

Kardiotoksičnost pri tarčnem zdravljenju Cardiotoxicity of targeted therapy

Ana Sophie Terglav^{1,2}, dr. med., Marko Boc, dr. med.^{1,2}, asist. mag. Mojca Unk, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izveček

Različni mehanizmi delovanja tarčnih zdravljenj in vpletanja v številne znotrajcelične signalne poti lahko vodijo v raznolike kardiovaskularne sopojuje s pestro klinično sliko. Kardiovaskularni zapleti so v veliki meri reverzibilni. Med najpogostejše sopojuje uvrščamo srčno popuščanje in aritmije. Pri zdravljenju s HER2 zaviralci je najpogostejši sopojev asimptomatsko znižanje iztisnega deleža levega prekata, pri zdravljenju z zaviralci angiogeneze hipertenzija. Pri zdravljenju z monotarčnimi tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI) so kardiotoksični zapleti heterogeni. Kljub pomanjkanju enotnih smernic za obravnavo kardiotoksičnosti, si je literatura enotna, da je potrebno bolnike tekom zdravljenja skrbno spremljati, v primeru zapletov zdravljenje prekiniti in bolnike simptomatsko zdraviti.

Ključne besede: kardiotoksičnost, tarčna terapija, sopojev, srčno popuščanje, aritmija, tirozinkinazni zaviralci

Abstract

Different mechanisms of action of targeted treatments and involvement in many intracellular signaling pathways can lead to diverse cardiovascular co-occurrences with a varied clinical picture. Cardiovascular complications are largely reversible. The most common co-occurrences include heart failure and arrhythmias. In the treatment with HER2 inhibitors, the most common side effect is an asymptomatic decrease in the ejection fraction of the left ventricle, in the treatment with angiogenesis inhibitors, hypertension. Cardiotoxic complications of treatment with monotargeted tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are heterogeneous. Despite the lack of uniform guidelines for the treatment of cardiotoxicity, the literature is unanimous that it is necessary to carefully monitor patients during treatment, to interrupt treatment in case of complications, and to treat patients symptomatically.

Keywords: cardiotoxicity, target therapy, co-occurrence, heart failure, arrhythmia, tyrosine kinase inhibitors

1. Uvod

Tarčno zdravljenje je usmerjeno na onkogenega voznika (molekularno tarčo) rakave bolezni. Za razliko od nespecifičnega delovanja klasičnih citostatikov so sopojevi tarčnega zdravljenja bolj specifični. Poznavanje kardiotoksičnosti tarčnega zdravljenja se je prepoznala postopoma, šele z širšo uporabo tarčnih zdravil. Pojavnost kardiotoksičnosti je nizka [1, 2]. Tarčna zdravila delimo na male molekule (TKI) in monoklonalna protitelesa. TKI zavirajo proteinske kinaze in s tem zavirajo aktivacijo kaskadne poti tumorigeneze. Monoklonska protitelesa delujejo na interakcijo ligand in ekstracelularni receptor in s tem zavirajo aktivacijo kaskadne poti tumorigeneze.

2. Patofiziologija kardiotoksičnosti

Tarčna zdravila vplivajo na delovanje kardiomiocitov brez, da bi povzročili celično smrt, zato je kardiotoksičnost pri zdravljenju v veliki meri reverzibilna (t.i. kardiotoksičnost tipa II) in povezana z manjšo incidenco srčnega popuščanja kot ireverzibilna (t.i. kardiotoksičnost tipa I, pri zdravljenju z nekaterimi citostatiki). Multitarčni TKI so povezani z večjo pojavnostjo kardiotoksičnosti. Do okvare delovanja kardiomiocitov in posledične kardiotoksičnosti pride preko inhibicije znotrajcelične signalizacije z motnjami v signalnih poteh znotraj celice, kar vodi v oksidativni stres, stres endoplazmatskega retikuluma

(in nastanek napačno zvitih proteinov) in apoptozo. Delovanje nekaterih TKI se vpleta v signalne poti kardioprotektivnih dejavnikov kardiomiocitov, kar bi lahko razložilo reverzibilnost teh sprememb.

Klinična slika kardiotoksičnosti pri tarčnem zdravljenju je zelo raznolika in specifična glede na učinkovino, opisana je arterijska hipertenzija (zaviralci angiogeneze, brigatinib), srčno popuščanje (znižan iztisni delež levega prekata in zastojno srčno popuščanje), pospešena ateroskleroza, ishemična bolezen srca, motnje ritma (podaljšanje QTc dobe, sinusna bradikardija), arterijski in venski trombotični, disekcija aorte in anevrize, krvavitve in trombotična mikroangiopatija.

3. Kardiotoksičnost HER2 zaviralcev

Kardiotoksičnost HER2 zaviralcev je povezana z zavoro signalne poti neuregulina-1, ravnega dejavnika, ki ga izloča endokard in uravnava ključne procese v srcu. Kardiotoksičnost ni odvisna od odmerka prejetega zdravila in je v večini primerov reverzibilna. Najpogosteje se pri zdravljenju z monoklinalnim protitelesom trastuzumabom kaže kot asimptomatsko znižanje iztisnega deleža levega prekata, kar se lahko pojavi pri do 10% bolnicah po 1 letu zdravljenja s trastuzumabom. Klinična slika srčnega popuščanja se pojavi pri 1-4% bolnic, tveganje je močno povečano pri sočasnem zdravljenju z antraciklini in pri razsejani bolezni.

4. Kardiotoksičnost zaviralcev angiogeneze

Zaviralci angiogeneze zavirajo receptor vaskularnega endotelijskega ravnega dejavnika (VEGFR), kar vodi v zavoro nastanka dušikovega oksida in zavoro tvorbe novih žil. To sproži nastanek arterijske hipertenzije, ki je lahko stranski sopojav vseh zdravil iz te skupine [2]. Med VEGFR je najbolj kardiotoksičen sunitinib, ki kot multitarčna mala molekula in TKI deluje več kot na 30 kinaz. Ta med drugim povzroča tudi izgubo oziroma poškodbo pericitov, kar vodi v okvaro mikrocirkulacije miokarda in bolezen koronark. Poleg arterijske hipertenzije je med pogostimi sopojavi še disfunkcija levega prekata in zastojno srčno popuščanje. Kardiološki zapleti pri zdravljenju s sunitinibom in drugimi VEGFRi so reverzibilni in večinoma izzvenijo po prekinitvi zdravljenja.

5. Kardiotoksičnost monotarčnih tirozin kinaznih inhibitorjev

Zaradi različnega spektra delovanja povzročajo monotarčni TKI različne kardiotoksične zaplete. Mehanizmi kardiotoksičnosti so specifični glede na učinkovino. Pri zdravljenju z zaviralci BCR-ABL kinaze (imatinib, ponatinib) je kot najpogostejši sopojav srčno popuščanje, ki je pri zdravljenju z imatinibom opisan v manj kot 1%. Pri ponatinibu se klinična slika zastojnega srčnega popuščanja razvije pri do 4-5% zdravljenih. Predlagani mehanizmi kardiotoksičnosti pri zaviralcih BCR-ABL so energetska deplecija celic preko okvare delovanja mitohondrijev in stresa endoplazmatskega retikuluma. Med zaviralci receptorja epidermalnega ravnega dejavnika (EGFR) je največje tveganje za pojav kardiotoksičnosti opisano pri osimertinibu, ki lahko povzroča srčno popuščanje, podaljšanje QTc intervala, atrijsko fibrilacijo in perikardialni izliv. Pri zdravljenju z zaviralci anaplastične limfomske kinaze (ALK) lahko pride do podaljšanja QTc dobe, sinusne bradikardije in arterijske hipertenzije (predvsem pri brigatinibu). Zdravljenje z zaviralci proteina BRAF (*ang.* v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) in z mitogenom aktiviranega proteina (MEK) lahko vodi v znižanje iztisnega deleža levega prekata, hipertenzijo in podaljšanje QTc intervala, povečano je tudi tveganje za pljučno embolijo. Podaljšanje QTc intervala je bolj značilno za zdravljenje z BRAF zaviralci, znižanje iztisnega deleža levega prekata pa za zdravljenje z MEK zaviralci. Do kardioloških zapletov najverjetneje pride zaradi vpletanja v signalno pot rat sarkoma (RAS)/hitrorazmnožujoč fibrosarkom (RAF)/z mitogenom aktivirana proteinska kinaza (MEK)/ekstracelično signalno uravnavana kinaza (ERK), ki je pomembna za delovanje kardiomiocitov.

6. Preventiva in ukrepanje

Kot preventiva pred pojavom kardiotoksičnosti med zdravljenjem je potrebno redno spremljanje bolnikov. Pri zdravljenju s HER2 zaviralci se svetuje kardio-onkološka obravnava s kliničnim pregledom, elektrokardiogramom (EKG), laboratorijskimi preiskavami (vključno z določanjem vrednosti troponina in pro-BNP-ja) ter transtorakalnim ultrazvokom srca (vključno z določitvijo iztisnega deleža levega prekata in globalne vzdolžne sistolične deformacije (GLS), vsake tri mesece. Ob pojavu klinične slike kardiotoksičnosti je potrebno z zdravljenjem prekiniti. Nadaljnja obravnava je odvisna od klinične slike sopojava. Ob izzvenetju sopojava ali nadzorom nad sopojavom je možno nadaljevanje zdravljenja ali ponovna uvedba zdravljenja v zmanjšanem odmerku. Smernice za obravnavo kardiotoksičnih zapletov pri zdravljenju s tarčno terapijo zaenkrat še niso enotne.

Pri pojavi hipertenzije se svetuje uvedba zdravljenja z antihipertenzivi, predvsem zaviralcev angiotenzin konvertaze (ACEi), zaviralcev angiotenzina II (AT2i) ali dihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Pri sumu na srčno popuščanje je ukrepanje odvisno glede na izraženost klinične slike, najprej je potreben kardio-onkološka obravnava z oceno iztisnega deleža levega prekata in eventualnem določanjem vrednosti troponina in pro-BNP. Kardioprotektivno zdravljenje z ACEi in beta blokerji se svetuje tudi asimptomatskim bolnikom z znižanjem iztisnega deleža levega prekata.

Pri podaljšani QTc dobi, ki lahko vodi v nastanek življenje ogrožajoče aritmije, je potrebno zdravljenje prekiniti in o ponovni uvedbi razmisliti ob izboljšanju stanja. Atrijsko fibrilacijo se obravnava v skladu z veljavnimi smernicami za zdravljenje, potreben je nadzor frekvence ali ritma in pa preventivno antikoagulantno zdravljenje.

7. Zaključek

Tarčna terapija je primer personaliziranega systemskega zdravljenja, kjer zaradi bolj usmerjenega delovanja zdravila predvidevamo bolj specifične. Zaradi kompleksnih mehanizmov delovanja zdravil vsi mehanizmi kardiotoksičnosti še niso popolnoma pojasnjeni. Kardiotoksičnost pri zdravljenju s tarčno terapijo je v veliki meri reverzibilna in zapleti po ukinitvi zdravljenja izzvenijo, v nekaterih primerih je možna tudi ponovna uvedba zdravljenja. Pri zdravljenju s tarčnimi zdravili je potrebna pozornost pri vodenju bolnika, hitra prepoznavna klinične slike kardiotoksičnosti in hitro ukrepanje.

Literatura

- Liang Z, He Y, Hu X. Cardio-Oncology: Mechanisms, Drug Combinations, and Reverse Cardio-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 13;23(18):10617.
- Jin Y, Xu Z, Yan H, He Q, Yang X, Luo P. A Comprehensive Review of Clinical Cardiotoxicity Incidence of FDA-Approved Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 [citirano 6. 2022 Nov 6];11. Dosegljivo na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00891>
- Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, Lauriola M, et al. Cardiotoxicity of Anti-cancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 [citirano 2022 Nov 5];9. Dosegljivo na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.847012>
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology.* 2020 Feb;31(2):171–90.
- Chaar M, Kamta J, Ait-Oudhia S. Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors-associated cardiovascular toxicities. *Onco Targets Ther.* 2018 Sep 25;11:6227–37.
- Arangalage D, Degrauwe N, Michielin O, Monney P, Özdemir BC. Pathophysiology, diagnosis and management of cardiac toxicity induced by immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors. *Cancer Treatment Reviews.* 2021 Nov;100:102282.

- Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem J, Barlesi F, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Sep 15;9(18):e018403.