

Újdonságok az onkológus szemével

Dr Kocsis Judit

Kecskemét

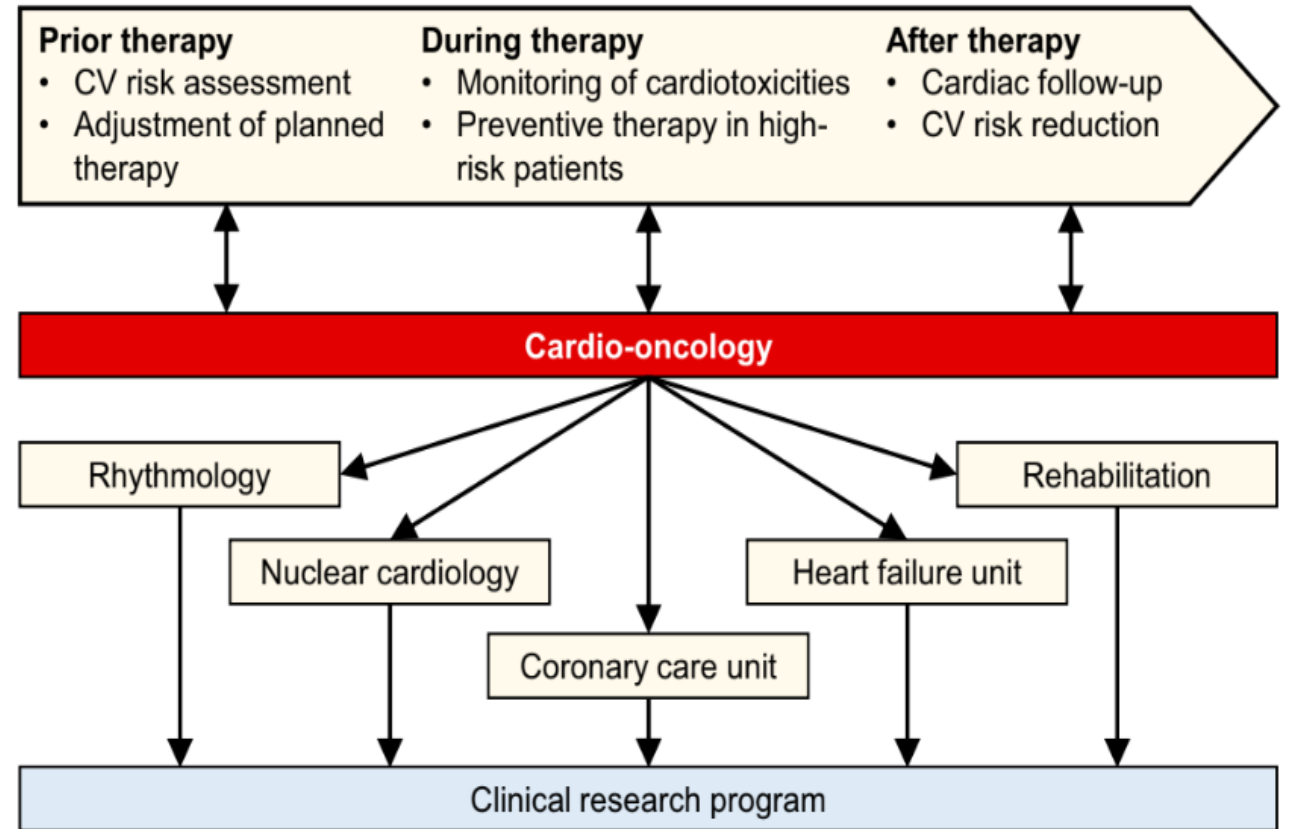
2019 szeptember 13

Milyen messzire jutottunk?

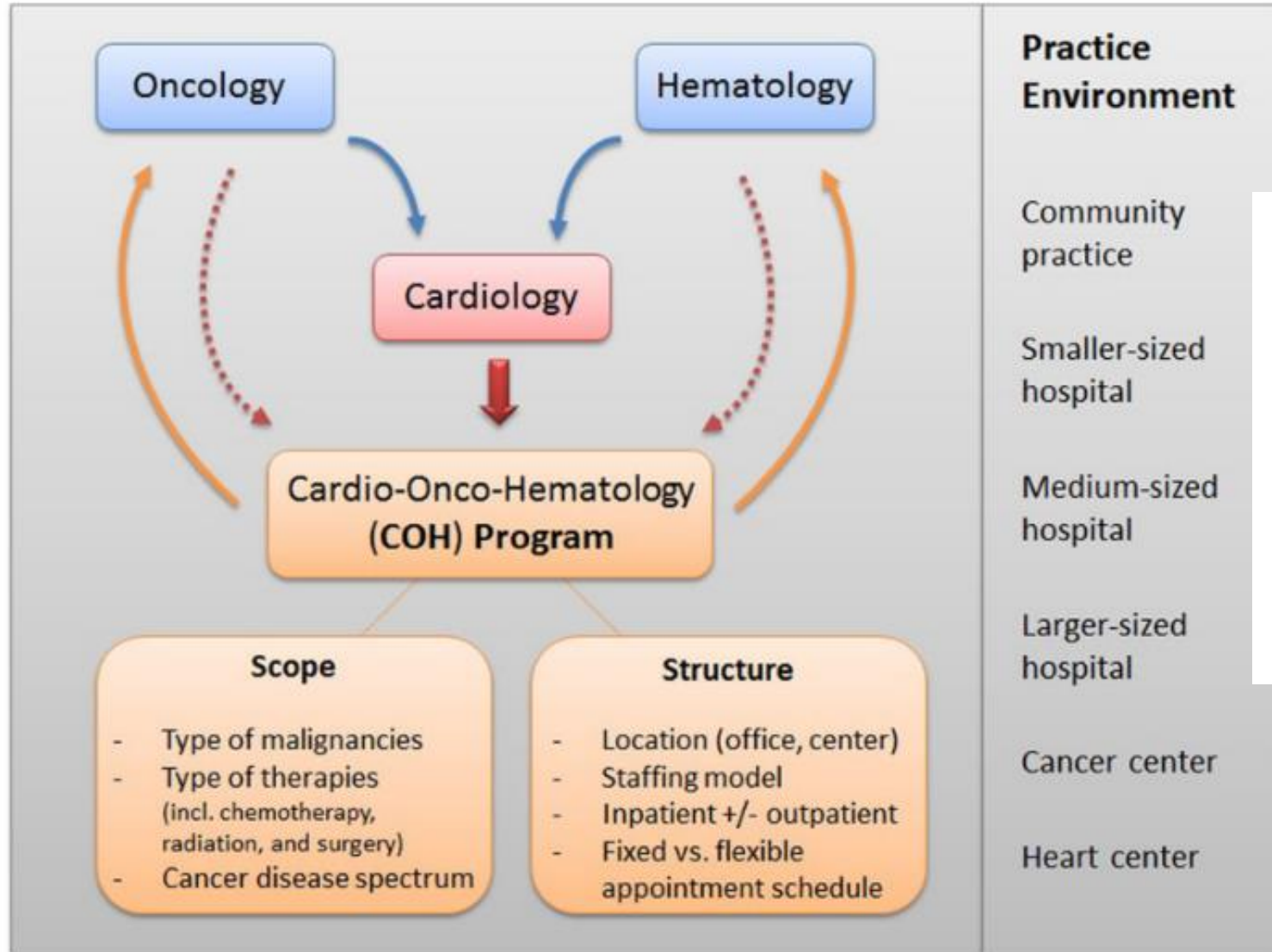
- 1996: kardio-onkológia első említése a közleményekben (Cardinale D. [A new frontier: cardio-oncology].
• Cardiologia 1996;41:887–91.)
- 1967: daunorubicin indukálta kardiotoxicitás
- Egyéb kemoterápiák (5-FU, platina, ciklofoszfamid)
- Trastuzumab (Herceptin)
- További célzott terápiák
 - Tirozin kináz gátlók
 - Egyéb angiogenezis gátlók (Avastin-bevacizumab)
- Napjainkban : **immunonkológiai szerek teljesen új típusú** mellékhatásai
- **Túlélők növekvő száma----gondozás** (onkokardiologiai)

Milyen messzire jutottunk? Nevezéktan

- Kardio-onkológia vagy onko-kardiológia
- Kardio-onko-hematológia
- Kardio-onkológiai team
- Kardio-onkológiai klinika
- Kardio-onkológiai „service”



Milyen messzire jutottunk?



Current Oncology Reports (2018) 20: 81
<https://doi.org/10.1007/s11912-018-0725-7>

CARDIO-ONCOLOGY (EH YANG, SECTION EDITOR)

Building a Cardio-Onco-Hematology Program

Joerg Herrmann¹ · Charles Loprinzi² · Kathryn Ruddy²

Published online: 10 September 2018
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

A kardio-onkológia alapvetően nagy kihívás a kardiológus társadalom számára

© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

CARDIOVASCULAR MEDICINE AND SOCIETY

The Cardiologist and the Cancer Patient



Challenges to Cardio-Oncology (or Onco-Cardiology) and Call to Action

Tochi M. Okwuosa, DO,^a Nicole Prabhu, MD,^b Hena Patel, MD,^b Timothy Kuzel, MD,^c Parameswaran Venugopal, MD,^c
Kim A. Williams, MD,^a Agne Paner, MD^c

Cardio vs. Oncology

- Location of practice
- Patient priorities
- Training/ancillary staff
- Cancer illness vs. cardio prevention

Lack of Formal Training/Guidelines

- Lack of ACGME training programs
- Lack of practice guidelines

Resources

- Difficulties with Insurance/care coverage
- Complexities of research funding
- Means for training

Wide-ranging Responsibilities

- New treatment modalities
- Evolving patient care plans
- Communication with oncology

Milyen messzire jutottunk? Kutatás

- Onko-kardiológia **újabb ága:**
- a két betegségcsoport **közös rizikófaktoraival és patomechanizmusaival** foglalkozik
- Egyre több epidemiológiai vizsgálat bizonyítja ugyanis, hogy a szívelégtelenség és a malignus megbetegedések között szorosabb kapcsolat áll fenn, mint azt eddig gondoltuk.
- Szívelégtelenség miatt kezelt betegek körében magasabb a rák incidenciája és ez a megfigyelés fordítva is igaz.
- A kapcsolat nem véletlen egybeesés, és nem is a daganatellenes kezelések miatti magasabb kockázatra vezethető vissza.

Immuno-onkológiai kezelések
cardiovascularis mellékhatásai

Immun checkpoint gátlók

- Legújabb daganatellenes kezelések
- Egyre szélesebb körű elterjedés (hematológia, onkológia)
- Magyarországon is rohamosan növekszik az immun checkpoint gátlók alkalmazása
 - Rutin ellátásban
 - Klinikai vizsgálatokban



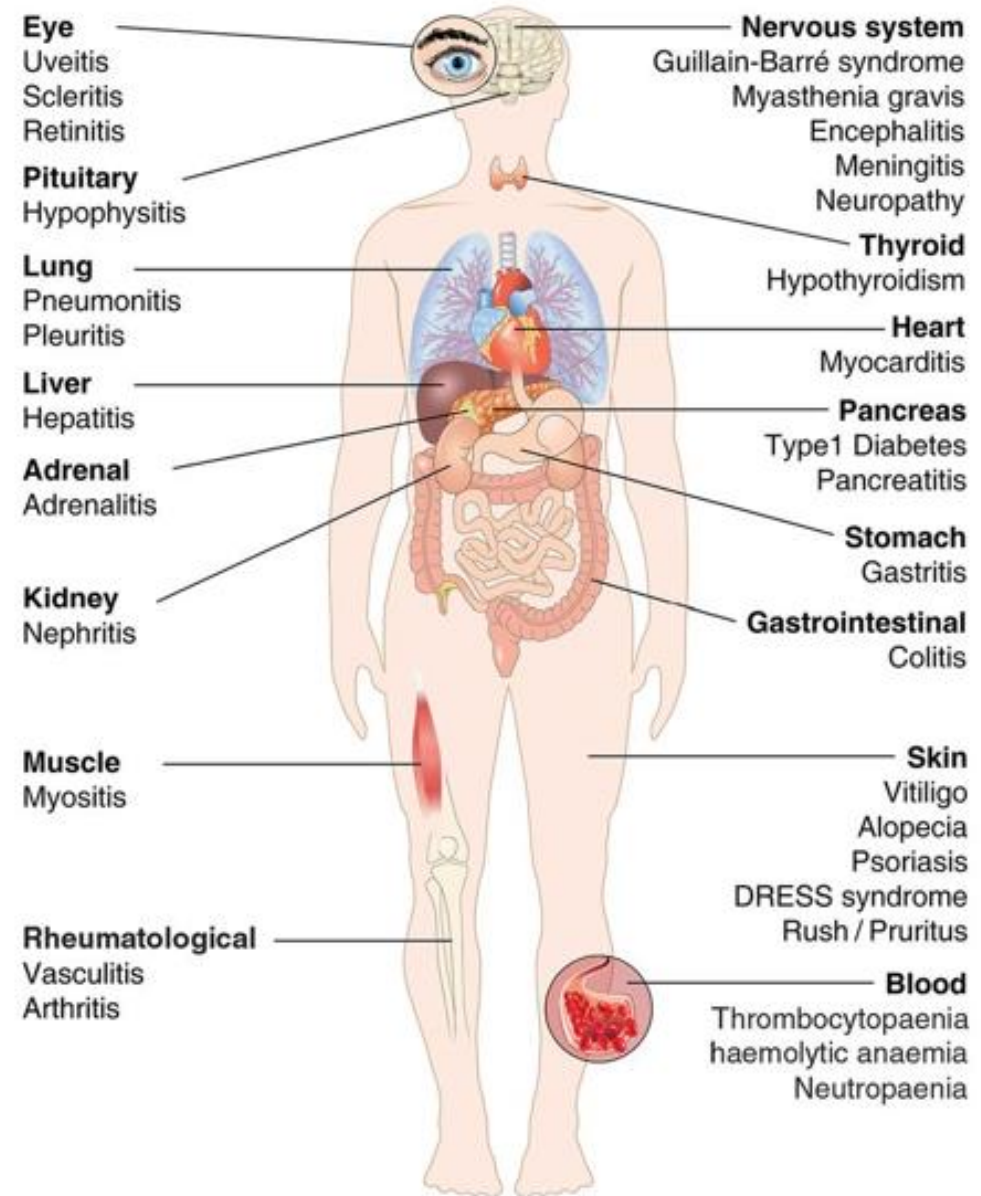
Immun checkpoint gátlók osztályára specifikus mellékhatások

„immune-related adverse events (irAEs)”

- Autoimmun mellékhatások
- Tipikusan átmenetiek, szteroidra jól reagálnak, de lehet fatális is néha
- Szinte bármely szervet/szervrendszert érintheti
- *Legyünk éberek!! , a mellékhatások összességében gyakoriak-előfordulhat, hogy belefutunk kardiológusként nem kardiológiai immun mellékhatásba!!*
- Szerencsére a súlyos mellékhatások relatíve ritkák

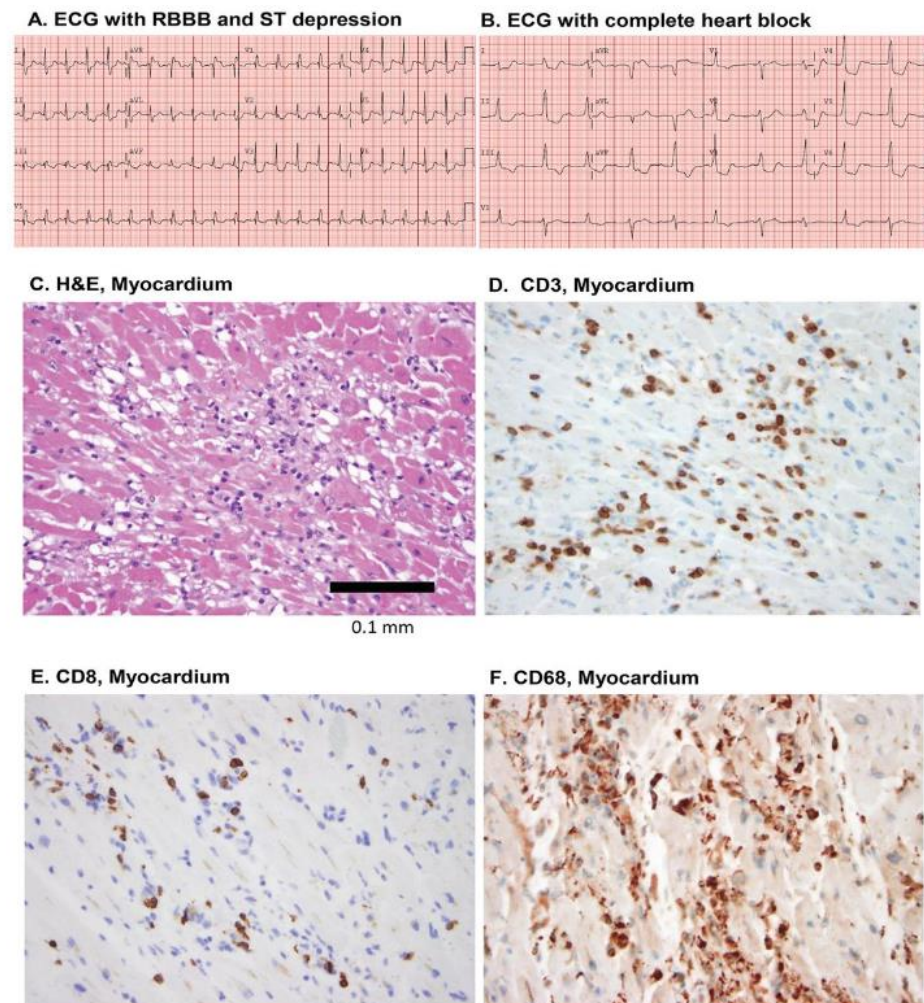
Immun checkpoint gátlók leggyakoribb mellékhatásai

- Bőrgyulladások
- Hasmenés/colitis
- Hepatitis
- Pneumonitis
- Endocrinopathiák
 - Hypothyreosis
 - Thyreoiditis
 - Hypophysitis
 - Mellékveseeélgtelenség
 - 1-es típusú DM



Immun checkpoint gátlók **ritka** mellékhatásai

- Neurológiai mh
 - Myasthenia
 - Guillain-Barre
 - Posterior reversibilis encephalopathia
 - Meningitis, encephalitis
- Nephritis, glomerulonephritis
- Pancreatitis
- **Cardiovascularis**
- **myocarditis**
- **pericarditis**
- **vasculitis**
- Szem (pl. uveitis)
- Reumatológiai



I-O kezelések cardiovascularis mellékhatásai

- Signifikáns CV betegség illetve rizikófaktorok hiányában is kialakulhat
- Általános myositissel, myasthenia gravis-szal vagy egyéb irAE-nyel társulhat
- Kombinált I-O kezelés mellett gyakoribb (CTLA4 + PD1 gátló komb.pl. nivolumab + ipilimumab)
- **Incidencia emelkedik!**
- Nagy dózisú szteroid, súlyosabb esetekben azonnal coronaria központba juttatni a beteget és egyéb immunszuppresszív terápia is szükséges (mycophenolát, infliximab)

Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study



Joe-Elie Salem, Ali Manouchehri, Melissa Moey, Bénédicte Lebrun-Vignes, Lisa Bastarache, Antoine Pariente, Aurélien Gobert, Jean-Philippe Spano, Justin M Balko, Marc P Bonaca, Dan M Roden, Douglas B Johnson, Javid J Moslehi

Summary

Background Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have substantially improved clinical outcomes in multiple cancer types and are increasingly being used in early disease settings and in combinations of different immunotherapies. However, ICIs can also cause severe or fatal immune-related adverse-events (irAEs). We aimed to identify and

Lancet Oncol 2018

Published Online

November 12, 2018

Szövődmény	Gyakoriság (%)	Kialakulás időpontja az ICI kezelés kezdetétől (medián)	Tünetek
Myocarditis sublinikus klinikailag szignifikáns fulmináns	0.07-1.3	korai 30 nap (range:18-60)	vezetési zavarok, supraventricularis vagy ventrikuláris ritmuszavar, akut szívelégtelenség tünetei: mellkasi fájdalom, légszomj, tüdőödéma, kardiogén sokk
Pericarditis	0.16-0.36	korai 30 nap (range:8.5-90)	mellkasi fájdalom, mely előredőléskor, ülve enyhül, pericardialis dörzszörej, EKG: PR hullám depresszió, diffúz kokáv ST eleváció, low voltage Echo: újkeletű pericardialis folyadék
Vasculitis Nagyér vasculitis Óriássejtes vasculitis Aortitis Kis és közepes erek Primer idegrendszeri vasculitisek Polymyalgia rheumatica Egyéb acralis vasculitis egy szervre lokalizálódó vasculitis	0.03-0.12 esetközlések esetközlések 0.01-0.04 esetközlések esetközlések	55-90 nap (range: 7-540)	Érintett szerv károsodása Egyéb vasculitisek: bőrtünet, idegrendszeri tünet, stb.

ABSTRACT: Recent developments in cancer therapeutics have improved outcomes but have also been associated with cardiovascular complications. Therapies harnessing the immune system have been associated with an immune-mediated myocardial injury described as myocarditis. Immune checkpoint inhibitors are one such therapy with an increasing number of case and cohort reports describing a clinical syndrome of immune checkpoint inhibitor–associated myocarditis.

Although the full spectrum of immune checkpoint inhibitor–associated cardiovascular disease still needs to be fully defined, described cases of myocarditis range from syndromes with mild signs and symptoms to fatal events. These observations in the clinical setting stand in contrast to outcomes from randomized clinical trials in which myocarditis is a rare event that is investigator reported and lacking in a specific case definition. The complexities associated with diagnosis, as well as the heterogeneous clinical presentation of immune checkpoint inhibitor–associated myocarditis, have made ascertainment and identification of myocarditis with high specificity challenging in clinical trials and other data sets, limiting the ability to better understand the incidence, outcomes, and predictors of these rare events. Therefore, establishing a uniform definition of myocarditis for application in clinical trials of cancer immunotherapies will enable greater understanding of these events. We propose an operational definition of cancer therapy-associated myocarditis that may facilitate case ascertainment and report and therefore may enhance the understanding of the incidence, outcomes, and risk factors of this novel clinical syndrome.

WHITE PAPER

Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics

Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology

ABSTRACT: Recent developments in cancer therapeutics have improved outcomes but have also been associated with cardiovascular

Marc P. Bonaca, MD, MPH
Benjamin A. Clancy, MD

ICI kezelés mellett felmerülő carditis javasolt kivizsgálása

Tünetek, klinikum	Labor diagnosztika	EKG
nehézlégzés, palpitáció, mellkasi fájdalom, Akut szívelégtelenség, kardiogén shock	serum troponin szint	nem specifikus eltérések (ST szakasz változás, AV blokk, pitvarfibrilláció, T hullám változás)



TTE: LVEF mérés, falmozgás zavar, PF, egyéb kórkép kizárása
CMR és/vagy biopszia: klinikum illetve a vizsgálat elérhetősége alapján
CT vagy koronarográfia : rizikófaktorok alapján

Ischaemiás esemény	Myocarditis (egyéttelmű/valószínű/lehetőséges)	Egyéb myocardialis diszfunkció
--------------------	---	--------------------------------

Vasculitis—heterogén csoport, bármely eret érintheti!!!

- Nagyér vasculitis
 - Óriássejtes vasculitis
 - Aortitis
- Kis és közepes erek
 - Primer idegrendszeri vasculitisek
 - Polymyalgia rheumatica
 - Egyéb
- acralis vasculitis
- egy szervre lokalizálódó vasculitis



Arteritis temporalis: fejfájás, látászavar, vakság, láz, gyengeség, myalgia

A túlélők gondozása

Túlélők, illetve a hosszú túlélők száma egyre nő.

Sok krónikus vagy tartós remisszióban lévő beteg

Manapság egyre inkább a figyelem középpontjába kerül hogy körükben magasabb a kardiovaszkuláris megbetegedések aránya

Ennek több oka van

- daganat
- daganatellenes kezelések okozta kockázat
- közös rizikófaktorok

A kardiovaszkuláris és a malignus megbetegedések közös rizikófaktorai

Csoportosítás	Kockázati tényező	Megjegyzés
Epidemiológiai	életkor nem	
Metabolikus zavarok	diabetes hiperlipidaemia obesitas hormonpótló kezelés	
Életmód	ülő életmód Dohányzás, alkohol légszennyezettség étrend rostszegény étrend stb.	
Genetika	családi anamnézis klonális hematopoesis egyéb genetikai tényezők	csírasejtes mutációk szomatikus mutáció
Egyéb	gyógyszerek	
	szívfrekvencia	
	hipertónia	

Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases



Helen Strongman, Sarah Gadd, Anthony Matthews, Kathryn E Mansfield, Susannah Stanway, Alexander R Lyon, Isabel dos-Santos-Silva, Liam Smeeth, Krishnan Bhaskaran



Summary

Background The past few decades have seen substantial improvements in cancer survival, but concerns exist about long-term cardiovascular disease risk in survivors. Evidence is scarce on the risks of specific cardiovascular diseases in survivors of a wide range of cancers to inform prevention and management. In this study, we used large-scale electronic health records data from multiple linked UK databases to address these evidence gaps.

Methods For this population-based cohort study, we used linked primary care, hospital, and cancer registry data from

Published Online

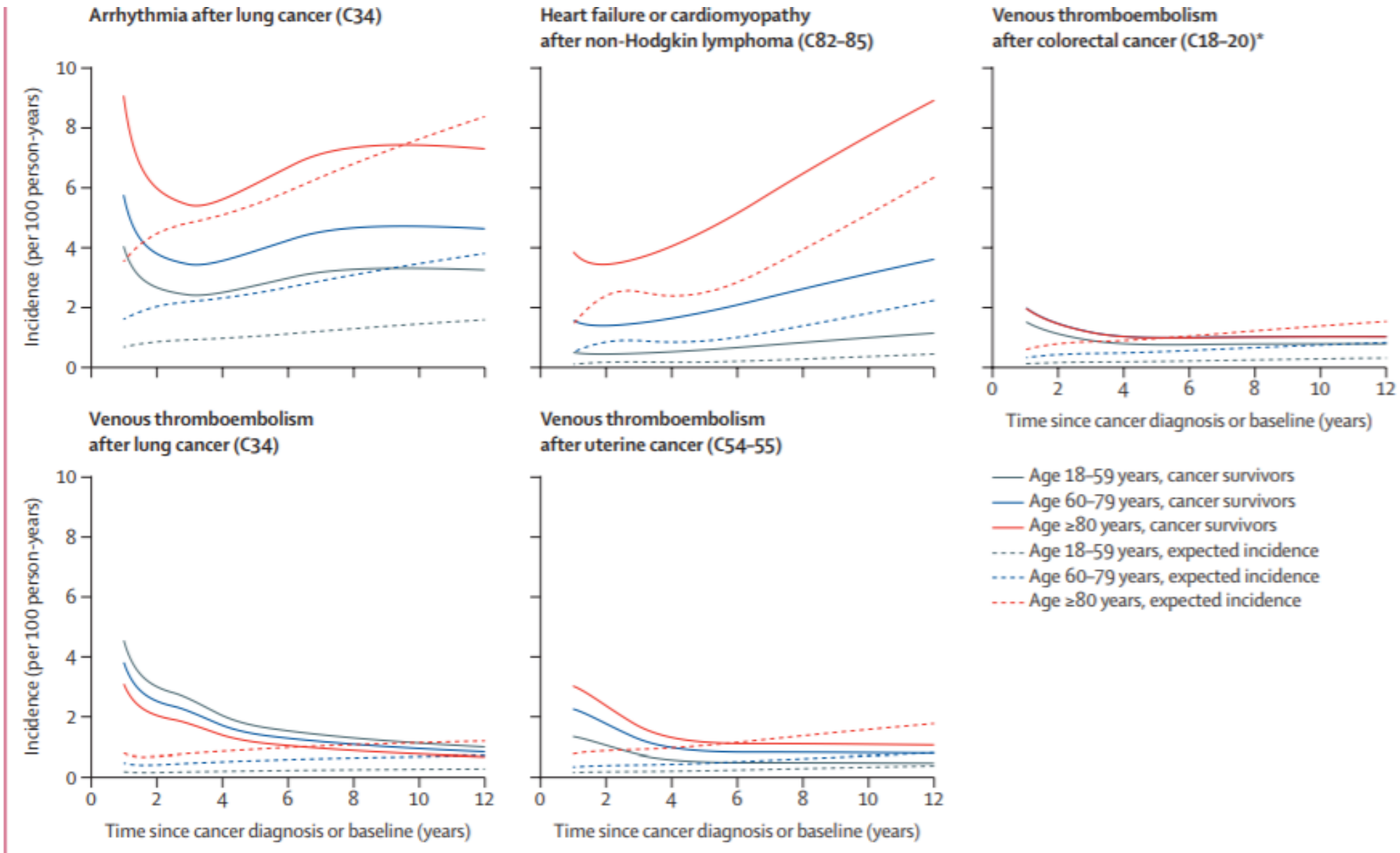
August 20, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31674-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31674-5)

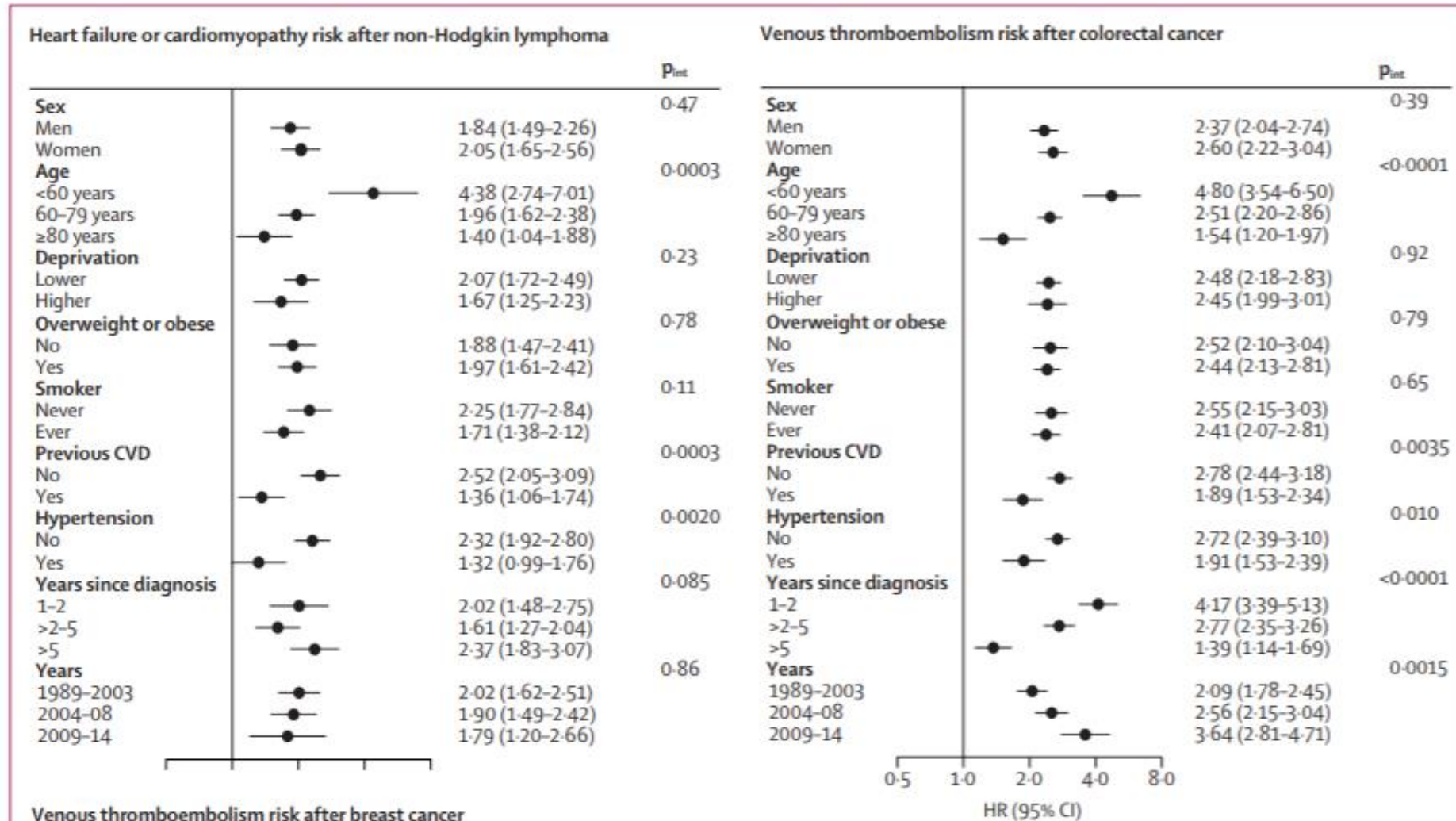
See Online/Comment

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31886-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31886-0)

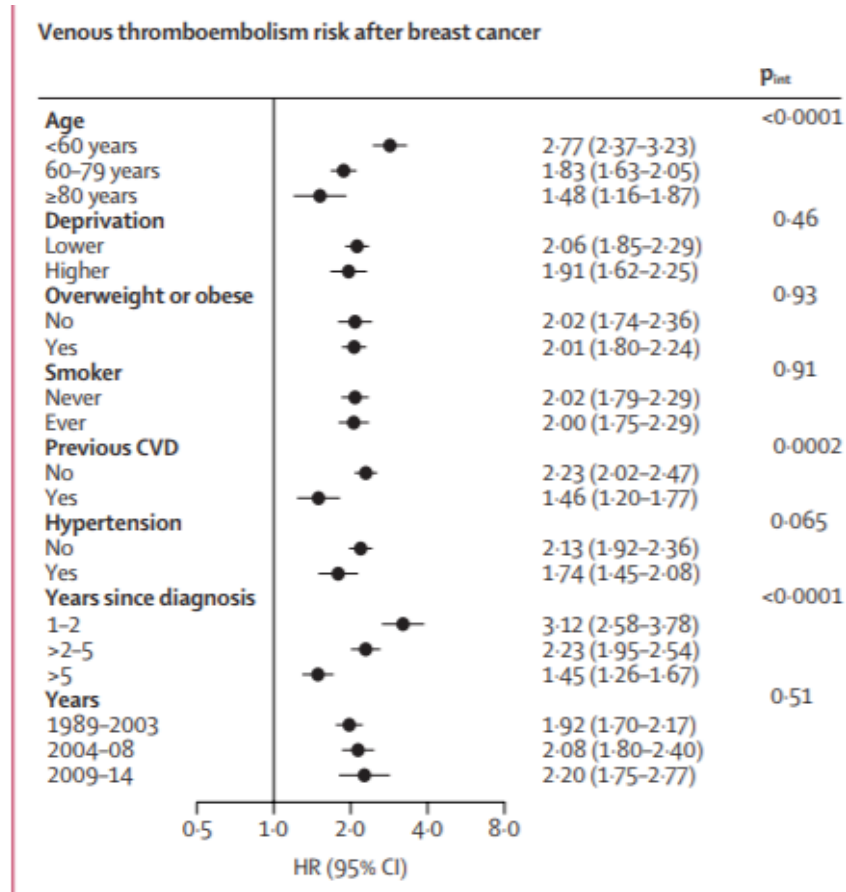
Cardiovascularis betegség abszolút incidenciája a diagnózis óta eltelt idő alapján, életkor szerint, kontroll csoporthoz viszonyítva



Cardiovascularis betegségek relatív incidenciája túlélők között, általános populációhoz viszonyítva



VTE relatív incidenciája túlélők között, általános populációhoz viszonyítva



- Szerzők egyéb következtetései:
- Általában onkológusok végzik a gondozást! (csak)
- A betegek nem részesülnek CV preventív gyógyszerekben!

Gondozás

Összefoglaló

- Daganatos betegségből meggyógyuló vagy hosszú távon túlélő pácienseknél **fokozottan** kell számolni **kardiális, vaszkuláris és metabolikus** kórképekkel
- Gondozásukat az eddiginél tudatosabban kell végezni.
- Ez lenne az egyik fő feladata az onko-kardiológiai ambulanciáknak, melyek száma a világ számos országában folyamatosan nő.
- Magyarországon?

Új kutatások, új szemlélet

Szívelégtelenség és rosszindulatú megbetegedés közötti kapcsolat

Szívelégtelenség és malignitás kapcsolata

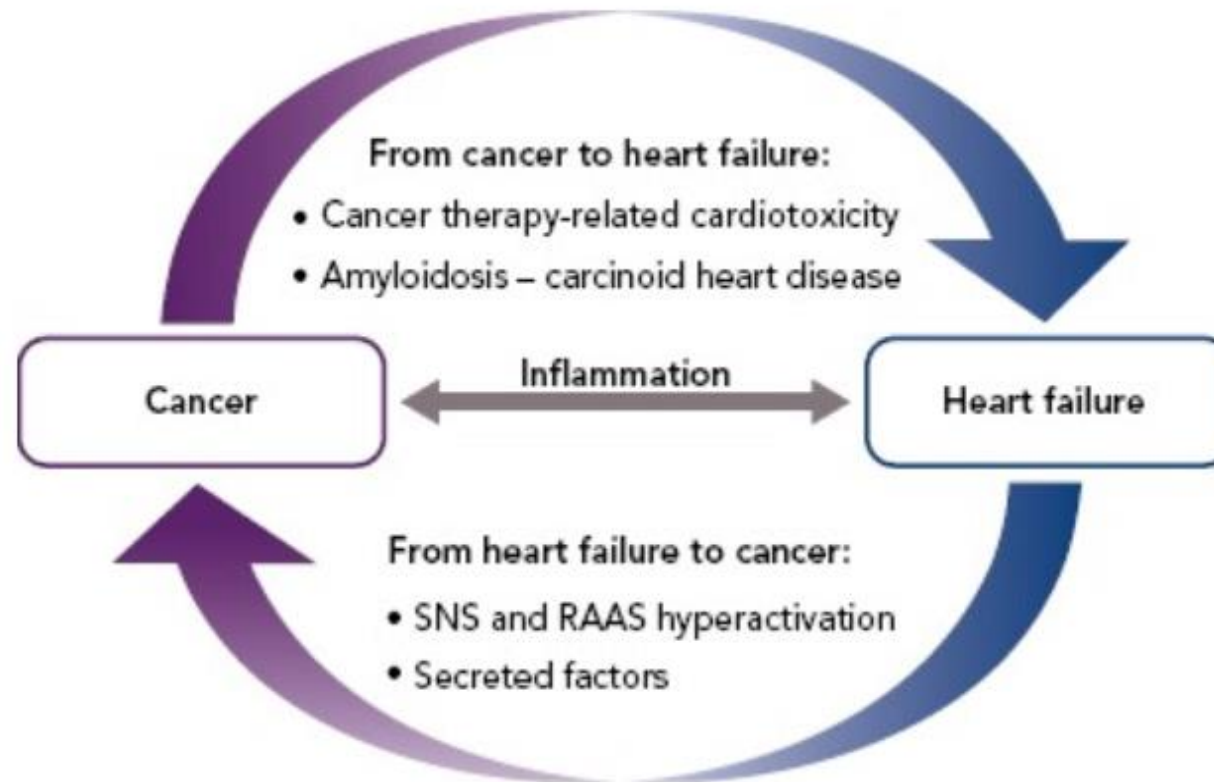
- A szívelégtelenség és a malignus megbetegedések között szorosabb kapcsolat áll fenn, mint azt eddig gondoltuk
- Szívelégtelenség miatt kezelt betegek körében magasabb a rák incidenciája és ez a megfigyelés fordítva is igaz.
- A kapcsolat nem véletlen egybeesés, és nem is a daganatellenes kezelések miatti magasabb kockázatra vezethető vissza:

- közös rizikófaktorok
- közös patomechanizmusok

Közös patomechanizmusok

- *krónikus, alacsony grádusú gyulladás*
- *neuro-hormonális rendszer aktivációját (szimpatikus idegrendszer, renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer)*
- *az oxidatív stressz*
- *immunrendszer diszfunkció*

A szívelégtelenség és a daganat közötti kétirányú kapcsolat
a szívelégtelenség mint onkogén környezet ?

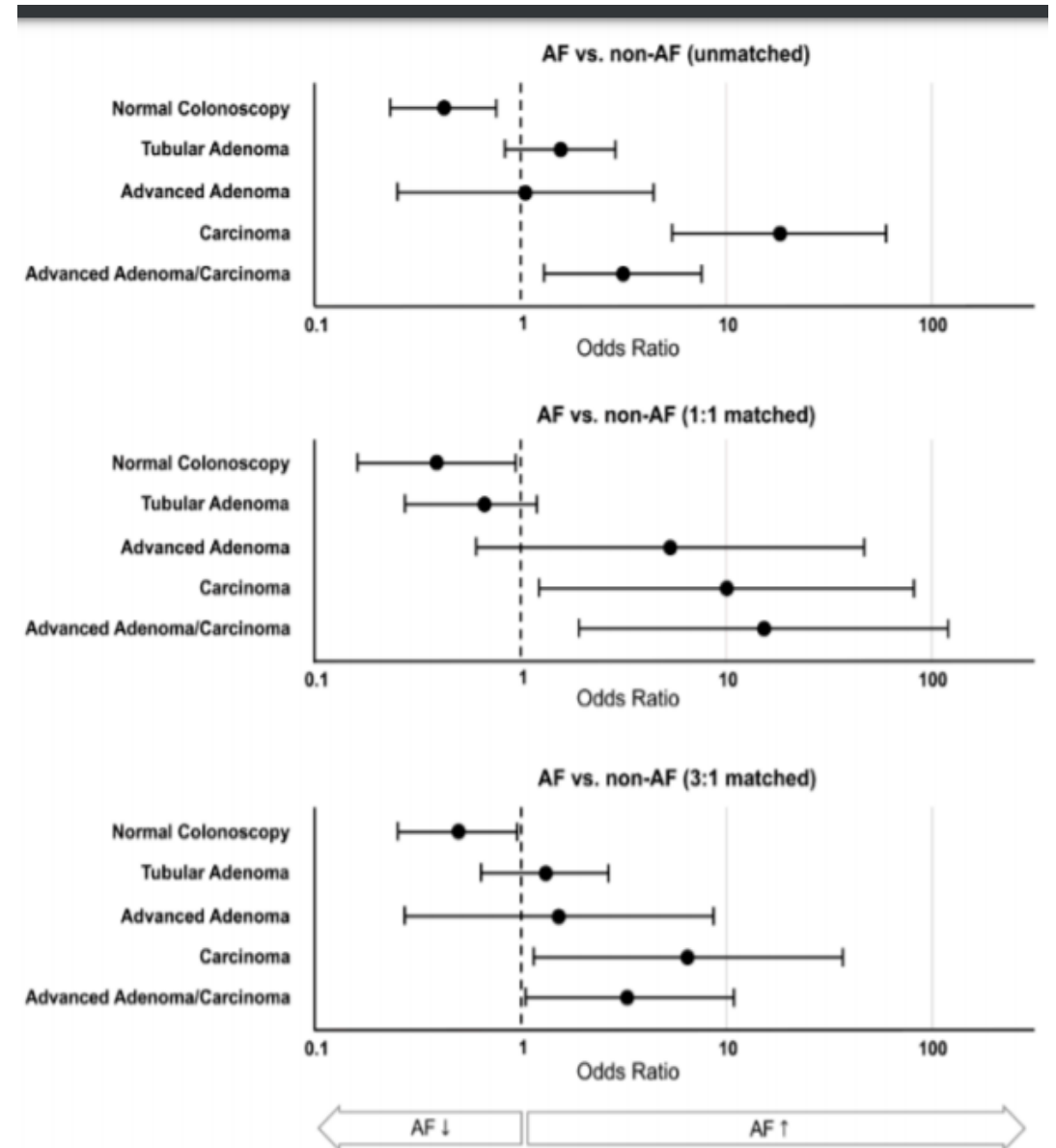


Article

Atrial Fibrillation: A New Indicator for Advanced Colorectal Neoplasia in Screening Colonoscopy

Peter C. Kahr ^{1,2}, Sabrina Hammerl ³, Ursula Huber-Schönauer ³, Christian M Schmied ¹, Laurent M. Haegeli ^{1,4}, Slayman Obeid ¹, Sarah Eder ³, Sebastian Bachmayer ³, Elmar Aigner ⁵, Christian Datz ^{3,*} and David Niederseer ^{1,3,*}

¹ Department of Cardiology, University Heart Center, 8091 Zurich, Switzerland



Összefoglalás

- Az oko-kardiológia vagy kardio-onkológia mára több lábon álló **önálló diszciplinává** vált
- Az alap- és alkalmazott kutatás is követi a klinikumot
- Ma már elengedhetetlen, hogy a daganatos betegek ellátása során onko-kardiológiai ellátás is történjen
- A kérdés legfeljebb az, hogy ez a több szakmát igénylő, **holisztikus ellátás** hogyan valósuljon meg