

Pregled aktualnosti iz pedijatrijske kardio-onkologije

Maja Batinica*

Poboljšana dijagnostika i metode liječenja rezultirale su značajnim poboljšanjem preživljenja djece s malignim bolestima, te raste udjel odraslih osoba koje su u djetinjstvu bile onkološki bolesnici. No, poboljšano preživljenje prati povećana stopa pridruženih dugoročnih komplikacija terapije. Ta stanja uključuju sekundarne tumore, endokrine poremećaje, kardiopulmonalnu disfunkciju, renalnu disfunkciju, te neurosenzorna oštećenja. Kardiovaskularne komplikacije su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u dugoročnom preživljenju pedijatrijskog maligniteta, odmah nakon relapsa onkološke bolesti. Razni kemoterapeutici se povezuju s raznim kardiovaskularnim komplikacijama. Poznata je jaka povezanost ovisna o dozi između antraciklinske kemoterapije i rizika srčanog zatajenja, a rizik je veći uz dodatnu izloženost zračenju prsišta. Spektar kardiovaskularne toksičnosti povezane s onkološkim liječenjem obuhvaća: asimptomatsku i simptomatsku kardijalnu disfunkciju (srčano zatajenje), miokarditis, asimptomatsku i simptomatsku vaskularnu toksičnost, arterijsku hipertenziju, te srčane aritmije. Stoga su razvijeni protokoli za praćenje pacijenata prije, za vrijeme i po završetku onkološke terapije, no za pedijatrijsku populaciju nedostaju univerzalnije smjernice, što rezultira značajnom varijabilnosti u praksi. Od slikovnog monitoringa, ehokardiografija je zlatni standard zbog široke dostupnosti i neštetnosti. Subklinička kardiotoksičnost se može otkriti uporabom serumskih biomarkera - troponina i NT-proBNP-a. Brzo rastuće polje pedijatrijske kardio-onkologije trebalo bi prijeći na proaktivniji pristup; suradnja između pedijatrijskih kardiologa i onkologa i drugih specijalnosti ključna je za bolje razumijevanje, liječenje i ako je moguće, prevenciju srčanih bolesti u pedijatrijskih onkoloških bolesnika.

Ključne riječi: ANTRACIKLINI; KARDIOTOKSIČNOST; PEDIJARIJA; KARDIOLOGIJA-ONKOLOGIJA; PROCJENA RIZIKA; EHOKARDIOGRAFIJA

Poboljšana dijagnostika i metode liječenja rezultirale su značajnim poboljšanjem preživljenja djece s malignim bolestima, te raste udjel odraslih osoba koje su u djetinjstvu bile onkološki bolesnici. No, poboljšano preživljenje prati povećana stopa pridruženih dugoročnih komplikacija terapije. Ta stanja uključuju sekundarne tumore, endokrine poremećaje, kardiopulmonalnu dis-

funkciju, renalnu disfunkciju, te neurosenzorna oštećenja. Kardiovaskularne komplikacije su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u dugoročnom preživljenju pedijatrijskog maligniteta, odmah nakon relapsa onkološke bolesti. Utvrđeno je da preživjeli od malignoma u djetinjstvu imaju 15 puta povećan rizik razvoja srčanog zatajenja i 7 puta veći rizik preuranjene smrti uslijed

*Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

srčanih uzroka u usporedbi s općom populacijom (1, 2).

EVOLUCIJA PEDIJATRIJSKE KARDIO-ONKOLOGIJE KAO DISCIPLINE

Nakon uvođenja antraciklina u liječenje malignoma u 1960-im godinama učinjeni su prvi koraci u prepoznavanju miokardijalne toksičnosti nakon kemoterapije. Početkom 1990-ih formulirane su pedijatrijske smjernice za slikovno dijagnostičko praćenje djece podvrgnute kemoterapiji (3). Slijedi uzlet znanstvenih priopćenja i istraživanja vezanih za praćenje kardiotoksičnosti, uključujući napredne slikovne tehnike, lijekove i serumske biomarkere za stratifikaciju onkoloških pacijenata pod rizikom razvoja srčane bolesti.

Kardio-onkologija je nova medicinska disciplina oformljena s ciljem da se onkološki pacijenti liječe na najbolji mogući način sigurno, minimizirajući kardiovaskularnu toksičnost povezanu s onkološkim liječenjem tijekom čitavog kontinuuma onkološke skrbi. Kardiovaskularna toksičnost povezana s onkološkim liječenjem je dinamična varijabla na koju tijekom vremena utječe više čimbenika: dob, vrsta onkološke terapije, preegzistirajući kardiovaskularni rizični čimbenici ili kardiovaskularna bolest, kao i kardiotoksičnost ranije onkološke terapije. Prije onkološkog liječenja pacijenti se prema potencijalnom riziku od razvoja kardiovaskularnih komplikacija stratificiraju u one grupe niskog, umjerenog, visokog i vrlo visokog rizika, što određuje dinamiku daljnjeg praćenja, odnosno kardiološkog nadzora. Pristup treba biti individualiziran kako bi se minimizirao rizik kardiovaskularne toksičnosti, te poboljšao onkološki i kardiovaskularni ishod. Izbor kardioloških pretraga (EKG, biomarkeri, slikovna dijagnostika) treba biti individualno isplaniran na temelju postojećeg kardiovaskularnog rizika pacijenta i planiranog onkološkog liječenja. Zadnjih godina kliničke smjernice iz kardio-onkologije se sve više pomiču od liječenja bolesti prema prevenciji i kvaliteti života.

Kardio-onkologija je subspecijalnost koja zadnjih godina doživljava veliki rast i razvoj. Vodeći princip kardio-onkologije je integracija, te kardio-onkološki pružatelji usluga moraju imati široko znanje kardiologije, onkologije i hematologije. Komunikacija između raznih zdravstvenih stručnjaka je

ključna za optimizaciju skrbi onkoloških bolesnika s kardiovaskularnom disfunkcijom. Za bolesnike koji razviju kardiovaskularnu disfunkciju povezanu s onkološkom terapijom potrebno je razmatranje multidisciplinarnog tima glede koristi, odnosno rizika od prekida onkološke terapije.

RAZVOJ STANDARDIZIRANE PRAKSE KARDIOLOŠKOG PRAĆENJA PACIJENATA

Primarni cilj kardiološkog nadzora onkoloških pacijenata je otkriti rane znakove potencijalno reverzibilnog srčanog oštećenja i smanjiti rizik progresije od asimptomatske do klinički očite srčane bolesti. Prve smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC, engl. *European Society of Cardiology*) objavljene su 2022. godine i pružaju definicije, te uputstva za dijagnozu, liječenje i prevenciju kardiovaskularne toksičnosti povezane s onkološkom terapijom, te vođenje kardiovaskularne bolesti direktno ili indirektno uzrokovane onkološkom bolesti (4). U tim je smjernicama naglašeno da se terapijske odluke trebaju temeljiti na multidisciplinarnoj suradnji između kardiologa, onkologa i pacijenta i njegove obitelji.

S izuzetkom uputa za praćenje odraslih koji su preživjeli onkološku bolest u djetinjstvu, nedostaje literature temeljene na dokazima sa smjernicama za probir i vođenje kardioloških bolesti u djece i adolescenata kojima je u tijeku onkološko liječenje, te u onih koji su preživjeli onkološko liječenje a još su pedijatrijske dobi. Prve preporuke za kardiološko praćenje djece tijekom i nakon antraciklinske terapije objavili su 1992. Steinherz i sur. (3). Novije sveobuhvatne smjernice za kliničare uključene u kardio-onkološku skrb pedijatrijskih onkoloških bolesnika objavili su australski i novozelandski stručnjaci Delphi konsenzusom (5). U njima se nalaze upute za procjenu, probir i praćenje kardiovaskularnih bolesti za pedijatrijske pacijente podvrgnute onkološkom liječenju s novim molekularnim terapijama, imunoterapijom, kemoterapijom i zračenjem. Dodatno, nedavno objavljene smjernice Američkog društva za ehokardiografiju pružaju detaljna uputstva kako učiniti ehokardiografski pregled, koje parametre koristiti u kliničkom odlučivanju te okolnosti koje treba razmotriti za dodatne slikovne modalitete, poput magnetske rezonance (MRI) i kompjutorizirane tomografije (CT) (6).

Dok je fokus glede pedijatrijske kardiotoksičnosti većinom usmjeren na kasne kardiovaskularne komplikacije koje se zbivaju tijekom dugoročnog praćenja preživjelih, postoje i akutne kardiovaskularne komplikacije - javljaju se tijekom i brzo iza onkološkog liječenja te komplikacije s ranim početkom koje se javljaju unutar jedne godine od onkološkog liječenja. Manifestiraju se kao aritmije, prolazna ili progresivna sistolička disfunkcija lijeve klijetke, miokarditis, perikarditis, vaskularne komplikacije, poput hipertenzije ili ishemije. Akutne toksičnosti u djece uključuju prolazne, većinom subkliničke aritmije te subkliničke poraste troponina povezane s miokardijalnom ozljedom.

Kardiološko longitudinalno praćenje onkoloških bolesnika započinje probirom, s ciljem otkrivanja pacijenata s rizikom ili onih koji već imaju određenu kardiološku problematiku prije ili tijekom onkološke terapije. Rizik razvoja srčane bolesti povezane s onkološkom terapijom može biti određen vrstom malignoma, terapijskim značajkama, komorbiditetima pacijenta, bazičnim kardiovaskularnim statusom, obiteljskim kardiovaskularnim osobinama te oštećenjem ostalih organa. Sve to treba imati na umu kod individualne procjene rizika. Visokorizičnim onkološkim bolesnicima koje treba nadzirati tijekom akutnog liječenja smatraju se oni koji su primili visoku dozu zračenja - ≥ 35 Gy; oni koji se liječe kombinirano bilo kojom antraciklinskom dozom i barem 15 Gy zračenja u području srca; oni koji su primili ili kod kojih se planira primjena kumulativne doze ekvivalenta doksorubicina ≥ 250 mg/m².

Tipična obrada uključuje elektrokardiografiju, kardiovaskularnu slikovnu dijagnostiku - uobičajeno ehokardiografiju, ali i MR srca, te srčane biomarkere - troponin i NT-proBNP. Slabo je definirana veličina srčanog oštećenja koja predstavlja kontraindikaciju za nastavak onkološkog liječenja.

Poznata je jaka povezanost ovisna o dozi između antraciklinske kemoterapije i rizika srčanog zatajenja, a rizik je veći uz dodatnu izloženost zračenju prsišta.

Tradicionalno, kardiotoksičnost se definira ehokardiografski kad nastupi smanjenje od 10 % frakcije skraćenja lijeve klijetke (LVEF) ili je LVEF < 55 % i/ili je nenormalno niska frakcija skraćenja (FS) (3). No za pretkliničko stanje remodeliranja miokarda

potrebni su moderniji slikovni modaliteti - 3D ehokardiografija, strain analiza i MR srca.

Dijastolička disfunkcija se opisuje kao rani ehokardiografski nalaz, prije manifestne sistoličke disfunkcije, u djece liječene antraciklinima i zračenjem. Abnormalno je zadebljana stijenka ventrikula, smanjena je elastičnost uslijed propadanja miocita i fibroze, dok disfunkcija endotela kompromitira perfuziju miokarda i promovira sistemsku arterijsku hipertenziju. Rani i subklinički stadiji dijastoličke disfunkcije trigeriraju kompenzatorni porast NT-proBNP-a i srčane frekvencije. Tako da se pritom može razmotriti beta-blokerska terapija, kako bi se izbjegla progresija u ozbiljniji stadij.

U slučaju sistoličke disfunkcije, prvenstveno lijevog ventrikula, u terapiji se koriste standardno beta-blokatori, ACE-inhibitori (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima) i ARB-ovi (blokatori angiotenzinskih receptora).

Vaskularna se toksičnost, putem razvoja endotelijalne disfunkcije i vaskularnog hiperkontraktiliteta, manifestira vaskularnom hipertenzijom, nefropatijom i bolesti koronarnih arterija. Arterijska hipertenzija (plućna i sistemska) predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, s implikacijama u cerebrovaskularnim incidentima, koronarnoj bolesti srca, perifernoj arterijskoj bolesti, srčanom zatajenju, te bubrežnoj bolesti. Uz multidisciplinarni pristup, liječi se prema postojećim smjernicama.

Česti su i intrakardijalni, venski i arterijski tromboembolijski incidenti.

ANTRACIKLINSKA KEMOTERAPIJA

Antraciklinska kemoterapija (KT) je prvotno opisana 1967. i najviše je proučavana kardiotoksična KT. No svi pacijenti koji su podvrgnuti onkološkoj terapiji su pod povećanim rizikom od razvoja kardiotoksičnih neželjenih učinaka, neovisno o vrsti liječenja.

Antraciklini mogu uzrokovati hipokinetsku progresivnu kardiomiopatiju, rezultirajući krajnjim srčanim zatajenjem. Najjači rizični čimbenik za antraciklinsku kardiomiopatiju, predominantno restriktivnu, je kumulativna doza koju je bolesnik

primio tijekom liječenja; doze manje od 100 mg/m² ne povećavaju značajno rizik od razvoja iste.

Antraciklinima potaknuta srčana disfunkcija je ovisna o kumulativnoj dozi, varijabilnog je početka i može biti asimptomatska i simptomatska. Učestalost praćenja putem EKG-a, transtorakalne ehokardiografije i srčanih biomarkera ovisi o procjeni kardiovaskularnog rizika (niski, umjereni, visoki/vrlo visoki) u pojedinog bolesnika.

Akutni nastup kardiotoksičnosti uzrokovan antraciklinima je rijedak; javlja se unutar tjedan dana od administracije antraciklina i često je reverzibilan uz prekid terapije. Rani početak kronične kardiotoksičnosti javlja se unutar jedne godine od administracije, a kasni početak kronične kardiotoksičnosti više od jedne godine od davanja antraciklina. U kroničnim oblicima bolest je općenito progresivna.

U bolesnika koji razviju tešku simptomatsku srčanu disfunkciju povezanu s antraciklinskom kemoterapijom preporučuje se prekid antraciklinske terapije. Rijetko se može razmotriti ponovni pokušaj davanja antraciklina, uz postojeće preventivne strategije, te temeljiti nadzor uz svaki ciklus antraciklinske KT.

U bolesnika koji razviju umjerenu simptomatsku srčanu disfunkciju preporučuje se privremeni prekid antraciklinske KT, kao i u pacijenata koji razviju umjerenu ili tešku asimptomatsku srčanu disfunkciju. U bolesnika koji razviju blagu simptomatsku srčanu disfunkciju multidisciplinarni tim treba razmotriti prekid ili nastavak antraciklinske KT.

U bolesnika koji tijekom antraciklinske KT razviju simptomatsku ili umjerenu i tešku asimptomatsku srčanu disfunkciju srčano zatajenje se liječi po mjerodavnim smjernicama. U slučaju blage asimptomatske srčane disfunkcije potrebno je razmotriti liječenje ACE-inhibitorima, ARB-ovima i/ili beta-blokatorima ne prekidajući antraciklinsku KT u tijeku.

U literaturi se naglašava važnost djelotvornog učinka aerobnog vježbanja prije i tijekom antraciklinske KT koje se preporučuje i onkološkim bolesnicima sa srčanom disfunkcijom - primjerenim intenzitetom (4).

Ako se u bolesnika koji su razvili blagu do umjerenu simptomatsku srčanu disfunkciju ili umjerenu do jaku asimptomatsku srčanu disfunkciju na-

stavlja antraciklinska KT, po oporavku funkcije lijeve klijetke uz primjerenu terapiju, na raspolaganju su sljedeće onkološke strategije uz nastavak kardijalne terapije: smanjenje doze antraciklinske KT, zamjena konvencionalnih s liposomalnim antraciklinskim preparatima, te premedikacija s deksrazoksanom prije svakog sljedećeg ciklusa antraciklinske KT.

RADIOTERAPIJA

Radioterapija povećava rizik razvoja kardiovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti. Srce se smatra radiosenzitivnim organom pod rizikom tijekom radioterapije i s obzirom na to da nema „sigurne doze“ izloženost srca radijaciji treba biti što je moguće manja. Kategorizacija rizika radioterapijom-inducirane kardiovaskularne toksičnosti temeljena na srednjoj srčanoj dozi (MHD, engl. *Mean heart dose*) preferira se nad onom izraženom putem propisane doze koja ne mora točno reflektirati izloženost srca zračenju (npr. 35 Gy propisane doze za približno 70 % srca je ekvivalent cca 25 Gy srednje srčane doze, dok 35 Gy propisane doze za približno 40 % srca je ekvivalent cca 15 Gy MHD). Ipak, MHD nije metrički idealni parametar, te u pojedinim pacijenata vrlo mali dio srca može biti ozračen visokom dozom zračenja, s posljedičnim značajnim rizikom unatoč maloju MHD. Rizik mogu povećati pacijentovi dodatni rizični čimbenici, kao i sinergistički učinci drugih modaliteta onkološke terapije (primjerice antraciklinska terapija). Visoki rizik zračenja nosi >30 Gy ukupne izloženosti, odnosno >15 Gy direktne izloženosti srca (7). Alternativno korištenje protonske terapije može poštediti srce izloženosti zračenju, te posljedično smanjiti rizik kardiotoksičnosti.

TRANSPLANTACIJA HEMATOPOETSKIH MATIČNIH STANICA

Bolesnici liječeni transplantacijom matičnih stanica se smatraju populacijom visokog rizika za razvoj kardiovaskularne toksičnosti. U ranoj fazi nakon transplantacije (<100 dana) može se očekivati fibrilacija atriya, hipertenzija, hipotenzija, srčana insuficijencija, perikardijalni izljevi, te venska tromboembolija. Kasna toksičnost uključuje šećernu bolest, dislipidemiju, metabolički sin-

Tablica 1. Antraciklinske ekvivalentne doze (4)

	Dokсорubicin	Epirubicin	Daunorubicin	Mitoksantron	Idarubicin
Omjer doze KV toksičnosti*	1	0.8	0.6	10.5	5
Izoekvivalentna doza (mg/m ²)	100	125	167	9.5	20

* Omjer doze kardiovaskularne (KV) toksičnosti označava vrijednost koju treba pomnožiti s dozom pojedinog antraciklina da bi se pretvorila u izoekvivalentnu dozu dokсорubicina; npr. da bi se 125 mg/m² epirubicina pretvorilo u izoekvivalent dokсорubicina pomnoži se s 0.8 (125 mg/m² x 0.8 = 100 mg/m² dokсорubicina).

drom, hipertenziju, srčano zatajenje, bolest koronarnih arterija, poremećaje provođenja, te perikardijalni izljev. Akutna bolest presatka protiv domaćina (GVHD, engl. *Graft versus host disease*) je povezana s trombozom i upalnim oštećenjem miokarda (miokarditis, srčana insuficijencija, poremećaji provođenja, aritmije, te perikardijalni izljev), dok je kronična GVHD povezana s povećanim rizikom od hipertenzije, šećerne bolesti i dislipidemije.

Srčane aritmije potaknute onkološkom terapijom

Riječ je o važnom obliku kardiotoksičnosti koji se može razviti akutno ili kao kasna toksičnost i imati značajne implikacije na ukupni pobol i smrtnost. Aritmije mogu nastati primarno zbog terapijom potaknute modifikacije molekularnih putova kritičnih za nastupa aritmije ili sekundarno uslijed oštećenja srčanog tkiva. Antraciklini, primjerice, pogoduju nastupu supraventrikulske tahiaritmije (SVT), dok neke druge vrste kemoterapije, moguće također antraciklini, produžuju QT (QTc) interval, te posljedično povećavaju rizik od tahiaritmije tipa *torsade de pointes*. Na QT-interval treba posebno obratiti pažnju pri analizi EKG-a, s obzirom na razne druge lijekove koje ti bolesnici uzimaju, a na listi su onih lijekova koji ga produžuju (primjerice određeni antiemetici).

Arterijska hipertenzija

U onkoloških bolesnika arterijska hipertenzija može biti uzrokovana njihovom onkološkom terapijom, drugim lijekovima (npr. kortikosteroidima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima), te drugim čimbenicima, uključujući stres, bol, oštećenje bubrega, debljinu, smanjenu tjelesnu aktivnost. Neliječena hipertenzija je potvrđeni rizični čimbenik srčanog zatajenja tijekom antraciklinskog liječenja.

Nema dokaza o dugoročnoj dobrobiti preventivne ACE-inhibicije u pedijatrijskih onkoloških bolesni-

ka. AHA internističke smjernice preporučuju liječenje s ACE-inhibitorima za simptomatske pacijente s EF <50 % (4).

Pravovremenim i učinkovitim terapijskim opcijama balansira se između učinkovitosti onkološkog liječenja i srčanog oštećenja povezanog s onkološkom terapijom. Ponekad su teške odluke vezane za odnos rizika i dobrobiti učinkovitog onkološkog liječenja s jedne strane i ozbiljne kardiovaskularne toksičnosti povezane s onkološkim liječenjem s druge strane.

PREVENCIJA

Primarna prevencija obuhvaća opsežnu procjenu rizičnih čimbenika za komorbiditete, edukaciju i savjetovanje, primjerice o zdravoj prehrani, održanju primjerene tjelesne mase, profilu GUK-a, lipida; fizičkoj i nutritivnoj rehabilitaciji. U slučaju razvijene kardiotoksičnosti i važnosti nastavka kemoterapije, u obzir dolazi preporuka o alternativnim antraciklinskim formulacijama, kao što su liposomalni pripravci. Manji kardiotoksični učinak liposomalnih formulacija se pripisuje veličini kemijskih komponenti koja ograničava difuziju kroz endotel miokardijalne mikrovaskulature. Dodatno, antraciklini primijenjeni putem spore infuzije umjesto bolusa manje se akumuliraju u miokardu.

KARDIOPROTEKTIVNA TERAPIJA

Za sada je deksrazoksan jedini kardioprotektivni preparat koji se koristi u pedijatrijskoj onkologiji.

Deksrazoksan je kelatni pripravak koji smanjuje stvaranje željezom-induciranih slobodnih radikala i potiče razgradnju topoizomerase 2β, na taj način reducirajući antraciklinsko oštećenje miokarda i endotela. Često je dio protokola liječenja za one bolesnike kod kojih se očekuje primjena kumulativne doze antraciklinskog ekvivalenta dokсорubicina ≥250 mg/m², prag koji, dokazano u brojnim

studijama, povezan s najvećim rizikom od posljedice kardiotoksičnosti (8, 9). U Tablici 1. su prikazane ekvivalentne doze pojedinih antraciklina uporabom doksorubicina kao reference. Značajna je kumulativna antraciklinska doza i doza od ≥ 250 mg/m² doksorubicina ili ekvivalenta koja značajno povećava rizik kardiotoksičnosti.

Literatura ne preporučuje njegovu primjenu kod pacijenata s niskim rizikom za razvoj kardiomiopatije, kao i u onih koji primaju liposomalne antracikline. Jedinstveni je stav da ga treba dati pacijentima koji primaju kumulativnu dozu ≥ 250 mg/m² ekvivalenta doksorubicina zbog visokog rizika za razvoj kardiomiopatije. Ipak ne treba se olako davati zbog mogućeg smanjenja učinka antraciklinske terapije, te rizika od sekundarnih tumora. U pedijatrijskoj se populaciji zagovara njegova primjena ukoliko je kumulativna doza antraciklina >150 mg/m² ili se bilo koja doza antraciklina kombinira s radioterapijom. Dugoročno praćenje upućuje na zaključak da nema značajno povećanog rizika kardiotoksičnosti za antraciklinske doze <100 mg/m². U kliničkoj praksi infuzija deksrazoksana (omjer doze deksrazoksana/doksorubicin je 10/1, npr. 500 mg/m² deksrazoksana za 50 mg/m² doksorubicina) daje se barem 30 minuta prije svakog antraciklinskog ciklusa.

Toro i sur. su predložili praktične smjernice za uporabu deksrazoksana, ovisno o kumulativnoj antraciklinskoj dozi (0-100 mg/m²; 100-250 mg/m²; ≥ 250 mg/m²), dobi djeteta većoj ili manjoj od 5 godina te dodatnom zračenju područja srca (više ili manje od 15 Gy) (5).

KARDIOVASKULARNA EVALUACIJA TIJEKOM PRVE GODINE NAKON KARDIOTOKSIČNE ONKOLOŠKE TERAPIJE

U visokorizične pacijente nakon dovršenja svoje kardiotoksične onkološke terapije ubrajaju se oni s odgovarajućom kliničkom slikom, oni s već tijekom onkološkog liječenja manifestiranom kardiotoksičnošću, oni s povišenim srčanim biomarkerima i/ili odstupajućim slikovnim kardiovaskularnim nalazima tijekom praćenja. Srčani serumski biomarkeri (troponin, NT-proBNP) imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost za buduće kardiovaskularne događaje. U prospektivnoj studiji 2625

odraslih onkoloških pacijenata kojima je mjerena LVEF nakon antraciklinske KT, ukupna incidencija srčane disfunkcije povezane s KT bila je 9 - 98 % slučajeva. Svi slučajevi su otkriveni unutar 12 mjeseci od KT, a medijan od KT do detekcije je bio 3,5 mjeseca (7). Klinički učinak na terapiju ACE-inhibitorima bio je slabiji ako je proteklo više vremena od završetka KT do detekcije srčane disfunkcije. Potpuni oporavak LVEF izostao je u pacijenata kod kojih je terapija započeta s odgodom od više od 6 mjeseci (8).

Preporučuje se edukacija onkoloških pacijenata glede njihovog povećanog kardiovaskularnog rizika te posljedično oko zdravog stila življenja.

DUGOROČNO PRAĆENJE I KRONIČNE KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE ODRASLIH KOJI SU IMALI ONKOLOŠKU BOLEST U DJETINJSTVU I ADOLESCENCIJI

Tijekom zadnjih desetljeća je značajno poraslo preživljenje djece i adolescenata s onkološkom bolešću, te su u fokusu interesa dugoročne posljedice na zdravlje u rastućoj populaciji preživjelih od onkološke bolesti u djetinjstvu i adolescenciji. Spoznaja o naknadno razvijenim zdravstvenim komplikacijama u preživjelih od malignoma u djetinjstvu nametnula je potrebu periodičnog zdravstvenog nadzora. Među najpoznatijima su kasne kardiovaskularne toksičnosti koje su postale vodeći uzrok smrti neznan za malignom. Kardiovaskularna toksičnost povezana s onkološkim liječenjem kao posljedica primjerice antraciklinske KT i/ili radioterapije u predjelu prsišta može se manifestirati kao srčana disfunkcija - sistolička disfunkcija lijeve klijetke, ali i kao valvularna srčana bolest, bolest koronarnih arterija, aritmija, autonomna disfunkcija, perikardijalna bolesti i preuranjena kardiovaskularna smrtnost, ovisno o vrsti kardiotoksične terapije. Praćenje se preporučuje na temelju stratifikacije rizika uslijed ukupne kumulativne doze antraciklinske KT i doze zračenja. Progresivna kardiovaskularna toksičnost povezana sa zračenjem tipično se razvija 5-10 godina nakon početnog liječenja i može uzrokovati koronarnu bolest srca i srčano zatajenje do 6x češće nego u općoj populaciji (10-13).

Valvularna srčana bolest se može pojaviti bilo kada nakon onkološkog liječenja, a tipično se javlja nakon 10 i više godina. Glavni rizični čimbenik za nju je zračenje prsišta koje može uzrokovati stenozu, regurgitaciju ili oboje.

Sadašnje smjernice preporučuju probir na metabolički sindrom (MS) kao dio probira na kasne učinke onkološkog liječenja.

ZAKLJUČAK

U proteklih 20-ak godina preživljenje bolesnika s malignim bolestima poboljšano je napredovanjem kemoterapijskih protokola, uvođenjem ciljanog biološkog liječenja, imunoterapije, poboljšanjem kirurgije, radioterapije kao i novih metoda interventne radiologije. Agresivniji protokoli liječenja, međutim, često uzrokuju oštećenja drugih organa, uključujući i kardiovaskularni sustav, tako da incidencija kardiovaskularne toksičnosti kontinuirano raste. Kardiovaskularne komplikacije razvijene tijekom i nakon onkološkog liječenja značajan su izazov koji ugrožava dugoročno zdravlje ove rastuće kohorte pacijenata. Rizik od kardiovaskularne toksičnosti je dinamična varijabla. Svim onkološkim bolesnicima za koje se planira potencijalna kardiotoksična terapija preporučuje se bazična procjena kardiovaskularnog rizika - prije početka predviđene terapije. Time se omogućava onkološkom timu izbor primjerene onkološke terapije, te individualizirano planiranje kardiovaskularnog praćenja.

Onkološki bolesnici s povećanim rizikom zahtijevaju multidisciplinarni pristup i redovito kardiološko praćenje kako bi se na vrijeme prepoznali i adekvatno liječili kardiovaskularni neželjeni učinci. Na taj se način postiže poboljšanje kliničkih ishoda i kvalitete života, a ako je moguć i optimalni nastavak specifičnog onkološkog liječenja.

LITERATURA

- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *N Engl J Med*. 2006;355:1572-82.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2328-38.
- Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac

monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. *Pediatrics*. 1992;89:942-9.

- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 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). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-61.
- Toro C, Felmingham B, Jessop S, Celermajer DS, Kotecha RS, Govender D, et al. Cardio-oncology recommendations for pediatric oncology patients: an Australian and New Zealand Delphi consensus. *JACC Adv*. 2022;1:100155.
- Mertens L, Singh G, Armenian S, Chen MH, Dorfman AL, Garg R, et al. Multimodality imaging for cardiac surveillance of cancer treatment in children: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36:1227-53.
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76:656-65.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
- Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(1):31-8.
- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al.; International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. 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(3):e123-36.
- van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1429-37.
- Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, et al. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):922-34.

Adresa za dopisivanje:

prim. mr. sc. **Maja Batinica**, dr. med., spec. pedijatrije, subspecijalist pedijatrijske kardiologije
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju
Klaićeva 16, Zagreb
e-mail: mbatini2@gmail.com

S U M M A R Y

Pediatric cardio-oncology - review of current state

Maja Batinica

Improved diagnostics and treatment methods have resulted in significant improvements in the survival of children with malignant diseases, and the proportion of adults who were oncological patients in childhood is increasing. At the same time, improved survival is accompanied by an increased rate of associated long-term therapy complications. These conditions include secondary tumors, endocrine disorders, cardiopulmonary dysfunction, renal dysfunction, and neuro-sensory damage. Heart complications are a leading cause of death for childhood cancer survivors, second only to cancer relapse.

Various chemotherapeutic agents are associated with various cardiovascular complications. A strong dose-dependent association is known between anthracycline chemotherapy and the risk of heart failure, and the risk is higher with additional exposure to chest radiation. The spectrum of cardiovascular toxicity associated with oncological treatment includes: asymptomatic and symptomatic cardiac dysfunction (heart failure), myocarditis, asymptomatic and symptomatic vascular toxicity, arterial hypertension, and cardiac arrhythmias. In the pediatric population, there is a lack of guidelines aimed at prevention and treatment modalities, which results in substantial practice variability.

For imaging surveillance, echocardiography remains the mainstay because of its safety profile and widespread availability. Subclinical cardiotoxicity may be detected using laboratory biomarkers such as cardiac troponin and brain natriuretic peptide.

The rapidly growing field of pediatric cardio-oncology should shift to a more proactive approach. Collaboration between pediatric cardiologists, oncologists, and other specialists is crucial for better understanding, treatment, and, if possible, prevention of cardiac diseases in pediatric oncology patients.

Key words: ANTHRACYCLINES; CARDIOTOXICITY; PEDIATRICS; CARDIOLOGY-ONCOLOGY; RISK ASSESSMENT; ECHOCARDIOGRAPHY