

# Kardiotoxicita cytostatickej liečby- aktuálny pohľad na problematiku

MUDr. Katarína Balážová, PhD.

Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s.

II. klinika kardiológie a angiológie SZU, Oddelenie kardiológie

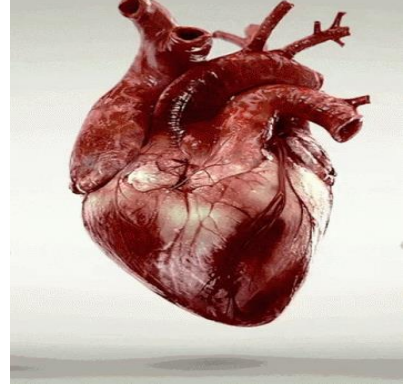
XIII. Stredoslovenský kardiologický deň, 24.10.2023, Hotel Kaskady, Sliač – Sielnica

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

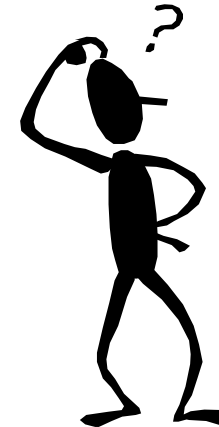
Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Novartis,Zentiva, Servier, Sanofi,Amgen
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

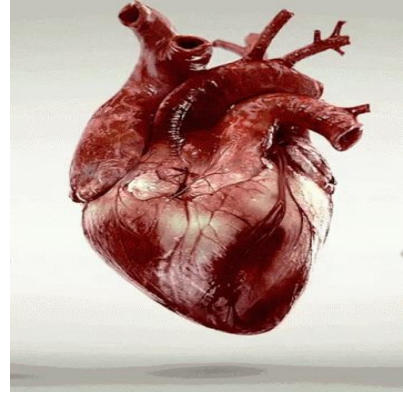
Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)



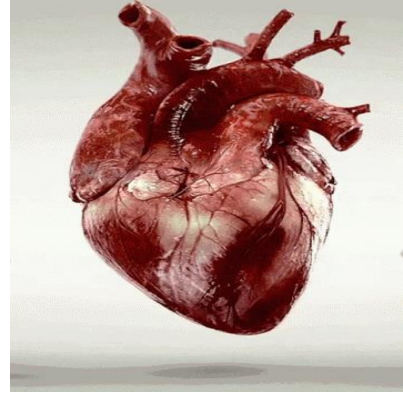
## Prečo sa problémom zaoberať ?

- ✓ ↑ výskyt onkologických ochorení
- ✓ ↑ počet chemoterapeutík
- ✓ ↑ počet prežívajúcich exponovaných pacientov



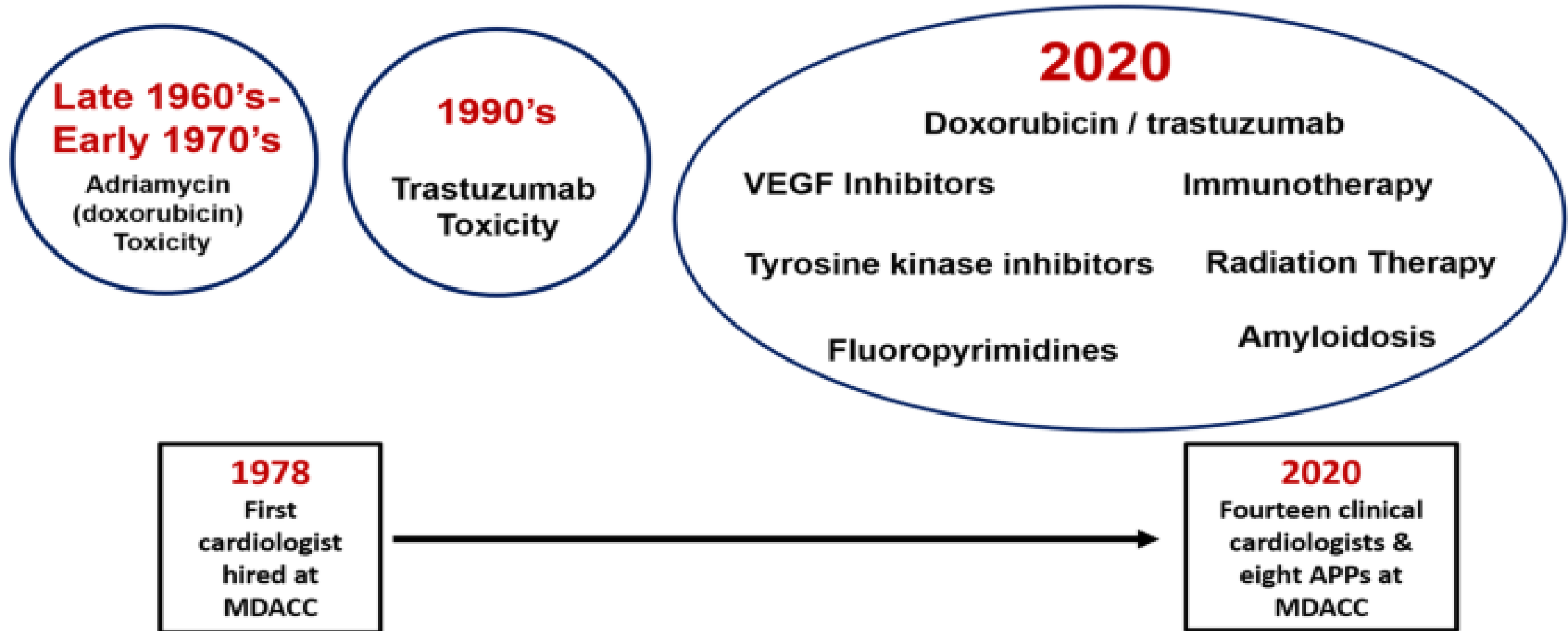


Najmä u týchto pacientov sa dostáva do popredia význam  
**bezpečnosti protinádorovej liečby.** Kľúčovou najmä  
z hľadiska dlhodobej prognózy sa stáva kardiovaskulárna  
bezpečnosť

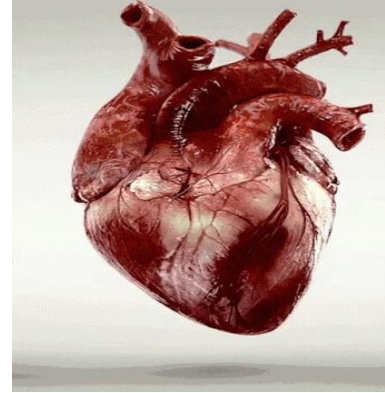


V súčasnosti sa dôraz kladie na možnosti  
**včasnej diagnostiky kardiotoxicity tejto liečby**

# Evolution of Needs for Cardio-Oncology

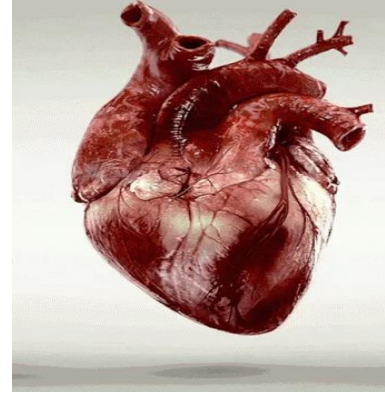


# Kardiovaskulárne komplikácie onkologickej liečby delíme na 9 skupín:



1. Myokardiálna dysfunkciu a srdcové zlyhanie ( HF)
2. Koronárna choroba srdca ( CAD)
3. Chlopňové chyby
4. Arytmie, najmä pri liekoch , ktoré predlžujú QT interval
5. Arteriálna hypertenzia
6. Tromboembolická choroba
7. Periférne arteriálne ochorenie a cievna mozgová príhoda
8. Pľúcna hypertenzia
9. Perikardiálne komplikácie

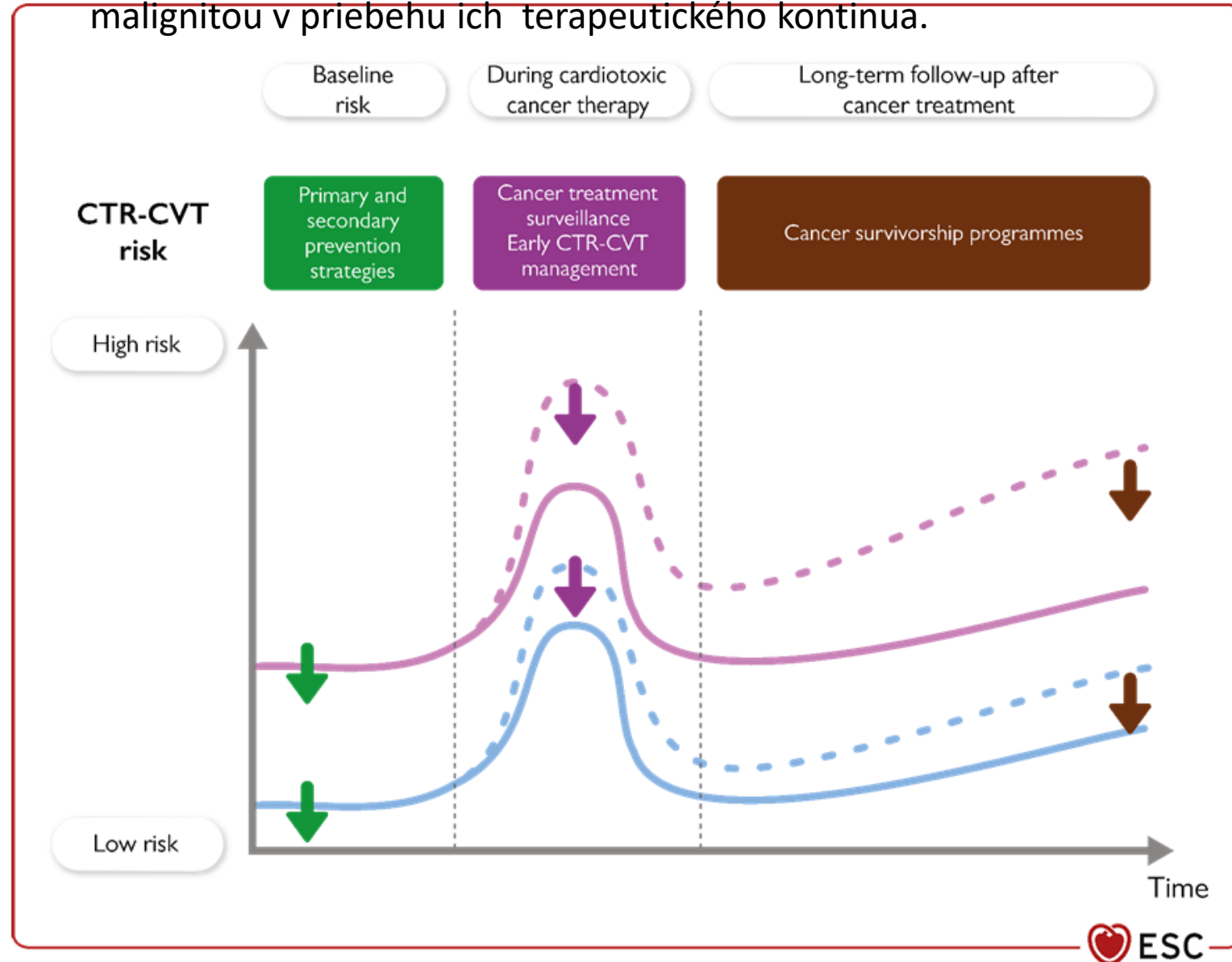
# Osobité cieľové skupiny pacientov

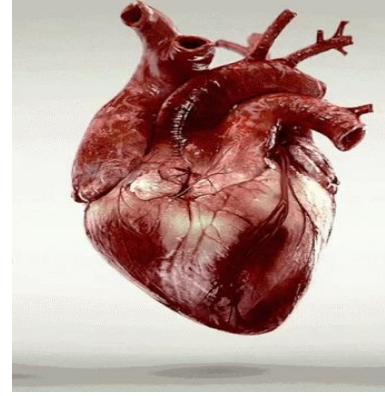


- tehotné ženy
- pacienti vyžadujúci krátkodobú alebo dlhodobú antikoagulačnú liečbu
- onkologickí pacienti s akútnym koronárnym syndrómom
- Takotsubo kardiomyopatia počas onkologickej liečby

# Dynamics of cardiovascular toxicity risk of patients with cancer over their therapy continuum

*Animation available online on the European Heart Journal website and in the ESC pocket Guidelines App*



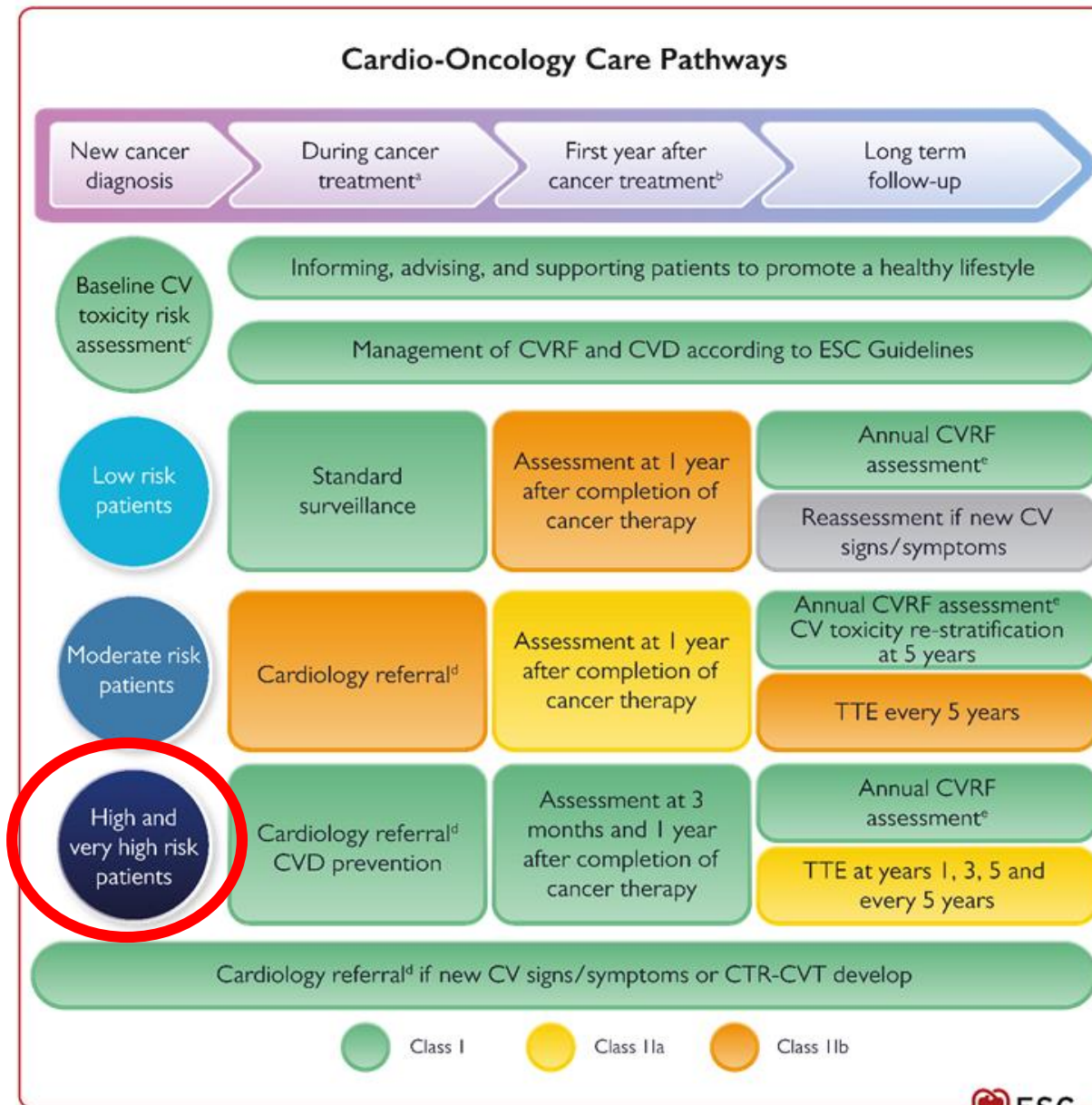


U každého onkologického pacienta je nutná , pred zahájením onkologickej liečby, stratifikácia rizika, aby bolo možné identifikovať pacientov s vysokým rizikom, ktorí majú byť odoslaní ku kardiológovi k ďalšiemu vyšetreniu

**. „Toto predbežné zhodnotenie kardiológom musí byť urobené bezodkladne, aby se minimalizovalo zdržanie začiatku onkologickej liečby.“**

predsedníčka pracovnej skupiny guidelines Dr. Teresa Lopez-Fernandezová z Univerzitetnej nemocnice La Paz v Madridu v Španielsku.

# Cardio-oncology care pathways



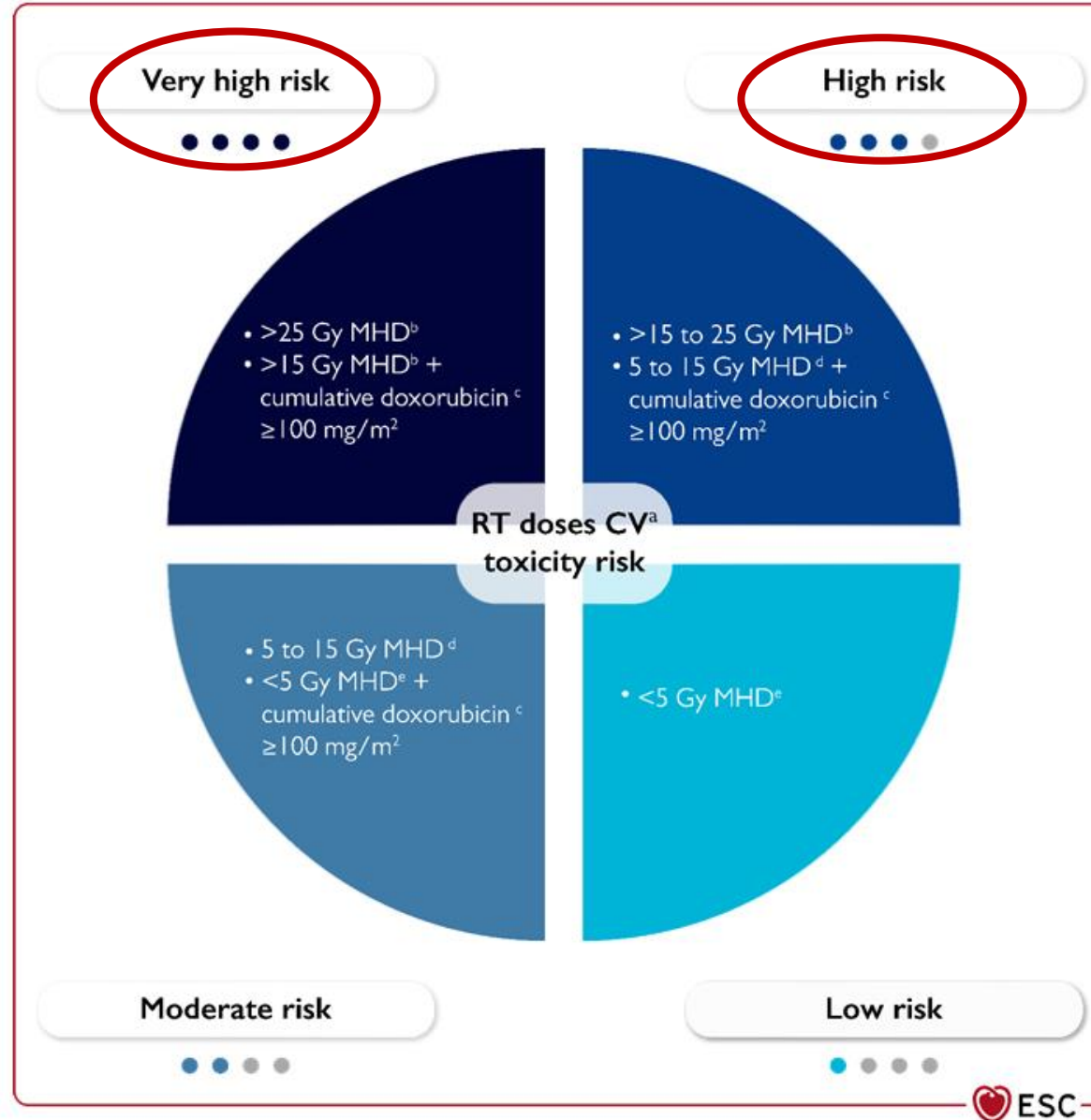
# Baseline screening recommendations for patients with cancer treated with potentially cardiotoxic drugs

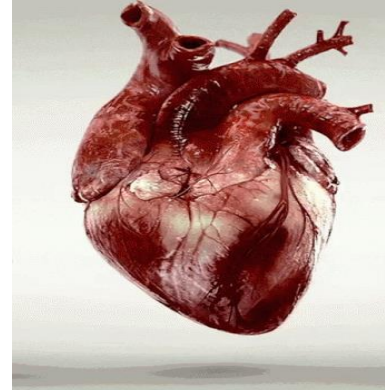
Baseline clinical CV assessment, physical exam and ECG are recommended in all cancer patients scheduled for cardiotoxic therapies <sup>a</sup>

	Patient risk level	TTE <sup>b</sup>	NP	cTn
Anthracyclines	Very high risk	Class I	Class I	Class I
HER2-targeted therapies <sup>c</sup>	Very high risk	Class I	Class IIa	Class IIb
Fluoropyrimidines	Other conditions	Class I		
VEGFi	Very high risk	Class I	Class IIa	
Second- and third-generation BCR-ABLTKI <sup>d</sup>	Other conditions	Class IIa		
BTK inhibitors	Very high risk	Class I		
PI <sup>e</sup>	Very high risk	Class I	Class I	
RAF and MEK inhibitors	Moderate risk	Class I	Class IIa	
ICI	Very high risk	Class I	Class I	Class I
Osimertinib	Other conditions	Class I		
CAR-T and TIL	Other conditions	Class I	Class I	Class I
RT to a volume including the heart	Other conditions	Class IIa		
HSCT	Other conditions	Class I	Class IIa	

Very high risk  
  Moderate risk  
  Low risk  
  Other conditions  
  Class I  
  Class IIa  
  Class IIb

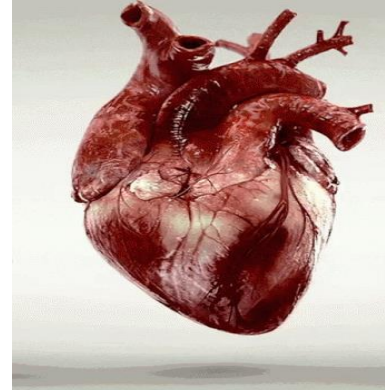
# Radiotherapy mean heart dose and associated cardiovascular toxicity risk



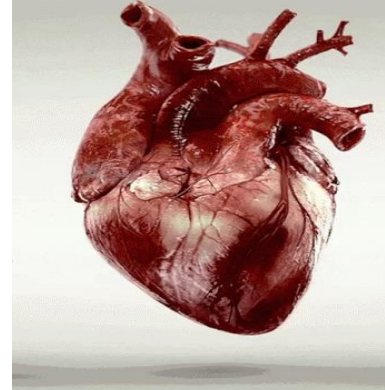


Z **alkylačných látok melfalán**, ktorý sa podáva pred transplantáciou, môže byť spojený s arytmiami (**často fibrilácia predsiení**).

**Cyklofosamid**, ktorý sa podáva v rámci mobilizačných režimov, môže byť kardiotoxický pri jednorazovej dávke  $> 1,5 \text{ g/m}^2$ .  
Často vyvoláva **arytmie alebo SZ**



**Inhibítory proteazómu.** Myocyty majú vysoký stupeň proteazómovej aktivity a dysfunkcia proteazómu je dôležitá v patogenéze KVO. **Karfilzomib** má vyšší kardiotoxický účinok ako **bortezomib**. Viacej ako **7 % pacientov s mnohopočetným myelómom (MM)** má KV komplikácie

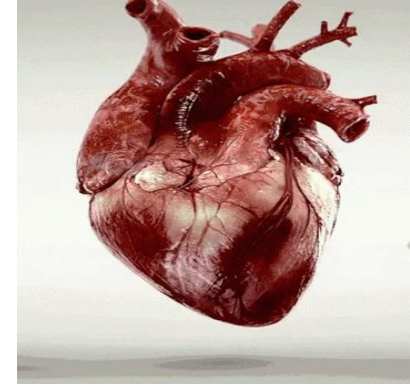


**Kortikoidy môžu viesť k akcelerácii KV rizikových faktorov alebo k niekoľkonásobnému zvýšeniu rizika venózneho tromboembolizmu -VTE**

# Incidencia kardiotoxicity pri rôznej chemoterapii

.Chemoterapia	.Incidencia ( %)	.Chemoterapia	.Incidencia (%)
.Antracyklíny ( závislosť od dávky )	.	.Monoklonálne protilátky	
.Doxorubicin (adriamycin)	.	.Trastuzumab	<b>.1.7-20.1</b>
.400mg/m <sup>2</sup>	.	.Bevacizumab	.1.6-4
.550mg/m <sup>2</sup>	.3-5	.Pertuzumab	.0.7-1.2
.700mg/m <sup>2</sup>	<b>.1-26</b> <b>.18-48</b>		
.Idarubicin (> 90mg/m <sup>2</sup> )	.5-18	.Malé molekuly tyrozínkinázových inhibítorov	.
.Epirubicin (> 900mg/m <sup>2</sup> )	.0.9-11.4	.Sunitinib	.2.7-19
		.pazopanib	.7-11
.Mitoxanton > 120mg/m <sup>2</sup>	.2.6	.Sorafenib	.4-8
		.dasatinib	.2-4
.Lipozomálne antracyklíny (> 900mg/m <sup>2</sup> )	.2	.Imatinib mesylát	.0.2-2.7
		.lapatinib	.0.2-1.5
.Alkylačné látky	.	.nilotinib	.1
.cyklofosfamid	.7-28	.Proteázomové inhibítory	.
.Ifosfamid	.	.carfilzomib	.11-25
.< 10g/m <sup>2</sup>	.0.5		
.12.5-16g/m <sup>2</sup>	.17		
.Antimetabolity	.	.bortezomib	.2-5
	.		

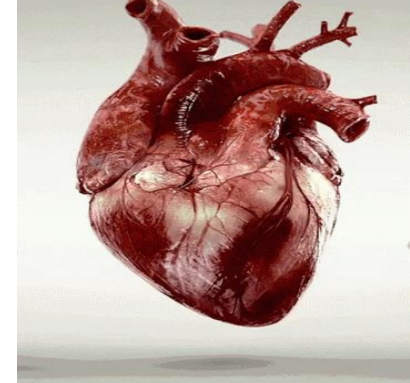
Podľa rizikovosti jednotlivých cytostatík z hľadiska kardiotoxicity môžeme ich rozdeliť do skupín:



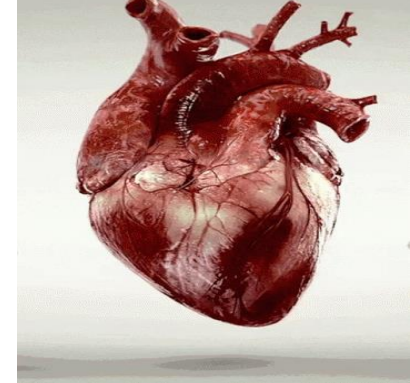
- **s vysokým rizikom** – rizikové skóre 4:- antracyklíny, cysklofosfamid, ifosfamid, clofarabin, herceptin
- **stredným rizikom** – rizikové skóre 2 – docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafinib
- **nízkym rizikom** – rizikové skóre 1- bevacizumab, dasatinib, imatinib, lapatinib
- **raritný výskyt** – rizikové skóre 0 – napr. etoposid, rituximab, talidomid

## Rizikové skóre zo strany pacienta

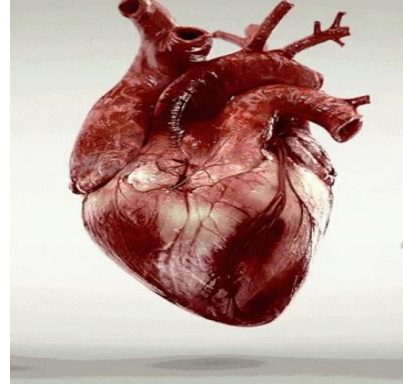
- kardiomyopatia alebo srdcové zlyhanie
- koronárna choroba srdca alebo periférne artériové ochorenie
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- predošlé alebo súčasné podávanie antracyklínov
- predošlá alebo súčasná rádioterapia
- vek <18 rokov alebo >65 rokov
- ženské pohlavie



Pacientov môžeme rozdeliť do 5 skupín

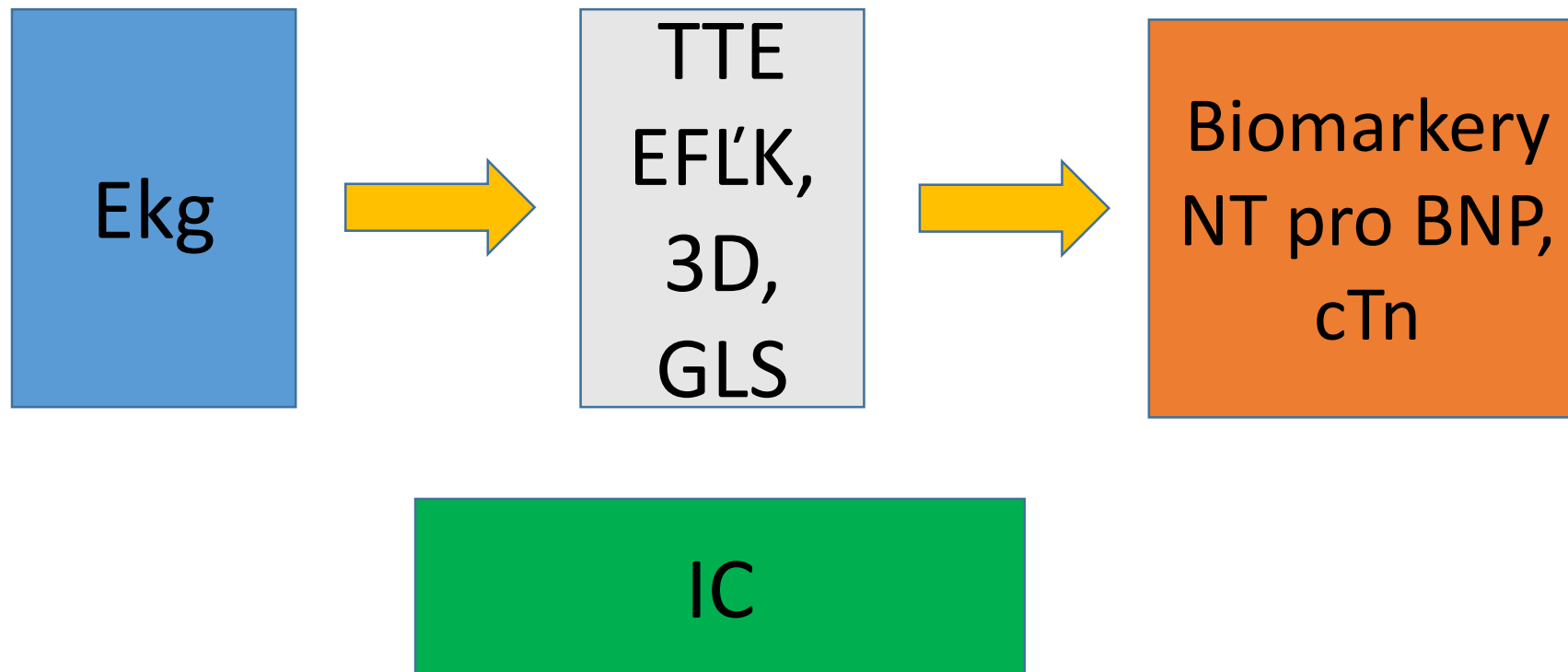


- **veľmi vysoké riziko** kardiotoxicity >6
- **vysoké riziko** kardiotoxicity 5-6
- **stredné riziko** kardiotoxicity 3-4
- **nízke riziko** kardiotoxicity 1-2
- **veľmi nízke riziko** kardiotoxicity 0

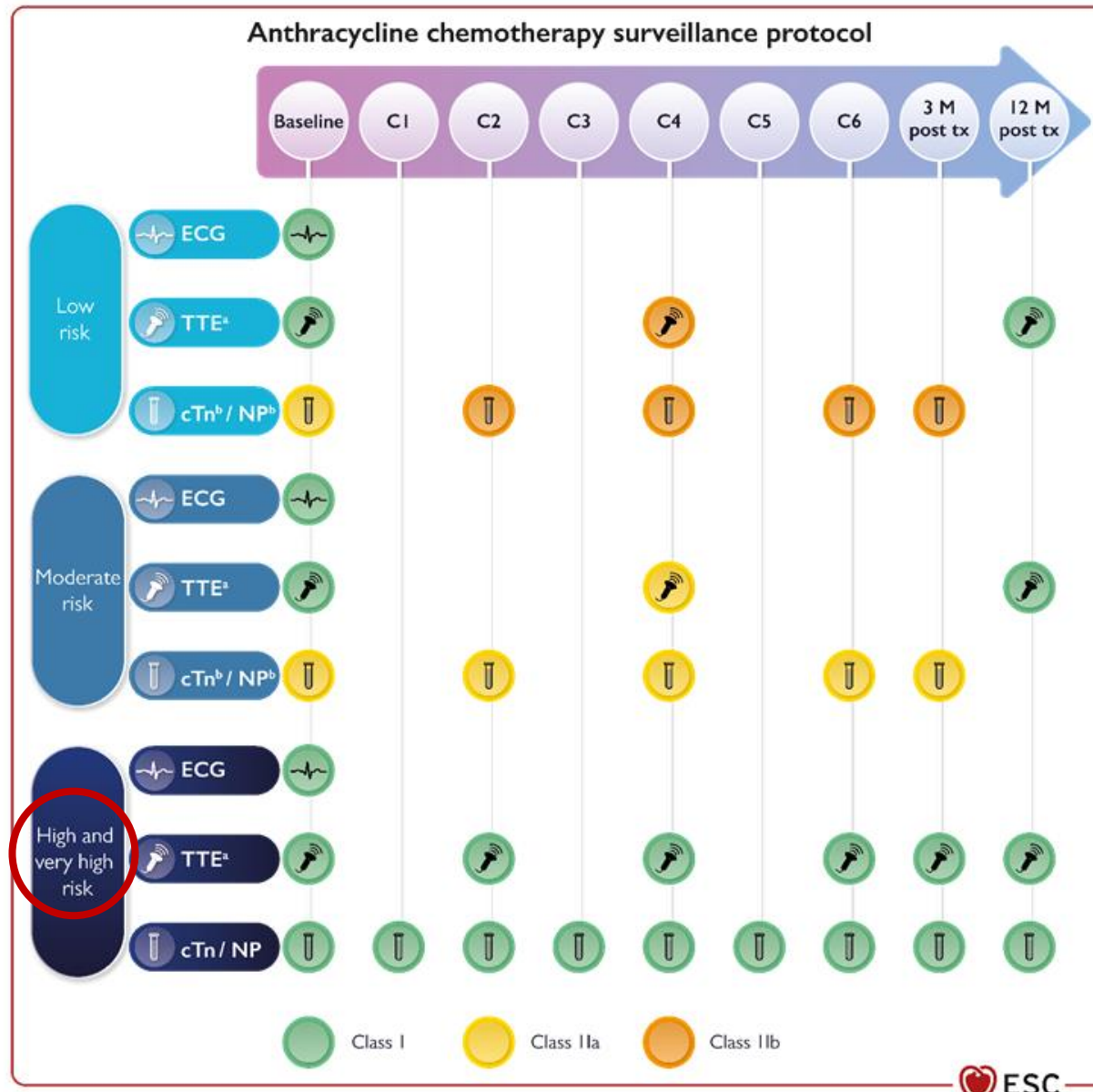


U týchto pacientov je nutná veľmi striktná kontrola rizikových faktorov a profylaktické podávanie kardioprotektívnej liečby.

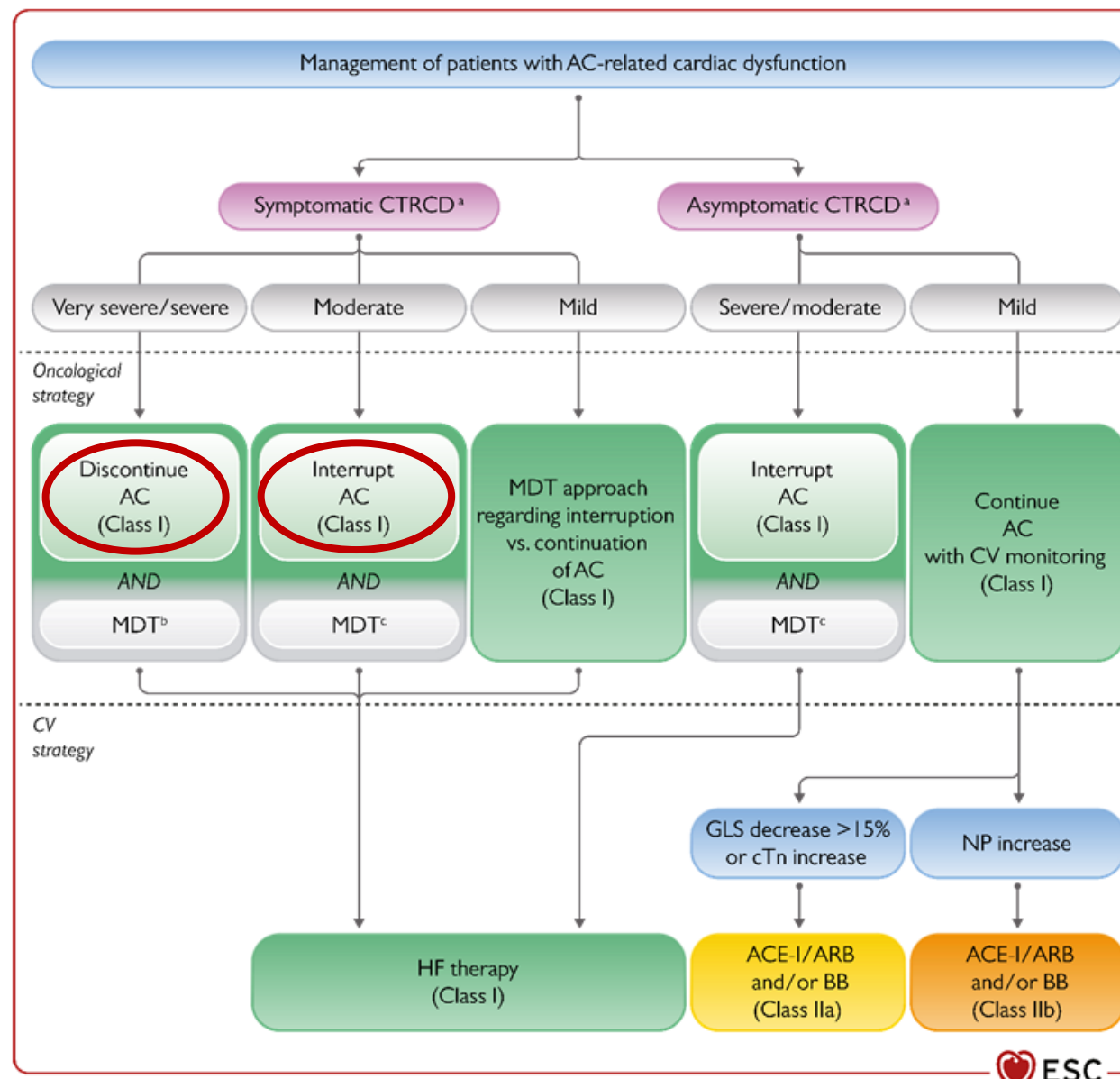
# Čo máme sledovať

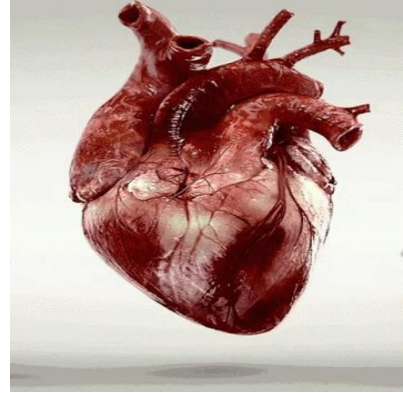


# Cardiovascular toxicity monitoring in patients receiving anthracycline chemotherapy

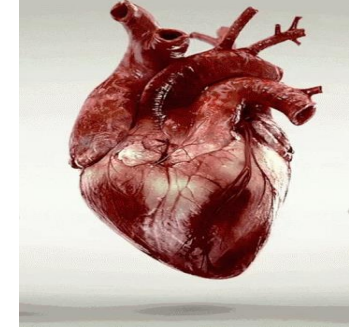


# Management of anthracycline chemotherapy-related cardiac dysfunction

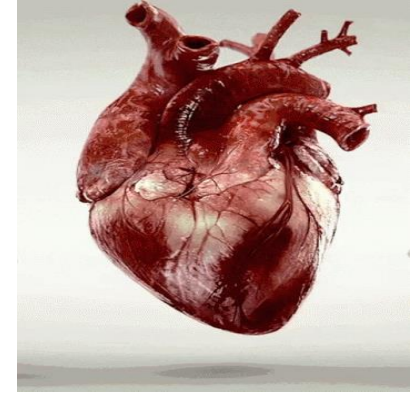




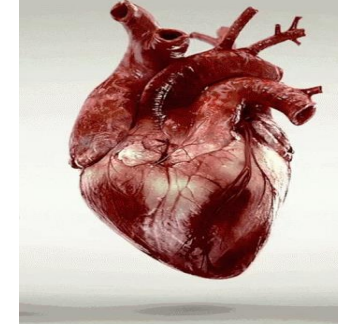
- 45 ročná pacientka
- RA: matka ako 40 ročná IM
- fajčiarka do 10/denne od 10/2020 nefajčí
- SA: slobodná , 3 deti, pracuje ako upratovačka
- Výška 159cm, hmotnosť 55kg
- OA: 1/2019 operácia chrbtice
- 6/2019 Ca mammae l.sin. – histologicky duktálny stredne až nízko diferencovaný adenokarcinóm
- 7/2020 sutúra perforovaného ulcusu bulbu duodena- omentoplastica, purulentná peritonitída



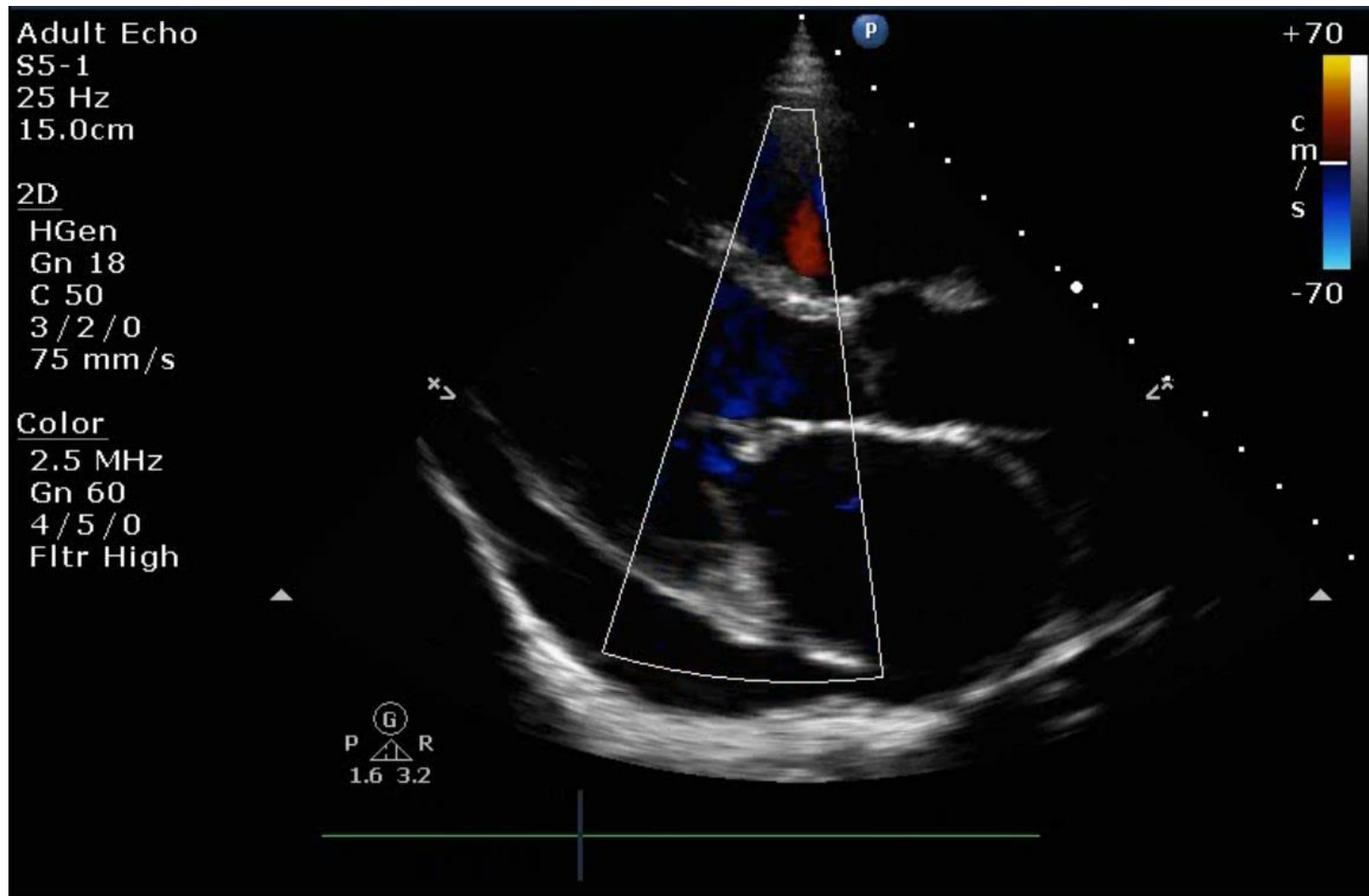
- od 7/2019 goserelin, tamofixen, denosumab - kontrola 9/2019 s progresiou - mts hepar
- Od 11/2019 doxorubicin-doxorubicíniumcitrátu v lipozómoch zodpovedajúci 50 mg doxorubicíniumhydrochloridu (HCl) a cyklofosfamid- stav po 15 cykloch s regresiou
- v jednom cykle podávané 90mg lipozomálneho doxorubicínu celkovo 1350mg, čo je  $894\text{mg}/\text{m}^2 / 1,51\text{m}^2 /$
- Od 11/2020 letrozol sólo

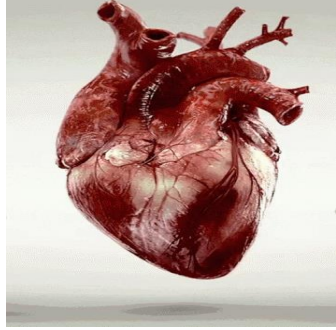


- 4/2020 CT mts hepar v regresii, v skelete s miernou progresiou
- 11/2020 recidivujúci respiračný infekť preliečená ATB opakovane
- pred zahájením CHT echokg vyš.- fyziolog. nález
- 10/2020 bolo kontrolné echokg – ĽK EDD 43mm, EF ĽK 56%, bez asynergie, ľahká mitr. reg. , sPAP v norme
- 11/2020 hospitalizovaná na internom oddelení v spáde pre dýchavicu následne preložená na kardiolog. oddelenie SÚSCCH
- NT-proBNP 2347pg/ml



- 11/2020 echokg ĽK  
 EDD 50mm, EF ĽK 36-43%, závažná mitr. reg., VC 7mm, PISA MR vl. 50ml, reštriktívny typ plnenia ĽK, dilatovaná ĽP 42mm, stredne významná trik. reg. PK nedilat. 27mm, TAPSE znížené 16mm, s PAP 46mmHg, perikardiálna effúzia skoro cirkulárne, okolo laterálnej steny ĽK a PK 9mm, okolo PP 7mm, naznačený útlak voľnej steny PP

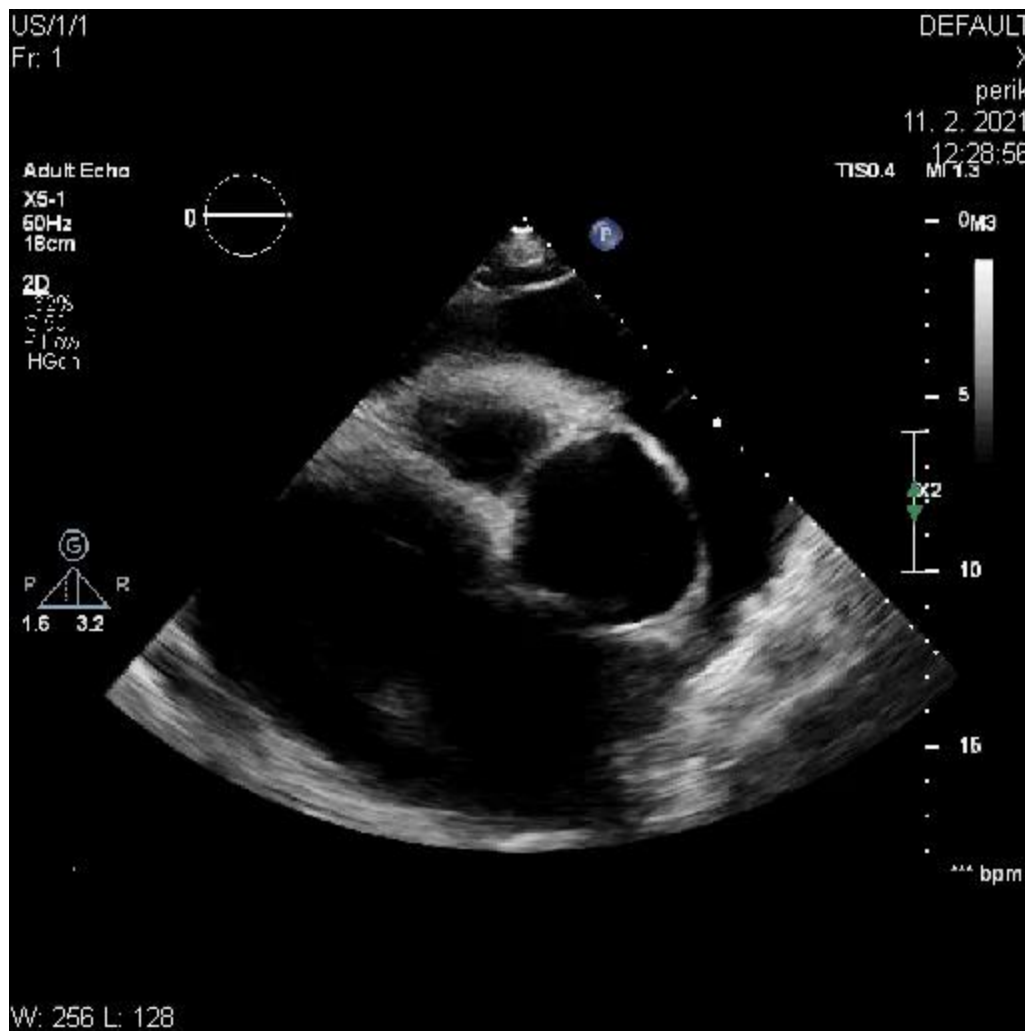


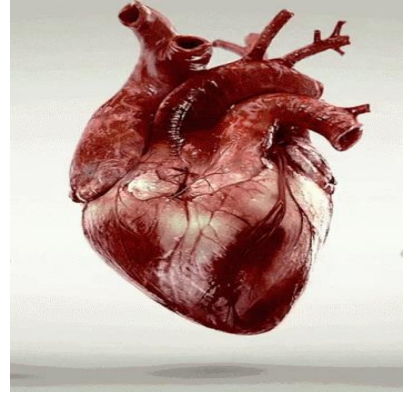


- Zahajujeme liečbu srdcového zlyhávania , ktorá je limitovaná sklonom k hypotenzii
- ( ramipril 1,25mg 1x denne , ivabradin 7,5mg 2xdenne , eplerenon 50mg denne , furosemid 20mg denne + atorvastatin 20mg denne )
- CT koronarografia 11/2020 -okraj. AS zmeny RIA, RD1,RCX,RCA
- včasná rehospitalizácia o mesiac 12/2020 pre kardiálnu dekomp.
- NT- proBNP – 5737,0 pg/ml, troponín – Tnlhs 2836,8ng/l
- echokg ĽK EDD 52mm, difúzna hypokinéza , EF ĽK 35%, mitr. reg. závažná , závažná trik. reg. VCI dilat. 27mm, veľký perikardiálny výpotok inferiórne 20mm, posteriórne 24mm, anterolaterálne 15-16mm, nad prednou stenou PK 8mm, okolo laterálnej steny PK 28-30mm, okolo lat. steny PP 24mm, za PP 11mm, čiastočný útlak PK
- potencujeme liečbu kľúčkovými diuretikami i.v., následne regresia výpotku



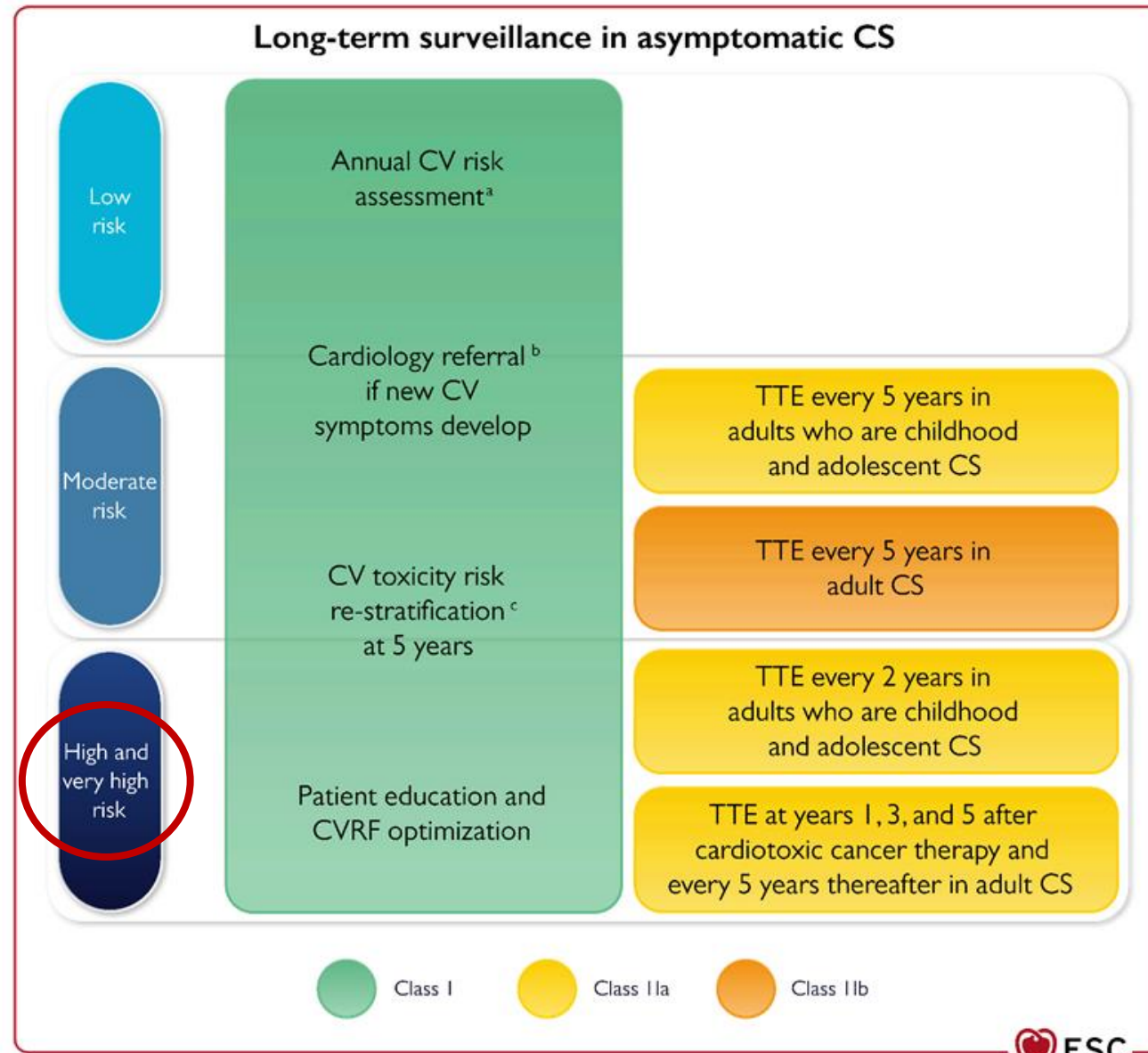
2/2021 rehospitalizácia –  
ascites , echokg progresia  
perikardiálneho výpotku -  
obraz pretamponády

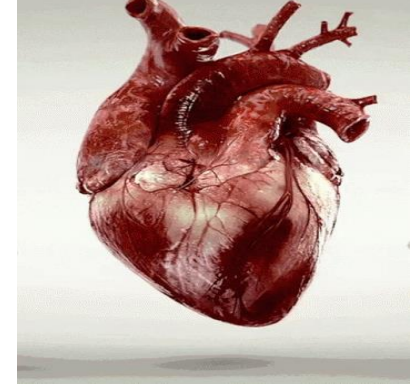




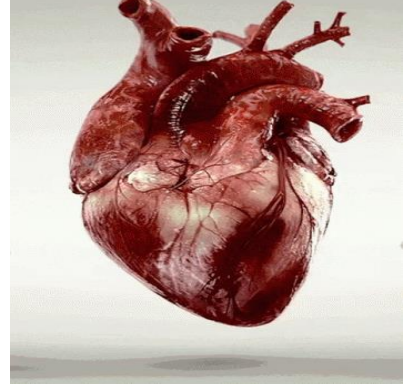
- indikovaná perikardiocentéza – 500ml slamožltého punktátu , následne za 16 hod. 1000ml
- NT-pro BNP 25498pg/ml, Hb 113,0 g/l
- nutnosť podávania vazopresorík , i.v. kľúčkové diuretiká
- opak. epiparox. počas hospitalizácie
- Na 7 . deň hospitalizácie exitus letalis

## Long-term follow-up in cancer survivors



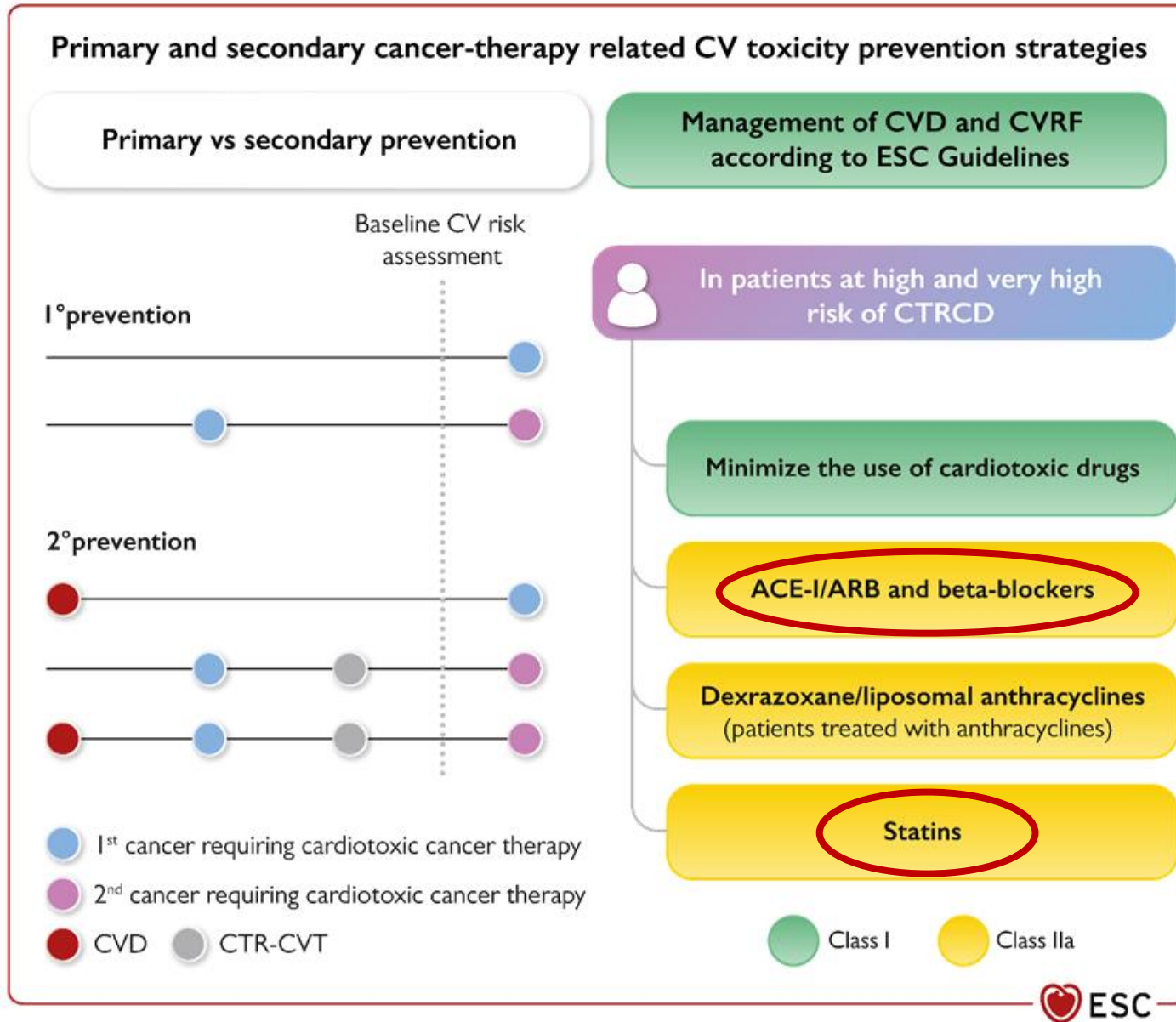


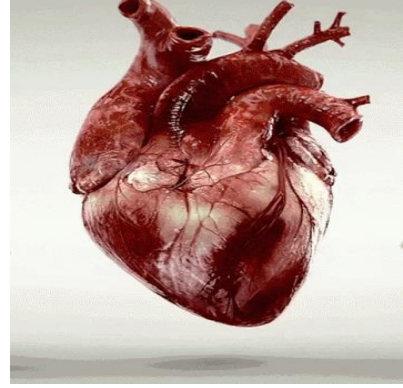
- 56 ročná
- Liečená v r. 1996 pre leiomyosarkóm Gr 3 retroperitonea je po kompletnej extripácii z ľavej iliakálnej jamy 5/1996 po CHT IFO+ DOXO 5x do 6/1996 do 10/1996
- 11/2022 hospitalizovaná v spáde pre srdcové zlyhávanie
- Echokg v spáde ĽK EDD 55mm, EF ĽK 26-30%
- Nastavená na liečbu srdc. zlyhávania - metoprolol, ramipril, eplerenon, furosemid



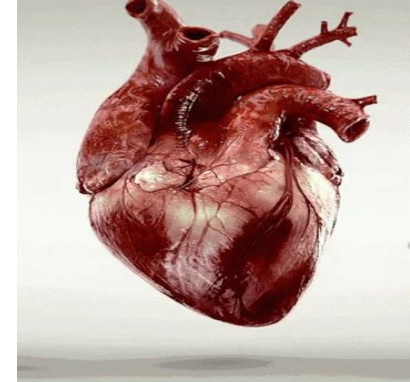
- 12/2022 vyšetrená na kardiolog. amb.
- Vyťažujeme liečbu srdc. zlyhávania : metoprolol, sacubitril-valsartan, eplerenon, furosemid, vericiguat, empagliflozin nepodávaný pre riziko mykózy
- Echokg 1/2023 LK EDD 52-53mm, EF LK 35%, CTKG kalciové skóre 0, inciálne okrajové nerovnosti RCA
- Echokg 5/2023 LK EDD 50mm, EF LK 40%- pacientka výrazné zlepšenie klinického stavu, zvládla aj ľahšiu fyz. záťaž bez dýchavice

# Primary and secondary cancer therapy-related cardiovascular toxicity prevention



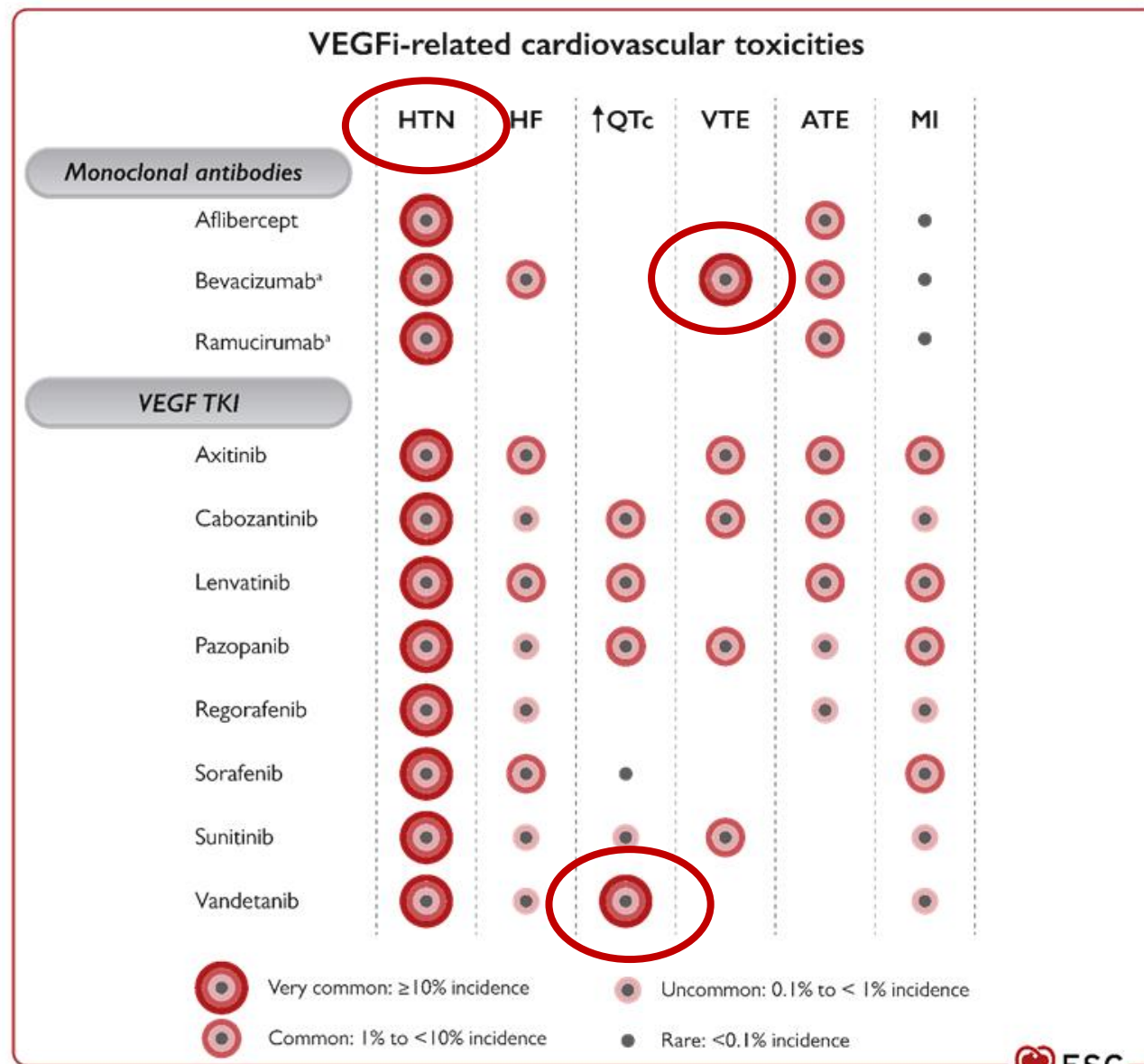


- 67 ročný
- St.p. hemorágie do pravej mozoč. hemisféry v r. 2003
- St.p. embolizácii do AP 8/2022
- Ca žalúdka – histolog. adenoCa 4x cyklus FLOT (docetaxel, oxaliplatina, leucovorin, 5-FU) do 7/2021, stav po paliatívnej gastrectómii , segm.resekcia c. transversum , dist. pankreatektómia 9/2021- vtedy histolog. Myofibroblastický tumor alebo myxoinfilt. fibroblastický sarkóm , 3/2022 seg. Resekcia jejuna
- CHT 8 cykloch paklitaxel sólo do 11/2022, aktuálne ifosfamid sólo 1/2023

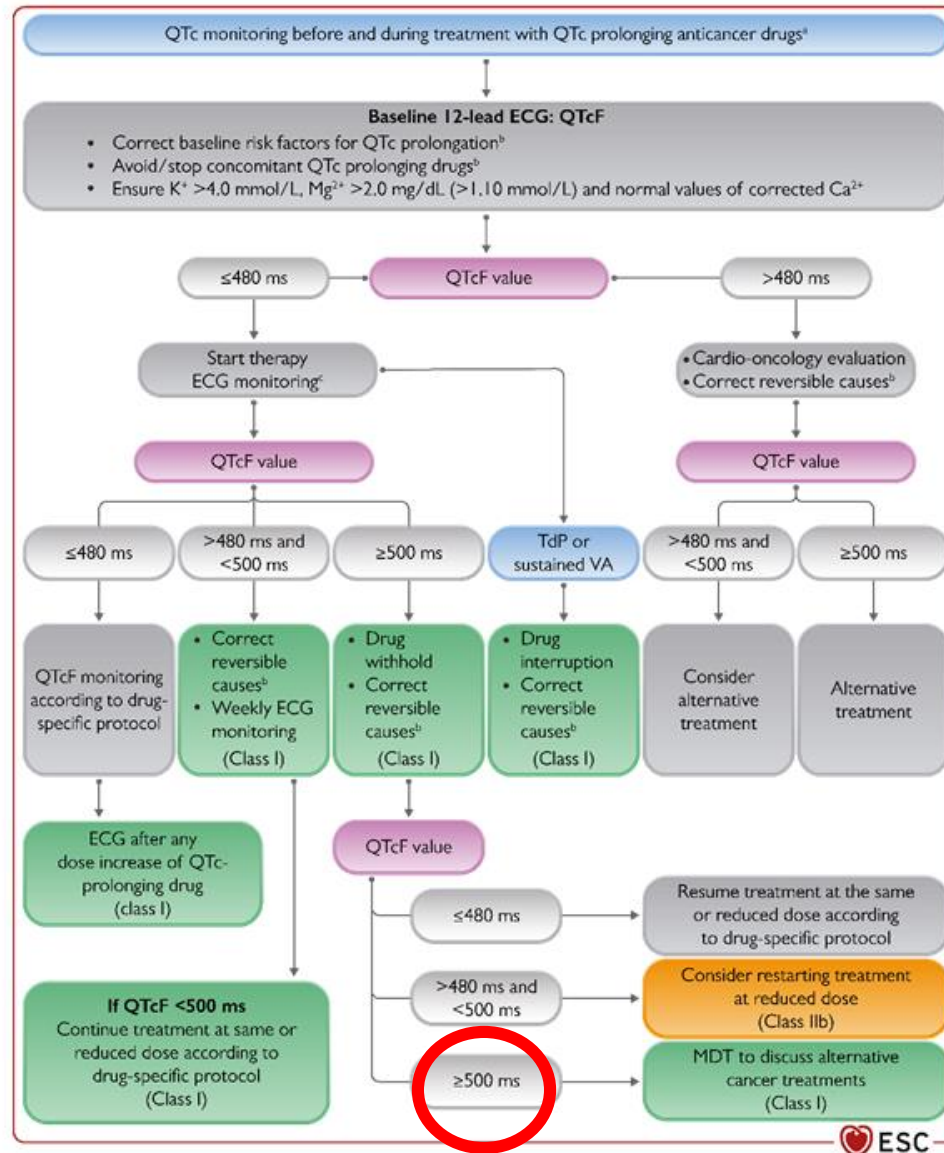


- Po 3 cykle ifosfamid prechodne zvýšené cTn 40,2 ng/l, NT pro BNP 460 pg/ml, echokg nedilatovaná ĽK EDD 55mm, difúzna hypokinéza, EF ĽK 46%, predtým 9/2022 EF ĽK 60%.
- Podávame kardioprotektívnu liečbu- bisoprolol 2,5mg
- Pokračujeme v onkologickej liečbe
- 6/2023 echokg ĽK EDD 56mm, EF ĽK 56%., bez asynergie, troponín 13,2ng/l, NT pro BNP 230 pg/l
- 10/2023 echokg ĽK EDD 53mm, EF ĽK 50%, bez asynergie, troponín a NT pro BNP v norme, pokračovanie v onkologickej liečbe za kardioprotektívnej liečby

# VEGFi-related cardiovascular toxicities



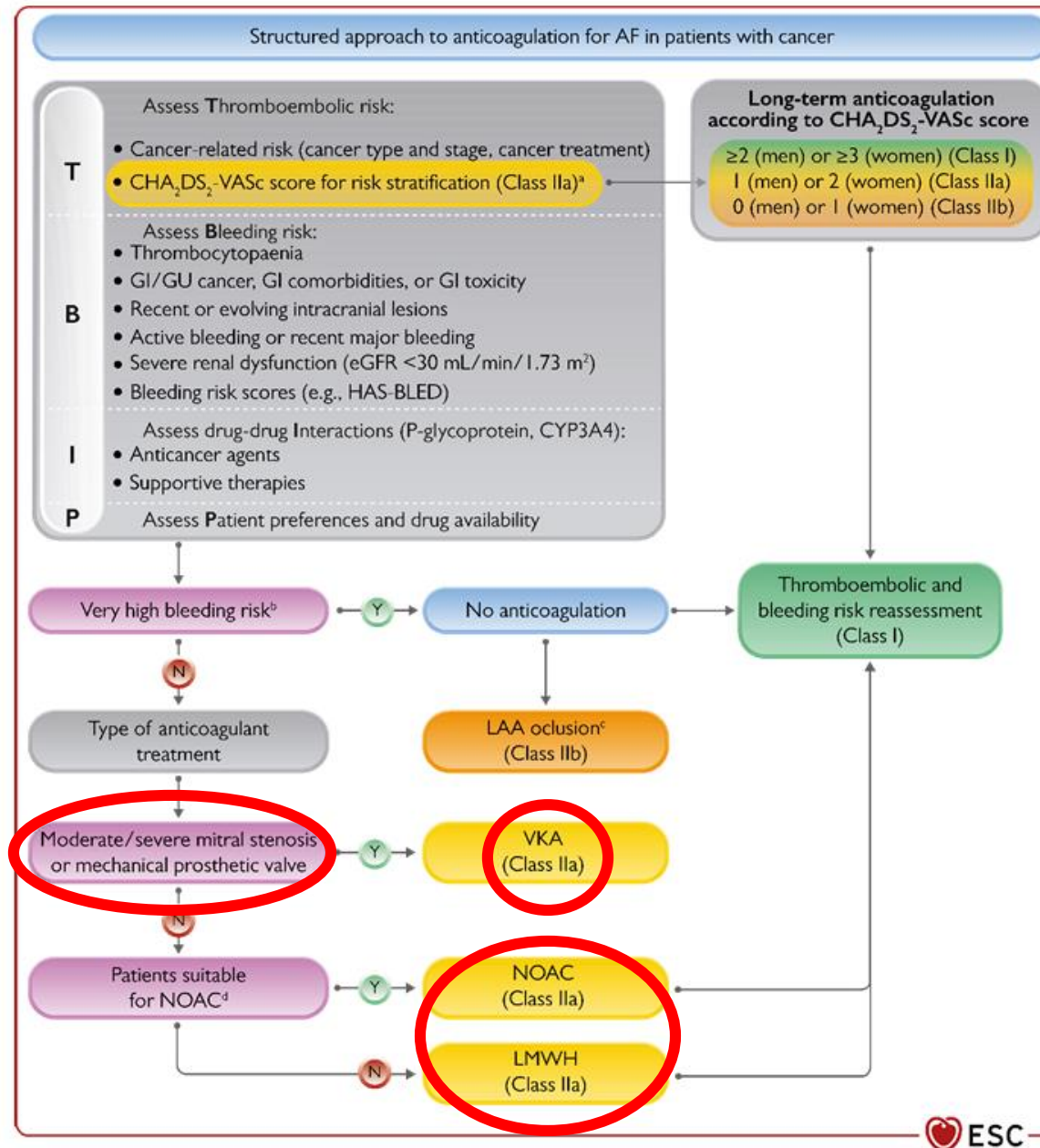
# QTc monitoring before and during treatment with QTc-prolonging anticancer drugs

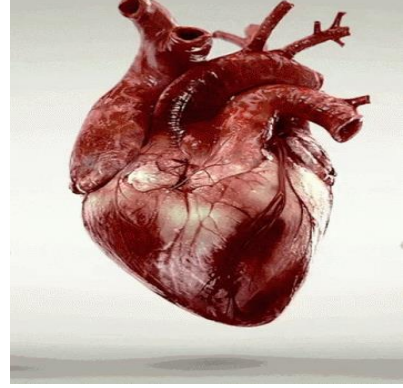


# Risk factors for drug-induced QT prolongation and torsade de pointes

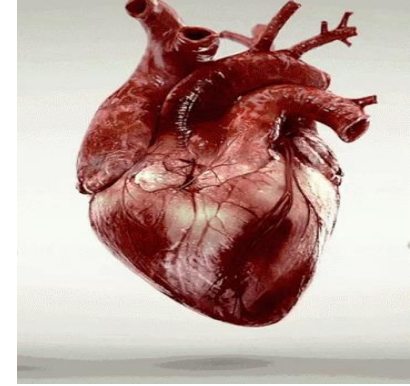
Correctable	Non-correctable
<p>QT-prolonging drugs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiarrhythmics</li> <li>• Antibiotics</li> <li>• Antidepressants</li> <li>• Antifungals</li> <li>• Antiemetics</li> <li>• Antihistamines</li> <li>• Antipsychotics</li> <li>• Loop diuretics</li> <li>• Opioids (methadone)</li> </ul> <p>Bradyarrhythmia</p> <p>Electrolyte imbalance/abnormalities:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokalaemia (<math>\leq 3.5</math> mEq/L)</li> <li>• Hypomagnesaemia (<math>\leq 1.6</math> mEq/L)</li> <li>• Hypocalcaemia (<math>\leq 8.5</math> mEq/L)</li> </ul> <p>Inadequate dose adjustment of renal or hepatic cleared QT-prolonging drugs</p>	<p>Acute myocardial ischaemia</p> <p>Age &gt;65 years</p> <p>Baseline QTc interval prolongation</p> <p>Family history of sudden death (congenital LQTS or genetic polymorphism)</p> <p>Female sex</p> <p>Impaired renal function (for renally excreted drugs)</p> <p>Liver disease (for hepatically excreted drugs)</p> <p>Personal history of syncope or drug-induced TdP</p> <p>Pre-existing CVD (CAD, HF, LV hypertrophy)</p>

# Structured approach to anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cancer

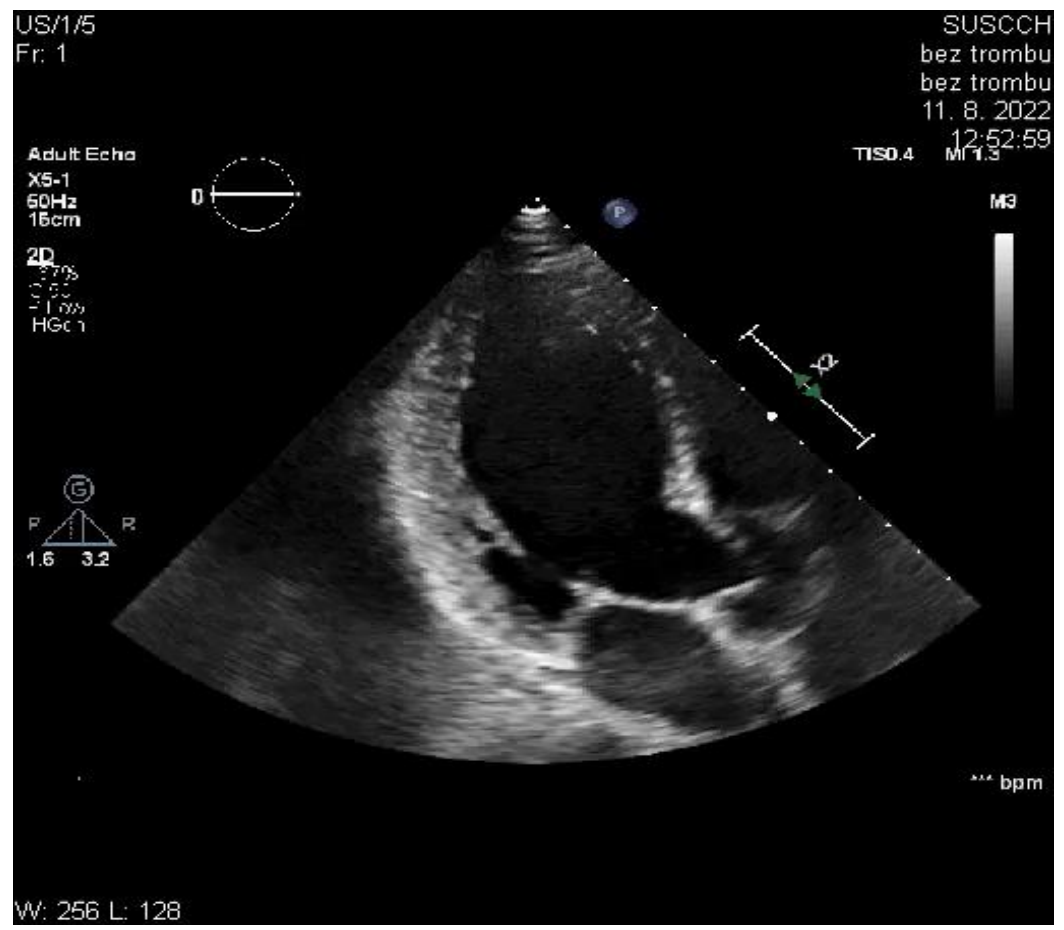


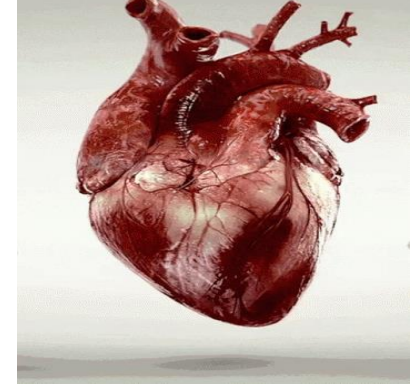


- 61 ročný
- RA: otec zomrel 54 ročný na rakovinu pankreasu
- 6/2012 extirpácia LU v oblasti krku malobunkový B- NHL 4x CHT / CHOP - cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón / RT 20x celkom 36 Gy
- Od r. 2013 v remisii / CT brucha a hrudníka v r. 2013 bez lymfadenopatie /



- 8/2022 hospitalizovaný pre progresiu dýchavice
- Echokg obraz dilatovanej ĽK EDD 64mm, difúzna hypokinéza EF ĽK 35% , v apexe mobilný trombus 25x12mm, mitr. reg. II+, VC 6mm, s PAP 30mmHg
- v liečbe v úvode LMWH s.c. následne apixaban 5mg 2x1 tbl.
- Kontrolné echokg po 6 dňoch bez nálezu trombu





- pri prepustení liečba : apixaban 5mg 2x1 tbl., eplerenon 50mg 1 tbl. denne, sacubitril/ valsartan 24/26mg 2x1 tbl., bisoprolol 5mg 1 tbl. denne , furosemid 40mg 1 tbl. denne , empagliflozín 10mg denne
- po mesiaci do prepustenia furosemid ex.
- posledná kontrola 10/2023 – pacient zvládne ľahšiu turistiku bez dýchavice
- echokg ĽK EDD 63mm, EF ĽK 40%., bez trombu v ĽK, difúzna hypokinéza , mitr. Reg. II st., ĽP 45x42mm,

# Recommendations for the management of acute coronary syndromes in patients receiving anticancer treatment (1)



Recommendations	Class	Level
An invasive strategy is recommended in patients with cancer presenting with STEMI or high-risk NSTEMI-ACS with life expectancy $\geq 6$ months	I	B
A conservative non-invasive strategy should be considered in patients with poor cancer prognosis (with life expectancy $< 6$ months) and/or very high bleeding risk presenting with STEMI or NSTEMI-ACS.	IIa	C
A temporary interruption of cancer therapy is recommended in patients where the cancer therapy is suspected as a contributing cause.	I	C
A short DAPT strategy should be considered in patients with cancer with very high bleeding risk treated with PCI for an ACS.	IIa	C

# Recommendation for the management of chronic coronary syndromes in ESC patients receiving anticancer treatment

## Recommendations

Individualized duration of DAPT is recommended in patients with cancer with CCS, following revascularization, based upon thrombotic/ischaemic and bleeding risk, type and stage of cancer, and current cancer treatment.

Class

Level

I

C

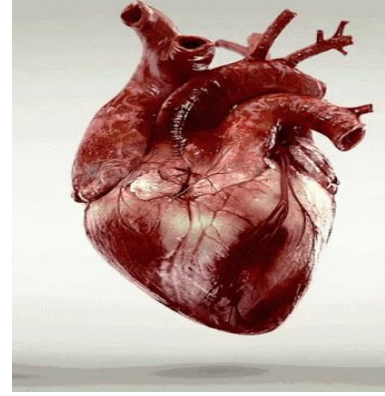
## Stratégia na zníženie kardiotoxicity chemoterapie: Antracyklíny a analógy

- 1. Limitácia kumulatívnej dávky (mg/m<sup>2</sup>): daunorubicin < 800, doxorubicin < 360, epirubicin < 720, mitroxantrone < 160, idarubicin < 150**
- 2. Použiť lipozomálny doxorubicin alebo kontinuálnu infúziu**
- 3. ACE alebo sartany**
- 4. Betablokátory**
- 5. Statíny**
- 6. Aeróbne cvičenie**

Stratégia na zníženie kardiotoxicity chemoterapie :  
všetky lieky

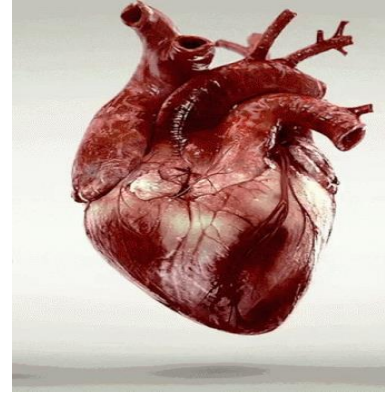
- 1. Identifikácia a liečba kardiovaskulárnych rizikových faktorov**
- 2. Liečba komorbidít (CAD, HF, art. hypertenzia, periférna arteriálne ochorenie)**
- 3. Vyhnúť sa podaniu liekov, ktoré predlžujú QT interval , sledovať hladinu elektrolytov**
- 4. Minimalizovať ožiarenie v oblasti srdca**

# Čo môže urobiť pacient ?



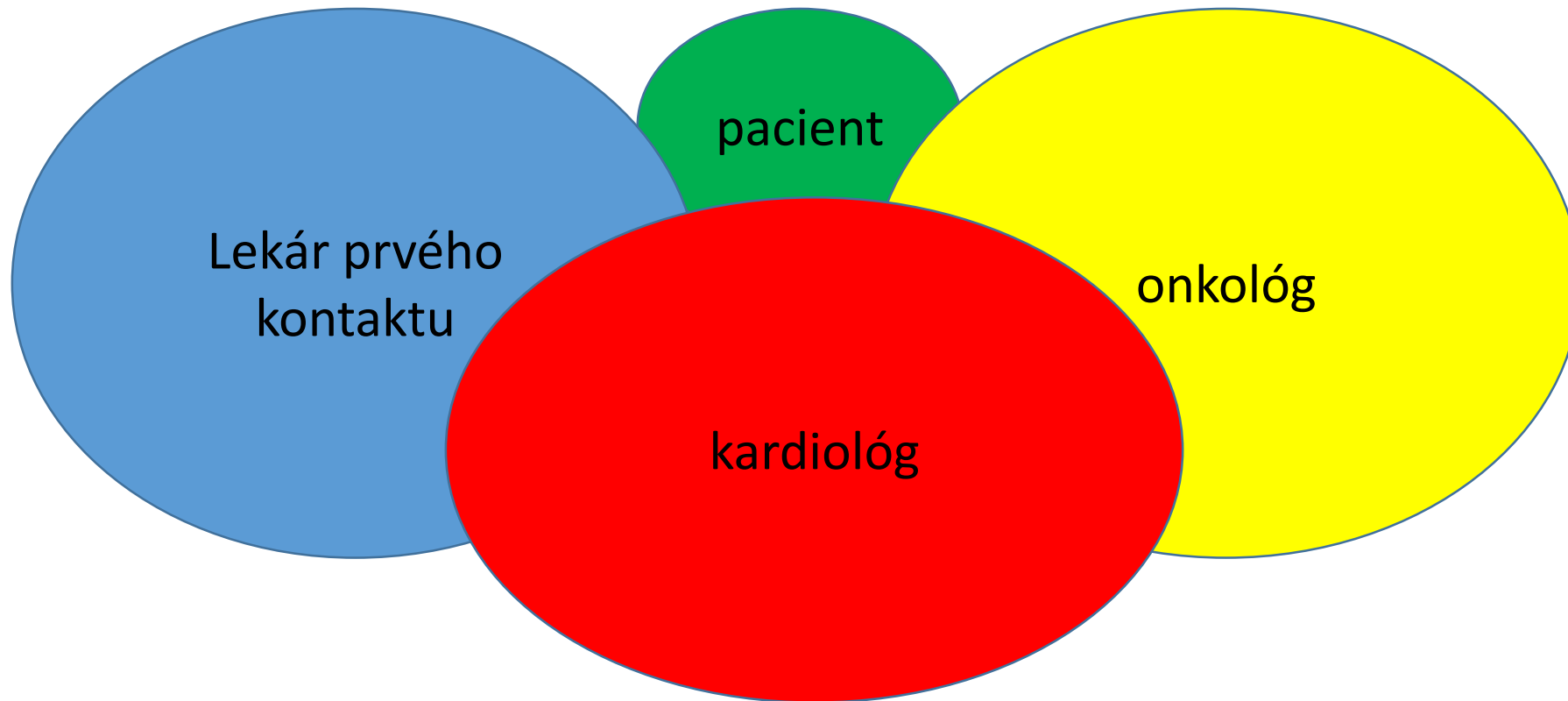
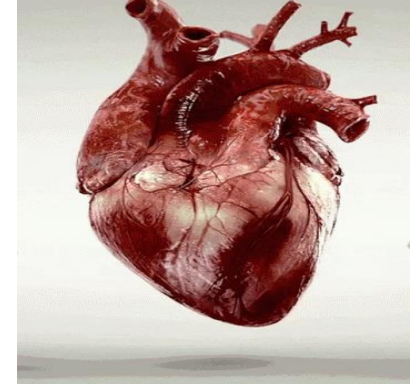
- Prestať fajčiť
- Cvičiť aspoň 150 minút týždenne ( ale nie do vyčerpania )
- Zdravo sa stravovať
- Obmedziť alkohol na 100g týždenne
- Prísna kontrola TK, diabetu a dyslipoproteinémie

# Čo rozhoduje o ukončení liečby

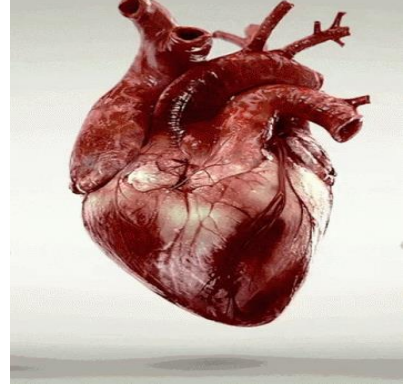


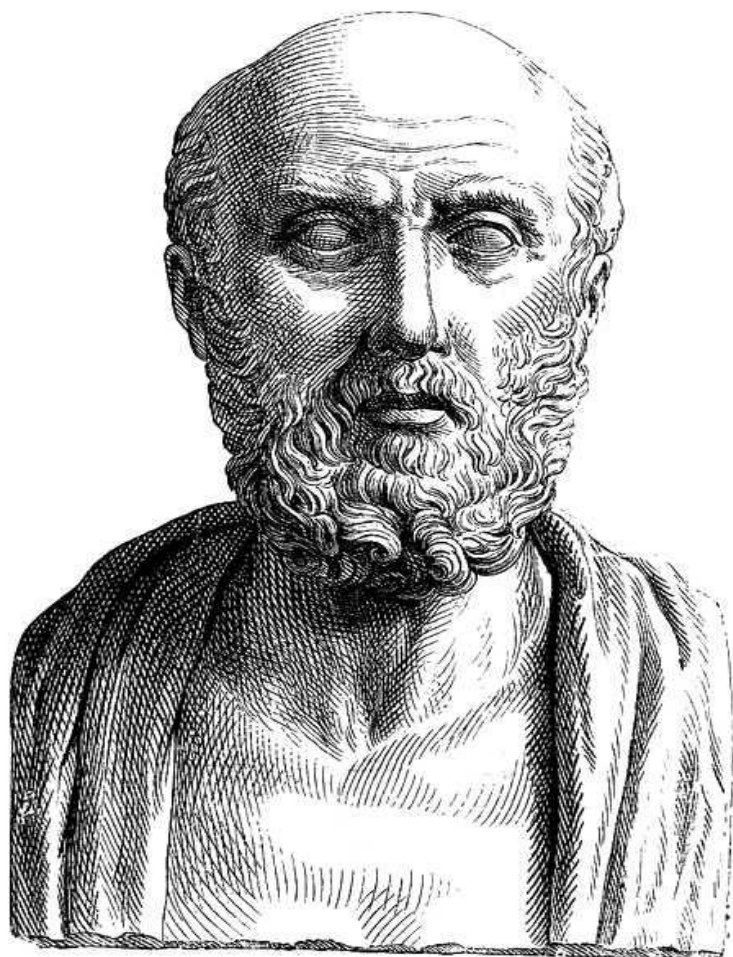
- Rozsah a závažnosť kardiologických ťažkostí
- Kedy sa počas onkologickej liečby objavili
- Koľko ďalších dávok je navrhované podať
- Odpoveď nádoru na liečbu
- Možnosti kardioprotekcie a jej predpokladný prínos
- Rozsah dostupných alternatívnych nekardiotoxických spôsobov liečby
- Preferencia pacienta

Najlepšia liečebná stratégia by mala byť výsledkom ***tímovej spolupráce*** onkológa a kardiológa.



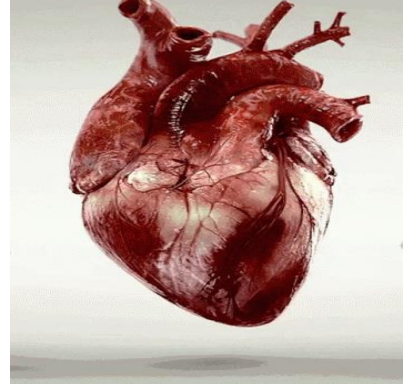
**Kardiotoxicitu ako kľúčový problém z hľadiska prežívania pacientov po onkologickej liečbe je v súčasnosti možné ovplyvniť. Za posledné obdobie sa dostávame od liečby k možnej nielen sekundárnej ale aj **primárnej prevencii.****





„ čo sa týka chôrob , urobte si zvykom dve veci – pomáhajte alebo aspoň neublížujte „

Hippokrates staroveký grécky lekár -460—370 pred n. l.



Cieľom je ako podávať **toxickú** liečbu  
**bezpečne**



Ďakujem za pozornosť

