

Suvi Tuohinen, Marja Hedman, Tuija Poutanen, Kaisa Ylänen, Sami Pakarinen ja Tanja Skyttä

Syöpäpotilaan sydän – tutkimukset ja hoidon optimointi

Sydän on merkittävä syöpähoitojen haittavaikutusten kohde. Sydänhaittavaikutuksiin havahduttiin ensimmäisen kerran 1960-luvulla antrasykliinihoitojen aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan myötä. Syöpähoitojen monipuolistuttua on kuitenkin käynyt ilmeiseksi, että haittavaikutusten kirjo on laajempi. Toisaalta ennen syöpähoitoja todettu sydänsairaus voi paitsi kaventaa syövän hoitomahdollisuuksia, myös lisätä hoidonajan sydänseurannan tarvetta. Tämän vuoksi kehittyikin erityisosaamista vaativa kardio-onkologian ala. Keskeisintä kardio-onkologiassa on sydänhaittoja aiheuttavien riskitekijöiden minimointi sekä syöpähoitojen haittavaikutusten ehkäisy ja varhainen toteaminen. Lapsena syöpähoitoja saaneiden potilaiden myöhäisseurannan linjaukset ovat selkiytyneet, mutta aikuispotilaiden yleisesti hyväksytyt suositukset vielä puuttuvat.

Syöpä- ja sydänsairauksien yhteys on moninainen. Niillä on yhteisiä taustatekijöitä, joten niitä esiintyy usein samoilla henkilöillä. Syövän ja sydänsairauden yhdistelmä on kuitenkin hankalasti hoidettava. Sydänsairaus voi rajoittaa syövän hoitomahdollisuuksia ja toisaalta syöpätauti tulee huomioida sydänhoitoja valittaessa. Lisäksi osa syöpähoitoista voi aiheuttaa sydänhaittavaikutuksia, mikä voi vaikuttaa syövän hoitomahdollisuuksiin varhaisessa vaiheessa tai lisätä potilaan sydänsairastavuutta ja -kuolleisuutta myöhemmin (1–4). Haittavaikutusten varhaisella toteamisella ja hoitamisella voidaan vähentää pysyvien vaurioiden kehittymistä (5).

Hoitoa edeltävä arviointi ja kardiotokeisuus

Syöpähoitoa suunniteltaessa tulee arvioida potilaan sydänhaittavaikutusten kokonaisriski sekä optimoida potilaan mahdollisen sydänsairauden hoito. **TAULUKKON 1** on koottu keskeisimmät kardiotokeisuuden riskitekijät (6). Osaan niistä voidaan vaikuttaa elintapa- ja lää-

kemuutoksilla. Jos riskikertymä on merkittävä, voi olla aiheellista muokata syövän hoitoa, seurata potilasta syöpähoidon aikana ja harkita sydäntä suojaavan lääkityksen aloitusta sekä myöhäisseurantaa (1,6).

Tavanomaisesti kardiotokeisuudella on tarkoitettu sydämen systolista toimintahäiriötä. Vajaatoiminnan kliinisten löydösten lisäksi mitataan vasemman kammion ejektiofraktio (EF), vaikka se osoittaakin vaurion vasta myöhäisessä vaiheessa ja mittaustulosten vaihtelu on suurta (1,7). Vallitsevan käsityksen mukaan EF:n absoluuttinen pieneneminen yli 10 prosenttiyksikköä lukemaan alle 50 % katsotaan merkittäväksi, vaikka potilas olisi oireeton (1). Viime aikoina tietämys syöpähoitojen erilaisten sydänhaittavaikutusten kirjosta on laajentunut (**TAULUKKO 2**).

Sädehoito

Sädehoidon aiheuttamia sydänhaittavaikutuksia voi ilmetä sydämen ollessa hoitokentässä tai lähellä sitä. Sädehoidon aiheuttama ionisaatio laukaisee monimutkaisen reaktion,

TAULUKKO 1. Syöpähoitojen sydänriskin ja seurannan tarpeen arviointi (6).

Hoitoon liittyvä riski (A) (Vain suurin pisteluku lasketaan)		Potilaskohtaiset riskitekijät (B) (Kaikki riskipisteet lasketaan yhteen)			
Suuri riski (4 pistettä) Antrasykliinit, ifosfamidi, syklofosfamidi, trastutsumabi Kohtalainen riski (2 pistettä) Doseetaksi, pertutsumabi, sunitinibi, sorafenibi, karfiltsomibi Pieni riski (1 piste) Bevasitsumabi, dasatinibi, lapatinibi, immuunivasteen muuntajat (kaksoislääkitys) Haettavaikutus harvinainen (0 pistettä) Esim. etoposidi, rituksimabi		1 piste kustakin Sydämen vajaatoiminta tai kardiomyopatia Sepelvaltimotauti Kohonnut verenpaine Diabetes Aiempi antrasykliinihoito Rintakehän alueen sädehoito Alle 15 tai yli 65 vuoden ikä Naissukupuoli			
Kardiotoksisuuden riski		Sydänseuranta			
Yhteenlasketut pisteet (A + B)		Hoidon aikana	Hoidon lopussa	3 kk hoidon jälkeen	Vuosi hoidon jälkeen
> 6	Erittäin suuri	++	+	+	+
5–6	Suuri	+	+	+	?
3–4	Kohtalainen	0	+	0	0
< 3	Pieni	0	?	0	0

jonka alkuvaihetta leimaavat tulehdukselliset kudostuutokset (8). Akuutteja hoidon aikana sydänongelmia on odotettavissa vain, jos sydämeen kohdistunut sädeannos on erittäin suuri. Useimmiten sydämen sädealtistus saadaan pidettyä pienenä suunnitteleamalla hoitokentät kolmiulotteisesti sekä erilaisten hengitysprotokollien ansiosta, eikä kliinisesti merkittäviä varhaisia sydänmuutoksia nykyään juuri todeta.

Jopa 3 %:lla tahdistinpotilaista saattaa esiintyä ongelmia sädehoidon aikana (9). Tahdistimen toimintahäiriö voi aiheuttaa tahdistimesta riippuvaiselle potilaalle sydämenpysähdyksen, ja toisaalta rytmihäiriötahdistinten toimintahäiriöt voivat johtaa vakaviin yli- tai alitoimintoihin. Tahdistinlaitteen ei tule olla suorassa sädehoitokentässä. Jos kumulatiivinen sädeannos tahdistimen alueella ylittää 10 grayn (Gy) annoksen, tulisi tahdistimen paikkaa vaihtaa ennen hoitojen aloitusta.

Alle 2 Gy:n kumulatiivisen annoksen aiheuttama riski katsotaan tavallisten tahdistinten käytön yhteydessä pieneksi, mutta jos potilaalla on rytmihäiriötahdistin, kumulatiivisen annoksen tulisi jäädä alle 1 Gy:n (9). Tahdistin tulee tarkastaa ennen sädehoitojen aloitusta ja viimeisen sädehoitokerran jälkeen. Hoitojen ajaksi rytmihäiriötahdistimen päälle teipataan magneetti, jotta vältetään sädehoidon aikaisten

sähkömagneettisten kenttien aiheuttamilta epä-tarkoituksenmukaisilta tahdistintoiminnoilta. Sädehoito-osastolla tulee lisäksi olla defibrillaattori ja valmius sen käyttöön, kun hoidetaan rytmihäiriötahdistinpotilaita.

Sädehoidon kliinisesti merkittävimmät sydänmuutokset ilmaantuvat vuosia hoidon jälkeen. Sydämen saama kumulatiivinen sädeannos ja altistuneen tilavuuden laajuus ovat merkittävimmät myöhäismuutosten riskiä lisäävät tekijät (KUVA 1) (2,3).

Tavanomaiset syövän lääkehoidot

Antrasykliinit ovat *Streptomyces*-bakteerin tuottamia kasvainantibiootteja, jotka vaikuttavat vapaiden happiradikaalien ja topoisomeraasin eston kautta. Antrasykliinejä käytetään laajasti monien kiinteiden kasvainten ja verisyöpien hoidossa. Tärkein sydänvaurioon vaikuttava tekijä on antrasykliinin kumulatiivinen kokonaisannos (10). Hoitoon liittyvä sydämen vajaatoiminta voi ilmentyä vasta vuosia hoidon jälkeen, jolloin se on usein huonoennusteen ja hoitoresistentti. Sydänlihaskvaurion ajatellaan kuitenkin kehittyvän jo hoidon aikana. Ajoissa havaittu mutta vielä oireeton sydämen toimintahäiriö ja varhain aloitettu sydänlääkitys voivat vähentää myöhäisongelmia (5).

TAULUKKO 2. Syöpähoitojen varhaiset ja myöhäiset sydänhaittavaikutukset.

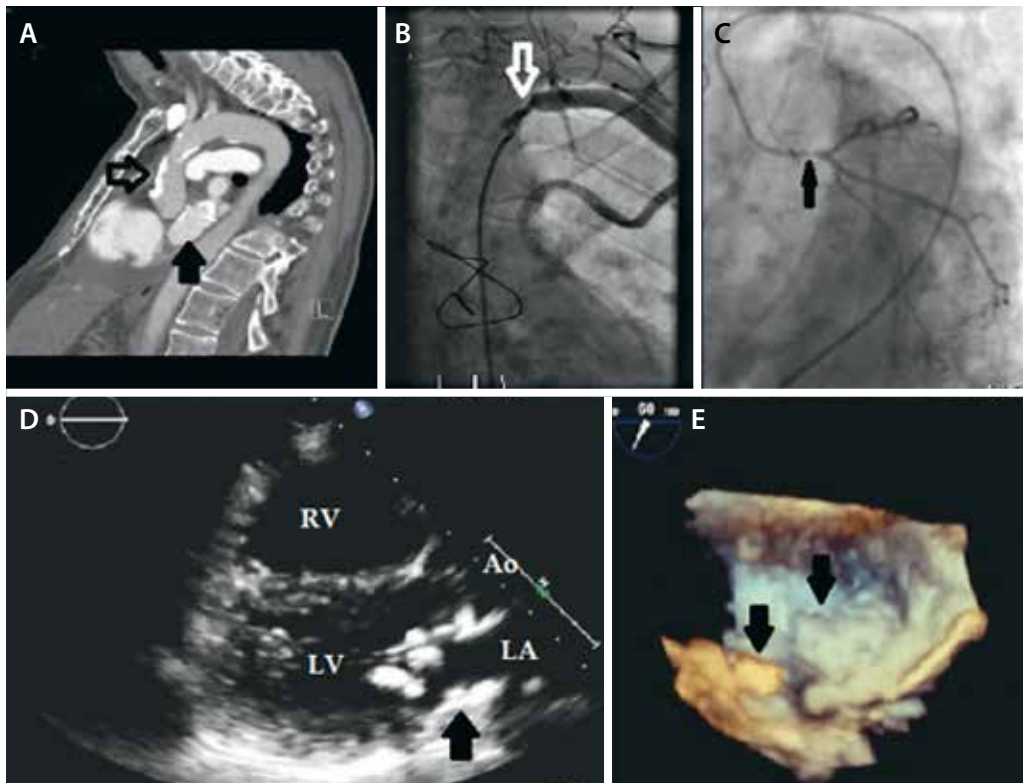
Haittavaikutus	Syöpähoito	Suosittelut tutkimukset	Huomioitavaa
Sydämen vajaatoiminta			
Systolinen vajaatoiminta	Antrasykliinit, taksaanit, syklofosfamidi ja ifosfamidi, HER2-lääkkeet, useat tyrosiini-kinaasin estäjät	Sydämen kaikukuvaus (EF, GLS), EKG, troponiini	Antrasykliineihin liittyvä vajaatoiminta puhkeaa tyypillisesti vasta vuosien jälkeen
Sydänlihastulehdus	Immuunivasteen muuntajat	EKG, troponiini, sydämen kaikukuvaus (EF ja GLS), sydämen magneettikuvaus, rytminseuranta	Sydänlihastulehdusta epäiltäessä tutkimukset tehtävä kiireellisinä
Diastolinen vajaatoiminta	Syklo- ja ifosfamidi ¹ , sädehoito ¹	Sydämen kaikukuvaus	Muutokset tulevat vuosien viiveellä
Verenpaineen nousu			
	VEGF:n estäjät	Verenpaineen mittauss vähintään kerran viikossa	Verenpaineen nousu usein hoitovasteen merkki
Sydäniskemia			
Akuutti sepelvaltimotautikohtaus	Fluorourasiili ja johdannaiset, VEGF:n estäjät, vinka-alkaloidit, taksaanit, proteasomin estäjät, sädehoito ¹	EKG, troponiini, sydämen kaikukuvaus (EF, paikalliset liikehäiriöt), sepelvaltimoselvittelyt	Erityisesti fluorourasiiliin ja kapesitabiiniin liittyy oireilun uusiutuminen, mikäli hoitoa koetetaan uudelleen Sädehoitoon liittyvät muutokset voivat olla hiljaisia tai epätyypillisesti oireilevia
Sydänpussin muutokset			
Sydänpussitulehdus ja tamponaatio	Sädehoito ¹ , syklo- ja ifosfamidi, antrasykliinit	Sydämen kaikukuvaus tai tietokonetomografia	Syöpöpotilaiden osalta muistettava, että sydänpussin muutosten taustalla voi olla kyse syövän etäpesäkkeistä
Läppäviat			
Stenoosit ja vuodot	Sädehoito ¹	Sydämen kaikukuvaus	
Keuhkoverenpaineen nousu			
	Dasatinibi, kantasolujensiirot, syklo- ja ifosfamidi	Sydämen kaikukuvaus (erityisesti oikean puolen mittaukset), harkinnan mukaan muut keuhkoverenpaineselvittelyt	Hoitoon liittyvä keuhkoverenpaineen nousu voi tulla viiveellä. Syöpöpotilaiden keuhkoembolian mahdollisuus huomioitava
Rytmi- ja johtumishäiriöt			
Harvalyöntisyys Johtumishäiriöt Lisälyönnit Takyarytmiat	Tyrosiini-kinaasin estäjät, sädehoito ¹ , talidomidi, paklitakseli, arseenitrioksidi, vorinostaatti Erilaiset syövän tukihoidot	EKG (rytmi, johtumisajat ja erityisesti QT-aika) Muut tutkimukset kliinisen harkinnan mukaan	Tarkista aina myös elektrolyytitarvot
Tahdistinongelmat			
Muutos tahdistimen ohjelmoinnissa ja virhetoiminnot	Sädehoito, jossa tahdistin on lähellä hoitokenttää	Tahdistimen mittauss ja säätö sekä erityisohjeet hoidon aikaiseen seurantaan	Yhteys tahdistinpoliklinikkaan jo sädehoidon suunnitteluvaiheessa

¹Myöhään ilmaantuva haittavaikutus

HER2-lääkkeet = epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 järjestelmään vaikuttavat lääkkeet, EF = vasemman kammion ejektiofrakto, GLS = globaali pitkittäinen muovautuminen (global longitudinal strain), VEGF = endoteelikasvutekijä

Taksaanit, syklofosfamidit ja ifosfamidit. Taksaanilääkitykseen liittyy sydämen vajaatoimintaa 2–8 %:lla ja sydänlihasiskemiaa

alle 2 %:lla potilaista. Suuriin syklo- ja ifosfamidianoksiin voi liittyä sydänhaittavaikutuksia ilmeisesti endoteelivaurion vuoksi. Tyypillisin



KUVA 1. Rintakehän alueen sädehoitoa yli 40 vuotta aiemmin saanut 48-vuotias mies. Sädehoitoon liittyvän sepelvaltimotaudin vuoksi hänet oli ohitusleikattu kolme vuotta aiemmin. Kuvissa on nähtävissä muitakin sädehoitoon liittyviä muutoksia. **A)** Nousevan aortan kalkkiutumisen (avoin nuoli). **B)** Solisvaltimon tyviosan ahtauma (valkoinen nuoli). **C)** Vasemman päärungon ahtauma (musta nuoli). **D)** Aortta- ja hiippaläpän kalkkiuma. Vasemman eteisen voimakas kalkkiuma (**A** ja **D**, mustat nuolet). **E)** Sama kalkkiuma on todettavissa kolmiulotteisessa kuvassa (mustat nuolet). Lisäksi potilaan keuhkojen toiminta oli heikentynyt, ja sydämen katetroinnissa todettiin sydänpussin konstriktio. Sädehoidon haittavaikutuksia hoidettaessa on tärkeää huomioida koko haittavaikutusten kirjo, koska vaikeimman vian lisäksi muutkin löydökset vaikuttavat hoidon riskeihin ja hoitotuloksiin.

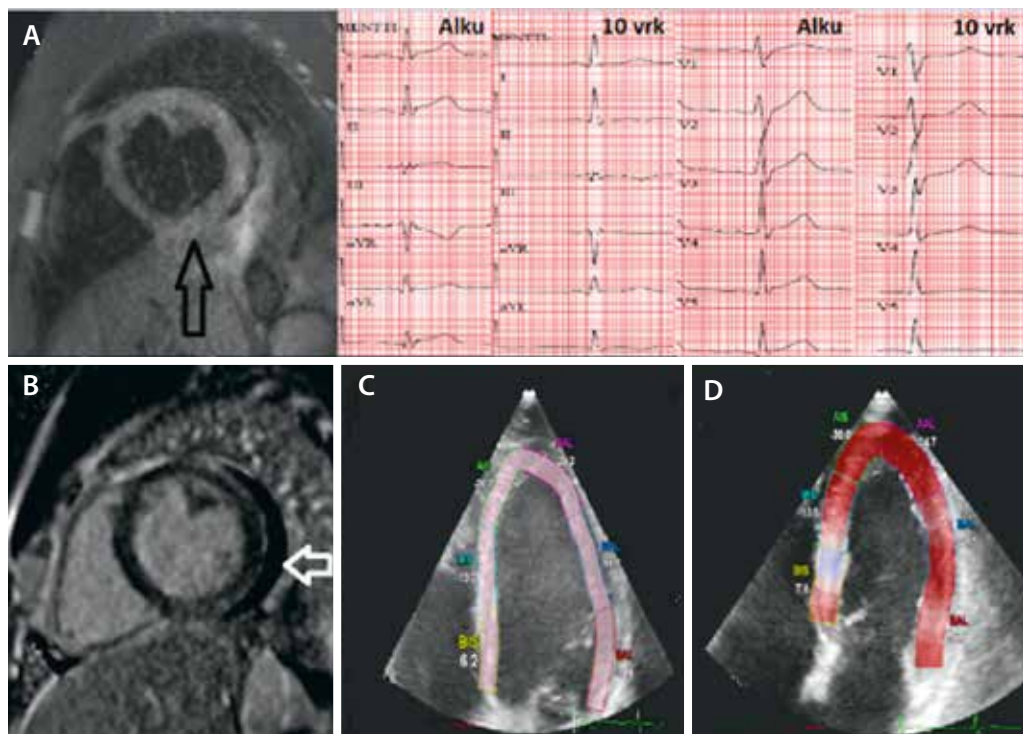
RV = oikea kammio, LV = vasen kammio, Ao = aortta, LA = vasen eteinen

ilmentymä on hemorraginen perimyokardiitti, jonka seurauksena potilaalla voidaan todeta sydämen vajaatoimintaa, tamponaatiota tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Ongelmat ilmaantuvat useimmiten hoidon aikana (1,4).

Sydänlihasiskemiaa aiheuttavat syöpälääkkeet. Useat eri syövän lääkähoidot voivat aiheuttaa sepelvaltimo-ongelmia ilmeisesti endoteelivaurion ja siihen liittyvien välittäjäaineiden kautta. Sydänlihasiskemia on muun muassa suolistosyöpiin käytettävien fluorourasiilijohdosten tyypillisin sydänhaitta. EKG-muutoksia todetaan yli puolella potilaista ja sepelvaltimotautikohtaus muutamalla prosentilla. Iskemiaa on taipumus uusiutua, mikäli syöpälääkitystä jatketaan (1,4).

Uudet syövän lääkähoidot

Monoklonaliset vasta-aineet ja tyrosiini-kinaasin estäjät. Monoklonaliset vasta-aineet ja tyrosiini-kinaasin estäjät ovat uusia syövän täsmälääkkeitä. Ensin mainittuja sydän sietää yleensä hyvin, poikkeuksia tästä ovat HER2 (epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2) -positiivisen rintasyövän hoitoon käytettävät trastutsumabi ja pertutsumabi sekä endoteelikasvutekijöihin (VEGF) vaikuttava bevasitsumabi. Sydämessä on HER2-reseptoreita, jotka ovat keskeisiä sydämen palautumisprosesseissa. HER2:n salpaukseen liittyy pienellä osalla potilaista yleensä hoitoon vastaava sydämen vajaatoiminta. VEGF-lääkkeiden tyypillisin haittavaikutus on verenpaineen nousu (1).



KUVA 2. Akuuttia myeloista leukemiaa sairastava 23-vuotias mies. Ensimmäisen induktiohoidon (sytarabiini ja antrasykliini) jälkeen potilas kuumeili ja tunsu rintakehän kipua sisään hengittäessään. Troponiini I -päästö oli 8 695 ng/l (viitearvo < 25 ng/l). EKG:ssä (kuvasa oikealla ylhäällä) todettiin laaja-alaiset ST-nousut sekä rintakyt-kentöjen V_{2-3} PQ-ajan lyhenemistä. **A** ja **B**) Sydämen magneettikuvat. T2-painotteisessa kuvassa (**A**) nuoli osoittaa inferolateraalista vasemman kammion seinämän turvotusta, ja jälkitechostumakuvassa (**B**) näkyy saman alueen subepikardiaalista jälkitechostumaa sekä nestettä sydänpussissa (valkoinen nuoli). **C** ja **D**) Kaikukuvista tehty "speckle tracking" -strainanalysi (muovautuminen). **C**) Myoperikardiitin aikana strain on vähentynyt normaalista (-15,9 %). Potilaalle aloitettiin glukokortikoidilääkitys, ja kymmenen päivää myöhemmin EKG-muutokset palautuivat ja kuvassa **D** todetaan strainin normaalistuminen (-18,2 %). Magneettikuvat: Miia Holmström.

Tyrosiinikinaasin estäjät kohdentuvat keskeisiin solunsisäisiin prosesseihin, joissa ne vaikuttavat varsinaisen kohteensa lisäksi usein muihinkin tyrosiinikinaaseihin. Tästä seuraa kirjo väärään kohtaan kohdistuvia "off target"-vaikutuksia, joista osa saattaa ilmentyä viiveellä ja olla luonteeltaan eteneviä. Tieto haittavaikutusten mekanismeista, kirjosta, luonteesta, palautuvuudesta ja optimaalisesta hoidosta on vielä osin puutteellista (1).

Proteasomin estäjät. Proteasomi huolehtii solunsisäisten proteiinien hajottamisesta. Sen estäjät estävät tätä toimintaa, ja niitä käytetään myelooman hoidossa. Tavallisin sydänhaittavaikutus on sydämen vajaatoiminta.

Immuunivasteen muuntajia käytetään muun muassa melanooman, ei-pienisoluisen

keuhkosyövän ja munuaiskarsinooman hoidossa. Ne aktivoivat elimistön omaa immuunivastetta taistelussa syöpäsoluja vastaan. Joskus immuunipuolustus kääntyy virheellisesti elimistön omia rakenteita vastaan ja aiheuttaa tulehduksellisia reaktioita, esimerkiksi hepatiittia tai interstitiaalista pneumoniam (11). Sydänlihastulehdusta on raportoitu noin 1 %:lla, ja se voi johtaa sydämen akuuttiin vajaatoimintaan, vaikeisiin rytmihäiriöihin tai jopa kuolemaan. Lievempiäkin sydänreaktioita saattaa esiintyä (12). Hoitona on tulehduksen hillitseminen glukokortikoideilla ja tarvittaessa muilla lääkkeillä.

Hormonihoidot. Rintasyövän ja gynekologisten syöpien hoidossa käytettävät aromaataasin estäjät näyttävät lisäävän sydän- ja veri-

suonitautiriskiä ainakin verrattuna tavanomaiseen antiestrogenihoitoon eli tamoksifeeniin (13,14). Tamoksifeeni on sydänterveyden kannalta edullisempi valinta mutta lisää tromboembolisten tapahtumien riskiä (15). Eturauhassyövän hoidossa käytettävien testosteronipitoisuutta pienentävien lääkkeiden, erityisesti luliberiinianalogin, on todettu lisäävän sydämen vajaatoiminnan ja iskeemisten sydänpahtumien riskiä (16,17).

Tutkimukset

Syöpähoitoja edeltävä sydänkartoitus on aiheellista erityisesti sydänsairaille, mutta myös potilaille, joiden riskikasauma on suuri. Lähötötilanteen tiedot sydämen toiminnasta ja rakenteista ovat osa kokonaisriskin arviointia ja tärkeitä myöhempääkin vertailua varten. Seurannassa tulisi käyttää aina samaa menetelmää tulosten vertailukelpoisuuden varmistamiseksi (1,7).

Sydämen kaikukuvauksen etuja ovat monipuolisuus, helppo saatavuus, edullisuus ja ionisoimattomuus. Se on ensisijainen syöpäpotilaiden sydäntutkimusmenetelmä (1,7,18). Kardio-onkologian painopisteen siirtyessä myöhäismuutosten hoidosta varhaiseen toteamiseen ja jopa ehkäisevään hoitoon on myös varhaisten vaurion merkkien merkitys aiempaa painavampi. Sydämen kaikukuvauksessa globaali pitkittäinen muovaautuminen (global longitudinal strain, GLS) vaikuttaisi olevan varhainen vaurion ennustaja, ja merkittäväksi muutokseksi katsotaan 15 %:n suhteellinen muutos lähtötötilanteesta (**KUVA 2**) (1,19,20).

Sydämen magneettikuvauksessa saadaan tietoa sydämen koosta sekä toiminnasta, mutta sen ehdoton etu on kudoserotteluominaisuus esimerkiksi tutkittaessa syöpähoidon aiheuttamaa akuuttia sydänlihastulehdusreaktiota. Tutkimuksen rajallinen saatavuus kuitenkin estää sen laajamittaista käyttöä. Kuvauksen esteitä ovat myös vaikea ahtaan paikan kammo tai irtonaiset metalliset vierasesineet kehossa (21).

Sydämen tietokonetomografiaa (TT) voidaan käyttää kardio-onkologisten potilaiden lisäkuvantamismenetelmänä. TT:llä voidaan helposti tutkia sädehoidon seurauksena synty-

neitä sepelvaltimomuutoksia sekä sulkea pois sepelvaltimotauti ennen hoitojen aloittamista tai niiden aikana. Myös sydänpussin reaktioiden tutkimisessa TT on hyvä.

Sydämen isotooppitutkimusta on käytetty paljon onkologisten potilaiden sydämen supistuvuuden määrittämiseksi ja seuraamiseksi. Mittausmenetelmä on käyttäjäystävällinen. Sydämen toiminnasta saadaan yksittäinen arvo, jonka perusteella hoitoa jatketaan tai se lopetetaan. Sydänvaikutusten monimuotoisuuden vuoksi tutkimus on yksin kuitenkin riittämätön. Lisäksi tutkimukseen liittyy merkittävä sädealtistus ja sen toistettavuuskin on kyseenalaistettu (7). Isotooppitutkimusta ei tulisi käyttää ensisijaisena menetelmänä onkologisten potilaiden seurannassa (1).

Biomarkkerit. Sydämen biomarkkerit, troponiinit ja natriureettiset peptidit, ovat laajalti kliinisessä käytössä. Troponiinipäästö osoittaa antrasykliinihoitoa saavan aikuisen potilaan sydänvaurion ja ennustaa myöhempää sydämen toimintahäiriötä (22,23). Troponiinimäärityksellä on merkitystä muissakin syöpäpotilasryhmissä. Trastutsumabia saaneiden potilaiden troponiiniarvojen suurentuminen näyttäisi ennustavan pysyvän vaurion kehittymistä, ja toisaalta immuunivasteen muuntajia saavilla potilailla se osoittaa kytevää sydänlihastulehdusreaktiota (12,24).

Natriureettisten peptidien asema onkologisten potilaiden seurannassa ei ole yhtä selvä (22). Suurentunut arvo voi viitata ainakin piilevään sydänvikaan ja siten suurentuneeseen sydänriskiin. Natriureettisten peptidien kyky osoittaa hoidon aikaista kardiotoksista vaikutusta on kuitenkin kiistanalainen (7,22). Niitä voidaan käyttää osana sydämen vajaatoimintaa sairastavien kliinisen kokonaisuuden seurantaa (25).

EKG ja rytminseuranta. Syöpäpotilaiden yleisin sydänpaikkeavuus on QT-ajan muutos. Taustalta löytyy usein elektrolyyttihäiriöitä, hoidon tukilääkkeitä (mikrobi- ja sienilääkkeet sekä pahoinvoinnin estolääkkeet) sekä joskus syöpälääkkeitä (tyrosiini-kinasiin estäjät, arseenitrioksidi). Useimmiten kyseessä on oireeton ja kliinisiä haittavaikutuksia aiheuttamaton ilmiö. Jos korjattu QT-aika pidentyy

yli 500 ms ja yli 60 ms lähtötilanteesta, tulee elektrolyyttihäiriöt korjata ja QT-aikaan vaikuttavat lääkkeet karsia (1). Syöpäpotilaiden EKG:tä tulisi seurata säännöllisesti, vähintään kolmen kuukauden välein. Rytmiseuranta tulisi harkita niille potilaille, joilla on rytmihäiriöoireita tai joiden QT-aika on merkittävästi pidentynyt.

Hoidon optimointi

Yksittäisten syöpäpotilaiden hoitotavoitteet ovat erilaisia. Palliatiivisessa eli oireenmukaisessa hoidossa päätavoite on potilaan mahdollisimman hyvä elämänlaatu. Tällaisille potilaille runsaasti varhaisia hättävaiikutuksia ja oireita aiheuttavat hoidot eivät tule kyseeseen. Kuratiivisen eli parantavan hoitotavoitteen potilaiden, erityisesti lasten osalta tehokkaiden hoitojen ohimenevät hättävaiikutukset on helpompi hyväksyä, mutta toisaalta pysyvien ja myöhäisten hättävaiikutusten merkitys korostuu. Kokonaisuus on usein monimutkainen palapeli, jossa päätöksen tekeminen ei aina ole helppoa. Vaativimmat kokonaisuudet tulisi käsitellä moniammatillisissa kardio-onkologisissa tiimeissä.

Syöpähoitojen muokkaus. Jos potilaan riski saada syöpähoitojen kardiotoksisia vaikutuksia on merkittävä, voidaan syöpähoitoja muokata valitsemalla sydämen kannalta riskittömämpi lääkeyhdistelmä. Myös yksittäisten lääkkeiden antotapaa muuttamalla voidaan vähentää kardiotoksisuutta. Esimerkiksi antrasykliinihoitojen kardiotoksisuus voi jäädä vähäisemmäksi käytettäessä liposomaalisia valmisteita tai annettaessa pidempiä infusioita. Sädehoidossa sydämeen kohdistuvia sädeannoksia voidaan vähentää sädetekniikoilla ja hengityksen tahdistuksella.

Syöpähoitojen tauotus tai lopetus. Hoidon aikainen sydämen toiminnan muutos tai muu sydänhättävaiikutus saattaa johtaa syöpähoitojen tauotukseen tai jopa lopettamiseen. Tällaisissa tapauksissa tulee arvioida kokonaisuutta – kuten potilaan syövän ennustetta, oletettua hoitovastetta ja hoidon tavoitetta – miehitettynä moniammatillisessa yhteistyössä.

Milloin hoitoja ei voida aloittaa? Hyvin sairas tai herkästi oireileva sydän ei välttämät-

Ydinasiat

- ▶ Syöpähoitot voivat aiheuttaa sydänhättävaiikutuksia, jotka useimmiten ilmaantuvat hoitojen aikana tai varhain niiden jälkeen.
- ▶ Säde- ja antrasykliinihoitoihin voi liittyä myöhään ilmeneviä hättävaiikutuksia.
- ▶ Sydämen vajaatoiminnan lisäksi syöpähoitot voivat aiheuttaa rytmijohdon häiriöitä, sepelvaltimo-ongelmia, läpävikoja, keuhkoverenpaineen nousua tai sydänpussin muutoksia.
- ▶ Kardio-onkologian tärkeimpiä tehtäviä ovat kardiotoksisuutta lisäävien tekijöiden kartoitus ja minimointi ennen hoitoa, hoitojen varhainen havaitseminen ja hoitaminen sekä tarvittaessa myöhäisseurannan järjestäminen.
- ▶ ACE:n estäjillä sekä ATR:n ja beetasalpaajilla voidaan ehkäistä ja hoitaa antrasykliinien aiheuttamia sydänhättävaiikutuksia.

tä kestä kuormittavia syöpähoitoja. Rajanveto on kuitenkin vaikeaa, eikä siihen ole olemassa täsmällisiä suosituksia. Suolistosyöpiä sairastavia tutkittaessa kävi ilmi, että sydämen vajaatoimintaa sairastavat saivat huomattavasti harvemmin tehokasta syöpähoitoa kuin muut potilaat (26). Ne, jotka saivat, pystyivät kuitenkin käymään läpi suunnitellun hoidon. Varovaisuus sydämdiagnoosin vuoksi näyttäisi siis joskus johtavan tarpeettomaan hoitopessimismiin.

Spesifinen sydänhoito. Sydänsairaiden potilaiden tilanne tulisi kartoittaa kattavasti ja hoito optimoida määrätietoisesti (TAULUKKO 3). Muiden potilaiden osalta pääpaino kohdistuu riskitekijöiden hoitoon. Kun potilaan riski on suuri, voidaan harkita myös ehkäisevää sydänlääkitystä (1). Kohtuullinen aerobinen liikunta hyödyttää kaikkia, ja tupakoinnin lopettaminen kannattaa aina. Vaurioiden ehkäisy elintamuutoksin ja joskus lääkkeinkin sekä varhain aloitettu sydänhoito vähentävät pysyvien vaurioiden määrää ja parantavat potilaan ennustetta. TAULUKKON 4 on koottu syöpäpotilaiden sydänlääkityksiin liittyviä erityishuomioita.

TAULUKKO 3. Sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan hoidon optimointi ennen syöpähoitoja (25).

Hoitokohde	Selvittely	Hoito	Muuta
1. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät			
Tupakointi	Kysy	Kannusta tupakoimattomuuteen	Vältä syyllistämistä
Verenpaine	Käy läpi kotimittaukset, mittaa verenpaine ja suunnittele seuranta	Aktiivinen hoidon tehostus tarvittaessa	Uutta lääkitystä aloitettaessa suosi ACE:n estäjiä tai ATR:n salpaajia ja beetasalpaajia
Kolesterolipitoisuus	Tarkista kolesteroliarvot	Harkitse hoidon tehostusta	Potilaan kokonaisennuste tulee huomioida
Ylipaino	Mittaa paino ja pituus	Kannusta hyvään ja terveelliseen elämään	Vältä syyllistämistä
Liikunta	Kartoita	Kannusta hyvään ja terveelliseen elämään	Vältä syyllistämistä
Diabetes	Tarkista tarvittavat arvot	Lääkityksen ja seurannan tehostus tarvittaessa	
2. Piilevät liitännäissairaudet			
Keuhkohtaumatauti	Seulo	Tarvittaessa hoito ja seuranta	
Masennus	Seulo	Tarvittaessa hoito ja seuranta	Hoitamaton masennus voi huonontaa hoitomyöntyvyyttä
Diabetes	Seulo	Tarvittaessa hoito ja seuranta	
3. Suunnitellun syöpähoidon spesifinen strategia			
Esim. tyrosiinikinaasin estäjä, jonka oletetaan vaikuttavan QT-aikaan	Tarkista elektrolyyttiarvot ja EKG ennen hoitoja ja säännöllisesti hoidon aikana	Korjaa elektrolyyttiarvot aktiivisesti. Vältä muita QT-aikaan vaikuttavia hoitoja.	
4. Sydämen vajaatoiminnan hoito			
Perussyvy	Selvitä onko esim. sepevaltimotauti	Perussyyn mukainen hoito	
Läppäviat	Tarkista	Tarvittaessa erillinen hoitot strategia	
Eteisvärinä	Tarkista syke	Tarvittaessa tehosta lääkitystä	
Lääkitys	Tarkista	Tarvittaessa tehosta	
Vajaatoimintatahdistin			Huomioi kokonaisennuste
5. Syövän hoidot			
Infuusiot		Rajoita infuusioiden kokonaismäärää. Hitaampi infuusio on paremmin siedetty	
Diureetti		Vähennä infuusiokuormaa kerta-annoksien tai lyhyin kuurein	

ACE = angiotensiinikonvertaasi, ATR = angiotensiinireseptori

Seuranta

Hoidon aikaisesta seurannasta on suosituksia antrasykliini- ja trastutsumabihoitojen osalta (27). Trastutsumabia saavia potilaita seurataan yleensä kolmen kuukauden välein. Antrasykliiniä saavia potilaita voidaan seurata joko kumulatiivisen annoksen mukaan tai tietyin aikavälein. Näissä suosituksissa ei kuitenkaan oteta huomioon potilaan kokonaisriskiä. **TAULUKOS-**

SA 1 esitetään Mayo-klinikassa käytössä oleva malli, jossa potilaan kokonaisriski otetaan paremmin huomioon myös seurannassa (6).

Hoidon jälkeinen seuranta. Osalla potilaista on ennen syöpähoitoja ilmennyt tai näiden aikana kehittynyt kliininen sydänongelma. Sen hoito ja seuranta noudattavat yleisiä linjauksia. Osa syöpähoidoista voi kuitenkin aiheuttaa oireettomia sydänmuutoksia, jotka vähentävät sydämen reservejä myöhemmissä rasisutustilan-

TAULUKKO 4. Ohjeistuksia syöpäpotilaiden sydäntä suojaavasta lääkityksestä.

Lääke	Tarkoitus tai hoito	Ohje	Lähde	Viite
ACE:n estäjä tai ATR:n salpaaja				
Haittavaikutuksen hoito (antrasykliini + trastutsumabi)		Aloitetaan, kun sydämen vajaatoiminta tai EF:n pieneneminen todetaan hoidon aikana	ESC 2016 ja ESMO 2012	(1,27)
		Aloitetaan (vuodeksi), kun todetaan hoidon aikainen troponiinipäästö tai vasemman kammion toimintahäiriö (antrasykliini)	ESMO 2012	(27)
		Tutkimustieto lapsisyöpäpotilaista on vähäistä. Hoito perustuu aikuisilla syöpäpotilailla ja muilla sydänpotilailla tehtyihin tutkimuksiin.	International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group	(18)
Haittavaikutuksen ehkäisy (antrasykliini)		Voidaan harkita suuren riskin potilaille tai suuren antrasykliiniannoksen saaville	ESC 2016	(1)
Voi tehostaa munuaissyöpäpotilaiden VEGF:n ja tyrosiini-naasin estolääkitystä		Ei ole hoidon aihe		(25)
Beetasalpaajat				
Haittavaikutuksen hoito (antrasykliini + trastutsumabi)		Aloitetaan, kun todetaan EF:n pieneneminen hoidon aikana	ESC 2016 ja ESMO 2012	(1,27)
		Tutkimustieto lapsisyöpäpotilaista on vähäistä. Hoito perustuu aikuisilla syöpäpotilailla ja muilla sydänpotilailla tehtyihin tutkimuksiin.	International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group	(18)
Haittavaikutuksen ehkäisy (antrasykliini)		Voidaan harkita suuren riskin potilaille tai suuren antrasykliiniannoksen saaville	ESC 2016	(1)
Statiini				
Haittavaikutuksen hoito ja ehkäisy (antrasykliini)		Voidaan harkita	ESC 2016	(1)
Diureetit				
Verenpainelääkkeinä		Vältettävä, koska voivat lisätä elektrolyyttihäiriöitä	ESC 2016	(1)
Nesteenpoistoon vajaatoimintapotilailta		Voidaan käyttää, erityisesti vähentämään infusioiden aiheuttamaa nestelastia		(25)
Muut lääkkeet		Huom. runsaasti interaktioita		

EF = vasemman kammion ejektiofraktio. EF lasku < 50 %:iin ja yli 10 % lähtötilanteesta katsotaan merkittäväksi oireettomalakin potilaalla. VEGF = endoteelikasvutekijä

teissa. Siksi kaikille potilaille tulee painottaa sydänterveyttä tukevien elintapojen tärkeyttä sekä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden aktiivista seurantaa ja hoitoa. Lisäksi potilaiden tulee ymmärtää syöpähoitoihin liittyvä lisääntynyt sydän- ja verisuonitautiriski. Riskin tiedostava osaa paremmin vaalia sydänterveystään edistäviä seikkoja ja on todennäköisesti paremmin motivoitunut niiden hoitoon. Sydänsairauden puhjetessa viive hoitoon hakeutumisessa voi myös jäädä pienemmäksi.

Säde- ja antrasykliinihoitoihin voi liittyä myöhään ilmentyviä ongelmia (**TAULUKKO 2**). Erityisesti lapsipotilaiden osalta myöhäisongelmien merkitys korostuu, sillä heidän elinajan

odotteensa on pitkä. Kansainvälisen työryhmän julkaiseman seurantasuosituksen mukaan lapsena saadun syövän hoidon perusteella suuren kardiomyopatiariskin ryhmään kuuluville suositellaan elinikäistä sydämen kaikukuvausseurantaa viiden vuoden välein, ja keski-suuren riskin ryhmässäkin seuranta voi olla tarpeen (18,28). Lapsena syöpähoitoja saaneita seurataan yliopistollisissa sairaaloissa myöhäisseurantapoliklinikassa, josta käsin sydäntutkimukset tilataan konsultaatioina (29).

Aikuisten myöhäisseurannan linjaukset eivät ole yhtä selkeitä. Osa antrasykliinihoitoa saaneista suuren riskin potilaista voi hyötyä myöhäisseurannasta. Merkittävään sydämen

sädealtistukseen liittyy kirjo erilaisia fibroottisia sydänilmentymiä. Oireettomiakin potilaita tulisi kliinisen kartoituksen (verenpaine, EKG, yleinen kunto) lisäksi seurata kliinisellä rasituskokeella 3–5 vuoden välein, koska sepelvaltimoiden tyviahtaumien aiheuttama sydänlihaskemia on merkittävin ylimääräistä sydänkuolleisuutta lisäävä tekijä tässä potilasryhmässä.

Lopuksi

Syöpätautien ja kardiologian rajamaille on kehittymässä uusi erityisosaamista vaativa ala, kardio-onkologia. Tieto perinteisistä hoidoista alkaa tiivistyä, mutta selkeitä linjauksia ei mo-

nessakaan asiassa vielä ole. Tietokenttä elää, ja ongelmia ilmenee myös haittavaikutusten kirjon monipuolistumisen myötä samalla kun käyttöön saadaan uusia syöpähoitoja uusine arvaamattomine haittavaikutuksineen. Tulevaisuuden tärkein tehtävä onkin muodostaa elävä vuoropuhelu kardiologien ja onkologien välille, jotta kardio-onkologinen yhteistyö pääsee muotoutumaan luonteville urilleen. Euroopassa ja maailmalla on monin paikoin kardio-onkologisia tiimejä ja keskuksia. Suomessa on orastavaa kardio-onkologista toimintaa, joka vakiinnuttanee paikkaansa tulevana vuosina, kun näiden potilaiden seuranta ja hoitokäytännöt alkavat vakiintua. ■

SUVI TUOHINEN, LT, kardiologian erikoislääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus

MARJA HEDMAN, dosentti, osastonylilääkäri
KYS, Kuvantamiskeskus ja Sydänkeskus

TUIJA POUTANEN, dosentti, apulaisylilääkäri
KAISA YLÄNEN, LT, lastentautien erikoislääkäri,
lastenkardiologi
TAYS, lastentaudit

SAMI PAKARINEN, LT, apulaisylilääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus

TANJA SKYTÄ, LT, syöpätautien erikoislääkäri
TAYS, syövänhoidon vastuualue

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Janne Rapola

SUMMARY

Cancer treatment-related cardiotoxicity – optimizing diagnostics, prevention and follow-up

Effective cancer treatment may lead to adverse effects, such as cardiotoxicity. Anthracycline-induced heart failure was first discovered in the 1960's. Cardiotoxicity includes a wide variety of adverse cardiac effects. In addition, a co-existing heart disease may limit cancer treatment choices and warrants thorough pre-treatment patient care and follow-up during the cancer treatment. The complex interplay of cardiac health and cancer treatment-related cardiotoxicity has created a need for a new subspecialty, cardio-oncology. In adults, there are no concise cardiac follow-up guidelines after cancer treatments whereas children with high-risk treatments are nowadays systematically followed-up.

KIRJALLISUUTTA

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, ym. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
2. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, ym. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–40.
3. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, ym. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–28.
4. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–47.
5. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, ym. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20.
6. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract* 2017;4:R33–41.
7. Plana JC, Galderisi M, Barac A, ym. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–93.
8. Fajardo LF, Stewart JR. Experimental radiation-induced heart disease. I. Light microscopic studies. *Am J Pathol* 1970; 59:299–316.
9. Yeung C, Chacko S, Glover B, ym. Radiotherapy for patients with cardiovascular implantable electronic devices: a review. *Can J Cardiol* 2018;34:244–51.
10. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, ym. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005;131:561–78.
11. Kroschinsky F, Stolz F, von Bonin S, ym. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017;21:89.
12. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, ym. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer* 2017;5:91–6.
13. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, ym. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2017;28:487–96.
14. Abdel-Qadir H, Amir E, Fischer HD, ym. The risk of myocardial infarction with aromatase inhibitors relative to tamoxifen in post-menopausal women with early stage breast cancer. *Eur J Cancer* 2016;68:11–21.
15. Hernandez RK, Sorensen HT, Pedersen L, ym. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009;115:4442–9.
16. Haque R, UlcickasYood M, Xu X, ym. Cardiovascular disease risk and androgen deprivation therapy in patients with localised prostate cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 2017;117:1233–40.
17. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, ym. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386–96.
18. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, ym. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16:e123–36.
19. Guerra F, Marchesini M, Contadini D, ym. Speckle-tracking global longitudinal strain as an early predictor of cardiotoxicity in breast carcinoma. *Support Care Cancer* 2016;24:3139–45.
20. Tang Q, Jiang Y, Xu Y, ym. Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2017;45:222–30.
21. Saunavaara J, Saunavaara V. Milloin vierasesine estää magneettikuvauksen? *Duodecim* 2018;134:635–40.
22. Colombo A, Sandri MT, Salvatici M, ym. Cardiac complications of chemotherapy: role of biomarkers. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014;16:313.
23. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, ym. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:517–22.
24. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, ym. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010; 28:3910–6.
25. Ameri P, Canepa M, Anker MS, ym. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:879–87.
26. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, ym. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 2007;109:2410–9.
27. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, ym. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii155–66.
28. Järvelä L, Ylänen K. Lapsuusiän syövästä selviytyneet tarvitsevat elinikäistä sydänseurantaa. *Suom Lääkäril* 2017;72:1422–7.
29. Jahnukainen K, Rantanen N, Mannisto S, ym. Lapsena syövän sairastaneiden myöhäisseurannassa yhtenäinen perusta. *Suom Lääkäril* 2018;73:723–4.