

Srčana slabost i maligne bolesti

Jadranka Dejanović, Vanja Drljević Todić

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Sažetak

Poslednjih godina kardiovaskularne bolesti (KVB) i rak su vodeći uzroci smrti. Maligne bolesti i srčana slabost dve su najčešće bolesti u starijoj populaciji i odgovorne su za većinu smrtnih slučajeva. Primećen je i veći opšti mortalitet u pacijenata sa udruženim malignitetom i srčanom slabošću što može delimično proizaći iz činjenice da se ne može provesti optimalno lečenje nijednog navedenog oboljenja. Ova dva stanja dele brojne faktore rizika, poput gojaznosti, hipertenzije, pušenja i hiper-glikemije, ali i patofiziološke mehanizme, koji su smatrani karakterističnim samo za srčanu insuficijenciju, što pobuđuje sumnju na to da samo njeno prisustvo može biti faktor rizika za razvoj raka. Pokazano je da bolesnici sa srčanom slabošću imaju veću učestalost malignih bolesti u odnosu na opštu populaciju. S druge strane, bolesnici s malignitetom imaju veći rizik od KV smrti i lošiju prognozu u odnosu na opštu populaciju. Zbog ovoga je važno praćenje bolesnika sa srčanom slabošću, rana dijagnostika maligniteta, adekvatno lečenje oba komorbiditeta i dugotrajno posmatranje, od strane i kardiologa i onkologa.

Ključne reči srčana slabost, maligna bolest, anti-kancerska terapija

Uvod

S razvojem novih moćnih antineoplastičnih agenasa poboljšava se preživljavanje onkoloških pacijenata, čime raste sklonost razvoju KVB, najčešće nastanku srčane slabosti². Ovo može biti povezano sa kardiovaskularnom toksičnošću antineoplastičnih agenasa i zračenjem grudnog koša, ali i sa grupisanjem kardiovaskularnih faktora rizika kod dugotrajno preživelih od raka, i moguće, sa zajedničkim mehanizmom koji podstiče i malignitet i razvoj KVB^{2,6,8,9}. Poslednjih godina došlo se, na osnovu kliničkih podataka, i do drugog gledišta, do stavljanja težišta na češću pojavu maligniteta u bolesnika sa već prisutnom KVB (8). Novi podaci jasno ukazuju na to da identični faktori kardiovaskularnog rizika mogu dovesti do nastanka KVB, ali mogu izazvati i rak, ili čak obe bolesti kod istog pojedinca.

Maligne bolesti i srčana slabost

Najveći rizik za KV morbiditet i mortalitet imaju bolesnici kojima je dijagnostikovana rak dojke, prostate ili bešike (5). Od trenutka postavljanja dijagnoze maligniteta, kod bolesnika sa dugotrajnim preživljavanjem, postoji povećan rizik od umiranja od KVB, uključujući i srčanu slabost, u poređenju sa opštom populacijom u SAD, a rizik je je najviši prve godine nakon dijagnoze raka. Karcinomi s boljom prognozom preživljavanja (rizik mortaliteta < 30%) imaju preko 20% veći rizik od kardiovaskularne smrti. Kod karcinoma s lošijom prognozom, ali i dalje povećanim rizikom od KV smrti, pacijenti mogu imati koristi od kliničke intervencije kardiologa u trenutku postavljanja dijagnoze. Takođe, pretpostavlja se da maligna bolest pogoršava KV oboljenje, moguće aktiviranjem sistemskog proinfla-

matornog stanja, potvrđeno rastom kardijalnih i inflamatornih biomarkera s napredovanjem stadijuma maligne bolesti^{6,8}. Osobe koje su preživele rak dojke imaju 3 puta veću verovatnoću da će razviti srčanu slabost u roku od 5 godina od dijagnoze raka, a 7/100 će je razviti u periodu od 8,5 godina, uz lošiju prognozu u poređenju sa srčanom insuficijencijom druge etiologije¹⁰. Dokazano je da antraciklini i trastuzumab poboljšavaju preživljavanje, ali se smatraju i glavnim uzročnim faktorima nastanka srčane slabosti kod preživelih od raka dojke^{6,7}. Retrospektivna kohortna studija nemačkih autora na preko 100.000 bolesnika je poredila učestalost raka kod pacijenata sa primarnom dijagnozom srčane slabosti i odgovarajućom kohortom bez srčane insuficijencije, u periodu od 8 godina⁴. Zanimljivo je da je kod 25,7% pacijenata sa srčanom slabošću, ali samo kod 16,2% pacijenata bez ovog komorbiditeta, dijagnostikovana maligna bolest ($P < 0.001$). Na osnovu podataka Danskih nacionalnih registara, godišnja stopa incidence maligniteta na 10 000 pacijenata sa srčanom slabošću je bila 188,9 [95% interval pouzdanosti (CI) 177,2–200,6] a u opštoj populaciji 63,0 (95% CI 63,0–63,4), nezavisno od životne dobi. Pacijenti sa srčanom slabošću imaju povećan rizik od raka, dugotrajno posmatrano, ne samo u prvoj godini od postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije, a prognoza preživljavanja im je lošija u poređenju s pacijentima bez srčane slabosti. Oni imaju i veću opštu smrtnost u poređenju sa pacijentima obolelim od raka iz opšte populacije¹¹. Obradom podataka Nacionalnog centra za rak Japana, učestalost raka kod pacijenata sa srčanom slabošću bila je približno četiri puta veća od one kod kontrolnih pacijenata što sugeriše da postoji jaka korelacija između patofiziologije srčane slabosti i raka⁹.

Glavni faktori rizika za KV bolesti, kao što su starija životna dob, povišen krvni pritisak pušenje cigareta, gojaznost i genetika, nedvosmisleno su povezani i sa razvojem mnogih čestih maligniteta^{6,8,12}. Osim toga (delimično kao odgovor na zajedničke faktore rizika), postoji nekoliko patofizioloških puteva koje dele srčana slabost i maligne bolesti^{2,3}. Primeri su povećan oksidativni stres, aktivirani neuro-hormonski sistemi i oštećen imunološki sistem. Nekoliko studija je pružilo dokaze da je progresija srčane slabosti ili raka povezana sa pojačanom inflamacijom tkiva¹³. Preklapanje faktora rizika, specifične promene u obolelom tkivu, posebno u vezivnom tkivu, vaskulaturi i imunološkim ćelijama, mogu doprineti razvoju obeju bolesti i imati efekte koji daleko nadmašuju lokalno oštećenje. Eksperimentalno je pokazano da faktori koji se luče u srčanoj slabosti stimulišu rast tumora oslobođanjem pro-onkogenih faktora u cirkulaciju¹⁴. U CHART-2 studiji, pacijenti sa srčanom insuficijencijom imali su značajno veći mortalitet od raka, ali samo u korelaciji sa vrednostima C-reaktivnog proteina (CRP) $\geq 2,0$ mg/L ($P = 0,008$). Trend povećane smrtnosti se pratio do godinu dana ukoliko su se održavale navedene vrednosti CRP-a, odnosno, pad vrednosti CRP ispod 2,0mg/L tokom posmatranog perioda nije korelirao sa smrtnošću bolesnika. Ovi rezultati pružaju dokaze da je srčana slabost povezana s povećanom smrću od raka, posebno u uslovima perzistentne infamacije. Ali, u ovoj studiji, infamacija nije bila u korelaciji s povećanim mortalitetom od kancera u odsustvu srčane slabosti¹².

Hronična i progresivna hiperaktivacija simpatičkog nervnog sistema (SNS), sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i natriuretskog peptidnog sistema obeležja su srčane slabosti, ali se pretpostavlja da aktiviranje neurohumoralnih faktora, može povećati rizik od nastanka raka (9). Pokazano je da angiotenzin II može pogodovati progresiji maligniteta promovišući angiogenezu indukcijom proizvodnje interleukin-6 (IL-6) i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) u tumorskim ćelijama strome. Dakle, inhibitori angiotenzina bi mogli biti potencijalni lekovi za metastatski karcinom bubrežnih ćelija^{1,15}. Zanimljivo je da, osim što igraju značajnu ulogu u funkciji srca, i $\beta 1$ i $\beta 2$ adrenergički receptori se nalaze u ćelijama svih tipova karcinoma i posreduju u proliferaciji raka, pa bi i β - blokatori mogli biti potencijalni adjuvanti za lečenje raka¹⁶. Novi podaci iz studija na životinjama ukazuju na to da se proizvodnja određenih proteina može povećati u disfunkciji leve komore i srčanoj slabosti, što podstiče lučenje faktora rasta tumora. Serpin A3 i A1, fibronektin, ceruloplazmin i paraoksonaza 1 identifikovani su kao takvi proteini. Serpin A3 je direktno indukovao rast HT- 29 ćelija raka debelog creva kod ljudi. Autori iste studije su pokazali prediktorni značaj povišenih vrednosti srčanih i bio markera upale za nastanak maligne bolesti kod, naizgled, zdravih ljudi⁴.

Podaci ovih i drugih eksperimentalnih studija podržavaju hipotezu da je srčana slabost onkogeno (prekancero- geno) stanje³ i u tom kontekstu, infamacija i oksidativni stres mogu biti glavni elementi patološkog miljea koji je genetski predisponiran, podstaknut uobičajenim fakto-

rima rizika zajedničkim za srčanu slabost i malignitet^{2,13}. U kliničkoj praksi je izazov lečiti bolesnike sa srčanom insuficijencijom i malignitetom, bez obzira na vreme dijagnostikovanja bolesti, posebno što je moguće preklapanje simptoma i pogoršanje ionako lošeg preživljavanja svake bolesti pojedinačno, kao što je izazov i izbor najbolje kombinacije tretmana za srčanu slabost i kancer³. Novonastali rak može narušiti krhku homeostazu pacijenata sa srčanom slabošću, može povećati rizik od razvoja kardiotoksičnosti usled antineoplastičnih tretmana, izazivajući neuro-humoralne promene i pogoršavajući endotelnu disfunkciju, s krajnjim efektom pogoršavanja prognoze ove podskupine pacijenata^{1,17}.

Literatura

1. Hamo CE, Bloom MW. Cancer and heart failure: Understanding the intersection. *Cardiac Fail Rev* 2017; 3(1):66–70.
2. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking heart failure to cancer: Background, evidence and research perspectives. *Circulation* 2018;138:735–742.
3. Cuomo A, Pirozzi F, Attanasio U, et al. Cancer risk in the heart failure population: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Curr Oncol Rep* 2021; 23:7.
4. Roderburg C, Loosen SH, Jahn JK, et al. Heart failure is associated with an increased incidence of cancer diagnoses *ESC Heart Fail* 2021; DOI: 10.1002/ehf2.13421
5. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;40:3889–3897.
6. Zamorano JL, et al. 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;37:2768–2801.
7. Lyon AR, Habibian M, Evertz R, et al. Diagnosis and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients. *E-Journal-of-Cardiology-Practice* 2019;16:40.
8. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* 2019;115: 844-853.
9. Sakamoto M, Hasegawa T, Asakura M, et al. Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer? *Hypertens Res* 2017;40:831-836.
10. Mavrogen S, Sfendouraki E, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardio-oncology, the myth of Sisyphus, and cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Heart Fail Rev* 2019; 24:977–987.
11. Banke A, Schou M, Videbæk L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:260–266.
12. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K, et al. Increased risk of cancer death in patients with chronic heart failure with a special reference to inflammation-A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol* 2019; 290:106–112.
13. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–867.
14. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJJ, et al. Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. *Circulation* 2018;138:678–691.
15. McDermott DF, Cheng S-C, Signoretti S, et al. The high-dose aldesleukin 'select' trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:561–568.
16. Coelho M, Soares-Silva C, Brandão D, et al. β -Adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143:275–291.
17. Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20:879–887.

Abstract

Heart failure and malignancies

Jadranka Dejanovic, Vanja Drljević Todic

Institute for cardiovascular diseases Vojvodina, Sremska Kamenica, Medical Faculty, University of Novi Sad

In recent years, cardiovascular diseases (CVD) and cancer have been the leading causes of death. Malignant diseases and heart failure are the two most common diseases in the elderly population and are responsible for most deaths. Higher general mortality has also been observed in patients with associated malignancy and heart failure, which may be partly due to the fact that optimal treatment of none of these diseases can be performed. These two conditions share a number of risk factors, such as obesity, hypertension, smoking and hyperglycaemia, but also pathophysiological mechanisms, which were considered characteristic for heart failure only, which raises the suspicion that its presence alone may be a risk factor for cancer development. It has been shown that patients with heart failure have a higher incidence of malignancies compared to the general population. On the other hand, patients with malignancy have a higher risk of CV death and a worse prognosis compared to the general population. Because of this, it is important to monitor patients with heart failure, to make early diagnosis of malignancy, adequate treatment of both comorbidities and long-term observation by cardiologists and oncologists together.

Key words: heart failure, malignant disease, anti-cancer therapy