

KV riziko a maligní onemocnění

Renata Cífková

*Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTN
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
Praha*



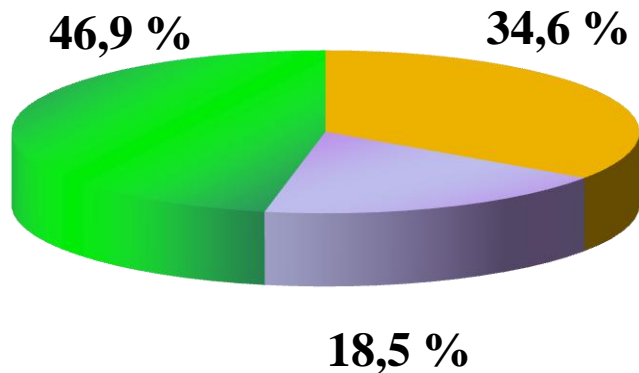
VÝROČNÍ SJEZD
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI



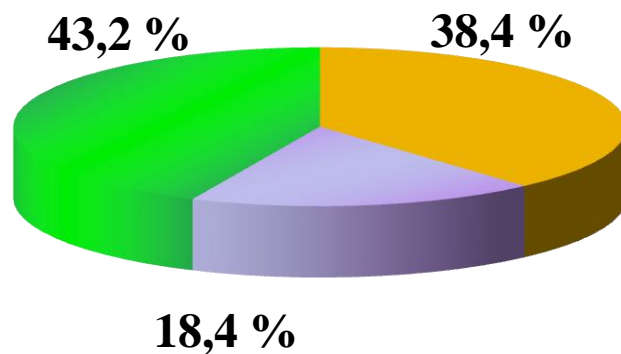
Standardizovaná úmrtnost podle příčin

Česká republika, 2021

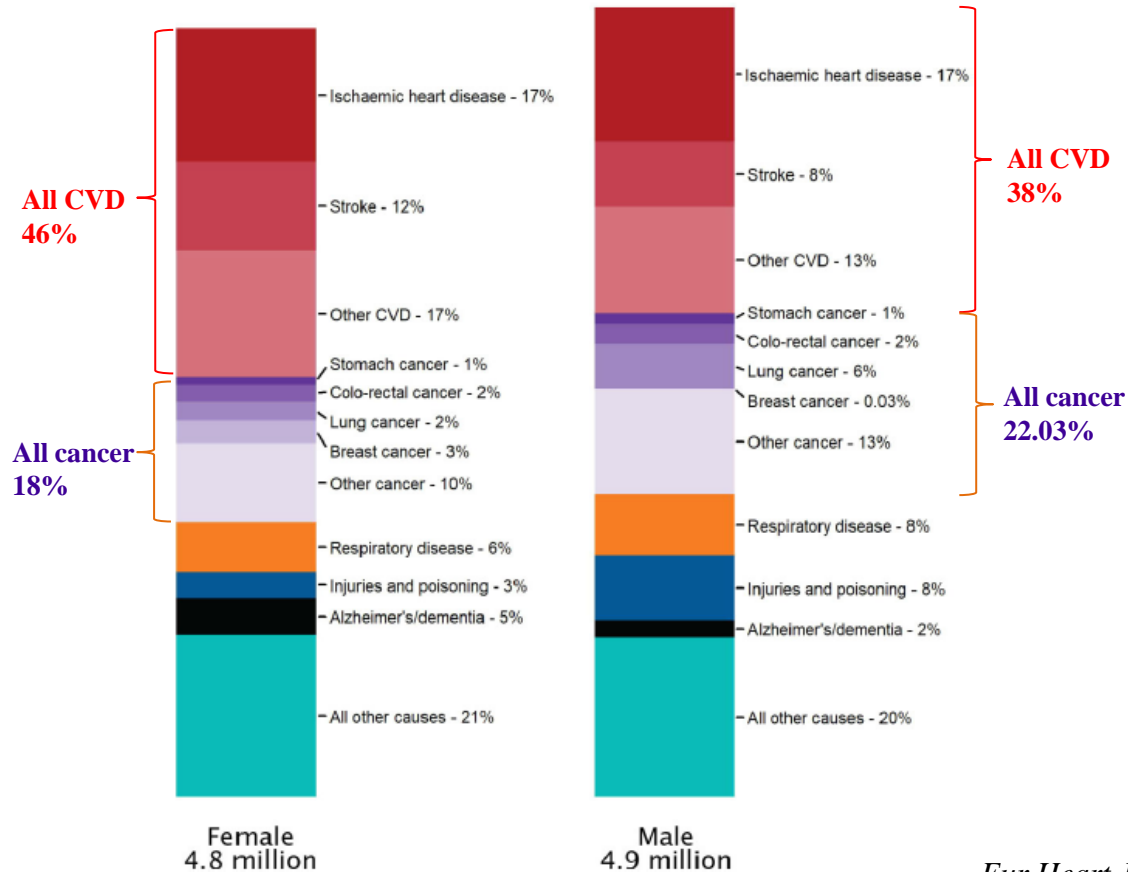
Muži



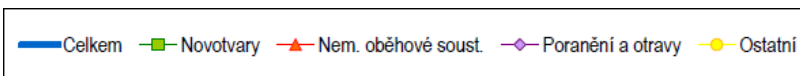
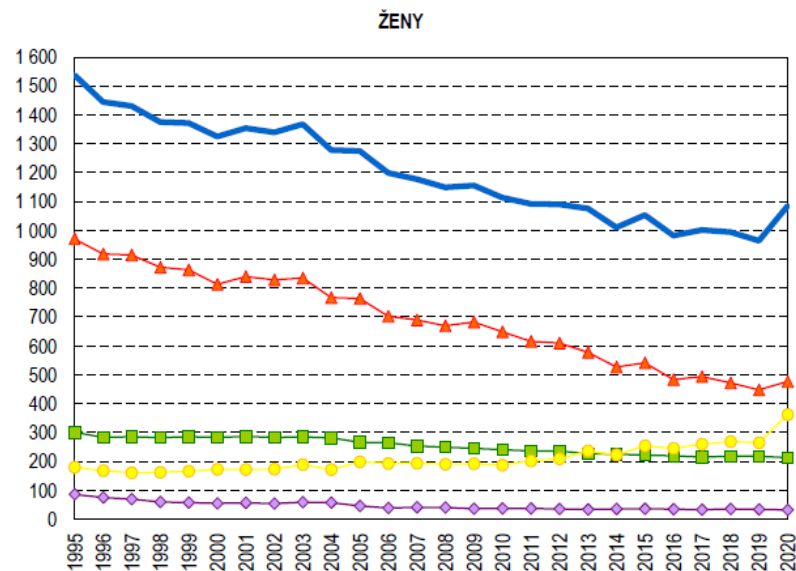
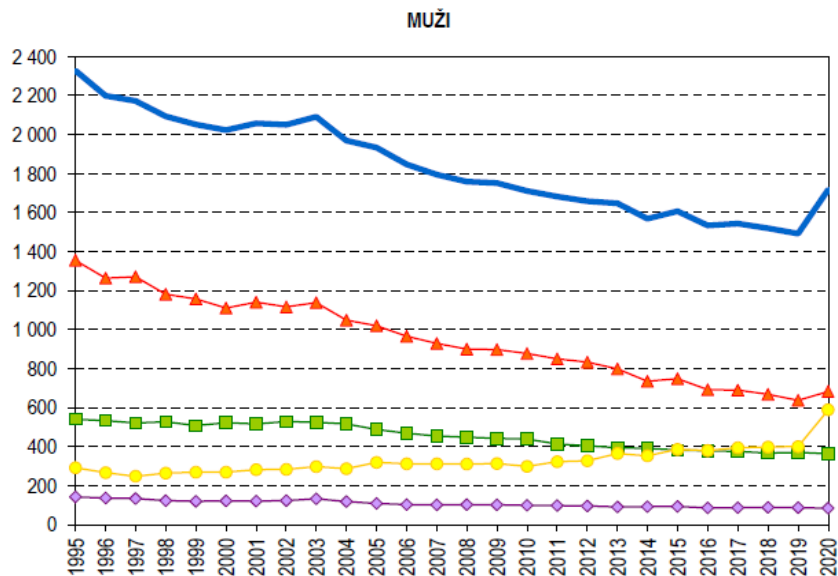
Ženy



Příčiny úmrtí, členské země ESC



Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti (na 100 000 osob)

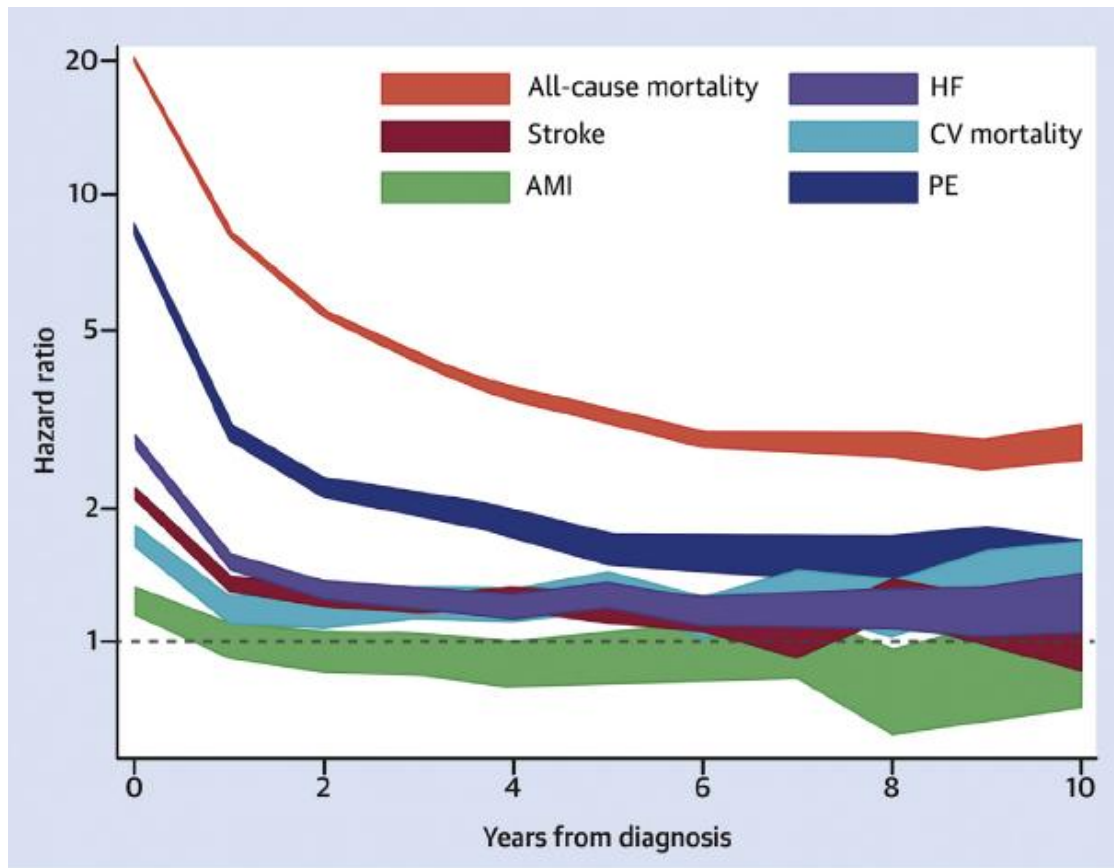


Lepší prognóza KVO i maligních onemocnění

- V důsledku zlepšené prognózy KVO se řada pacientů „dožije své rakoviny“
- Pacienti s maligním onemocněním onemocní manifestním KVO

KV riziko v závislosti na čase od diagnózy ca

Retrospektivní populační studie, Alberta, Kanada



*JACC
Cardiooncology
2022;4:85-94*

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

Authors/Task Force Members: Frank L.J. Visseren* (Chairperson) (Netherlands), François Mach* (Chairperson) (Switzerland), Yvo M. Smulders[†] (Task Force Coordinator) (Netherlands), David Carballo[†] (Task Force Coordinator) (Switzerland), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Maria Bäck (Sweden), Athanase Benetos⁸ (France), Alessandro Biffi^{7,10} (Italy), José-Manuel Boavida⁹ (Portugal), Davide Capodanno (Italy), Bernard Cosyns (Belgium), Carolyn Crawford (Northern Ireland), Constantinos H. Davos (Greece), Ileana Desormais (France), Emanuele Di Angelantonio (United Kingdom), Oscar H. Franco (Switzerland), Sigrun Halvorsen (Norway), F. D. Richard Hobbs¹³ (United Kingdom), Monika Hollander (Netherlands), Ewa A. Jankowska (Poland), Matthias Michal¹¹ (Germany), Simona Sacco⁶ (Italy), Naveed Sattar (United Kingdom), Lale Tokgozogl² (Turkey), Serena Tonstad (Norway), Konstantinos P. Tsioufis⁵ (Greece), Ineke van Dis³ (Netherlands), Isabelle C. van Gelder (Netherlands), Christoph Wanner⁴ (Germany), Bryan Williams (United Kingdom), ESC Scientific Document Group

111 stran
837 citací

SCORE2 & SCORE2-OP
10-year risk of (fatal and non-fatal) CV events in populations at high CVD risk



Women

Men

Non-smoking

Smoking

Non-smoking

Smoking

Non-HDL cholesterol

Systolic blood pressure (mmHg)

SCORE2-OP

3.0-3.9
4.0-4.9
5.0-5.9
6.0-6.9
150 200 250

3.0-3.9
4.0-4.9
5.0-5.9
6.0-6.9
150 200 250

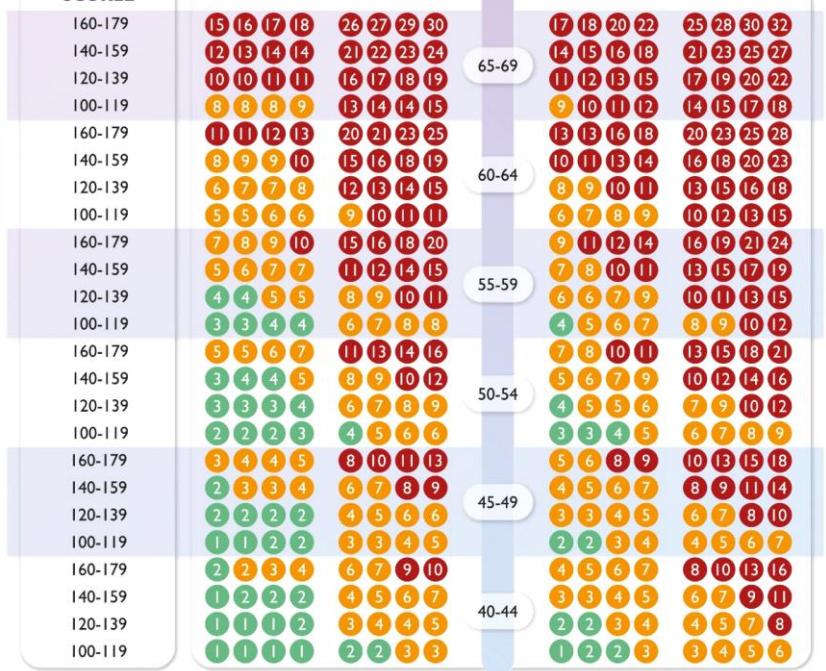
mmol/L

mg/dL

3.0-3.9
4.0-4.9
5.0-5.9
6.0-6.9
150 200 250

3.0-3.9
4.0-4.9
5.0-5.9
6.0-6.9
150 200 250

SCORE2

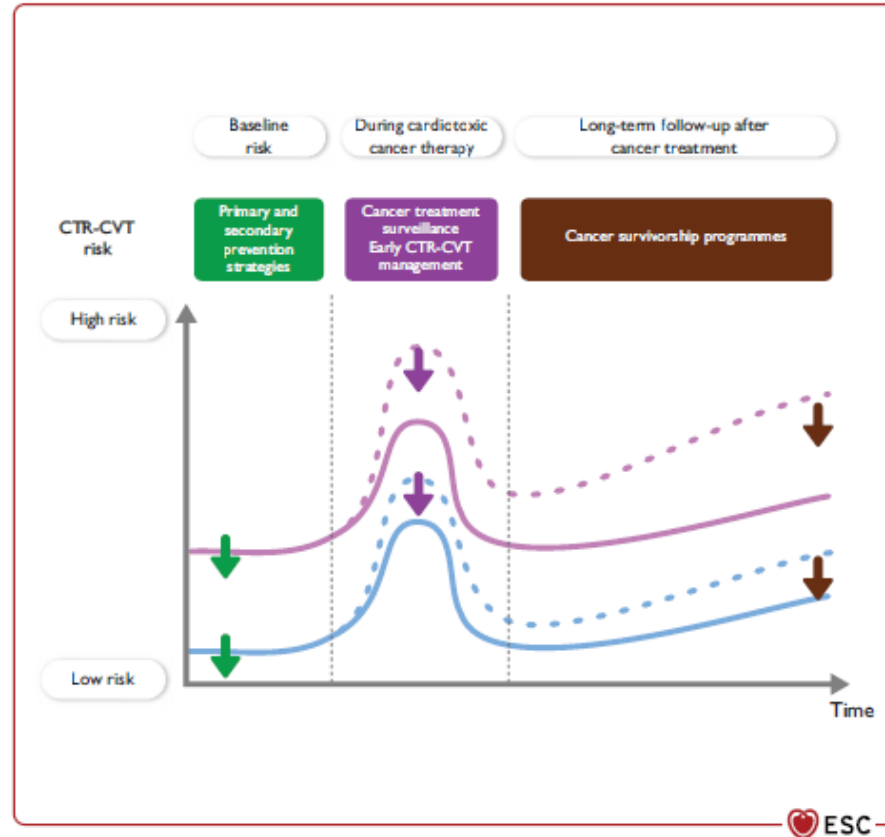


Potenciální modifikátory rizika

Klinické stavy ovlivňující KV riziko

- CKD
- fibrilace síní
- **maligní onemocnění**
- CHOPN
- zánětlivá onemocnění
- infekce (HIV, chřipka, periodontitida)
- migréna
- poruchy spánku a OSA
- duševní poruchy
- NAFLD
- pohlavně specifické klinické situace (hypertenze v těhotenství, gestační DM, polycystická ovaria, erektilní dysfunkce)

Dynamika KV toxicity



Kardiovaskulární toxicita

Cardiac Dysfunction/HF

Cardiac dysfunction or structural injury associated with cancer therapy, which can remain asymptomatic, or present as clinical HF, each defined ranging from mild to severe degree

(Table 1, Figure 2)

Myocarditis

Toxicity or immune-mediated inflammation of the myocardium, associated with various cancer therapies, especially immune checkpoint inhibitors, defined by major and minor diagnostic criteria

(Table 2)

Arrhythmias/ QT Prolongation

A QT interval >500 ms, measured by the Fridericia formula, is defined as prolonged. Supraventricular and ventricular arrhythmias are defined as per standard practice

(Table 5, Figure 3)

Definition of Key Cardiovascular Toxicities

Hypertension

Elevation in systolic and/or diastolic blood pressure after initiation of cancer therapy without any other contributing changes.

130/80 mmHg and 140/90 mmHg are defined as diagnostic and therapeutic thresholds according to co-morbidities

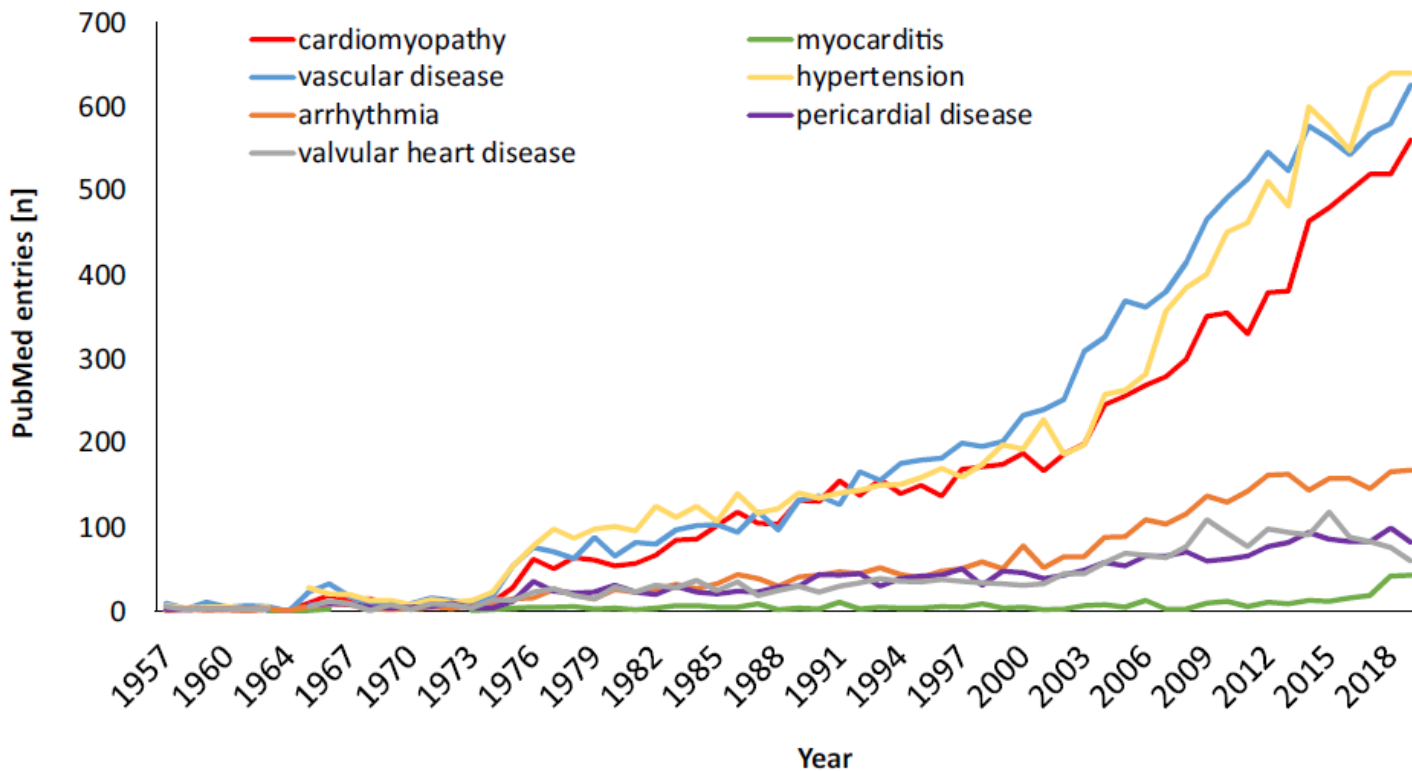
(Table 4)

Vascular Toxicity

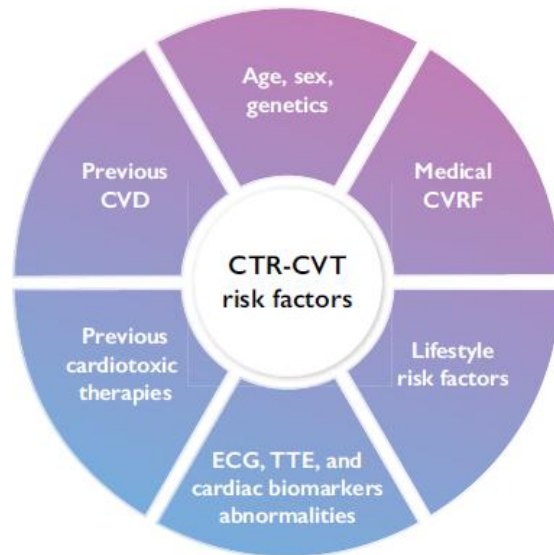
Induction or aggravation of vascular disease caused by cancer therapy; vascular toxicity may be transient or sustained, symptomatic or asymptomatic, defined by standard criteria

(Table 3)

Kardiovaskulární toxicita - PubMed



Baseline CV toxicity risk assessment checklist



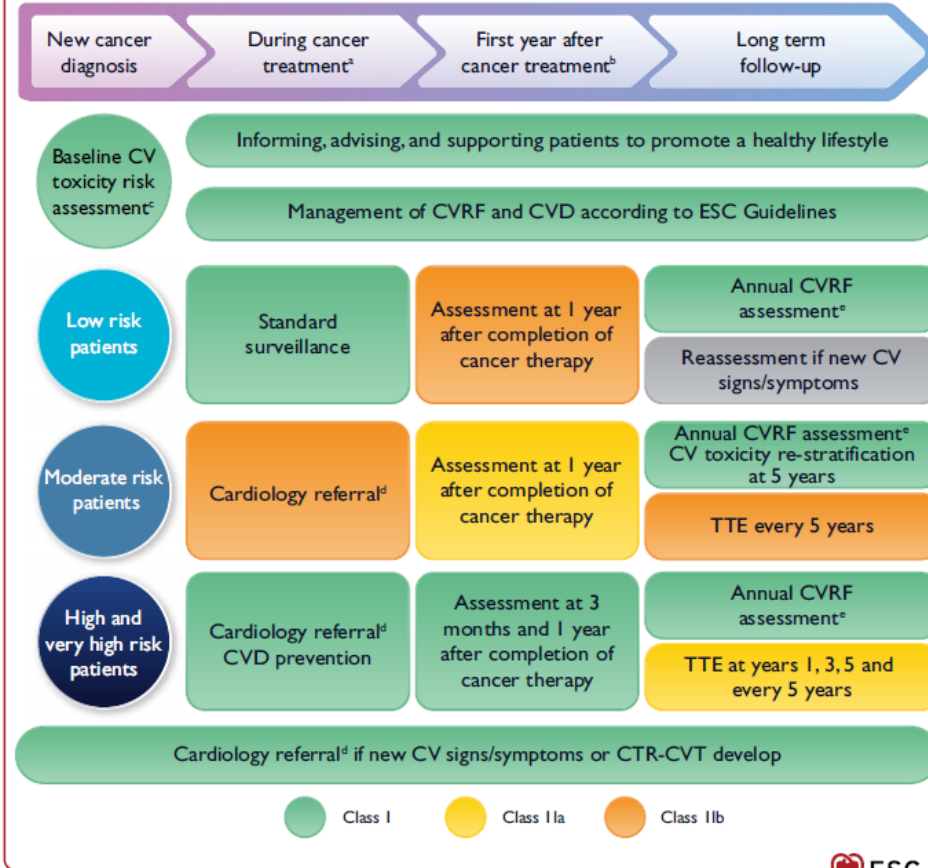
Clinical assessment

- Cancer treatment history
- CV history
- CVRF
- Physical examination
- Vital signs measurement^a

Complementary tests

- BNP or NT-proBNP^b
- cTn^b
- ECG
- Fasting plasma glucose / HbA1c
- Kidney function / eGFR
- Lipid profile
- TTE^c

Cardio-Oncology Care Pathways



**Možný protektivní účinek statinů
před kardiotoxickým působením
onkologické léčby**

STOP - CA

300 pacientů s lymfomem; antracyklin (střední dávka 300 mg/m²)



Primary end-point
9 %

Primary end-point
22 %

Primární sledovaný parametr: ↓ EF ≥ 10 % (< 55 %)

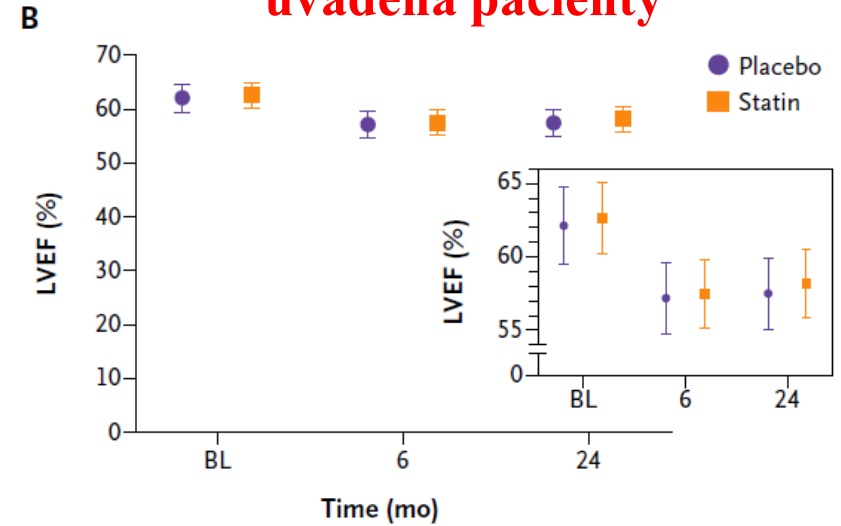
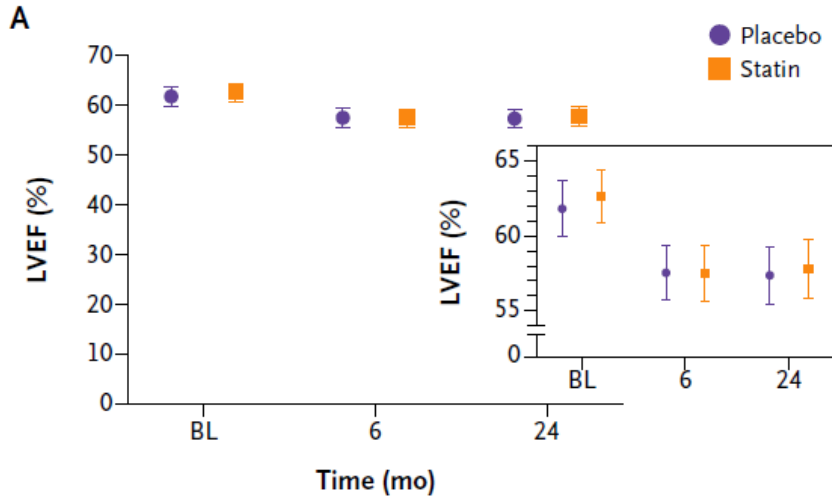
ORIGINAL ARTICLE

Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment

W. Gregory Hundley, M.D.,¹ Ralph D'Agostino, Jr., Ph.D.,² Teresa Crotts, B.S.,³ Karen Craver, M.T.,⁴ Mary Helen Hackney, M.D.,⁵ Jennifer H. Jordan, Ph.D.,^{1,6} Bonnie Ky, M.D.,⁷ Lynne I. Wagner, Ph.D.,⁴ David M. Herrington, M.D., M.H.S.,³ Joseph Yeboah, M.D.,³ Kerryn W. Reding, R.N., Ph.D.,⁸ Amy C. Ladd, Ph.D.,¹ Stephen R. Rapp, Ph.D.,⁹ Sandra Russo, M.D., Ph.D.,¹⁰ Nathaniel O'Connell, Ph.D.,² Kathryn E. Weaver, Ph.D.,⁴ Emily V. Dressler, Ph.D.,² Yaorong Ge, Ph.D.,¹¹ Susan A. Melin, M.D.,¹² Vinay Gudena, M.D., M.P.H.,¹³ and Glenn J. Lesser, M.D.¹²

- 24-měs. dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie
- Atorvastatin 40 mg vs placebo
- 279 pacientů s lymfomem a ca prsu; 92 % ženy, prům. věk 49 ± 12 let

90% compliance ke statinům uváděná pacienty



Effect of Statin Therapy on the Risk for Incident Heart Failure in Patients With Breast Cancer Receiving Anthracycline Chemotherapy

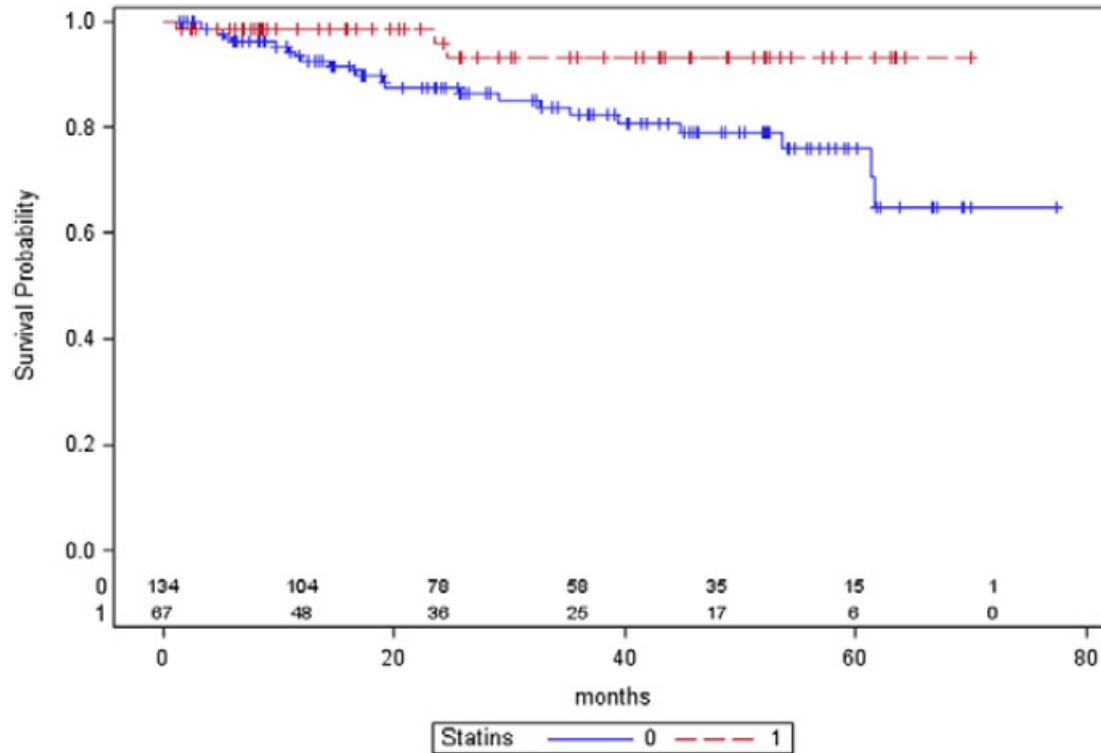
An Observational Clinical Cohort Study

Sinziana Seicean, MD, MPH, PhD,*† Andreea Seicean, MPH,† Juan Carlos Plana, MD,*
G. Thomas Budd, MD,* Thomas H. Marwick, MD, PhD, MPH*‡

Cleveland, Ohio; and Hobart, Tasmania, Australia

- retrospektivní analýza observační studie
- 628 žen s ca mammy, prům. věk $51,5 \pm 10,8$ let
- 67 žen (10,7 %) nepřerušilo léčbu statiny
 - ACEI: 38,8 % vs 8,1 % u ostatních pacientů
 - BB 44,8 % vs 18 % u ostatních pacientů

Přežívání bez srdečního selhání



Statins as Anticancer Agents in the Era of Precision Medicine **AC**



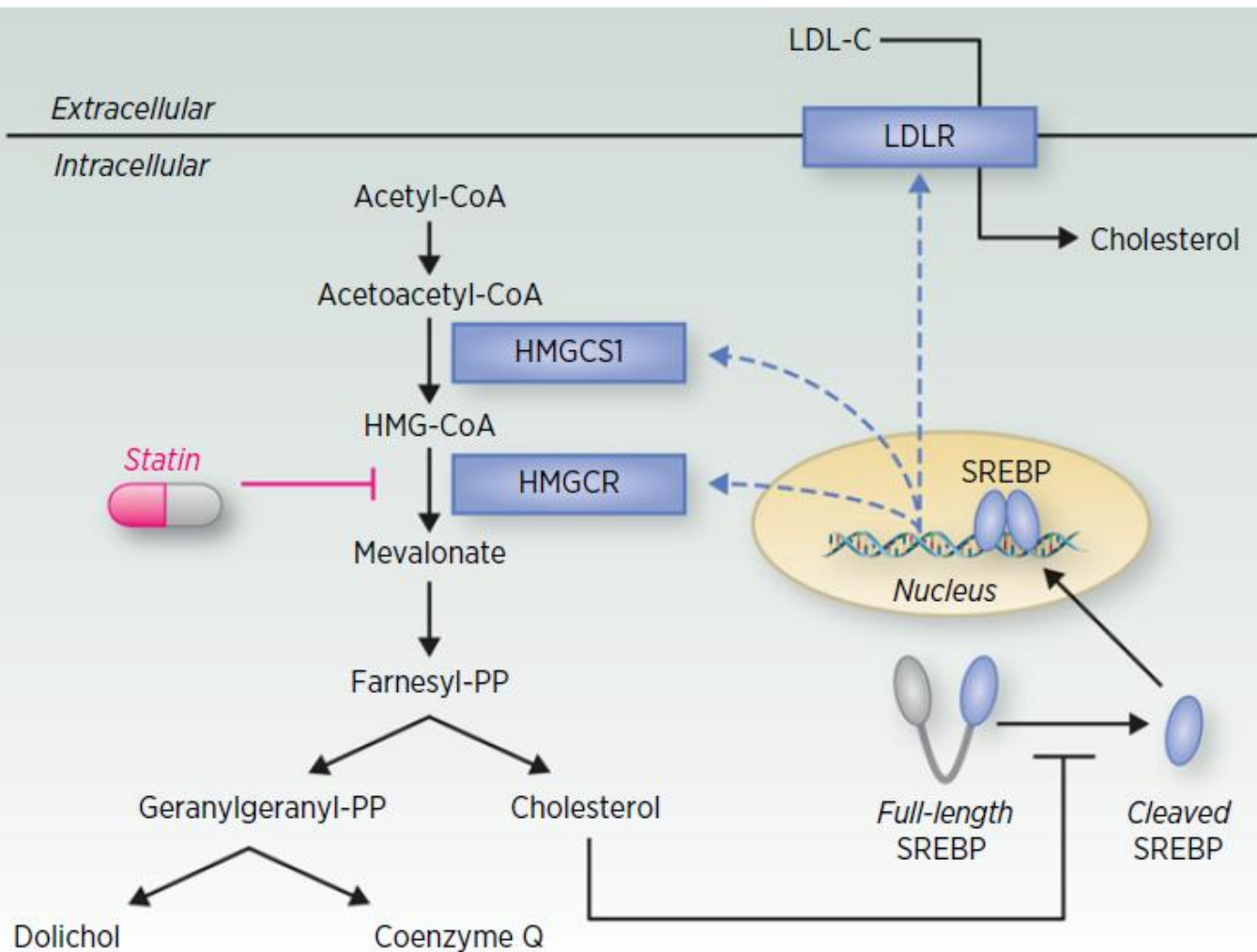
Joseph Longo^{1,2}, Jenna E. van Leeuwen^{1,2}, Mohamad Elbaz¹, Emily Branchard¹, and Linda Z. Penn^{1,2}

ABSTRACT

Statins are widely prescribed cholesterol-lowering drugs that inhibit HMG-CoA reductase (HMGCR), the rate-limiting enzyme of the mevalonate metabolic pathway. Multiple lines of evidence indicate that certain cancers depend on the mevalonate pathway for growth and survival, and, therefore, are vulnerable to statin therapy.

However, these immediately available, well-tolerated, and inexpensive drugs have yet to be successfully repurposed and integrated into cancer patient care. In this review, we highlight recent advances and outline important considerations for advancing statins to clinical trials in oncology.

Clin Cancer Res 2020;26: 5791-5799



Clin Cancer Res
 2020;26: 5791-
 5799

Mechanismus antikancerogenního účinku statinů

- indukce apoptózy
- snížení proliferace nádorových buněk

Garwood ER et al. Fluvastatin reduces proliferation and increases apoptosis in women with high grade breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):137-44.

Bjarnadottir O et al. Targeting HMG-CoA reductase with statins in a window-of-opportunity breast cancer trial. Breast Cancer Res Treat. 2013 Apr;138(2):499-508.

Longo J et al. A pilot window-of-opportunity study of preoperative fluvastatin in localized prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020 Dec;23(4):630-637.

Murtola TJ. Atorvastatin Versus Placebo for Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy-A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. Eur Urol. 2018 Dec;74(6):697-701.

Statiny v kombinaci s ostatní onkologickou léčbou

Cancer type	Statin (dose)	Type of study	Other therapies	Outcome	Reference
Lung (SCLC)	Pravastatin (40 mg/day)	Phase III, double-blind, placebo-controlled	Etoposide plus cisplatin or carboplatin	Pravastatin + standard chemotherapy did not offer additional benefit compared with chemotherapy alone	70
Lung (NSCLC)	Simvastatin (40 mg/day)	Phase II	Gefitinib	Simvastatin + gefitinib resulted in higher tumor response rates and longer PFS compared with gefitinib alone only in subgroup of patients with EGFR ^{WT} nonadenocarcinomas	92
	Simvastatin (40 mg/day)	Phase II	Afatinib	Simvastatin + afatinib was well-tolerated, but did not improve response rates compared with afatinib alone in patients with nonadenocarcinomas	93
Hepatocellular	Pravastatin (40 mg/day)	Phase II	Transcatheter arterial embolization followed by fluorouracil	Pravastatin + standard therapy prolonged OS compared with standard therapy alone	105
	Pravastatin (40 mg/day)	Phase III	Sorafenib	Pravastatin + sorafenib did not improve OS or PFS compared with sorafenib alone	72
Gastric	Pravastatin (40 mg/day)	Phase II	Epirubicin, cisplatin and capecitabine	Pravastatin + standard chemotherapy was well-tolerated, but did not improve progression-free rate at 6 months compared with chemotherapy alone	106
	Simvastatin (40 mg/day)	Phase III, double-blind, placebo-controlled	Capecitabine and cisplatin	Simvastatin + capecitabine-cisplatin did not increase PFS compared with capecitabine-cisplatin alone	73
Colorectal	Simvastatin (40 mg/day)	Phase III, double-blind, placebo-controlled	FOLFIRI/XELIRI	Simvastatin + FOLFIRI/XELIRI did not increase PFS compared with FOLFIRI/XELIRI alone	71
Pancreatic	Simvastatin (40 mg/day)	Phase II, double-blind, placebo-controlled	Gemcitabine	Simvastatin + gemcitabine was well-tolerated, but did not decrease TTP compared with gemcitabine alone	48
Multiple myeloma	Lovastatin (0.5–2 mg/kg)	Phase II	Thalidomide and dexamethasone	Lovastatin + thalidomide-dexamethasone prolonged OS and PFS compared with thalidomide-dexamethasone alone	68

Účinky statinů

ovlivnění lipidů

- pokles LDL-chol. a TG, malý vzestup HDL-chol.

pleiotropní účinky

- ovlivnění TK
- zlepšení endoteliální funkce (zvýšením biologické dostupnosti NO)
- podporují regeneraci endotelu
- snižují oxidační stress
- inhibují zánětlivou odpověď
- snižují expresi AT₁-receptorů
- snižují hladiny aldosteronu v plazmě
- snižují proliferaci nádorových buněk a indukují apoptózu

Závěry

- Pacienti s maligním onemocněním, zvláště pokud jsou léčeni radio- nebo chemoterapií, mají vysoké KV riziko.
- Součástí iniciálního zhodnocení pacientů s malignitou by měla být optimalizace jejich KV rizikových faktorů.
- Statiny mohou zmírnit toxické účinky chemoterapie.
- Byl prokázán antikancerogenní účinek statinů
 - statiny jsou zkoušeny jako neoadjuvans onkologické léčby
 - statiny jsou zkoušeny v kombinaci s ostatní onkologickou léčbou

Pacient J.Z.

Žena, 53 let, VŠ, učitelka jazyků

RA matka 80 let, hypertenze, po CMP; otec 78 let, po CMP; sourozence nemá a neměla, synové 31 a 14 let, zdraví

OA nekuřák, nikdy nekouřila

Více než 20 let o vysokém cholesterolu

I/2022 pozitivní nález na mamografii, histologicky verifikován *středně diferencovaný lobární ca*, MR potvrzen multifokální výskyt

1.3.2022 mastektomie + detekce SLN I. dx, adjuvantní hormonální léčba

XII/2023 rekonstrukce P prsu

XII/2022 pro bolesti kloubů vyš. v Revmatologickém ústavu, pro susp. SLE zahájena léčba Plaquenilem a Metypred

Pacient J.Z.

4.1.2024

- TK 112-122/72-76 mmHg
- výška 168 cm hmotnost 73,8 kg BMI = 26,17 kg/m²

Celk. chol.	8,00 mmol/l
HDL-chol.	2,20 mmol/l
TG	1,52 mmol/l
LDL-chol.	5,1 mmol/l

Sonografické vyšetření karotických tepen: Rozšíření IMT v bifurkacích ACC, *plát v a. anonyma* (2,3 mm), bez známek hemodynamicky závažné stenózy

Genet. vyšetření: izoforma ApoE4 v heterozygotní formě

