

Onko-kardiológia – a legújabb európai ajánlás globális áttekintése

DR. NAGY ANDRÁS CSABA

Uzsoki Kórház Kardiológiai Osztály

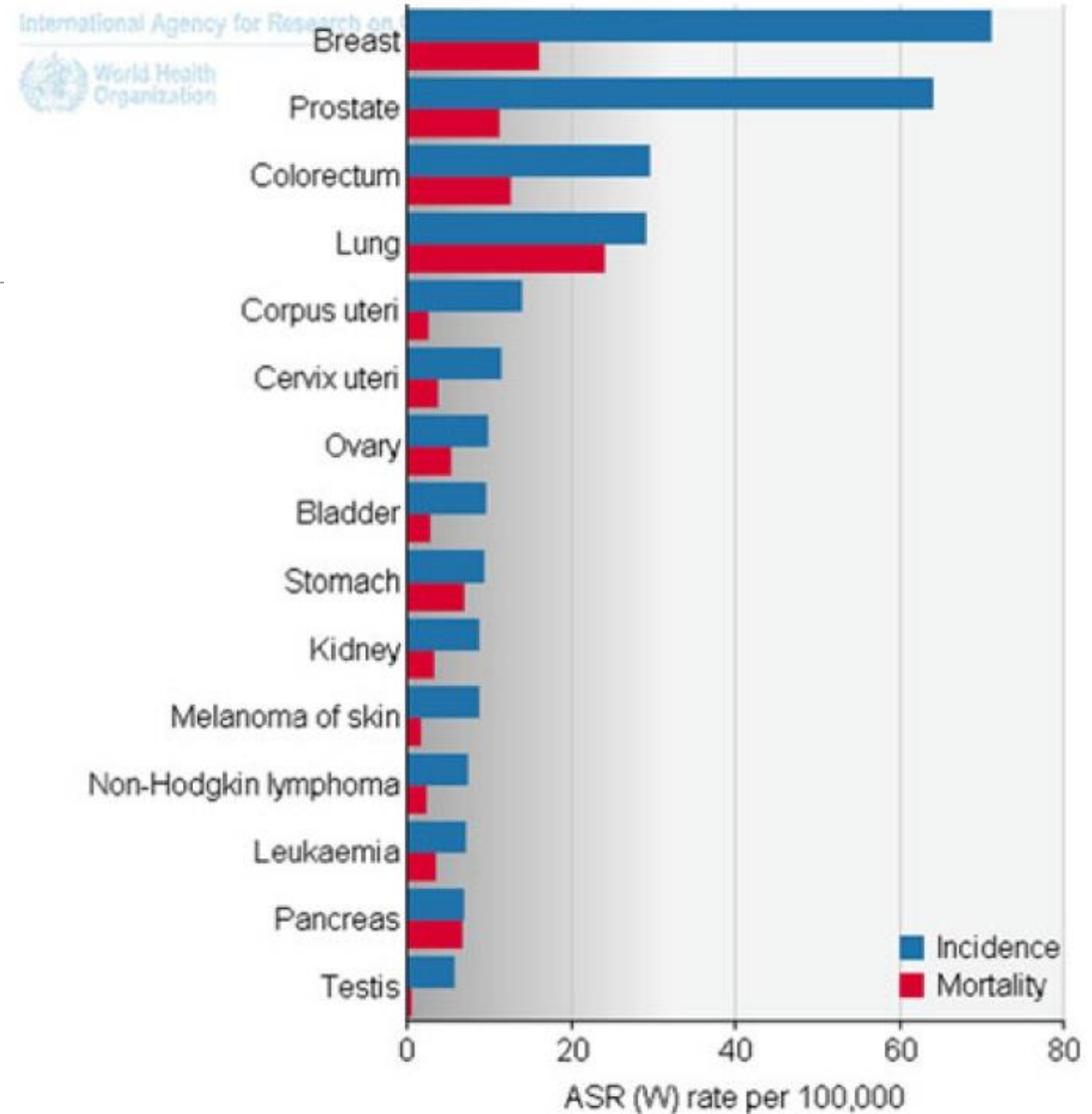
2017 június 08. COM, Hajdúszoboszló



Epidemiologia - Európa

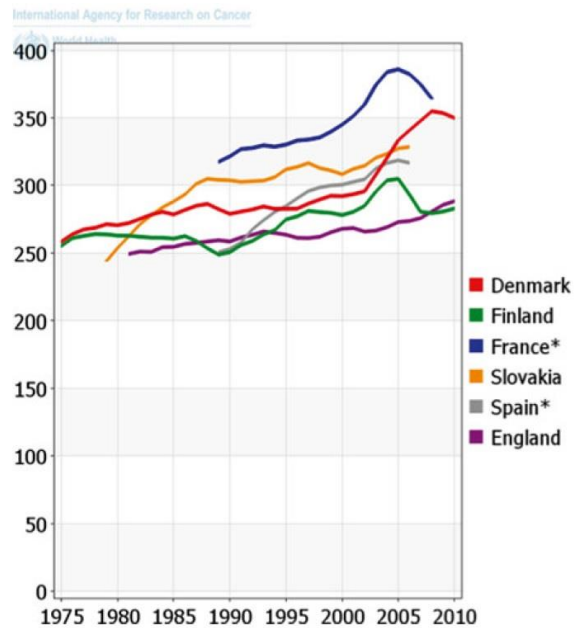
Becsült korra standardizált daganat
incidencia és mortalitás

International Agency for research on
Cancer; 2013.

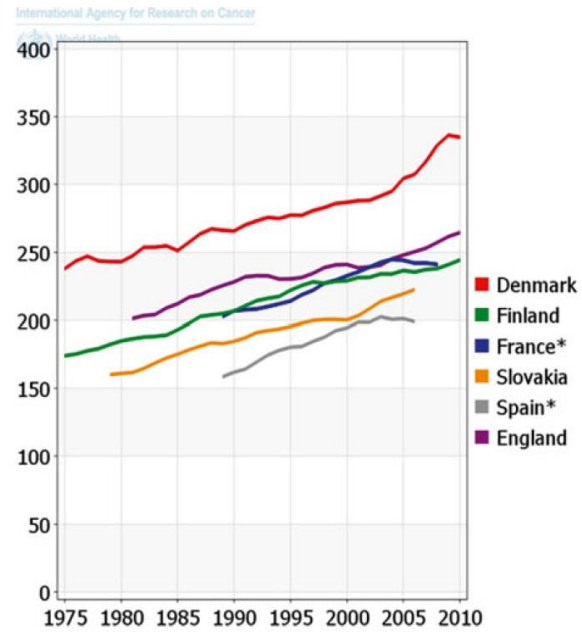


Epidemiologia

Daganat incidencia

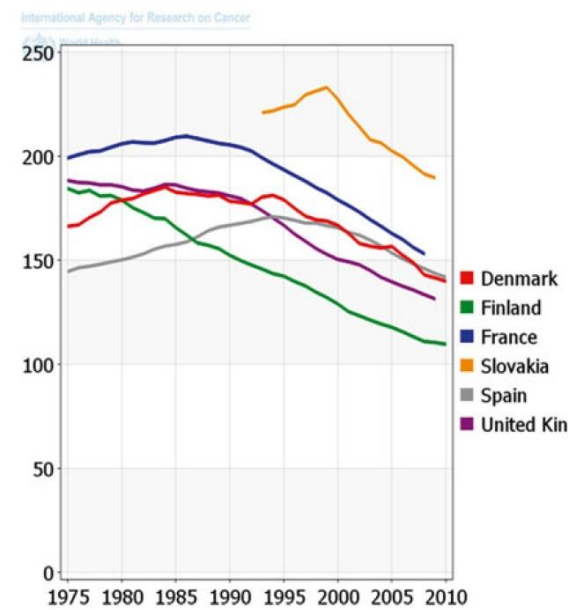


Férfi

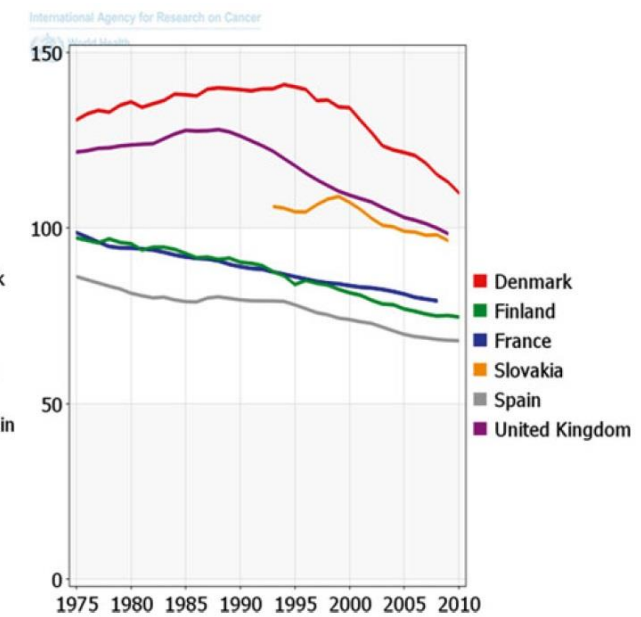


Nő

Daganat halálozás

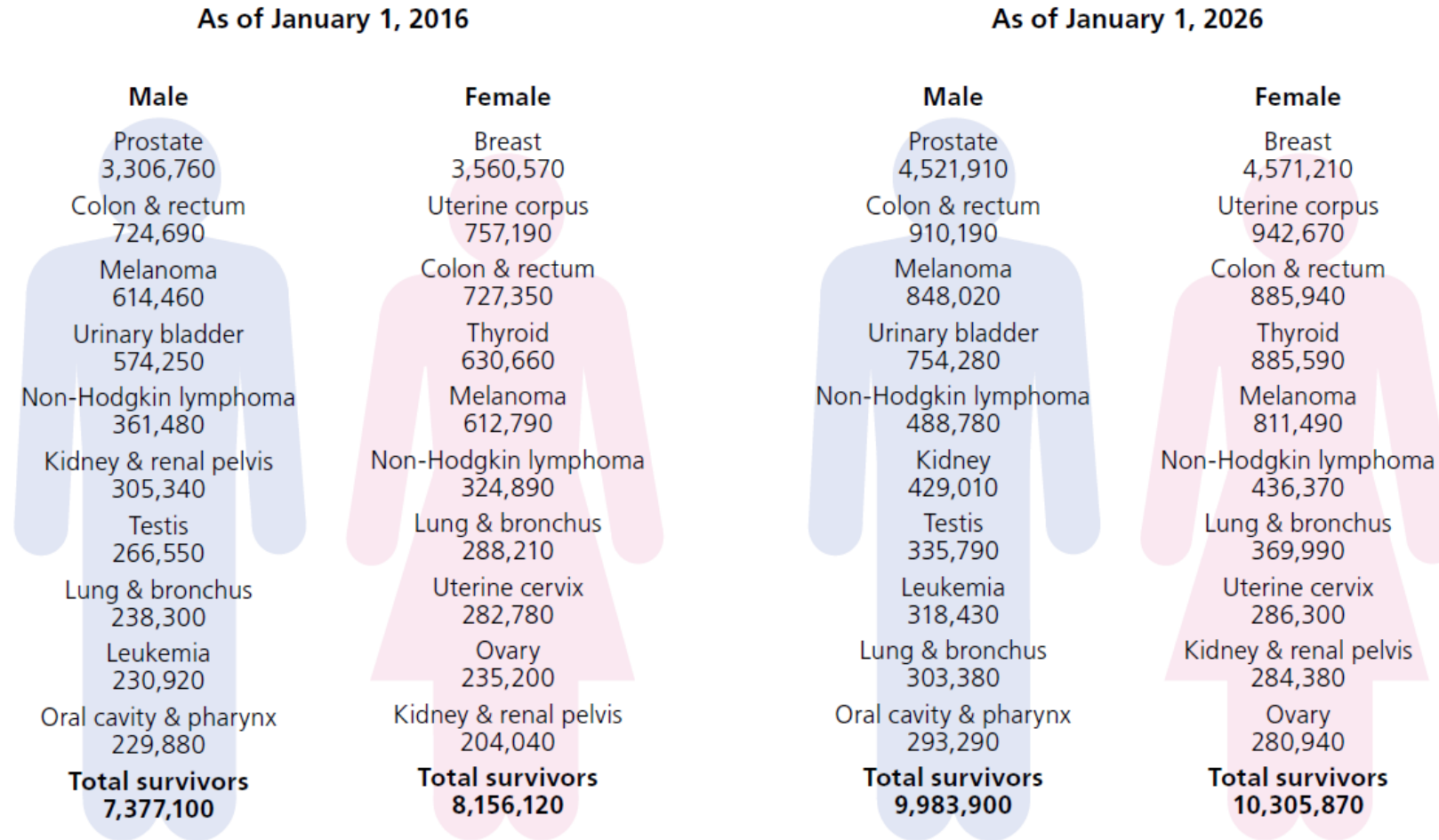


Férfi



Nő

Figure 1. Estimated Numbers of US Cancer Survivors



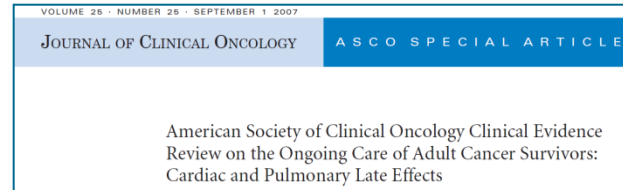
NOTE: Beginning with the 2016-2017 edition, estimates for specific cancer types now take into account the potential for a history of more than one cancer type. Estimates should not be compared to those from previous years. See Sources of Statistics, page 34, for more information.

Source: Surveillance Research Program, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute.

American Cancer Society, Surveillance and Health Services Research, 2016

Korábbi ajánlások, konszenzus nyilatkozatok

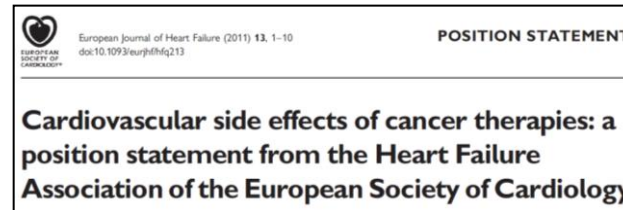
2007
ASCO



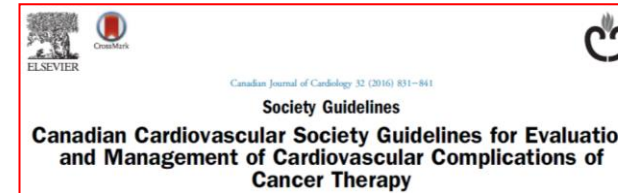
2014
MAYO



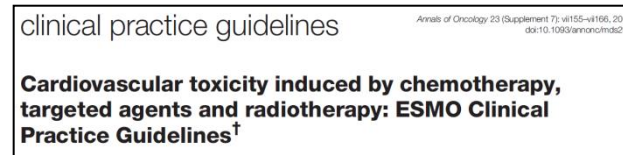
2011
HFA



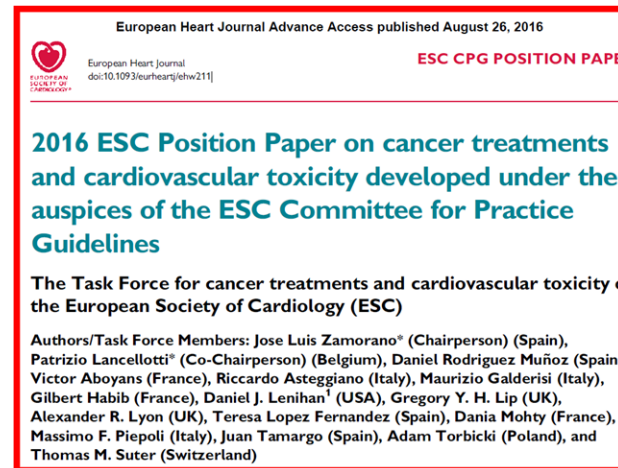
2016
CCS



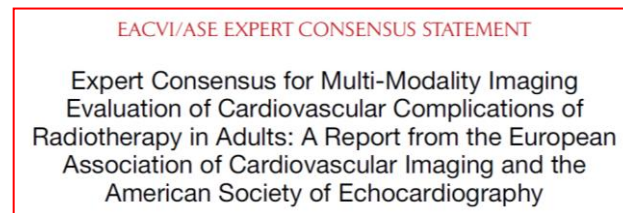
2012
ESMO



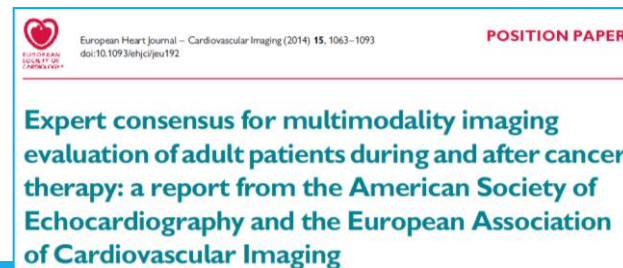
2016
ESC



2013
EACVI/ASE



2014
ASE/EACVI



ESC Állásfoglalás 2016

European Heart Journal Advance Access published August 26, 2016



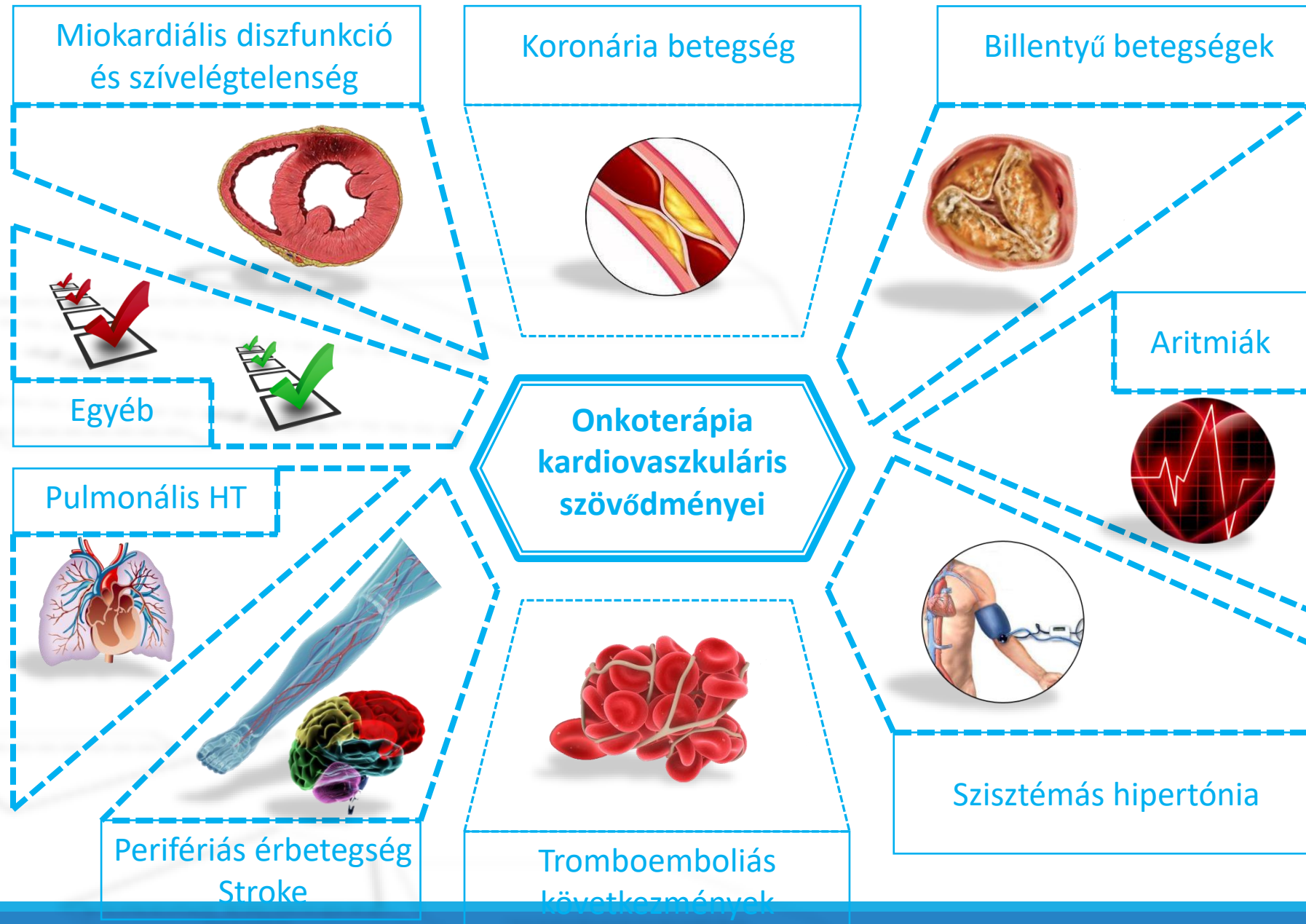
European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw211|

ESC CPG POSITION PAPER

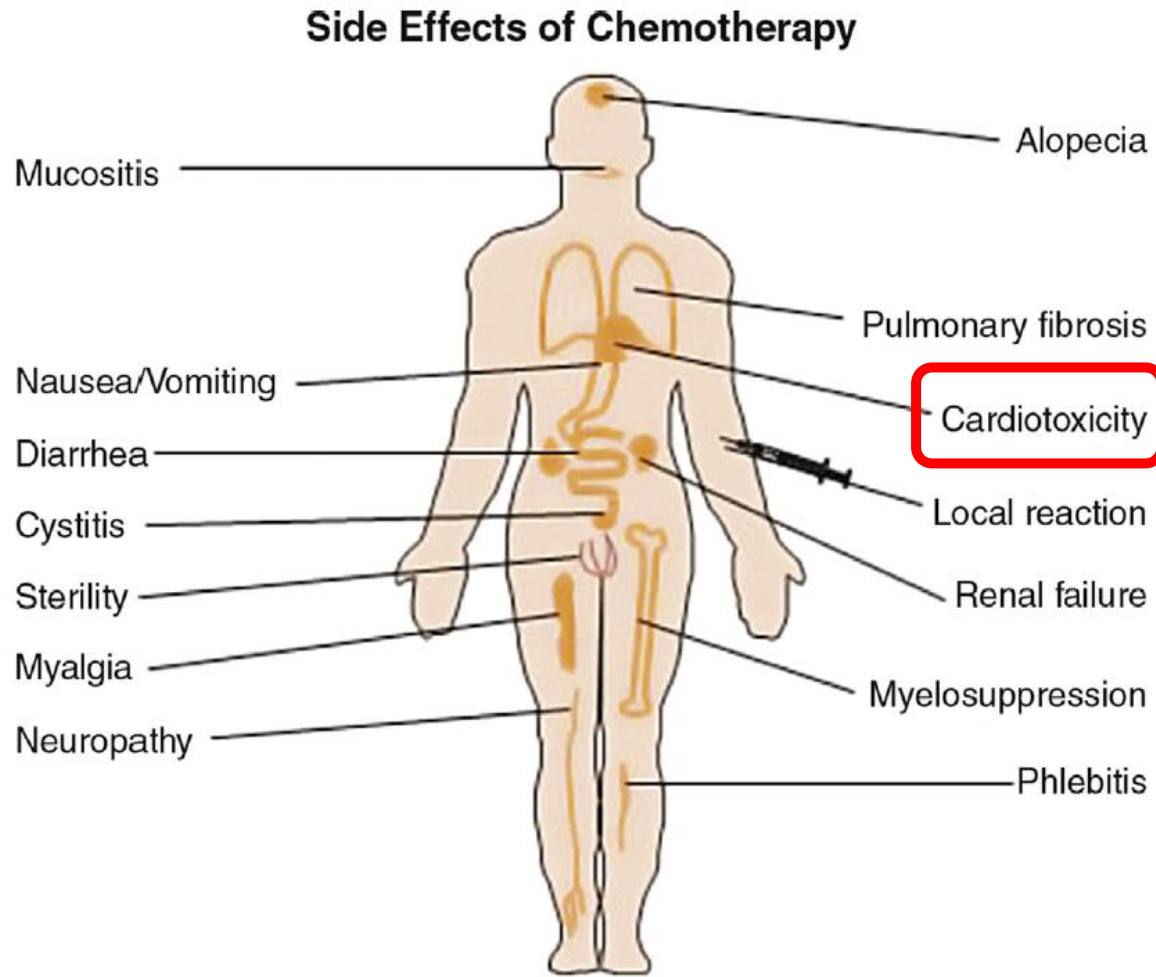
2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Jose Luis Zamorano* (Chairperson) (Spain), Patrizio Lancellotti* (Co-Chairperson) (Belgium), Daniel Rodriguez Muñoz (Spain), Victor Aboyans (France), Riccardo Asteggiano (Italy), Maurizio Galderisi (Italy), Gilbert Habib (France), Daniel J. Lenihan¹ (USA), Gregory Y. H. Lip (UK), Alexander R. Lyon (UK), Teresa Lopez Fernandez (Spain), Dania Mohty (France), Massimo F. Piepoli (Italy), Juan Tamargo (Spain), Adam Torbicki (Poland), and Thomas M. Suter (Switzerland)



A daganatellenes kezelések legfontosabb mellékhatásai



- Hypertension**
- Bevacizumab
 - Cisplatin
 - Tyrosine Kinase Inhibitors
 - Alemtuzumab
 - Interferon- α

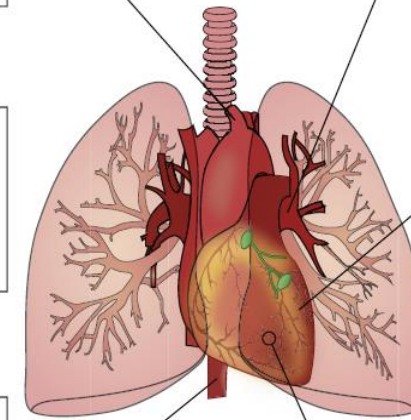
- Thalidomide
- Methotrexate
- Paclitaxel
- Crizotinib
- Gemcitabine
- Ifosfamide

- Thrombosis**
- Thalidomide
 - Cisplatin
 - Ponatinib
 - 5-Fluorouracil
 - Bleomycin
 - Mitomycin C
 - Vorinostat
 - Lenalidomide
 - Erolitinib
 - Gemcitabine
 - Tamoxifen
 - Bevacizumab
 - Cetuximab

- Pulmonary Hypertension**
- Cyclophosphamide
 - Dasatinib
 - Interferon- α
 - Interleukin-2

- Congestive Heart Failure**
- Anthracyclines
 - Trastuzumab
 - Cyclophosphamide
 - Ifosfamide
 - Clofarabine
 - Docetaxel
 - Bortezomib
 - Tamoxifen
 - Dasatinib
 - Lapatinib
 - Sunitinib
 - Sorafenib
 - Mitomycin C
 - Busulphan

- Myocardial Infarction**
- 5-Fluorouracil
 - Paclitaxel
 - Docetaxel
 - Cisplatin
 - Sorafenib
 - Interferon- α
 - Interleukin-2



Cardio-Oncologia

```
graph LR; A[Cardio-Oncologia] --- B[Cardiomyopathia]; A --- C[Pericardium betegségek]; A --- D[Billentyű betegségek]; A --- E[Vascularis betegségek]; A --- F[Hypertonia]; A --- G[Thrombemboliás betegségek]; A --- H[Arrhytmiák];
```

Cardiomyopathia

Pericardium betegségek

Billentyű betegségek

Vascularis betegségek

Hypertonia

Thrombemboliás betegségek

Arrhytmiák

Miokardiális diszfunkció incidenciája

I. táblázat. A kemoterápiás szerek alkalmazása mellett kialakuló balkamra-diszfunkció incidenciája	
Kemoterápiás szerek	Incidencia (%)
Antracyclinek (dózisfüggő)	
Doxorubicin (Adriamycin) 400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0,9-11,4
Mitoxanthon >120 mg/m ²	2,6
Liposzomális antracyclin (>900 mg/m ²)	2
Alkiláló szerek	
Ciklofoszfamid	7-28
Ifoszfamid <10 g/m ²	0,5
12,5-16 g/m ²	17

I. táblázat. A kemoterápiás szerek alkalmazása mellett kialakuló balkamra-diszfunkció incidenciája (folytatás)		
Kemoterápiás szerek		Incidencia (%)
Antimetabolitok		
Clofarabin		27
Mikrotubulus-gátló szerek		
Docetaxel		2,3-13
Paclitaxel		<1
Monoklonális antitestek		
Trastuzumab	anti-HER2	1,7-20,1 ^a
Bevacizumab	anti-VEGF	1,6-4 ^b
Pertuzumab	anti-HER2	0,7-1,2
Kis molekulájú tirozin kináz-gátlók		
Sunitinib	anti-VEGF	2,7-19
Pazopanib	anti-VEGF	7-11
Sorafenib	anti-HER2	4-8
Dasatinib	anti-BCR-ABL	2-4
Imatinib mezilát	anti-BCR-ABL	0,2-2,7
Lapatinib	anti-HER2	0,2-1,5
Nilotinib	anti-BCR-ABL	1
Poteaszóma-gátlók		
Carfilzomib		11-25
Bortezomib		2-5
Kevert hatásmechanizmus		
Everolimus		<1
Temsirolimus		<1

Kemoterápia okozta kardiotoxicitás

CTRCD = Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction

Type I (myocardium károsodás) DOXO

Lefolyás: stabilizálódhat, de a károsodás permanens, irreverzibilis. Ismételt cardiális stressz összeadódik.

Dózis/hatás: kumulálódik, dózisfüggő

Pathomechanizmus: szabad gyökök képződnek, oxidatív stressz.

UH, MUGA: Csökkent EF, globális falmozgás-csökkenés

Rechallenge: nagy valószínűséggel ismételt, progresszív működési zavar, nem befolyásolható szívelégtelenség, exit.

További szekvenciális stresszek: nagy valószínűséggel cardiális működési zavar

Type II (myocard működési zavar) HER

Nagy valószínűséggel 2-4 hónap alatt visszatér a kiindulási helyzethez, azaz reverzibilis.

Nem függ a dózistól

ErbB2 jelátvitel blokkolás

Csökkent EF, globális falmozgás-csökkenés

Egyre több bizonyíték van, hogy a rechallenge biztonságos, de még adatok szükségesek

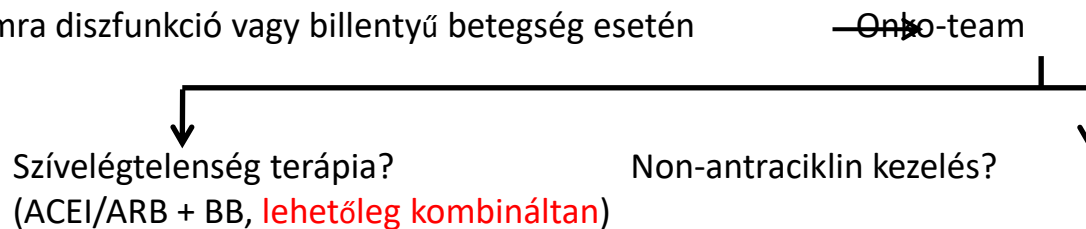
Nem valószínű a szekvenciális stresszel összefüggő működési zavar.

Antraciklin kardiotoxicitás

- Kumulatív, dózisfüggő
- Variábilis szuszceptibilitás
- Lehet akut (már egy dózistól), korai (egy éven belül) vagy akár évek múltán
- Korai kezeléssel jó funkcionális javulás
- Késői kezelés nehéz

Ellenőrzés

- Kardiális funkció megítélése a kezelés előtt és annak végén
- Szisztolés bal kamra diszfunkció vagy billentyű betegség esetén



- Magas dózisok, nagy rizikó esetén:
 - Kardiális funkció korábbi megítélése 240 mg/m² kumulatív dózist követően
 - Biomarker vizsgálat (kiindulási TnI/T vagy BNP, hsTnI minden ciklus esetén)
 - Biomarker emelkedéskor preventív intézkedések

Rizikófaktorok

- Kumulatív dózis
- Női nem
- Életkor
 - >65 éves kor
 - <18 éves kor
- Veseelégtelenség
- Szívet is érintő, a kemoterápiával egyidejű vagy azt megelőző sugárkezelés
- Egyidejűleg alkalmazott kemoterápiás kezelés
 - alkilálószerrel vagy mikrotubulus-gátló szerekkel
 - immun- vagy célzott terápiás szerekkel
- Anamnesztikus kórállapotok
 - Fokozott falfeszüléssel járó szívbetegségek
 - Artériás hipertónia
 - Genetikai tényezők

Immunterápia és célzott terápia okozta kardiotoxicitás

Humán epidermális növekedési faktor receptor (HER2) gátlás

- **Antitestekkel** (pl. trastuzumab,^{*} pertuzumab) vagy **tirozin-kináz gátlókkal** (pl. lapatinib)
- A kontraktilis fehérjék és mitokondriumok strukturális és funkcionális elváltozásait idézik elő
- Általában reverzibilis, nem kumulatív-dózis függő kardiális mellékhatások
- Kevés adat, de ACE gátlók hatékonyak lehetnek a bal kamra diszfunkció visszafordításában
- Rizikófelmérés fontos

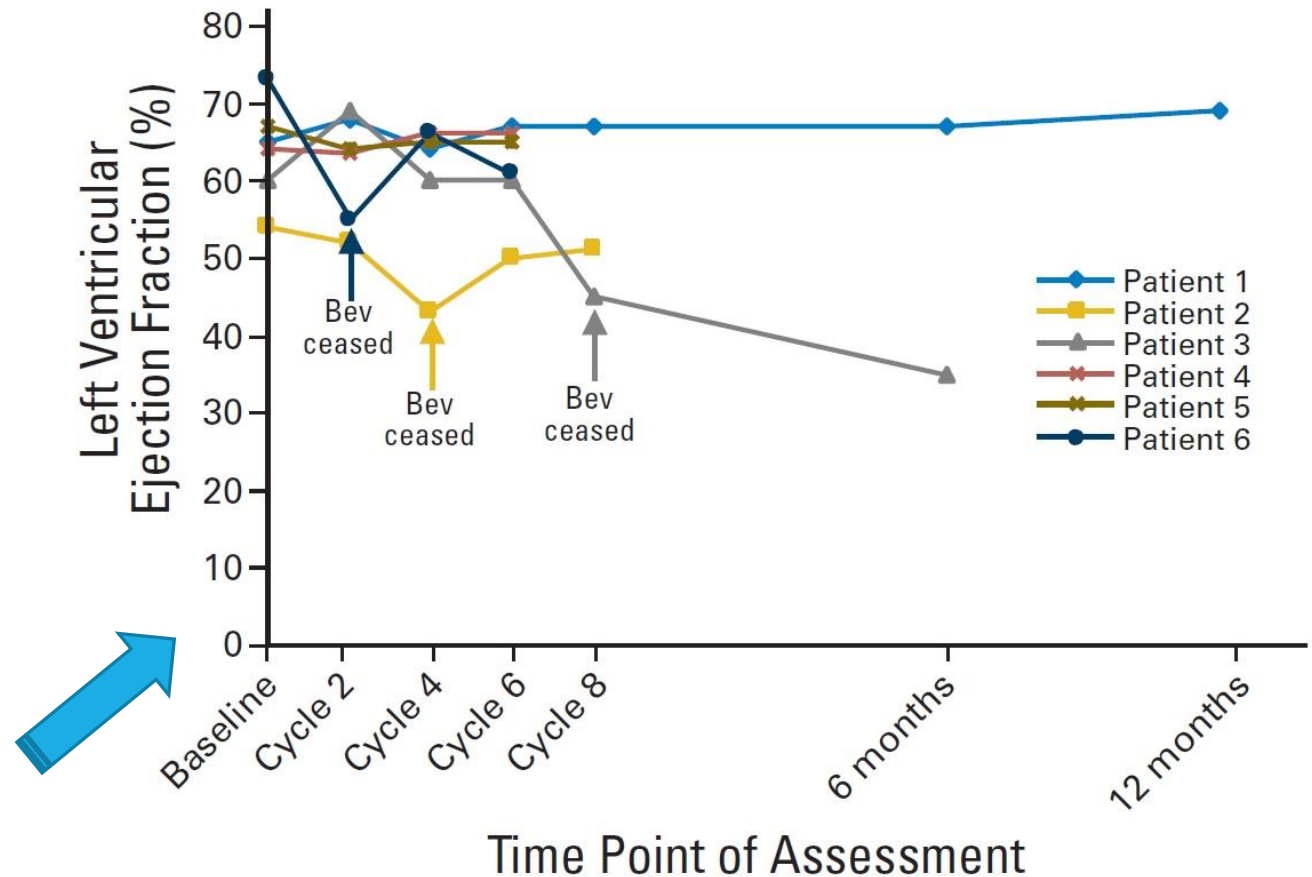
Ellenőrzés

- Gyakran antraciklinnel kombinálva >>> szoros felügyelet
- Kardiológiai ellenőrzés 3 havonta, valamint a kezelés végén
- Troponin és speckle tracking segíthet a korai bal kamra diszfunkció detektálásában
- Nagy kardiotoxicitási rizikó fennálltakor troponin mérés minden ciklus esetén

Daganatellenes szer	Rizikófaktorok
HER2-gátló kezelés	
<ul style="list-style-type: none">– Antitestek<ul style="list-style-type: none">– Trastuzumab– Pertuzumab– T-DMI– Tirozin-kináz-gátló<ul style="list-style-type: none">– Lapatinib	<ul style="list-style-type: none">• Megelőzően vagy egyidejűleg alkalmazott antracyclin kezelés (rövid időtartam az antracyclin és a HER2-gátló kezelés között)• Életkor (>65 év)• Magas BMI >30 kg/m²• Korábbi balkamra-diszfunkció• Szisztémás hipertónia• Korábbi sugárkezelés

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szignalizációt befolyásoló szerek

- **Antitestek** (pl. bevacizumab) vagy **tirozin-kináz gátlók** (pl. sunitinib, pazopanib, sorafenib)
- Többszörös szignalizációs útvonalakat gátolnak
- Reverzibilis vagy irreverzibilis kardiovaszkuláris mellékhatások
- Jelentős artériás hipertónia és következményes bal kamra diszfunkció
- Szupportív kezelés hatására nagy százalékban reverzibilis
- Gyakran okoznak hasmenést és dehidrációt (QT megnyúlás!)



Miller et al: diffus nagy B-sejtes lymphoma
Rituximab+cylophosphamid+DOX+vincristin
+prednizolon: R-CHOP
plusz bevacizumab (15 mg/kg 3 hetente)

Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szignalizációt befolyásoló szerek

- **Antitestek** (pl. bevacizumab) vagy **tirozin-kináz gátlók** (pl. sunitinib, pazopanib, sorafenib)
- Többszörös szignalizációs útvonalakat gátolnak
- Reverzibilis vagy irreverzibilis kardiovaszkuláris mellékhatások
- Jelentős artériás hipertónia és következményes bal kamra diszfunkció
- Szupportív kezelés hatására nagy százalékban reverzibilis
- Gyakran okoznak hasmenést és dehydrációt (QT megnyúlás!)

Ellenőrzés

- Az ellenőrző vizsgálatok optimális időzítése nem tisztázott
- Nagy kardiotoxicitási rizikó esetén korai követés az első 2-4 hétben
- Ezt követően 6 havonta

Daganatellenes szer	Rizikófaktorok
VEGF-gátlók	
– Antitestek – Bevacizumab – Ramucirumab	Korábbi antracyclin kezelés
– Tirozinkináz-gátlók – Sunitinib – Pazopanib – Axitinib – Neratinib – Afatinib – Sorafenib – Dasatinib	• Szisztémás hipertónia • Anamnesztikus szívbetegség

BCR-ABL kináz gátlás

- Tirozin-kináz gátlók: imatinib, nilotinib, ponatinib, dasatinib
- Krónikus leukémia, gasztrointesztinális stroma tumorai
- Némileg ellentmondó adatok, de felmerült ezen szerek asszociációja kardiovaszkuláris eseményekkel

Kemoterápiás szerek	Incidencia (%)
Dasatinib	2-4
Imatinib mezilát	0,2-2,7
Nilotinib	1

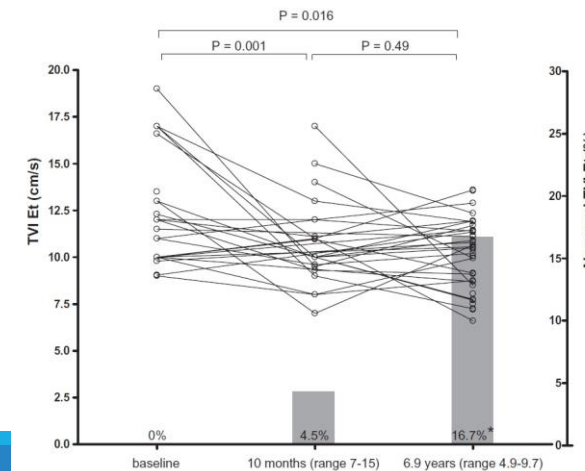
Proteaszóma gátlók

- Bortezomib, carfilzomib
- Új kezelés myeloma multiplexben
- A proteaszómák a károsodott vagy sürgős fehérjék degradációjáért felelnek
- Potenciálisan kardiális diszfunkciót okoznak, amit a szteroid kezelés súlyosbíthat

Kemoterápiás szerek	Incidencia (%)
Poteaszóma-gátlók	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5

Egyéb konvencionális szerek

- Ciklofoszfamid, ifoszfamid, ciszplatin, taxánok (paclitaxel, docetaxel)
- A multi-drog sémák miatt nehezen megítélhető az egyedi szerek károsító hatása
- Ciklofoszfamid kardiotoxicitás ritka, magas dózisoknál (>140 mg/kg) napokon belül
- Ciszplatin kapcsán nagy iv. volumen a platina-toxicitás elkerülésére
- Meglévő bal kamra diszfunkció esetén inkább taxánok vs. antraciklinek



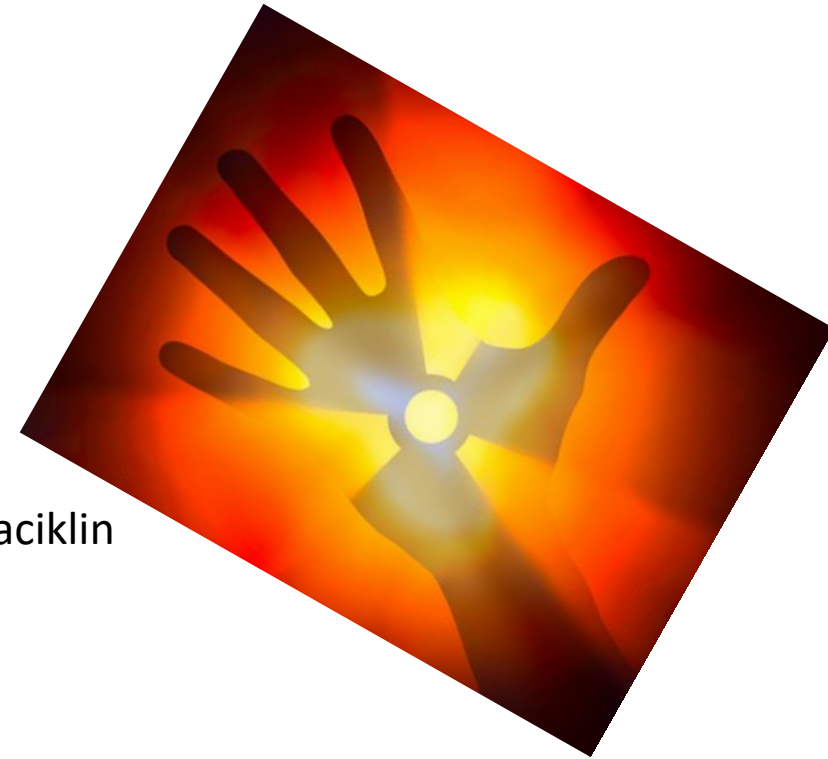
Radioterápia

A radioterápia okozta kardiotoxicitás megállapításának nehézségei:

- Hosszú idő az expozíció és a mellékhatások manifesztációja között
- Párhuzamos kardiotoxikus kemoterápia
- Az irradiáció technikájának folyamatos fejlődése

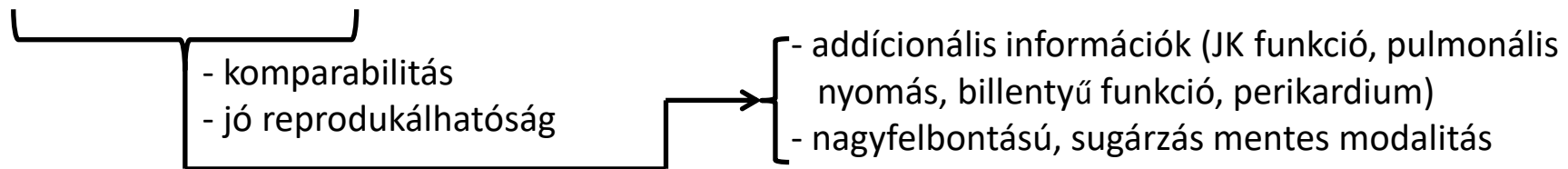
Kardiotoxikus hatások:

- Jelentős miokardiális fibrózis
- Szisztolés bal kamra diszfunkció és szívelégtelenség, ha antraciklin kezeléssel kombinálják
- Diasztolés bal kamra diszfunkció
- Csökkent terhelési tolerancia
- Billentyű betegségek
- Koronária betegség



Szűrés, rizikó stratifikáció, korai észlelési stratégiák

- Kezdeti rizikó felmérés mindenkinél az onko-team által
- Kis rizikó esetén bal kamra funkció ellenőrzés 4 ciklusonként anti-HER2, vagy >200 mg/m² doxorubicin kezelés esetén
- Nagy rizikójú egyéneknél onko-kardiológiai szakember/szakértői team és gyakrabban végzett monitorozás
- Képzés, biomarkerek

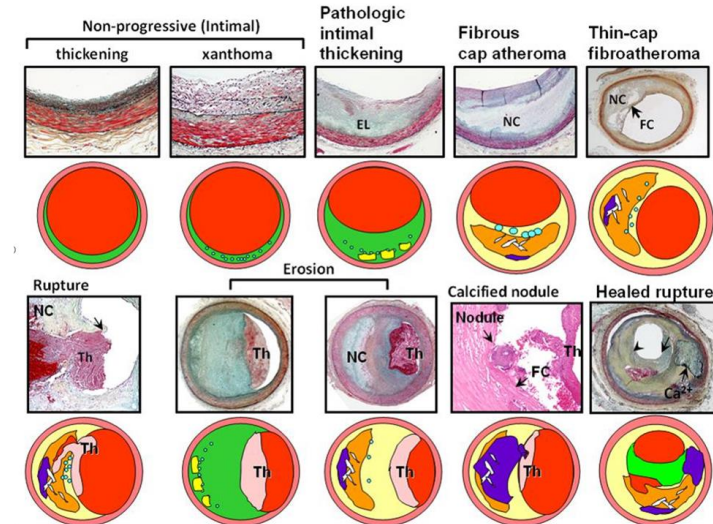


- Szubklinikus kardiális eltérések korai észlelése
- Kontrollok időzítése, sűrűsége

- ← onkoterápia típusa
- ← kezelési protokoll
- ← totál kumulatív dózis
- ← bejuttatási mód
- ← időtartam
- ← **beteg kardiovaszkuláris rizikója**

2. Koronária betegség

Incidencia
1,4 – 18%



Radioterápia: rizikó ↑ <<< antraciklinek, fiatalok, magas dózisok (>30 Gy), shielding hiánya, CV rizikó, CAD

Fluoropyrimidinek (5-Fluorouracil, capecitabin, gemcitabin)

Platina származékok (ciszpatin: miokardiális és cerebrovaszkuláris iszkémia)

VEGF gátlók (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)

Patomechanizmus:

- Endotél sérülés
- Vazospazmus
- Prokoaguláns státusz
- Artériás trombózis
- Intima hyperplasia
- Lipid metabolizmus
- Ateroszklerózis
- Plakk ruptúra

Diagnózis, kezelés, megelőzés:

- Diagnosztikus algoritmus ugyanaz
- TAG és OAC korlátozottan
- PCI esetén DAPT rövid ideig
- Dózis redukció, tangenciális mezők, shielding

3. Billentyű betegségek



Radioterápia



Incidencia

10%

Patomechanizmus:

Fibrózis és kalcifikáció

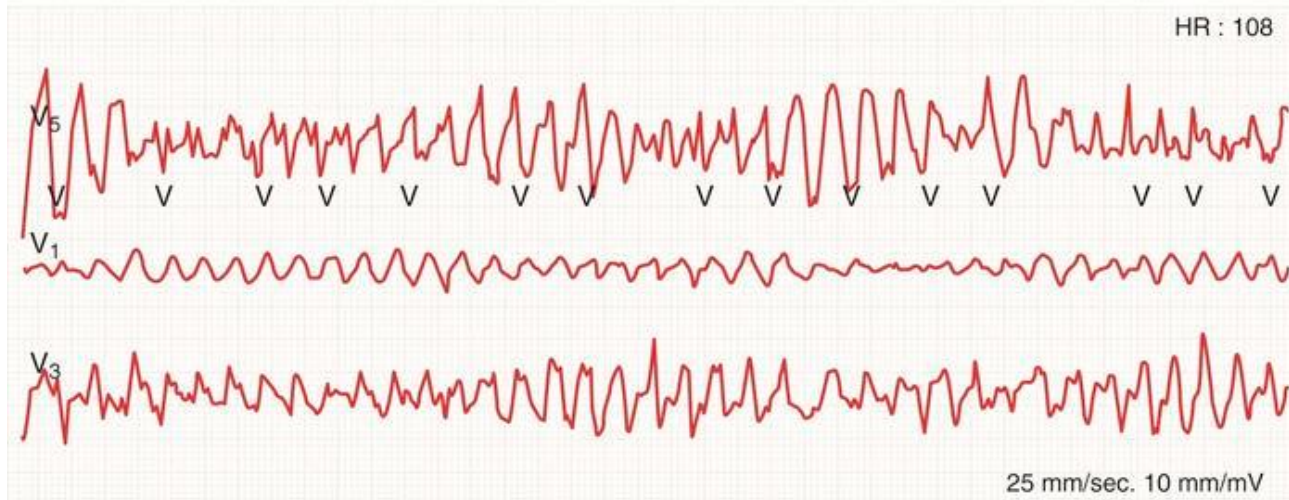
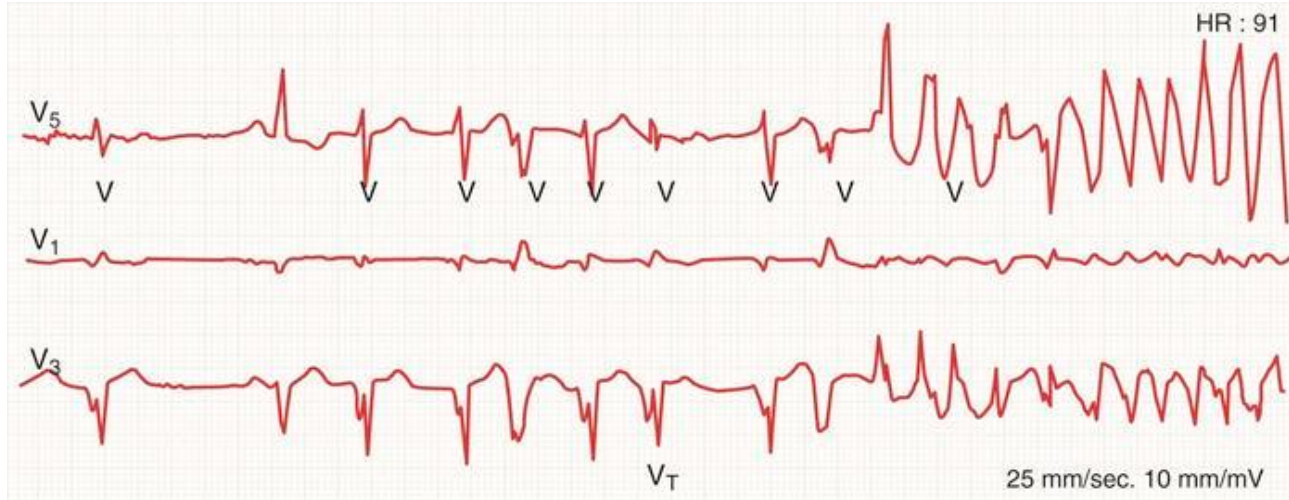
- Aorta gyök
- Aorta billentyű tasakok
- Mitrális annulus
- Mitrális vitorlák (hegy és komisszúrák megkíméltek)

Diagnózis, kezelés:

- Ismételt szívultrahang vizsgálatok (3D)
- CMR és CT
- Szívsebészeti megoldás nehezített
- TAVI jó alternatíva

4. Aritmiák

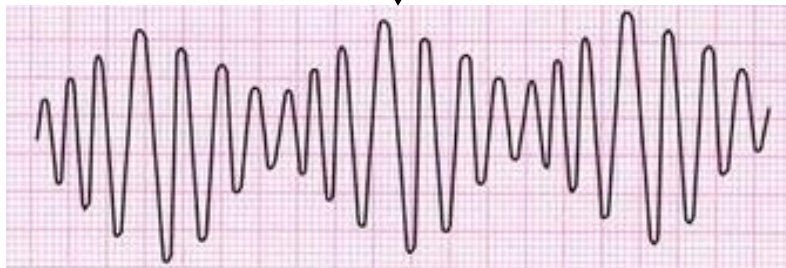
Incidencia
16 – 36%



Ritmuszavar típusa	Kiváltó gyógyszer
Bradycardia	Arzén-trioxid, bortezomib, capecitabin, ciszplatin, ciklofoszfamid, doxorubicin, epirubicin, 5-FU, ifoszfamid, IL-2, metotrexát, mitoxantron, paclitaxel, rituximab, talidomid.
Sinus tachycardia	Antracyclinek, carmustin.
Atrioventrikuláris blokk	Antracyclinek, arzén-trioxid, bortezomib, ciklofoszfamid, 5-FU, mitoxantron, rituximab, taxánok, thalidomid.
Vegetési zavarok	Antracyclinek, ciszplatin, 5-FU, imatinib, taxánok.
Pitvarfibrilláció	Alkiláló szerek (ciszplatin, ciklofoszfamid, ifoszfamid, melfalán), antracyclinek, antimetabolitok (capecitabin, 5-FU, gemcitabin), IL-2, interferonok, rituximab, romidepszin, kis molekulájú TKI-k (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), topoizomeráz-II gátlók (amsacrin, etopozid), taxánok, vinka alkaloidok.
Szupraventrikuláris tachycardiák	Alkiláló szerek (ciszplatin, ciklofoszfamid, ifoszfamid, melfalán), amsacrin, antracyclinek, antimetabolitok (capecitabin, 5-FU, metotrexát), bortezomib, doxorubicin, IL-2, interferonok, paclitaxel, ponatinib, romidepszin.
Kamrai tachycardia, kamrafibrilláció	Alkiláló szerek (ciszplatin, ciklofoszfamid, ifoszfamid), amsacrin, antimetabolitok (capecitabin, 5-FU, gemcitabin), arzén-trioxid, doxorubicin, interferonok, IL-2, metotrexát, paclitaxel, proteaszóma-gátlók (bortezomib, carfilzomib), rituximab, romidepszin.
Hirtelen szívhalál	Antracyclinek (nyagyon ritkán), arzén-trioxid (torsade de pointes következtében), 5-FU (valószínűleg iszkémia és koronárispazmus miatt), interferonok, nilotinib, romidepszin.

4. Aritmiák

QT megnyúlás



QT-megnyúlás rizikófaktorai

Korrigálható

Elektrolit eltérések

- Hányinger és hányás
- Hasmenés
- Kacsdiuretikus kezelés
- Hypokalaemia ($\leq 3,5$ mEq/l)
- Hypomagnesaemia ($\leq 1,6$ mg/dl)
- Hypocalcaemia ($\leq 8,5$ mg/dl)

Hypothyroidismus

QT-megnyúlást okozó gyógyszerek együttes használata

- Antiaritmiás
- Fertőzésellenes készítmények
- Antibiotikumok
- Gombaellenes készítmények
- Pszichotróp gyógyszerek
- Antidepresszánsok
- Antipszichotikumok
- Antiemetikumok
- Antihisztaminok

Nem korrigálható

- Pozitív családi anamnézis hirtelen szívhalálra (fel nem ismert kongenitális hosszú QT-szindróma vagy genetikai polymorfizmus)
- Anamnesztikus syncope
- Kiindulási QT_c-nyúlás
- Női nem
- Időskor
- Szívbetegség
- Szívinfarktus
- Csökkent vesefunkció
- Károsodott hepatikus gyógyszer-metabolizmus

4. Aritmiák

QT megnyúlás

Daganatellenes gyógyszer	Átlagos QT-megnyúlás (ms)	QT _c -hosszabbodás >60 ms (%)	QT _c >500 ms (%)	Torsade de pointes (%)
Antracyclinek				
Doxorubicin	14	11-14	NI	NI
Hisztin-deacetiláz-gátlók				
Depsipeptid	14	20-23,8	NI	NI
Vorinostat	<10	2,7-6	<1	NI
Tirozinkináz-inhibitorok				
Axitinib	<10	NI	NI	NI
Bosutinib	NI	0,34	0,2	NI
Cabozantinib	10-15	NI	NI	NI
Crizotinib	9-13	3,5	1,3	NI
Dasatinib	3-13	0,6-3	<1,4	NI
Lapatinib	6-13	11	6,1	NI
Nilotinib	5-15	1,9-4,7	<1,2	NI
Pazopanib	NI	NI	2	<0,3
Ponatinib	<10	NI	NI	NI
Sorafenib	8-13	NI	NI	NI
Sunitinib	9,6-15,4	1-4	0,5	<0,1
Vandetanib	36	12-15	4,3-8	Leírták, % NI
Vemurafenib	13-15	1,6	1,6	Leírták, % NI
Egyéb gyógyszerek				
Arzén-trioxid	35,4	35	25-60	2,5

4. Aritmiák

QT megnyúlás és következményeinek diagnózisa, kezelése

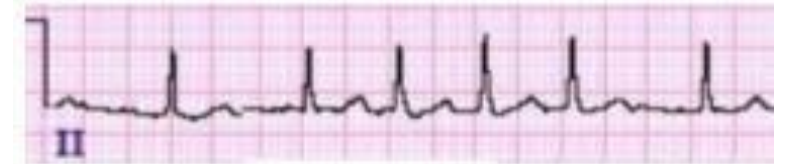
- Elektrolitok, EKG, QT szakasz értékelése:
 - terápia előtt
 - 7-15 nappal a terápia elindítását követően
 - dózis módosítások esetén
 - első 3 hónapban havi rendszerességgel
 - később periodikusan
 - hasmenés vagy arzén trioxid esetén heti rendszerességgel
- $QTc > 500$ msec és $\Delta QTc > 60$ msec esetén átmenetileg fel kell függeszteni a kezelést, korrigálni kell a predisponáló faktorokat (hypokalaemia, bradycardia, QT megnyúlást okozó egyéb gyógyszerek), majd normalizációt követően csökkentett dózisban folytatni
- Torsade de pointes aritmia esetén:
 - *iv.* $MgSO_4$ (10 mL)
 - Ideiglenes pacemaker
 - Isoprenaline (célfrekvencia > 90 BPM)
 - Aszinkron defibrilláció

4. Aritmiák

Pitvarfibrilláció és pitvari flutter

- A PF a leggyakoribb onkoterápia kiváltotta szupraventrikuláris aritmia
- A kezdeti stratégia PF és Pfl esetén a szokásos ritmus- és frekvencia kontrollt, a tromboemboliás profilaxist és hatékony stroke prevenciót foglalja magába
- A rosszindulatú megbetegedések nemcsak pro-trombotikus állapotot idéznek elő, hanem vérzésre is hajlamosítanak, azonban a pitvarfibrilláció esetén használatos CHA₂DS₂-VaSc és HAS-BLED skálákat tumoros betegekben nem validálták.
- CHA₂DS₂-VaSc ≥ 2 esetén antikoagulálás szükséges általában K-vitamin antagonistával (terápiás INR $>70\%$), amennyiben a trombocyta szám $>50,000/\text{mm}^3$
- Egyéb opció az antikoagulálásra az LMWH (rövid- és középtávon) vagy a NOAC
- Metasztázisok esetén a magasabb vérzéses rizikó miatt warfarin helyett LMWH, esetleg NOAC javasolt

Atrial fibrillation

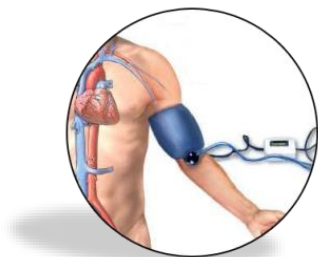


Atrial flutter



Multifocal atrial tachycardia





5. Szisztémás hipertónia

- Gyakori komorbiditás, ritkán oki tényező (pl. vese cc.)
- Megjelenhet a terápia kezdetétől számított 1 éven belül
- Incidencia és súlyosság az alábbiaktól függ:
 - Életkor
 - Anamnézis
 - Tumor típusa
 - Kemoterápiás szer típusa, dózisa
 - Használt protokoll

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

Patomechanizmus:

- Nitrogén-monoxid útvonal gátlása
- Kapilláris megkevesbedés
- Oxidatív stressz
- Glomeruláris károsodás
- Renális trombotikus mikroangiopátia

Diagnózis, kezelés:

- Kiindulási vérnyomás ellenőrzés, korai diagnózis
- Agresszív gyógyszeres kezelés elsővonalbeli szerekkel: ACEI, ARB, CCB
- Alternatíva: BB (nebivolol, carvedilol), PDE-5 gátlók (sildenafil, tadalafil)
- Kerülni kell: diuretikumok (elektrolit ↓, QT ↑), non-dihydropyridin CCB-k (gyógyszer interakció)
- Célérték RR <140/90 Hgmm

6. Tromboemboliás következmények



- Tumor sejtek koagulációs kaszkádot indítanak el az alábbi mechanizmusokon keresztül:
 - Prokoaguláns hatások
 - Antifibrinolitikus hatások
 - Proaggregációs hatások
 - Proinflammatorikus citokinek
 - Proangiogén citokinek
 - Adhéziós molekulák
- Artériás trombózisok ritkák (incidencia 1%)
- Vénás trombózisok gyakoriak (incidencia hospitalizált betegeknél 20%), gyakran nem kerülnek felismerésre
- A profilaxis szerepe vitatott, nagy rizikójú esetekben megfontolandó

Tumortól függő faktorok

- Tumor kiindulási helye (többnyire hasnyálmirigy, agy, gyomor, vese, tüdő, lymphoma, myeloma)
- Szöveti típus (legfőképpen adenocarcinoma)
- Előrehaladott stádium (metasztázisok jelenléte)
- Diagnózist követő kezdeti időszak

Betegtől függő faktorok

- Demográfiai tényezők: idős életkor, női nem, afrikai rassz
- Társbetegségek (fertőzés, krónikus vesebetegség, tüdőbetegség, érelmeszesedés, obesitas)
- Anamnesztikus VTE, öröklött thrombophilia
- Immobilitás

Kezeléstől függő faktorok

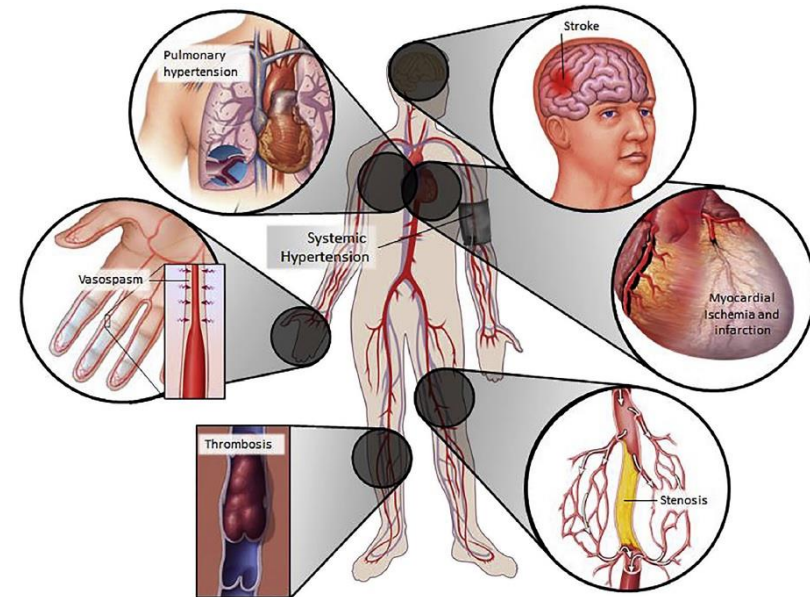
- Major műtét
- Hospitalizáció
- Kemoterápia, angiogenezis-gátló kezelés
- Hormonterápia
- Transzfúzió
- Centrális vénás katéter

Diagnózis, kezelés:

- A diagnózis a klinikai tüneteken alapszik
- A szisztematikus szűrés nem nyújtott előnyt
- Sebészeti beavatkozás után 4 hétig antitrombotikus profilaxis szükséges
- Akut MVT után LMWH adandó 3-6 hónapig
- NOAC kapcsán kevés adat, de nem bizonyult rosszabbnak a VKA-nál, LMWH-val nem történt összehasonlítás
- Sikertelen, vagy ellenjavallt antikoaguláció esetén vena cava filter szóba jön
- Hemodinamikai instabilitást okozó PE esetén trombolízis mérlegelhető

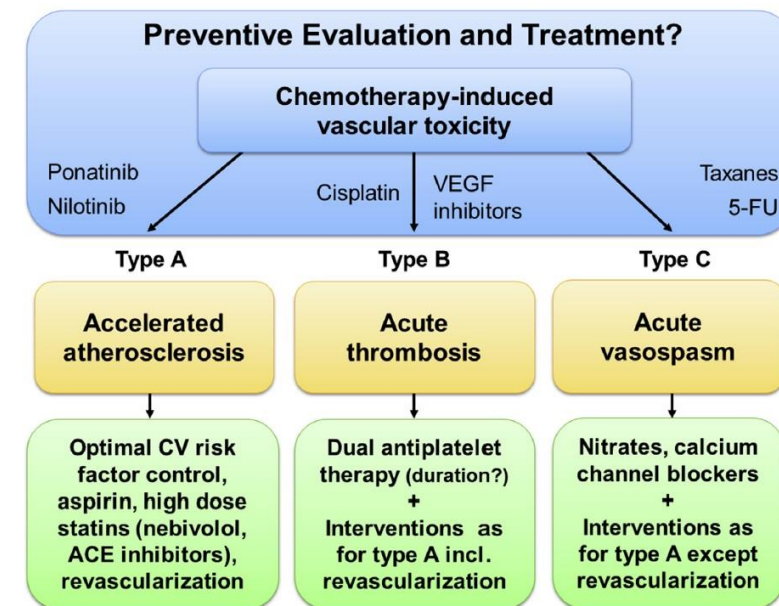
7. Perifériás érbetegség és stroke

- **Anti-BCR-ABL tirozin-kináz gátló** kezelés (nilotinib, ponatinib, dasatinib, imatinib) esetén a PAD előfordulása akár 30% is lehet
- A **radioterápia** artériás trombózisokat okozhat az aortában, az artéria subclaviában és az iliofemorális artériákban iszkémiás végtagokat eredményezve
- A mediastinális, cervicális vagy kraniális radioterápia a stroke rizikót minimum megkétszerezi



Diagnózis, kezelés

- Kiindulási rizikó felmérés szükséges fizikális vizsgálattal (boka-kar index)
- Enyhe fokú PAD esetén javasolt a rizikó faktor kontroll és követés
- Tünetes PAD esetében TAG kezelés megfontolandó
- Súlyos PAD esetén revaszkularizáció mérlegelendő
- A fej-nyak régióban végzett vagy limfóma miatti irradiációt követően cerebrovaszkuláris ultrahang vizsgálat javasolt 5 évente



8. Pulmonális hipertónia

- Ritka, de komoly szövődménye bizonyos tumorelles terápianak (pl. dasatinib) és csontvelő eredetű őssejt transzplantációnak
- A dasatinib indukálta PAH gyakran reverzibilis a terápia felfüggesztésével, vagy nilotinib-re történő cseréjével
- Nemrégiben felmerült a ciklofoszfamid és egyéb alkiláló szerek pulmonális veno-okklúzív betegséget előidéző szerepe

Diagnózis, kezelés

- Kiindulási szívultrahang javasolt jobb kamrai terhelés kimutatására
- Figyelmeztető jel lehet újonnan kialakult effort dyspnoe, fáradékonyság vagy angina
- Aszimptomás betegekben 3-6 havonta kontroll szívultrahang szükséges
- PAH esetén szükség lehet átmeneti vagy végleges célzott terápia

Kiinduláskor végzendő vizsgálatok	<ul style="list-style-type: none">• Figyelembe kell venni az esetleges rizikótényezőket és a PAH-val összefüggő kórállapotokat^a• Fel kell mérni a NYHA/WHO funkcionális stádiumot• Meg kell fontolni a 6-perces sétateszt elvégzését• Meg kell fontolni az NT-proBNP mérést• Meg kell határozni a PH valószínűségét echokardiográfiával
Követési stratégia	<p>Tünetmentes esetben</p> <ul style="list-style-type: none">• Háromhavonta fel kell mérni a NYHA/WHO funkcionális stádiumot• Háromhavonta meg kell határozni a pulmonális artériás nyomást echokardiográfiával• Figyelembe kell venni a jobbszívél-katéterezés egyéb indikációinak esetleges meglétét• Meg kell fontolni a PH gyanú miatti további kivizsgálást^a <p>Tünetek mellett</p> <ul style="list-style-type: none">• Fel kell mérni a NYHA/WHO funkcionális stádiumot• El kell végezni a 6-perces sétateszt elvégzését• Vérmintát kell gyűjteni NT-proBNP-re• Meg kell határozni a PH valószínűségét echokardiográfiával• Meg kell fontolni a PH centrumban történő jobbszívél-katéterezés indikációit^a• Meg kell fontolni a daganatterápia megszakítását^b

9. A tumorelles terápia egyéb kardiovaszkuláris komplikációi

Perikardium betegségei

- Gyakori antraciklin, ciklofoszfamid, cytarabin és bleomycin kezelés kapcsán, míg relatíve ritkán fordul elő radioterápia során

Pleurális folyadékgyülem

- Tumor jelenléte, szívelégtelenség vagy infekció, mint kiváltó faktor, de előfordulhat dasatinib, imatinib kezelés következtében is

Autonóm diszfunkció

A radioterápia károsíthatja a szív saját beidegzését



Szimpatikus-paraszimpatikus egyensúly felborulása:

- inappropriate sinus tachycardia
- szívfrekvencia variabilitás változás
- csökkent szenzitivitás
- silent ischaemia

Dasatinib és pleuralis folyadék

Reference	Number of patients	Male (%)	Initial drug dose	Incidence effusion, n (%)	Laterality	Treatment
Kantarjian <i>et al.</i> ^[1]	259	56	100 mg qd**	37 (14)	NR	Interruption, thirty patients; dose reduction, 19; diuretics, 17; CCS, 15; TT, 4
Talpaz <i>et al.</i> ^[2]	84	47	15-240 mg daily	15 (18)	NR	The pleural effusions were managed with diuretics, thoracentesis, or pleurodesis
Bergeron <i>et al.</i> ^[3]	40	NR	70 mg bid	6 (15)	2/6 BLT	Interruption, six patients (all with 70 mg bid): full resolution in 5 and partial in 1 No reappearance in which reintroduced (three patients) Diuretics, three patients
Quintás-Cardama <i>et al.</i> ^[4]	138	50	Varying dosis	48 (35)	38/48 BLT	Interruption, forty patients (14 more than one occasion); dose reduction, 34; CCS, 7; Diuretics, 19; TT, 9; peritoneovenous shunt (Denver), 2
Cortes <i>et al.</i> ^[5]	74	55	70 mg bid [≠]	21 (28)	NR	Pleural effusions were reversible with temporary dose interruption, diuretics, and, in some patients, pulse steroids
Guilhot <i>et al.</i> ^[6]	107	51	70 mg bid	6 (14)	NR	Most pleural effusions were uncomplicated, resolving with temporary dose interruption, diuretics, and, in some cases, pulse steroids; TT, three patients
Kantarjian <i>et al.</i> ^[7]	101	53	70 mg bid	25 (23)	NR	Pleural effusions were successfully managed with dasatinib dose interruption, diuretics, and/or pulse steroid therapy
Ottmann <i>et al.</i> ^[8]	36	23	70 mg bid	7 (19)	NR	NR
Hochhaus <i>et al.</i> ^[9]	387	49	70 mg bid	106 (27)	NR	NR
de Lavallade <i>et al.</i> ^[10]	3	NR	140 mg daily	Overall 17 (27)	2/17 BLT	Interruption, three patients CCS, 1 TT, 3 Pleurodesis, 1
	9		50 mg bid			
	4		100 mg daily			
	46		70 mg bid			
Cortes <i>et al.</i> ^[11]	157	56	70 mg bid	45 (29)	NR	Most instances of pleural effusion were uncomplicated and resolved with temporary dose interruption, diuretics, and/or in some patients, with steroids
Shah <i>et al.</i> ^[12]	165	50	100 mg daily	12 (7)	NR	Discontinuation of treatment in 2% of 100 mg/day arm and 4-5% in other arms
	163	42	140 mg daily	24 (15)		
	167	51	50 mg bid	19 (11)		
	167	46	70 mg bid	26 (16)		
Apperley <i>et al.</i> ^[13]	174	55	70 mg bid	47 (27)	NR	NR
Kantarjian <i>et al.</i> ^[14]	158	56	140 mg daily	31 (20)	NR	Discontinuation of treatment in 4% of daily intake and 9% of twice daily
	159	59	70 mg bid	62 (39)		
Porkka <i>et al.</i> ^[15]	165	NR	100 mg daily	23 (14)		
	167		70 mg bid	42 (25)		
	163		140 mg daily	43 (26)		Reduction, 51 (8, 16, 13 14, respectively)
	167		50 mg bid	39 (23)		Diuretics, 69 (13, 19, 17 years 20, respectively) CCS, 32 (6, 9, 8 years 9, respectively)
Lilly <i>et al.</i> ^[16]	40	45	140 mg daily	7 (18)	NR	NR
	44	50	70 mg bid	14 (32)		
Saglio <i>et al.</i> ^[17]	107	NR	140 mg daily	22 (21)	NR	The once-daily arm had fewer dose reductions or

A prevenció lehetőségei

Miokardiális diszfunkció

Kemoterápiás szer	Lehetséges kardioprotektív eljárás
Összes kemoterápiás szer esetében	Azonosítani és kezelni kell a CV kockázati tényezőket
	Kezelni kell a társbetegségeket (CAD, HF, PAD, HTN)
	QT _c -megnyúlás és torsade de pointes – Kerülni kell a QT-megnyúlást okozó szereket – Kezelni kell az elektrolit-eltéréseket
	Minimalizálni kell a szívet érő sugárterhelést
Antracyclinek és analógjaik	Csökkenteni kell a kumulatív dózist (mg/m ²): – Daunorubicin <800 – Doxorubicin <360 – Epirubicin <720 – Mitoxantron <160 – Idarubicin <150
	Meg kell változtatni a bejuttatási módot (liposzomális doxorubicin) vagy folyamatos infúziót kell alkalmazni
	Dexrazoxane, mint alternatív lehetőség
	ACE gátlók vagy ARB-k
	Béta-blokkolók
Anthracyclines and analogues	Statinok
	Aerob tréning
Trastuzumab	ACE gátlók
	Béta-blokkolók

Gyógyszeres kardioprotekció

- Javasolt az alábbi esetekben:

- Nagy kiindulási kardiotoxicitási rizikó
- Magas kumulatív antraciklin dózisok (>250-300 mg/m²)
- Troponin emelkedés (megfontolható)
- LVEF csökkenés
- Szimptomás szívelégtelenség
- „Drug rechallenge” esetén

- Nincs evidencia a kardioprotekció létjogosultságára:

- Kis kiindulási kardiotoxicitási rizikójú egyének
- Szubklinikus miokardiális diszfunkció a GLS csökkenés alapján



A prevenció és attenuáció lehetőségei Radioterápia

- Dóziscsökkentő stratégiák:
 - Mély belégzésben végzett légzésvisszatartás vagy respirációs kapuzás
 - Többszörös vagy rotációs sugárforrások
 - Lineáris gyorsító az anterior és posterior bemenetek egyenlő súlyozására szubkraniális blokkal és zsugorodó mező technikával
 - Állítható intenzitású sugárforrás, többlapos kollimátorok
 - A normál szövetet érő sugárzás minimalizálása
 - Radiosebészet
 - Pontos tervezés



Hosszú távú követés

- Élethosszig tartó periodikus szűrés:
 - gyermekkori tumorok
 - magas kumulatív dózisok
 - mellkasi radioterápia
 - antraciklinnel kezelt idős betegek
 - bal kamra diszfunkció
- Kardiotoxicitás, kardioprotektív gyógyszerek >>> Echo 1 és 5 évnél
- A kardioprotektív terápia korai befejezése NEM javasolt!
- Mediastinális irradiációt követően koronária szűrés 5 évente (aszimptomás esetben is)
- Nyaki irradiációt követően carotis ultrahang 5 évente
- Sugárterápia okozta billentyű betegség:
 - szimptomás >>> fizikális vizsg. + echo évente
 - aszimptomás >>> fizikális vizsg. + echo 10 év múlva majd 5 évente



**Köszönöm szépen a megtisztelő
figyelmüket!**