

Kardio-onkológia



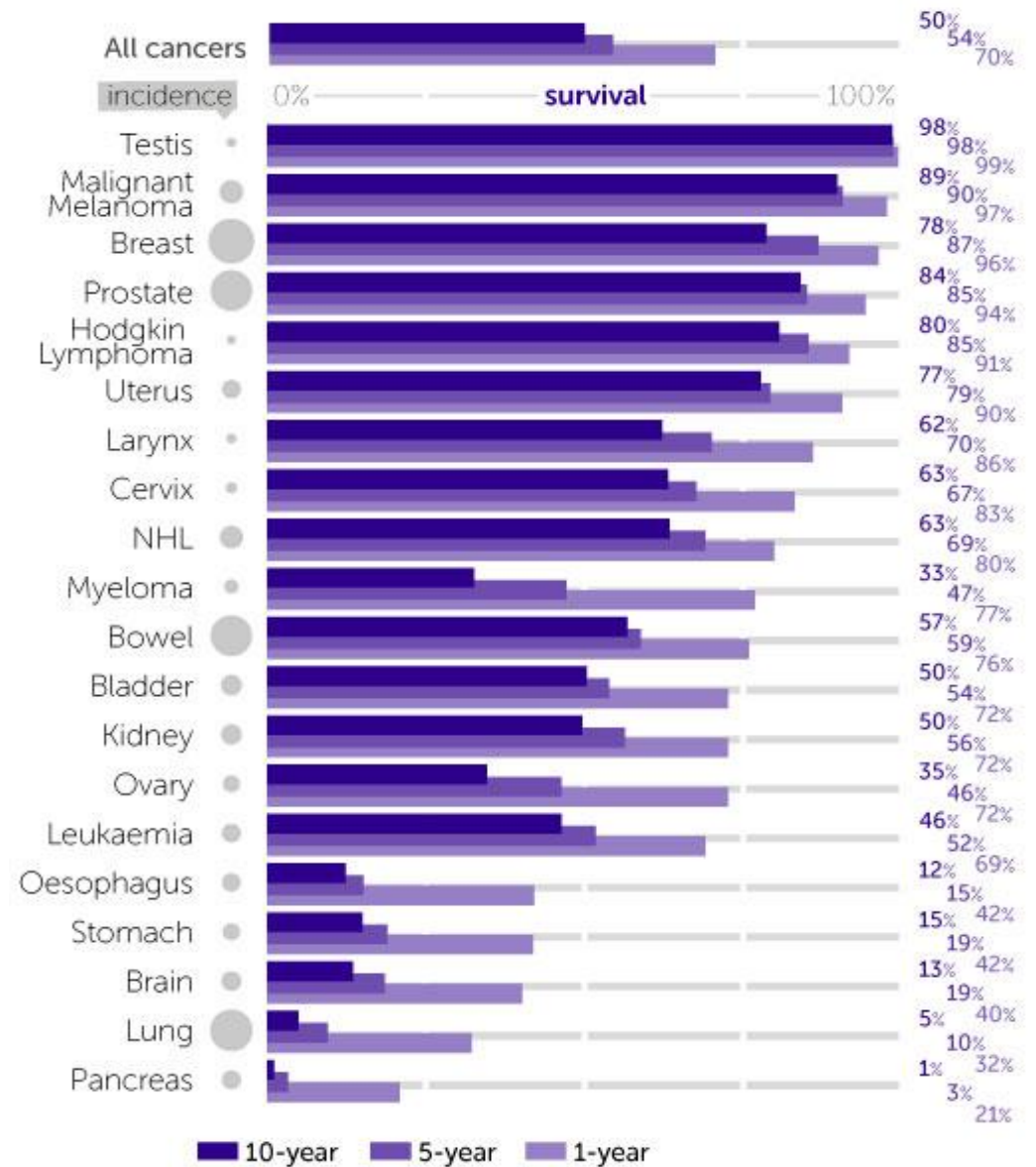
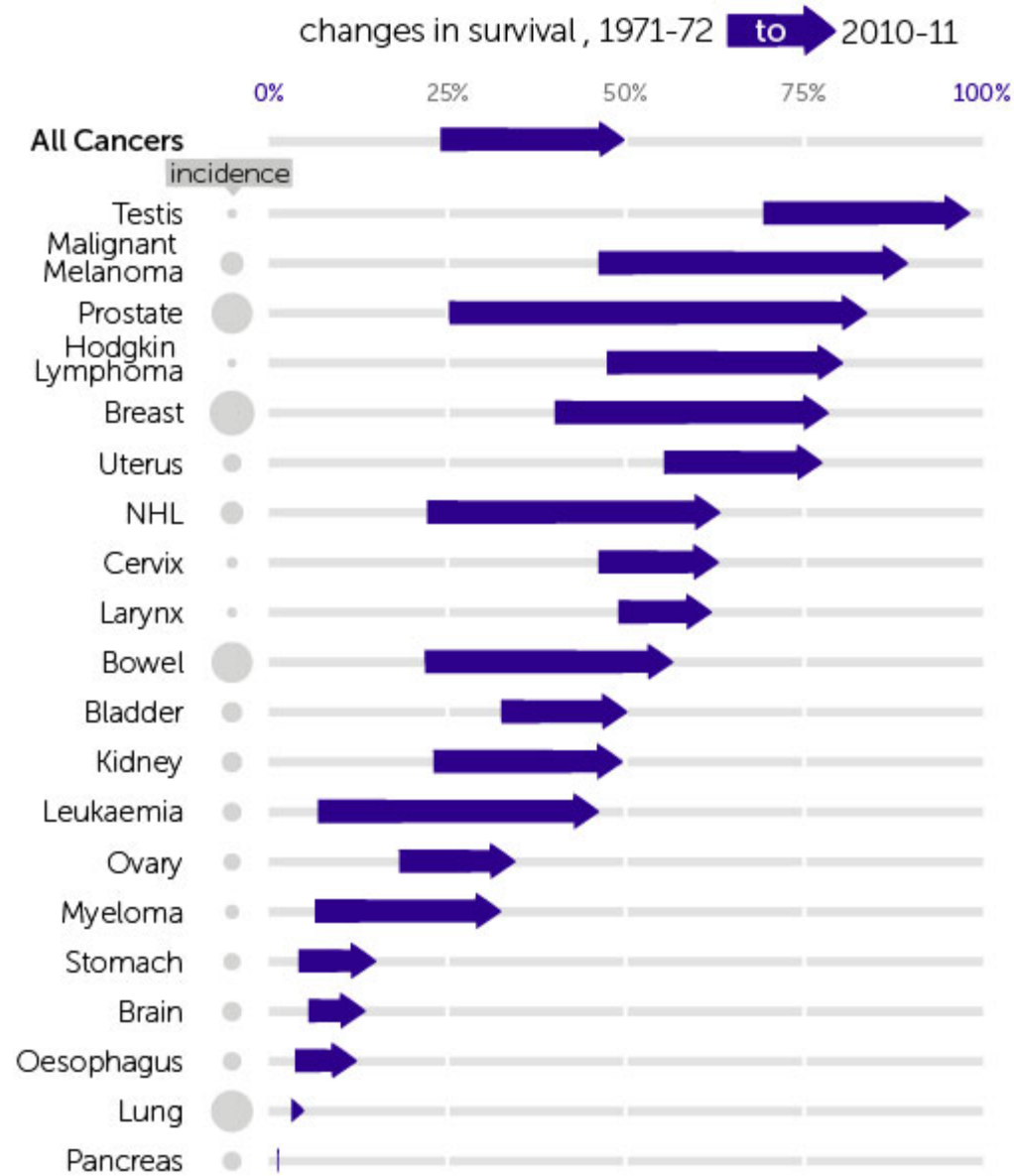
Prof. Dr. Halmosi Róbert, DSc.

PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika

2024. 10. 11. Pécs, Belgyógyászati Szintentartó Tanfolyam



Daganatos betegségek túlélésének változása



Szemléletváltozás

- Egyre hatékonyabb, de toxikus szerek alkalmazása
- „Long-term survivors”
- Újabb szempontok
 - Akut szövődmények mellett a késői szövődmények problémaköre
 - CV események
 - Rizikófaktorok
 - Életminőség

Most recent reviews and meta-analyses on the incidence of hypertension with major VEGF inhibitor treatment

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

Az onkológiai kezelések kardiovaszkuláris szövődményei



European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801
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

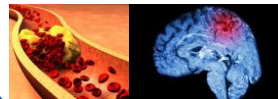
1. Balkamra diszfunkció és szívelégtelenség



3. Billentyűbetegség



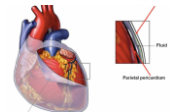
5. Perifériás érbetegség és stroke



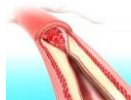
7. Szisztémás hipertónia



9. egyéb kardiovaszkuláris szövődmények



2. Koronáriabetegség



4. Aritmiák



6. VTE



8. Pulmonális hipertónia



Szívelégtelenség, tünetmentes balkamra diszfunkció: Antraciklinek

Toxicitás kialakulása dózis-dependens

- de: igen nagy a betegek közötti különbségek
- magasabb rizikó: korábbi szívbetegség, egyéb citotoxikus kezelés, magasabb dózis, életkor – idősek, gyerekek (fejlődő szív!!!)

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%
Mitoxantron:	>120 mg/m ² :	2.6%
Liposzómális antraciklinek:	>900 mg/m ² :	2%

Table 5 Anthracycline equivalence dose considering doxorubicin in rapid infusion as a reference⁹⁴

Drug	Relative cardiotoxicity	Incidence of HF rises to >5% when cumulative dose exceeds (mg/m ²)
Doxorubicin rapid infusion	1	400
Epirubicin	0.7	900
Daunorubicin	~0.75	800
Idarubicin	0.53	150

Szívelégtelenség, tünetmentes balkamra diszfunkció: Antraciklinek

Kardiotoxicitás hatásmechanizmusa:

- oxidatív stressz (Fenton-reakció)
- topoizomeráz-gátlás
- PARP-aktiváció
- apoptózis/nekrózis-sejtvesztés

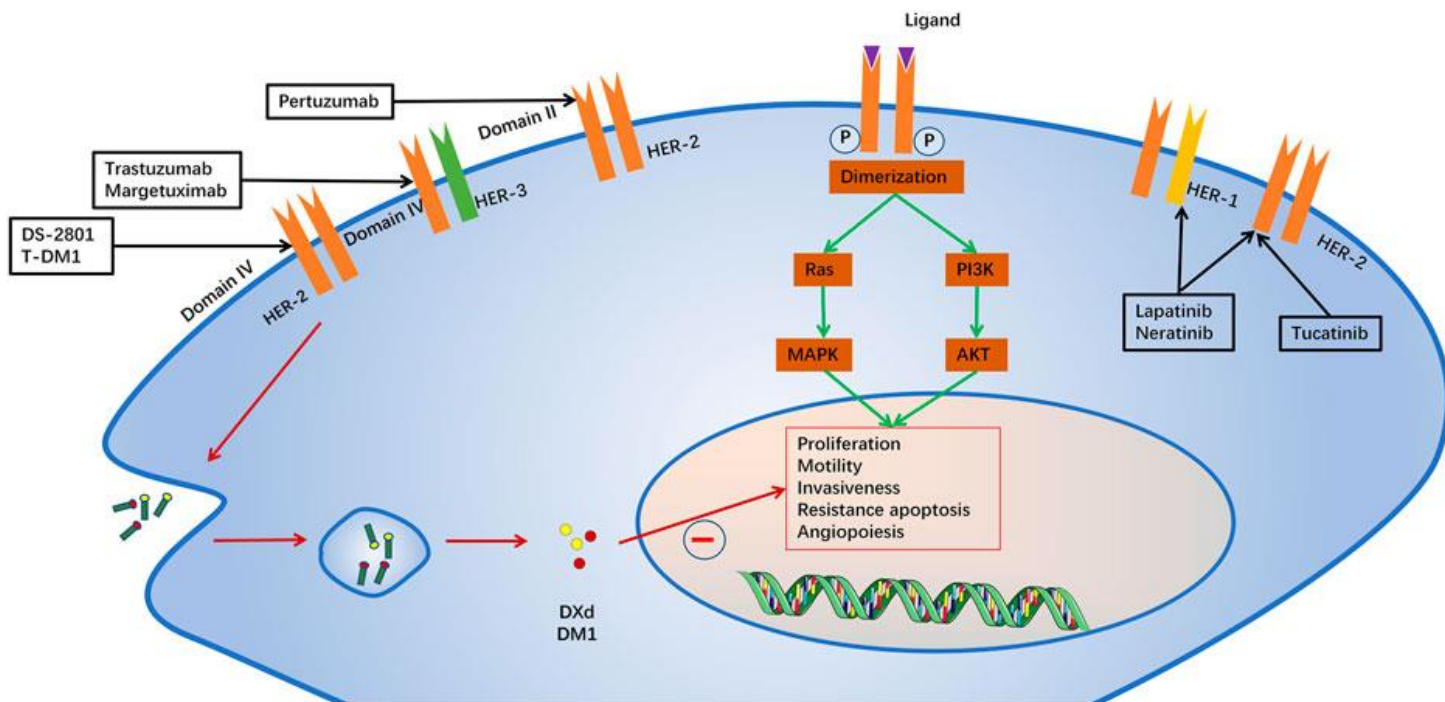
Kardiotoxicitás kialakulása:

- Akut károsodások:
 - gyakran átmeneti, de a tartós romlás esélye is magas
 - BK diszfunkció/akut manifeszt szívelégtelenség
 - SV ritmuszavarok
- Késői károsodások (?)

De létezik-e akut és késői szövődmény?

- retrospektív vizsgálatokból származik ez a különbségtétel (tünetesség esetén/random echo)
- 2625 beteg adata: 9%-ban BK diszfunkció, 98%-ban az első évben, gyakran aszimptomatikus, de progresszív

Szívelégtelenség, tünetmentes balkamra diszfunkció: HER2-gátlás



- **Gátlószer:**

- Ellenanyag (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine)
- TKIs (lapatinib)

- **Kardiotoxicitás gyakorisága:**

- Kardiális diszfunkció 5-19% (RR: 5,1x)
- Manifeszt szívelégtelenség (NYHA-III-IV): 0-4%. (RR: 1,8x)

- **Cardiotoxicitás csökkentése:**

- Antraciklin mentes HER2-gátlás (3,2%, ill. 0,5%)
- Ezek kardiális betegség nélküli, jó EF-ű betegek adatai...
- Gyakran reverzibilis

Szívelégtelenség, tünetmentes balkamra diszfunkció: Egyéb szerek

Alkilező ágensek:

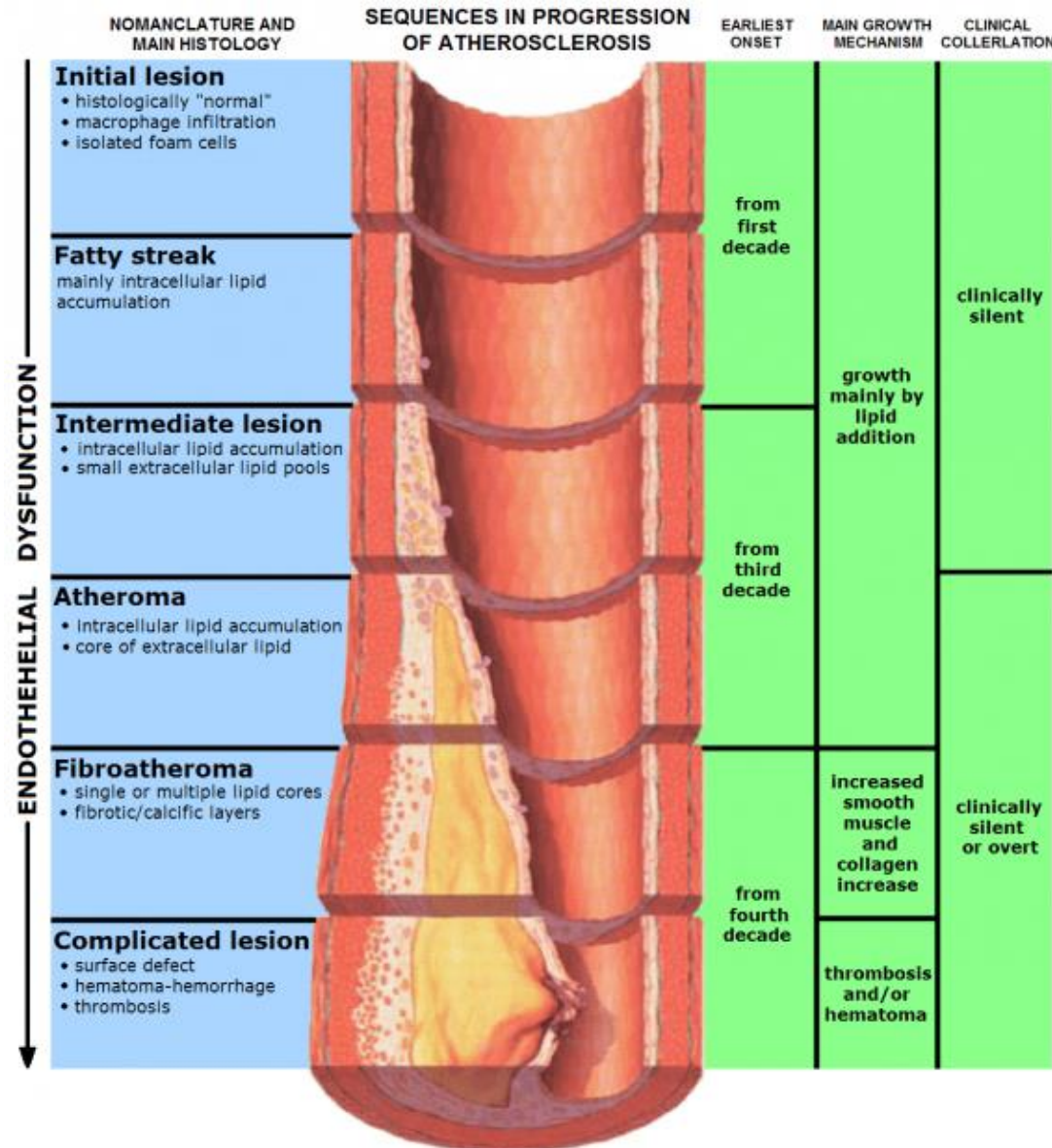
1. ciklofoszfamid:
 - Ritka
 - csontvelő transzplant esetén adott magas dózisok esetén (>140 mg/kg)
 - napokon belül kialakulhat
2. ifoszfamid: 10 g/m² alatt alig
3. ciszplatin:
 - ritka a szívelégtelenség (etiológia: iszkémia?)
 - platina: jelentős volumenterhelés is faktor

Mikrotubulus gátló szerek:

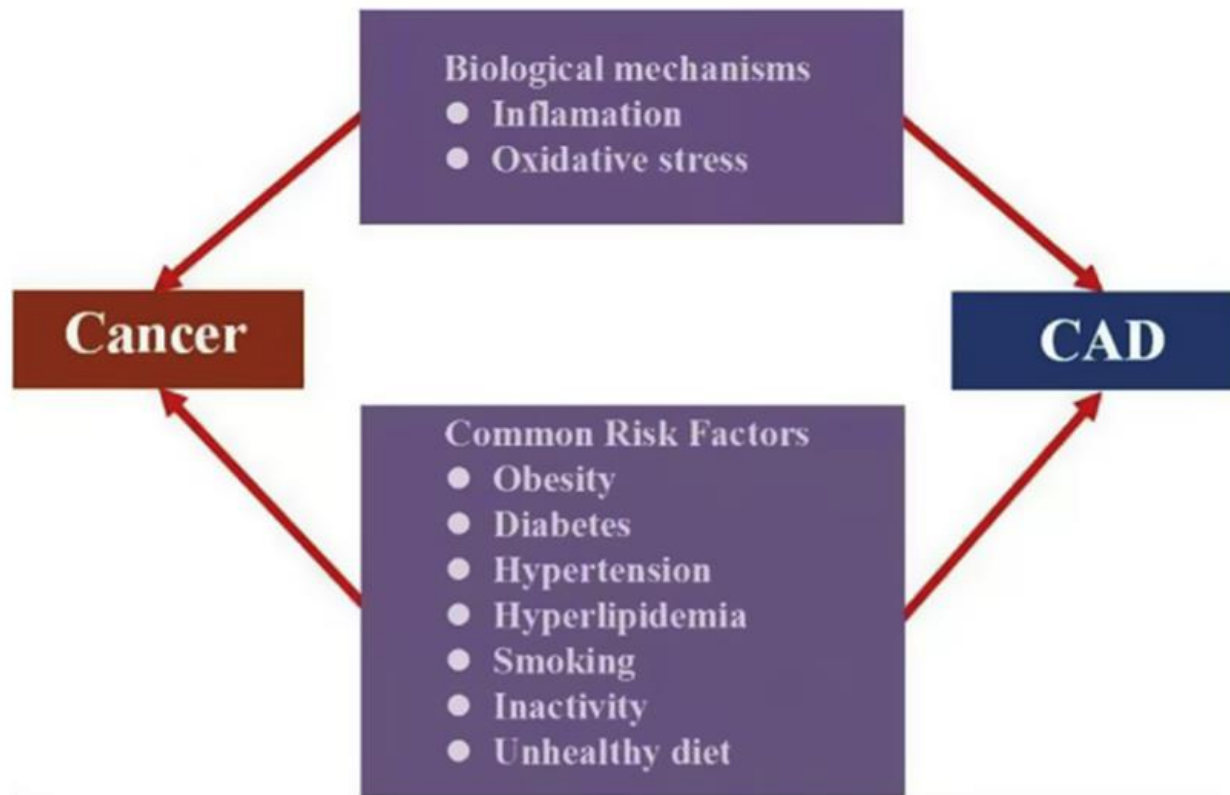
taxánok: multidrug rezsim
nehéz a hatás megbecslése

Alkylating agents	
Cyclophosphamide	7–28
Ifosfamide <10 g/m ² 12.5–16 g/m ²	0.5 17
Antimetabolites	
Clofarabine	27
Antimicrotubule agents	
Docetaxel	2.3–13
Paclitaxel	<1

Az atherosclerosis folyamata



Kapcsolat az érbetegségek, a daganatos betegségek, illetve az onkoterápiás kezelések között



– Onkoterápiás kezelések érkárosító hatásai:

- endothel sérülés
- direkt vazospasztikus hatás
- felgyorsult atherosclerosis
 - lipid metabolizmus változása
 - ROS
- akut artériás thrombosis

Fig. 1. Common risk factors and pathogenesis between cancer and coronary artery disease.

Onkoterápiás kezelés hatásai a koszorúér betegség kialakulására

CORONARY ARTERY DISEASE

Coronary arteries can become damaged or diseased, often due to a buildup of cholesterol-containing plaques, or as a result of inflammation.

Plaque forms in lining of artery

Plaque grows, lining of artery is damaged

Plaque ruptures

If the plaque ruptures, platelets will try to repair the artery. This clotting can block the artery leading to a heart attack.

© MAYO CLINIC

Pathophysiological mechanisms of coronary artery disease in cancer treatment

Agent	Pathophysiological mechanism	Risk of coronary artery disease and acute coronary syndrome
Fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine, gemcitabine)	<ul style="list-style-type: none"> • Endothelial injury • Vasospasm 	<ul style="list-style-type: none"> • Up to 18% manifest myocardial ischaemia • Up to 7–10%: silent myocardial ischaemia
Platinum compounds (cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"> • Procoagulant status • Arterial thrombosis 	<ul style="list-style-type: none"> • 20-year absolute risk of up to 8% after testicular cancer • 2% risk of arterial thrombosis
VEGF inhibitors (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> • Procoagulant status • Arterial thrombosis • Endothelial injury 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of arterial thrombosis: bevacizumab 3.8%, sorafenib 1.7%, sunitinib 1.4%
Radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Endothelial injury • Plaque rupture • Thrombosis 	<ul style="list-style-type: none"> • 2–7-fold increased relative risk of myocardial infarction • Cumulative 30-year coronary events incidence of 10% in Hodgkin lymphoma survivors • Risk proportional to irradiation dose

Koszorúér betegség – CCS, ACS

- *Fluoropyrimidinek (5-fluorouracil, capecitabin)*
 - A kezelés során és a kezelést követő néhány nap során
 - A betegek akár 18 %-ban miokardiális iszkémiát okoz (silent iszkémia is!)
 - Tipikusan nyugalmi panaszok/EKG eltérések
 - ACS!
 - endothel sérülés
 - vazospazmus

Koszorúér betegség – CCS, ACS

- *Ciszplatin*

- Patofiziológia multifaktoriális:

- direkt endothelialis toxikus hatás
- akcelerált atherosclerosis
- prokoaguláns hatás

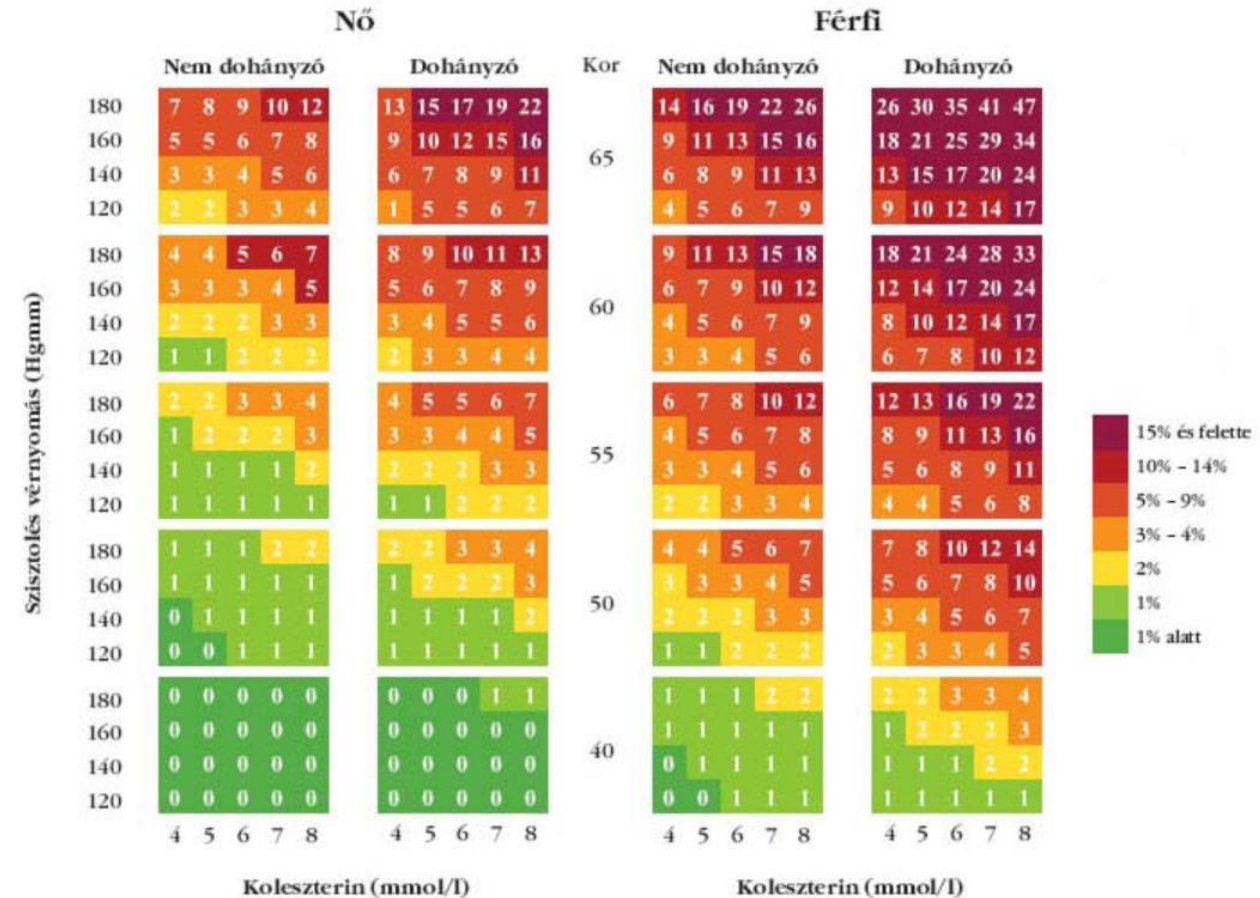
- Akut thrombotikus események a betegek 2 %-ban (kardio/cerebrovaszkuláris)

- CCS rizikója magasabb, mint a normál populációé (20 év alatt kb. 8 %).

- Ciszplatin≈carboplatin kezelés (RR 2,5) ≥ dohányzás

KOCKÁZATBECSLŐ TÁBLA (SCORE)

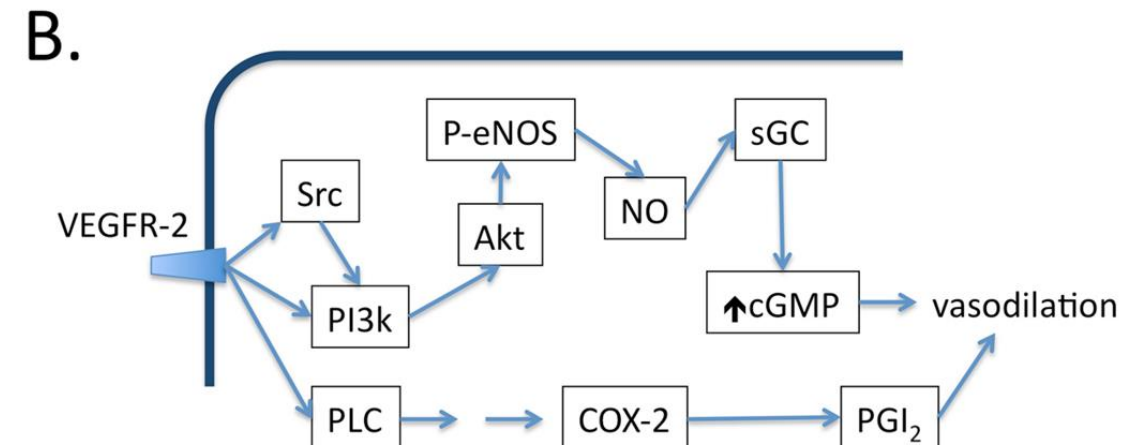
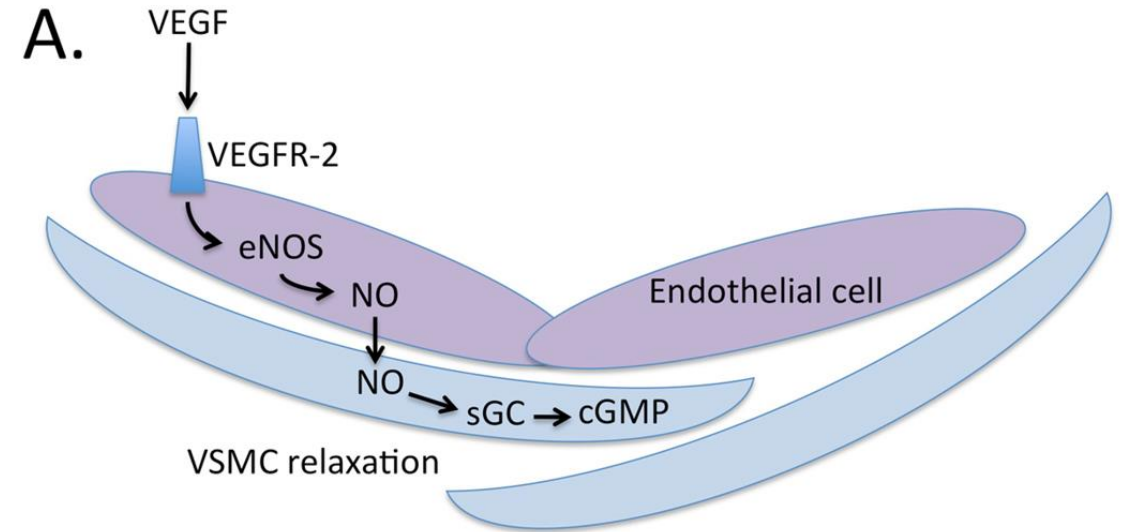
Halálos szív- és érrendszeri események előfordulásának kockázata 10 éven belül



Koszorúér betegség – CCS, ACS

VEGF gátlószererek:

- VEGF szignálútvonal endothel sejt túlélésben szerep → gátlása endothel károsodás
- VEGF gátló szerek (**bevacizumab, sorafenib, sunitinib, nilotinib, ponatinib**)
 - akcelerált AS
 - vazospazmus
 - mikrovaszkuláris eltérések
 - arteriás thrombosis (1-4 %)



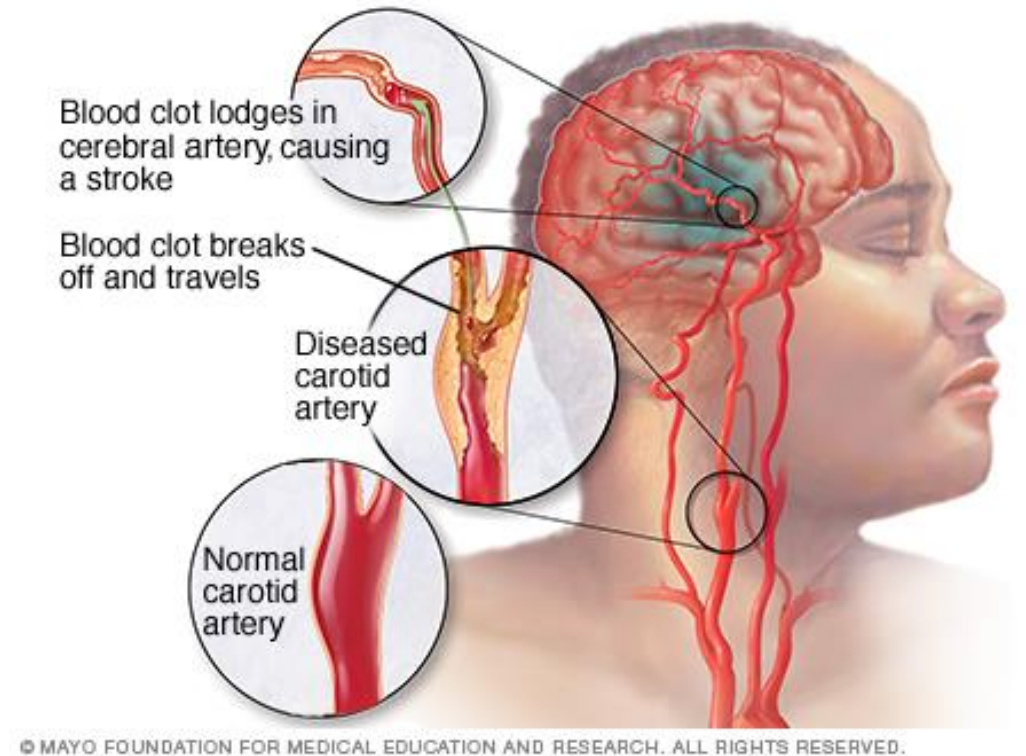
Koszorúér betegség – CCS, ACS

Sugártherápia:

- Elsősorban supradiaphragmalis sugárkezelés mellett gyakoribb a CCS
 - dózis dependens (elsősorban >30 Gy)
 - súlyos atherosclerosis (gyakran eredési szűkület, LAD és LM gyakran)
 - koronária spazmus
 - plakk ruptúra és thrombosis
- Gyakran hosszú ideig aszimptomatikus - ACS lehet az első manifesztáció
- Lymphomás betegeknél 15–20 évvel a kezelés után
 - Hodgkin-kór
 - CCS 4-7x gyakoribb a normál populációhoz képest, kumulatív incidencia 50% 40 évvel a kezelés után
 - ACS: 2-7x gyakoribb a normál populációhoz viszonyítva, kumulatív incidencia 10% 30 évvel a kezelés után
 - Rendszeres screenelés CV betegségek irányába, 10–15 évvel a kezelés után kezdve!

Stroke

- Stroke rizikó min. 2x magasabb irradiáció (mediasztinális, nyaki, koponya) esetén.
- Kiserek:
 - endothel diszfunkció
 - thrombus képződés
- Nagy/kp. méretű erek
 - vasa vasorum occlusio (media nekrosis és adventitia fibrózis)
 - atherosclerosis



Perifériás érbetegség

- *VEGF inhibitorok:*
 - Atherosclerotikus/non-atherosclerotikus PAD akár 30%!
 - CVD rizikófaktorok nélkül is akár!
 - Akár néhány hónapon belül/évekkel később
- *Raynaud szindróma*
 - L-aszparagináz (koagulopathia is), ciszplatin, methotrexat, 5-FU, paclitaxel



Thrombemboliás betegségek

Tumorsejtek prokoaguláns hatásúak (antifibrinolitikus hatás, proinflamm. citokinek release-e)

Artériás thrombózis:

- Akut vaszkuláris történések
- Pitvarfibrillatio mellett gyakoribb embolizáció

Vénás thrombózis és thrombemboliás betegségek:

- A tumoros betegek akár 20 %-ában is
- Okok:
 - Maga a tumor
 - Kemotherápia fajtája
 - Beadás módja (katéterek)
 - Beteg rizikója VTE-re

Antithrombotikus profilaxis a műtét után min. 4 hétig

Kezelés: megegyezik a nem tumoros betegekkel (LMWH!, DOAC?)

Clinical factors associated with increased risk of cancer-associated venous thromboembolism

Cancer-related factors

- Primary site of cancer (mostly pancreas, brain, stomach, kidney, lung, lymphoma, myeloma)
- Histology (specially adenocarcinoma)
- Advanced stage (metastatic)
- Initial period after cancer diagnosis

Patient-related factors

- Demographics: older age, female sex, African ethnicity
- Comorbidities (infection, chronic kidney disease, pulmonary disease, atherothrombotic disease, obesity)
- History of venous thromboembolism, inherited thrombophilia
- Low performance status

Treatment-related factors

- Major surgery
- Hospitalization
- Chemotherapy and anti-angiogenic agents
- Hormonal therapy
- Transfusions
- Central venous catheters

Modified from Khorana et al.

www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw211 - EHJ 2016;37:2768-2801



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Ritmuszavarok daganatos megbetegedésekben

Non-chemotherapeutic factors

1. Prior underlying substrate for arrhythmias
2. Post cancer surgery arrhythmias
3. Radiation induced pericarditis/atherosclerosis
4. Adjuvant medications – e.g. Antiemetics

Direct cardiac involvement

1. Primary cancer
2. Metastasis to heart
3. Cardiac amyloidosis

Electrolyte disturbances

1. Vomiting
2. Diarrhea from colitis
3. Drug induced imbalance (amsacrine, cetuximab, cisplatin and necitumumab)

HA release causing SB

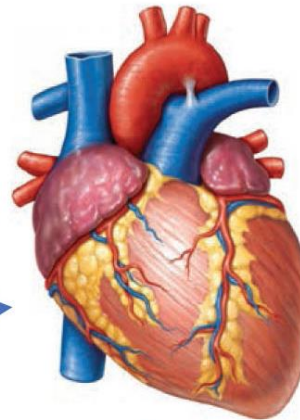
- Paclitaxel

Myocardial ischemia

- 5-FU/Capecitabine
- Cisplatin
- Bevacizumab
- PKI

Myopericarditis

- Cisplatin
- Checkpoint inhibitors



Systolic dysfunction

- Anthracyclines
- Her2/neu inhibitors
- Proteasome inhibitors

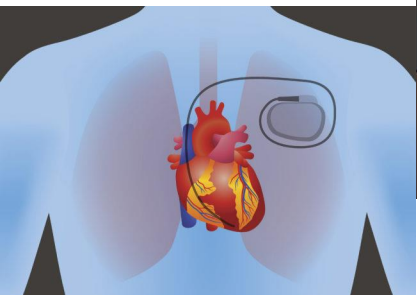
Effects on cardiac myocytes

1. hERG blockade - ATO, PKI
2. Abnormal calcium homeostasis – Taxanes, ATO, AC
3. Mitochondrial injury - Sunitinib, AC
4. Cardiac apoptosis – Sorafenib, antimetabolites, AC
5. Inhibition of PI3K - PKI

Kemoterápia okozta ritmuszavar

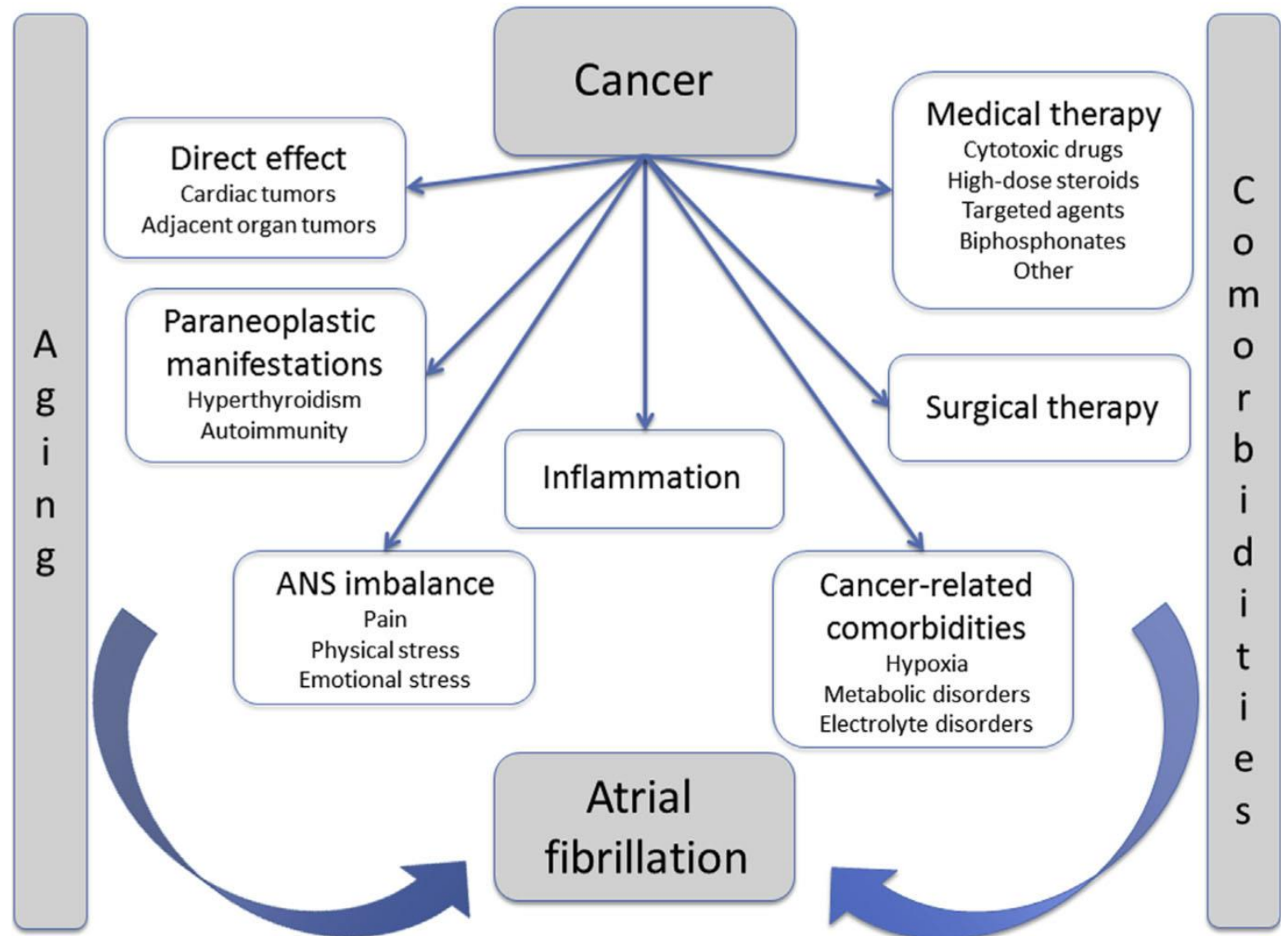
Előfordulás 16-36%

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.
Vezetési 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, proteaszómagátlók (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.

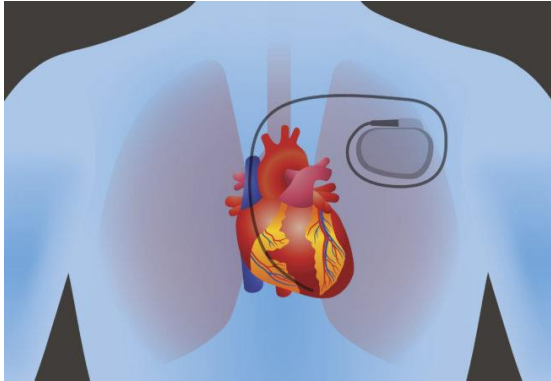


Pitvarfibrilláció és pitvari flutter

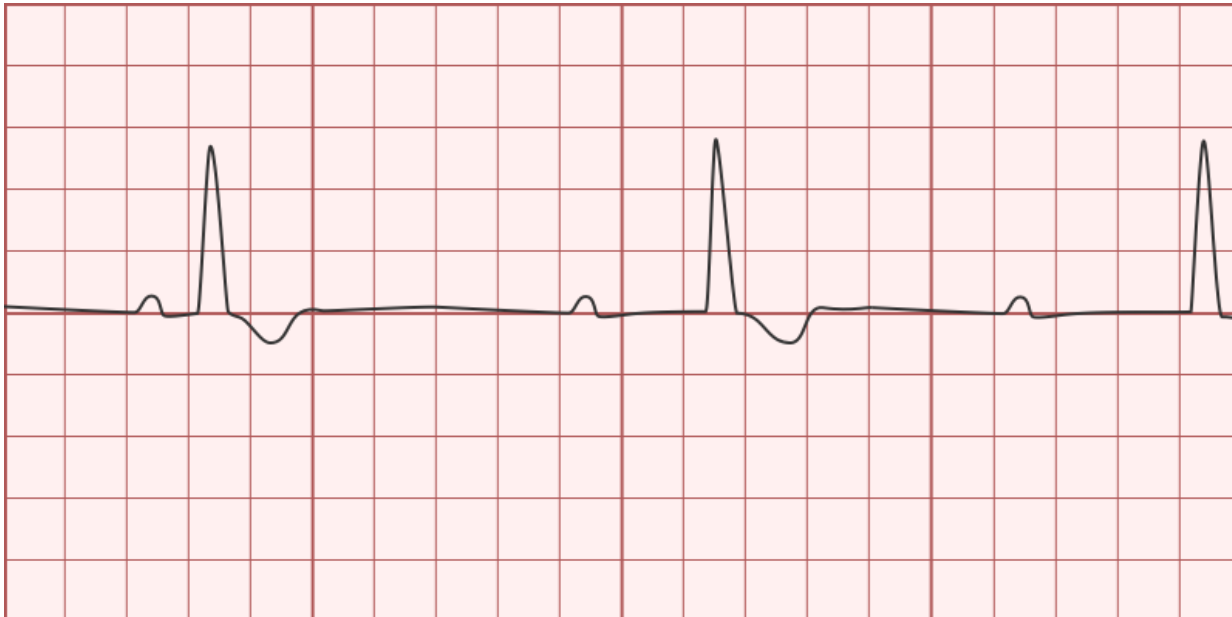
~ 2-5% az előfordulása multifaktoriális



Sick sinus szindróma és vezetési zavarok



- AV csomó infiltrációja (lymphoma, amyloidosis)
- Vagus paraganglioma, katecholamint szekretáló tumorok, n. vagust involváló nyaki terime
- Cisplatin, irinotecan, **paclitaxel (29%)**, mitoxantrone, ritkán doxorubicin, octreotid, **thalidomide (26-53%)**,
- methotrexate, 5-fluorouracil, arzen-trioxid
- Mellkasi radioterápiát követően - SSS, AV blokk



QT megnyúlás

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Bazett

$$QTc = RR^{1/3}$$

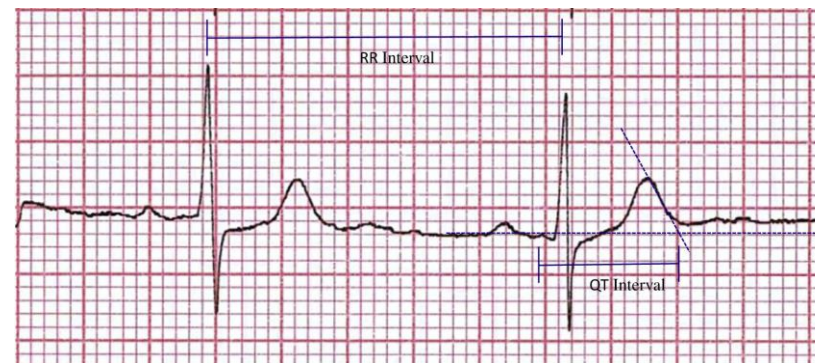
Fridericia

$$QTc = QT + 0,154(1 - RR)$$

Framingham

$$QTc = QT + 1,75(Fc - 60)$$

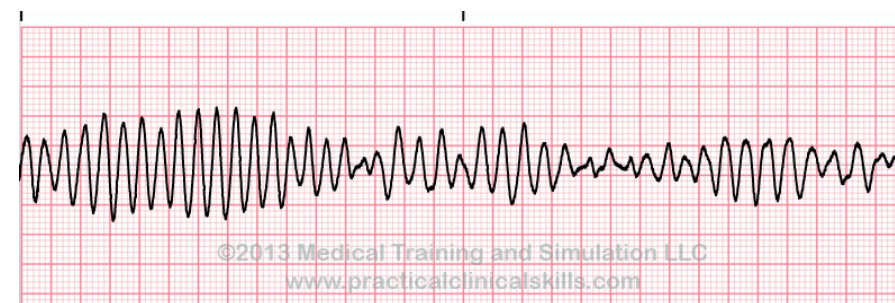
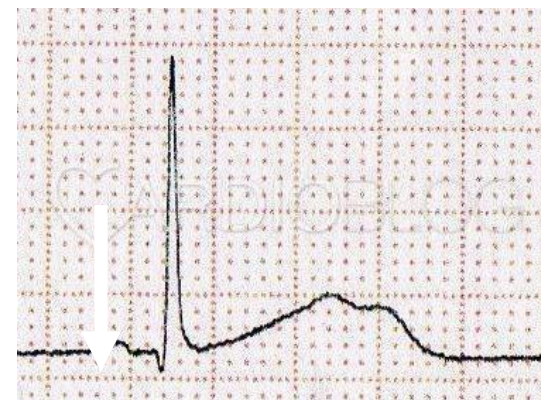
Hodges



- normál QT távolság **>350 and <450 ms** felnőtt férfiakban,
>360 and <460 ms felnőtt nők esetén
- Vezetési zavar, bal Tawara szár blokk, jobb Tawara szár blokk, pacemaker ritmus
 - 550 ms határérték
 - módosított QT távolság mérés ($mQT = QT - 0.485 \times QRS$)
 - JT távolság: cut off **>360 ms**

QT megnyúlás rizikófaktorai

QT-megnyúlás rizikófaktorai	
Korrigálható	Nem korrigálható
<p>Elektrolit eltérések</p> <ul style="list-style-type: none">• Hányinger és hányás• Hasmenés• Kacsiuretikus kezelés• Hypokalaemia ($\leq 3,5$ mEq/l)• Hypomagnesaemia ($\leq 1,6$ mg/dl)• Hypocalcaemia ($\leq 8,5$ mg/dl) <p>Hypothyroidismus</p> <p>QT-megnyúlást okozó gyógyszerek együttes használata</p> <ul style="list-style-type: none">• Antiaritmiás• Fertőzésellenes készítmények• Antibiotikumok• Gombaellenes készítmények• Pszichotróp gyógyszerek• Antidepresszánsok• Antipszichotikumok• Antiemetikumok• Antihisztaminok	<ul style="list-style-type: none">• 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

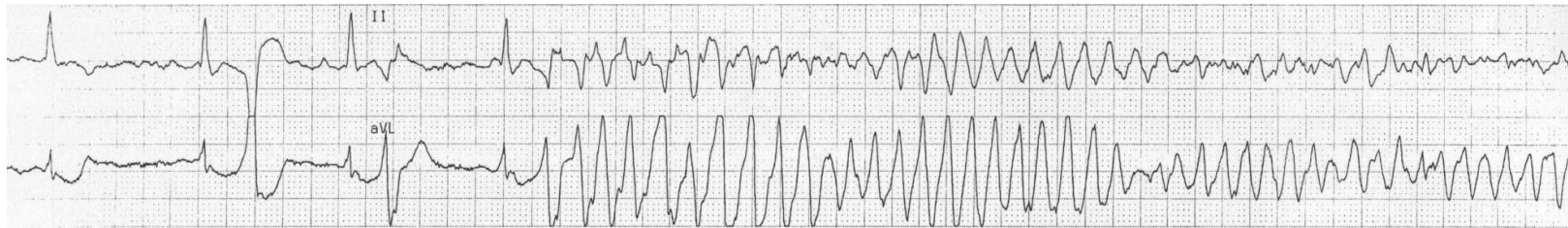


QT megnyúlást okozó onkológiai kezelések

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
Hisztón-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

QT megnyúlás

- $QT_c > 500$ ms and a ΔQT (kiindulási értékről) 60 ms a kezelés átmeneti felfüggesztése, rizikófaktorok, elektrolit eltérések ellenőrzése, ha a QT_c normalizálódott csökkentett dózisban a kezelés folytatható



➤ Torsades de pointes kialakulása esetén:

Iv. $MgSO_4$ (10 ml)

Ideiglenes pacemaker

Isoprenaline (szívfrekvencia $> 90/min$)

Aszinkron defibrilláció

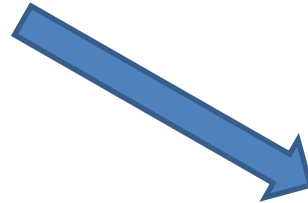


**Daganatellenes kezelés által kiváltott szív- és érrendszeri
betegségek megelőzése/kezelése**

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)



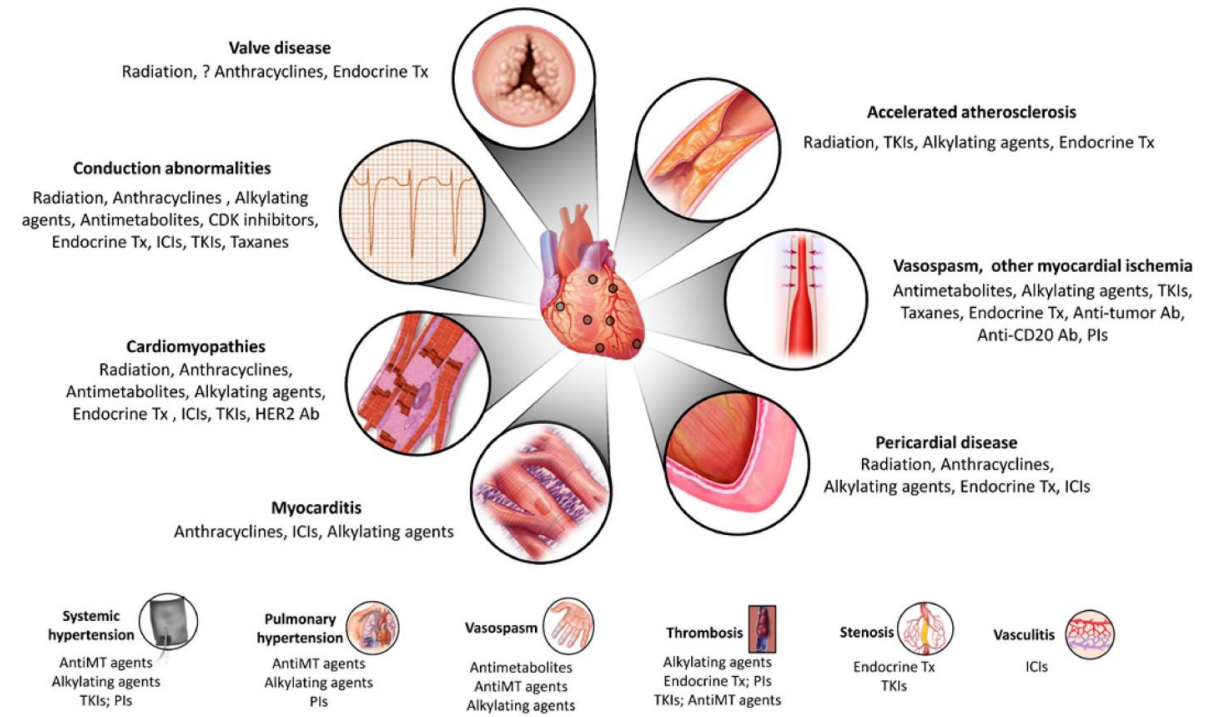
2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC)

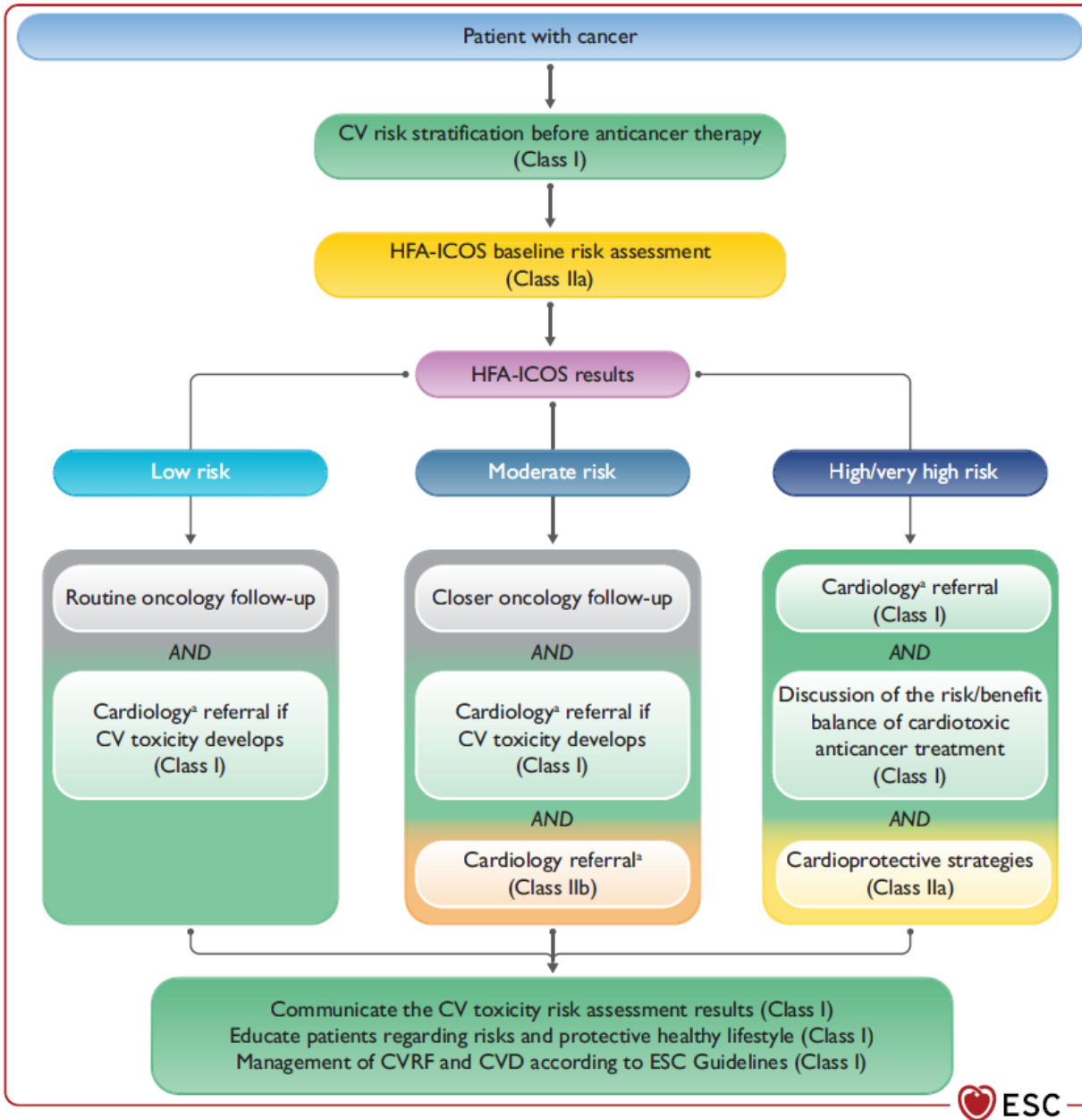
Authors/Task Force Members: Alexander R. Lyon*[†] (Chairperson) (United Kingdom), Teresa López-Fernández*[†] (Chairperson) (Spain), Liam S. Couch (Task Force Coordinator) (United Kingdom), Riccardo Asteggiano (Italy), Marianne C. Aznar¹ (United Kingdom), Jutta Bergler-Klein (Austria), Giuseppe Boriani (Italy), Daniela Cardinale (Italy), Raul Cordoba² (Spain), Bernard Cosyns (Belgium), David J. Cutter (United Kingdom), Evandro de Azambuja (Belgium), Rudolf A. de Boer (Netherlands), Susan F. Dent³ (United States of America), Dimitrios Farmakis (Cyprus), Sofie A. Gevaert (Belgium), Diana A. Gorog (United Kingdom), Joerg Herrmann³ (United States of America), Daniel Lenihan³ (United States of America), Javid Moslehi (United States of America), Brenda Moura (Portugal), Sonja S. Salinger (Serbia), Richard Stephens (United Kingdom), Thomas M. Suter (Switzerland), Sebastian Szmit (Poland), Juan Tamargo (Spain), Paaladinesh Thavendiranathan (Canada), Carlo G. Tocchetti (Italy), Peter van der Meer (Netherlands), Helena J.H. van der Pal (Netherlands), and ESC Scientific Document Group

Daganatellenes kezelés által kiváltott szív- és érrendszeri betegségek

	Cardiomyopathy	Myocarditis	Pericardial Disease	Arrhythmias	Myocardial ischemia	Hypertension	Vascular events	Valve disease
CHEMOTHERAPEUTICS								
Anthracyclines	⊗		⊗	⊗				
Tubulin active agents	⊗			⊗				
Antimetabolites (fluoropyrimidines)	⊗	⊗			⊗			
Alkylating agents	⊗		⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	
NATURAL COMPOUNDS								
Arsenic trioxide				⊗		⊗		
RADIATION THERAPY								
	⊗		⊗	⊗	⊗		⊗	⊗
MOLECULARLY TARGETED AGENTS								
Anti-HER2								
Antibodies	⊗							
TKI, lapatinib	⊗			⊗				
Anti-angiogenics								
Antibodies	⊗				⊗	⊗	⊗	
TKI	⊗			⊗	⊗	⊗	⊗	
BCR-ABL1 TKI	⊗			⊗	⊗	⊗	⊗	
BTK TKI				⊗		⊗		
Proteasome inhibitors	⊗					⊗	⊗	
RAF+MEK inhibitors	⊗			⊗		⊗		
Cyclin inhibitors				⊗				
IMMUNOTHERAPIES								
Immune checkpoint inhibitors	⊗	⊗	⊗	⊗			⊗	
Immunomodulators				⊗	⊗	⊗	⊗	
HORMONE THERAPIES								
Androgen deprivation therapies						⊗	⊗	
ADAPTIVE THERAPIES								
CAR T cells	⊗		⊗	⊗		⊗	⊗	



Kezdeti rizikóstratifikáció és a teendők...



Baseline clinical CV assessment, physical exam and ECG are recommended in all cancer patients scheduled for cardiotoxic therapies*

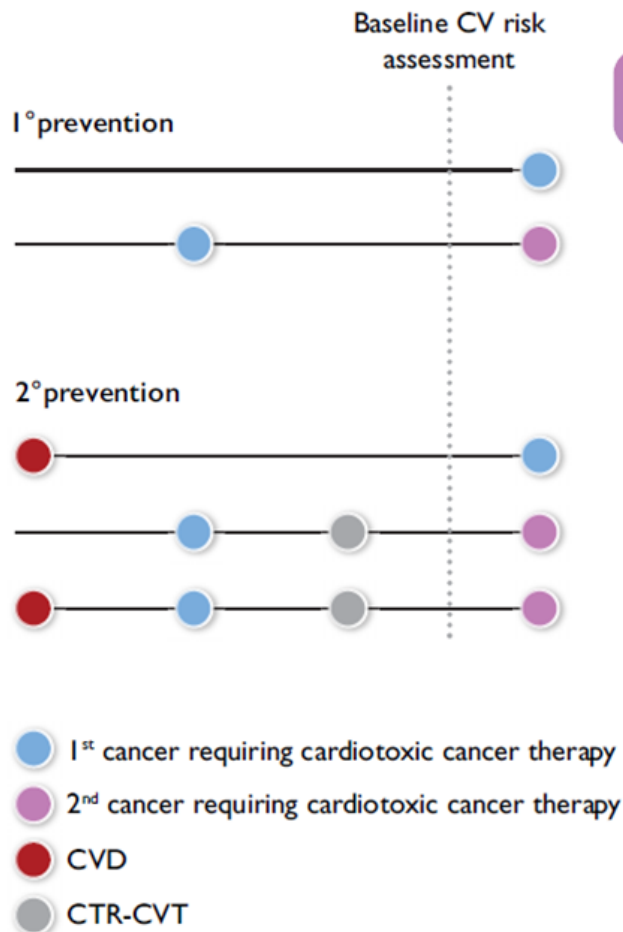
	Patient risk level	TTE ^b	NP	cTn
Anthracyclines	High and very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I	Class I, Class IIa	Class I, Class IIa
HER2-targeted therapies ^c	High and very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I	Class I, Class IIb	Class I, Class IIb
Fluoropyrimidines	Other conditions (Previous CVD)	Class I		
VEGFi	High and very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I, Class IIa	Class IIa, Class IIb	
Second- and third-generation BCR-ABL TKI ^d	Other conditions (All patients)	Class IIa		
BTK inhibitors	High and very high risk	Class I		
PI ^e	High and very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I	Class I, Class IIa	
RAF and MEK inhibitors	High and very high risk, Moderate risk, Low risk	Class I, Class IIb		
ICI	High and very high risk, Other conditions (All other patients)	Class I, Class IIb	Class I, Class IIb	Class I, Class IIb
Osimertinib	Other conditions (All patients)	Class I		
CAR-T and TIL	Other conditions (Previous CVD, All other patients)	Class I, Class IIa	Class I, Class IIa	Class I, Class IIa
RT to a volume including the heart	Other conditions (Previous CVD)	Class IIa		
HSCT	Other conditions (All patients)	Class I, Class IIa	Class IIa	

Javasolt kardiológiai vizsgálatok különböző onkológiai kezelések indítása esetén

Primary and secondary cancer-therapy related CV toxicity prevention strategies

Primary vs secondary prevention

Management of CVD and CVRF according to ESC Guidelines



In patients at high and very high risk of CTRCD

Minimize the use of cardiotoxic drugs

ACE-I/ARB and beta-blockers

Dexrazoxane/liposomal anthracyclines
(patients treated with anthracyclines)

Statins

● Class I ● Class IIa

Kardiovaszkuláris prevenció szintjei

Recommendations for the management of patients with cancer and heart failure

Recommendation	Class ^a	Level ^b
It is recommended that cancer patients at increased risk for cardiotoxicity, defined by a history or risk factors of CV disease, previous cardiotoxicity or exposure to cardiotoxic agents, undergo CV evaluation before scheduled anticancer therapy, preferably by a cardiologist with experience/interest in Cardio-Oncology.	I	C
Treatment with an ACE-I and a beta-blocker (preferably carvedilol) should be considered in cancer patients developing LV systolic dysfunction, defined as a 10% or more decrease in LVEF and to a value lower than 50%, during anthracycline chemotherapy. ^{861,862}	IIa	B
A baseline CV risk assessment should be considered in all cancer patients scheduled to receive a cancer treatment with the potential to cause heart failure. ^{846,865}	IIa	C

© ESC 2021

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; CV = cardiovascular; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aClass of recommendation.

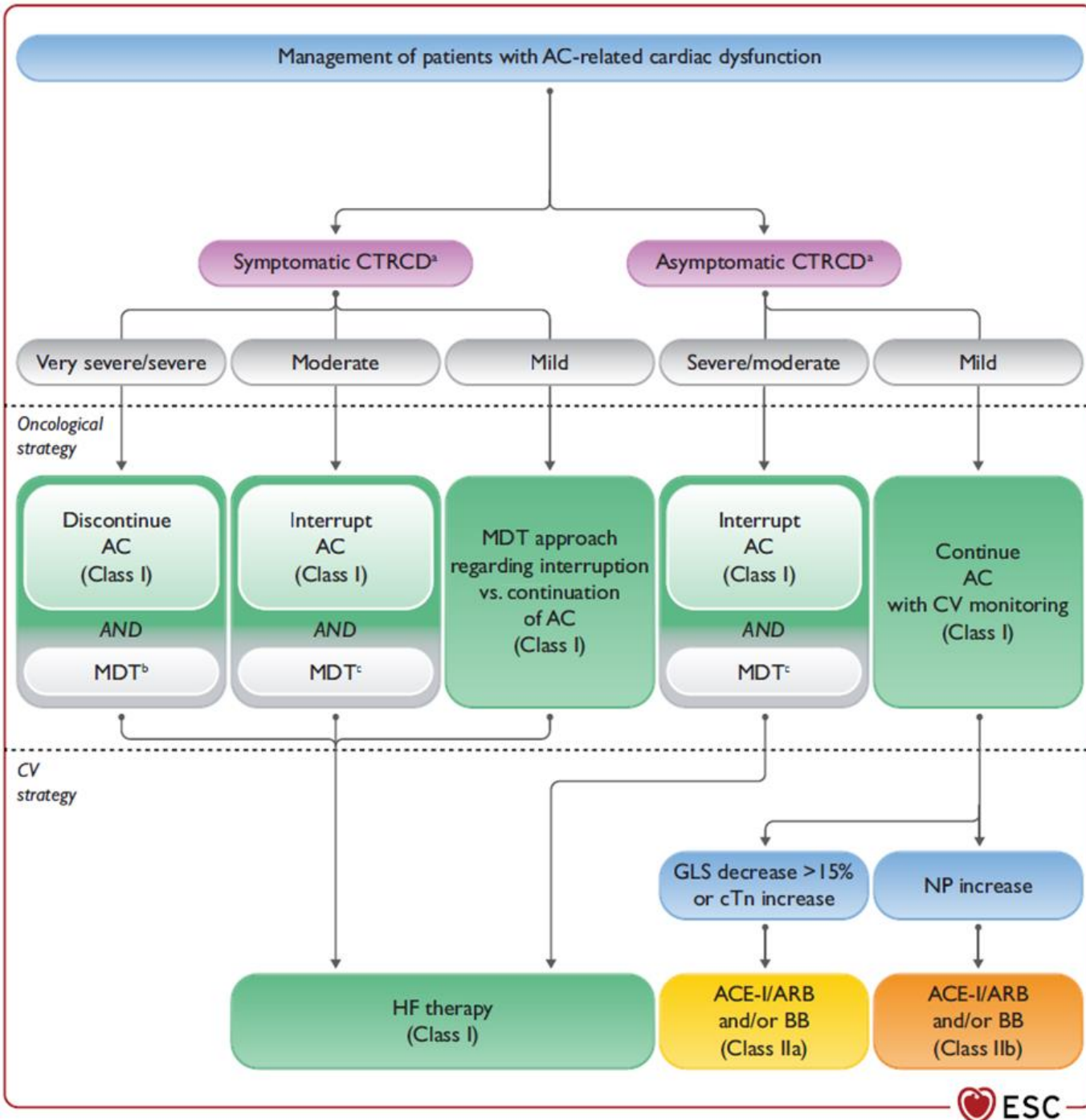
^bLevel of evidence.

ESC 2021-es szívelégtelenség irányelve BK diszfunkció esetén

- Minden cardiotoxikus kezelés előtt javasolt alap CV rizikó meghatározás
- Kardiológus általi CV vizsgálat magas rizikóstatusz esetén
- ACEi+BB SZE, ill. BK diszfunkció esetén

Kezelés lehetősége AC kiváltotta szívelégtelenség esetén (ESC 2016, 2022)

- Amennyiben klinikailag manifeszt szívelégtelenség alakul ki daganat kezelés során vagy azt követően, az ESC szívelégtelenség irányelv szerinti kezelés javasolt
- Daganat kezelés felfüggesztése a klinikum stabilizálásáig
- Rechallenge esetén a kardioprotektív kezelés folytatandó!
- Kevésbé toxikus alkalmazási mód (liposzómális ATC, lassú infúzió, dóziscsökkentés)
- Indikáció esetén dexrazoxane
- Más kezelési rezsim



2022-es Kardio-onkológiai guideline ajánlásainak evidenciaszintjei

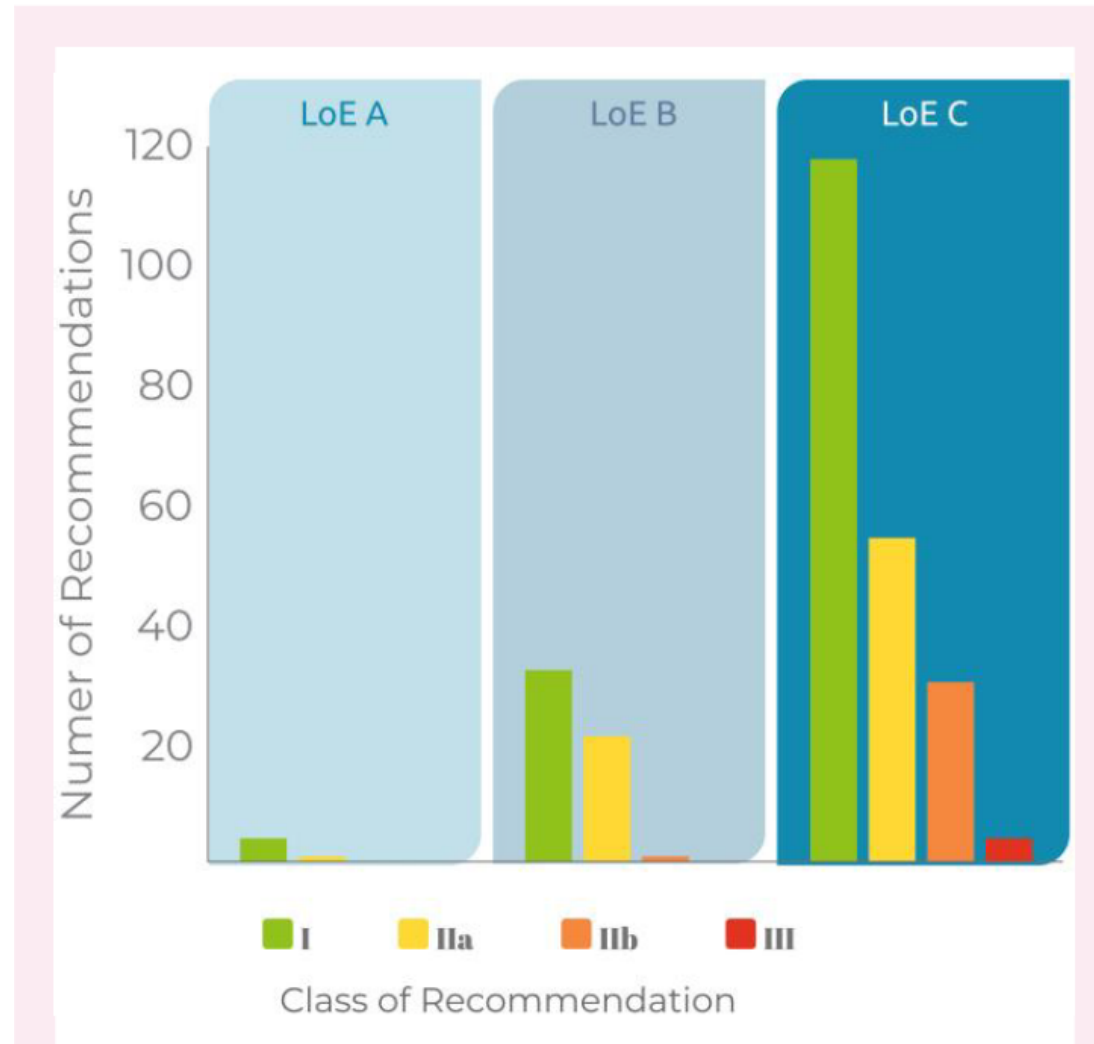


Figure 1 Summary of all guideline recommendations and corresponding level of evidence.

OVERCOME trial ACEi+BB vs. placebo

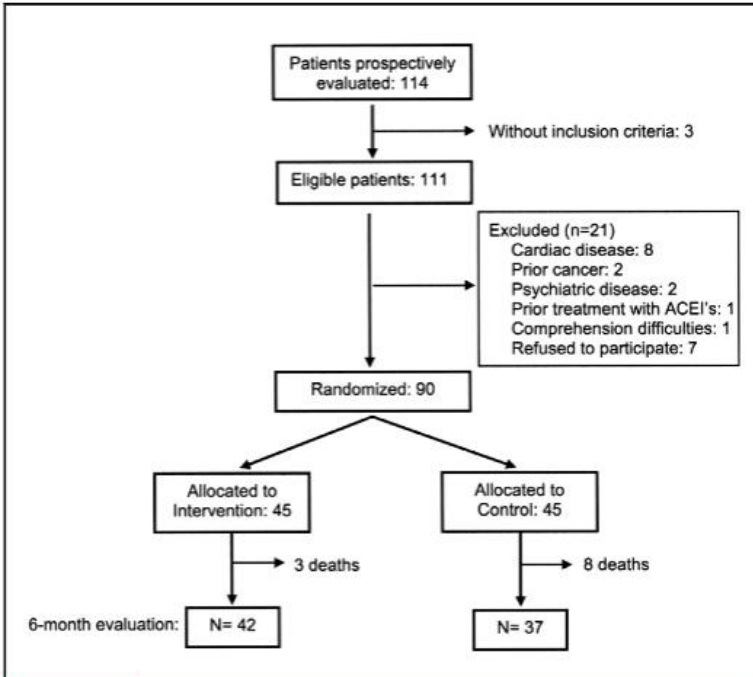


Figure 1 Flow Diagram of the OVERCOME Study

A total of 81% of all eligible patients during a 2-year period were enrolled in the study and were randomized to the intervention or control group. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Akut leukémia
80% anthracyclin
80% őssejt transzplantáció
ENA+carvedilol

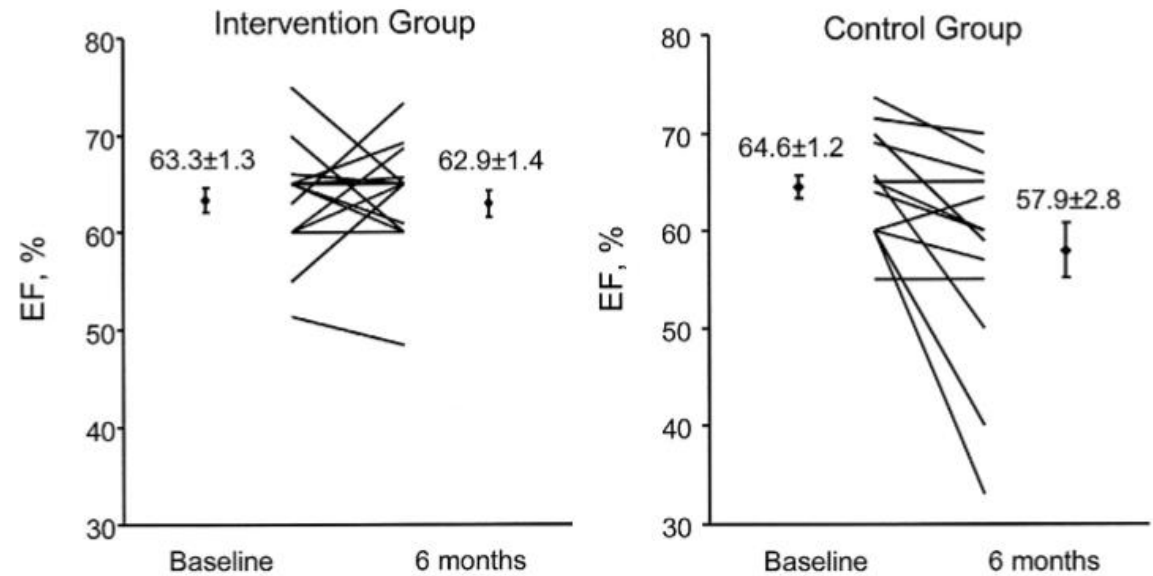


Figure 2 Change From Baseline in LVEF in Acute Leukemia Patients Undergoing Chemotherapy in the Intervention and Control Groups

While no differences were observed in the intervention group, patients in the control group had a 6.7% absolute decrease in their mean left ventricular ejection fraction (LVEF) ($p = 0.025$), with all but 3 patients having some degree of LVEF reduction. Values are mean \pm SEM.

PRADA vizsgálat

ARB, ill. BB hatása emlőtumorban (trastuzumab)

Table 2 Primary and secondary endpoints, estimated values from linear mixed models (intention-to-treat analysis)

	n	Baseline	EOS	Change from baseline to EOS	Between-group difference in change from baseline to EOS	P-value
LVEF						
No candesartan	60	63.2 (62.0, 64.4)	60.6 (59.4, 61.8)	-2.6 (-3.8, -1.5)	1.9 (0.2, 3.5) ^a	0.026
Candesartan	60	62.1 (61.0, 63.3)	61.4 (60.2, 62.6)	-0.8 (-1.9, 0.4)		
No metoprolol	62	62.8 (61.6, 64.0)	61.0 (59.8, 62.2)	-1.8 (-3.0, -0.7)	0.2 (-1.4, 1.9)	0.772
Metoprolol	58	62.5 (61.3, 63.7)	61.0 (59.8, 62.2)	-1.6 (-2.8, -0.4)		
RVEF						
No candesartan	60	61.3 (60.0, 62.5)	58.9 (57.6, 60.1)	-2.4 (-3.7, -1.1)	0.8 (-1.0, 2.6)	0.370
Candesartan	60	60.2 (59.0, 61.4)	58.7 (57.4, 59.9)	-1.6 (-2.8, -0.3)		
No metoprolol	62	60.4 (59.2, 61.6)	58.0 (56.8, 59.3)	-2.4 (-3.7, -1.1)	0.8 (-1.0, 2.6)	0.377
Metoprolol	58	61.1 (59.8, 62.3)	59.5 (58.3, 60.8)	-1.6 (-2.9, -0.3)		
LV GLS						
No candesartan	48	-21.6 (-22.1, -21.1)	-21.0 (-21.5, -20.5)	0.6 (0.1, 1.1)	-0.7 (-1.4, 0.1)	0.076
Candesartan	45	-21.3 (-21.8, -20.7)	-21.3 (-21.9, -20.8)	-0.1 (-0.6, 0.5)		
No metoprolol	46	-21.4 (-21.9, -20.8)	-21.0 (-21.6, -20.5)	0.3 (-0.2, 0.8)	-0.1 (-0.8, 0.7)	0.824
Metoprolol	47	-21.5 (-22.0, -21.0)	-21.3 (-21.8, -20.7)	0.2 (-0.3, 0.7)		
E/E'						
No candesartan	63	7.1 (6.6, 7.6)	7.2 (6.7, 7.7)	0.1 (-0.4, 0.5)	0.1 (-0.5, 0.8)	0.688
Candesartan	59	7.4 (6.9, 7.9)	7.6 (7.1, 8.1)	0.2 (-0.2, 0.7)		
No metoprolol	62	7.4 (7.0, 7.9)	7.2 (6.7, 7.7)	-0.3 (-0.7, 0.2)	0.8 (0.2, 1.5)	0.009
Metoprolol	60	7.1 (6.6, 7.5)	7.6 (7.1, 8.1)	0.6 (0.1, 1.0)		
Troponin I^b						
No candesartan	64	1.1 (0.9, 1.2)	2.7 (2.3, 3.1)	2.5 (2.0, 3.1)	1.1 (0.8, 1.4)	0.666
Candesartan	62	1.0 (0.8, 1.1)	2.5 (2.2, 2.9)	2.6 (2.2, 3.2)		
No metoprolol	64	1.1 (0.9, 1.3)	2.8 (2.4, 3.3)	2.6 (2.1, 3.2)	1.0 (0.7, 1.3)	0.831
Metoprolol	62	0.9 (0.8, 1.1)	2.4 (2.0, 2.8)	2.5 (2.0, 3.1)		

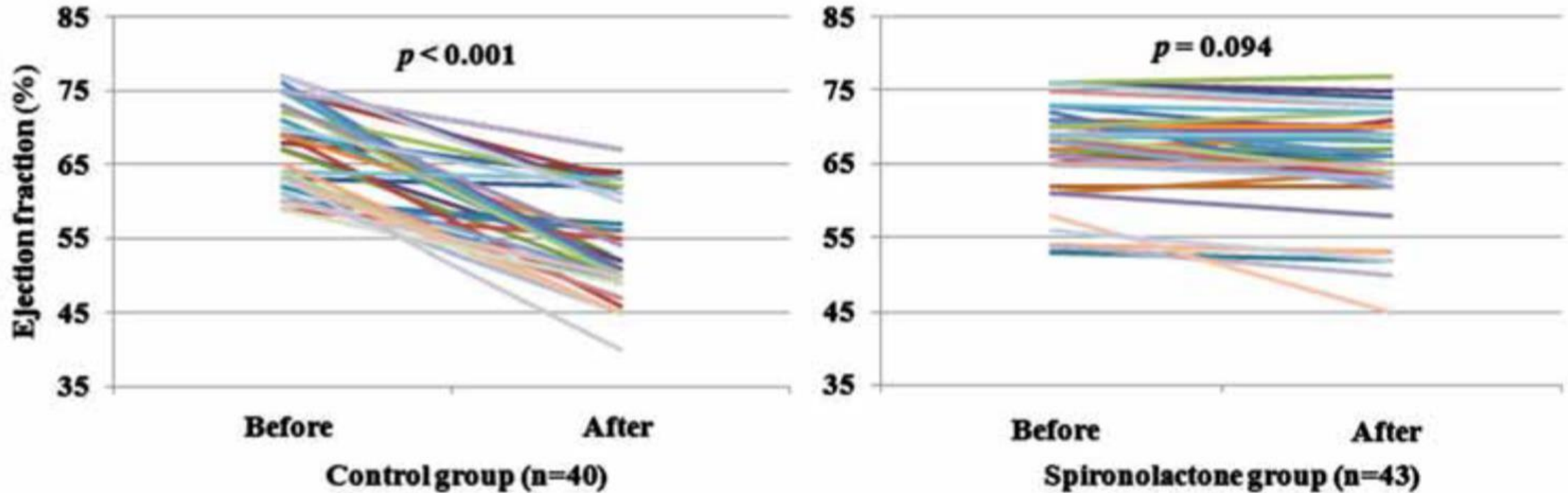
Data are expressed as mean (95% CI).

LVEF, left ventricular ejection fraction; RVEF, right ventricular ejection fraction; LV GLS, left ventricular peak systolic global longitudinal strain; EOS, end-of-study; E/E', diastolic function.

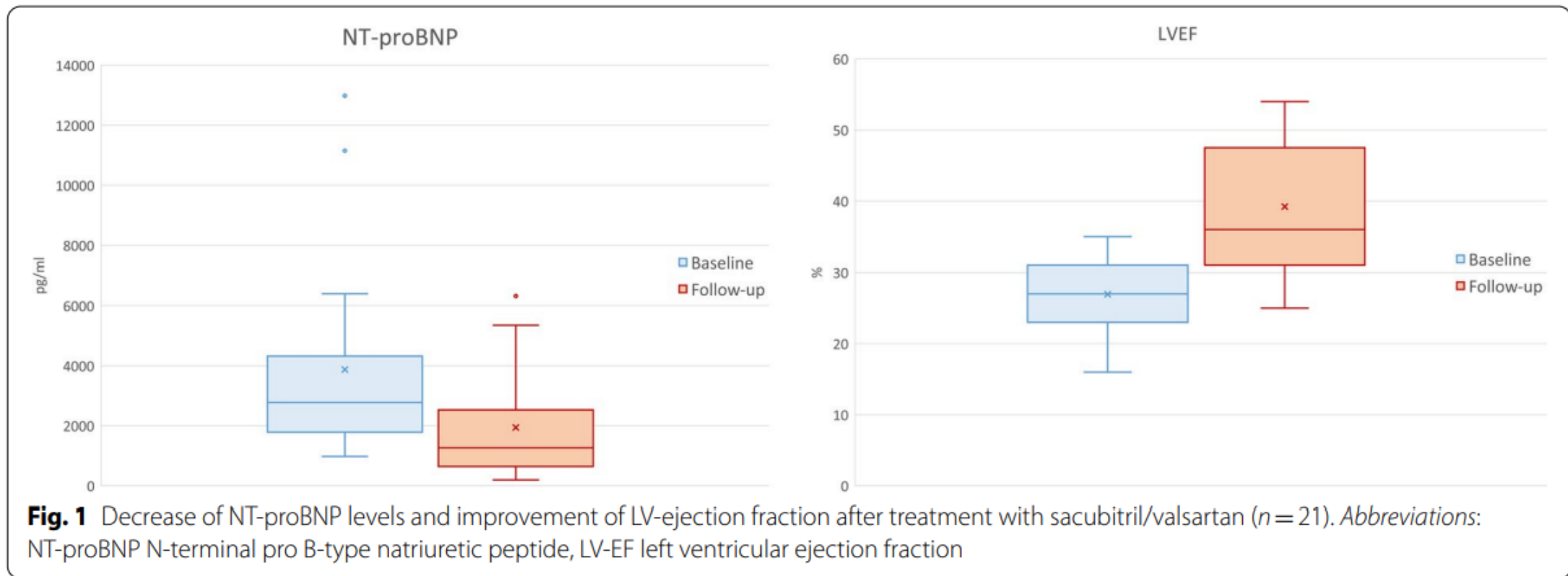
^aRounding effect.

^bGeometric means.

MRA hatása antraciklin kezelés során a szisztolés balkamra funkcióra (emlőtumor)



ARNI hatása daganatos betegek szívelégtelenségére



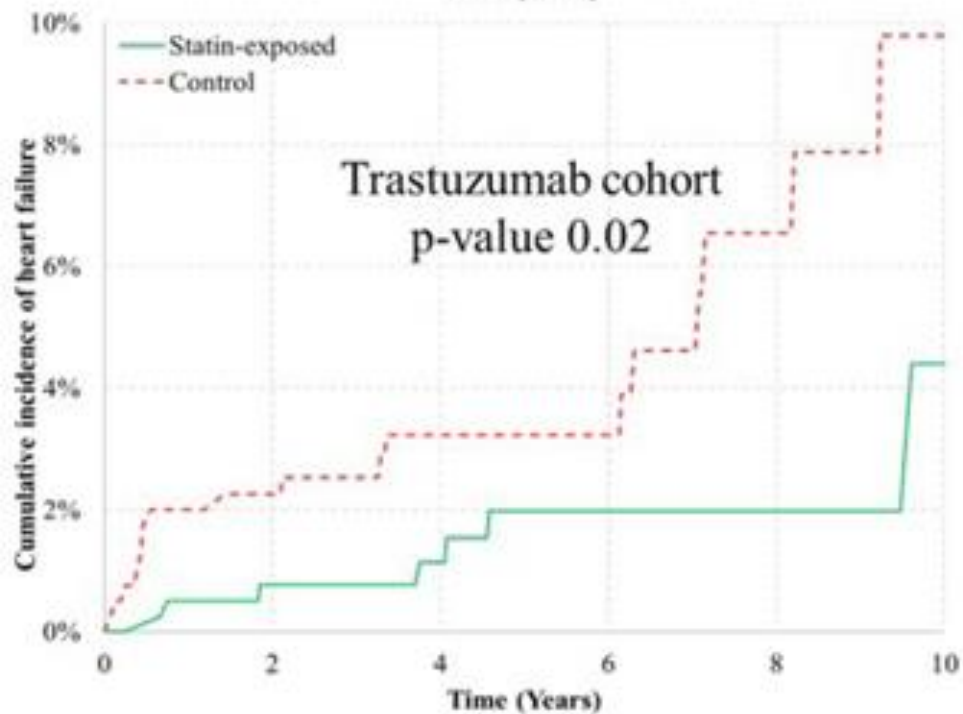
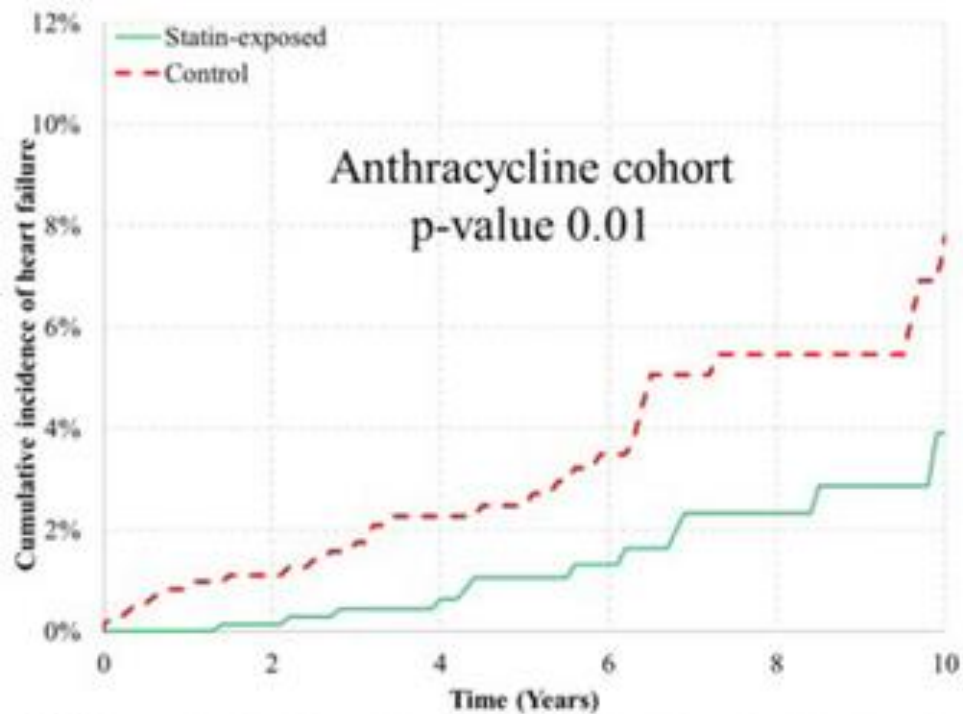
N=21

Stage C szívelégtelenség

Korábban daganatos betegség miatti kezelés – kemoterápia (53%) sugárkezelés (43%)

Medián utánkövetés 12 hónap

Sztatinkezelés hatása a szívelégtelenség miatti hospitalizációra



- Retrospektív kohorsz vizsgálat
- ≥ 66 éves nők
- korai stádiumú emlőtumor
- propensity score matching
- 723 pár anthraciklin kezeltekben
- 399 pár trastuzumab kezeltekben
- HHF

Cardiac CARE - A randomised trial of troponin-guided neurohormonal blockade for the prevention of anthracycline ...

A multicentre prospective randomised trial of high sensitivity cardiac troponin I-guided combination angiotensin receptor blockade and beta blocker therapy to prevent anthracycline cardiotoxicity.



The Cardiac CARE Trial

Dr Peter Henriksen
Chief Investigator

ISRCTN 24439460

on behalf of the Cardiac CARE Investigators

Saturday 27 August 2022

ESC CONGRESS 2022
Barcelona & Online



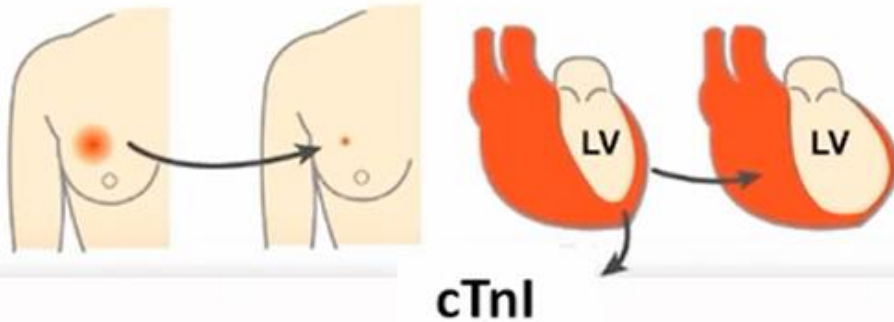
Peter Henriksen
UK



#ESCCongress

Cardiac CARE vizsgálat indokoltsága

Anthracycline



2022 ESC Clinical Guidelines

ESC
European Society
of Cardiology
European Heart Journal (2022) 00, 1–113
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

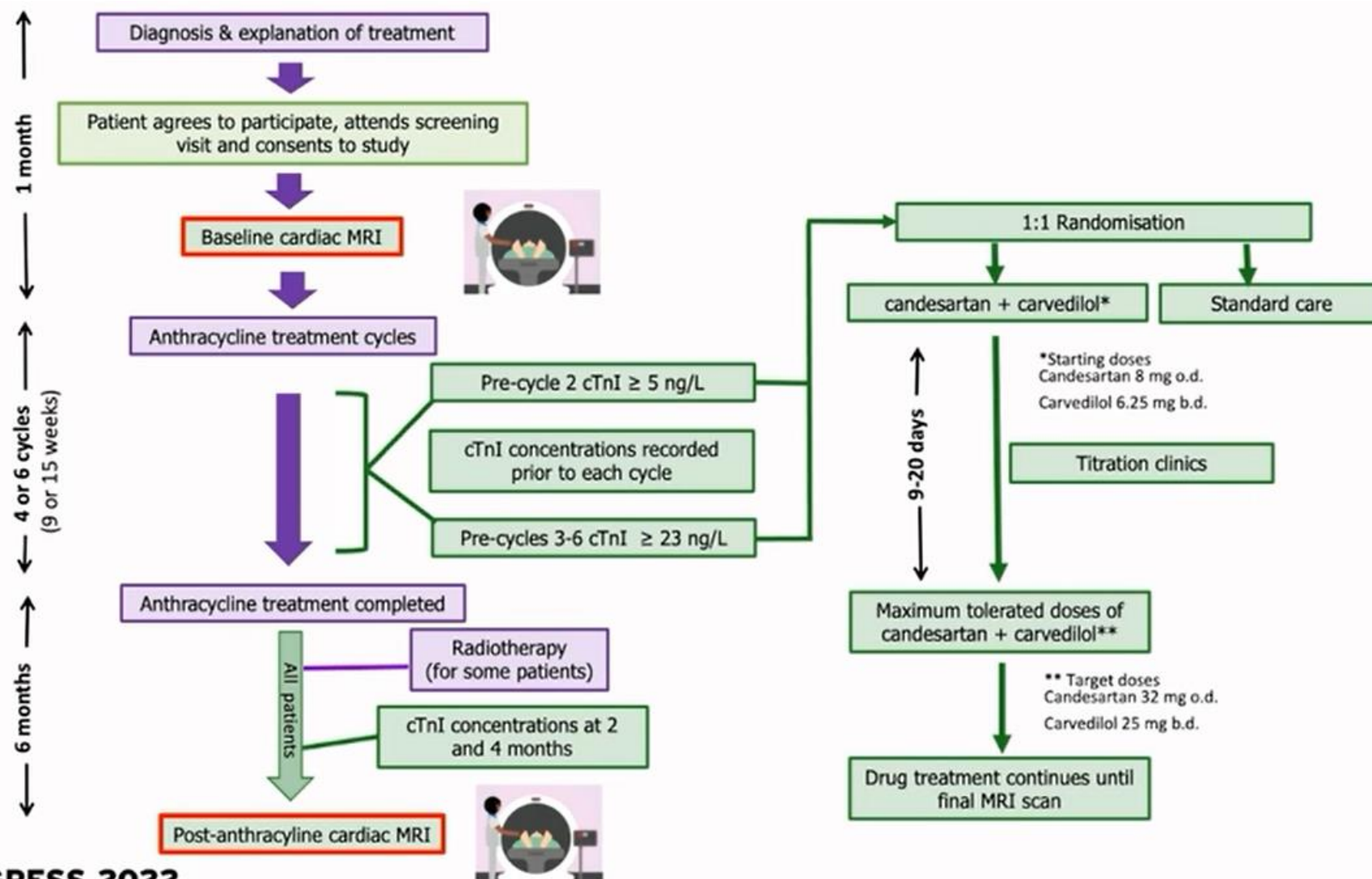
ESC GUIDELINES

2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC)

- 'cTn monitoring is recommended in high risk..and should be considered in moderate risk patients.'
- 'Preventive .. (cardioprotective) ACEi/ARB and BBs should be considered in high risk patients receiving anthracycline'
- 'Asymptomatic patients with LVEF > 50% who develop a cTn elevation above ULN on anthracycline should be considered for ACEi and/or BB'

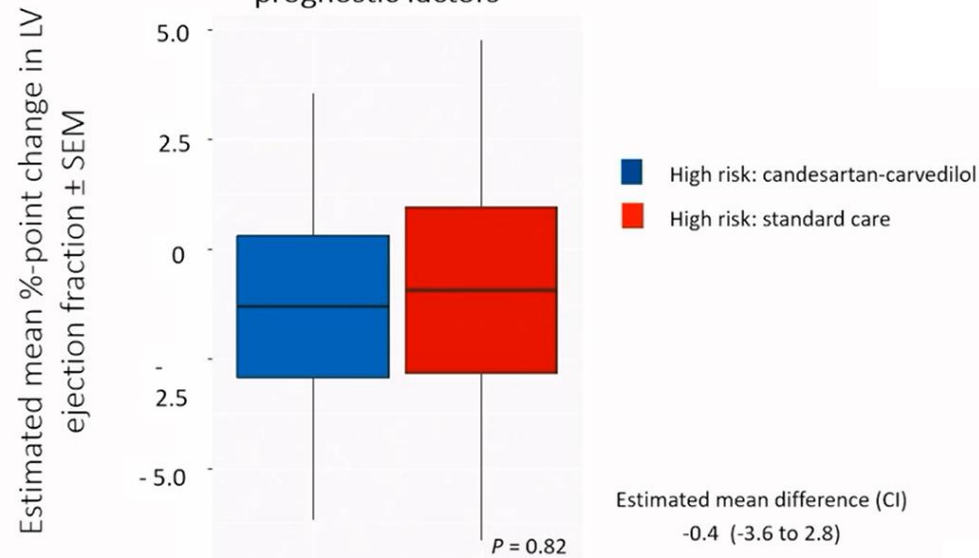
Cardiac CARE vizsgálat felépítése



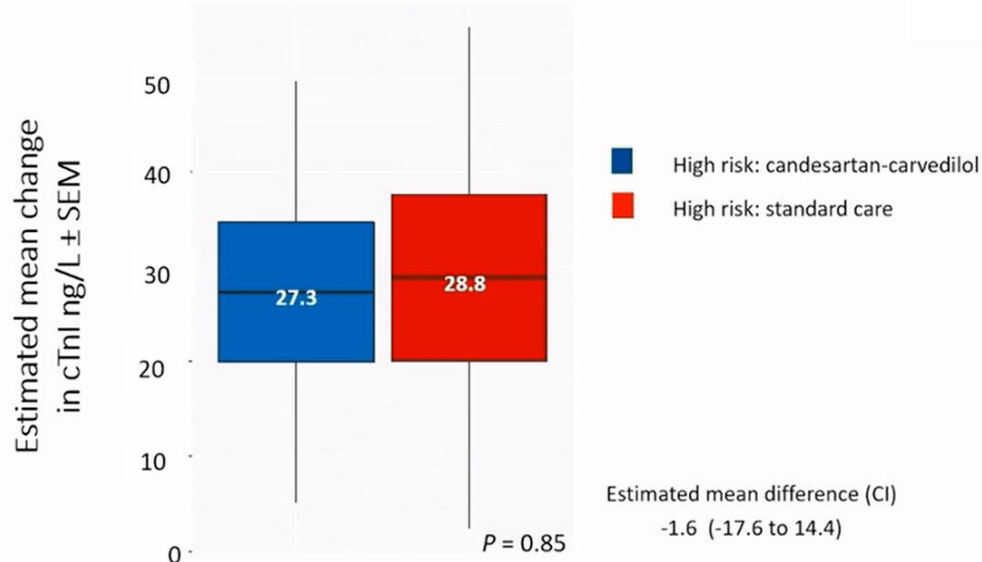
A Cardiac CARE vizsgálat eredménye és jelentősége

ESC 2022-es Kardio-onkológiai irányelv

Primary endpoint: change in LV ejection fraction adjusted for prognostic factors¹



Change in hs-cTnI concentration from baseline to 2 months post anthracycline chemotherapy¹



ACE-I or ARB and beta-blockers recommended for HF^f should be considered for primary prevention in high- and very high-risk patients receiving anthracyclines and/or anti-HER2 therapies.^{145,150,155–157,159,160,175}

IIa

B

ACE-I or ARB and beta-blockers recommended for HF^f should be considered for primary prevention in high- and very high-risk patients receiving targeted cancer therapies that may cause HF.^g

IIa

C

Statins should be considered for primary prevention in adult patients with cancer at high and very high CV toxicity risk.^{h,149,176–185}

IIa

B

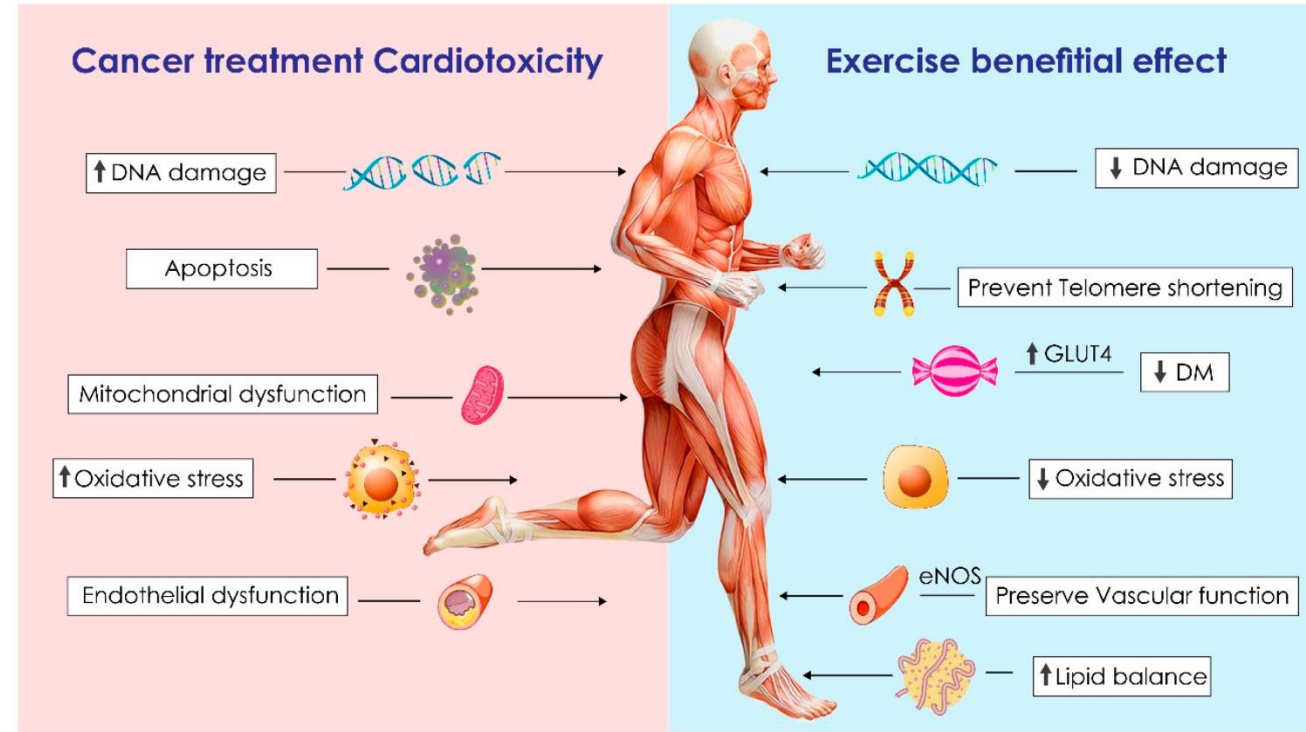
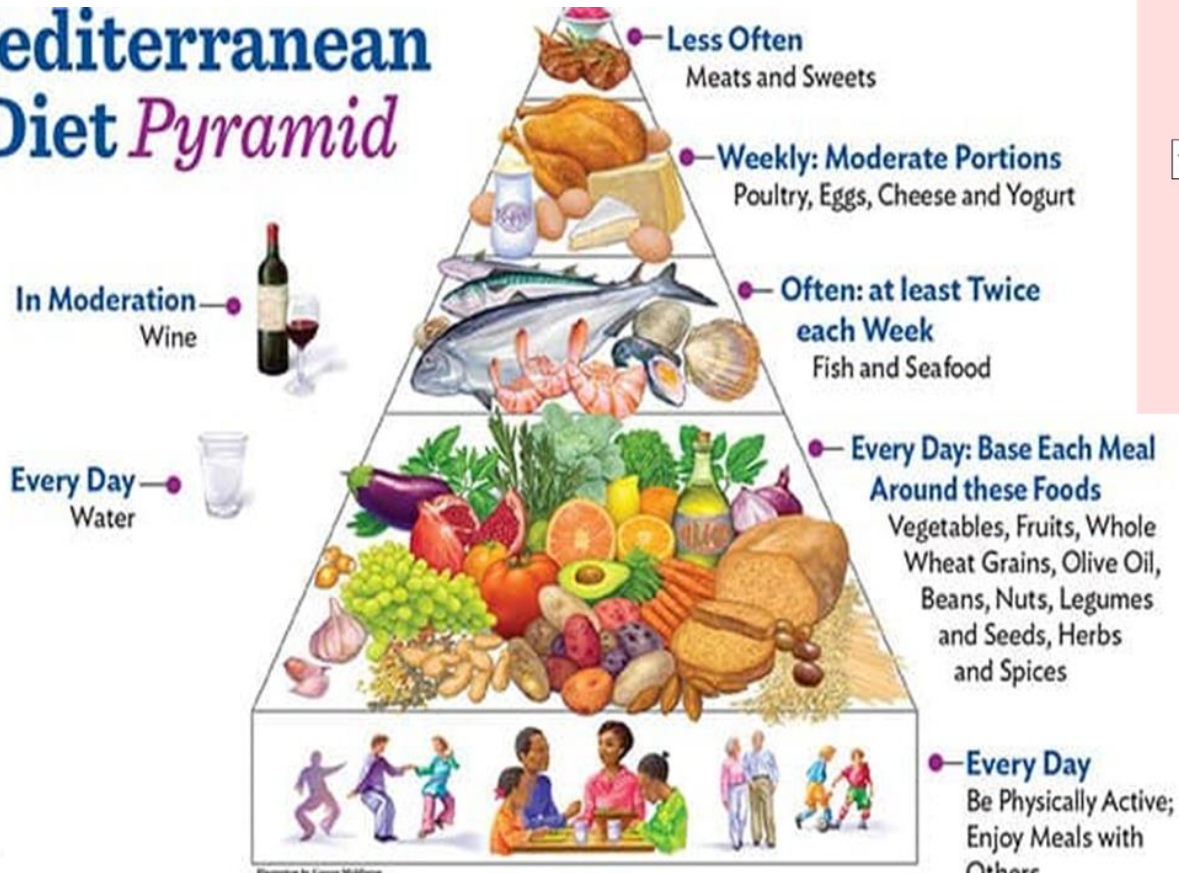
© ESC 2022

1; Age ≥ 65 or < 65 years, LVEF at baseline ≥ 60% or < 60%, cumulative epirubicin dose = 300 mg/m² or > 300 mg/m²

Nem gyógyszeres kezelési lehetőségek

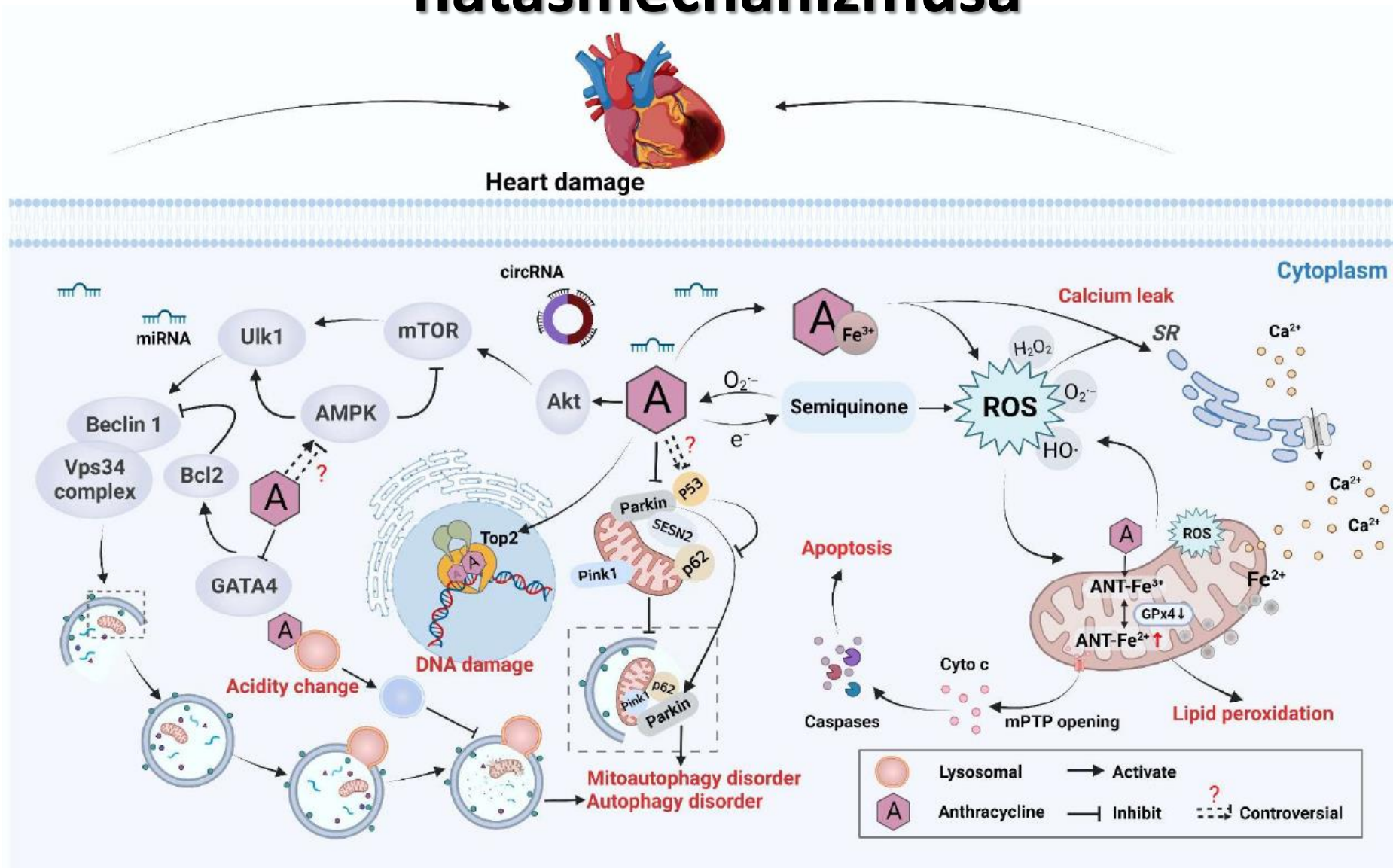
Életmódi javaslatok onkológiai betegeknek (is)

Mediterranean Diet Pyramid



Gyógyszeres kezelési lehetőségek

Az antraciklin kardiotoxicitás hatásmechanizmusa



Az antraciklin kardiotoxicitás kivédésnek újabb lehetőségei – oxidatív stressz

- Dexrazoxane:
 - Hatékony (gyerekkorban adva csökkenti a felnőttkori szívelégtelenség esélyét – 200 beteg 20 éves utánkövetés - 2023)
 - Secunder malignitások veszélye (MDS/AML)
 - Csontvelő depresszió
 - 20:1-ről 10:1-re csökkenteni az arányt (DEX:DOX) ?

- Oxidatív stressz

- Scavenger molekulák
- Természetes polifenolok
- PARP-gátlás
- Coenzym Q10

Future Oncology 2018, 14, 2663-2676.
Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 10617.

ORIGINAL ARTICLE

Prevention of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity by an Experimental Antioxidant Compound

Peter Deres, MD,† Robert Halmosi, MD, PhD,* Ambrus Toth, MD, PhD,*† Krisztina Kovacs, MD,† Anita Palfi, MD,*† Tamas Habon, MD, PhD,* Laszlo Czopf, MD, PhD,* Tamas Kalai, PhD,‡ Kalman Hideg, ScD,‡ Balazs Sumegi, ScD,†§ and Kalman Toth, MD, ScD**

J Cardiovasc Pharmacol 45,36–43, 2005.

Regulation of Kinase Cascade Activation and Heat Shock Protein Expression by Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibition in Doxorubicin-induced Heart Failure

Eva Bartha, MD, PhD,†‡ Izabella Solti, MSc,† Aliz Szabo, MSc,† Gabor Olah, MSc,‡ Klara Magyar, MD,* Eszter Szabados, MD, PhD,* Tamas Kalai, DSc,§ Kalman Hideg, DSc,§ Kalman Toth, MD, ScD,* Domokos Gero, MD, PhD,‡ Csaba Szabo, MD, PhD,‡ Balazs Sumegi, DSc,† and Robert Halmosi, MD, PhD**

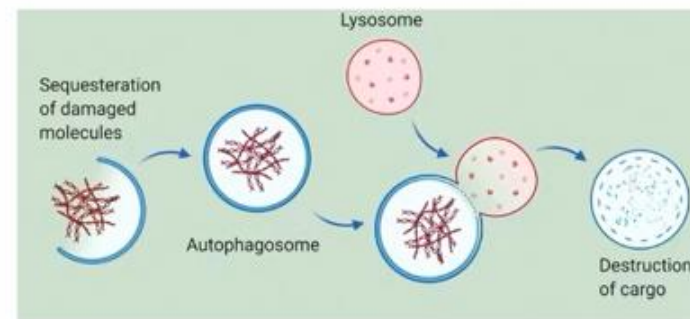
J Cardiovasc Pharmacol Volume 58, Number 4, October 2011

Az antraciklin kardiotoxicitás kivédésnek újabb lehetőségei – autophágia

- Anthraciklin gátolja az autofágiát (TLR9-PI3K γ)
- Autofágia aktiválása antraciklin kezelés előtt (éhezés) védelem a kardiotoxicitással szemben
- PI3K γ genetikai/farmakológiai gátlása cardioprotektív antraciklin kiváltotta károsodásokkal szemben
- De klinikai vizsgálat még nem volt!

Autophagia promóciója, mint az SGLT2-gátlás hatásmechanizmusa?

Autophagy is a lysosomal-dependent **cellular housekeeping process**, which keeps cells healthy by clearing damaged organelles and injurious intracellular debris



Autophagy has been shown to mediate the protective effects of SGLT2 inhibitors in the heart and kidney in experimental studies

Effect of SGLT2 inhibitors to promote autophagy are not dependent on glucose or ketone bodies or on SGLT2 expression

Packer, M, Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. Circulation 2023

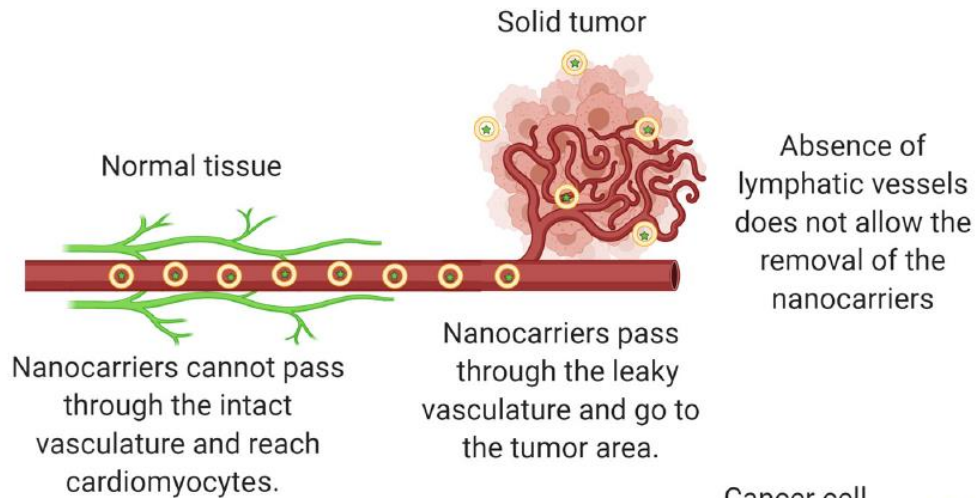
A jelen és a jövő kardioprotektív gyógyszerei

Table 1 Summary of currently available and emerging cardioprotective therapies

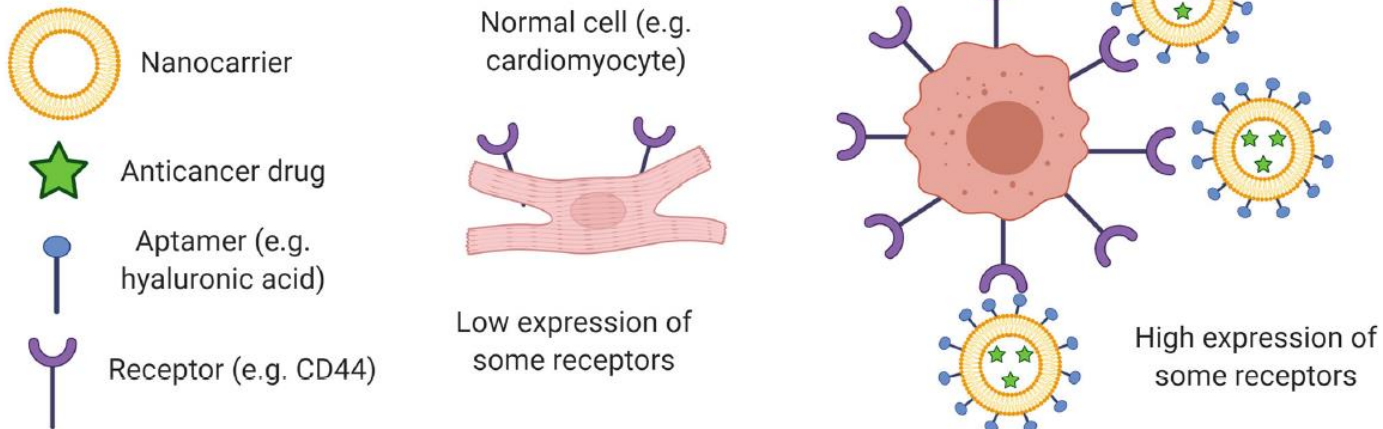
Therapy	Proposed mechanism(s)	Level of evidence	Limitations
Currently available cardioprotective therapies			
Dexrazoxane	Iron chelator, antioxidant, and Top2 β inhibitor	Preclinical studies and large randomized controlled trials ^{13–19}	Concerns regarding cancer outcomes and secondary malignancies ^{16,17}
Beta-blockers	Reduce catecholamine-induced myocardial remodelling; may have antioxidant effects	Preclinical studies and small randomized controlled trials ^{20–23}	Conflicting data regarding efficacy and ideal patient population ²⁴
ACE inhibitors, ARBs	Inhibit renin–angiotensin–aldosterone system	Preclinical studies and small randomized controlled trials ^{25,27,28}	Conflicting data regarding efficacy and ideal patient population ²⁹
Statins	Anti-inflammatory and antioxidant effects	Observational cohort studies ^{30,31}	Unknown efficacy in patients
Emerging cardioprotective therapies			
MPO inhibitors	Antioxidant effects	Preclinical studies— <i>in vivo</i> animal models ³⁴	Unknown efficacy in patients
Arginase inhibitors	Increase arginine and nitric oxide	Preclinical studies— <i>in vivo</i> animal models ³⁵	Unknown efficacy in patients
P13K inhibitors	Stimulate autophagic flux	Preclinical studies— <i>in vivo</i> animal models ³⁶	Unknown efficacy in patients
Neuregulin	Activates ErbB signalling	Preclinical studies— <i>in vivo</i> animal models ^{37,38}	Potential for pro-neoplastic effects; unknown efficacy in patients
CYP1 inhibitors	Under investigation	Preclinical studies— <i>in vivo</i> animal models ³⁹	Unknown efficacy in patients

Nanopartikulumok használata

A



B



Passzív és aktív targetálás

Passzív:

- fokozott permeabilitás és retenció a tumoros szövetben: szivárgó érrendszer, nyirokdrenázs hiánya

Aktív:

- magas affinitású ligand a nanopartikulum felszínén
- ideális receptor a tumorsejten sok, máshol nincs

Együttesen adni a cytotoxikus és a kardioprotektív szert

- DOX + polifenolok (curcumin, quercetin)

1995: DoxilR (pegylated liposomal DOX) volt az első

- Tumorelles hatás megőrzése
- Cardiotoxicitás csökkentése
- 35x ár!!!

HER2-gátlás kivédése: trialek

TABLE 2 Recent Randomized Controlled Trials on Cardioprotection During Trastuzumab Therapy

Trial	Trial Design	Trial Intervention	Imaging Method	N	Result of Primary Endpoint	Result of Key Secondary Endpoints
Pharmacologic intervention						
MANTICORE 101-Breast ⁴⁴	Randomized Placebo-controlled Double-blind Few were treated with anthracyclines	Bisoprolol/ perindopril/placebo	CMR	99	No between-group difference in LVEDVi	<ul style="list-style-type: none"> • Bisoprolol attenuated the decline in LVEF • Perindopril attenuated the decline in LVEF
Boekhout et al ⁴⁵	Randomized Multicenter Placebo-controlled Double-blind All were treated with anthracycline in advance	Candesartan/placebo	MUGA	210	No between-group difference in incidence of cardiotoxicity, defined as decline in LVEF of $\geq 15\%$ or $\leq 15\%$ to an absolute value $< 45\%$	No between-group differences in changes in LVEF, troponin T, or NT-proBNP
Guglin et al ⁴⁶	Randomized Multicenter Placebo-controlled 189 were treated with anthracyclines	Lisinopril/carvedilol/ placebo	Echocardiography MUGA	468	No between-group difference in incidence of cardiotoxicity, defined as a reduction in LVEF of $\geq 10\%$ or a decrease of $\geq 5\%$ to a value $< 50\%$	<ul style="list-style-type: none"> • Reduction in the incidence of cardiotoxicity if patients treated with sequential anthracyclines in both lisinopril and carvedilol arms • No between-group difference if no anthracycline exposure

LVEDVi = left ventricular end-diastolic indexed volume; MANTICORE 101-Breast = Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research; MUGA = multigated acquisition; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; other abbreviations as in Table 1.

Folyamatban lévő kardio-onkológiai vizsgálatok

Trial	Trial Number	Cancer	Cancer Therapy	Trial Intervention	Masking/ Design	N	Outcome Measures
Pharmacologic intervention: neurohormonal blockade							
PRADA II (Prevention of Cardiac Dysfunction During Breast Cancer Therapy)	NCT03760588	Breast cancer	Anthracyclines with/without trastuzumab/pertuzumab	Sacubitril-valsartan/ placebo	Blinded	214	Change in LVEF assessed by CMR from baseline to 18 mo
Carvedilol in Preventing Cardiac Toxicity in Patients With Metastatic HER-2-Positive Breast Cancer	NCT03418961	Metastatic HER2-positive breast cancer	HER2-targeted therapy without concurrent anthracyclines	Carvedilol/no study intervention/ observation in patients with increased risk for cardiotoxicity	Single-blinded (outcomes assessor)	817	Time to the first identification of cardiac dysfunction assessed by echocardiography
PROACT (Can We Prevent Chemotherapy-Related Heart Damage in Patients With Breast Cancer and Lymphoma?)	NCT03265574	Breast cancer/ lymphoma	Epirubicin	Enalapril/usual care	Single-blinded (outcomes assessor)	170	Cardiac troponin T release during anthracycline treatment (1 mo after last dose of anthracycline)
Effect of Angiotensin Converting Enzyme and Sacubitril Valsartan in Patients After Bone Marrow Transplantation	NCT04092309	Hematological malignancies	Hematopoietic cell transplantation	ACE inhibitor/ sacubitril-valsartan/ control	Open	90	LVEF by 3D echocardiography/ GLS/PWV/ glycolocalyx thickness
CardioTox (Effects of Carvedilol on Cardiotoxicity in Cancer Patients Submitted to Anthracycline Therapy)	NCT04939883	Cancer patients submitted to anthracycline therapy	Anthracyclines	Carvedilol/placebo	Blinded	1,018	Decline in ejection fraction within 12 mo of starting treatment (>10% to values <50%)/ cardiac events
Carvedilol in Preventing Heart Failure in Childhood Cancer Survivors	NCT02717507	Childhood cancer survivors	Anthracyclines	2-y course of low-dose carvedilol/ placebo	Blinded	182	LV posterior wall thickness, LV systolic and diastolic function, and afterload, natriuretic peptides, troponins, and galectin-3
Pharmacological interventions: statins							
PREVENT (Preventing Anthracycline Cardiovascular Toxicity With Statins)	NCT01988571	Breast cancer/ lymphoma	Anthracyclines	Atorvastatin/placebo	Blinded	279	Change in LVEF by CMR from baseline to 24 mo
STOP-CA (Statins to Prevent the Cardiotoxicity From Anthracyclines)	NCT02943590	Lymphoma	Anthracyclines	Atorvastatin/placebo	Blinded	300	Change in LVEF from baseline to 12 mo assessed by CMR
SPARE-HF (Statins for the Primary Prevention of Heart Failure in Patients Receiving Anthracycline Pilot Study)	NCT03186404	Cancer patients with high CVD risk	Anthracyclines	Atorvastatin/placebo	Blinded	112	Change in LVEF assessed by CMR from baseline to within 4 wk of anthracycline completion
Pharmacological interventions: other							
IPAC (Ivabradine to Prevent Anthracycline-Induced Cardiotoxicity)	NCT03650205	Cancer diagnosis	Anthracyclines	Ivabradine/placebo	Blinded	160	Reduction in GLS of $\geq 10\%$ from baseline to 12 mo
IPAC (Ivabradine to Prevent Anthracycline-Induced Cardiotoxicity)	NCT04030546	Cancer diagnosis	Anthracyclines	Ivabradine/usual care	Single-blinded (outcomes assessor)	128	Change in GLS at 1, 3, and 6 mo of $\geq 3\%$
TRIMETA	EudraCT: 2016-002270-12	HER2-positive breast cancer	Anthracyclines, taxanes, and trastuzumab	Trimetazidine/control	Open	242	Absolute and relative frequency of cardiotoxicity (24 mo) assessed by echocardiography/ CREC criteria
Effect of Trimetazidine on Radiotherapy-Induced Heart Damage	NCT04939857	Lung cancer	Stereotactic radiotherapy	Trimetazidine/control	Single-blinded (outcomes assessor)	80	GLS by echocardiography from baseline to 12 mo
Protective Effects of the Nutritional Supplement Sulforaphane on Doxorubicin-Associated Cardiac Dysfunction	NCT03934905	Breast cancer	Doxorubicin	Sulforaphane/ placebo	Blinded	70	Change in cardiac function by 2D echocardiography from baseline to 12 mo

TABLE 3 Continued

Trial	Trial Number	Cancer	Cancer Therapy	Trial Intervention	Masking/ Design	N	Primary Outcome Measures
Exercise							
ATOPE (Attenuating Cancer Treatment-Related Toxicity in Oncology Patients With a Tailored Physical Exercise Program)	NCT03787966	Breast cancer	Surgery, chemotherapy, and radiotherapy	Therapeutic exercise before vs after medical treatment	Single-blinded (outcomes assessor)	110	Change in LVEF by echocardiography from baseline to 12 mo
CAPRICE (Cancer Adverse Effects Prevention With Care & Exercise)	NCT03850171	Breast cancer/ lymphoma	Anthracyclines	Exercise training/ usual care	Single-blinded (outcomes assessor)	120	Changes in GLS from baseline to 13 wk
ONCORE (Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for the Prevention of Breast Cancer Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity)	NCT03964142	Breast cancer	Anthracyclines and/or anti-HER2 antibodies	Cardiac rehabilitation program/usual care	Open	122	Change in LVEF and GLS by transthoracic echocardiography during and every year after study completion up to a maximum of 5 y
EXACT2 (Exercise to Prevent Anthracycline-Based Cardio-Toxicity Study 2.0)	NCT03748550	Breast cancer	Anthracyclines	Aerobic exercise/ standard care	Single-blinded (outcomes assessor)	100	Change in LVEF from baseline, postintervention (week 13) and 6 mo
Choice of therapy							
RadComp (Pragmatic Randomized Trial of Proton vs Photon Therapy for Patients With Non-Metastatic Breast Cancer: A Radiotherapy Comparative Effectiveness)	NCT02603341	Breast cancer	Radiotherapy	Proton or photon	Open	1,278	Major cardiovascular events at 10 y
RadComp ancillary	NCT04361240	Patients with breast cancer enrolling in the RadComp trial	Radiotherapy	Proton or photon	Open	155	Change in LVEF and RV FAC assessed by echocardiography and NT-proBNP, PIGF, and GDF-15 from baseline to 14 mo
The DBCG Proton Trial: Photon Versus Proton Radiation Therapy for Early Breast Cancer	NCT04291378	Early breast cancer	Radiotherapy	Proton or photon	Open	1,502	Radiation-associated ischemic and valvular heart disease (10 y)
Remote ischemic preconditioning							
ERIC-ONC (Effect of Remote Ischemic Conditioning in Oncology Patients)	NCT02471885	Cancer diagnosis	Anthracyclines	Remote ischemic preconditioning/ placebo (sham)	Blinded	128	High-sensitivity troponin T AUC before and after each chemotherapy cycle and at 1-, 3-, 6-, and 12-mo follow-up

Diagnosztika

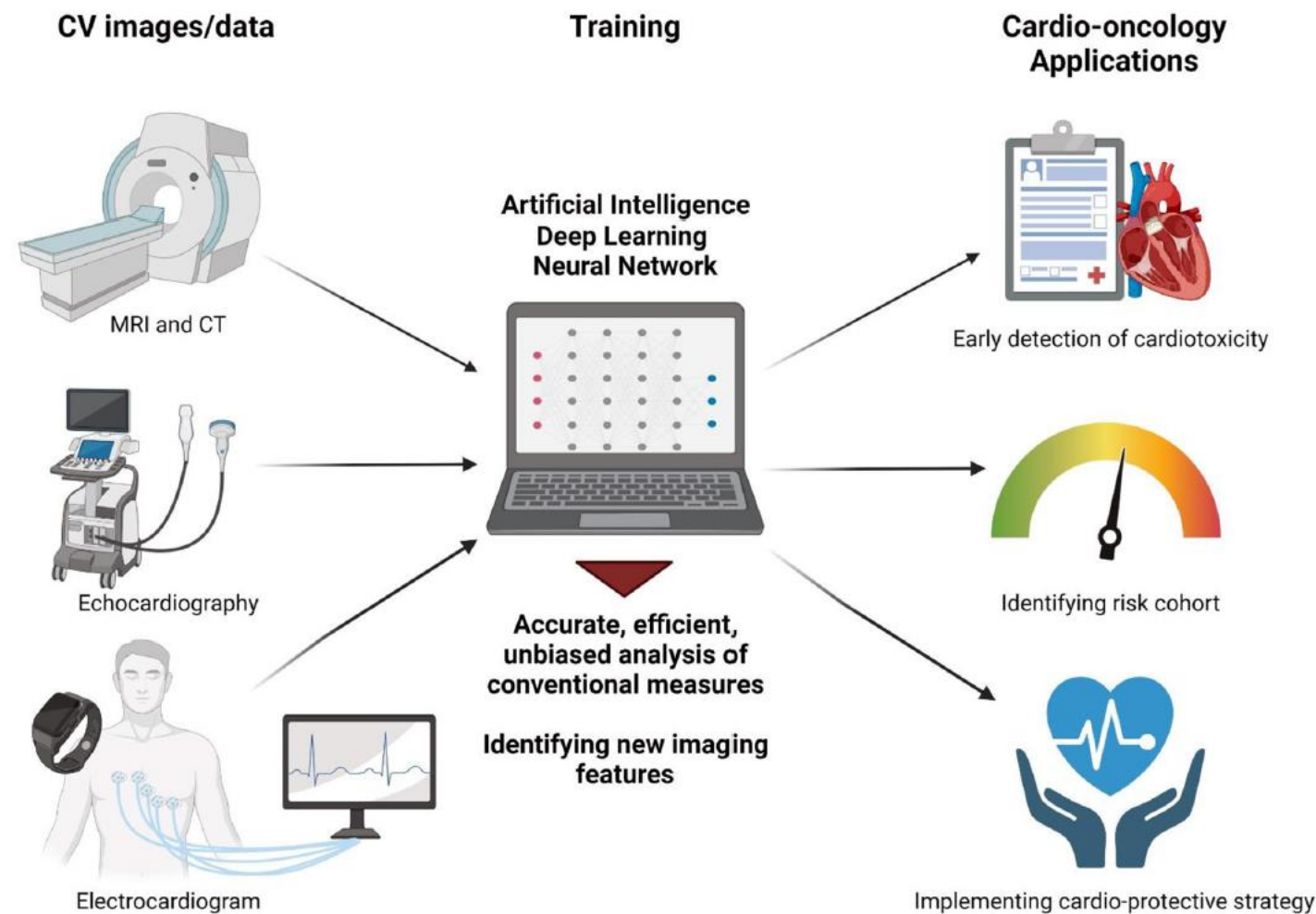
Mesterséges intelligencia használata

- Kardio-onkológia:
 - Számos kezelési lehetőség használata
 - multidrug kezelések
 - egymást követő sémák
 - számos CV betegség lehet a következmény
 - egyéni érzékenység

Kardiotoxicitás korai kimutatása

- Echo (EF, GLS pontosabb)
- EKG
- Biomarker

Rizikóstratifikáció



A kardio-onkológia közelmúltja



A kardió-onkológia jelene/jövője

Cardio-Oncology (CO) Knowledge Transfer Model (KTM)



Society

- Start new CO project through society
- Goal: Establish CO society in every province
- Formal CO education is approved by society
- Can apply for government grants and enterprise sponsorships

Doctor Education & Training

- MDT collaboration
- Online and offline conference
- CO hospital seminar (lecture/clinical)
- Official CO training (society approved)
- CO textbook translation

Patient Education

- Doctor led CO charity clinic
- CO book publishing
- CO day participation
- Answering patient questions and providing CO related knowledge on Chinese social media (Zhihu, WeChat, Weibo, others)

Clinical Research & Clinical Trial

- Through Contract Research Organization (CRO)
- CO patient database
- CO treatment and side effects database

Clinical Consensus & Clinical Guidelines

- Publish through society
- MDT collaboration
- Aim to publish in high SCI Chinese journals
- Translate and publish Chinese expert literature internationally
- Current: Fifteen published Clinical Consensus & Clinical Guidelines. More to be published in the future

Healthcare Partners (HCP)

- Network of CO specialists - Include primary care physicians
- Personalised precision medicine for patients
- Tailor made training to produce top quality CO specialists
- Increase influence of KOL and encourage their establishment of and participation in Clinical Research & Clinical Trials
- To lead as Principal Investigators (PI)

Cardio-Oncology Clinic

- Established by hospital (clinical set-up and authorisation done internally through hospital administration)
- Can partner with society for Doctor Education & Training activities
- Can include HCP network to optimise patient care

@2023 by iCardioOncology

Mayo Klinikák kardió-onkológiai csapatai

Rochester



Phoenix



Összefoglalás

- Onkológia betegségek döntő részében a túlélés jelentősen javul
- Jelentősen gyakrabban alakulnak ki kardiális és vaszkuláris szövődmény a hosszabb túlélés miatt
- További információk szükségesek a bevált kezelési lehetőségek vizsgálata kapcsán
- Újabb hatóanyagok szükségesek a kardioprotekció javítására
- Onkológusok és kardiológusok együttműködésének szorosabbá tétele szükséges
 - a kezelés megkezdése előtt/közben/utána

