



# Preciziós kardio-onkológia

**Dank Magdolna**

SE Onkológiai Központ

Kecskemét, III. Onkokardiológiai Napok

2019. szeptember 14.

# Háttérismeretek

- Az onkológiai kezelések fejlődésével együtt megnőtt a ráktúlélők száma, ami pl. csak az USA-ban **15,5 millió**
- Mindez magával hozza, hogy **növekszik a CV komplikációval élők aránya is**
- A CVD globálisan a halálozások 32%-át adják, **és jelentős a korábban onkológiai kezelést kapottak halálozása is.**
- A kardio-onkológia fejlődésével együtt megjelent a „**cardiovascular-care of cancer patient**”

# A klasszikus kardiotoxicitás

**Tradicionális kemoterápiák:** kiemelt az antraciklin, kevésbé hangsúlyos az 5FU származékok  
Target és biológiai terápiák: klasszikus a trastuzumab, angiogenezis gátlók és TKI-k  
Az immunterápia okozta eltérések még monitorozás alatt, egyelőre nem jelentősek

## Amire eddig fókuszáltunk: az akut eltérések

- LVEF változások, reverzibilis eltérések
- EKG monitorozás ma már kötelező. Lsd CDK4,6 inhibitor
- Bizonyos esetekben a megjelenő mellékhatás, mint hypertonia „kedvező” tumorválaszra utal
- Surveillance a serum biomarkerrel a troponinnal lehetséges

## Stádiumok:

- A. Amikor a beteg potenciálisan kardio-onkológiai beteg
- B. Amikor tünetmentes betegnél már vannak jelek pl. LV dysfunkció
- C. Tünetes beteg



## CENTRAL ILLUSTRATION Management of Cancer Therapy-Induced Cardiovascular Complications



Cancer patients often have co-existing heart diseases;  
Cancer therapies can cause cardiovascular (CV) complications



Cardiologists and cancer specialists should work together  
to identify high-risk patients & modify CV risk factors

### Cardiomyopathy



#### Strategies for reducing cardiotoxicity:

**Anthracycline:** Dose reduction, continuous infusion, liposomal doxorubicin, dexrazoxane

**Trastuzumab:** Avoid concomitant anthracycline

**VSP inhibitors:** Treat hypertension



#### Consider cardio-protection (Beta Blocker/ACE Inhibitors), if:

Ejection fraction (EF) <50% or EF drop >10%

Global Longitudinal Strain >15% drop

Myocardial damage (assessed via troponin)



#### Withhold certain cancer therapies as a last resort:

**Anthracycline** (withhold if EF <45%)

**Trastuzumab** (withhold if EF <40%)

### Ischemia



#### Ischemia workup:

Stress test,  
cardiac catheterization



#### Treatment:

As per ACC/AHA guidelines



If platelet count lower than  
100,000/microliter of blood:

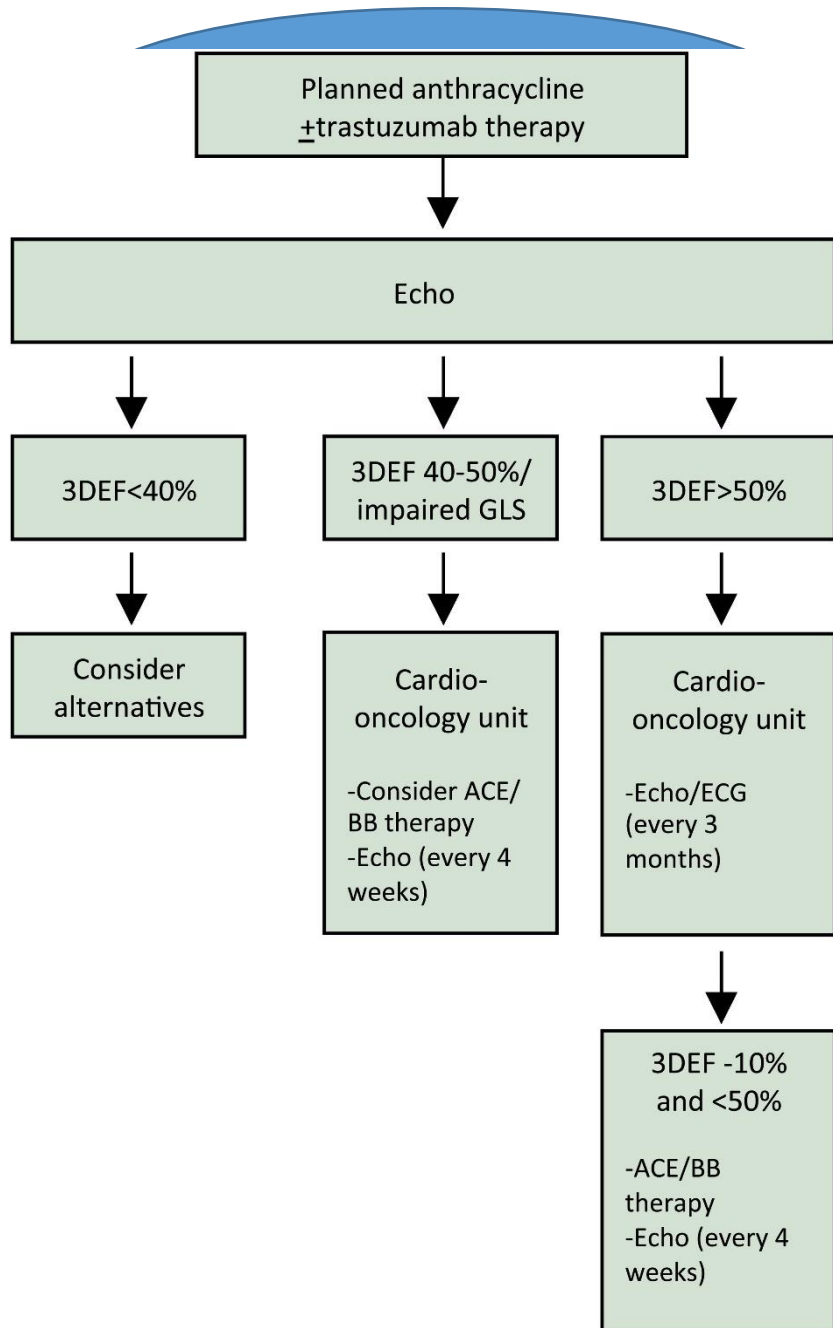
Aspirin if platelet >10K

Dual anti-platelet therapy with  
aspirin and clopidogrel for drug  
eluting stents if platelet >30K

Cardiac catheterization  
via radial approach

Chang, H.-M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2536-51.

Best practices in the management of cancer therapy-induced cardiomyopathy and ischemia. ACC = American College of Cardiology; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; AHA = American Heart Association; CV = cardiovascular; EF = ejection fraction; VSP = vascular endothelial growth factor signaling pathway.



## Amit hozzá tudunk adni.

Co-morbiditások: Van-e hypertonia,  
dyslipidaemia, diabetes mellitus, obezitás,  
dohányzik-e a páciens  
+ Biológiai életkor és nem

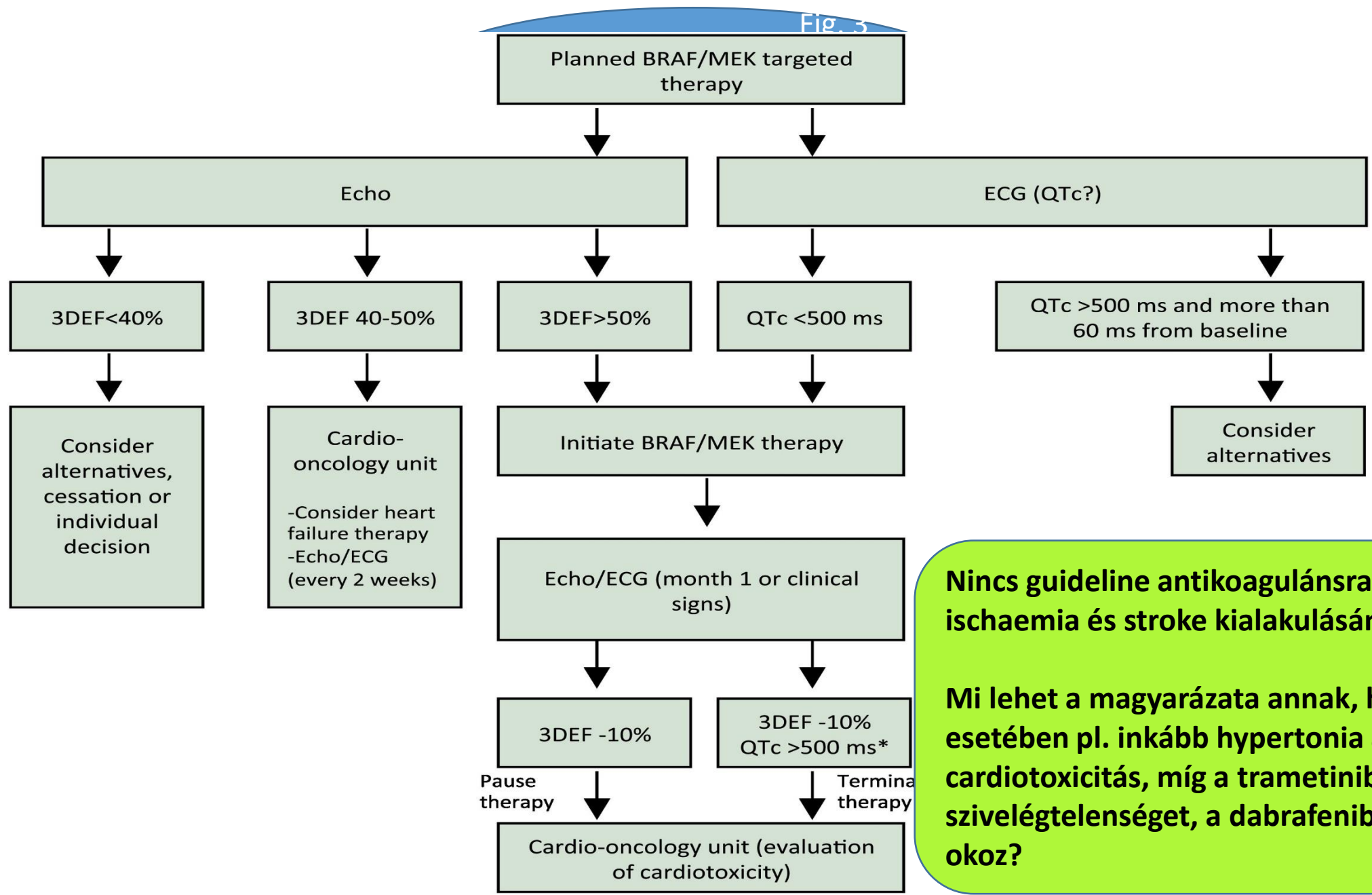
AHA/ESC guidelineek: kinek van jó prognózisa

## Amit monitorozni tudunk:

- Anginás tünet, dyspnoe, syncope, palpitatio, claudicatio, ödéma
- EKG, szivUH: LVEF!
- DE nincs biomarker a rutin ellátásban

Mérlegelni kell, hogy antracyclin-mentes  
kezelésre mikor van szükség

Fig. 3



**Nincs guideline antikoagulánsra, pedig a myocardialis ischaemia és stroke kialakulásának esélye 2x!**

**Mi lehet a magyarázata annak, hogy az erlotinib esetében pl. inkább hypertonia alakul ki, és kevésbé cardiotoxicitás, míg a trametinib dominálón szívelégtelenséget, a dabrafenib QTc megnyúlást okoz?**

Checkpoint inhibitor th

Igen ritka, de nagyon súlyos szövődmény a myocarditis

ECG, troponin  
(once week 1-4 or  
when cardiotoxicity is suspected)

Negative

Clinical signs for cardiotoxicity  
(dyspnea, arrhythmia, angina)

Positive

Acute coronary syndrome

Acute coronary  
syndrome: angiogram needed.

No ACS

Yes

Cardio-oncology unit

Diagnosis of myocarditis (MRI,  
PET-CT, PET-MRI, EMB)

Yes

Consider immunosuppressive  
therapy

**Kérdéses: auto-reaktív antitestek hatása már bizonyított a cardiomyocytákra – kérdéses még hogy mi lesz a jelentősége a klinikumban?**

Súlyos esetben endomyocardialis biopszia is kell

**TABLE 2 Best Practices for Prevention, Monitoring, and Treatment of CIMP**

Oncologist	Cardiologist
Identify high-risk patients (pre-existing heart disease, diabetes, hyperlipidemia, yo, an)	Modify cardiovascular risk factors (optimize cardiac medications, glucose control,
Order or ca	ility EF, rain)
Consider (co hig	maging
Adjust do lip an wi tre	drop ].
Monitor if ca	driven;
Withh the	i-HER2
Monitor after completion of therapy (obtain post-therapy EF; repeat echocardiography in 6 months or 1 yr; if EF remains abnormal, follow ACC/AHA HF guidelines)	

- Onkológus feladat azonosítani a rizikót melyet a kardiológus tud kedvezően befolyásolni
- Onkológus feladata kezelés előtt az alapvizsgálatokat elvégeztetni- kardiológus monitoroz ezt követően
- Onkológus feladata high rist betegnél a dózist megfontolni, a nem kardiotoxikus alternatívát keresni- kardiológus ezt gyógyszeresen segíti

Data from Yeh (2), Plana et al. (3), Zamorano et al. (4), and Armenian et al. (5).

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; BNP = brain natriuretic peptide; CIMP = chemotherapy-induced cardiomyopathy; HTN = hypertension; VSP = vascular endothelial growth factor signaling pathway; other abbreviations as in Table 1.



## Integrációra van szükség, mely magában foglalja:

- Klinikai adatokat
- A lehető leginformatívabb genetikai profilokat
- Biomolekuláris adatokat
- Demográfiai jellemzőket.

## A megvalósítandó cél: a rizikó stratifikáció

- A jelenlegi standardok változás alatt állnak
- Megjelent a precíziós kardio-onkológia:  
markánsan kell, hogy megjelenítse a  
prevenციót  
diagnosztikát  
terápiás lehetőségeket

European Society of Cardiology  
Guideline

myocardiális diszfunkció

- Coronaria betegség
- Billentyű betegségek
- Arrhythmák
- Pericardiális betegségek

Összeségében elmondható:  
Heterogenitás jellemzi a kialakuló  
kardiológiai eltéréseket.

Fókuszálni kell a patogenézisre

# PANOMICA: A biomarkerek meghatározása fontos

Hasonló tünet  $\neq$  hasonló patofiziológia! Klinikai phenotipizálásra lenne szükség!

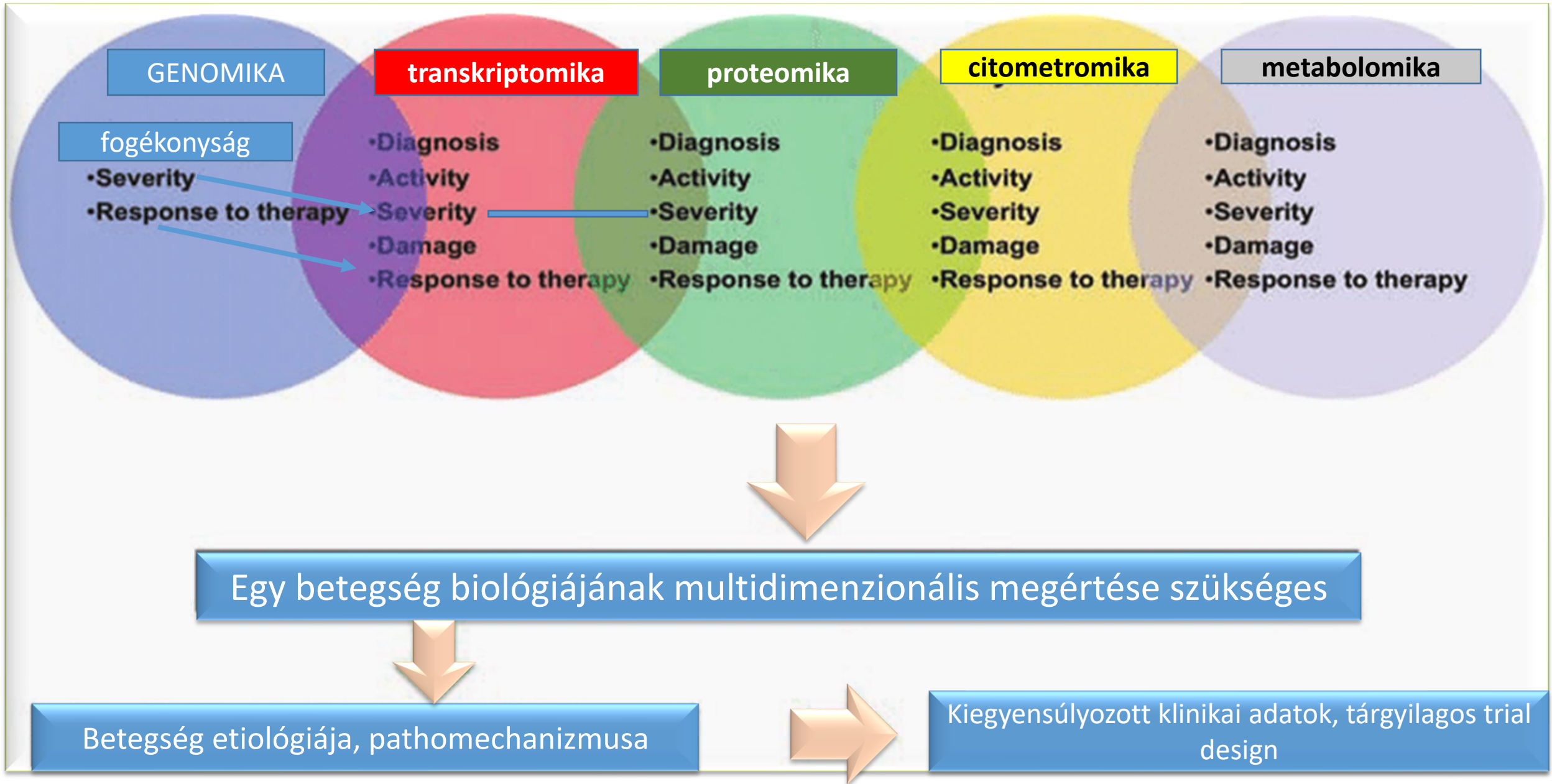
Igény van a bizonyítékon alapuló biomarker keresésére:

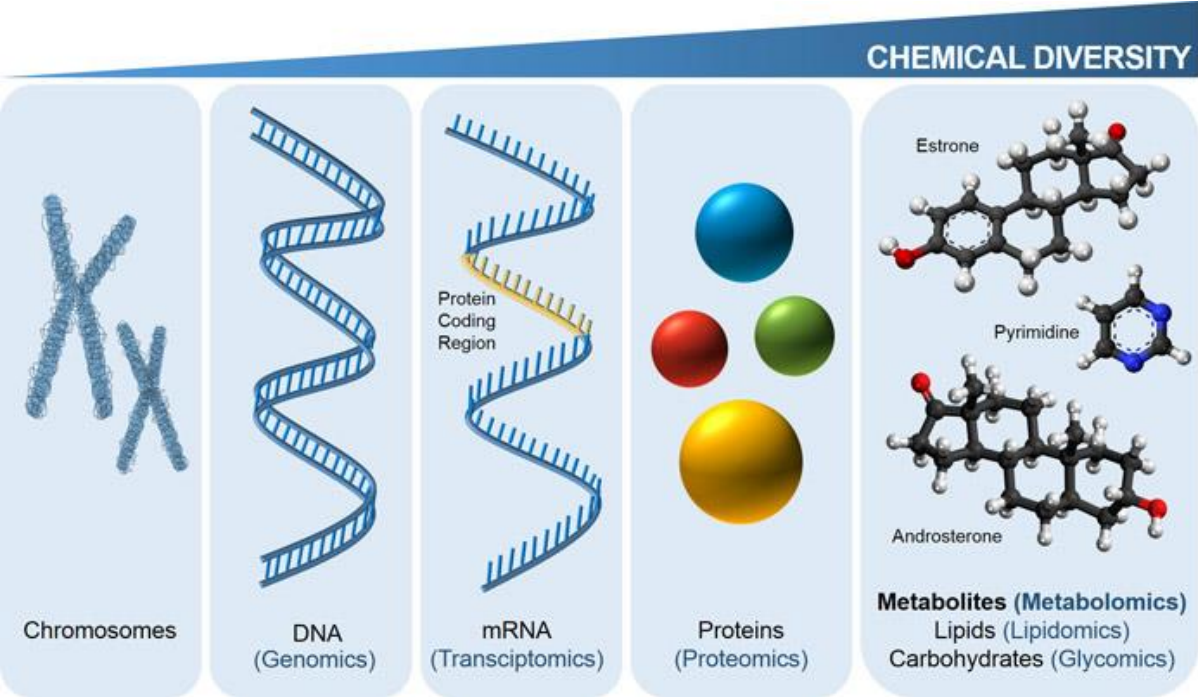
- Troponin és a BNP: rendszeres monitorozásuknál cut-off érték nem egyértelmű, nincs ajánlás!
- Új biomarkerek – oxidatív stressz  $\sim$  anthraciklin toxicitással pl. myeloperoxidase, growth differentiation factor-15, assymmetric dimethylarginin – de nincsenek egybehangzó eredmények!



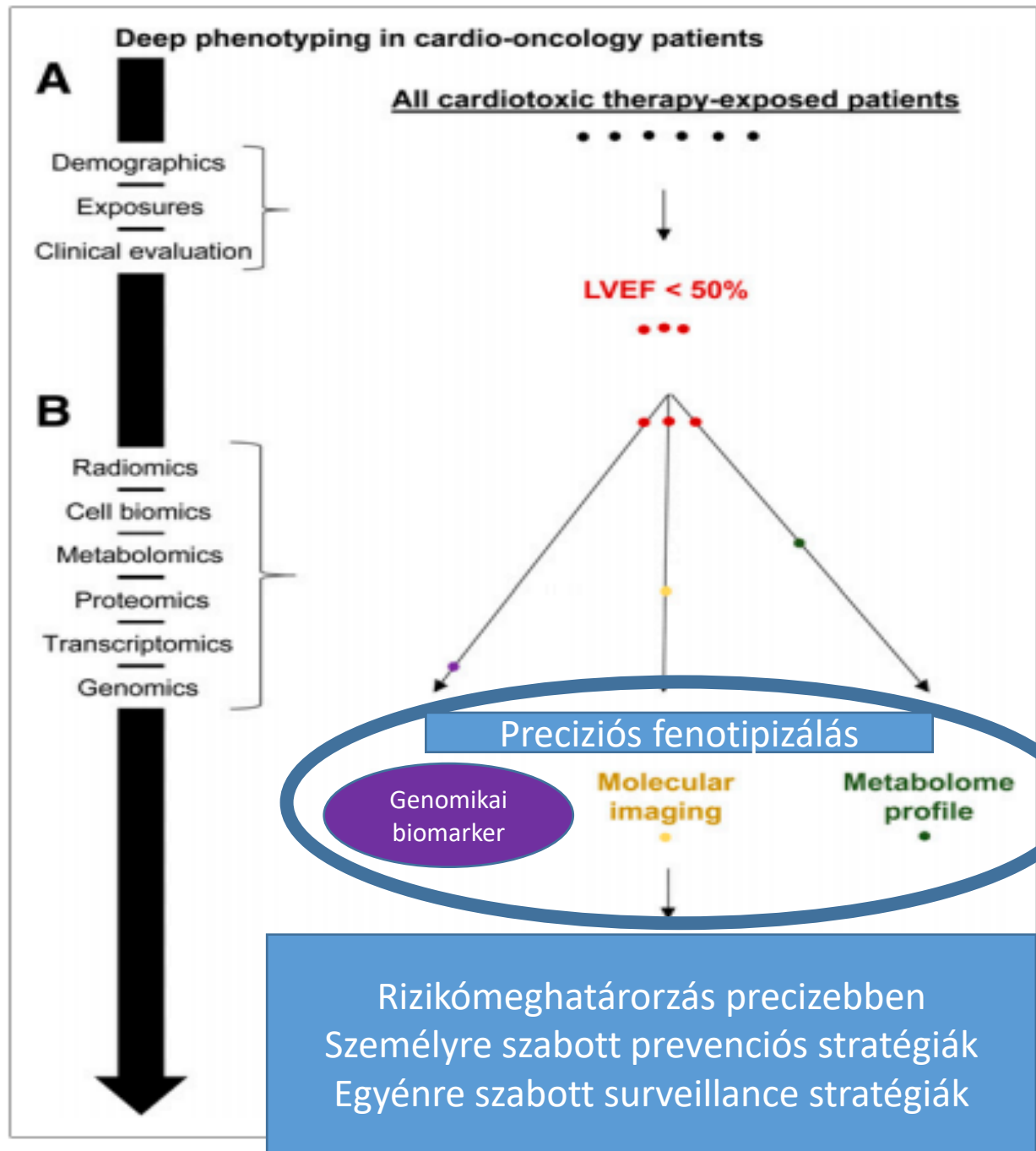
A jövő  
egyértelműen  
az Omics science-é







Dreyfuss et al, JNM, 2019



# 1. GENOMIKA:

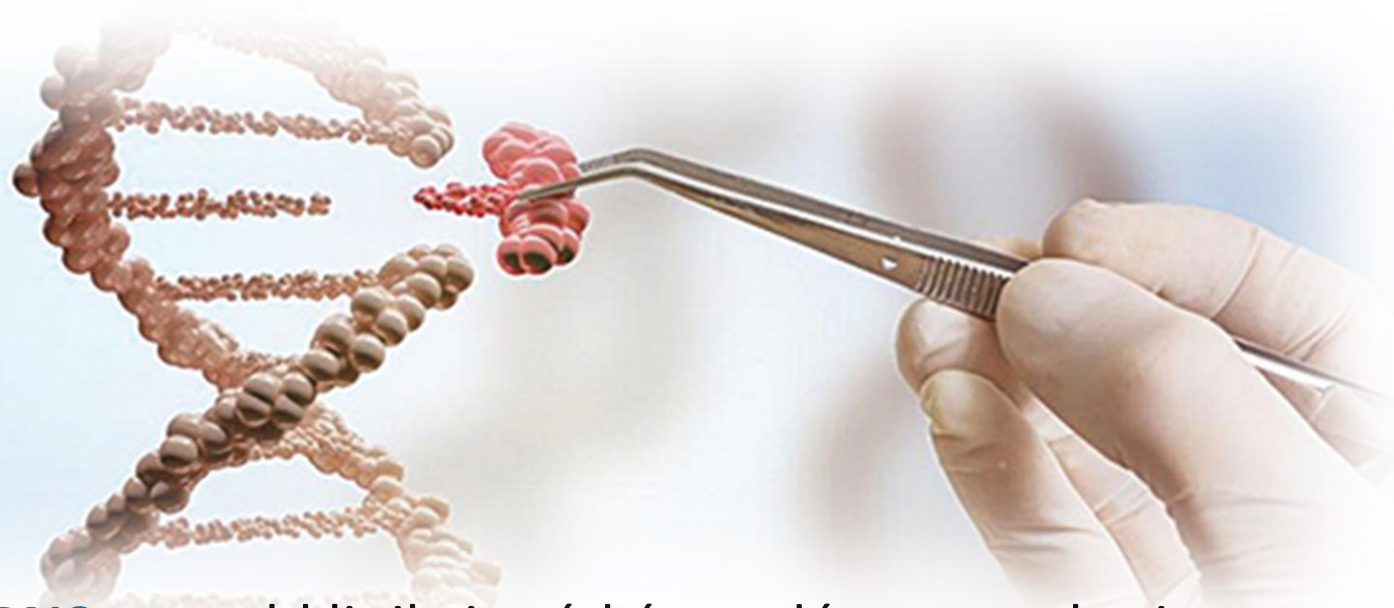
**Gyermekkori daganatos betegek** klinikai vizsgálataiból származnak ismereteink: **antraciklin okozta kardiotoxicitás túlélőknél vizsgálták a genomszintű eltéréseket**

- SNP a carbonyl reductázban és a hyaluron szintáz-3-ban: független tényezők az antraciklin okozta cardiomyopathia kialakulásának jelzésében
- Az antraciklinek intracelluláris transzportja génpolimorfizmussal szabályozott (SLC28A3, SLC28A1), ezek szintén a cardiomyopathia rizikó becslésben hasznosak

**Őssejttranszplantált felnőttekben** is vizsgálták a kérdést

- **DOXO efflux transporter polymorphizmus határozható meg** (ABCC2) ami összefügg a kardiotoxicitással.
- **Kromoszóma lókuszt is szerepet kap:** 1p36.21 közel a PRDM2-höz

**A HER2gén genetikai polimorfizmusa** felelőssé tehető a trastuzumab toxicitásáért



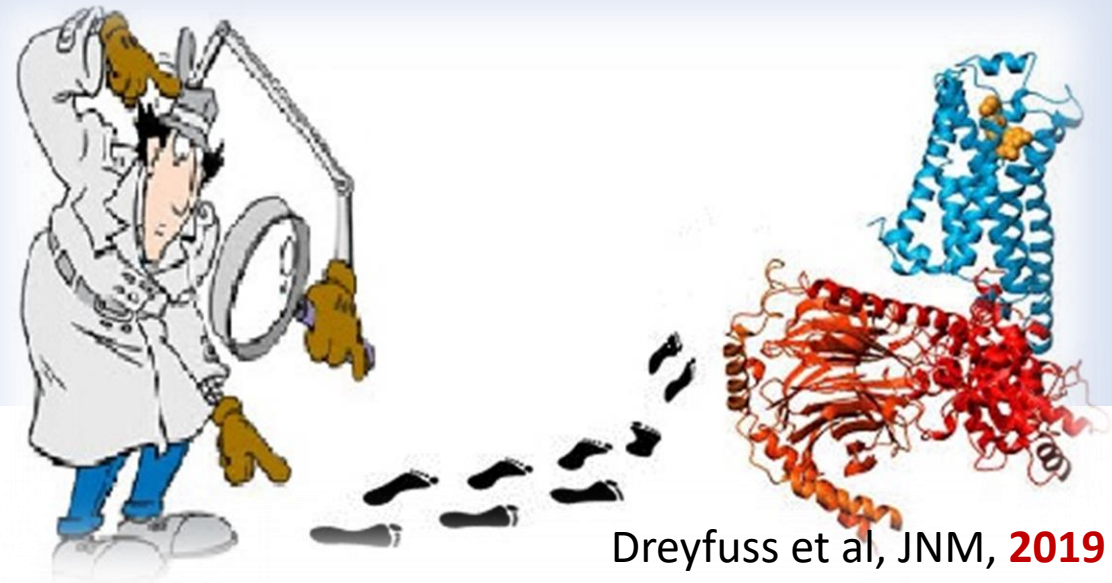
**A keringő microRNS** a szubklinikai szívkárosodást mutathatja meg - Ez már potenciális **biomarkernek** tekinthető

Kezelés után 24-48 órával, ill. egy évvel az antraciklin therápia után mérve: Összefüggés van a LVEF és 3 specifikus micro RNS között!

## 2. PROTEOMIKA

- Patkányszív mintákon **docetaxel és antraciklin** kezelés után mértek fehérjeszinteket. – eltérés van a kezeltéknél kialakult fehérjeexpresszióban a nem kezeltékéhez képest. - **Magasabb glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase esetében a cardiotoxicitással összefüggő mortalitás alacsonyabb** Ohyama K, Biochem Pharmacol. 2010;80:540–547.
- Daunorubicin kezeléskor azon **mitokondrium fehérjéinek expressziója játszik szerepet** a toxicitás kialakulásában, melyek az oxidatív stresszre reagálva döntenek a membrán repair vagy az apoptózis között St'ërba M, J Mol Cell Cardiol. 2011;50:849–862.

Összességében azonban a proteomikai vizsgálatok még kis számú egyeden zajlanak, eredményeik előzetesnek tarthatóak.

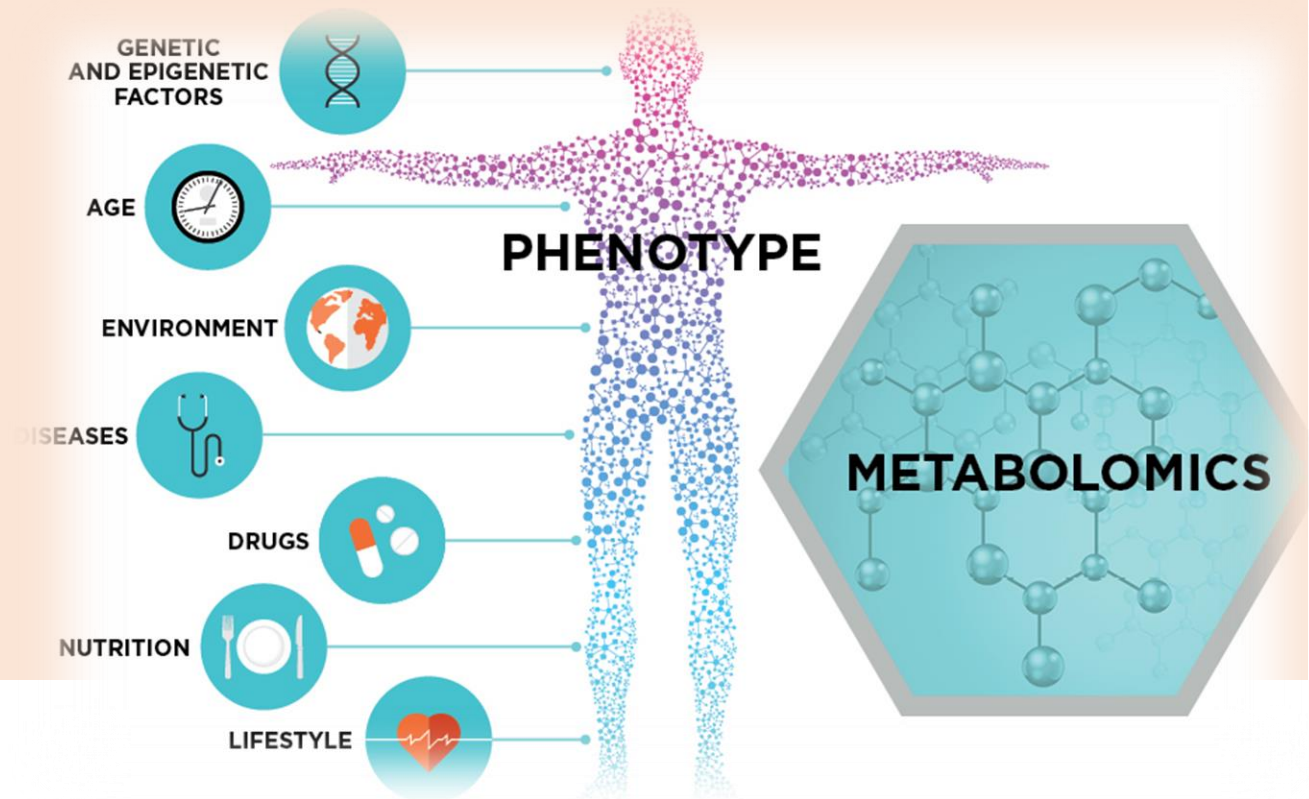


Dreyfuss et al, JNM, 2019

### 3. METABOLOMIKA:

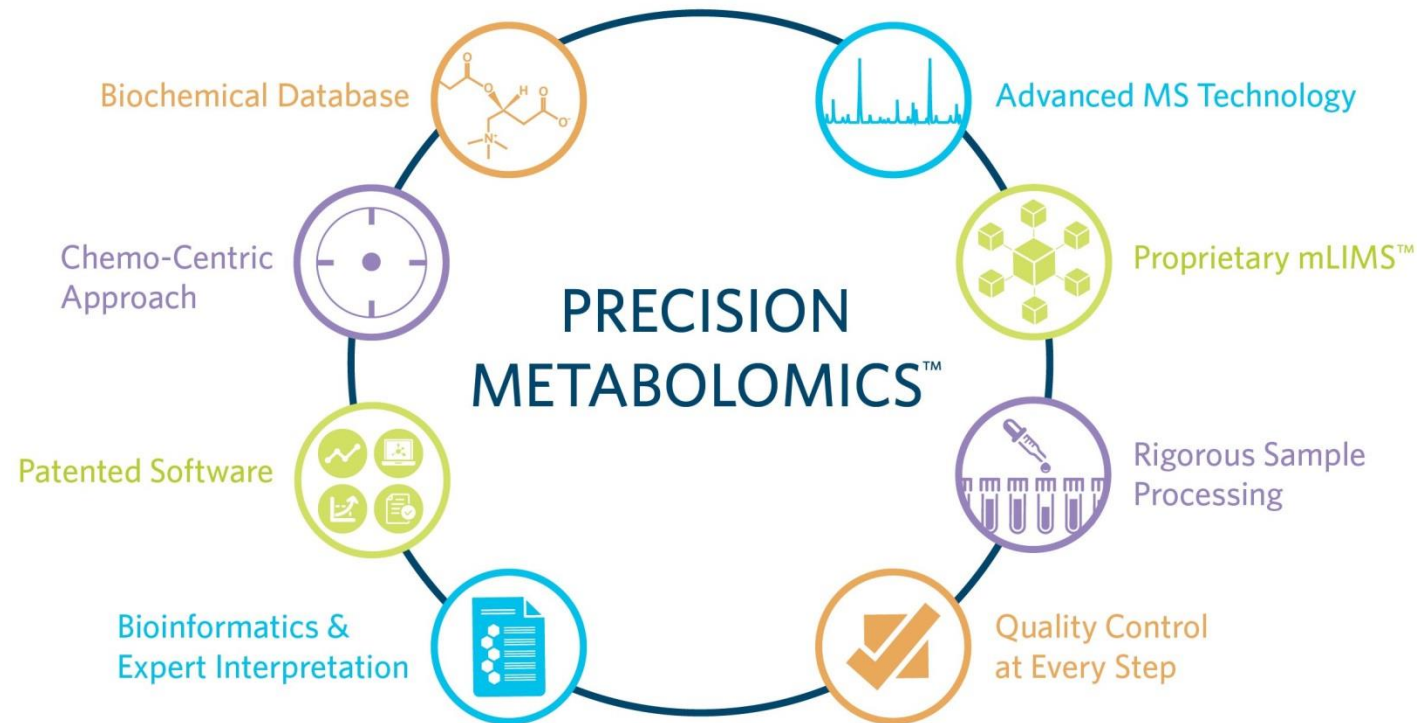
*A betegségek előrejelzésére képes tudomány*

- A DNS szekvenciák változásai, a celluláris fiziológia, a környezeti faktorok hatással vannak a metabolizmus profilra.
- Ugyanakkor hiányoznak a metabolikus változás hatásának vizsgálatai a daganatterápia okozta eltérésekre
- Szükség lenne a **kémiai változások alatti biomintákra**, az abnormális szívmetabolizmus monitorozására!





- Speciális megbetegedés kialakulása esetén: mint pl. a szívelégtelenség myocardialis infarctus: a **biomarkerek** prediktív segítsége elengedhetetlen.
- **Amire szükség van:** real-time vérminta real time vizeletminta
- **Ami a cél:** meghatározni az egyén válaszreakcióját, ami iránymutatás a megfelelő beavatkozások megtervezéséhez.



## + PHENOMAPPING KÉPALKOTÁSSAL

**Szenzitív módszer szükséges: szubklinikai eset kimutatása fontos!**

Még mindig a LVEF a goldstandard – de hogyan lehetne pontosítani?

Fő kritika: reprodukálhatóság, pontosság – korai dg?

- Egyrészt 3D echocardiográfiai módszerekkel (jelenlegi ajánlás), vagy UH kontrasztanyaggal? Speckle-tracking echocardiography (STE)?
- CMR
- A molekuláris képalkotó eljárások és a nukleáris medicina módszereivel?

**SPECT** – myocardialis perfúzió vizsgálatok



**Pozitron Emissziós Tomográfia (PET)** – új tracerek új fejezetet nyitottak:

**Nukleáris cardio-onkológia!**

## Radiotracers, Mechanisms of Uptake, and Targets for Imaging Cancer-Related Cardiotoxicity

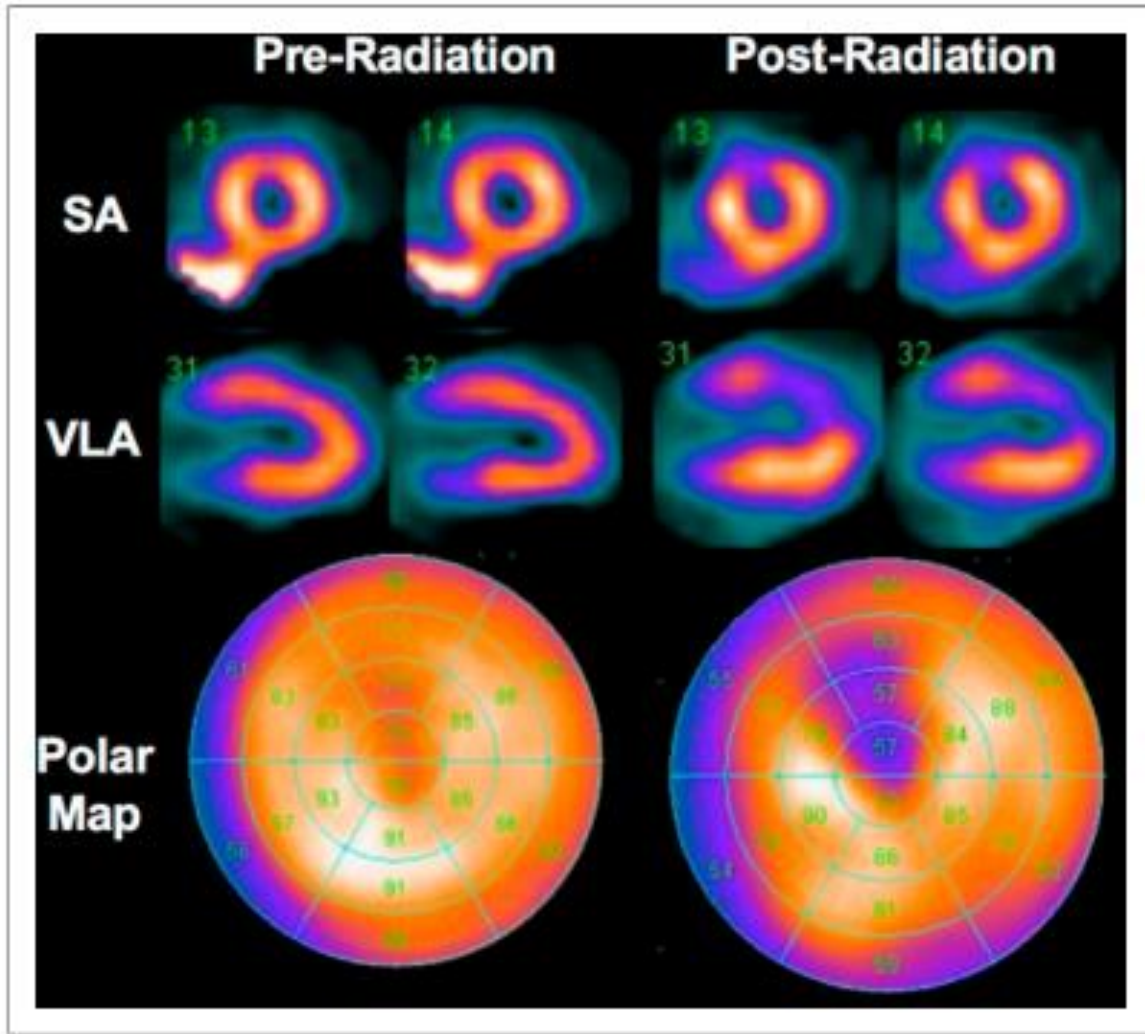
Radiotracer	Molecular target/mechanism of uptake	Cardiovascular application
$^{82}\text{Rb}^*$	Na/K-ATPase	Perfusion/flow quantification
$^{13}\text{NH}_3^*$	Glutamine synthetase activity	Perfusion/flow quantification
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi <sup>*</sup>	Mitochondrial function	Perfusion
$^{18}\text{F}$ -FDG <sup>*</sup>	Glucose transporters	Glucose metabolism
$^{123}\text{I}$ -MIBG <sup>*</sup>	Norepinephrine transporter	Sympathetic nerve integrity
$^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine	Norepinephrine transporter	Sympathetic nerve integrity
$^{11}\text{C}$ -acetate	Krebs cycle flux	Oxidative metabolism
$^{123}\text{I}$ -BMIPP	$\alpha$ -oxidation and $\beta$ -oxidation	Fatty acid metabolism
$^{111}\text{In}$ -trastuzumab	HER2	Apoptosis
$^{111}\text{In}$ -antimyosin	Exposed myosin	Cellular necrosis
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 <sup>†</sup>	Activated MMPs	Remodeling
$^{18}\text{F}$ -DHMT <sup>†</sup>	Reactive oxygen species	Cytotoxicity
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexin V <sup>†</sup>	Exposed phosphatidylserine	Apoptosis
$^{18}\text{F}$ -CP18 <sup>†</sup>	Caspase 3 activity	Apoptosis

\*FDA-approved for clinical use.

<sup>†</sup>Preclinical phase. No published human data on cardiotoxicity.

MIBG = metaiodobenzylguanidine; BMIPP =  $\beta$ -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MMP = matrix metalloproteinases

# SPECT - Single photon emissziós computer tomographia



- Képes felmérni a myocardialis vérátáramlást és a coronaria áramlási rezervet (CFR)
- Használt radiofarmakonok: 99mTc-sestamibi és tetrofosmin
- **Előny: postirradiatios szívkárosodás korai kimutatása már akár 6 hónappal a RT után**
- Leggyakrabban anterior fali és apexben mérhető áramláscsökkenés mutatható ki (LAD területi ischaemia)

**FIGURE 2.** Myocardial perfusion SPECT images before and 6 mo after RT for left-sided breast cancer demonstrate development of new perfusion deficit in anterior wall and apex consistent with radiation-induced myocardial damage. SA = short axis; VLA = vertical long axis.

# PET/CT – Pozitron Emissziós Tomográfia és Computer Tomográfia

- A PET a SPECT-nél pontosabb - a myocardium tracer felvétele és farmakokinetikája jóval kiegyensúlyozottabb a fenti tracerek esetén
- **Emellett dinamikus leképezés is lehetséges, akár farmakológiai hyperaemia mellett**
- Képes felmérni az áramlás limitáló **coronária stenosis**, de akár a **coronaria mikrovaszkuláris diszfunkcióját is.**
- **FDG:** szöveti sérülés, gyulladás, hypoxia mind emelik a glükóz transzporter expressziót
- Új tracerek:  **$^{13}\text{N}$ -ammónia és  $^{82}\text{Rb}$ -Rubidium**

## Radiotracers, Mechanisms of Uptake, and Targets for Imaging Cancer-Related Cardiotoxicity

Radiotracer	Molecular target/mechanism of uptake	Cardiovascular application
$^{82}\text{Rb}^*$	Na/K-ATPase	Perfusion/flow quantification
$^{13}\text{NH}_3^*$	Glutamine synthetase activity	Perfusion/flow quantification
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi <sup>*</sup>	Mitochondrial function	Perfusion
$^{18}\text{F}$ -FDG <sup>*</sup>	Glucose transporters	Glucose metabolism
$^{123}\text{I}$ -MIBG <sup>*</sup>	Norepinephrine transporter	Sympathetic nerve integrity
$^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine	Norepinephrine transporter	Sympathetic nerve integrity
$^{11}\text{C}$ -acetate	Krebs cycle flux	Oxidative metabolism
$^{123}\text{I}$ -BMIPP	$\alpha$ -oxidation and $\beta$ -oxidation	Fatty acid metabolism
$^{111}\text{In}$ -trastuzumab	HER2	Apoptosis
$^{111}\text{In}$ -antimyosin	Exposed myosin	Cellular necrosis
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 <sup>†</sup>	Activated MMPs	Remodeling
$^{18}\text{F}$ -DHMT <sup>†</sup>	Reactive oxygen species	Cytotoxicity
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexin V <sup>†</sup>	Exposed phosphatidylserine	Apoptosis
$^{18}\text{F}$ -CP18 <sup>†</sup>	Caspase 3 activity	Apoptosis

\*FDA-approved for clinical use.

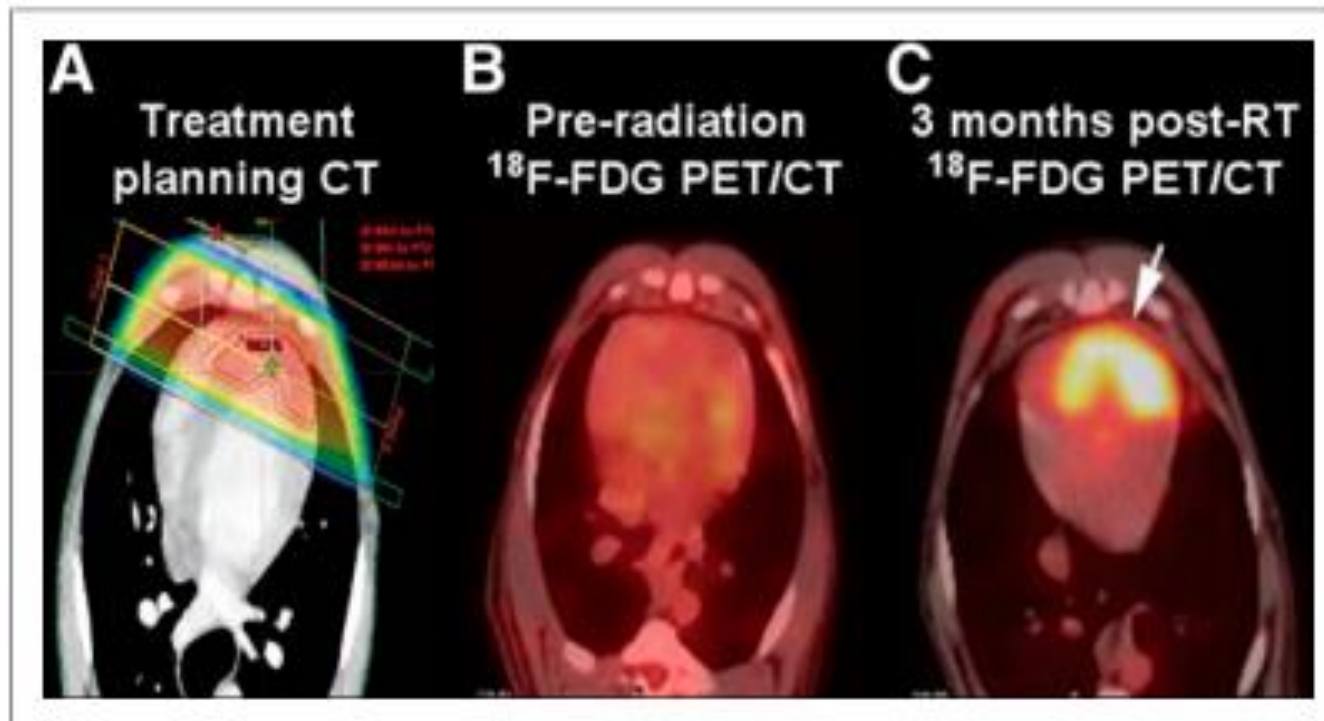
<sup>†</sup>Preclinical phase. No published human data on cardiotoxicity.

MIBG = metaiodobenzylguanidine; BMIPP =  $\beta$ -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MMP = matrix metalloproteinases

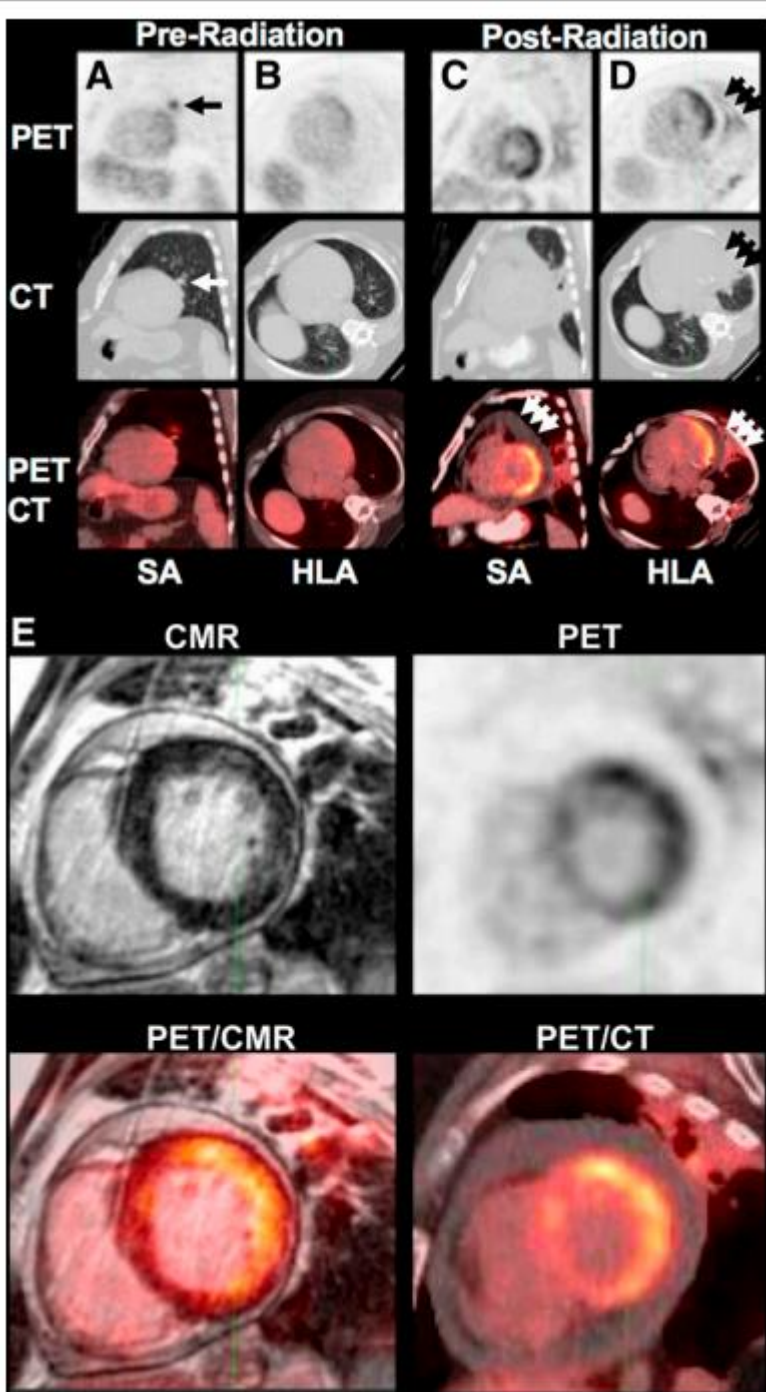
# Radioterápia okozta kardiotoxicitás - képalkotás

Mellkasfali sugárkezelés kapottaknál **2 és 23% az abszolút rizikója** a kardiális morbiditásnak és halálozásnak a z 5. és a 20. évnél

Állatkísérletes modellen (kutya) jól kimutatható a RT-t követő fokális FDG felvétel fokozódás a bal kamra apexén



Yan R et al.  
Korean J Radiol.  
2015;16:919–928



## Radioterápia okozta kardiotoxicitás

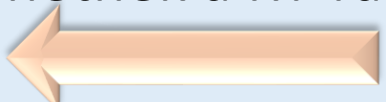
- Hasonló eredményeket mutattak ki tüdődaganat miatt mellkasfali besugárzáson átesett páciensek esetében
- 39 beteget vizsgáltak Evans és munkatársai
- A betegek 47%-a 20 Gy terhelést kapott a szív legalább 5 cm<sup>3</sup> területére – náluk az FDG felvétel emelkedését észlelték!
- Míg azon betegek, akiknél a szív terhelése ennél kisebb területet érintett, illetve alacsonyabb volt, nem mutattak fokozott tracerfelvételt a PET során.



# Radioterápia okozta kardiotoxicitás

Amíg kemoterápia esetén a **metabolikus ráta és genetikai tényezők** is domináns szerepet kapnak, irradiatio esetén a **direkt dózisleadás miatti toxicitás** tűnt egyedüli befolyásoló tényezőnek mely a szívet ill a szerveket terheli.

Új eredmények: egyéni érzékenység is nagyban befolyásolhat –a génexpressziós modell számít:

- Meg kell határozni az **SNP-eket**, melyek markerei lehetnek a RT-ra adott mellékhatásoknak.
- Terv: **genom által meghatározott dózistervezés** 
- Előtérbe kerülnek a radioizotópos eljárások is, mint **rizikó-becslő vizsgálatok**
  - pl. FDG-PET alapú coronaria plakk analízis
  - Pl. 99mTc-jelölt annexin V alapú képalkotás (az annexin V egy plasma protein mely a foszfatidilszerinhez köt, melynek szintje összefügg a sejtszintű apoptózissal, mely az instabil plakkok indikátora ) - ez utóbbi egyébként doxorubicin indukálta cardiomyopathia korai kimutatására is alkalmas lehet!

## Radiotracers, Mechanisms of Uptake, and Targets for Imaging Cancer-Related Cardiotoxicity

Radiotracer	Molecular target/mechanism of uptake	Cardiovascular application
$^{82}\text{Rb}^*$	Na/K-ATPase	Perfusion/flow quantification
$^{13}\text{NH}_3^*$	Glutamine synthetase activity	Perfusion/flow quantification
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi <sup>*</sup>	Mitochondrial function	Perfusion
$^{18}\text{F}$ -FDG <sup>*</sup>	Glucose transporters	Glucose metabolism
<u><math>^{123}\text{I}</math>-MIBG<sup>*</sup></u>	Norepinephrine transporter	Sympathetic nerve integrity
$^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine	Norepinephrine transporter	Sympathetic nerve integrity
$^{11}\text{C}$ -acetate	Krebs cycle flux	Oxidative metabolism
$^{123}\text{I}$ -BMIPP	$\alpha$ -oxidation and $\beta$ -oxidation	Fatty acid metabolism
$^{111}\text{In}$ -trastuzumab	HER2	Apoptosis
$^{111}\text{In}$ -antimyosin	Exposed myosin	Cellular necrosis
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 <sup>†</sup>	Activated MMPs	Remodeling
<u><math>^{18}\text{F}</math>-DHMT<sup>†</sup></u>	Reactive oxygen species	Cytotoxicity
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -annexin V <sup>†</sup>	Exposed phosphatidylserine	Apoptosis
$^{18}\text{F}$ -CP18 <sup>†</sup>	Caspase 3 activity	Apoptosis

\*FDA-approved for clinical use.

<sup>†</sup>Preclinical phase. No published human data on cardiotoxicity.

MIBG = metaiodobenzylguanidine; BMIPP =  $\beta$ -methyl-p-iodophenylpentadecanoic acid; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MMP = matrix metalloproteinases

# Gyógyszer indukálta kardiomyopathia - képalkotás

## Állatkísérletes modellek:

- PET képalkotás **18FDHMT** (reaktív oxigéngyökök kimutatására alkalmas radiotracer) segítségével kimutatta hogy anthraciklin kezelés okozta kardiotoxicitás esetén már 4 héttel a terápia után megnő a szíveredetű oxigéngyökök termelése
- Ugyanezen a károsodás esetén echocardiográfiával csak 6 hét múlva lesz észlelhető bármilyen eltérés.
- (Boutagy NE et al, JACC Basic Transl Sci. 2018;3:378–390.)

# Gyógyszer indukálta kardiomyopathia - képalkotás



Humán kutatások: folyamatban, döntően emlődaganatos betegeket vizsgálnak trastuzumab és/vagy anthraciklin kezelés után **123I-MIBG** szcintigráfiával – ígéretes eredményekkel.

A kezeléssel összefüggően kimutatták a tracerfelvétel szignifikáns csökkenés, illetve a kimosódás szignifikáns növekedését is (Guimaraes SL et al, Arq Bras Cardiol. 2015;105: 228–234)

Jelenleg IAEA nemzetközi vizsgálat is tervezés alatt áll, górcső alá véve a trastuzumab kezelésben részesülő betegeket – ebben a Semmelweis Egyetem is részt vesz.

A cardiovascularis és cardiometabolikus mellékhatások sokkal precízebb meghatározása szükséges: klinikai vizsgálat, és real-life populáción IS!

Cardiovascularis mellékhatások elemzése a klinikai vizsgálatokban független munkacsoport által történjen

Több-intézményes regiszterek kellene, hogy definiáljuk a vasculáris és metabolikus toxicitást. A Tervezés után is

Nyílt adatközlés kell a gyógyszerek között a kardiovaskuláris toxicitás tekintetében tumorellenes terápiáknál

Komprehenzív és szisztémás vasculáris phenotyping biomarkerek és high tech képalkotáson keresztül

**Személyreszabott/precíziós medicina a kardio-onkológiában**

Jobban kell definiálni ki az a beteg, akinél magas a rizikó CV toxicitásra a tumorellenes kezelés alatt

Integratív regiszterek kellene: beteg, klinikai laboratórium, diagnosztikus egység, családorvosi adatok, kutatócsoportok között: biospecimenek használata szükséges

Genetikai eltérések és toxicitás rizikója

Jobb vasculáris képalkotás kifejlesztése és alkalmazása a kardio-onkológiai populáción

**Integratív traszlációs kutatásokat kell indítani**

Traszlációs modellek: a toxicitás mechanizmusának megértésére

Pluripotens össejtvonalakon és állatmodellekben preklinikai kísérletek szükségesek

A kardiológia és onkológia közös rizikófaktorait jobban át kell tekinteni, esősorban a genetikai faktoroknál

A betegek és az orvosok edukációja elengedhetetlen a cardiotoxicitás felismerésében/ellátásában

Webes alapú tejrésztes az új gyógyszerek cardiovascularis mellékhatásainak

A sejtvonalakon ill állatokon végzett kísérletek mint preklinikai

