

Onkokardiológia a tüdőgyógyász szemével

Dr Bogos Krisztina Ph.D.

ORSZÁGOS KORÁNYI
PULMONOLÓGIAI INTÉZET



Amiről szó lesz



© Can Stock Photo

- Multidiszciplináris Team szerepe napjainkban

Onkológiai ellátás a tüdőgyógyászatban, fókuszban a kardiotoxicitás:

- pre- és postoperatív ellátás
- lokálisan kiterjedt betegség, kemo-és radioterápia
- célzott kezelés
- immuno-onkológiai kezelés



-alapú onkológiai ellátás

- Az onkológiai ellátásban dolgozó orvos, gyakorlatát alapvetően team munka kereteiben végzi.
- A daganatos beteg elvárja, hogy az ellátásában résztvevő orvosok megfelelően koordinált folyamatokon keresztül vezessék.



Legfőbb szereplők a beteg



How do we keep the water in the bucket?



Position Paper

Identifying critical steps towards improved access to innovation in cancer care: a European CanCER Organisation position paper



Matti Aapro ^{a,*}, Alain Astier ^b, Riccardo Audisio ^c, Ian Banks ^d, Pierre Bedossa ^e, Etienne Brain ^f, David Cameron ^g, Paolo Casali ^h, Arturo Chiti ⁱ, Leticia De Mattos-Arruda ^j, Daniel Kelly ^k, Denis Lacombe ^l, Per J. Nilsson ^m, Martine Piccart ⁿ, Philip Poortmans ^o, Katrine Riklund ^p, Gunnar Saeter ^q, Martin Schrappe ^r, Riccardo Soffiatti ^s, Luzia Travado ^t, Hein van Poppel ^u, Suzanne Wait ^v, Peter Naredi ^{n,**}

^a European School of Oncology (ESO)

^b European Society of Oncology Pharmacy (ESOP)

^c European Society of Surgical Oncology (ESSO)

^d ECCO Patient Advisory Committee (PAC)

^e European Society of Pathology

^f International Society of Geriatric Oncology (SIOG)

^g Breast International Group (BIG)

^h European Society for Medical Oncology (ESMO)

ⁱ European Association of Nuclear Medicine (EANM)

^j Fibros Alament Club (FAC)

^k European Oncology Nursing Society (EONS)

^l European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

^m European Society of Coloproctology (ESCP)

ⁿ European CanCER Organisation (ECCO)

^o European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)

^p European Society of Radiology (ESR)

^q Organisation of European Cancer Institutes (OECI)

^r European Society for Paediatric Oncology (SIOPe)

^s European Association of Neuro-Oncology (EANO)

^t International Psycho-Oncology Society (IPOS)

^u European Association of Urology (EAU)

^v The Health Policy Partnership, London, UK

Received 30 March 2017; accepted 3 April 2017

* Corresponding author: ECCO – The European CanCER Organisation, Avenue E. Mounier 83, B-1200 Brussels, Belgium. Fax: +32 2 775 02 00.

** Corresponding author: ECCO – The European CanCER Organisation, Avenue E. Mounier 83, B-1200 Brussels, Belgium. Fax: +32 2 775 02 00.
E-mail addresses: maapro@genolier.net (M. Aapro), pnaredi@eg.se (P. Naredi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.014>
0959-8049/© 2017 Published by Elsevier Ltd.

Reviewing Cancer Care Team Effectiveness, Stephen H. Taplin et al. [J Oncol Pract.](#) 2015 May;11(3):239-46

Eredmény: MDT során diszkutált esetek javították a terápiás terv kialakítását, preoperatív kivizsgálás javaslatának betartását, fájdalom kontroll, gyógyszeres kezelés betartása.

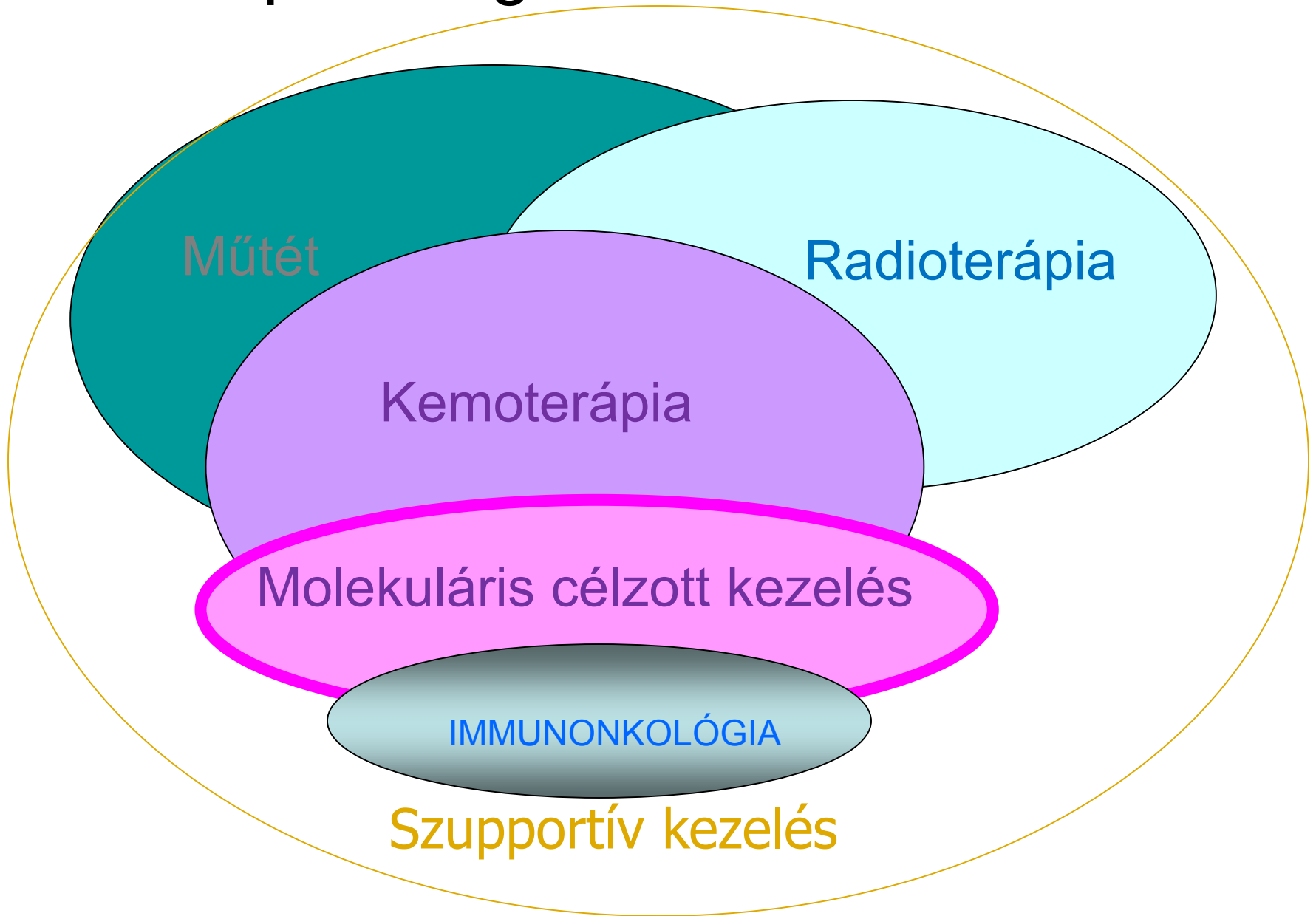
Nem láttak meggyőző evidenciákat MDT beteg életkilátására az ellátás költségeire gyakorolt hatást, illetve milyen MDT folyamat és struktúra lenne eredményes

Kezelést befolyásoló tényezők

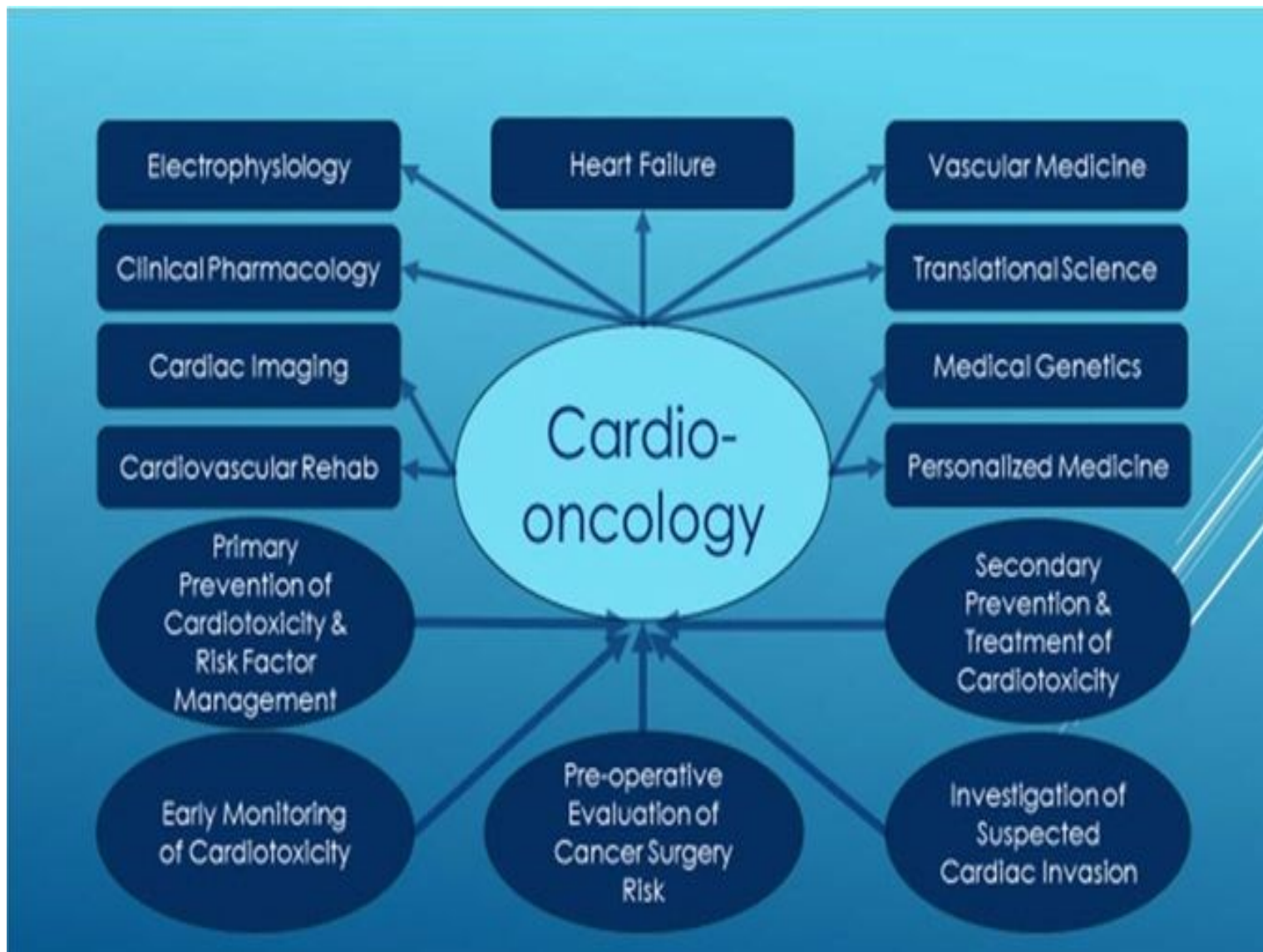
- Betegség jellemzők
 - TNM stádium
 - Szövettan
 - Molekuláris markerek
- Beteg jellemzők
 - Életkor
 - Performance status
 - **Társbetegségek**
 - Nem, dohányzás

Multidisciplináris onkológiai-team dönt a terápiáról

Komplex daganatellenes kezelés

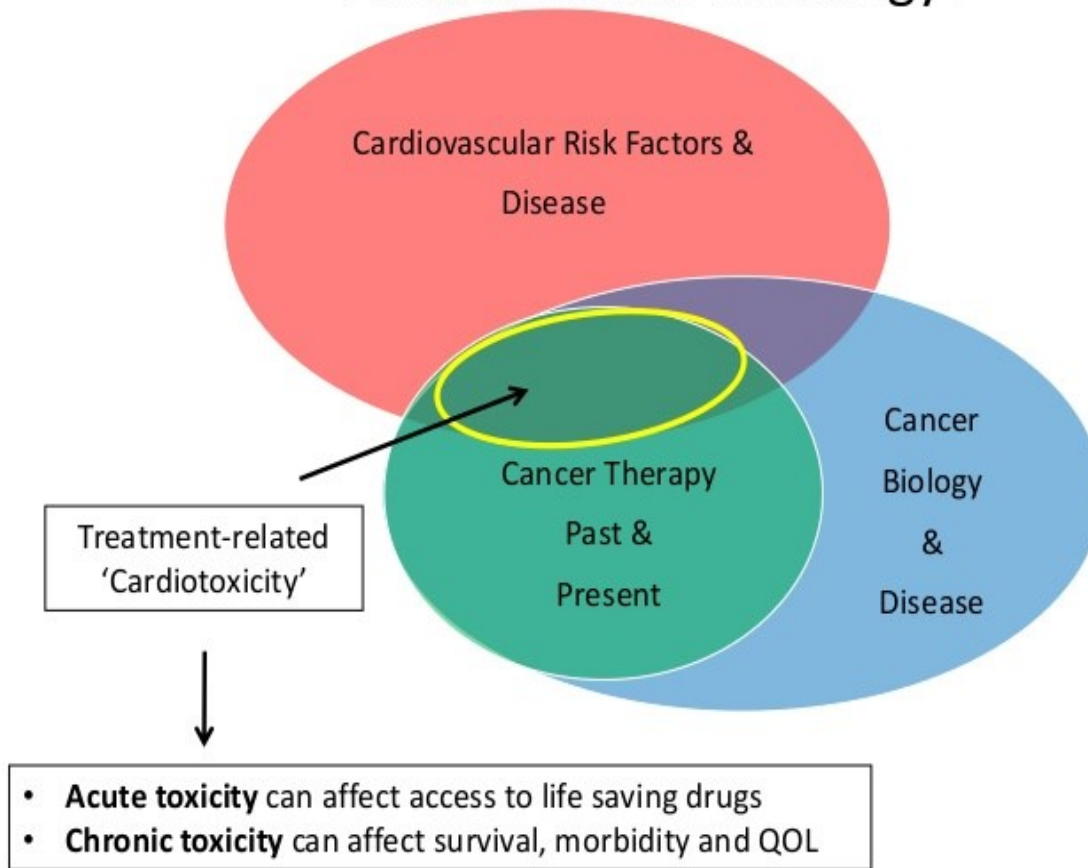


Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy (*npj Precision Oncology* volume 1, Article number: 31 (2017))



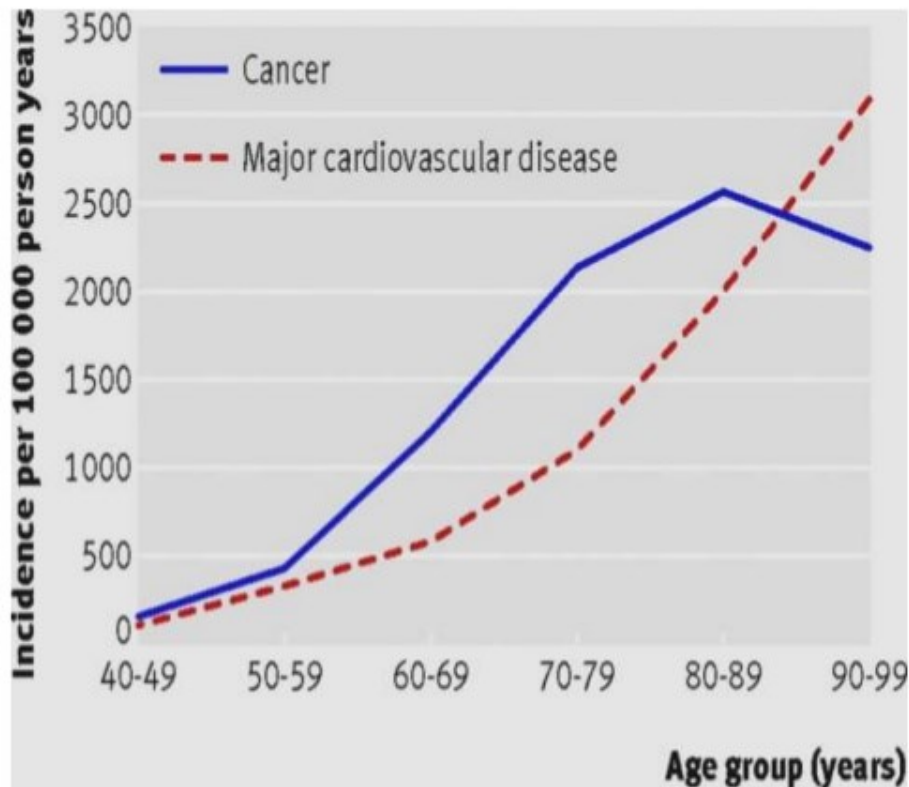
The Basis for Cardio-Oncology

What is Cardio-Oncology?



The Basis for Cardio-Oncology

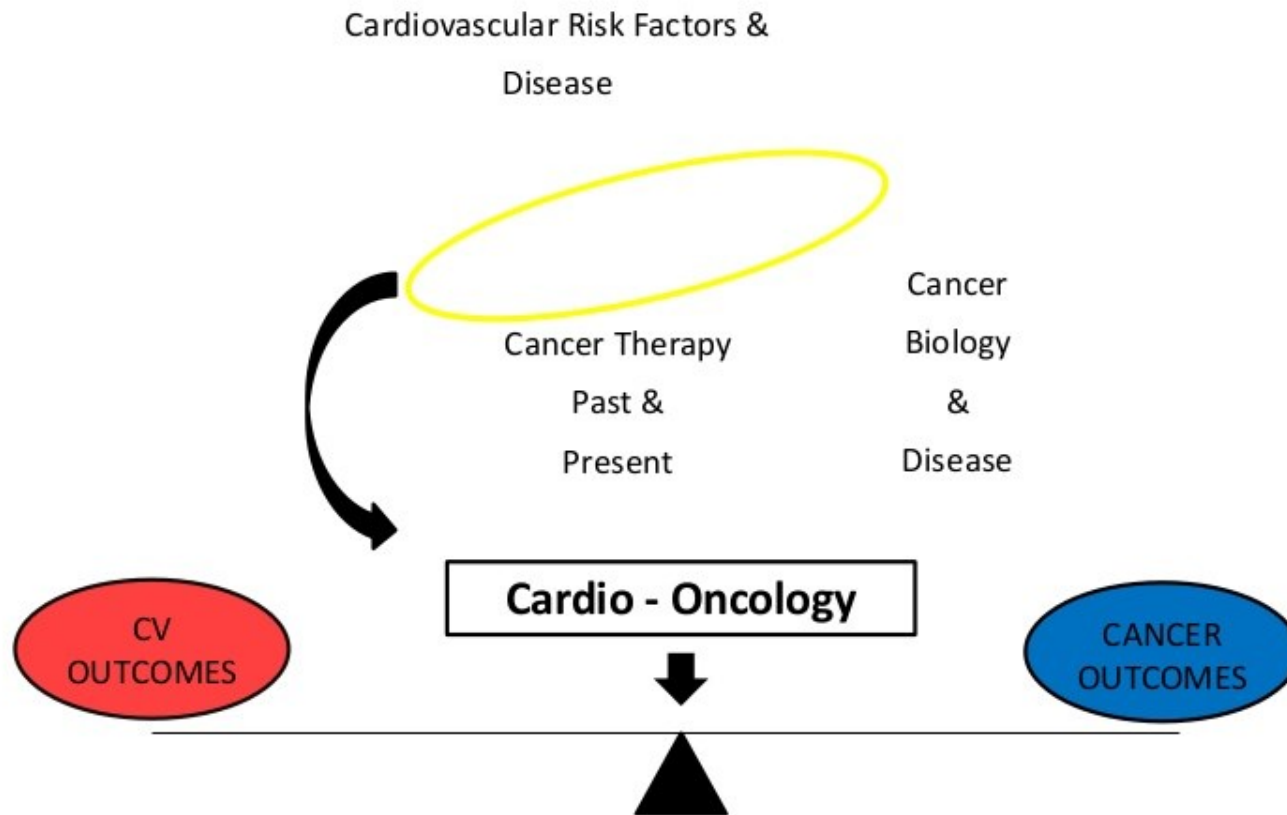
Why Cardio-Oncology?



Driver, et al. *BMJ*, 2008

- I. Survival gains in cancer and CV disease in recent decades
- II. Cancer and CV disease pose competing risks:
 - i. Cancer survivors remain at risk for CV disease
 - ii. CV disease survivors remain at risk for malignancy
- III. Cancer therapies can increase CV risk
 - I. Toxicities of conventional cancer treatments remain
 - II. New 'targeted' therapies are being developed rapidly, many of which have recognized or unrecognized cardiovascular toxicities

The Goal of Cardio-Oncology





Volume 37, Issue 36
21 September 2016

Article Contents

Table of Contents

Abbreviations and acronyms

Preamble

1. Introduction

2. Cardiovascular complications

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) FREE

[Jose Luis Zamorano](#) ✉, [Patrizio Lancellotti](#) ✉, [Daniel Rodriguez Muñoz](#), [Victor Aboyans](#), [Riccardo Asteggiano](#), [Maurizio Galderisi](#), [Gilbert Habib](#), [Daniel J Lenihan](#), [Gregory Y H Lip](#), [Alexander R Lyon](#),... [Show more](#)

European Heart Journal, Volume 37, Issue 36, 21 September 2016, Pages 2768–2801,
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>

Published: 24 August 2016

A correction has been published:

[European Heart Journal, Volume 39, Issue 10, 7 March 2018, Pages 839.](#)

Discover
the Year in
Cardiology
2018

Read key articles on
arrhythmias, valvular
heart disease, acute
coronary syndromes,
and more.



View Metrics

A kardiotoxicitás kiindulási faktorai

Jelenleg is meglévő miokardiális megbetegedés	Demográfiai és egyéb CV rizikófaktorok
<ul style="list-style-type: none">▪ Szívelégtelenség (↓ vagy megtartott EF)▪ Aszimptómás BK diszfunkció (EF < 50% vagy magas BNP szint)▪ Koszorúérbetegség (AMI, angina, PCI vagy CABG, miokard. iszkémia)▪ Kp. fokú billentyűhiba, balkamra hipertrophiával, vagy –diszfunkció▪ Hipertenzív szívbetegség balkamra hipertrófiával▪ Hipertrofiás kardiomiopatia▪ Dilatatív kardiomiopatia▪ Restriktív kardiomiopatia▪ Szarkoidózis szívizom érintettséggel▪ Szívritmus zavarok (PF, kamrai.)	<ul style="list-style-type: none">▪ Életkor▪ Családban előforduló CV (<50év)▪ Szisztémás hipertonia▪ Diabetes mellitusz▪ Hypercholesterinaemia

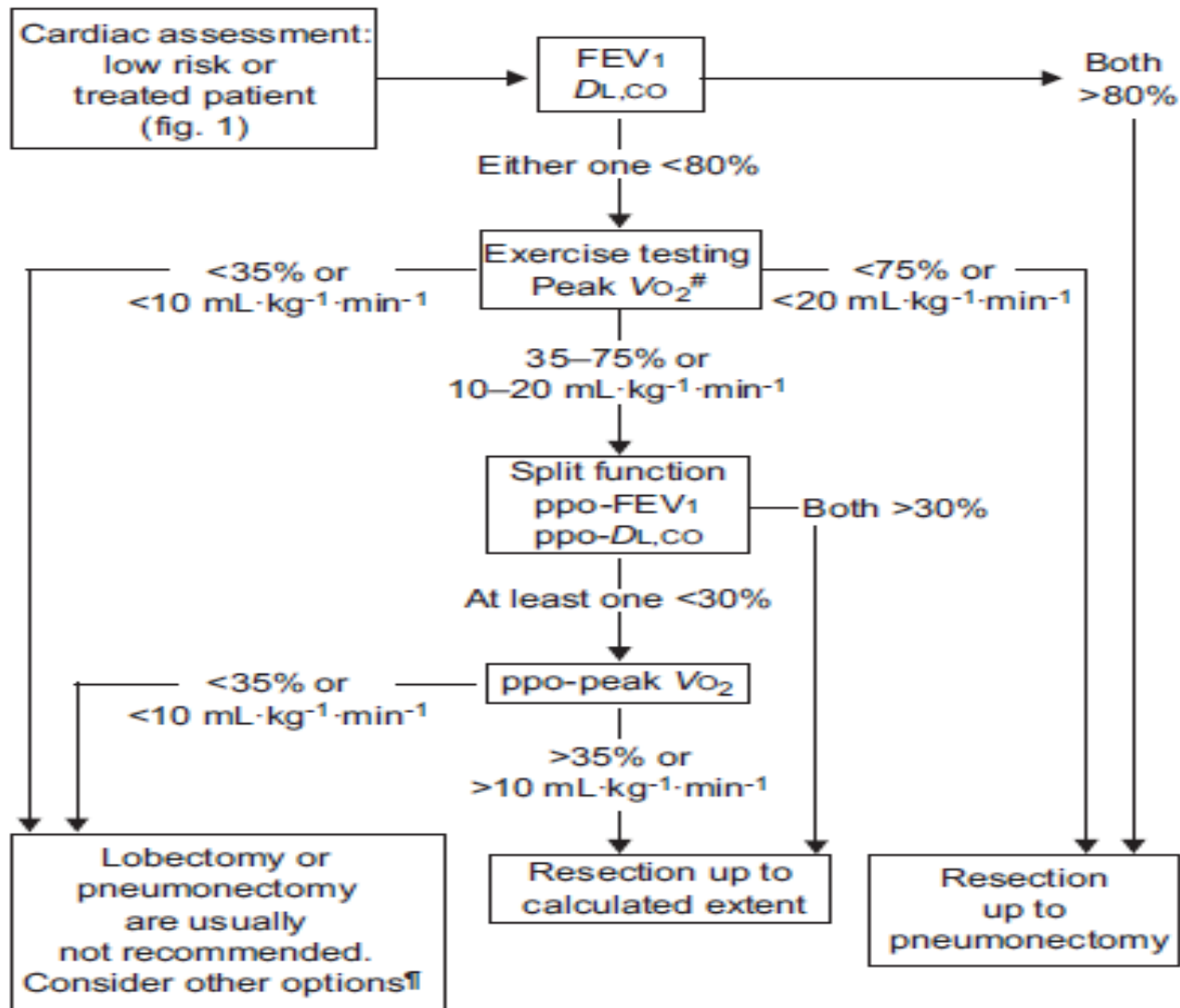
Tüdőrák korai stádium

- Ia → IIIa stádiumokban műtét javasolt, mérlegelendő

Prae-peri és posztoperatív pulmonalis komplikációk rizikó faktorai

- Obezitás
- COPD
- Elhúzódó operáció
- Dohányzás
- Romló tüdőfunkció
- Gyenge fizikai teljesítőkéesség

A praeoperatív rizikóbecslés megítélésére az Európai Tüdőgyógyász Társaság és az Európai Mellkassebész Társaság közös állásfoglalása



Lokálisan kiterjedt tüdőrák ellátása

- IIIa-IIIb non wet

Kemoterápia és irradiáció (konkomittáló, szekvenciális)

Irradiáció okozta kardiovaszkuláris toxicitás:

-hosszútávú sugár okozta szívbetegségek:
billentyűbetegség, perikardiális betegség,
myocardiális betegség, coronária betegség

Endothel dysfunkció, angiogenezis gátlás, reaktív oxygen gyökök képződése, energia depleció

Kemoterápiás kombinációk NSCLC-ben

- **Elsővonal**

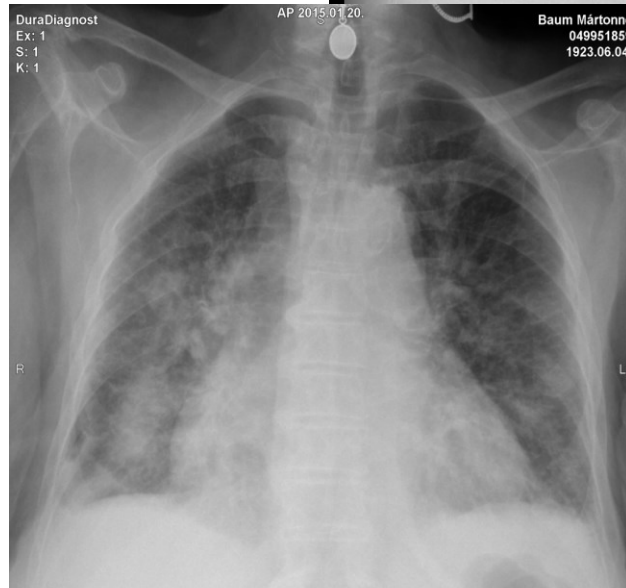
- **Cisplatin-gemcitabin**
- Cisplatin-**paclitaxel**
- Cisplatin-**docetaxel**
- Cisplatin-vinorelbin
- Cisplatin-pemetrexed
- **Kemoterápia+angiogenezis gátló (bevacizumab)**

- **Másodvonal**

- **Docetaxel**
- **Docetaxel+Nintedanib**
- Pemetrexed

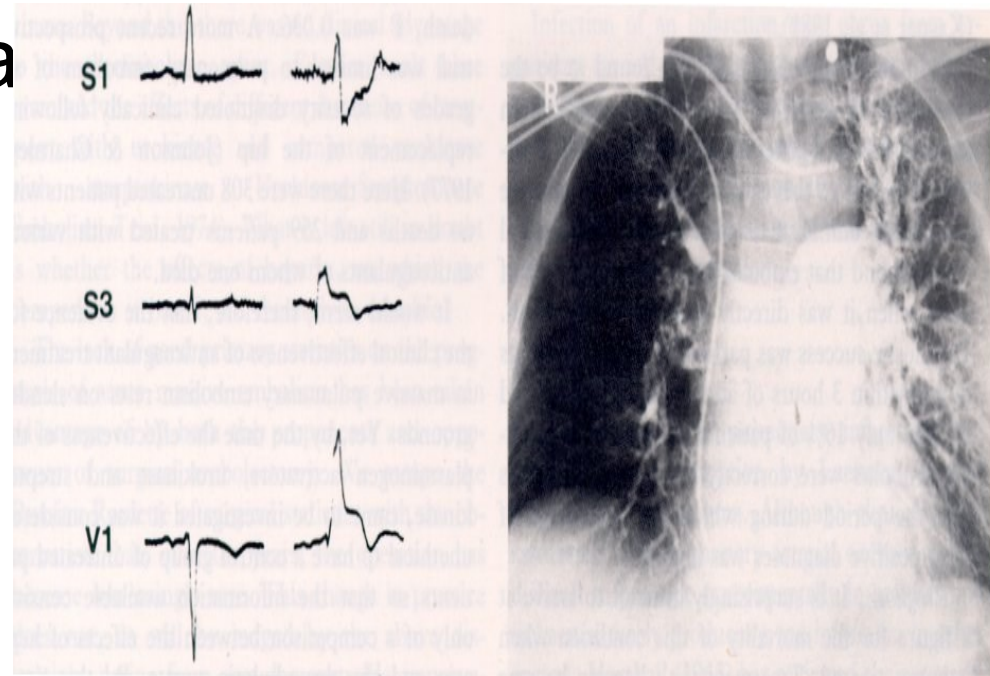
Kemoterápia okozta kardiotoxicitás

- Cisplatin és cyclophosphamid:
 - pericarditis, myocarditis,
pericardiális folyadék,
 - esetek 25%-ban irreversibilis
szívelégtelenség
>1,55mg/m²/nap,
 - 25%-ban bal kamra
elégtelenség



Angiogenezis gátló bevacizumab kardiovaszkuláris hatásai

- 1%-ban LV diszfunkció, CHF
- 20-25%-ban arteriás hypertonia kialakulása
- ↑ artériás-vénás thromboembolia
- ↑ cardiomyopathia



Molekuláris célzott terápia

- EGFR tirozin kináz gátlók
 - erlotinib (Tarceva)
 - gefinitib (Iressa)
 - Afatinib (Giotrif)
 - Osimertinib (Tagrisso)
- Angiogenesis gátló
 - bevacizumab (Avastin)
 - Nintedanib (Vargatef)
- Alk-EML4 fúziós gén gátló
 - Crizotinib (Xalkori)
 - Ceritinib
 - Alectinib (Alecensa)

EGFR-TKI-k: Kardiális mellékhatások, különleges figyelmeztetések

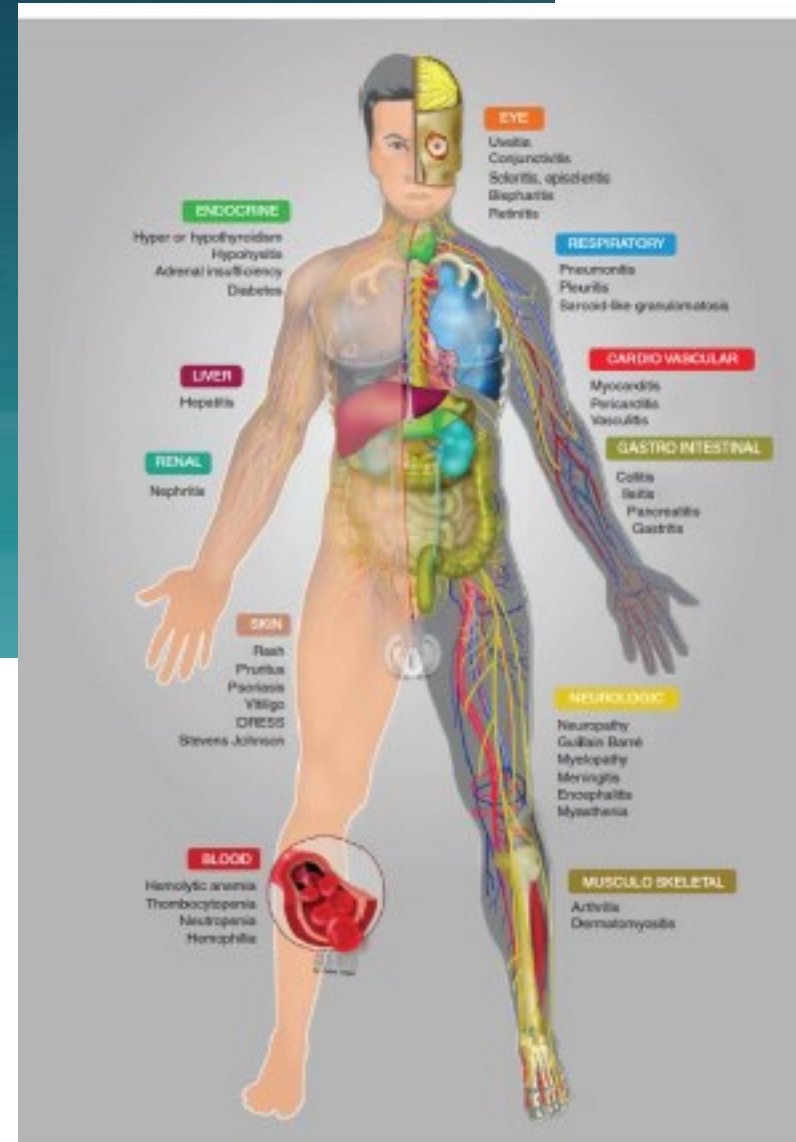
Első generációs EGFR-TKI: Gefitinib ¹ Erlotinib ²	Második generációs EGFR-TKI: Afatinib ³	Harmadik generációs EGFR-TKI: Ozimertinib ⁴
Nem szerepel a figyelmeztetések között!	<p>HER2 gátlással kapcsolatosan balkamra diszfunkció</p> <p>Kardiális kockázati tényező esetén, a LVEF-t érintő állapotokban, ha a kezelés alatt a betegnél jelentős szívtünetek jelentkeznek mérlegelni kell a LVEF vizsgálatát is magában foglaló kardiális monitorozást.</p> <p>Normálérték alsó határa alatti ejekciós frakció esetén mérlegelni kell kardiológiai konzílium elrendelését, a kezelés megszakítását vagy leállítását.</p> <p>A gyógyszerkészítményt nem tanulmányozták kóros balkamrai ejekciós frakciójú (LVEF), vagy jelentős szívbetegségben szenvedő betegeknél.</p>	<p>1. QTc-távolság-megnyúlás - Ozimertinib adását fel kell függeszteni: 500 msec-nál nagyobb QTc-távolság legalább 2, külön EKG-n - a kezelés csökkentett adaggal (40 mg) újra elkezdhető: a kiindulási QTc nagyobb, mint 481 msec, vagy azzal egyenlő, - Ozimertinib adását végleg be kell fejezni: a QTc-távolság megnyúlása súlyos arrhythmia okozta panaszokkal/tünetekkel</p> <p>Ha lehetséges, az ozimertinib alkalmazását kerülni kell: - kongenitális hosszú QT-szindrómás betegeknél</p> <p>Azoknál a betegeknél, akiknek pangásos szívelégtelenségük, elektrolitzavaruk van, vagy akik olyan gyógyszereket szednek, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-távolságot, megfontolandó a rendszeres időközönként EKG-val és elektrolitvizsgálatokkal végzett monitorozás.</p> <p>2. A szív kontraktilitásának változásai A kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt mérlegelni kell az LVEF-t is értékelő cardialis monitorozás végzését azoknál a betegeknél, akiknél cardialis kockázati tényezők állnak fenn, és akiknek az LVEF-t befolyásolható betegségük van és akiknél releváns cardialis panaszok/tünetek jelentkeznek a kezelés alatt.</p>

Immunonkológiai terápia

- Immuncheck point gátlók
 - PD-1 és PDL-1 gátlók
 - Nivolumab: Opdivo
 - 2. és 3. vonal
 - Pembrolizumab: Keytruda
 - 1. 2. 3.vonal

Immune-related Rare Toxicities

- Neurological Toxicity
- **Cardiac Toxicity**
- Rheumatological Toxicity
- Renal Toxicity
- Ocular Toxicity
- Haematological Toxicity
- Allograft Rejection



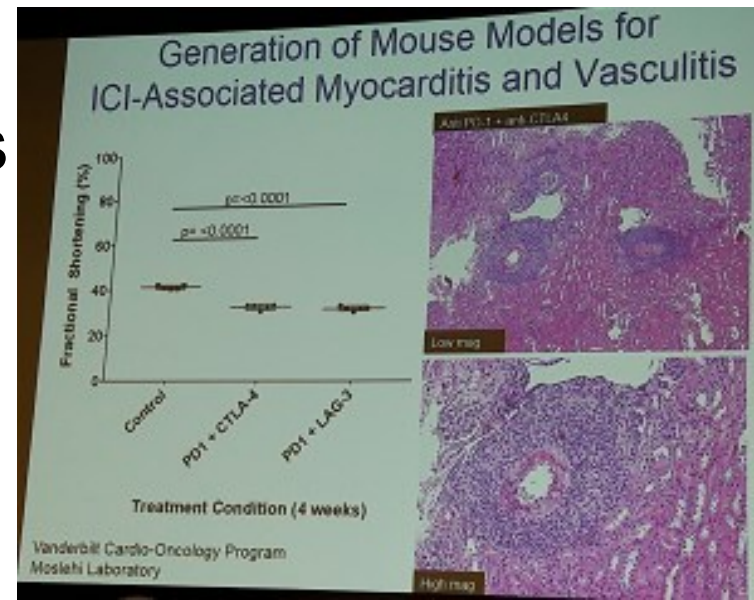
DRESS = drug rash with eosinophilia and systemic symptoms.

Immunonkológiai terápiák, kardiális komplikációk

- Myocarditis, ritka de klinikailag szignifikáns mellékhatása az IO terápiának.

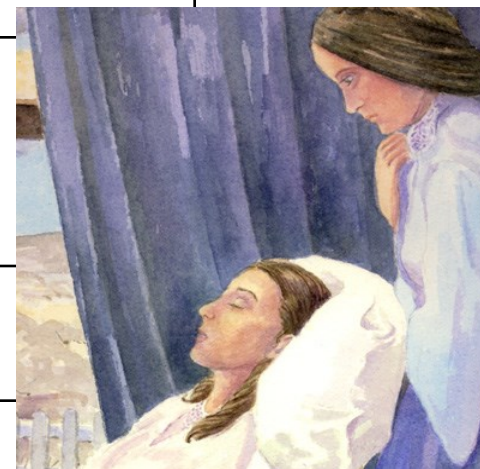
Megjelenési formái:

- myositis, rhabdomyolysis
- korai, progresszív, refrakter elektrokardiológiai instabilitás
- Arrhythmia, vasculitis



Tüdőrákban előforduló leggyakoribb tünetek

Tünetek	Előfordulás (%)
Köhögés	45 - 75 %
Dyspnoe	37 - 58 %
Haemoptoe	27 – 57 %
Fogyás	8 – 68 %
Mellkasi fájdalom	27 – 49 %
Rekedtség	2 – 18 %



Supportive and Palliative Care in Cancer - Multiple and Increasing Roles -

20
17

SYMPTOM / SIDE EFFECT CONTROL

QL PRESERVATION / IMPROVEMENT

END-OF-LIFE CARE

AFFECT SURVIVAL AND THE QUALITY OF THAT SURVIVAL

PERMIT THE USE OF MOST EFFECTIVE ANTICANCER AGENTS

IMPROVE ASSESSMENT OF BENEFIT FROM TREATMENT

BETTER DESIGN OF CLINICAL TRIALS

ENHANCE QUALITY AND ECONOMIC OUTCOMES

Richard J Gralla, MD FACP
Albert Einstein College of
Medicine,
Bronx, New York USA

Összefoglalás

- A tüdőrák kezelésének megválasztásában a legtöbb esetben a teljes túlélés és/vagy tumorválasz az elsődleges cél (végpont).
- Az esetek kis számában elsődleges a tünetek megszüntetése és az életminőség javítása, jóllehet, hogy azonos hatékonyságú kezeléseknél jelentősen eltérő hatásuk van az életminőségre.
- A megfelelő individuális terápiás döntés meghozatalához fontos a daganat illetve az onkológiai kezelés okozta tünetek, panaszok értékelése, monitorozása.

Köszönöm a figyelmet!



Klimt: Medizin