve hematoloji servislerinde kullanımı ve uygulaması pratik olduğundan, tedavi öncesi kardiyotoksisite riskini belirlemek için HFA-ICOS risk değerlendirme tablosu kullanılmalıdır (Sınıf IIa öneri). Hastalara kardiyovasküler risk durumları ile ilgili bilgi verilmeli ve hastalar yaşam tarzı değişikleri açısından bilgilendirilmelidir.

Diğer KV risk hesaplama araçları (örn. SMART [Second manifestations of arterial disease] risk skoru, ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation] risk skoru, SCORE2 [Systematic Coronary Risk Estimation 2], SCORE2 -OP [Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons], ASCVD [AtheroSclerotic Cardiovascular Disease] risk skoru, U-Prevent ve yaşam boyu risk hesaplayıcıları) da KV risk değerlendirmesi kullanılabilir ancak bu risk faktörlerinin kanser hastaları için valide olmadığı ve kanserin kendisinin ve tedavi sürecinin de KV riskte ek artışa yol açtığı unutulmamalıdır.

Hastalarda risk değerlendirmesi için öykü ve fizik muayeneye ek olarak elektrokardiyografi çekilmeli ve QTc mesafesi ölçülmelidir. Aritmi ya da uzun QTc varlığında hasta kardiyolojiye yönlendirilmelidir. Ayrıca hastalarda bazal kardiyak biyobelirteç (troponin ve natriüretik peptidler) düzeyleri değerlendirilmelidir. Özellikle kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ya da kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalar olmak üzere mümkünse bütün hastalara ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (Global longitudinal strain ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma) olan hastaların da tedavi öncesinde kardiyoloji kontrolünden geçmesi önerilmektedir.

Düşük riskli hastaların rutin olarak kardiyoloji kontrolüne gerek yoktur. Onkolojik takipte kardiyovasküler toksisite gelişirse kardiyolojiye yönlendirilmesi yeterlidir (Sınıf I öneri). Orta derecede risk altındaki hastalar, onkoloji doktoru tarafından daha yakın izlenmelidir ve kardiyotoksisite gelişen hastalar kardiyolojiye yönlendirilmelidir (Sınıf I öneri); ancak seçilmiş hastalar toksisite bulgusu olmadan da kardiyolojiye yönlendirilebilir (Sınıf IIa öneri). Yüksek ve çok yüksek risk kategorisindeki hastalar tedavi öncesi rutin olarak kardiyolojiye yönlendirilmeli ve tedavinin kanser ve kardiyovasküler sistem üzerine fayda zarar oranı değerlendirilerek kanser tedavisi düzenlenmelidir (Sınıf I öneri). Bu hastalara ACE inhibitörleri/ Anjiyotensin reseptör blokerleri ve statinler sınıf IIa öneri düzeyinde kardiyoprotektif olarak başlanabilir. Kümülatif antrasiklin dozu toksiste riski açısından limit düzeylere ulaşan hastalarda deksrazoksan verilmesi düşünülebilir.

Kalp Yetersizliği Derneği (HFA)–Uluslararası Kardiyo-Onkoloji Derneği (IC-OS) Temel Kardiyovasküler Toksisite Risk Sınıflandırması						
Temel KV toksisite risk faktörleri	**Antrasiklin**	**HER2 + Hedefli Tedaviler**	**VEGF İnh.**	**BCR-ABL İnh.**	**Multipl miyelom tedavileri**	**RAF ve MEK İnh.**
Önceki KVH						
KY/kardiyomiyopati/CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Şiddetli kalp kapak hastalığı	H	H	–	–	–	H
MI, PKG veya KABG	H	H	VH	–	–	H
Kararlı angina	H	H	VH	–	–	H
Arteriyel damar hastalığı	–	–	VH	VH	VH	–
Anormal ayak bileği-kol basıncı indeksi	–	–	–	H	–	–
PHT	–	–	–	H	–	–
TKİ ile arteriyel tromboz	–	–	–	VH	–	–
Venöz tromboz (DVT/PTE)	–	–	H	M2	VH	–
Aritmi	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	–	–	H	H	–	–
450 ≤ QTc < 480 ms (erkek) 460 ≤ QTc < 480 ms (kadın)	–	–	M2	M2	–	–
PI KV toksisitesi öyküsü	–	–	–	–	VH	–
IMiD KV toksisitesi öyküsü	–	–	–	–	H	–
Kardiyak Görüntüleme						
LVEF < %50	H	H	H	H	H	H
LVEF %50–54	M2	M2	M2	–	M2	M2
Sol ventrikül hipertrofisi	–	–	–	–	M1	–
Kardiyak amiloidoz	–	–	–	–	VH	–
Kardiyak biyobelirteçler						
Yüksek bazal cTn	M1	M2	M1	–	M2	M2
Yüksek bazal NP	M1	M2	M1	–	H	M2
Yaş ve KV Risk Faktörleri						
Yaş ≥ 80 yıl	H	H	–	–	–	M1
65-79 yaş arası	M2	M2	–	–	–	M1
Yaş ≥ 75 yıl	–	–	H	H	H	M1
65-74 yaş arası	–	–	M1	M2	M1	M1
Yaş ≥ 60 yıl	–	–	–	M1	–	–
10 yıllık KVH riski >%20	–	–	–	H	–	–
Hipertansiyon	M1	M1	H	M2	M1	M2
Kronik böbrek hastalığı	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinüri	–	–	M1	–	–	–
DM	M1	M1	M1	M1	M1	M1

Hiperlipidemi	–	–	M1	M1	M1	–
Ailede trombofili öyküsü	–	–	–	M1	M1	–
Güncel planlanan kanser tedavisi						
Deksametazon > 160 mg/ay	–	–	–	–	M1	–
HER2 hedefli tedavi ise öncesinde antrasiklin tedavisi	–	M1	–	–	–	–
Daha Önce Alınan Tedaviler						
Antrasiklin	H	M2	H	–	H	H
Trastuzumab	–	VH	–	–	–	–
Sol göğüs veya mediastene RT	H	M2	M1	–	M1	M2
Antrasiklin dışı kemoterapi	M1	–	–	–	–	–
Yaşam Tarzı İlişkili Risk Faktörleri						
Halen sigara içen veya önemli sigara içme öyküsü	M1	M1	M1	H	M1	M1
Obezite (VKİ > 30 kg/m 2)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

Kısaltmalar: AF, atriyal fibrilasyon; BNP, B tipi natriüretik peptit; KABG, koroner arter baypas grefti; cTn, kardiyak troponin; CTRCD, kanser tedavisine bağlı kardiyak disfonksiyon; DM, diabetes mellitus; DVT, derin ven trombozu; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; H, yüksek risk (high);
HbA1c, Glikozile hemoglobin A1c; HER2, insan epidermal reseptörü 2; IMiD, immünomodülatör ilaçlar; KKH, kalp kapak hastalığı; KV, kardiyovasküler; KVH, kardiyovasküler hastalık; KVRF, kardiyovasküler risk faktörleri; KY, kalp yetersizliği; LV, sol ventrikül; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; M, orta risk (moderate); MEK, mitojenle aktive edilen hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz; MI, miyokard enfarktüsü; MM, multipl miyelom; NP, natriüretik peptidler (BNP ve NT-proBNP dahil); NT-proBNP, N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid; NÜS, normalin üst sınırı; PKG, perkütan koroner girişim; PE, pulmoner emboli; PHT, pulmoner hipertansiyon; PI, proteozom inhibitörleri; QTc, düzeltilmiş QT aralığı; RAF, Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; RT, radyoterapi;
TKI, tirozin kinaz inhibitörleri; VEGFi, vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörleri; VH, çok yüksek risk (very high); VKİ, vücut kitle indeksi;

Risk seviyesi:
Düşük risk = Risk faktörü yok VEYA bir orta1 (M1) risk faktörü; ,
Orta risk (Moderate-M) = Toplam 2-4 puanlık orta risk faktörleri (Orta 1 [M1] = 1 puan; Orta [M2] = 2 puan);
Yüksek risk (High-H) = Toplamda ≥5 puan olan orta düzeyde risk faktörleri VEYA herhangi bir yüksek risk faktörü;
Çok yüksek risk (Very high-VH) = Herhangi bir çok yüksek risk faktörü.

*TKD Kardiyoonkoloji Proje Grubu internet sayfasında aplikasyon şeklinde risk hesaplama aracı mevcuttur.
Link: http://tkd.org.tr/kardiyoonkoloji-risk-degerlendirmesi

Tablo 1

Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksisite Tanımları

Kanser tedavisi ilişkilli kardiyovasküler toksisite spektrumunu tanımlamak için daha önce çeşitli tanımlar önerilmiştir ancak bu tanımları standart hale getirme ihtiyacı sıklıkla belirtilmiştir. Bu kılavuz güncel tanımları sunmaktadır. Kılavuzda kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği (KY), miyokardit, vasküler toksisiteler, hipertansiyon, kardiyak aritmiler ve düzeltilmiş QT (QTc) uzaması için fikir birliği tanımlarına odaklanılmıştır. Perikard ve kalp kapak hastalıkları dahil olmak üzere diğer KTİ-KVT tanımları, genel kardiyoloji popülasyonu için kullanılanlarla aynıdır. Kardiyak hasar, kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği spektrumu için kanser tedavisi ilişkili kardiyak disfonksiyon (KTİKD - CTCRD) terimi kullanılmaktadır. Bu terim; kardiyak hasar ilişkili durumların geniş yelpazesini ve konvansiyonel kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar, immünolojik tedaviler ve radyoterapi dahil olmak üzere çeşitli kanser tedavilerinin geniş kapsamı ile etiyolojik bağlantıyı yakaladığı için tercih edilmiştir. Aşağıdaki tabloda kanser tedavisi ilişkili kardiyotoksiste tipleri özetlenmiştir.

Kanser Tedavisi İlişkili Kardiyovasküler Toksisite Tanımları		
Kanser Tedavisi İlişkili Kalp Yetersizliği		
Semptomatik	**Çok ciddi**	İnotropik destek ya da mekanik dolaşım desteği gereksinimi olması, nakil planı olması
	Ciddi	KY nedenli hospitalizasyon
	Orta	Ayaktan takip edilen ve diüretik ihtiyacında artış olan hasta
	Hafif	Hafif KY semptomları ancak tedavi altında stabil
Asemptomatik	**Ciddi**	Yeni gelişen sistolik disfonksiyon (Sol ventrikül EF< %40)
	Orta	Yeni gelişen sistolik disfonksiyon (Sol ventrikül EF'de ≥%10 azalma ile %40-49 arasına gerileme) ya da Yeni gelişen sistolik disfonksiyon (Sol ventrikül EF'de<%10 azalma ile %40-49 arasına gerileme ile birlikte GLS değerinde >%15 azalma ya da kardiyak biyobelirteç yüksekliği olması)
	Hafif	Sol ventrikül EF≥ %50 ve GLS değerinde >%15 azalma ve/veya yeni gelişen serum beiyobelirteç yüksekliği
İmmün Check-point İnhibitörleri (ICI) İlişkili Kardiyotoksisite		
Histopatolojik Tanı	Işık mikroskobunda kardiyomiyosit kaybına eşlik eden multifokal inflamatuar hücre infiltrasyonu	
Klinik Tanı	Akut koroner sendrom ve infeksiyöz miyokardit ekarte edildikten sonra yeni gelişen troponin yüksekliği ile birlikte 1 majör ya da 2 minör kriter varlığı;	
	Majör kriter: Kardiyak MRG'de akut miyokardit tanısı (Lake Louis kriterleri)	
	Minör kriterler: -***Klinik semptom:*** Halsizlik, miyalji, göğüs ağrısı, diplopi, pitozis, ortopne, pretibial ödem, çarpıntı, senkop, kas güçsüzlüğü ve kardiyojenik şok - ***Aritmi:*** Ventriküler aritmiler (kardiyak arrest dahil) ya da yeni gelişen ileti bozukluğu - ***Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu***: Takotsubo paternine uymayan duvar hareket bozukluğu ve EF düşüşü - ***Diğer immünolojik yan etkiler***: Miyozit, miyopati, miyastenia gravis - ***Şüpheli MRG bulguları***: Lake Louis kriterlerini tam karşılamayan ama miyokarditi telkin eden bulgular	
Miyokardit Ciddiyeti	***Fulminan:*** Hemodinamik instabilite, hemodinamiyi bozan ventriküler aritmiler, ileri derece AV blok, KY nedenli ventilasyon gereksinimi ***Non-fulminan:*** Hemodinamik açıdan ve ritim açısından stabil, semptomatik hastalar. EF	

	düşüşü olabilir ancak ciddi hastalık bulgusu yoktur. ***Steroid refrakter:*** Yüksek doz metilprednizolon tedavisine rağmen devam eden troponin yüksekliği ve klinik kötüleşme		
Miyokardit İyileşmesi	***Tam iyileşme:*** İmmünsüpresif tedavi kesilmiş olan; EF, kardiyak biyobelirteçler normale dönmüş olan asemptomatik hastaları tanımlar. Kardiyak MRG'de T1 relaksasyonda uzama (fibrozis) ve LGE (Geç gadolinyum tutulumu) sebat edebilir ancak ödem bulgusu yoktur. ***İyileşmekte olan:*** Semptomlarda, biyobelirteçlerde ve EF'de düzelme olan ancak tam normalleşme olmayan hastaları tanımlar.		
Vasküler Toksisite			
Asemptomatik	Koroner arter hastalığı	**Semptomatik**	İnme & Geçici iskemik atak
	Periferik arter hastalığı		Miyokard infarktüsü
	Karotid arter hastalığı		Akut koroner sendrom
	Venöz tromboz		Kronik koroner sendrom
	Arteriyel tromboz		Periferik arter hastalığı
	Periferal vazoeraktivite		Vazospastik angina
	Epikardiyal koroner vazoreaktivite		Mikrovasküler angina
	Koroner mikrovasküler vazoreaktivite		Raynaud fenomeni
Arteriyel Hipertansiyon			
Tedavi öncesi, sırasında ve sonrası tedavi hedefi	Kardiyovasküler riski yüksek (SCORE-2) hastalar için sistolik kan basıncı ≥130 mmHg ve veya diyastolik kan basıncı ≥80 mmHg Diğer durumlarda sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg		
Kanser tedavisini kesme için eşik değer	Sistolik kan basıncı ≥180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg		
Hipertansif acil	Hedef organ hasarına neden olan ve acil müdahele edilmesi gereken akut kan basıncı yüksekliği		
Kardiyak Aritmiler			
QT uzaması	QTc > 500 ms		
Aritmiler	Bradikardi, supraventriküler taşikardi, ventriküler aritmiler, atriyal fibrilasyon		
Kısaltmalar: EF: Ejeksiyon fraksiyonu; GLS: Global longitudinal strain; KY: Kalp yetersizliği;			

Tablo 2