

# UNG THƯ VÀ BỆNH TIM MẠCH: MỘT CHUYÊN KHOA SÂU CẦN QUAN TÂM

(Oncology and Cardiology: a  
subspeciaty of importance)

PGS. TS. Phạm Nguyễn Vinh  
Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch  
Bệnh viện Tim Tâm Đức  
Viện Tim Tp. HCM



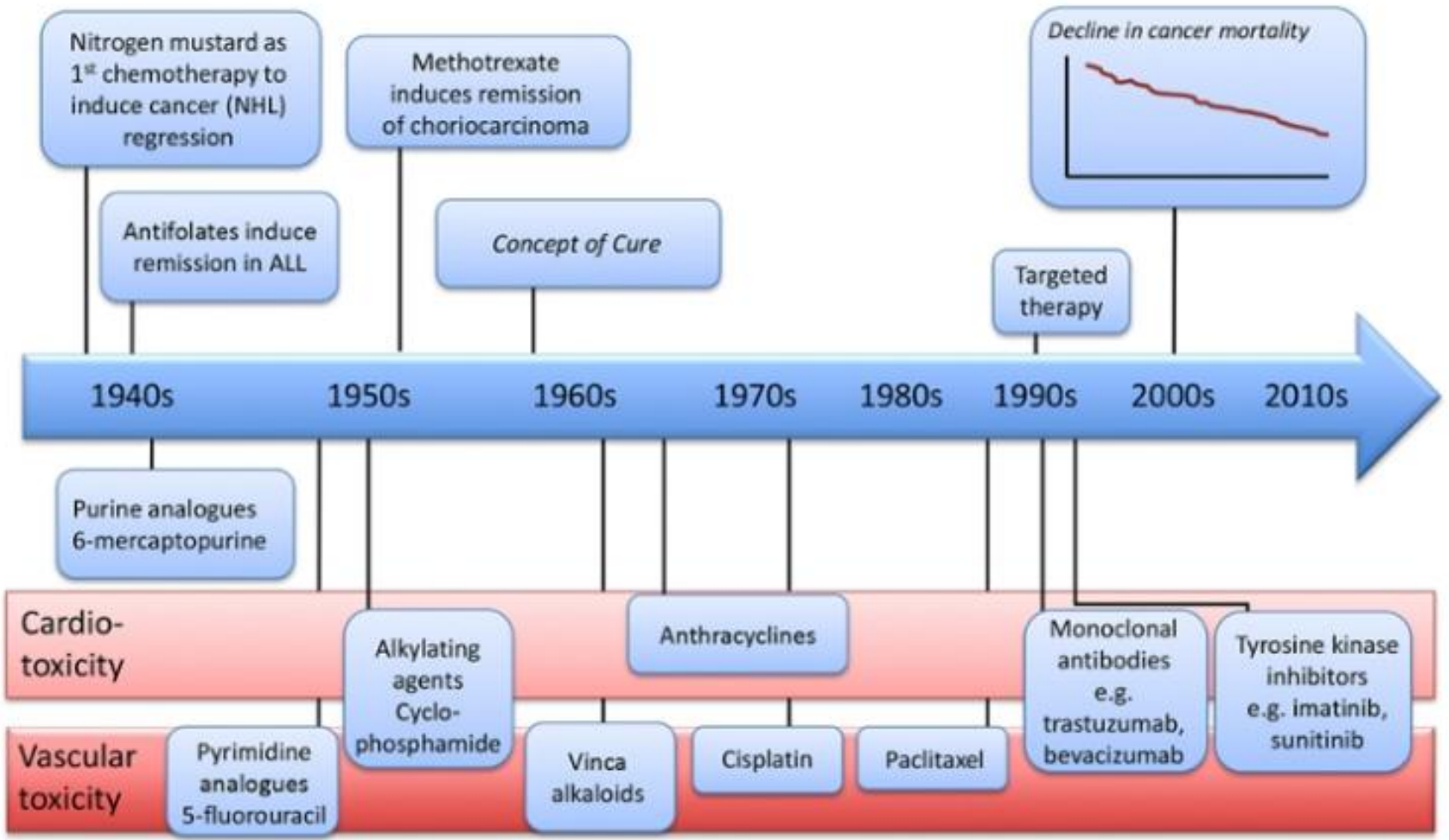
# Tầm quan trọng của bệnh ung thư

- Bệnh ung thư ngày càng tăng: tại VN và thế giới
- Tại Mỹ: 1990 có 15 triệu người ung thư còn sống dự trù 20 triệu/năm 2020
- Bệnh nhân ung thư còn sống sau điều trị: tăng nguy cơ bệnh tim mạch
- Trẻ em sống sau ung thư: nguy cơ suy tim gấp 15 lần

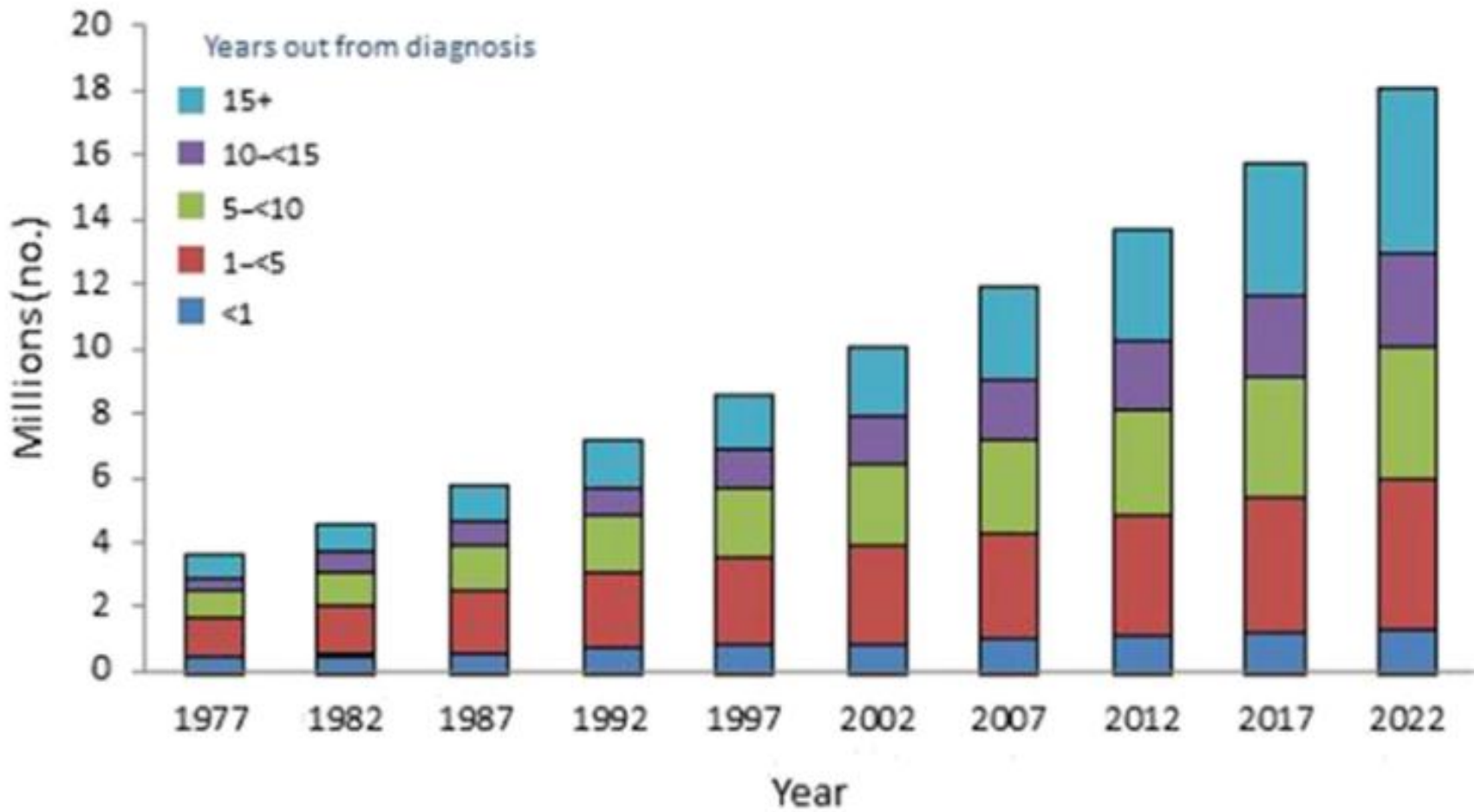
TL: Herrmann J. Clinical cardio-oncology 2017, Elsevier, p XVII - XXI



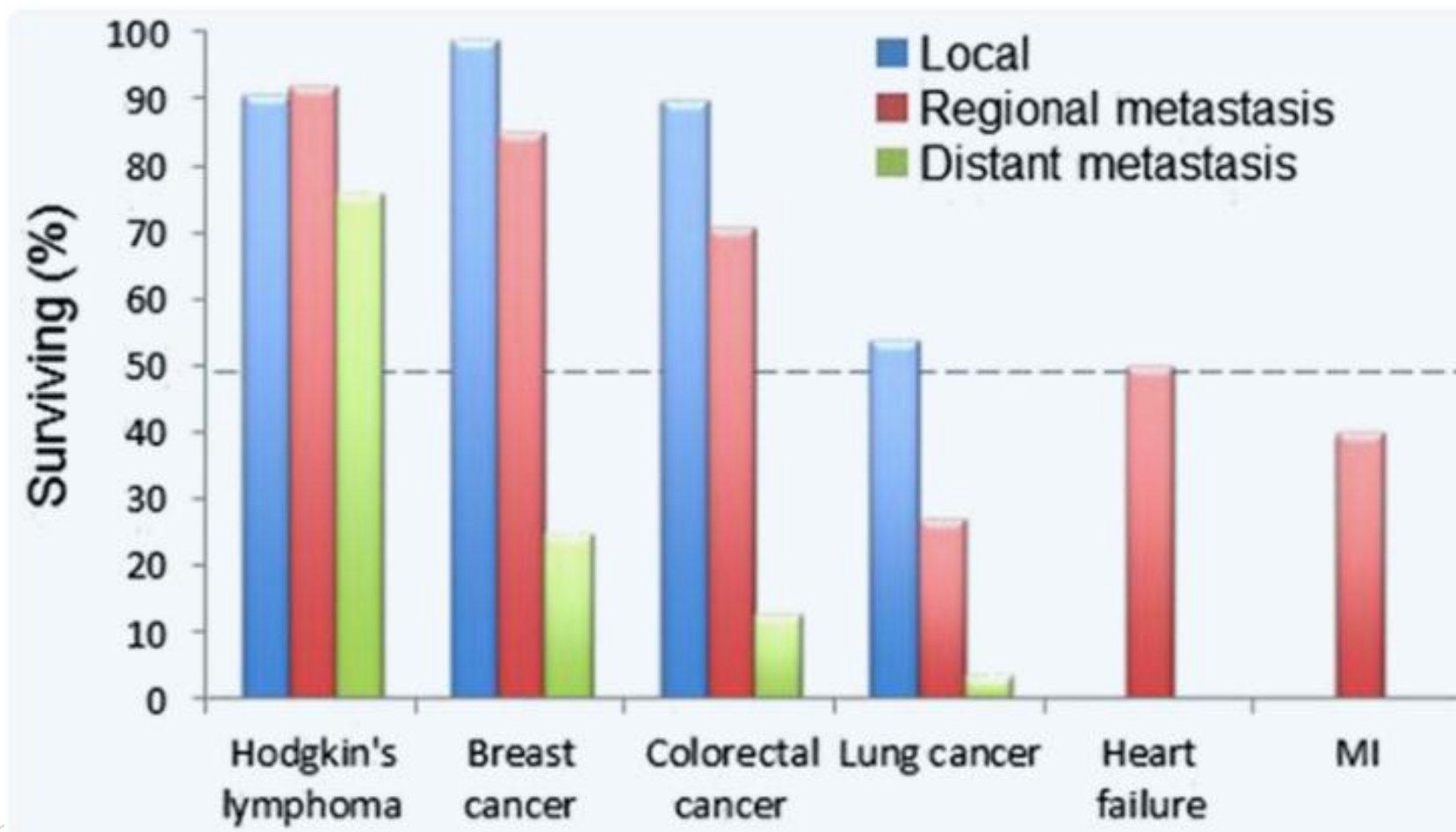
# Lịch sử và thành công của hoá trị ung thư



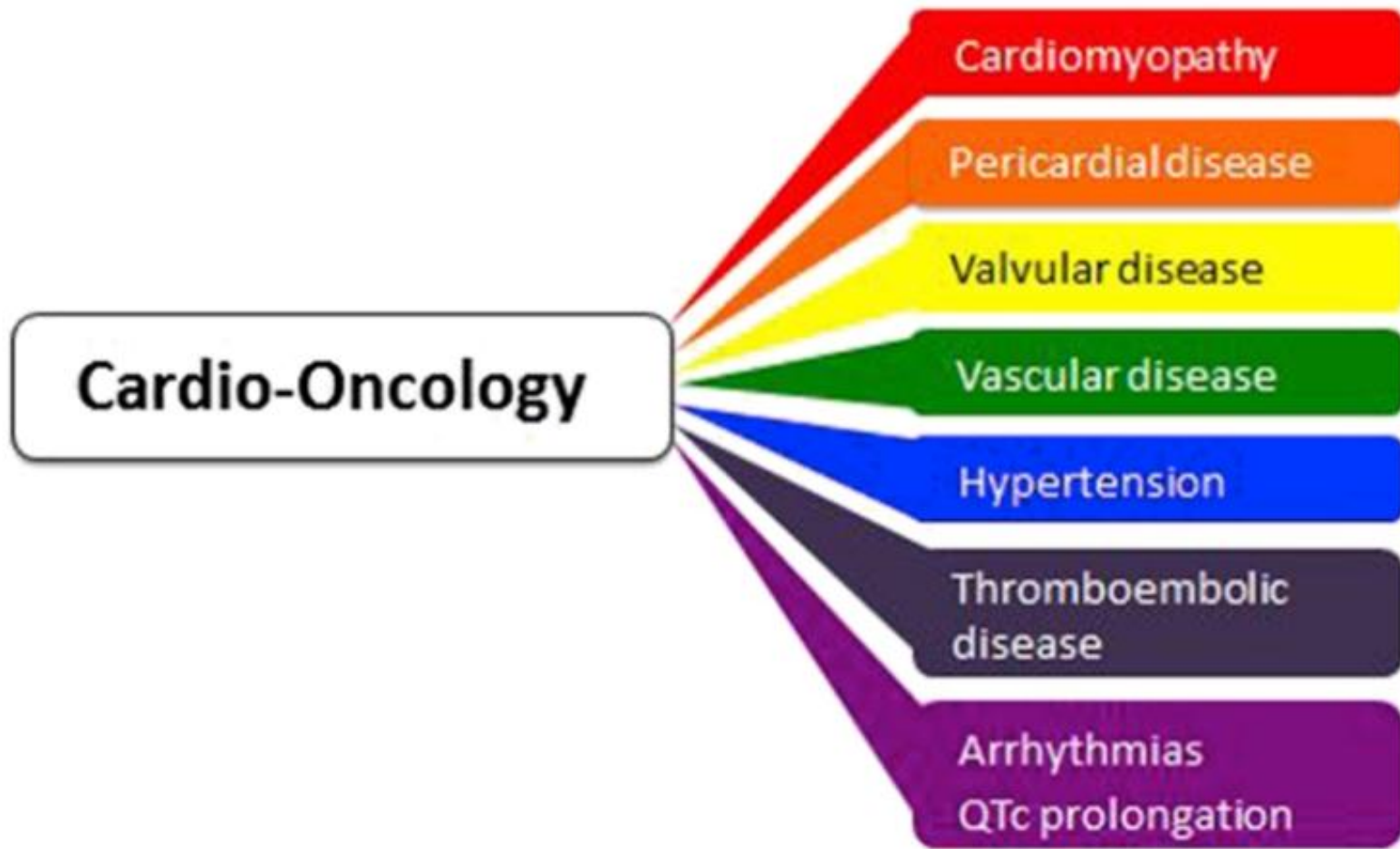
# Biểu đồ số b/n ung thư còn sống tại Mỹ theo thời gian



## Khả năng sống còn 5 năm của từng loại ung thư, suy tim và sau lần đầu nhập viện vì NMCT



# The spectrum of oncology



TL: Herrmann J. Clinical cardio-oncology 2017, Elsevier, p XVII - XXI

# Tần suất mới mắc RLCN/Thất trái do thuốc hoá trị ung thư (1)

Chemotherapy agents	Incidence (%)
<b>Anthracyclines (dose dependent)</b>	
Doxorubicin (Adriamycin) 400 mg/m <sup>2</sup> 550 mg/m <sup>2</sup> 700 mg/m <sup>2</sup>	3-5 7-26 18-48
Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5-18
Epirubicin (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9-11.4
Mitoxanthone >120 mg/m <sup>2</sup>	2.6
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>Alkylating agents</b>	
Cyclophosphamide	7-28
Ifosfamide <10 g/m <sup>2</sup> 12.5-16 g/m <sup>2</sup>	0.5 17
<b>Antimetabolites</b>	
Clofarabine	27
<b>Antimicrotubule agents</b>	
Docetaxel	2.3-13
Paclitaxel	<1
<b>Monoclonal antibodies</b>	
Trastuzumab	1.7-20.1 <sup>28a</sup>
Bevacizumab	1.6-4 <sup>14b</sup>
Pertuzumab	0.7-1.2

TL: Zamorano JL et al. Eur. Heart Journal, August 26,2016

# Tần suất mới mắc RLCN/Thất trí do thuốc hoá trị ung thư (2)

Small molecule tyrosine kinase inhibitors	
Sunitinib	2.7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinib mesylate	0.2–2.7
Lapatinib	0.2–1.5
Nilotinib	1
Proteasome inhibitors	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5
Miscellaneous	
Everolimus	<1
Temsirolimus	<1

TL: Zamorano JL et al. Eur. Heart Journal, August 26,2016





# Các yếu tố kết hợp với nguy cơ độc tim khi điều trị bằng anthracyclines

## Risk factors

- Cumulative dose
- Female sex
- Age
  - >65 years old
  - Paediatric population (<18 years)
- Renal failure
- Concomitant or previous radiation therapy involving the heart
- Concomitant chemotherapy
  - alkylating or antimicrotubule agents
  - immuno- and targeted therapies
- Pre-existing conditions
  - Cardiac diseases associating increased wall stress
  - Arterial hypertension
  - Genetic factors

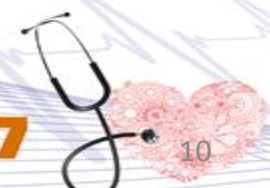
<sup>a</sup>Anthracyclines (daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin) or anthracenedione (mitoxantrone).



# Liều lượng tương đương các thuốc nhóm anthracycline so với doxorubicin gây suy tim

Drug	Relative cardiotoxicity	Incidence of HF rises to >5% when cumulative dose exceeds (mg/m <sup>2</sup> )
Doxorubicin rapid infusion	1	400
Epirubicin	0.7	900
Daunorubicin	~0.75	800
Idarubicin	0.53	150

TL: Zamorano JL et al. Eur. Heart Journal, August 26,2016



# Các phương tiện chẩn đoán giúp phát hiện tổn thương tim do thuốc/ b/n điều trị ung thư

Technique	Currently available diagnostic criteria	Advantages	Major limitations
<b>Echocardiography:</b> - 3D-based LVEF - 2D Simpson's LVEF - GLS	<ul style="list-style-type: none"> <li>LVEF: &gt;10 percentage points decrease to a value below the LLN suggests cardiotoxicity.</li> <li>GLS: &gt;15% relative percentage reduction from baseline may suggest risk of cardiotoxicity.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wide availability.</li> <li>Lack of radiation.</li> <li>Assessment of haemodynamics and other cardiac structures.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inter-observer variability.</li> <li>Image quality.</li> <li>GLS: inter-vendor variability, technical requirements.</li> </ul>
<b>Nuclear cardiac imaging (MUGA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;10 percentage points decrease in LVEF with a value &lt;50% identifies patients with cardiotoxicity.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reproducibility.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cumulative radiation exposure.</li> <li>Limited structural and functional information on other cardiac structures.</li> </ul>
<b>Cardiac magnetic resonance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Typically used if other techniques are non-diagnostic or to confirm the presence of LV dysfunction if LVEF is borderlines.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accuracy, reproducibility.</li> <li>Detection of diffuse myocardial fibrosis using T1/T2 mapping and ECVF evaluation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limited availability.</li> <li>Patient's adaptation (claustrophobia, breath hold, long acquisition times).</li> </ul>
<b>Cardiac biomarkers:</b> - Troponin I - High-sensitivity Troponin I - BNP - NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>A rise identifies patients receiving anthracyclines who may benefit from ACE-Is.</li> <li>Routine role of BNP and NT-proBNP in surveillance of high-risk patient needs further investigation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accuracy, reproducibility.</li> <li>Wide availability.</li> <li>High-sensitivity.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insufficient evidence to establish the significance of subtle rises.</li> <li>Variations with different assays.</li> <li>Role for routine surveillance not clearly established.</li> </ul>

## Các điểm chính cần thực hiện khi chăm sóc b/n ung thư

- Thuốc chống ung thư: tăng nguy cơ suy tim
- Đo PXTM thất trái: trước và trong khi hoá trị
- Giới hạn dưới của PXTM: 50%
- Giảm PXTM  $> 10\%$ : cần theo dõi sát
- PXTM  $< 50\%$ : cần điều trị UCMC (hoặc ARB) kèm chẹn beta



# Cơ chế bệnh ĐMV do điều trị ung thư

Agent	Pathophysiological mechanism	Risk of coronary artery disease and acute coronary syndrome
Fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine, gemcitabine)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endothelial injury</li><li>• Vasospasm</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Up to 18% manifest myocardial ischaemia</li><li>• Up to 7–10%: silent myocardial ischaemia</li></ul>
Platinum compounds (cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Procoagulant status</li><li>• Arterial thrombosis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 20-year absolute risk of up to 8% after testicular cancer</li><li>• 2% risk of arterial thrombosis</li></ul>
VEGF inhibitors (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Procoagulant status</li><li>• Arterial thrombosis</li><li>• Endothelial injury</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risk of arterial thrombosis: bevacizumab 3.8%, sorafenib 1.7%, sunitinib 1.4%</li></ul>
Radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endothelial injury</li><li>• Plaque rupture</li><li>• Thrombosis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2–7-fold increased relative risk of myocardial infarction</li><li>• Cumulative 30-year coronary events incidence of 10% in Hodgkin lymphoma survivors</li><li>• Risk proportional to irradiation dose</li></ul>

TL: Zamorano JL et al. Eur. Heart Journal, August 26,2016

# Các điểm chính về bệnh ĐMV sau hoá trị

- Bệnh sử, tuổi, giới tính: lượng định nguy cơ BĐMV
- Cận lâm sàng phát hiện TMCB cơ tim khi cần
- Bệnh nhân điều trị bằng pyrimidine analogus; do ECG thường xuyên từ TMCB
- Phòng ngừa cơ ĐMV do hoá trị bằng nitrate ± ức chế calci
- Theo dõi lâu dài TMCB cơ tim: bệnh nhân hoá trị và xạ trị

# Thuốc chống ung thư có thể gây loạn nhịp tim

Type of arrhythmia	Causative drug
<b>Bradycardia</b>	Arsenic trioxide, bortezomib, capecitabine, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicine, epirubicine, 5-FU, ifosfamide, IL-2, methotrexate, mitoxantrone, paclitaxel, rituximab, thalidomide.
<b>Sinus tachycardia</b>	Anthracyclines, carmustine.
<b>Atrioventricular block</b>	Anthracyclines, arsenic trioxide, bortezomib, cyclophosphamide, 5-FU, mitoxantrone, rituximab, taxanes, thalidomide.
<b>Conduction disturbances</b>	Anthracyclines, cisplatin, 5-FU, imatinib, taxanes.
<b>Atrial fibrillation</b>	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan), anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, gemcitabine), IL-2, interferons, rituximab, romidepsin, small molecule TKIs (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), topoisomerase II inhibitors (amsacrine, etoposide), taxanes, vinca alkaloids.
<b>Supraventricular tachycardias</b>	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan), amsacrine, anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, methotrexate), bortezomib, doxorubicin, IL-2, interferons, paclitaxel, ponatinib, romidepsin.
<b>Ventricular tachycardia/fibrillation</b>	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide), amsacrine, antimetabolites (capecitabine, 5-FU, gemcitabine), arsenic trioxide, doxorubicin, interferons, IL-2, methotrexate, paclitaxel, proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib), rituximab, romidepsin.
<b>Sudden cardiac death</b>	Anthracyclines (reported as very rare), arsenic trioxide (secondary to torsade de pointes), 5-FU (probably related to ischaemia and coronary spasm), interferons, nilotinib, romidepsin.

TL: Zamorano JL et al. Eur. Heart Journal, August 26,2016

# Thuốc chống ung thư kết hợp với QT dài và xoắn đỉnh

Cancer drug agents	Average QT prolongation (ms)	Increase in QTc >60 ms (%)	QTc >500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
<b>Anthracyclines</b>				
Doxorubicin	14	11-14	NA	NA
<b>Histone deacetylase inhibitors</b>				
Depsipeptide	14	20-23.8	NA	NA
Vorinostat	<10	2.7-6	<1	NA
<b>Tyrosine kinase inhibitors</b>				
Axitinib	<10	NA	NA	NA
Bosutinib	NA	0.34	0.2	NA
Cabozantinib	10-15	NA	NA	NA
Crizotinib	9-13	3.5	1.3	NA
Dasatinib	3-13	0.6-3	<1.4	NA
Lapatinib	6-13	11	6.1	NA
Nilotinib	5-15	1.9-4.7	<1.2	NA
Pazopanib	NA	NA	2	<0.3
Ponatinib	<10	NA	NA	NA
Sorafenib	8-13	NA	NA	NA
Sunitinib	9.6-15.4	1-4	0.5	<0.1
Vandetanib	36	12-15	4.3-8	Described, % NA
Vemurafenib	13-15	1.6	1.6	Described, % NA
<b>Others</b>				
Arsenic trioxide	35.4	35	25-60	2.5



# Yếu tố nguy cơ của QT dài trên b/n ung thư

TL: Zamorano JL et al. Eur. Heart Journal, August 26,2016



Risk factors for QT prolongation	
Correctable	Non-correctable
<p><b>Electrolyte imbalance</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nausea and emesis</li><li>• Diarrhoea</li><li>• Treatment with loop diuretics</li><li>• Hypokalaemia (<math>\leq 3.5</math> mEq/L)</li><li>• Hypomagnesaemia (<math>\leq 1.6</math> mg/dL)</li><li>• Hypocalcaemia (<math>\leq 8.5</math> mg/dL)</li></ul> <p><b>Hypothyroidism</b></p> <p><b>Concurrent use of QT-prolonging drugs</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antiarrhythmic</li><li>• Anti-infective</li><li>• Antibiotic</li><li>• Antifungal</li><li>• Psychotropic</li><li>• Antidepressant</li><li>• Antipsychotic</li><li>• Antiemetic</li><li>• Antihistamine</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Family history of sudden death (occult congenital LQTS or genetic polymorphisms)</li><li>• Personal history of syncope</li><li>• Baseline QTc interval prolongation</li><li>• Female gender</li><li>• Advanced age</li><li>• Heart disease</li><li>• Myocardial infarction</li><li>• Impaired renal function</li><li>• Impaired hepatic drug metabolism</li></ul>

# Các điểm chính về QT và ung thư

- Trước hoá trị: đo ECG và tính QT
- Bệnh nhân có tiền sử QT dài, được điều trị bằng thuốc có khả năng kéo dài QT; nhịp tim chậm, rối loạn tuyến giáp: theo dõi thường xuyên bằng ECG
- Ngưng hoặc thay đổi hoá trị khi QTc > 500 ms hoặc QTc dài thêm > 60 ms
- Tránh hạ kali máu, tim rất chậm: b/n đang hoá trị bằng thuốc có thể kéo dài QT
- Tránh sử dụng thuốc tim kéo dài QT trên b/n hoá trị bằng thuốc kéo dài QT

# Các yếu tố LS kết hợp với tăng nguy cơ huyết khối thuyên tắc/b/n ung thư

## Cancer-related factors

- Primary site of cancer (mostly pancreas, brain, stomach, kidney, lung, lymphoma, myeloma)
- Histology (specially adenocarcinoma)
- Advanced stage (metastatic)
- Initial period after cancer diagnosis

## Patient-related factors

- Demographics: older age, female sex, African ethnicity
- Comorbidities (infection, chronic kidney disease, pulmonary disease, atherothrombotic disease, obesity)
- History of venous thromboembolism, inherited thrombophilia
- Low performance status

## Treatment-related factors

- Major surgery
- Hospitalization
- Chemotherapy and anti-angiogenic agents
- Hormonal therapy
- Transfusions
- Central venous catheters



# Chiến lược theo dõi và xử trí tăng áp phổi do thuốc

<b>Baseline assessment</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Consider risk factors and associated conditions for PAH<sup>a</sup></li><li>• Assess NYHA/WHO functional class</li><li>• Consider 6-minute walk test</li><li>• Consider NT-proBNP</li><li>• Assess echocardiographic level of probability of PH</li></ul>
<b>Surveillance strategy</b>	<p><b>Asymptomatic</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Assess NYHA/WHO functional class every 3 months</li><li>• Assess echocardiographic level of PAP every 3 months</li><li>• Consider presence of other indications for right heart catheterization</li><li>• Consider further evaluation for suspected PH<sup>a</sup></li></ul> <p><b>Symptomatic</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Assess NYHA/WHO functional class</li><li>• Perform 6-minute walk test</li><li>• Sample blood for NT-proBNP</li><li>• Assess echocardiographic level of probability of PH</li><li>• Consider indications for right heart catheterization in PH referral centre<sup>a</sup></li><li>• Consider interruption of cancer therapy<sup>b</sup></li></ul>



# Chiến lược giảm độc tim do hoá trị

TL: Zamorano JL et al. Eur. Heart Journal, August 26,2016

Chemotherapy drug	Potential cardioprotective measure	
<b>All chemotherapy drugs</b>	Identify and treat cardiovascular risk factors	
	Treat comorbidities (CAD, HF, PAD, HTN)	
	QTc prolongation and torsade de pointes: - Avoid QT prolonging drugs - Manage electrolyte abnormalities	
	Minimize cardiac irradiation	
<b>Anthracyclines and analogues</b>	Limit cumulative dose (mg/m <sup>2</sup> ): - Daunorubicin <800 - Doxorubicin <360 - Epirubicin <720 - Mitoxantrone <160 - Idarubicin <150	
	Altered delivery systems (liposomal doxorubicin) or continuous infusions	
	Dexrazoxane as an alternative	
	ACE-Is or ARBs	
	β-blockers	
	Statins	
	Aerobic exercise	
	<b>Trastuzumab</b>	ACE-Is
		β-blockers

# Lợi điểm của thể dục trong và sau điều trị ung thư

## Improvement of:

- Cardiorespiratory and cardiovascular function
- Body composition (preservation or increase in muscle mass, loss of fat mass)
- Immune function
- Chemotherapy completion rates
- Muscle strength and flexibility
- Body image, self-esteem and mood

## Reduction in:

- Number and severity of side effects including nausea, fatigue and pain
- Reduction of hospitalization duration
- Reduction of stress, depression and anxiety

# Tần suất mới mắc tăng huyết áp khi điều trị thuốc VEGF inhibitors

Drug	Number of studies included	Number of patients	Incidence of all grades of HTN, %	Incidence of stage 3-4 HTN, %
Bevacizumab <sup>165</sup>	20	6754	23.6	7.9
Sunitinib <sup>167</sup>	13	4999	21.6	6.8
Sorafenib <sup>168</sup>	13	2492	15.3	4.4
Axitinib <sup>169</sup>	10	1908	40.1	13.1
Vandetanib <sup>170</sup>	11	3154	24.2	6.8
Regorafenib <sup>171</sup>	5	750	44.4	12.5

# Kết luận Chương trình đào tạo chuyên khoa tim mạch ung thư

