

Postępowanie w wadach zastawkowych serca u pacjentów z chorobą nowotworową: zespół interdyscyplinarny, kardiotoxyczność, diagnostyka, interwencje przezcewnikowe i chirurgiczne

Opinia ekspertów Asocjacji Wad Zastawkowych Serca PTK, Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK, Sekcji Kardiochirurgii PTK

Edyta Płońska-Gościniak¹, Grzegorz Piotrowski^{2,3}, Wojciech Wojakowski⁴, Piotr Gościniak⁵, Maria Olszowska^{6,7}, Maciej Lesiak⁸, Aneta Klotzka⁸, Marek Grygier⁸, Marek Deja⁹, Jarosław D. Kasprzak¹⁰, Tomasz Kukulski¹¹, Wojciech Kosmala¹², Piotr Suwalski¹³, Maciej Kolowca¹⁴, Kazimierz Widenka¹⁴, Tomasz Hryniewiecki¹⁵

Recenzenci Asocjacji Wad Zastawkowych Serca PTK: Lidia Tomkiewicz-Pająk¹⁶, Zbigniew Gąsior¹⁷, Monika Komar¹⁶, Katarzyna Mizia-Stec¹⁷, Andrzej Szyszka¹⁸

Recenzenci PTK: Stanisław Bartuś¹⁶, Tomasz Hirnle¹⁹

¹Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

²Klinika Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

³Zakład Kardiologii, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵Pracownia Obrazowania Nieinwazyjnego Kardiologicznego i Kardiologii Kliniki Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁶Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

⁷Pracownia Kardiologii Społecznej, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

⁸Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁹Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁰Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

¹¹II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Szpital Specjalistyczny w Zabrze

¹²Zakład Obrazowania Układu Sercowo-Naczyniowego, Instytut Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

¹³Klinika Kardiochirurgii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

¹⁴Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

¹⁵Klinika Wad Zastawkowych Serca, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

¹⁶Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

¹⁷Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁸Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁹Klinika Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Jak cytować / How to cite:

Płońska-Gościniak E, Piotrowski G, Wojakowski W et al. Management of valvular heart disease in patients with cancer: Multidisciplinary team, cancer-therapy related cardiotoxicity, diagnosis, transcatheter intervention and cardiac surgery. Expert opinion of the Association on Valvular Heart Disease, Association of Cardiovascular Interventions, and Working Group on Cardiac Surgery of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2023; 81(1): 82–101, doi: 10.33963/KPa.2023.0023

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Gościński,
Pracownia Obrazowania
Nieinwazyjnego
Kardiologicznego
i Kardiologii,
Klinika Endokrynologii,
Chorób Metabolicznych
i Chorób Wewnętrznych,
Pomorski Uniwersytet
Medyczny w Szczecinie,
ul. Unii Lubelskiej 1,
71-252 Szczecin,
tel.: +48 509 246 346,
e-mail: piotrgosciński1@
gmail.com

Copyright © by the Polish
Cardiac Society, 2023

STRESZCZENIE

Asocjacje Wad Zastawkowych Serca i Interwencji Sercowo-Naczyniowych oraz Grupa Robocza do spraw Kardiochirurgii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego wydały stanowisko dotyczące czynników ryzyka, diagnostyki i postępowania u pacjentów z chorobą nowotworową i zastawkową chorobą serca (VHD, *valvular heart disease*). Choroba zastawkowa serca może wystąpić u pacjentów z nowotworem w różnych sytuacjach, takich jak: istniejąca lub rozpoznana przed leczeniem nowotworu, po leczeniu nowotworu, przypadkowo stwierdzona w badaniach obrazowych, jako zapalenie wsierdza związane z immunosupresją, długotrwałym stosowaniem cewników dożylnych lub leczeniem skojarzonym oraz niebakteryjne zapalenie wsierdza. Zaleca się ścisły nadzór kardiologiczny u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań w trakcie i po leczeniu nowotworu oraz omówienie przez zespół interdyscyplinarny terapii potencjalnie kardiotoksycznego nowotworu. Pacjenci z chorobą nowotworową i istniejącą wcześniej ciężką VHD powinni być prowadzeni zgodnie z wytycznymi ESC/EACTS z 2021 roku dotyczącymi postępowania w VHD, z uwzględnieniem rokowania w chorobie nowotworowej i preferencji pacjenta.

Słowa kluczowe: kardiologia, leczenie onkologiczne związane z kardiotoksycznością, nowotwór, obrazowanie sercowo-naczyniowe, wada zastawkowa serca

**WPROWADZENIE DO KARDIOONKOLOGII.
WYTTCZNE ESC**

W USA w 2020 roku 5-letnie przeżycie pacjentów z nowotworem oszacowano na poziomie prawie 70%, a najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie były choroby sercowo-naczyniowe. Zapadalność zarówno na choroby sercowo-naczyniowe, jak i nowotworowe wzrasta wraz z wiekiem i wiąże się z tymi samymi czynnikami ryzyka. Z tego powodu w starzejących się populacjach, jakimi są społeczeństwa Europy i Ameryki, współistnienie obydwu tych schorzeń staje się coraz bardziej powszechne.

Najważniejszym zadaniem kardiologii jest ocena ryzyka wystąpienia różnych powikłań kardiologicznych w trakcie i po terapii onkologicznej, w tym także wad zastawkowych serca (VHD, *valvular heart disease*). Jeśli powikłanie kardiologiczne zostanie zdiagnozowane, zadaniem kardiologa jest leczenie wszystkich chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą nowotworową, tak aby nie dopuścić do rezygnacji ze specyficznej terapii onkologicznej lub maksymalnie skrócić czas jej odstawienia.

Wada zastawkowa serca u pacjentów z chorobą nowotworową najczęściej występuje w ramach scenariuszy wymienionych poniżej:

- VHD występująca i/lub zdiagnozowana jeszcze przed leczeniem onkologicznym lub zdiagnozowana przypadkowo w trakcie diagnostyki obrazowej związanej z nowotworem;
- infekcyjne zapalenie wsierdza związane ze stanem obniżonej odporności, obecnością cewników, a także złożonego leczenia;
- niebakteryjne zapalenie wsierdza jako pierwszy, możliwy objaw choroby nowotworowej;
- VHD wynikająca z uszkodzenia lewej komory serca związanego z leczeniem onkologicznym;
- VHD wynikająca z odkładania się kolagenu, włóknienia i uwapnienia aparatu zastawkowego jako efekt późnej kardiotoksyczności związanej z przebyciem radioterapią powodującą uszkodzenie komórek śródmiąższowych.

Niezależnie od etiologii VHD kryterium jej istotności u osób z chorobą nowotworową jest identyczne jak u osób bez procesu onkologicznego.

W sierpniu 2022 roku opublikowano pierwsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące kardiologicznego postępowania z pacjentem onkologicznym (KO) [1]. Dokument zastąpił bądź też uzupełnił stanowisko ekspertów ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy z 2016 roku [2].

Wytyczne KO ESC 2022 [1] kładą nacisk na ocenę ryzyka występowania powikłań sercowo-naczyniowych. Występująca już przed leczeniem onkologicznym istotna, to jest ciężka, VHD uznana została za czynnik wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przy zastosowaniu antracyklin, terapii anty-HER2 oraz skojarzonej terapii inhibitorami BRAF i MEK [1]. W opinii autorów nie jest w pełni możliwe wyjaśnienie przyczyn, dla których akurat w przypadku tych grup leków wada zastawkowa ma tak duże znaczenie. Prawdopodobnie sama obecność uszkodzenia zastawki może wiązać się z bezobjawowym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Wynikać to może ze zwiększonego naprężenia miokardium, co jest czynnikiem predysponującym do dysfunkcji kardiomiocytów i późniejszej kardiotoksyczności. Ponadto sama obecność istotnej dysfunkcji zastawki powoduje niekiedy przeszacowanie wyjściowej frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) lewej komory.

Z tego powodu wszyscy pacjenci wysokiego ryzyka kardiotoksyczności (w tym z istotną VHD leczeni wymienionymi wyżej lekami) powinni pozostawać pod intensywniejszą kontrolą kardiologiczną (obrazowanie serca i ocena biomarkerów) w trakcie leczenia i po nim, a leczenie onkologiczne powinno u nich zostać przedyskutowane w zespole interdyscyplinarnym (MDT, *multidisciplinary team*) (zalecenia klasy I, poziom wiarygodności danych C). W prewencji pierwotnej w tej grupie chorych należy rozważyć dołączenie beta-blokera, inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę i statyny, niezależnie od

etiologii wady (zalecenia klasy IIa, poziom wiarygodności danych C) [1].

U każdego chorego przed leczeniem onkologicznym wytyczne KO zalecają wykonanie badania echokardiograficznego z oceną EF metodą echokardiografii trójwymiarowej i ocenę globalnego podłużnego odkształcenia lewej komory, o ile są dostępne (zalecenia klasy I).

Poza opisaną oceną ryzyka (tab. 1) powikłań sercowo-naczyniowych wytyczne KO ESC 2022 [1] nie zawierają specjalnych zaleceń postępowania zarówno u chorych z dysfunkcją zastawki zdiagnozowaną przed zachorowaniem na nowotwór, jak i u chorych z wadą wykształconą w trakcie leczenia onkologicznego, a jedynie odwołują się (zalecenia klasy I, poziom wiarygodności danych C) bezpośrednio do wytycznych ESC/EACTS 2021 dotyczących leczenia wad zastawkowych serca [4].

Pacjentom z chorobą nowotworową z wcześniej występującą ciężką VHD w trakcie onkoterapii rekomenduje się (zalecenia klasy I, poziom wiarygodności danych C) postępowanie z VHD zgodnie z wytycznymi ESC 2021,

z uwzględnieniem rokowania onkologicznego i preferencji pacjenta.

Pacjentom z chorobą nowotworową i VHD powstałą w trakcie onkoterapii rekomenduje się (zalecenia klasy I, poziom wiarygodności danych C) postępowanie z wadą serca zgodnie z wytycznymi ESC 2021 z uwzględnieniem rokowania onkologicznego i chorób współistniejących. Dokument ten jednak nie odnosi się szerzej do odrębności postępowania u pacjentów z chorobą nowotworową [4]. Można w nim znaleźć jedynie ogólne i pośrednio odwołujące się do tej trudnej grupy chorych zalecenia. W części poświęconej ocenie pacjenta pod kątem interwencji zastawkowej ocena kliniczna według wytycznych powinna zawierać między innymi szacowaną długość życia i występowanie chorób współistniejących z udziałem Kardio grupy. Wytyczne zalecają rozważenie stosunku korzyści i ryzyka okołozabiegowego poprzez zastosowanie znanych kalkulatorów ryzyka. Skala przewidywanego ryzyka zgonu według *Society of Thoracic Surgeons (STS-PROM)* oraz skala *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II*

Tabela 1. Zaadoptowany protokół oceny ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych przed zastosowaniem terapii onkologicznej (na podstawie publikacji [3]). Ciężka wada zastawkowa serca stanowi ryzyko wysokie

Historia medyczna	Czynnik ryzyka (Tak/Nie)	Wynik	Poziom wiarygodności danych
Choroby układu krążenia			
• Niewydolność serca lub kardiomiopatia		Bardzo wysokie	B
• Ciężka wada zastawkowa serca		Wysokie	
• Zawał serca lub wcześniejsza rewaskularyzacja wieńcowa		Wysokie	C
• Dławica piersiowa		Wysokie	C
• Wyjściowa frakcja wyrzutowa lewej komory <50%		Wysokie	B
• Graniczna frakcja wyrzutowa lewej komory 50%–54%		Umiarkowane	C
Biomarkery sercowe			
• Podwyższone stężenie troponiny		Umiarkowane	C
• Podwyższone stężenie NT-proBNP lub BNP		Umiarkowane	C
Czynniki demograficzne lub inne czynniki ryzyka			
• >80 lat		Wysokie	B
• 65–79 lat		Umiarkowane	B
• Nadciśnienie ^a		Umiarkowane	B
• Cukrzyca ^a		Umiarkowane	C
• Przewlekła choroba nerek ^a		Umiarkowane	C
• Obecny palacz lub historia palenia		Umiarkowane	C
• Otyłość (>30 kg/m ²)		Umiarkowane	C
Wcześniejsze kardiotoksyczne leczenie nowotworu			
• Narażenie na antracyklinę		Wysokie	B
• Chemioterapia bez antracykliny		Umiarkowane	C
• Radioterapia lewej strony klatki piersiowej lub śródpiersia		Wysokie	C

WYNIK:

niski — brak czynników ryzyka lub 1 umiarkowany

umiarkowany — 2–4 czynniki ryzyka

wysoki — > umiarkowany czynnik ryzyka lub 1 wysoki

bardzo wysoki — niewydolność serca lub kardiomiopatia

^aCiśnienie tętnicze >140/90 mm Hg; HbA1c >7% lub >53 mmol/mol lub leczenie cukrzycy; GFR <60 ml/min/1,73 m²

Skróty: BNP (*B-type natriuretic peptide*), peptyd natriuretyczny typu B; GFR (*glomerular filtration rate*), współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c (*glycated hemoglobin*), hemoglobina glikowana; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

(EuroSCORE II) zalecane są do stratyfikowania pacjentów do grup dużego i małego ryzyka operacji. Jednak tylko narzędzie STS uwzględniła przebytą radioterapię śródpiersia i wywiad choroby nowotworowej.

Specjalne postępowanie dla pacjentów z chorobą nowotworową wytyczne KO ESC 2022 [1] przewidują jedynie dla chorych po przebytej w przeszłości radioterapii przy umiarkowanym ryzyku operacyjnym w ciężkiej objawowej stenozie zastawki aortalnej (AS, *aortic stenosis*). U tych pacjentów powinno się rozważyć zabieg przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) (zalecenia klasy IIa, poziom wiarygodności danych B).

Choremu rekomenduje się konsultację MDT składającego się z kardiologa z doświadczeniem w kardiologii, onkologa, kardiologa inwazyjnego, kardiochirurga, anestezjologa oraz specjalisty medycyny paliatywnej, by określić ryzyko operacyjne (zalecenie klasy I, poziom wiarygodności danych C).

Pacjenci z chorobą nowotworową często nie są dobrymi kandydatami do klasycznych zabiegów kardiologicznych, a raczej do małoinwazyjnych zabiegów bez krążenia pozaustrojowego oraz do przezcewnikowych metod leczenia VHD [5, 6].

Biorąc pod uwagę fakt, że wymienione wytyczne skupiają się w bardzo ograniczonym stopniu i dość ogólnie nad szczególną grupą pacjentów, jakimi są chorzy z wadą zastawkową w trakcie leczenia onkologicznego, niniejsze opracowanie stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego wydaje się szczególnie ważne i potrzebne.

W Polsce w 2021 roku wykonano ponad 2000 zabiegów TAVI, 256 zabiegów przezcewnikowych na zastawce mitralnej „brzeg-do-brzegu” (TEER, *transcatheter mitral edge-to-edge repair*), 29 przeszłonnych implantacji zastawki tętnicy płucnej i 19 zabiegów na zastawce trójdzielnej. Przeprowadzono także 8294 operacji zastawkowych, w tym 7085 wszczepień protez zastawkowych i 1744 plastik zastawkowych. Wszystkie zabiegi podlegały refundacji, z wyjątkiem interwencji na zastawce trójdzielnej. Kluczowa dla kwalifikacji do zabiegu jest ocena onkologiczna z określeniem rokowania chorego (przeżycie powyżej roku). Wszystkie wymienione zabiegi dotyczyły chorych z VHD w Polsce, z tego pewna część to chorzy z chorobą nowotworową i tym ostatnim pacjentom jest poświęcone niniejsze opracowanie.

Ocena kliniczna kardiologiczna — podsumowanie

1. Każdy pacjent z nowotworem powinien być oceniony klinicznie pod kątem występowania VHD.
2. U pacjentów z rozpoznaną wadą zastawkową należy zwrócić uwagę na wywiad przebytej choroby nowotworowej w przeszłości i poznać sposób jej leczenia.

3. U pacjentów z VHD podczas terapii onkologicznej obowiązuje bardziej intensywne nadzorowanie bezpieczeństwa (częstsze kontrolne badania echokardiograficzne, monitorowanie stężenia biomarkerów [peptydów natriuretycznych, troponin sercowych]) niż u pacjentów bez wady serca.
4. Częstość przeprowadzania monitorujących badań kontrolnych u pacjentów wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka kardiotoxyczności zależy od rodzaju terapii onkologicznej.
5. W przypadku wykrycia istotnej wady serca MDT ma zdecydować o sposobie leczenia wady i nowotworu.
6. Do MDT powinni należeć: onkolog, kardiolog z doświadczeniem w kardiologii, kardiolog inwazyjny, kardiochirurg, anestezjolog, specjalista w zakresie medycyny paliatywnej.
7. Postępowanie z uwzględnieniem rokowania onkologicznego i preferencji pacjenta powinno być umówione z chorym.

METODY DIAGNOSTYCZNE OCENY WADY ZASTAWKOWEJ SERCA U PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ

Zastosowanie technik obrazowych w ocenie VHD u pacjentów z chorobą nowotworową zasadniczo nie różni się od ogólnych rekomendacji dla tych jednostek chorobowych przedstawionych przez towarzystwa kardiologiczne i grupy eksperckie. Wyjątkiem są pewne odrębności wynikające z dodatkowych okoliczności związanych z samym procesem nowotworowym lub powikłaniami czy efektami ubocznymi terapii przeciwnowotworowych.

Echokardiografia jest techniką obrazową pierwszego wyboru w diagnostyce VHD, również u pacjentów z chorobą nowotworową [7]. Zasady oceny zostały przedstawione szczegółowo w odpowiednich dokumentach Europejskiej Asocjacji Obrazowania Sercowo-Naczyniowego i Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego [8, 9]. Pomimo tego, że badanie przezklatkowe często wystarcza dla określenia charakteru zmian zastawkowych i hemodynamicznych zaburzeń wynikających z wady, echokardiografia przezprzełykową (TEE, *transoesophageal echocardiography*) (zwłaszcza wzbogacona o opcję 3D) może być pomocna w bardziej szczegółowej ocenie patologii zastawkowej, przynosząc ewidentną wartość dodaną zwłaszcza w zapaleniu wsierdzia. Należy podkreślić, że warunkiem przeprowadzenia badania jest wykluczenie procesu nowotworowego lub skutków jego leczenia w obrębie przełyku.

Należy pamiętać, że ilościowa ocena stopnia ciężkości wad może być zaburzona toksycznym wpływem leków przeciwnowotworowych na funkcję lewej i prawej komory serca. Podobnie jest z wykorzystaniem rutynowych progów decyzyjnych opartych na pomiarze EF czy globalnego odkształcenia podłużnego miokardium lewej komory

przy kwalifikacji chorych do interwencji na zastawkach, która może być utrudniona w przypadku nałożenia się kardiotoxycznego efektu chemioterapii lub radioterapii. Ze względu na brak danych na ten temat w dostępnym piśmiennictwie, w takich przypadkach konieczna jest indywidualizacja oceny chorego.

Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) serca ani rezonans magnetyczny (CMR, *cardiac magnetic resonance*) nie są wykonywane rutynowo w diagnostyce VHD i mają znaczenie pomocnicze. Tomografia serca odgrywa ważną rolę w planowaniu zabiegów przezcewnikowych i chirurgicznych na zastawkach serca, w tym w ocenie zwapnień w opuszce aorty, uwapnienia zastawki aortalnej (*calcium score*), pomiarze pierścienia zastawkowego, wysokości ujść tętnic wieńcowych oraz w ocenie tętnic obwodowych w kontekścieostępów przy interwencjach przezcewnikowych. W niektórych przypadkach CT może być pomocna w identyfikacji powikłań okołozastawkowych infekcyjnego zapalenia wsierdza, zwłaszcza ropni i tętniaków rzekomych [10].

Rezonans magnetyczny serca bywa wykorzystywany do oceny ilościowej wad zastawkowych, w szczególności niedomykalności, przy wątpliwościach w interpretacji obrazowania echokardiograficznego. Technika ta dostarcza ważnej prognostycznie informacji na temat zaawansowania włóknienia miokardium jako następstwa wad zastawkowych i/lub terapii onkologicznych. Rezonans magnetyczny i w mniejszym stopniu CT mogą być pomocne w ocenie etiologii patologicznych mas na zastawkach, w tym różnicowaniu zmian nowotworowych od skrzepin [11].

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) znajduje zastosowanie w diagnostyce zapalenia wsierdza na protezach zastawkowych [12].

Zarówno CT, jak i CMR oraz PET stanowią ważny element w diagnostyce zespołu rakowiaka, dostarczając informacji na temat mechanizmów dysfunkcji zastawek (zakrzepica vs. depozyty rakowiakowe — CT i CMR) oraz identyfikując przerzuty do serca (PET) [13].

Echokardiografia jest techniką bezpieczną dla pacjenta, co ma istotne znaczenie, zwłaszcza w przypadku badań seryjnych służących monitorowaniu stanu kardiologicznego. Za wyjątkiem szczególnych sytuacji związanych z obecnością w ciele pacjenta elementów ferromagnetycznych, bezpieczną techniką jest również CMR. Szczególną grupą chorych, u których to badanie może być niebezpieczne, są kobiety po pierwszym etapie rekonstrukcji piersi za pomocą ekspanderów tkankowych w związku z ryzykiem przemieszczenia się portu wrażliwego na pole magnetyczne [7]. Z powodu ekspozycji na promieniowanie jonizujące w czasie CT i PET celowość diagnostyki z udziałem tych metod, pomimo relatywnie niskiego narażenia pacjenta w trakcie pojedynczego badania, powinna być u pacjentów z chorobą nowotworową szczegółowo przemyślana.

Metody diagnostyczne oceny serca u pacjentów onkologicznych z wadą zastawkową serca — podsumowanie

1. Echokardiografia jest techniką obrazową pierwszego wyboru w diagnostyce VHD, również u pacjentów onkologicznych.
2. Ocena echokardiograficzna, jeśli to możliwe, powinna być wykonana u wszystkich pacjentów przed leczeniem onkologicznym z koniecznym uwzględnieniem nowych technik.
3. Rezonans magnetyczny serca może być wykorzystywany do oceny ilościowej wad zastawkowych oraz zaawansowania włóknienia miokardium jako następstwa wad zastawkowych i/lub terapii onkologicznych.
4. Tomografia serca odgrywa ważną rolę w planowaniu zabiegów przezcewnikowych i chirurgicznych na zastawkach serca oraz może być pomocna w identyfikacji powikłań infekcyjnego zapalenia wsierdza, chociaż narażenie radiacyjne powinno być wzięte pod uwagę.
5. Należy pamiętać, że ilościowa ocena stopnia ciężkości wad może być zaburzona toksycznym wpływem leków przeciwnowotworowych na funkcję lewej i prawej komory serca.

PACJENCI PO PRZEBYTEJ CHEMIOTERAPII Z WTÓRNIEM ROZWIĘTĄ WADĄ ZASTAWKOWĄ SERCA

W trakcie choroby nowotworowej lub po jej wyleczeniu może rozwinąć się nowa wada zastawki serca lub dojść do progresji obecnej wcześniej wady w następstwie: chemioterapii, radioterapii czy sytuacji zaistniałych podczas leczenia onkologicznego, takich jak: ostry zespół wieńcowy, zapalenie wsierdza, nadciśnienie płucne, a także zakrzepica zastawki mechanicznej.

Zwykle należy rozważać dwa typy uszkodzenia zastawek: pierwotny (strukturalny), który jest następstwem uszkodzenia elementów aparatu zastawkowego i wtórny (funkcjonalny), kiedy dochodzi do przebudowy, powiększenia i zmiany geometrii lewej komory, co prowadzi do dysfunkcji zastawki. Odrębny typ dysfunkcji stanowi zaburzenie czynności zastawki przez wnikały w jej obszar guz (najczęściej śluzak), co może być przyczyną czynnościowego zwężenia ujścia.

Uszkodzenie miokardium, przebudowa i dysfunkcja skurczowa lewej komory oraz objawowa niewydolność serca (HF, *heart failure*), które rozwijają się w następstwie leczenia onkologicznego, określane są jako związana z terapią nowotworową dysfunkcja serca (CTRCD *cancer therapy related cardiac dysfunction*). Uszkodzenie serca może być spowodowane przez leki onkologiczne bazujące na różnych mechanizmach [14], CTRCD jest więc zespołem wieloetiologicznych objawów klinicznych i zmian morfologicznych w następstwie toksycznego działania onkoterapii, w tym także na funkcję zastawki. Do leków, które mogą prowadzić do CTRCD i równocześnie wtórnej

wady zastawek przedsionkowo-komorowych należą: klasyczne cytostatyki, celowane molekularnie leki onkologiczne i immunoterapia. Wtórnią niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych na skutek przebudowy lewej komory radioterapia powoduje rzadko, częściej prowadzi do zmian strukturalnych aparatu zastawkowego.

Mniej udokumentowany jest wpływ chemioterapii na uszkodzenie pierwotne tkanek aparatu zastawkowego. Dane z literatury nie są tak jednoznaczne jak dla radioterapii. Można znaleźć zarówno publikacje potwierdzające [14], jak i wykluczające [15, 16] taki związek. W następstwie toksycznego oddziaływania chemioterapii należy spodziewać się głównie wtórnych wad ujść przedsionkowo-komorowych, czyli niedomykalności mitralnej (MR, *mitral regurgitation*) i trójdzielnej (TR, *tricuspid regurgitation*).

Leczenie wtórnej wady związanej z CTRDC jest takie samo jak w wadach czynnościowych o innej etiologii. Podstawą terapii jest leczenie farmakologiczne HF (beta-adrenolityki, flozyny, inhibitory konwertazy/sartany, sakubitryl/walsartan, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, diuretyki) [16]. Odpowiednio wczesne zastosowanie leczenia farmakologicznego ma istotny wpływ na przeżycie, a także na przebudowę lewej komory i wielkość fali zwrotnej [17]. Korzystny wpływ na remodeling lewej komory i wielkość fali w MR ma również zastosowanie terapii resynchronizującej u pacjentów, którzy spełniają standardowe kryteria [18]. Dodatkową opcją u wybranych pacjentów jest leczenie interwencyjne ciężkiej MR.

Pacjenci po przebytej chemioterapii z wtórnie rozwiniętą wadą zastawkową serca — podsumowanie

1. W trakcie choroby nowotworowej lub po jej wyleczeniu może rozwinąć się nowa wada zastawki lub może dojść do progresji obecnej wcześniej wady w następstwie chemioterapii, ale także sytuacji zaistniałych podczas leczenia onkologicznego, takich jak: ostry zespół wieńcowy, zapalenie wsierdza, nadciśnienie płucne, zakrzepica na zastawce mechanicznej.
2. Leczenie wtórnej wady związanej z CTRDC jest takie samo jak w wadach czynnościowych o innej etiologii. Podstawą terapii jest leczenie farmakologiczne HF (beta-adrenolityki, flozyny, inhibitory konwertazy/sartany, sakubitryl/walsartan, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, diuretyki)

PACJENCI PO PRZEBYTEJ RADIOTERAPII Z WTÓRNIE ROZWIĘTĄ WADĄ ZASTAWKOWĄ SERCA

Głównym czynnikiem onkoterapii uszkadzającym zastawki serca jest radioterapia powodująca uszkodzenie miękkich tkanek aparatu zastawkowego. Dotyczy to głównie pacjentów z ziarnicą złośliwą lub guzem lewej piersi poddanych terapii w latach 1965–1995, przed erą nowoczesnego planowania radioterapii [19].

Ekspozycji na radiację poddawane są także inne tkanki poza zastawkami znajdujące się w polu napromieniania. Zatem zwykle uszkodzeniu zastawek towarzyszy popromienne zapalenie wsierdza, nasiloną miażdżycą tętnic wieńcowych oraz tętnic klatki piersiowej (aorty, tętnic szyjnych, podobojczykowej, pachowej, piersiowych wewnętrznych), dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (w następstwie nadmiernego włóknienia miokardium), kardiomiopatia restrykcyjna, zaburzenia rytmu i przewodzenia (zwłóknienia tkanek układu przewodzącego) [20].

Mechanizm uszkodzenia aparatu zastawkowego w następstwie radioterapii nie jest w pełni zrozumiały. Najprawdopodobniej w następstwie mikrouszkodzeń śródbłonna i komórek śródmiąższowych wsierdza zostaje zapoczątkowany proces „subklinicznego”, postępującego zapalenia, uwolnienia cytokin i białek morfogenetycznych kości, a w następstwie odkładania się kolagenu, włóknienia i powstania zwapnień [21]. Sama choroba nowotworowa jest także przewlekłym procesem zapalnym, co dodatkowo może nasilać zmiany na zastawkach. Popromiennych strukturalnych uszkodzeń zastawek serca należy się spodziewać po radioterapii ukierunkowanej głównie na lewą stronę i przednią część klatki piersiowej z ekspozycją na serce.

U pacjentów po radioterapii obejmującej śródpiersie, ryzyko wady zastawkowej wzrastało 34-krotnie w porównaniu z populacją z badania Framingham, która nie była poddana ekspozycji na promieniowanie [22]. Wraz z upływem czasu od ekspozycji na promieniowanie częstość wykrywanych wad zastawkowych wzrasta. Klinicznie istotną wadę zastawkową stwierdza się u 1% pacjentów po 10 latach, 5% po 15 latach i 6% po 20 latach od radioterapii [8]. Częstość stwierdzanych uszkodzeń wzrasta znacznie po 20 latach od ekspozycji [23], łagodna niedomykalność aortalna (AR, *aortic regurgitation*) stwierdzana była u nawet 45% pacjentów, umiarkowana natomiast u 15%, zastawkowe zwężenie lewego ujścia tętniczego u 16%, łagodna MR u 48%, łagodna niedomykalność zastawki pnia płucnego u 12%. Wśród dorosłych osób wyleczonych z choroby nowotworowej w dzieciństwie częściej niż w populacji ogólnej obecna jest TR z powodów, które nie są jasne [24]. Większość wad zastawkowych w omawianej populacji ma jednak charakter łagodny lub umiarkowany, niewymagający leczenia zabiegowego. W nielicznych przypadkach wada jest zaawansowana i występuje potrzeba leczenia zabiegowego.

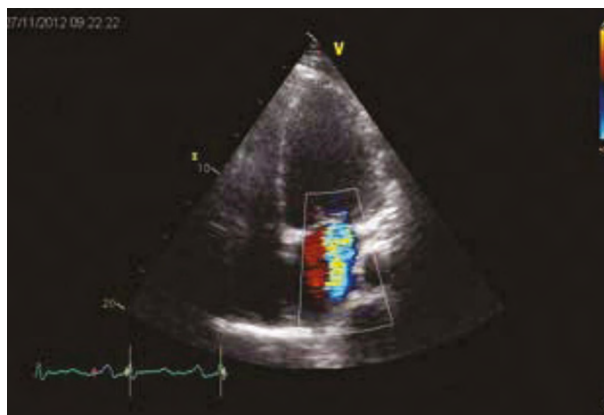
Czynniki ryzyka predysponujące do rozwoju VHD w następstwie radioterapii przedstawia tabela 2 [25].

Morfologia popromiennych zmian w aparacie zastawkowym

Zmiany w następstwie radioterapii polegają na zwłóknieniu, pogrubieniu, zwapnieniu, skróceniu płatków zastawek; zwłóknieniu, zwapnieniu, zniekształceniu, zwyrodnieniu pierścienia mitralnego, aortalnego oraz aorty wstępującej, zwłaszcza w obrębie podstawy. Zwłóknienia i zwapnienia

Tabela 2. Czynniki predysponujące do choroby popromiennej serca w następstwie radioterapii

Duże dawki promieniowania i wysokie dawki kumulacyjne
Dłuższy czas ekspozycji
Napromienienie lewej części klatki piersiowej, guz blisko serca (ekspozycja serca)
Obecne wcześniej choroby układu sercowo-naczyniowego
Równoczesne stosowanie chemioterapii (antracykliny)
Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, nadwaga, palenie papierosów



Rycina 1. Niedomykalność zastawki mitralnej po radioterapii. Widoczne zwłóknienia głównie w pierścieniu i podstawnych częściach płatków mitralnych, a niewielkie zmiany w częściach szczytowych

mogą być rozlane ogniskowo, przypadkowo lub tworzyć łączące się ze sobą rozległe konglomeraty.

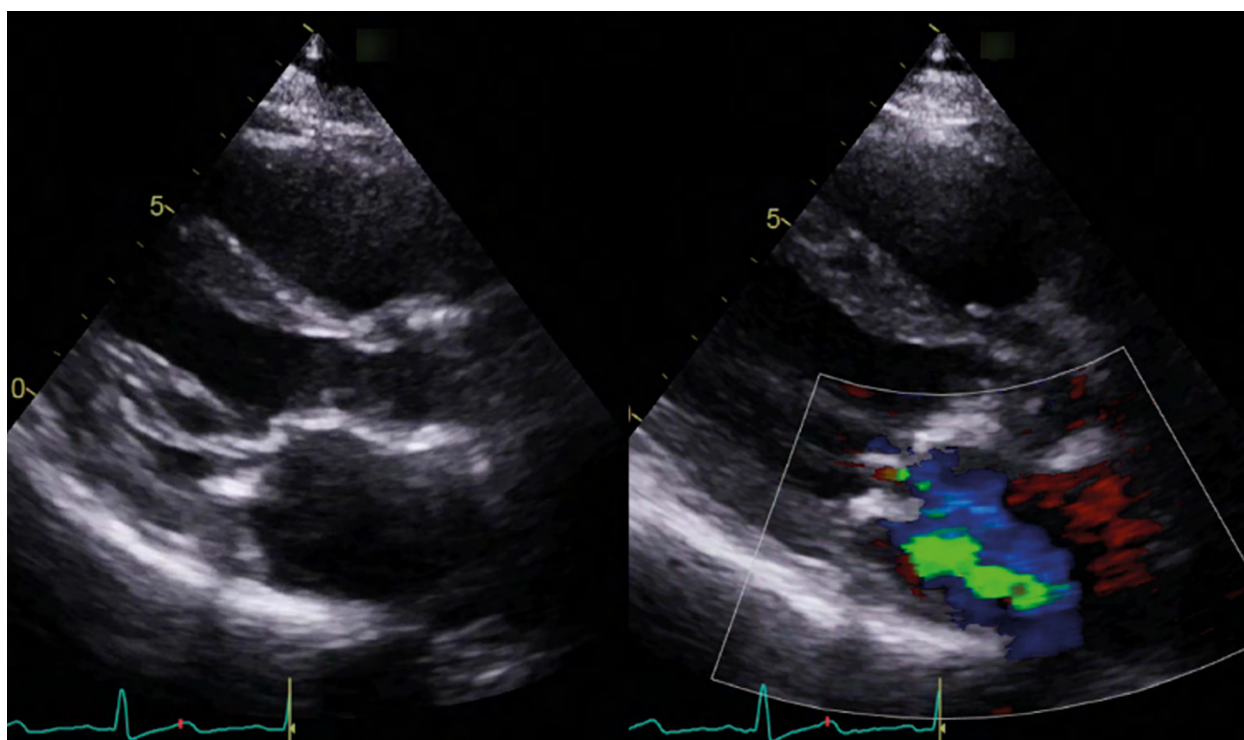
Zmiany w płatkach zastawki mitralnej lokalizują się głównie w ich częściach podstawnych i środkowych, podczas gdy ich obszary koniuszkowe („szczytowe”) blisko linii koaptacji oraz spoidła nie wykazują nasilonych uszkodzeń [26, 27] (ryc. 1). Takie rozmieszczenie zmian pozwala odróżnić uszkodzenie popromienne od choroby reumatycznej, w której całe płatki zastawki są zwyrodniałe, a spoidła zwykle zwłókniałe i zrosnięte [1].

Zmiany po radioterapii częściej są obecne na zastawkach lewego serca (zastawkach mitralnej i aortalnej). Uważa się, że wynika to z wyższego ciśnienia po lewej stronie, co nasila mikrouszkodzenia popromienne. Niedomykalności rozwijają się częściej niż stenozy. Stenoza częściej dotyczy zastawki aortalnej [28–30].

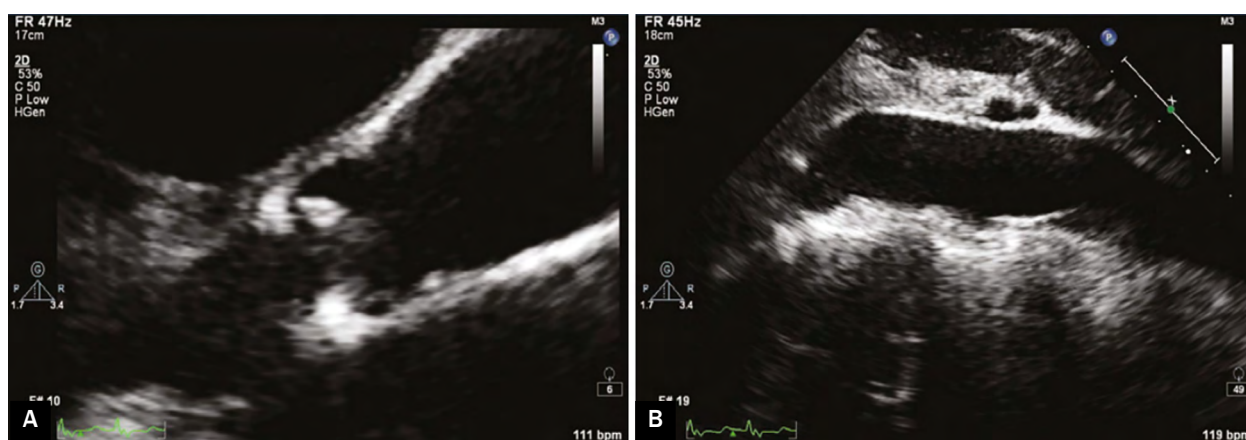
Obecność typowo skonfigurowanych zmian równocześnie na zastawce aortalnej, mitralnej i łączu opuszkowo-aortalnym uważane jest za dość typowy obraz uszkodzeń po radioterapii [26] (ryc. 2).

Dość charakterystycznym obrazem jest także zwłókniała, zwapniała aorta piersiowa, określana w piśmiennictwie jako aorta „perlista/porcelanowa” (ryc. 3).

Istotne uszkodzenia zastawek pojawiają się zmiennie częściej po przekroczeniu dawki >30 Gy [31]. Warto podkreślić, że po ekspozycji na promieniowanie w zakresie dawek 20–30 Gy, czyli powszechnie stosowanych wspólnie, ryzyko uszkodzeń jest niewielkie [32]. Niektóre obserwacje



Rycina 2. Wady zastawkowe po radioterapii. Pogrubienie kurtyny mitro-aortalnej. Umiarkowana niedomykalność mitralna



Rycina 3. A. Zwapnienia na zastawce aortalnej oraz w aorcie wstępującej u dorosłej chorej 13 lat po radioterapii śródpiersia z powodu ziarnicy złośliwej; **B.** Podobne zwapnienia w łuku aorty („aorta porcelanowa/perlista“)

wskazują, że chemioterapia stosowana przed lub w trakcie radioterapii może uwrażliwiać tkanki aparatu zastawkowego na promieniowanie [1].

Metodą z wyboru do oceny popromiennych zmian na zastawkach serca jest badanie echokardiograficzne. Typowe cechy echokardiograficzne popromiennej wady zastawkowej przedstawia tabela 3.

Monitorowanie pacjentów po przebytej radioterapii zostało opracowane w stanowisku ekspertów Europejskiej Asocjacji Obrazowania i Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego w 2013 roku [25]. U wszystkich pacjentów po napromieniowaniu przedniej i lewej części klatki piersiowej należy prowadzić coroczne badanie podmiotowe i przedmiotowe w poszukiwaniu nowego szmeru nad sercem i tętnicami szyjnymi, objawów neurologicznych, HF i bólów wieńcowych oraz intensywnie ograniczać czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku pacjentów bezobjawowych niskiego ryzyka badanie echokardiograficzne należy wykonać po 10 latach od zakończenia leczenia onkologicznego i powtarzać je co 5 lat. U chorych wysokiego ryzyka (po radioterapii przedniej lub lewej części klatki piersiowej i z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka kardiotoxyczności) badanie

echokardiograficzne należy przeprowadzić najpóźniej po 5 latach po radioterapii i rozważyć nieinwazyjne testy obciążeniowe.

W populacji pacjentów z chorobą nowotworową z powodu zwiększonego ryzyka krwawień częściej należy rozważać zabiegi małoinwazyjne i interwencje przezcewnikowe, zwłaszcza w leczeniu ciężkiej AS [5, 6]. W szczególnych sytuacjach można także rozważyć strategię przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej w przypadku jej niedomykalności [33].

Problemem u pacjentów z chorobą nowotworową mogą być zwłóknienia w śródpiersiu, osierdziu i opłucnej oraz choroba wieńcowa w następstwie wcześniejszej ekspozycji na promieniowanie. Utrudnienia podczas operacji wiążą się także z częstym współistnieniem zrostów w osierdziu po zaciskającym zapaleniu osierdzia, obecnością dysfunkcji lewej komory, „porcelanową” aortą i zwłóknieniem płuc [31, 34].

Pacjenci po przebytej radioterapii z wtórnie rozwiniętą wadą zastawkową serca — podsumowanie

1. U chorych wysokiego ryzyka po radioterapii wskazana jest co roku ocena podmiotowa i przedmiotowa w poszukiwaniu nowego szmeru nad sercem lub tętnicami szyjnymi, objawów neurologicznych, objawów HF i stenokardii.
2. U chorych po radioterapii należy intensywnie ograniczyć i leczyć czynniki ryzyka sercowo-naczyniowe.
3. W przypadku pacjentów bezobjawowych niskiego ryzyka po radioterapii badanie echokardiograficzne należy wykonać po 10 latach od zakończenia leczenia onkologicznego i powtarzać je co kolejne 5 lat.
4. U chorych wysokiego ryzyka po radioterapii badanie echokardiograficzne należy przeprowadzić najpóźniej 5 lat po radioterapii, należy także rozważyć nieinwazyjne testy obciążeniowe w tej grupie pacjentów.

Tabela 3. Echokardiograficzne cechy wady zastawkowej o etiologii popromiennej

Jednolite zgrubienie zastawek w następstwie włóknienia (AV)
Równomierne rozłożenie zmian w łączu opuszkowo-aortalnym
„Porcelanowa” aorta
Częstsze i bardziej nasilone zmiany na zastawkach lewego serca (aortalnej, mitralnej) niż prawego (trójdzielnej, pnia płucnego)
Rozwój niedomykalności przed rozwojem stenozy
Zajęcie głównie podstawnych i środkowych segmentów zastawek i równoczesny brak zajęcia (zwłóknienia) spoidel i szczytów zastawki (MV)

5. Pacjent wysokiego ryzyka to taki, który przebył napromieniowanie przedniej lub lewej części klatki piersiowej i ma jeden lub więcej czynników ryzyka (dawka całkowita promieniowania >30 Gy lub 2 Gy/dzień; wiek <50 lat; guz w pobliżu serca/wewnątrzsercowy; jednoczesne leczenie antracyklinami; obecne czynniki ryzyka lub rozpoznana już choroba sercowo-naczyniowa).

LECZENIE WAD ZASTAWKOWYCH U PACJENTA Z CHOROBAŁ NOWOTWOROWAŁ

Ciężkie VHD z HF mogą być przeciwwskazaniem do agresywnego leczenia onkologicznego. Dotyczy to zarówno leczenia operacyjnego, którego ryzyko wzrasta ze stopniem zaawansowania wady, jak i niektórych form chemioterapii. W takiej sytuacji pierwszeństwo ma leczenie operacyjne wady zastawkowej, które powinno zostać przeprowadzone w trybie przyspieszonym, zwłaszcza jeśli nowotwór charakteryzuje się dużą ekspansywnością, a pacjent ma stosunkowo dobre rokowanie. Ze względu na możliwe powikłania chemioterapii (małopłytkowość, zaburzenia w układzie krzepnięcia, obniżona odporność, predyspozycja do zakażeń) należy wybierać metody leczenia niewymagające przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego lub przeciwplatekowego. Należy zatem raczej unikać, w uzasadnionych przypadkach, implantacji zastawek mechanicznych, a częściej myśleć o protezie biologicznej, zwłaszcza że chorzy onkologiczni często są ludźmi w podeszłym wieku, z zespołem kruchości i licznymi chorobami współistniejącymi.

Jeśli z powodu choroby nowotworowej lub innych przyczyn biologicznych u pacjenta występuje duże ryzyko operacji chirurgicznej, należy rozważyć zabiegi mniej inwazyjne jak TAVI, paliatywną walwuloplastykę zastawki aortalnej lub, w uzasadnionych przypadkach, naprawę zastawki mitralnej i trójdzielnej metodą „brzeg-do-brzegu”. Zabiegi małoinwazyjne pozwalają skrócić okres rekonwalescencji i przyspieszyć pilną diagnostykę oraz skrócić czas oczekiwania na ratującą życie onkoterapię. Nie narażają pacjenta na rozległe rany pooperacyjne, których gojenie z powodu samej choroby nowotworowej oraz chemio- i radioterapii jest utrudnione.

Szczególnie trudną grupę stanowią pacjenci paliatywni na końcowym etapie choroby nowotworowej, których jakość życia jest determinowana przez krytyczną wadę zastawkową. Mogą oni wymagać tak zwanego paliatywnego leczenia wady zastawkowej w celu poprawy jakości życia w jego ostatnich miesiącach. W dobie olbrzymich osiągnięć leczenia onkologicznego, które wydłuża istotnie przeżycie, u niektórych pacjentów paliatywnych z chorobą nowotworową, przyczyną zgonu może być wada zastawkowa, a nie nowotwór. U tych pacjentów nie zaleca się wymiany zastawek z powodu złych wyników leczenia i dużego ryzyka powikłań klasycznej kardiologii. Natomiast rekomendowaną strategią paliatywną są zabiegi małoinwazyjne i przeszskórne. Przeprowadzenie zabiegów na zastawkach w tej grupie chorych powinno

być dokładnie rozważone w aspekcie korzyści i zagrożeń i nie może mieć charakteru uporczywej terapii.

Wpływ wady zastawkowej na leczenie choroby nowotworowej — podsumowanie

1. Istotne wady zastawkowe, szczególnie o typie zwężenia, mogą być przeciwwskazaniem do agresywnego leczenia onkologicznego i zwiększać ryzyko zabiegu chirurgicznego. W takiej sytuacji pierwszeństwo ma leczenie operacyjne wady zastawkowej, które powinno zostać przeprowadzone w trybie przyspieszonym, zwłaszcza jeśli nowotwór charakteryzuje się dużą ekspansywnością, a pacjent ma stosunkowo dobre rokowanie.
2. W przypadku planowanej chemioterapii (szczególnie za pomocą antracykliny, HER2, RAF/MEK) i współistniejącej wady zastawkowej konieczne jest szczegółowe i częste monitorowanie (echo i biomarkery) w trakcie i po terapii.
3. Ze względu na możliwe powikłania chemioterapii (małopłytkowość, zaburzenia w układzie krzepnięcia, obniżona odporność, predyspozycja do zakażeń) należy wybierać metody leczenia niewymagające przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego lub przeciwplatekowego (raczej unikać implantacji zastawek mechanicznych).
4. Jeśli z powodu choroby nowotworowej lub z innych przyczyn biologicznych, u pacjenta występuje duże ryzyko operacji chirurgicznej, należy rozważyć zabiegi mniej inwazyjne jak TAVI, walwuloplastykę paliatywną zastawki aortalnej, przeszskórny walwuloplastykę zastawki mitralnej lub, w uzasadnionych przypadkach, zabieg TEER.
5. TAVI należy rozważyć u chorych z pośrednim ryzykiem operacyjnym z objawową AS spowodowaną radioterapią.

PRZECZEWNIKOWE LECZENIE INTERWENCYJNE WAD ZASTAWKOWYCH SERCA U PACJENTÓW Z CHOROBAŁ NOWOTWOROWAŁ: ZASTAWKA AORTALNA

Stenoza zastawki aortalnej jest najczęstszą nabytą VHD w wieku starszym, czyli w okresie, kiedy znacząco wzrasta zachorowalność na choroby nowotworowe. Z kolei pacjenci, u których w młodszym wieku stosowano radioterapię śródpiersia w leczeniu nowotworów złośliwych, na przykład sutka, płuca czy chłoniaka, są narażeni na późne wystąpienie kardiotoxyczności pod postacią włóknienia zastawek aortalnej i mitralnej. Ryzyko uszkodzenia zastawek serca istotnie wzrasta przy przekroczeniu dawki promieniowania powyżej 25 Gy [25, 35] lub 30 Gy [31]. Zwapnienia zastawek związane z promieniowaniem są rozległe i obejmują wiele otaczających struktur: pierścień aortalny, aparat podzastawkowy czy kurtynę mitro-aortalną. Zwapnienie kurtyny mitro-aortalnej jest uznawane za typowe następstwo napromieniania serca, a jego nasilenie

jest silnym predyktorem śmiertelności u osób poddawanych operacji kardiochirurgicznej.

Powikłania radioterapii obejmują nie tylko zastawkę aortalną, ale także w znacznym odsetku aortę wstępującą wraz z odgałęzieniami łuku. W badaniach szacuje się, że blisko 60% pacjentów będzie miało istotną miażdżycę aorty wstępującej, a u około 15% rozpoznaje się tak zwaną aortę „porcelanową” [36]. Takie ciężkie zwapnienie aorty wstępującej może uniemożliwić operację kardiochirurgiczną, podczas gdy zabieg wewnątrznaczyniowy na zastawce aortalnej jest nadal możliwy, chociaż obciążony większym ryzykiem powikłań, między innymi udaru lub zatorów obwodowych. Pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aorty, którzy byli wcześniej napromieniowani, cechuje znacznie wyższa śmiertelność odległa po zabiegu chirurgicznym wymiany zastawki aortalnej w porównaniu z tymi bez poprzedniego napromieniowania [36]. Zwiększone ryzyko krótko- i długoterminowe może być spowodowane gorszą wentylacją płuc spowodowaną ich włóknieniem po radioterapii, koniecznością jednoczesnej wymiany zastawki mitralnej i wszczepieniem pomostów wieńcowych oraz zwłókniałym osierdziem i wolną ścianą prawej komory.

Oszacowanie ryzyka operacyjnego u chorych z chorobą nowotworową jest wyjątkowo trudne. W chirurgicznych skalach ryzyka nie uwzględnia się wywiadu onkologicznego ani wcześniejszego napromieniowania klatki piersiowej. Nowsze skale dla pacjentów poddawanych TAVI pośrednio uwzględniają obecność aktywnej choroby nowotworowej jako jedną z przyczyn uszkodzenia układu narządowego, które nie poprawi się po implantacji zastawki [4]. W wytycznych ESC z 2017 roku dotyczących leczenia VHD podkreślano, że u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak: zespół kruchości, aorta „porcelanowa” czy napromienianie klatki piersiowej w wywiadzie wybór między klasyczną kardiochirurgiczną wymianą zastawki aortalnej (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) a TAVI powinien nastąpić po dyskusji w ramach Kardiogrupy i zostać poprzedzony staranną indywidualną oceną pacjenta. U osób, u których możliwy jest dostęp przezudowy, szczególnie w starszym wieku, preferowaną metodą jest TAVI [37]. Nowsze wytyczne z roku 2021 uogólniają problem, zalecając TAVI, jeśli współistniejące schorzenia wykluczają SAVR [4]. Aktualne dane porównujące obie metody w tej grupie chorych ograniczają się do małych badań retrospektywnych lub subanaliz większych badań [38], stąd przypadek każdego pacjenta po radioterapii klatki piersiowej powinien być dyskutowany indywidualnie.

W najnowszych wytycznych ESC poświęconych kardiologii u pacjentów z ciężką AS zaleca się leczenie zgodne z obecną wiedzą kliniczną, z uwzględnieniem rokowania związanego z chorobą nowotworową. TAVI należy rozważyć u chorych z pośrednim ryzykiem operacyjnym z objawową AS spowodowaną radioterapią (klasa IIa) [1].

Ostatnią, ale równie istotną kwestią, jest sytuacja pacjentów z ciężką objawową AS oraz nowotworem rozpoznany *de novo*. Operacja w krążeniu pozaustrojowym, w porównaniu do zabiegu TAVI, może prowadzić do znacznego opóźnienia leczenia onkologicznego. Oceniając zatem ryzyko i korzyści, wybór terapii powinien być zindywidualizowany, w zależności od stadium i rokowania choroby nowotworowej. Częściej wybieraną strategią w tej sytuacji będzie leczenie przezcewnikowe ze względu na szybszą rehabilitację i możliwość wcześniejszego rozpoczęcia leczenia nowotworu. Podejmując decyzję o sposobie leczenia, należy wziąć pod uwagę, że pacjenci z chorobą nowotworową mają podwyższone ryzyko powikłań okołozabiegowych, co jest związane z często występującymi zaburzeniami hemostazy takimi jak małopłytkowość, koagulopatie czy też stany nadkrzepliwości. W wybranych przypadkach, u pacjentów z względnie dobrym rokowaniem odległym (prognozowane przeżycie po operacji onkologicznej przynajmniej rok), można rozważyć aortalną plastykę balonową (BAV, *balloon aortic valvuloplasty*) jako pomost do ostatecznego leczenia wady. Czasowa poprawa hemodynamiczna po BAV zmniejszy ryzyko operacji onkologicznej. Zazwyczaj, po kilkutygodniowym okresie rekonwalescencji możliwe jest bezpieczne przeprowadzenie implantacji zastawki, najczęściej metodą przeszskórną [39]. U pacjentów ze złym rokowaniem onkologicznym i nasilonymi objawami AS możliwe jest wykonanie BAV jako zabiegu paliatywnego poprawiającego komfort życia pacjenta [40].

PRZECZEWNIKOWE LECZENIE INTERWENCYJNE WAD ZASTAWKOWYCH SERCA U PACJENTÓW Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ: ZASTAWKA MITRALNA, TRÓJDZIELNA, PŁUCNA

Obecność VHD wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów poddawanych niekardiologicznej operacji związanej z chorobą nowotworową (NCOS, *non-cardiac oncology surgery*) [41]. Jak opisano w rozdziale dotyczącym wad serca u pacjentów poddawanych NCOS, tryb leczenia zależy od rodzaju wady, pilności NCOS oraz ryzyka powikłań okołoperacyjnych [42]. Także w przypadku pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonymi farmakologicznie (cytostatyki, leki biologiczne) lub radioterapią leczenie VHD musi być nakierowane na minimalizację związanego z nią ryzyka zgonu, HF i poprawę jakości życia bez narażania pacjenta na nadmierne ryzyko związane z samym zabiegiem zastawkowym. U tych pacjentów leczenie kardiochirurgiczne może stwarzać problem, szczególnie w przypadku naświetlań terapeutycznych w obszarze klatki piersiowej (włóknienie, opóźnione gojenie ran, zwiększone ryzyko infekcji, w tym infekcyjnego zapalenia wsierdza). Techniki przezcewnikowej naprawy i implantacji zastawek wydają się w tej grupie bezpieczniejszą alternatywą. Znaczenie ma

także konieczność stosowania leków przeciwplatek lub przeciwkrzepliwych po naprawie/wymianie zastawki. Może to powodować zwiększone ryzyko krwawienia u pacjentów ze związanymi z lekowymi lub popromiennymi zaburzeniami krzepnięcia (supresja szpiku, zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego). Leczenie przeciwplatekowe związane jest z 1,6-krotnym zwiększeniem ryzyka krwawienia w porównaniu z pacjentami bez nowotworu. Zasadne wydaje się unikanie łączonej terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi i dwoma lekami przeciwplatekowymi. Niezbędna jest dobra komunikacja pomiędzy członkami MDT [43].

Przecewnikiowe zabiegi naprawy „brzeg-do-brzegu” zastawki mitralnej

Kwalifikacja: 1) obecność objawów HF u pacjentów z ciężką pierwotną MR zdyskwalifikowanych z chirurgicznej naprawy zastawki, spełniających kryteria anatomiczne wykonalności zabiegu; 2) objawy HF pomimo zoptymalizowanej farmakoterapii oraz zastosowania terapii resynchronizującej serca zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi leczenia HF u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką MR spełniających kryteria wykonalności zabiegu oraz prawdopodobieństwa uzyskania poprawy klinicznej (kryteria kwalifikacji do badania COAPT); 3) pacjenci niespełniający wszystkich kryteriów klinicznych, ale w opinii Kardiogrupy mogący odnieść korzyść kliniczną z naprawy zastawki [4]. Podsumowując, sam fakt obecności choroby nowotworowej nie powinien decydować o dyskwalifikacji z zabiegu TEER, o ile choroba ta nie wiąże się z ograniczeniem przewidywanego czasu przeżycia do mniej niż 12 miesięcy. Zmniejszenie objawów HF może u tych pacjentów poprawić komfort życia oraz ułatwić leczenie onkologiczne [1].

Technika zabiegu nie odbiega od rutynowej, z tym że w przypadku pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia o charakterze skazy małopłytkowej lub osoczowej należy zachować szczególną ostrożność podczas uzyskiwania dostępu naczyniowego — rekomendowane nakłucie żyły udowej pod kontrolą USG, częste kontrole ACT podczas zabiegu (rekomendowana wartość ok. 300 sek), prawidłowa hemostaza [należy rozważyć zastosowanie co najmniej 2 systemów hemostazy — szwu naczyniowego oraz szwu hemostatycznego (szew „8”) lub 2 systemów naczyniowych oraz częsta kontrola hemostazy w okresie pozabiegowym]. Nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej powinno być wykonane na podstawie obrazowania TEE, aby zminimalizować ryzyko tamponady.

Farmakoterapia po zabiegu oparta jest o balans korzyści [zapobieganie powikłaniom zatorowo-zakrzepowym u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*)] i ryzyka (krwawienie). Jeśli u pacjenta nie występuje podwyższone ryzyko krwawienia, farmakoterapia nie odbiega od rutynowego postępowania (leczenie przeciwkrzepliwie z użyciem doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K [NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*] u pacjentów ze wskazaniami

do przewlekłej antykoagulacji plus lek przeciwplatekowy na okres 1–3 miesięcy lub podwójne leczenie przeciwplatekowe na okres miesiąca z pozostawieniem jednego leku na okres 3–6 miesięcy). W przypadku podwyższonego ryzyka krwawienia należy rozważyć ograniczenie do NOAC w przypadku wskazań do antykoagulacji oraz pojedynczego leku przeciwplatekowego przez 3 miesiące. Należy zwrócić uwagę, że zalecenia te nie są sformułowane na podstawie wyników badań z randomizacją [1].

Przecewnikiowe zabiegi naprawy „brzeg-do-brzegu” zastawki trójdzielnej

Kwalifikacja: obecność objawów prawokomorowej HF u pacjentów z TR o nasileniu ciężkim lub większym, zdyskwalifikowanych z chirurgicznej naprawy zastawki, spełniających kryteria anatomiczne wykonalności zabiegu, którzy w opinii Kardiogrupy mogą odnieść korzyść kliniczną z naprawy zastawki. Należy zwrócić uwagę na szczególne sytuacje, jak TR w przebiegu zespołu rakowiaka, w których decyzja o interwencji przecewnikiowej powinna być podjęta po dyskusjach MDT, w tym ocenie przez onkologa przewidywanego okresu przeżycia. Podobnie jak w przypadku mitralnej TEER technika zabiegu nie odbiega od rutynowej, z tym że w przypadku prawokomorowej HF z wtórnym uszkodzeniem wątroby należy liczyć się z większym ryzykiem powikłań krwotocznych. Farmakoterapia po zabiegu powinna opierać się o podobne jak w przypadku mitralnej TEER kryteria. Zasadne jest unikanie procedur o małym prawdopodobieństwie uzyskania poprawy klinicznej (duża dysfunkcja prawej komory, SPAP >70 mm Hg) [4].

Przecewnikiowe interwencje na zastawce płucnej

Kwalifikacja do zabiegu nie różni się u pacjentów z chorobą nowotworową od pozostałych grup pacjentów. Kluczową sprawą jest unikanie powikłań krwotocznych podczas zabiegu oraz realistyczna ocena potencjalnych korzyści z zabiegu w aspekcie przewidywanego czasu przeżycia i możliwości poprawy stanu klinicznego i jakości życia [4].

OPERACYJNE LECZENIE WAD ZASTAWKOWYCH SERCA U PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ

Potrzeba leczenia operacyjnego VHD dotyczy zarówno pacjentów z wywiadem onkologicznym, jak i z aktywnym nowotworem.

Szacuje się, że u około 2%–4% pacjentów poddawanych operacjom zastawkowym odnotowano leczoną chorobę nowotworową w wywiadzie. Najczęściej (70%–80%) dotyczy to nowotworów poszczególnych narządów (głównie piersi, jelita grubego, prostaty, pęcherza), rzadziej nowotworów hematologicznych. Stosowanie chemioterapii w przeszłości zazwyczaj nie zwiększa znacząco ryzyka operacyjnego, jeżeli nie doprowadziło do trwałego uszkodzenia serca. Wiedza o potencjalnych specyficznych działaniach niepożądanych umożliwia prawidłowe osza-

cowanie ryzyka operacyjnego. Specyficzne potencjalne efekty niepożądane poszczególnych środków, jak i ich potencjalna odwracalność zostały zawarte w syntetyczny sposób w wytycznych ESC dotyczących kardiologii [1].

Radioterapia w przeszłości ma również znaczenie, zwłaszcza jeżeli dotyczyła klatki piersiowej. Powikłania radioterapii dotyczą takich istotnych dla planowania operacji aspektów jak zapalenie osierdzia (z ewentualnymi zrostami lub wysiękiem), zwłóknienie mięśnia sercowego, płuc, ale też na przykład tętnic piersiowych potrzebnych do rewaskularyzacji, czy samych zastawek aortalnej i mitralnej, co może wpływać na ich naprawialność. Powikłaniem napromieniania może być również aortopatia, w tym zwapnienia ściany aorty („porcelanowa” aorta) uniemożliwiające lub znacznie utrudniające klemowanie aorty czy wręcz krążenie pozaustrojowe. Ryzyko to jest proporcjonalne do otrzymanej dawki oraz wyższe u ludzi młodych poddawanych radioterapii. Pamiętać należy także, że radioterapia prowadzić może do zwłóknienia przetyku, co zwiększa ryzyko jego perforacji przy stosowanej okołoperacyjnie TEE. Wydaje się, że u pacjentów poddawanych uprzedniej radioterapii tomografia klatki piersiowej (dla oceny zarówno płuc, jak serca i naczyń) powinna być obowiązkowym elementem przygotowania do zabiegu operacyjnego, czy wręcz podejmowania decyzji co do sposobu leczenia przez Kardiogrupę/MDT.

U pacjentów z aktywną chorobą nowotworową decyzja co do sposobu postępowania powinna być podejmowana przez MDT obejmujący obok kardiologa, kardiochirurga i kardiologa interwencyjnego, onkologa i anestezjologa. Decyzja ta powinna uwzględniać przede wszystkim rokowanie pacjenta. Jeżeli proces nowotworowy ogranicza przeżycie bardziej niż wada zastawkowa, to leczenie operacyjne wady jest zwykle nieuzasadnione. Wytyczne ESC/EACTS [4] wskazują wyraźnie, że interwencja w objawowej wadzie zastawkowej jest niewskazana, jeżeli najpewniej nie poprawi jakości życia lub jeżeli spodziewane przeżycie jest krótsze niż rok. Przy założeniu, że rokowanie onkologiczne jest zadowalające, należy przede wszystkim rozważyć kolejność ewentualnych operacji (onkologicznej i kardiochirurgicznej), pamiętając, że wykonanie operacji kardiochirurgicznej najpewniej odroczy leczenie onkologiczne o co najmniej miesiąc. Tymczasem operacje niekardiologiczne zgodnie z wytycznymi Europejskich Towarzystw Kardiologicznego i Kardiochirurgicznego mogą być wykonane bezpiecznie u bezobjawowych pacjentów z nawet ciężką wadą zastawkową. Pojawienie się objawów lub niewydolność lewej komory nakazuje rozważenie interwencji zastawkowej przed operacją onkologiczną, ale nie wyklucza najpierw operacji niekardiologicznej, zwłaszcza w wypadku niedomykalności zastawek.

Można oczywiście rozważyć równoczesne wykonanie zabiegu onkologicznego i kardiochirurgicznego. Opisane są serie takich zabiegów z dobrymi wynikami, zwłaszcza w wypadku raka płuca i nowotworów przewodu pokarmowego. W wypadku łączenia resekcji tkanki płucnej

z operacją kardiochirurgiczną najczęściej przeprowadza się najpierw część torakochirurgiczną. Takie łączone operacje mają niezłe wyniki w wypadku mniejszych zabiegów onkologicznych (rak płuca w stadium I lub II, częściowa gastrektomia) i przy względnie dobrej czynności serca. W wypadku bardziej zaawansowanych nowotworów, większych operacji i mniej stabilnej choroby serca, zalecane jest wykonanie najpierw operacji kardiochirurgicznej, a w drugim etapie onkologicznej.

Pamiętać należy, że zarówno terapia przeciwnowotworowa, jak i same nowotwory często związane są ze stanem prozakrzepowym. Nowotwory często uwalniają czynnik tkankowy i inne związki, które mogą bezpośrednio aktywować kaskadę krzepnięcia. Nowotwory mieloproliferacyjne, takie jak przewlekła białaczka szpikowa, są również znane z podnoszenia ryzyka wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Stąd istotne znaczenie ma adekwatna profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie okołoperacyjnym.

Należy także podkreślić, że brakuje jednoznacznych dowodów na związek operacji w krążeniu pozaustrojowym na ryzyko rozsiewu procesu nowotworowego.

Podsumowując, należy podkreślić, że multidyscyplinarne podejście do pacjentów onkologicznych ze szczególnym rozważeniem opisanych wyżej aspektów i zaplanowaniem poszczególnych etapów terapii ma szczególne znaczenie dla efektów leczenia poszczególnych pacjentów.

ZABIEGI MAŁOINWAZYJNE/ROBOTYZACJA W LECZENIU WAD ZASTAWKOWYCH SERCA U PACJENTÓW Z CHOROBA NOWOTWOROWĄ

Najczęstszą przyczyną rozwoju wady zastawkowej kwalifikowanej do zabiegu u pacjentów onkologicznych jest progresja już stwierdzonej wady serca, przebyte infekcyjne zapalenie wsierdzia oraz przebudowa mięśnia lewej komory. U chorych poddanych napromienianiu, jak opisano wcześniej, najczęściej zwłóknieniu i zwapnieniu ulegają płatki zastawki aortalnej oraz, w drugiej kolejności, zastawki mitralnej, ale również aorta, śródpiersie i worek osierdziowy, co sprawia dodatkowe trudności w leczeniu zabiegowym [8, 26, 44–46].

W ośrodkach wysoko wyspecjalizowanych możliwe jest wykonanie operacji technikami małoinwazyjnymi, w tym z użyciem robota. Ze względu na wcześniejsze obciążenie układu sercowo-naczyniowego pacjentów onkologicznych korzystniejszym wydaje się wykonanie operacji z dostępu małoinwazyjnego.

Złotym standardem wykonywania operacji na zastawce aortalnej i aorcie wstępującej staje się ministernotomia górna. Dostęp ten polega na przecięciu mostka jedynie w górnej 1/3 części. Tego rodzaju otwarcie pozwala chirurgowi na dobrą ekspozycję zastawki aortalnej i wykonanie zabiegu wymiany lub naprawy zastawki. Ze względu na zachowanie dolnych 2/3 części mostka pozwala pacjentowi na zachowanie stabilności obręczy barkowej i tym samym przyspieszenie procesu rehabili-

tacji. W wyselekcjonowanej grupie chorych możliwe jest również wykonanie operacji z dostępu przez minitorakotomię przednią prawostronną. W tej technice mostek pacjenta pozostaje zupełnie nienaruszony. Dostęp do klatki piersiowej uzyskuje się poprzez niewielkie nacięcie i rozchylenie przestrzeni międzyżebrowej. Taka technika sprawia, że chory już w pierwszej dobie pooperacyjnej może być w pełni mobilizowany i rehabilitowany [47]. Operacje technikami małoinwazyjnymi są możliwe do wykonania również u chorych z wadami zastawki mitralnej i trójdzielnej. Operacje tych zastawek wykonuje się z dostępu przez minitorakotomię boczną prawostronną lub całkowicie torakoskopowo. Cięcia skórne u większości pacjentów wykonywane jest w naturalnych bliznach ciała, na przykład wokół brodawki sutkowej u mężczyzn. Powoduje to, że blizna pooperacyjna jest praktycznie niewidoczna. W ośrodkach z personelem wyspecjalizowanym w kardiologii małoinwazyjnej zabiegi te wykonywane są z użyciem technologii 3D. Technologia ta pozwala na użycie sprzętu wysokiej rozdzielczości i zwiększa precyzję wykonania zabiegu. Dzięki okularom trójwymiarowym chirurg ma wrażenie, jakby znajdował się wewnątrz klatki piersiowej [48].

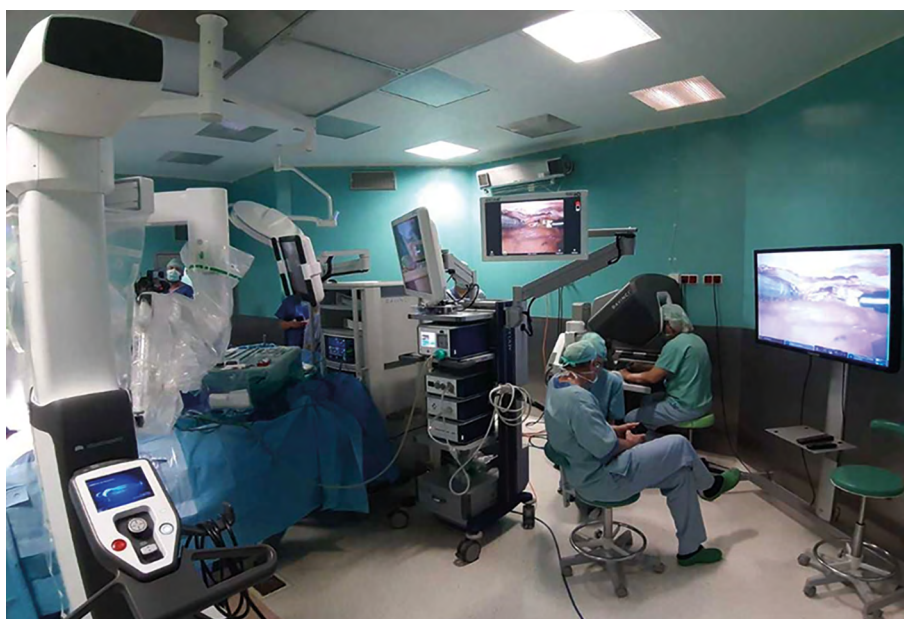
Największym obecnie osiągnięciem chirurgii małoinwazyjnej jest technologia robotyczna, jednak wymaga ona dużego doświadczenia. W operacjach z użyciem robota cięcia są praktycznie w ogóle niewykonywane, a dostęp do klatki piersiowej uzyskuje się poprzez skórne porty, przez które wprowadzane są ramiona robota. Ewenementem tych operacji jest to, że chirurg-operator nie jest obecny przy stole operacyjnym, tylko zajmuje miejsce przy konsoli robota i steruje ramionami wewnątrz klatki piersiowej, wykonując zasadniczy zabieg operacyjny (ryc. 4). Przewagą

operacji robotycznych nad torakoskopią jest zdecydowanie większa mobilność ramion robota. Mają one bardzo szerokie „pole widzenia” i są w stanie dotrzeć do miejsc, do których nie jest technicznie możliwe dotarcie kamery torakoskopowej [49].

Zabiegi z użyciem technik małoinwazyjnych i robotycznych przyspieszają proces rehabilitacji, zmniejszają ból pooperacyjny oraz skracają okres hospitalizacji. Obserwuje się również mniejszą podaż preparatów krwio pochodnych, liczbę arytmii, a w niektórych grupach także redukcję śmiertelności [50]. Brak naruszenia ciągłości mostka zmniejsza ryzyko ciężkich infekcji tej okolicy, ale także dzięki szybszej rehabilitacji zmniejsza ryzyko infekcji na przykład płuc, na którą pacjenci w tej grupie są często narażeni. Wreszcie szybszy powrót do sił pozwala na skrócenie czasu pomiędzy operacją kardiologiczną a ewentualnym dalszym postępowaniem onkologicznym.

ALGORYTM POSTĘPOWANIA U PACJENTÓW Z WADĄ ZASTAWKOWĄ SERCA KWALIFIKOWANYCH DO OPERACJI NIEKARDIOLOGICZNEJ ONKOLOGICZNEJ

Ryzyko okołoperacyjnych powikłań sercowo-naczyniowych jest większe u pacjentów z rozpoznaną VHD. Szczególnie wysokie ryzyko przypada na wadę o charakterze zwężenia zarówno w przypadku zastawki aortalnej, jak i mitralnej. Ryzyko to rośnie wraz ze stopniem zaawansowania wady, obecnością objawów oraz zależy od rodzaju planowanej operacji. Zdecydowana większość NCOS to zabiegi pośredniego lub wysokiego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych według Glance'a i wsp. [41], a więc obecność VHD może stanowić problem u znacznej liczby pacjentów onkologicznych.



Rycina 4. Operacje robotyczne z użyciem robota Da Vinci (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA)

Przy wyborze sposobu dostępu zabiegowego warto pamiętać, że zabiegi endoskopowe w porównaniu z otwartymi mają mniej powikłań, ograniczają przesunięcia płynowe i wpływają na lepszą wentylację płuc w okresie pooperacyjnym, co ma istotne znaczenie u chorych z VHD.

U wszystkich pacjentów z rozpoznaną wadą zastawkową przed planowaną NCOS pośredniego lub wysokiego ryzyka należy wykonać badanie echokardiograficzne, aby ocenić rodzaj i ciężkość wady, należy też zwrócić szczególną uwagę na związek objawów klinicznych z wadą i stopniem zaawansowania choroby onkologicznej będącej wskazaniem do operacji (klasa I, poziom wiarygodności danych C) [42].

U chorych z istotną wadą zastawkową pilna NCOS powinna zostać przeprowadzona w warunkach intensywnego monitorowania hemodynamicznego, a decyzje dotyczące planowych operacji należy podejmować, uwzględniając obecność objawów związanych z wadą zastawkową oraz współwystępowanie innych chorób układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, obniżona funkcja skurczowa lewej komory). Przy ocenie ryzyka operacji przez Kardiogrupę/MDT powinno się również wziąć pod uwagę preferencje pacjenta i przekazać swoją opinię zespołowi operatorów. Generalnie, ciężkie objawowe zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej powinno być leczone przed zarówno pilną, jak i planową NCOS, gdyż wiążą się one z największym ryzykiem powikłań. W przypadku gdy NCOS można bezpiecznie odroczyć, należy rozważyć naprawę ciężkiej MR i niedomykalności aortalnej ze współistniejącą HF.

Ciężkie zwężenie zastawki aortalnej

Obecność objawów klinicznych oraz LVEF i występowanie choroby wieńcowej mają decydujące znaczenie u pacjentów z ciężką AS przygotowywanych do planowej NCOS. Kwalifikacja do leczenia u takich pacjentów wygląda analogicznie do pacjentów nieplanowanych do NCOS. Oznaczenie biomarkerów (N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B i troponina) jest przydatne u osób skąpoobjawowych lub z nietypowymi dolegliwościami. U chorych objawowych przed planowanym NCOS pośredniego lub wysokiego ryzyka należy przeprowadzić chirurgiczną (SAVR) lub przezcewnikową (TAVI) wymianę zastawki aortalnej (wybór metody wg wytycznych 2021 ESC/EACTS dot. leczenia wad zastawkowych [4]) (klasa I, poziom wiarygodności danych C). W przypadku pilnej NCOS należy rozważyć wykonanie TAVI. U pacjentów z wysokim ryzykiem wymiany zastawki, obecnością przeciwwskazań, brakiem zgody chorego na zabieg kardiologiczny lub dużą pilnością zabiegu onkologicznego można rozważyć wykonanie walwuloplastyki balonowej jako leczenie pomostowe wady do ostatecznego leczenia VHD (klasa IIb, poziom wiarygodności danych C). U chorych z ciężką AS bez objawów klinicznych i prawidłową LVEF można bezpiecznie wykonać NCOS niskiego lub po-

średniego ryzyka. Podobnie jest w przypadku pacjentów bezobjawowych z obniżoną LVEF <50%, NCOS niskiego i pośredniego ryzyka mogą być wykonane przy zapewnieniu monitorowania hemodynamicznego podczas operacji.

Istotne zwężenie zastawki mitralnej

U pacjentów z łagodną MS (pole zastawki >1,5 cm²) oraz u pacjentów bezobjawowych z umiarkowaną do ciężkiej MS (pole zastawki ≤1,5 cm²) i skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej (SPAP, *systolic pulmonary artery pressure*) <50 mm Hg NCOS będzie obciążona niskim ryzykiem powikłań.

U chorych bez objawów z umiarkowaną do ciężkiej MS i skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej SPAP >50 mm Hg oraz u pacjentów objawowych należy przed NCOS wysokiego ryzyka wykonać przeszskórną komisurotomię mitralną (PMC, *percutaneous mitral commissurotomy*) lub zabieg kardiologiczny (klasa I, poziom wiarygodności danych C). NCOS niskiego/pośredniego ryzyka u bezobjawowych pacjentów z ciężką MS można przeprowadzić w warunkach wzmożonego monitorowania, jeśli morfologia zastawki jest niedogodna do wykonania PMC.

Niedomykalność aortalna

Pacjent z łagodną do umiarkowanej AR może zostać poddany NCOS bez dodatkowego ryzyka. U objawowych chorych z ciężką AR lub u osób bez objawów z ciężką AR kwalifikujących się do interwencji zastawkowej zalecana jest interwencja kardiologiczna przed NCOS pośredniego lub wysokiego ryzyka, jeśli operacja onkologiczna nie jest pilna (klasa I, poziom wiarygodności danych C).

Niedomykalność mitralna

U chorych objawowych z ciężką pierwotną MR lub bezobjawowych chorych z ciężką pierwotną MR z dysfunkcją lewej komory należy rozważyć interwencję zastawkową (chirurgiczną lub przezcewnikową) przed NCOS pośredniego lub wysokiego ryzyka (klasa IIa, poziom wiarygodności danych C).

U pacjentów z ciężką wtórną MR, którzy są objawowi mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, należy rozważyć interwencję zastawkową (chirurgiczną lub przezcewnikową) przed NCOS (klasa IIa, poziom wiarygodności danych C).

W przypadku obecności znacznie zredukowanej LVEF u pacjentów z wadą zastawkową (AR lub MR) należy w okresie około- i pooperacyjnym uważnie kontrolować częstość rytmu serca i monitorować podaż płynów w celu optymalizacji rzutu serca oraz redukcji wielkości fali zwrotnej.

Przezcewnikowe leczenie wad zastawkowych serca u pacjentów onkologicznych — podsumowanie

1. W przypadku pilnej NCOS należy u pacjentów z ciężką AS rozważyć wykonanie TAVI.

2. U pacjentów z wysokim ryzykiem wymiany zastawki, obecnością przeciwwskazań, brakiem zgody chorego na zabieg kardiochirurgiczny lub dużą pilnością zabiegu onkologicznego można rozważyć wykonanie walwuloplastyki balonowej jako leczenie pomostowe do ostatecznego leczenia VHD.
3. U chorych z ciężką AS bez objawów klinicznych i prawidłową LVEF można bezpiecznie wykonać NCOS niskiego lub pośredniego ryzyka. Podobnie w przypadku pacjentów bezobjawowych z obniżoną LVEF <50% NCOS niskiego i pośredniego ryzyka mogą być wykonane przy zapewnieniu monitorowania hemodynamicznego podczas operacji.
4. U chorych bez objawów z umiarkowaną do ciężkiej MS i skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej SPAP >50 mm Hg oraz u pacjentów objawowych należy przed NCOS wysokiego ryzyka wykonać PMC lub zabieg kardiochirurgiczny.
5. U objawowych chorych z ciężką AR lub u pacjentów bez objawów z ciężką AR kwalifikujących się do interwencji zastawkowej zaleca się interwencję kardiochirurgiczną przed NCOS pośredniego lub wysokiego ryzyka, jeśli operacja onkologiczna nie jest pilna.
6. U chorych objawowych z ciężką pierwotną MR lub bezobjawowych chorych z ciężką pierwotną MR z dysfunkcją lewej komory należy rozważyć interwencję zastawkową (chirurgiczną lub przezcewnikową) przed NCOS pośredniego lub wysokiego ryzyka.
7. U pacjentów z ciężką wtórną MR, którzy są objawowi mimo optymalnego leczenia farmakologicznego należy rozważyć interwencję zastawkową (chirurgiczną lub przezcewnikową) przed NCOS.

Operacyjne leczenie wad zastawkowych serca u pacjentów onkologicznych — podsumowanie

1. U pacjentów poddawanych uprzedniej radioterapii tomografia klatki piersiowej (dla oceny zarówno płuc, jak serca i naczyń) powinna być obowiązkowym elementem przygotowania do zabiegu operacyjnego.
2. Brakuje jednoznacznych danych klinicznych potwierdzających, że operacja w krążeniu pozaustrojowym może zwiększać ryzyko rozsiewu nowotworowego.
3. Zabiegi z użyciem technik małoinwazyjnych i robotycznych przyspieszają proces rehabilitacji, zmniejszają ból pooperacyjny oraz skracają okres hospitalizacji. Brak naruszenia ciągłości mostka zmniejsza również ryzyko ciężkich infekcji tej okolicy.
4. Ocena pod kątem interwencji chirurgicznej powinna zawierać oczekiwaną długość życia/rokowanie, a także uwzględniać korzyści przeważające nad ryzykiem.
5. Przy ocenie ryzyka operacyjnego można rozważyć użycie kalkulatora STS SCORE, gdyż zbiera dane o przebytej radioterapii śródpiersia i wywiadzie choroby nowotworowej.

POSTĘPOWANIE W CHOROBAH AORTY U PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ

Postępowanie u pacjenta z poszerzeniem aorty

Leczenie onkologiczne pacjenta z poszerzeniem aorty piersiowej (średnica aorty wstępującej 35–55 mm aorty i średnica 35–60 mm dla aorty zstępującej) powinno przebiegać tak samo jak u pacjenta zdrowego i stan ten nie stanowi przeciwwskazania do leczenia zachowawczego z zastosowaniem chemioterapeutyków, radioterapii czy leczenia operacyjnego nowotworów. Każdy pacjent z poszerzeniem aorty i nadciśnieniem tętniczym, o ile nie występują przeciwwskazania, powinien być leczony lekami doustnymi z grupy beta-blokerów, które jako jedyne leki doustne zmniejszają stosunek dp/dt i tym samym obniżają ryzyko wystąpienia ostrego zespołu aortalnego. Niektóre chemioterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów mogą w istotny sposób przyczynić się do wzrostu ciśnienia tętniczego oraz zwiększyć ryzyko wystąpienia ostrego zespołu aortalnego (ostrego rozwarstwienia aorty, pęknięcia aorty, krwiaka śródściennego) — dotyczy to szczególnie leków z grupy inhibitorów angiogenezy. W przypadku stosowania takiego leczenia należy bardzo rygorystycznie monitorować ciśnienie tętnicze i, jeżeli występuje taka potrzeba, rozpocząć agresywne leczenie hipotensyjne. Wzrost ciśnienia tętniczego wywołany leczeniem onkologicznym jest ograniczony do czasu stosowania terapii i skutecznie poddaje się leczeniu hipotensyjnemu.

Poszerzenie aorty w przedziale 45–55 mm dla aorty wstępującej i 50–60 mm dla aorty zstępującej w niewielkim stopniu zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego zespołu aortalnego i nie stanowi przeciwwskazania do leczenia nowotworów ani nie może opóźnić rozpoczęcie takiego leczenia. W przypadku konieczności przeprowadzenia leczenia onkologicznego zachowawczego lub operacyjnego, należy ściśle monitorować ciśnienie tętnicze, wdrożyć agresywne leczenie hipotensyjne oraz wydać pacjentowi zakaz wykonywania ciężkich wysiłków fizycznych, szczególnie izometrycznych. W trakcie znieczulenia do zabiegu operacyjnego należy monitorować ciśnienie tętnicze, najlepiej z zastosowaniem inwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego, który pozwala na najdokładniejszy pomiar ciśnienia w czasie rzeczywistym. Ciśnienie tętnicze podczas operacji nie powinno wzrastać powyżej 130 mm Hg.

Postępowanie u pacjenta z tętniakiem aorty

Każdy przypadek pacjenta z tętniakiem aorty (średnica aorty wstępującej >55 mm lub aorty zstępującej >60 mm) oraz chorobą nowotworową wymaga indywidualnego podejścia. Decyzję co do strategii postępowania powinien podejmować zespół specjalistów złożony z onkologa, kar-

diologa i kardi chirurga. Decyzja powinna zostać podjęta na podstawie analizy:

- ryzyka operacyjnego leczenia tętniaka aorty;
- wielkości i lokalizacji tętniaka aorty;
- ryzyka leczenia onkologicznego z uwzględnieniem toksycznego działania leków;
- rokowania w leczeniu choroby nowotworowej.

Ostateczna decyzja zespołu powinna zawsze uwzględniać preferencje pacjenta i jego skłonność do akceptacji wyższego ryzyka leczenia.

U pacjentów z mniejszą szerokością tętniaka aorty można rozważyć odstąpienia od operacyjnego leczenia tętniaka aorty na korzyść szybkiego rozpoczęcia terapii onkologicznej. Ryzyko wystąpienia ostrego zespołu aortalnego u pacjenta z tętniakiem aorty wzrasta proporcjonalnie do wzrostu szerokości aorty. Dlatego u pacjentów z dużym tętniakiem aorty (>6 cm dla aorty wstępującej) leczenie powinno się rozpocząć od leczenia kardiologicznego. W modelu *in-vitro* oraz *in-vivo* wykazano, że zastosowanie krążenia pozaustrojowego w istotnym stopniu wywołuje supresję układu odpornościowego. Pomimo wcześniejszych obaw nie udowodniono, że krążenie pozaustrojowe wywołuje rozsiew komórek nowotworowych lub przyspiesza rozwój raka i zwiększa śmiertelność. Ze względu na okres niezbędnej rehabilitacji pooperacyjnej leczenie kardiologiczne może opóźnić rozpoczęcie terapii onkologicznej. Pacjenci z chorobą nowotworową są zdecydowanie częściej narażeni na występowanie ciężkich powikłań okołopoperacyjnych.

Postępowanie u pacjenta z rozwarstwieniem aorty typu Stanford A

Rozwarstwienie aorty obejmujące aortę wstępującą wymaga natychmiastowego leczenia operacyjnego, gdyż stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia. Decyzja o strategii postępowania u pacjentów z chorobą nowotworową musi zostać podjęta szybko w oparciu o wszystkie dostępne w tym czasie dane, biorąc także pod uwagę wolę pacjenta. Jeżeli jest to tylko technicznie możliwe, należy rozważyć zastosowanie najmniej inwazyjnych technik operacyjnych z uwzględnieniem operacji wewnątrznaczyniowych. U pacjentów z chorobą nowotworową z rokowaniem bardzo krótkiego przeżycia lub z bardzo wysokim ryzykiem operacyjnym wynikającym ze stanu pacjenta można odstąpić od leczenia operacyjnego rozwarstwienia aorty. Każdego pacjenta z rozwarstwieniem aorty należy ściśle monitorować oraz wdrożyć u niego agresywne leczenie hipotensyjne.

Postępowania u pacjenta z tętniakiem aorty — podsumowanie

1. Każdy przypadek pacjenta z tętniakiem aorty (średnica aorty wstępującej >55 mm lub aorty zstępującej >60 mm) oraz chorobą onkologiczną wymaga indywidualnego podejścia. Decyzję co do strategii postę-

powania powinien podejmować zespół specjalistów złożony z onkologa, kardiologa i kardi chirurga.

INFEKCYJNE ZAPALENIE WSIERDZIA I NIEBAKTERYJNE ZAKRZEPOWE ZAPALENIE WSIERDZIA U PACJENTA Z CHOROBAŁĄ NOWOTWOROWĄ

Częstość występowania nowotworu u osób z infekcyjnym zapaleniem wsierdza (IZW) waha się w różnych badaniach od 5,6% do 17,6%. Częściej dotyczy mężczyzn i osób starszych. Sam nowotwór u pacjenta z IZW może być aktywny lub rozpoznany wcześniej, co niestety nie zawsze jest ujęte w badaniach [51–54].

Infekcyjne zapalenie wsierdza występuje częściej u pacjentów z chorobą nowotworową niż w ogólnej populacji, co może wynikać z obecności zaburzeń immunologicznych i skłonności zakrzepowej u pacjentów z chorobą nowotworową, potrzeby zastosowania u nich wielu inwazyjnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych (np. cewniki, porty centralne, urządzenia) stanowiących wrota dla bakterii wywołujących bakterie, w tym IZW (*port of entry*), większej podatności na infekcje miejscowe i systemowe, ale wpływ na to może mieć także starszy wiek i częste występowanie chorób sercowo-naczyniowych, w tym VHD przed rozpoznaniem raka. Wpływ immunosupresyjny ma też rodzaj choroby nowotworowej (nowotwory krwi, przerzuty nowotworowe) oraz typ terapii przeciwnowotworowej. Profilaktyka IZW u pacjentów onkologicznych pomimo tego jest zalecana na takich samych zasadach jak w populacji ogólnej, czyli wyłącznie przed zabiegami w obrębie jamy ustnej, mimo że inwazyjne procedury stanowią tak zwany *port of entry* dla IZW [51].

Występowanie IZW u pacjenta z chorobą nowotworową wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i możliwością niekorzystnego wpływu na leczenie, na przykład odstąpienia lub odroczenia chemioterapii lub korekty agresywnego leczenia. U pacjentów z IZW z towarzyszącym nowotworem w porównaniu z chorymi bez nowotworu przebieg IZW jest bardziej nietypowy — z rzadziej występującą gorączką i nowym szmerem nad sercem oraz zwiększoną preferencją do powikłań w postaci ostrej niewydolności nerek z następowymi incydentami zatorowymi i HF [51, 53, 54].

Infekcyjne zapalenie wsierdza u pacjentów z chorobą nowotworową dotyczy głównie zastawki mitralnej i aortalnej. Najczęstszym i najgorzej rokującym patogenem jest *Staphylococcus aureus*, na drugim miejscu występuje *Enterococcus*. Okazało się natomiast, że IZW na tle *Streptococcus gallolyticus* (przedtem *S. bovis*) i *Enterococcus faecalis* wiązały się z częstym występowaniem nowotworu jelita grubego lub neoplazji jelitowej, stąd zaleca się u tych chorych wykonanie kolonoskopii [55–57], a IZW może być wczesnym markerem nowotworu jelita grubego i innych [52, 57]. U osób starszych z rakiem jelita grubego, ale też płuca i gruczołu krokowego, IZW występuje częściej niż u osób bez obecności nowotworu. Chociaż wskazuje się na powiązania pomiędzy nowotworami przewodu po-

karmowego, układu oddechowego i hematologicznymi z infekcją IZW, to jednak wciąż nie ma specjalnej strategii postępowania [53].

W zaawansowanym stadium choroby nowotworowej może wystąpić niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza, zwłaszcza w nowotworach płuc, trzustki i gruczołakach przewodu pokarmowego. Wegetacje na zastawce w niebakteryjnym zapaleniu wsierdza zazwyczaj są małe, poniżej 1 cm, nieregularnego kształtu, częściej po lewej stronie serca. Wegetacje występują na uszkodzonych i nieuszkodzonych zastawkach, ale mogą dotyczyć także strun ścięgniętych, uszka lewego przedsionka i pozostałego wsierdza. Objawy u tych chorych wiążą się zazwyczaj z embolizacją ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub innego ważnego narządu [52, 58, 59].

Diagnostyka IZW u pacjentów z chorobą nowotworową i bez nie różni się. Obrazowanie IZW opiera się przede wszystkim na bazie badania echokardiograficznego jako najbezpieczniejszej metodzie pozbawionej radiacji. Podkreśla się specjalną rolę CT, a także PET/CT i CMR. Jednak różnicowanie obrazowe zmian zapalnych, nowotworowych, przerzutowych i skrzeplin jest wciąż trudne lub niekiedy niemożliwe [59, 60].

Pacjenci z IZW i dającą się leczyć chorobą nowotworową powinni być poddani terapii empirycznej zgodnie z wytycznymi w zależności od rodzaju mikroorganizmu i jego umiejscowienia oraz typu terapii przeciwnowotworowej. W jednym z badań okazało się, że pacjenci z IZW i nowotworem są obecnie częściej leczeni amoksylicyną, ceftriaksonem i daptomycyną niż wankomycyną [53, 54].

Wskazania do leczenia operacyjnego IZW są takie same dla pacjentów z chorobą nowotworową i bez. Śmiertelność roczna osób z nowotworem była wyższa (18,0% vs. 10,2%; $P < 0,001$, a czynnikami ryzyka były kreatynina powyżej 2 mg/dl, HF i nieprzeprowadzona operacja, jeśli stwierdzono wskazania) [54]. Bioprotezy stosowano częściej u pacjentów z chorobą nowotworową niż bez. Istnieją jednak doniesienia, że u pacjentów z nowotworami częściej niż u tych bez nowotworu nie wykonuje się operacji kardiologicznej mimo wskazań [51, 54], co również przyczynia się do większej śmiertelności chorych z IZW i chorobą nowotworową. Uważa się, że leczenie kardiologiczne z powodu IZW nie powinno być zaniechane u pacjentów bez przerzutów i u których nowotwór może być leczony, o ile nie ma innych przeciwwskazań [53]. Tym bardziej, że część nowotworów, takich jak: gruczołu krokowego, piersi i jelita grubego, ma często długą prognozę przeżycia [58]. Z drugiej strony powodem nieprzeprowadzenia operacji jest często nie choroba nowotworowa, ale ryzyko chirurgiczne operacji, zgon pacjenta lub brak zgody chorego [53].

W proponowanym ostatnio algorytmie postępowania z pacjentami z IZW i chorobą nowotworową podkreśla się, że w przypadku pacjenta z nowotworem w wywiadzie lub aktualnie obecnym nadającym się do leczenia i bez przerzutów, niezależnie od typu mikroorganizmu, proponuje się leczenie IZW zgodnie z wytycznymi. W pozostałych

przypadkach proponuje się farmakologiczne leczenie IZW. Jeśli czynnikiem etiologicznym IZW jest *S. Gallolyticus* lub *Enterococcus* powinno się wykonać kolonoskopię [54].

Infekcyjne zapalenie wsierdza i niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza u pacjenta z chorobą nowotworową — podsumowanie

1. U pacjentów z IZW z towarzyszącym nowotworem w porównaniu z pacjentami bez nowotworu, przebieg IZW może być bardziej nietypowy, z rzadziej występującą gorączką i nowym szmerem nad sercem oraz zwiększoną preferencją do powikłań w postaci ostrej niewydolności nerek z następowymi incydentami zatorowymi i HF.
2. IZW u chorych nowotworowych dotyczy głównie zastawki mitralnej i aortalnej. Najczęstszym patogenem i najgorzej rokującym jest *Staphylococcus aureus*, na drugim miejscu występuje *Enterococcus*.
3. W zaawansowanym stadium nowotworu może wystąpić niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza, zwłaszcza w nowotworach płuc, trzustki i gruczołakach przewodu pokarmowego.
4. Wskazania do leczenia antybakteryjnego i operacyjnego IZW są takie same dla chorych z nowotworem i bez.

NOWOTWORY SERCA Z ZAJĘCIEM ZASTAWEK

Współistnienie choroby nowotworowej zmienia w istotny sposób naturalny przebieg wad zastawkowych obecnych przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego [61, 62]. Z drugiej strony chemioterapia (CTRCD) i radioterapia oddziałują niekorzystnie na struktury zastawek, przyspieszając ich degenerację i ułatwiając rozwój IZW.

Do nowotworów oddziałujących pośrednio na morfologię i funkcję zastawek należy niewątpliwie rakowiak serca, nowotwór o charakterze endokrynnym produkujący serotoninę, umiejscowiony w wątrobie lub jajniku [61]. Do wzrostu stężenia serotoniny w surowicy krwi przyczynia się jej wzmożona produkcja przez komórki rakowiakowe i jednocześnie upośledzona degradacja przez zajęte przerzutami komórki wątrobowe. Rakowiak powoduje w 20%–50% przypadków uszkodzenie serca (tzw. chorobę rakowiakową serca) wskutek bezpośredniego oddziaływania serotoniny na wsierdziej zastawkowe (zwykle zastawki prawego serca) oraz wsierdziej ścienne prawej komory. W chorobie rakowiakowej serca częściej dochodzi do uszkodzenia zastawek prawostronnych (najczęściej trójdzielnej) niż lewostronnych, gdyż zawarta w płucach monoaminooksydaza, rozkładając serotoninę, ogranicza jej przechodzenie do krążenia tętniczego. Niemniej jednak w przypadku drożnego otworu owalnego, współistniejącego ubytku w przegrodzie międzykomorowej, aktywnego hormonalnie guza zlokalizowanego w płucach lub w przypadku źle kontrolowanego zespołu rakowiaka uszkodzeniu mogą ulec także zastawki lewostronne (1/3 chorych z rakowiakową chorobą serca). Uszkodzenie

zastawek powoduje serotonina, która stymuluje zastawkowe miofibroblasty do nadmiernej produkcji kolagenu i glikozaminoglikanów poprzez działanie na receptory serotoninowe 5-HT_{2B}. Dochodzi do warstwowego pogrubienia płatków zastawek i aparatu podzastawkowego z wytworzeniem tkanki włóknisto-śluzakowatej (*carcinoid plaque*). Charakterystyczny jest brak ognisk zwapnienia w obrębie struktur zastawkowych. Morfologia zastawek jest dość charakterystyczna: dominuje niedomykalność zastawki trójdzielnej i/lub płucnej z retrakcją i bardzo znacznym „tunelowatym” unieruchomieniem płatków. Główną przyczyną zgonu chorych z rakowiakiem serca pozostaje niewydolność prawej komory spowodowana włóknieniem wsierdza prawej komory oraz jej przeciążeniem objętościowym w następstwie ciężkiej niedomykalności trójdzielnej lub płucnej.

Rokowanie w rakowiakowej chorobie serca uległo poprawie po wprowadzeniu do leczenia analogów somatostatyny oraz nowych technik operacyjnych leczenia przerzutów do wątroby. U chorych, u których objawy kliniczne oraz ogniska przerzutów są dobrze kontrolowane, a przewidywane przeżycie chorego przekracza 12 miesięcy, należy rozważyć zabieg wymiany zastawki trójdzielnej (klasa I). Wybór pomiędzy protezą biologiczną a mechaniczną powinien być dopasowany do indywidualnego profilu pacjenta i przebiegu choroby, gdyż w chorobie rakowiakowej oba typy zastawek mają swoje wady i zalety. Decyzja o leczeniu zabiegowym powinna być podejmowana przez MDT (kardiolog + kardiochirurg + anestezjolog + onkolog + endokrynolog), który powinien uwzględnić między innymi ryzyko wystąpienia przełomu rakowiakowego (klasa I) [61, 62].

Do guzów bezpośrednio związanych z zastawkami serca należy włókniak brodawczakowaty, rzadziej śluzak oraz guzy przerzutowe [61, 63]. Włókniak brodawczakowaty (*fibroelastoma*) jest łagodnym guzem stanowiącym około 11,5% wszystkich pierwotnych guzów serca oraz 3/4 wszystkich guzów związanych z zastawkami. Strukturę guza stanowią włókna elastynowe i kolagen pokryte śródbłonkiem oraz krótka łącznotkankowa szypuła łącząca guz z wsierdziem zastawki aortalnej i mitralnej, rzadziej trójdzielnej. W przeciwieństwie do wegetacji *fibroelastoma* związana jest z powierzchnią komorową zastawki mitralnej lub aortalną zastawki aortalnej. Guz rzadko powoduje dysfunkcję zastawki, natomiast może być przyczyną objawów neurologicznych w następstwie lewostronnej zatorowości obwodowej. Niewielkie rozmiary, charakterystyczna morfologia włókniaka brodawczakowatego o typie ukwiału oraz jego swobodny ruch na szypule powodują, że guz jest łatwo rozpoznawalny w badaniach echokardiograficznych — przezklatkowym i przezprzełykowym. W wątpliwych przypadkach diagnostykę należy uzupełnić o CT oraz CMR.

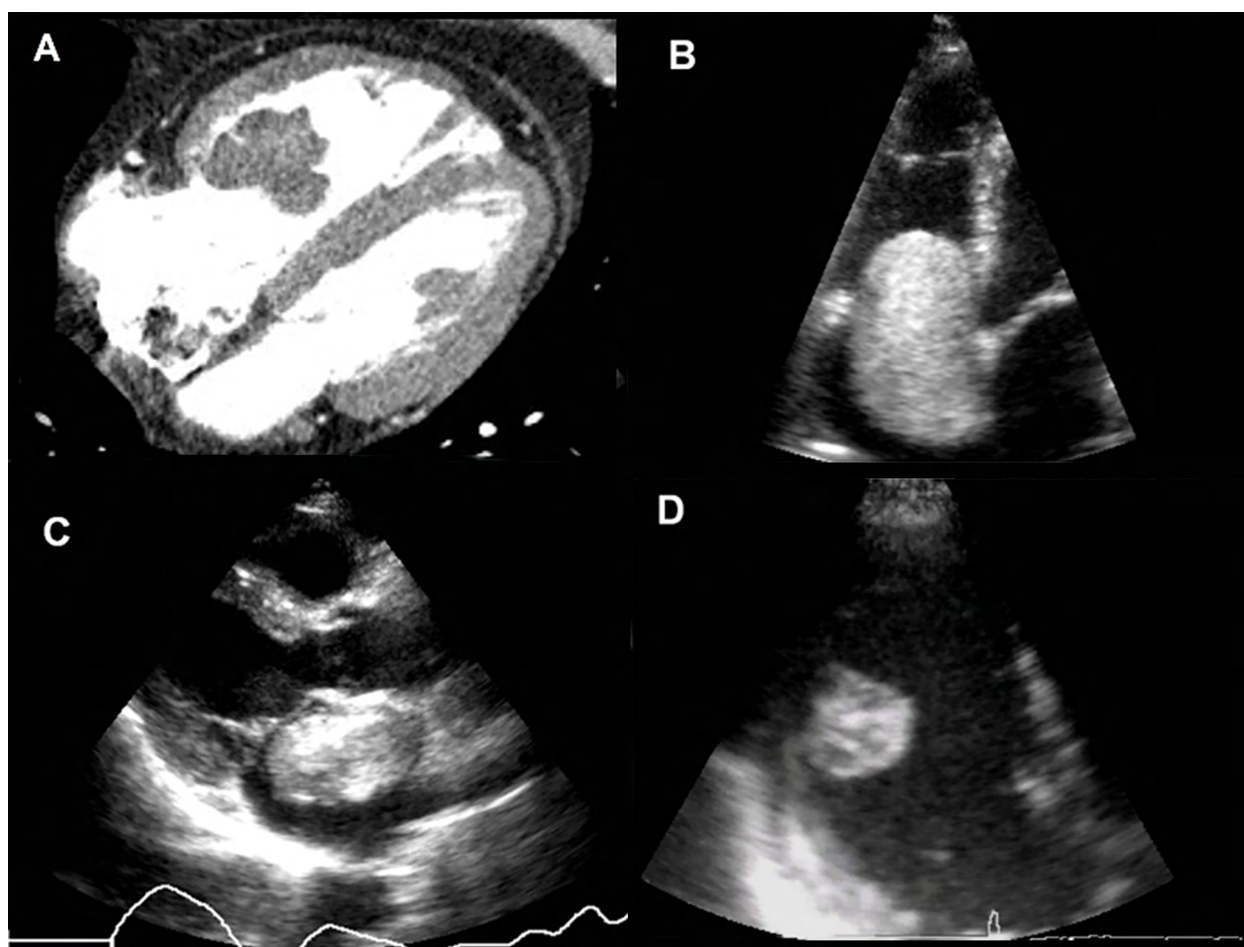
Leczenie chirurgiczne włókniaka brodawczakowatego rekomendowane jest w przypadku guzów wielkości >1,0 cm zlokalizowanych na zastawkach lewej połowy serca u chorych niskiego ryzyka operacyjnego lub podczas

zabiegu kardiochirurgicznego z innych wskazań. Guzy zlokalizowane na zastawkach trójdzielnej i płucnej są zwykle leczone zachowawczo, chyba że powodują blokowanie ujścia lub stanowią zagrożenie zatorom skrzyżowanym (obecność wady przeciekowej). Jeśli pacjent nie jest kandydatem do leczenia chirurgicznego, należy rozważyć leki przeciwkrwotoczne [63].

Śluzak należy do najczęstszych łagodnych nowotworów serca (ok. 30% wszystkich pierwotnych guzów łagodnych serca). Wprawdzie nie jest związany bezpośrednio z strukturami zastawek, ale gdy jest zlokalizowany w jamach przedsionków, to może upośledzać funkcję zastawek przedsionkowo-komorowych, prowadząc najczęściej do ich funkcjonalnego zwężenia ze wszystkim następstwami hemodynamicznymi stenozy mitralnej lub trójdzielnej. Guz zwykle występuje pojedynczo, w 75% zlokalizowany w lewym przedsionku, w 15% zlokalizowany w prawym przedsionku, w 5% w jamach lewej i prawej komory (ryc. 5) [64]. Mnogie lokalizacje guza nie należą do rzadkości. Charakterystyczny dla guza jest jego związek z przegrodą międzyprzedsionkową, z którą łączy się ruchomą szypułą. Powierzchnia zwykle jest regularna, gładka, ale często miewa strzępiastą strukturę przypominającą kiść winogron z tendencją do fragmentacji i ryzykiem embolizacji. Wyróżnia się jego dwie postaci: sporadyczną i rodzinną, która stanowi około 5%–10% przypadków. Śluzaki w postaci rodzinnej częściej mają charakter wielogniskowy, częściej lokalizują się w komorach serca i częściej nawracają. Rodzinne występowanie może być skojarzone z zespołem Carneya, w którego skład wchodzi między innymi: mnogie śluzaki w sercu i innych lokalizacjach ciała, zaburzenia endokrynologiczne, zmiany barwnikowe skóry, rak tarczycy i nowotwory jądra z komórek Sertoliego. Badanie echokardiograficzne (przezklatkowe i przezprzełykowe) w większości przypadków pozwala ustalić wstępne rozpoznanie guza oraz jego hemodynamiczne następstwa. W przypadku lokalizacji w prawym sercu może być konieczne uzupełnienie o tomografię komputerową, zwłaszcza gdy w obrazie klinicznym dominują objawy zatorowości obwodowej. W każdym przypadku podejrzenia śluzaka serca leczenie powinno polegać na jego chirurgicznym usunięciu. Ostateczne rozpoznanie stawiane jest po uzyskaniu wyniku histopatologicznego. Wobec tendencji guza do nawrotów, chory po zabiegu kardiochirurgicznym powinien być regularnie kontrolowany echokardiograficznie.

LECZENIE PRZECIWKRZEPÓWE U PACJENTA Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ I Z WADĄ ZASTAWKOWĄ SERCA

Częstość występowania VHD, szczególnie na tle degeneracyjnym, wzrasta wraz z wiekiem. Choroby nowotworowe również częściej występują u osób starszych, a ich obecność wiąże się z gorszym rokowaniem. Jednoczesne występowanie obu schorzeń u tego samego pacjenta stanowi dużą trudność w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.



Rycina 5. Zmienność topografii i morfologii śluzaków serca: **A.** Guz o strzępiastej groniastej strukturze zlokalizowany w napływowej części prawej komory związany częściowo z aparatem podzastawkowym trójdzielnym (tomografia komputerowa z kontrastem); **B.** Uszypułowany duży obły guz w prawym przedsionku zawężający ujście zastawki trójdzielnej; **C.** Guz w lewym przedsionku ograniczający ruch przedniego płatka mitralnego; **D.** Uszypułowany guz o zrazikowej budowie w świetle uszka lewego przedsionka

Niestety nie ma zaleceń opartych na danych, które mogłyby w tym pomóc. Pacjenci z chorobą nowotworową ze współistniejącymi wadami zastawkowymi i AF, a także po zabiegach interwencyjnych na zastawkach, wymagają stałego bądź czasowego stosowania leków przeciwkrzepiających lub przeciwpłytkowych.

W leczeniu przeciwzakrzepowym w chorobie nowotworowej należy brać pod uwagę ograniczone doświadczenia kliniczne w tej grupie chorych, głównie dotyczące stosowania bezpośrednich doustnych antykoagulantów (NOAC), często towarzyszącą małopłytkowość zwiększającą ryzyko krwawienia, interakcje z lekami przeciwnowotworowymi, obecność przerzutów do OUN i wątroby, hipoproteinemię, zaburzenia żywienia wywołane nudnościami, wymiotami, anoreksją oraz przerwy w stosowaniu leków z powodu procedur inwazyjnych [65].

Leki przeciwnowotworowe mogą indukować AF, które i tak często występuje u pacjentów z VHD. Jak pokazują dane z piśmiennictwa, zależność pomiędzy stosowaną standardową skalą oceny ryzyka choroby zakrzepowo-

-zatorowej CHA_2DS_2 -VASc a wystąpieniem choroby, różni się u pacjentów z AF z nowotworem i bez. Stąd skala ta powinna być stosowana ostrożnie, a leczenie winno być zindywidualizowane, z uwzględnieniem ryzyka krwawienia [66]. U pacjentów z AF oraz umiarkowaną lub ciężką stenozą mitralną, a także u chorych z wszczepionymi mechanicznymi protezami zastawkowymi w leczeniu antykoagulacyjnym stosowane są leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) pod kontrolą wskaźnika — międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). U pozostałych chorych z AF nieliczne badania potwierdzają bezpieczeństwo stosowania NOAC. Preferowanie NOAC w stosunku do VKA lub heparyn zaleca się u chorych poddawanych chemioterapii z nowo zdiagnozowanym AF, z wyjątkiem pacjentów z chorobą nowotworową w świetle przewodu pokarmowego i guzem pierwotnym nieleczonym zabiegowo lub aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego [67]. U chorych w sytuacjach nagłych, takich jak operacja w trybie pilnym czy zagrażające życiu krwawienie, należy

natychmiast odstawić leki przeciwkrzepliwe, w przypadku dabigatranu możemy zastosować swoisty środek odwracający aktywność przeciwkrzepliwą — idarucyzumab. Andeksanet alfa, środek odwracający działanie wszystkich bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa oraz niektórych pośrednich inhibitorów czynnika Xa (heparyny niefrakcjonowanej, heparyny drobnocząsteczkowej [LMWH, *low molecular weight heparin*] i fondaparynuksu), niestety nie jest jeszcze dostępny w Polsce. U chorego leczonego rywaroksabanem i apiksabanem można zastosować świeżo mrożone osocze lub 4-składnikowy koncentrat czynników zespołu protrombiny. U pacjentów leczonych VKA należy stosować witaminę K, świeżo mrożone osocze lub 4-składnikowy koncentrat czynników zespołu protrombiny.

U pacjentów z obniżoną liczbą płytek krwi ($25\text{--}50 \times 10^9/l$) można stosować LMWH w dawce zredukowanej do połowy i rozważyć transfuzję płytek krwi. U chorych z liczbą płytek $<25 \times 10^9/l$ obowiązuje terapia zindywidualizowana.

Rośnie liczba pacjentów z wszczepionymi protezami zastawek serca, u których później rozwija się nowotwór. Stosowana antykoagulacja różni się w zależności od typu i lokalizacji zastawki. Najnowsze wytyczne ESC/EACTS z 2021 roku dotyczące leczenia VHD zalecają, u wszystkich pacjentów po implantacji protez mechanicznych, stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego z zastosowaniem leków z grupy VKA do końca życia pod kontrolą INR. W okresie okołoperacyjnym możliwa jest strategia pomostowa z heparyną niefrakcjonowaną lub LMWH. Istnieją dane dopuszczające zastosowanie terapeutycznej dawki heparyny dla ewentualnego „rozszerzonego pomostu” w okresach nasilonej małopłytkowości lub nadpłytkowości czy przy wzroście ryzyka krwawienia, jednak brak jest badań z randomizacją oceniających bezpieczeństwo takiego postępowania [68]. Wytyczne ESC/EACTS szczególnie zalecają pomiar aktywności czynnika anty-Xa zapewniający optymalne dawkowanie LMWH, co u pacjentów z chorobą nowotworową umożliwi optymalizację równowagi ryzyka do korzyści. Leki z grupy NOAC nie są zalecane do antykoagulacji w przypadku mechanicznych protez zastawkowych serca.

Bioprotezy zastawkowe wszczone w dowolnej pozycji nie wymagają długotrwałej antykoagulacji. Według aktualnych zaleceń stosowanie VKA przez pierwsze 3 miesiące należy rozważyć u wszystkich chorych z wszczepioną bioprotezą w pozycji mitralnej lub trójdzielnej. U pacjentów po chirurgicznym wszczępieniu bioprotezy zastawki aortalnej monoterapię kwasem acetylosalicylowym (75–100 mg/d) lub VKA należy rozważyć przez pierwsze 3 miesiące. Po 3 miesiącach po chirurgicznym wszczępieniu bioprotezy u pacjentów z AF częściej niż VKA są zalecane leki z grupy NOAC.

U pacjentów z chorobą nowotworową istnieje skłonność zarówno do zakrzepicy, jak i krwawień, stąd decyzja dotycząca kwalifikacji do zabiegów interwencyjnych, po których istnieje konieczność leczenia przeciwkrzepliwego lub antyagregacyjnego, jest trudna. Zespół interdyscy-

plinarny musi wziąć pod uwagę stan hemodynamiczny pacjenta oraz rodzaj i stadium guza. Kiedy postępowanie kliniczne odbiega od ogólnych zaleceń, należy zastosować zindywidualizowane podejście. TAVI jest metodą często stosowaną u pacjentów z AS i chorobą nowotworową. Dożywnia monoterapia lekiem przeciwplatekowym jest zalecana po TAVI u pacjentów bez wskazań do leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Stosowanie leków immunosupresyjnych nie wiązało się ze zwiększonymi powikłaniami dostępu naczyniowego lub występowaniem incydentów sercowych w średnioterminowej (mediana 567 dni) i długoterminowej obserwacji (6 miesięcy do 5 lat) [69, 70].

U wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową wymagających leczenia przeciwkrzepliwego lub antyagregacyjnego konieczna jest okresowa ocena ze względu na zmienne w czasie ryzyko zakrzepowo-zatorowe i krwawienia.

Leczenie przeciwkrzepliwe i przeciwplatekowe — podsumowanie

1. W leczeniu przeciwzakrzepowym w chorobie nowotworowej należy brać pod uwagę ograniczone doświadczenia kliniczne w tej grupie chorych, głównie dotyczące stosowania bezpośrednich doustnych antykoagulantów, często towarzyszącą małopłytkowość zwiększającą ryzyko krwawienia, interakcje z lekami przeciwnowotworowymi, obecność przerzutów do OUN i wątroby.
2. U pacjentów z obniżoną liczbą płytek krwi ($25\text{--}50 \times 10^9/l$) można stosować LMWH w dawce zredukowanej do połowy i rozważyć transfuzję płytek krwi. U chorych z liczbą płytek $<25 \times 10^9/l$ obowiązuje terapia zindywidualizowana.
3. Dożywnia monoterapia jednym lekiem przeciwplatekowym jest zalecana po TAVI u pacjentów bez wskazań do leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi. W przypadku obecności wskazań do stosowania doustnych antykoagulantów zaleca się monoterapię lekiem przeciwkrzepliwym. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy implantowano stent do tętnicy wieńcowej <3 miesięcy od TAVI. W takim przypadku zaleca się terapię łączoną lekiem przeciwplatekowym i przeciwkrzepliwym.
4. U wszystkich pacjentów po implantacji protez mechanicznych zalecane jest stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego z zastosowaniem leków z grupy VKA do końca życia pod kontrolą INR.

Informacje o artykule

Konflikt interesów: Brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, 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-Oncol-

- gy Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43(41): 4229–4361, doi: [10.1093/eurheartj/ehac244](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244), indexed in Pubmed: [36017568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017568/).
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, 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(36): 2768–2801, doi: [10.1093/eurheartj/ehw211](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211), indexed in Pubmed: [27567406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567406/).
 3. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(11): 1945–1960, doi: [10.1002/ehjhf.1920](https://doi.org/10.1002/ehjhf.1920), indexed in Pubmed: [32463967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463967/).
 4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022; 43(7): 561–632, doi: [10.1093/eurheartj/ehab395](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395), indexed in Pubmed: [34453165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34453165/).
 5. Bendary A, Ramzy A, Bendary M, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and active cancer: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2020; 7(1): e001131, doi: [10.1136/openhrt-2019-001131](https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001131), indexed in Pubmed: [32201582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201582/).
 6. Marmagkiolis K, Monlezun DJ, Cilingiroglu M, et al. TAVR in cancer patients: comprehensive review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 641268, doi: [10.3389/fcvm.2021.641268](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.641268), indexed in Pubmed: [34422918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34422918/).
 7. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. 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(10): 1063–1093, doi: [10.1093/ehjci/jeu192](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192), indexed in Pubmed: [25239940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25239940/).
 8. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(7): 611–644, doi: [10.1093/ehjci/jet105](https://doi.org/10.1093/ehjci/jet105), indexed in Pubmed: [23733442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733442/).
 9. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(3): 254–275, doi: [10.1093/ehjci/jew335](https://doi.org/10.1093/ehjci/jew335), indexed in Pubmed: [28363204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363204/).
 10. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, et al. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: primer. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(5): 635–649, doi: [10.1016/j.jacc.2021.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.010), indexed in Pubmed: [34988472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34988472/).
 11. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in the oncology patient. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(8): 1150–1172, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.004), indexed in Pubmed: [30092971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30092971/).
 12. Tarkin JM, Corović A, Wall C, et al. Positron emission tomography imaging in cardiovascular disease. *Heart*. 2020; 106(22): 1712–1718, doi: [10.1136/heartjnl-2019-315183](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315183), indexed in Pubmed: [32571959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571959/).
 13. Agha AM, Lopez-Mattei J, Donisan T, et al. Multimodality imaging in carcinoid heart disease. *Open Heart*. 2019; 6(1): e001060, doi: [10.1136/openhrt-2019-001060](https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001060), indexed in Pubmed: [31245014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245014/).
 14. Murbraech K, Wethal T, Smeland KB, et al. Valvular dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem cell transplantation: a national cross-sectional study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(3): 230–239, doi: [10.1016/j.jcmg.2015.06.028](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.028), indexed in Pubmed: [26897666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897666/).
 15. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94(5): 1061–1072, doi: [10.1016/j.ijrobp.2015.11.040](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.040), indexed in Pubmed: [27026313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026313/).
 16. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007; 109(5): 1878–1886, doi: [10.1182/blood-2006-07-034405](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034405), indexed in Pubmed: [17119114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17119114/).
 17. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006; 114(23): 2474–2481, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144), indexed in Pubmed: [17101852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17101852/).
 18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: [34447992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/).
 19. Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017; 19(7): 53, doi: [10.1007/s11936-017-0550-6](https://doi.org/10.1007/s11936-017-0550-6), indexed in Pubmed: [28547673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547673/).
 20. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, et al. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014; 35(10): 612–623, doi: [10.1093/eurheartj/ehu114](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu114), indexed in Pubmed: [23666251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23666251/).
 21. Veinot JP. Pathology of inflammatory native valvular heart disease. *Cardiovasc Pathol*. 2006; 15(5): 243–251, doi: [10.1016/j.carpath.2006.04.007](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2006.04.007), indexed in Pubmed: [16979030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979030/).
 22. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(4): 743–749, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00759-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00759-9), indexed in Pubmed: [12932613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12932613/).
 23. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*. 1994; 30(1): 43–54, doi: [10.1016/0167-8140\(94\)90008-6](https://doi.org/10.1016/0167-8140(94)90008-6), indexed in Pubmed: [8153379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8153379/).
 24. Armstrong GT, Joshi VM, Zhu L, et al. Increased tricuspid regurgitant jet velocity by Doppler echocardiography in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(6): 774–781, doi: [10.1200/JCO.2012.43.0702](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0702), indexed in Pubmed: [23295810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23295810/).
 25. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(9): 1013–1032, doi: [10.1016/j.echo.2013.07.005](https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.005), indexed in Pubmed: [23998694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998694/).
 26. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol*. 2003; 92(2): 226–230, doi: [10.1016/s0002-9149\(03\)00546-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00546-0), indexed in Pubmed: [12860232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860232/).
 27. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003; 290(21): 2831–2837, doi: [10.1001/jama.290.21.2831](https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2831), indexed in Pubmed: [14657067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657067/).
 28. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer*. 2009; 101(4): 575–581, doi: [10.1038/sj.bjc.6605191](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605191), indexed in Pubmed: [19623176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19623176/).
 29. Lund MB, Ihlen H, Voss BM, et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: an echocardiographic study. *Heart*. 1996; 75(6): 591–595, doi: [10.1136/hrt.75.6.591](https://doi.org/10.1136/hrt.75.6.591), indexed in Pubmed: [8697163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8697163/).
 30. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(4): djv008, doi: [10.1093/jnci/djv008](https://doi.org/10.1093/jnci/djv008), indexed in Pubmed: [25713164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713164/).
 31. Crestanello JA, McGregor CGA, Danielson GK, et al. Mitral and tricuspid valve repair in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78(3): 826–831, doi: [10.1016/j.athoracsur.2004.04.008](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.04.008), indexed in Pubmed: [15337000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337000/).
 32. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007; 109(5): 1878–1886, doi: [10.1182/blood-2006-07-034405](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034405), indexed in Pubmed: [17119114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17119114/).
 33. Schneeberger Y, Seiffert M, Schaefer A, et al. TAVI for pure non-calcified aortic regurgitation using a self-expandable transcatheter heart valve. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 743579, doi: [10.3389/fcvm.2021.743579](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.743579), indexed in Pubmed: [35146003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35146003/).

34. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol.* 1987; 60(13): 1020–1024, doi: [10.1016/0002-9149\(87\)90345-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90345-6), indexed in Pubmed: [3673902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3673902/).
35. Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, et al. Radiation-Associated cardiac disease: a practical approach to diagnosis and management. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(8): 1132–1149, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.04.028](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.028), indexed in Pubmed: [30092970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30092970/).
36. Desai MY, Wu W, Masri A, et al. Increased aorto-mitral curtain thickness independently predicts mortality in patients with radiation-associated cardiac disease undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97(4): 1348–1355, doi: [10.1016/j.athoracsur.2013.12.029](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.12.029), indexed in Pubmed: [24565403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24565403/).
37. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38(36): 2739–2791, doi: [10.1093/eurheartj/ehx391](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391), indexed in Pubmed: [28886619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886619/).
38. Mohanty BD, Coylewright M, Sequeira AR, et al. Characteristics and clinical outcomes in patients with prior chest radiation undergoing TAVR: Observations from PARTNER-2. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022; 99(6): 1877–1885, doi: [10.1002/ccd.30154](https://doi.org/10.1002/ccd.30154), indexed in Pubmed: [35289473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289473/).
39. Kogoj P, Devjak R, Bunc M. Balloon aortic valvuloplasty (BAV) as a bridge to aortic valve replacement in cancer patients who require urgent non-cardiac surgery. *Radiol Oncol.* 2014; 48(1): 62–66, doi: [10.2478/raon-2013-0078](https://doi.org/10.2478/raon-2013-0078), indexed in Pubmed: [24587781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587781/).
40. Mantovani F, Clavel MA, Potenza A, et al. Balloon aortic valvuloplasty as a palliative treatment in patients with severe aortic stenosis and limited life expectancy: a single center experience. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(16): 16597–16608, doi: [10.18632/aging.103862](https://doi.org/10.18632/aging.103862), indexed in Pubmed: [32855363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855363/).
41. Gance LG, Lustik SJ, Hannan EL, et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2012; 255(4): 696–702, doi: [10.1097/SLA.0b013e31824b45af](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824b45af), indexed in Pubmed: [22418007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418007/).
42. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022; 43(39): 3826–3924, doi: [10.1093/eurheartj/ehac270](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270), indexed in Pubmed: [36017553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017553/).
43. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1374–1403, doi: [10.1016/j.ejca.2012.12.027](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027), indexed in Pubmed: [23485231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485231/).
44. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2012; 30(23): 2876–2884, doi: [10.1200/JCO.2011.40.3584](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3584), indexed in Pubmed: [22802310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802310/).
45. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23): 2319–2328, doi: [10.1016/j.jacc.2013.01.090](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090), indexed in Pubmed: [23583253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23583253/).
46. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33(19): 2451–2496, doi: [10.1093/eurheartj/ehs109](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs109), indexed in Pubmed: [22922415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922415/).
47. Dimitrakakis G. Mini-AVR: An alternative safe treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2021; 62(2): 167–168, doi: [10.1016/j.hjc.2020.04.010](https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.04.010), indexed in Pubmed: [32387595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387595/).
48. Al Otaibi A, Gupta S, Belley-Cote EP, et al. Mini-thoracotomy vs. conventional sternotomy mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017; 58(3): 489–496, doi: [10.23736/S0021-9509.16.09603-8](https://doi.org/10.23736/S0021-9509.16.09603-8), indexed in Pubmed: [27588617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27588617/).
49. Toolan C, Palmer K, Al-Rawi O, et al. Robotic mitral valve surgery: a review and tips for safely negotiating the learning curve. *J Thorac Dis.* 2021; 13(3): 1971–1981, doi: [10.21037/jtd-20-1790](https://doi.org/10.21037/jtd-20-1790), indexed in Pubmed: [33841983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841983/).
50. Chitwood WR, Nifong LW. Minimally invasive videoscopic mitral valve surgery: the current role of surgical robotics. *J Card Surg.* 2000; 15(1): 61–75, doi: [10.1111/j.1540-8191.2000.tb00445.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2000.tb00445.x), indexed in Pubmed: [11204390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11204390/).
51. Grable C, Yusuf S, Song J, et al. Characteristics of infective endocarditis in a cancer population. *Open Heart.* 2021; 8(2): e001664, doi: [10.1136/openhrt-2021-001664](https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001664), indexed in Pubmed: [34344722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34344722/).
52. Mistiaen WP. A special topic in onco-cardiology: how to deal with a patient with endocarditis and malignancy. *Future Cardiol.* 2020; 16(2): 61–63, doi: [10.2217/fca-2019-0062](https://doi.org/10.2217/fca-2019-0062), indexed in Pubmed: [31833406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31833406/).
53. Pugalenth LS, Ahmad M, Reddy S, et al. Malignancy and endocarditis: divulging into the intertwined association. *Cureus.* 2022; 14(4): e24089, doi: [10.7759/cureus.24089](https://doi.org/10.7759/cureus.24089), indexed in Pubmed: [35573527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35573527/).
54. Cosyns B, Roosens B, Lancellotti P, et al. Cancer and infective endocarditis: characteristics and prognostic impact. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 766996, doi: [10.3389/fcvm.2021.766996](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766996), indexed in Pubmed: [34859076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34859076/).
55. Agnes A, Biondi A, Belia F, et al. Association between colorectal cancer and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurians* (former *S. bovis*) endocarditis: clinical relevance and cues for microbiota science. Case report and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(1): 480–486, doi: [10.26355/eurrev_202101_24417](https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24417), indexed in Pubmed: [33506939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506939/).
56. Pericás JM, Ambrosioni J, Muñoz P, et al. Prevalence of Colorectal Neoplasms Among Patients With *Enterococcus faecalis* Endocarditis in the GAMES Cohort (2008–2017). *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(1): 132–146, doi: [10.1016/j.mayocp.2020.06.056](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.056), indexed in Pubmed: [33413809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413809/).
57. Sun LM, Wu JN, Lin CL, et al. Infective endocarditis and cancer risk: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(12): e3198, doi: [10.1097/MD.00000000000003198](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003198), indexed in Pubmed: [27015220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015220/).
58. Lee MH, Tsai WC, Su HM, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis in multiple heart valves. *Kaohsiung J Med Sci.* 2020; 36(3): 220–221, doi: [10.1002/kjm.2.12151](https://doi.org/10.1002/kjm.2.12151), indexed in Pubmed: [31710414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710414/).
59. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015; 36(44): 3075–3128, doi: [10.1093/eurheartj/ehv319](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319), indexed in Pubmed: [26320109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320109/).
60. Holle SLK, Andersen MH, Klein CF, et al. Clinical usefulness of FDG-PET/CT for identification of abnormal extra-cardiac foci in patients with infective endocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020; 36(5): 939–946, doi: [10.1007/s10554-020-01787-8](https://doi.org/10.1007/s10554-020-01787-8), indexed in Pubmed: [32060776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060776/).
61. Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, et al. Cardiac tumors: state-of-the-art review. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(2): 293–311, doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.009), indexed in Pubmed: [34396236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396236/).
62. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, et al. Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with versus without active cancer. *Am J Cardiol.* 2016; 118(4): 572–577, doi: [10.1016/j.amjcard.2016.05.052](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.052), indexed in Pubmed: [27324159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324159/).
63. Ngaage DL, Mullany CJ, Daly RC, et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(5): 1712–1718, doi: [10.1016/j.athoracsur.2005.04.030](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.04.030), indexed in Pubmed: [16242444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16242444/).
64. DeMaria AN, Vismara LA, Miller RR, et al. Unusual echographic manifestations of right and left heart myxomas. *Am J Med.* 1975; 59(5): 713–720, doi: [10.1016/0002-9343\(75\)90232-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90232-6), indexed in Pubmed: [1200038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1200038/).
65. Rhea IB, Lyon AR, Fradley MG. Anticoagulation of cardiovascular conditions in the cancer patient: review of old and new therapies. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(5): 45, doi: [10.1007/s11912-019-0797-z](https://doi.org/10.1007/s11912-019-0797-z), indexed in Pubmed: [30949848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949848/).
66. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, et al. CHA2DS2-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25(6): 651–658, doi: [10.1177/2047487318759858](https://doi.org/10.1177/2047487318759858), indexed in Pubmed: [29482441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482441/).
67. López-Fernández T, Martín-García A, Rabadán IR, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019; 72(9): 749–759, doi: [10.1016/j.rec.2019.03.019](https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.019), indexed in Pubmed: [31405794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405794/).

68. Saccullo G, Malato A, Raso S, et al. Cancer patients requiring interruption of long-term warfarin because of surgery or chemotherapy induced thrombocytopenia: the use of fixed sub-therapeutic doses of low-molecular weight heparin. *Am J Hematol.* 2012; 87(4): 388–391, doi: [10.1002/ajh.23122](https://doi.org/10.1002/ajh.23122), indexed in Pubmed: [22374861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374861/).
69. Murphy AC, Koshy AN, Cameron W, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with a history of cancer: Peri-procedural and long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(1): 157–164, doi: [10.1002/ccd.28969](https://doi.org/10.1002/ccd.28969), indexed in Pubmed: [32497385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497385/).
70. Kaihara T, Izumo M, Kameshima H, et al. Effect of immunosuppressive therapy on clinical outcomes for patients with aortic stenosis following transcatheter aortic valve implantation. *Circ J.* 2020; 84(12): 2296–2301, doi: [10.1253/circj.CJ-20-0600](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0600), indexed in Pubmed: [33055458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33055458/).