

Czech Cardiovascular Research and Innovation Day 2022
29. listopadu 2022, Praha

Kardioonkologie

Radek Pudil

1.interní kardioangiologická klinika
LFUK a FN Hradec Králové



Význam kardiotoxicity

- KV onemocnění a malignity jsou 2 nejčastější příčiny úmrtí ve vyspělém světě
- s prodlužujícím se věkem vyšší počet lidí podstupuje protinádorovou terapii s anamnézou RF/manifestním KV onemocněním ↑ rizikovost populace podstupující potenciálně kardiotoxickou Thx
- terapie onkologických onemocnění se významně zlepšila, výsledek může být limitován nežádoucími účinky protinádorové terapie

Kardiotoxicita je jednou z nejčastějších příčin úmrtí vyléčeného onkologického pacienta

Siegel RL et al. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5–29.

Pudil R. Cardiac Failure Review .DOI: 10.15420/usc.2017:16:1.



Nová doporučení 2022



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2022) **00**, 1–133

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

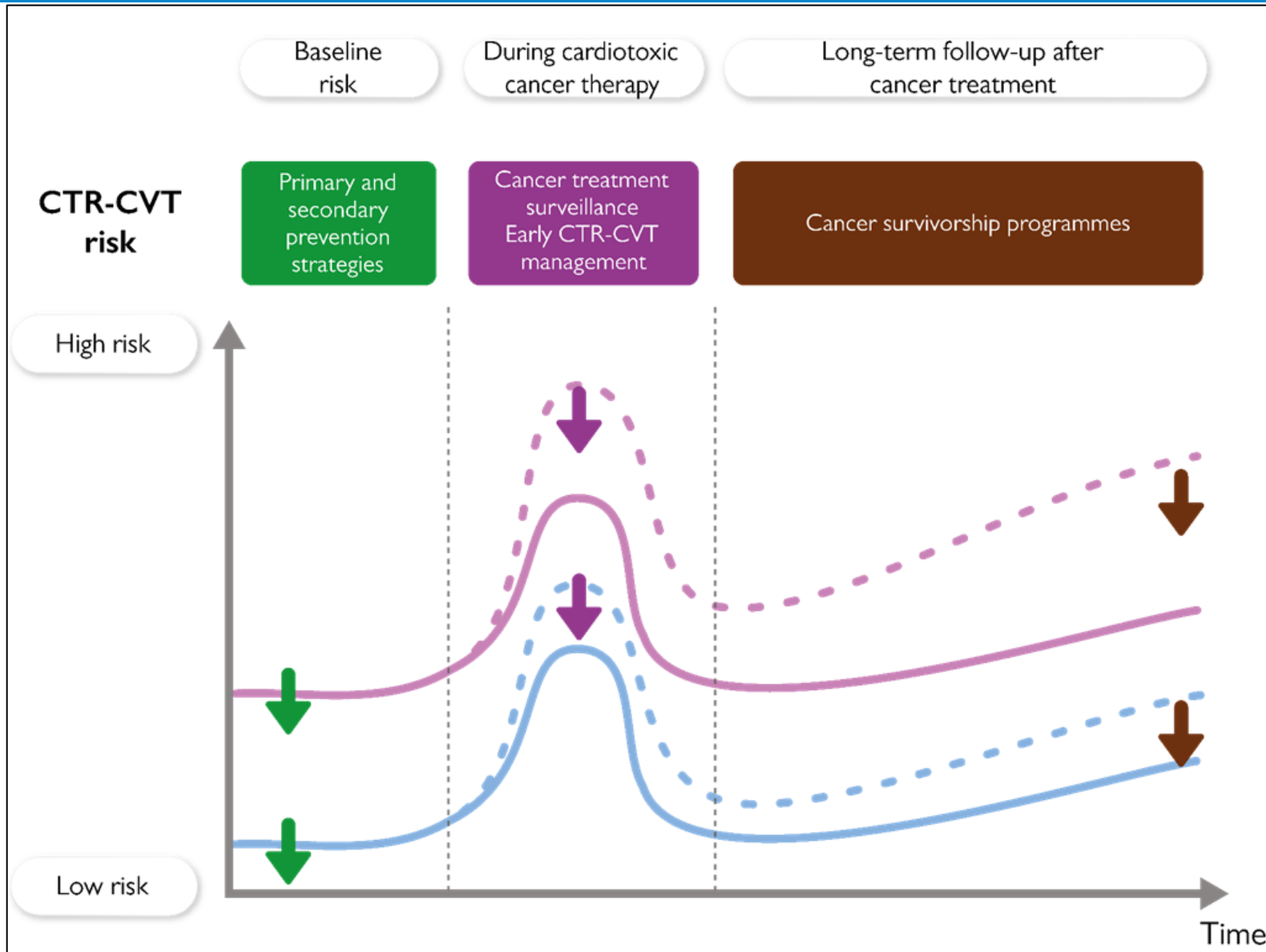
ESC GUIDELINES

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)**



Riziko KV toxicity u onkologických pacientů



Management kardiotoxicity v praxi

Iniciální riziková strategie nemocných

- **klinická data:**
 - anamnéza kardiovaskulárních onemocnění, přítomnost rizikových faktorů KV onemocnění, anamnéza předchozí protinádorové terapie, fyzikální nález, změření základních veličin (krevní tlak, tepová frekvence, výška, váha a určení BMI)
- **vyšetření:**
 - 12ti svodové ekg, kardiomarkery (BNP/NT-proBNP, Tn), glykemie nalačno, HbA1C, funkce ledvin, lipidogram a transthorakální echokardiografie

Rizikovost: nízká, střední, vysoká a velmi vysoká

Stanovení plánu kontrol:

- u onkologa a kardiologa

HFA-ICOS baseline stratifikace

Baseline CV toxicity risk factors	Anthracycline chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple Myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
HF/ cardiomyopathy/ CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Severe VHD	H	H	–	–	–	H
MI or PCI or CABG	H	H	VH	–	–	H
Stable angina	H	H	VH	–	–	H
Arterial vascular disease	–	–	VH	VH	VH	–
Abnormal ankle-brachial pressure index	–	–	–	H	–	–
PH	–	–	–	H	–	–

HFA-ICOS baseline stratifikace

Baseline CV toxicity risk factors	Anthracycline chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple Myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
Arterial thrombosis with TKI	–	–	–	VH	–	–
Venous thrombosis (DVT/PE)	–	–	H	M2	VH	–
Arrhythmia	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥480 ms	–	–	H	H	–	–
450 ≤ QTc <480 ms (men); 460 ≤ QTc <480 ms (women)	–	–	M2	M2	–	–
Prior PI CV toxicity	–	–	–	–	VH	–
Prior IMiD CV toxicity	–	–	–	–	H	–

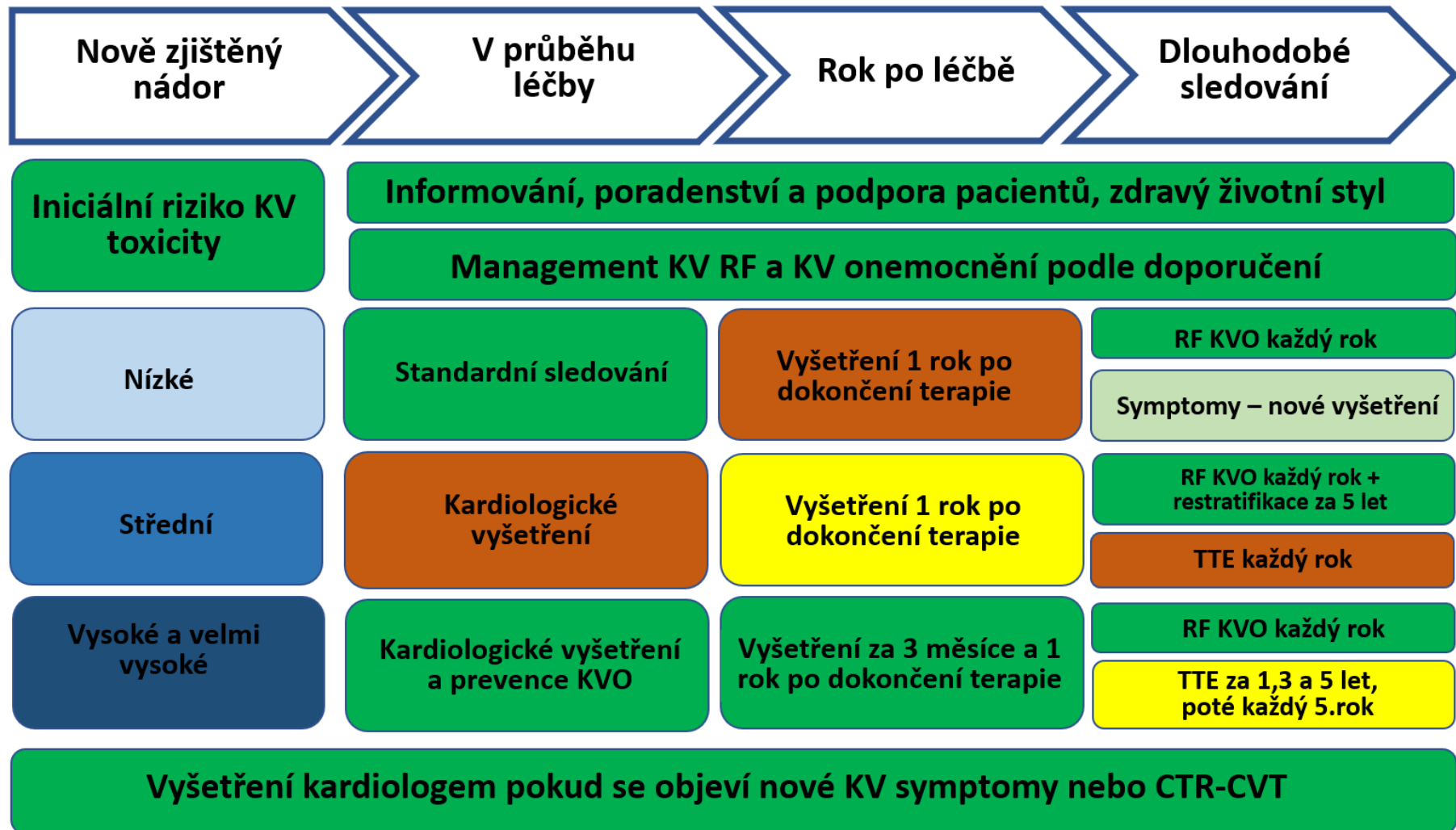
HFA-ICOS baseline stratifikace

Baseline CV toxicity risk factors	Anthracycline chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple Myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
Cardiac imaging						
LVEF <50%	H	H	H	H	H	H
LVEF 50–54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
LV hypertrophy	–	–	–	–	M1	–
Cardiac amyloidosis	–	–	–	–	VH	–
Cardiac biomarkers						
Elevated baseline cTn	M1	M2	M1	–	M2	M2
Elevated baseline NP	M1	M2	M1	–	H	M2

HFA-ICOS baseline stratifikace

Baseline CV toxicity risk factors	Anthracycline chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple Myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
Age ≥80 years	H	H	–	–	–	M1
Age 65–79 years	M2	M2	–	–	–	M1
Age ≥75 years	–	–	H	H	H	M1
Age 65–74 years	–	–	M1	M2	M1	M1
Age ≥60 years	–	–	–	M1	–	
CVD 10-year risk score >20%	–	–	–	H	–	–
Hypertension	M1	M1	H	M2	M1	M2
Chronic kidney disease	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuria	–	–	M1	–	–	–
DM	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Hyperlipidaemia	–	–	M1	M1	M1	–
Family history of thrombophilia	–	–	–	M1	M1	–

Kardio-onkologie – základní principy



Základní projevy kardiotoxicity

Kardiotoxicita protinádorové terapie

Srdeční selhání	<ul style="list-style-type: none">• antracykliny/antrachinolony, cyklofosamid, antimetaboly, antimikrotubulární látky, monoklonální protilátky, inhibitory thyrozinokináz a proteáz, ICI
Postižení koronárních tepen	<ul style="list-style-type: none">• antimetaboly (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie
Postižení chlopní	<ul style="list-style-type: none">• radioterapie
Arytmie	<ul style="list-style-type: none">• většina chemoterapeutik vč. ICI
Trombembolismus	<ul style="list-style-type: none">• antracykliny, taxany, cisplatina, VEGF inhibitory, tamoxifen
Periferní tepny/CMP	<ul style="list-style-type: none">• nilotinib, ponatinib, TKIs, L-asparagináza, cisplatina, methotrexat, 5-FU a paclitaxel
Hypertenze	<ul style="list-style-type: none">• bevacizumab, cisplatina, sunitinib, sorafenib
Plicní hypertenze	<ul style="list-style-type: none">• dasatinib, cyklofosamid, alkylující látky
Peri/myokarditis	<ul style="list-style-type: none">• anthracykliny, cyklofosamid, cytarabin a bleomycin, <u>ICI</u>
CRS	<ul style="list-style-type: none">• <u>CART-T cell</u>

Dysfunkce myokardu

= *cancer therapy related cardiac dysfunction, CTRCD*

Asymptomatická:

- **lehká:**
 - LVEF $\geq 50\%$ a současně relativní pokles GLS od 15% od vstupního vyšetření a/nebo vzestup kardiomarkerů
- **střední:**
 - LVEF klesá alespoň o 10% a je v rozmezí 40-49% nebo
 - LVEF klesá do 10% od vstupní hodnoty, je v rozmezí 40-49% a současně došlo k poklesu GLS alespoň o 15% nebo
 - je přítomen vzestup biomarkerů
- **těžká:**
 - LVEF klesá $< 40\%$

Symptomatická:

- lehká, střední, těžká či velmi těžká

Dysfunkce myokardu

především antracykliny, HER2-cílená terapie, avšak i řada dalších

- konzultace s onkologem individuální **posouzení o přerušení/ukončení protinádorové terapie**, případně o změně typu protinádorové léčby
- **terapie** podle platných doporučení pro terapii srdečního selhání: farmakologická (ACEi/ARNi/SGLT2i, MRA, BB) nefarmakologická - přežití > 1 rok (MCS, CRT)
- návrat k protinádorové terapii - multidisciplinární tým

Prevence CTRCD

Primární prevence:

- **eliminace rizikových faktorů** kardiovaskulárních onemocnění (I)
- **dexrazoxan** u rizikových pacientů před terapií antracykliny (IIa)
- **liposomální formy** antracyklinů (IIa)
- léčba **ACEi/ARB a betablokátory** u rizikových a velmi rizikových pacientů (antracykliny, HER2-terapií a další) (IIa)
- při radioterapii – ochrana oblasti myokardu

Sekundární prevence:

- terapie konkomitantních KV onemocnění
- pravidelné vyšetření kardiologem:
 - klinický stav, ekg, kardiomarkerů a echokardiografie
 - detekce časných projevů kardiotoxicity

Nejčastější KV komorbidity u onkologických pacientů

Ischemie myokardu/akutní koronární syndrom

- fluroropyrimidiny, immune-check point inhibitory, taxany, platina, cyklofosfamid, nilotinib a řada dalších

Široké spektrum nálezů:

- asymptomatické ischemické změny ekg, symptomy AP, tako-tsubo KMP, vasospasmy, akutní koronární syndromy (někdy je norm. SKG)
- iradiace: specifické postižení (difúzní ztlustění stěny cév, kalcifikáty)

STEMI a NSTEMI:

- invazivní přístup (přežití nad 6 měsíců)
- způsob revaskularizace (stenting/POBA) a typ stentu se mj. řídí také hodnotou trombocytů:
 - < 50 000/ μ l není doporučen ticagrelor či prasugrel
 - < 30 000/ μ l není doporučen klopidogrel
 - < 10 000/ μ l není doporučen ani aspirin

Arteriální hypertenze

- nezávisle/projev terapie (VEGFi, 2. a 3. generace inhibitorů tyrozinkináz, brigatinib, ibrutinib, fluoropyrimidiny, cisplatina)
- vliv ostatní medikace (kortikosteroidy či nesteroidní antirevmatika)

Management:

- cíl: TK < 140/90mmHg (IC)
- systolický TK ≥ 180 mmHg nebo diastolický TK ≥ 110 mmHg:
 - přerušení protinádorové terapie
 - léčba hypertenze:
 - 1.linie: ACEi/ARB
 - 2.linie: dihydropyridinové kalciové blokátory
 - případně kombinace

CAVE! dilthiazem a verapamil mají četné interakace – nejsou doporučeny

Fibrilace síní a její management u onkologických pacientů

Management antikoagulace u fibrilace síní

T: Trombembolické riziko:

cancer related risk
CHA2DS2VASC

B: Riziko krvácení:

trombocytopenie
nádor GI/GU
intrakraniální léze
aktivní nebo recentní krvácení
pokles renálních fcí (eGFR <30ml/min)
HAS-BLED skóre

I: mezilékové interakce (P-glp, CYP3A4):

protinádorová i podpůrná terapie (atb)

P: preference pacienta

Antikoagulace podle CHA2DS2VASC skóre

≥2 (muži) nebo ≥3 (ženy) (tř. I)
1 (muži) nebo 2 (ženy) (tř. IIa)
0 (muži) nebo 1 (ženy) (tř. IIb)

Velmi vysoké riziko krvácení

A

Bez antikoagulace

Typ antikoagulační léčby

LAA okluze

Mitrální stenóza (střední/těžká)
nebo mechanická protéza

A

VKA

Pacient vhodný pro DOACy

A

DOAC

N

LMWH

Opakovat stanovení
CHAADS2VAS a HAS-BLED

Trombembolismus u onkologických pacientů

T: Trombembolické riziko:

nádor + pacient + „therapy“ related risk

B: Riziko krvácení:

trombocytopenie

nádor GI/GU

intrakraniální léze

aktivní nebo recentní krvácení

pokles renálních fcí (eGFR <30ml/min)

I: mezilékové interakce (P-glp, CYP3A4):

protinádorová i podpůrná terapie (atb)

P: preference pacienta

**Opětné stanovení rizika
VTE a krvácení**

Velmi vysoké riziko krvácení:

aktivní/recentní k. (1 měsíc), riziko intrakraniálního k.

trombo < 20 000 / μ l

velké krvácení: \downarrow Hb 20g/l, substituce: \geq 2 EBR

krvácení do kritických oblastí (intrakraniální, intraspinální, perikard, oči, klouby, kompartment sy \sim , retroperitoneální)

A

Bez antikoagulace

Ne

Preference LMWH:

neoperovaný GI/GU, GI komorbidity, CrCl \leq 15 ml/min,

trombo < 50 000/ μ l, interakce DOAC

A

LMWH

Ne

Preference pacienta

DOAC nebo LMWH

Trombembolismus (VTE)

Symptomatická nebo incidentální VTE:

- **DOACs** (apixaban, edoxaban nebo rivaroxaban) pokud nejsou kontraindikace
- **Ize také LMWH (preferenčně při plt < 50 000/ μ l)**

Trombocytopenie (25 000 - 50 000/ μ l):

- zvážit redukci dávky LMWH na polovinu
- u nemocných s vysokým rizikem recidivy a nízkým rizikem krvácení: zvážit prodloužení terapie > 6 měsíců

Katérová trombóza

- antikoagulace alespoň 3 měsíce
- pokud je katétr ponechán, v antikoagulaci se pokračuje déle

Trombembolismus (VTE)

Profylaxe trombembolizmu

- prodloužená pooperační profylaxe LMWH po dobu 4 týdnů:
- rozsáhlý operační výkon (otevřená nebo laparoskopická operace břicha, pánve) a mají vysoké riziko trombózy a nízké riziko krvácení
- u nemocných s vysokým rizikem trombembolizmu a nízkým rizikem krvácení se doporučuje profylaktické podávání LMWH u nemocných upoutaných na lůžko

QTc interval

- prodloužení QTc - nežádoucí účinek protinádorové léčby
- **silné ovlivnění QTc + vysoké riziko VT**
 - aklarubicin, trioxidy arzénu, glasdegib, nilotinib, oxaliplatin, pazopanib, ribociclib, sunitinib, toremifen a vandetanib
- **prodloužení QTc:**
 - široké spektrum dalších (i podpůrných) léků + konkomitující medikace + minerální dysbalance

QTc interval

Doporučení:

- monitorace ekg před a v průběhu terapie (QTcF!)
- omezit či vysadit konkomitující terapii potenciálně prodlužující QTc
- normalizovat minerály (K, Mg, Ca)
- **12ti svodové ekg po každém podání léku**
 - QTc 480-500ms: opakovat ekg vyšetření každý týden
 - QTc \geq 500ms: okamžité vysazení medikace a korekce elektrolytů a dalších rizikových faktorů, současně se doporučují denní kontroly ekg až do normalizace délky QTc intervalu
 - každá změna terapie v multidisciplinárním týmu
 - po obnově terapie: ekg každý týden po dobu 4-6 týdnů, následně jednou za měsíc

preferenze medikace betablokátory

Nové léky

- nové projevy kardiotoxicity

Immune-checkpoint blocking antibodies (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti PD-L1)

- ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab a pembrolizumab (PD-1), atezolizumab, durvalumab, avelumab (PD-L1)
- terapie nemalobb. Ca plic, Hodgkinovy choroby, maligního melanoma

Široké spektrum nežádoucích efektů, kardiovaskulární:

- myokarditida (vysoká mortalita) – častěji sublinická
- tako-tsubo
- poruchy rytmu (raménkové blokády, FiS, VT/VF)
- perikarditida

Výskyt KV komplikací:

- 1-2%
- vysoká mortalita (až 50%)

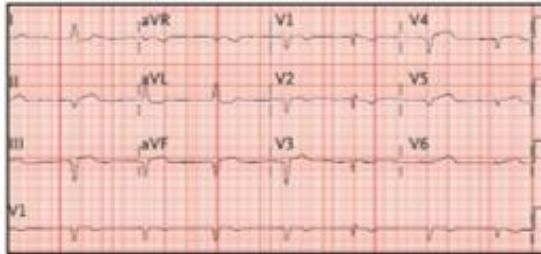
Immune-checkpoint blocking antibodies

	Molekulární cíl	Indikace	Kardiotoxicita
Ipilimumab	CTLA-4	metastázující myelom, metastázující Ca ledvin	perikarditida (1%) fatální myokarditida (2%)
Nivolumab	PD-1	metastázující melanom, nemalobb. Ca plic, metastázující Ca ledvin	myokarditida (1%) fatální komorové arytmie
Pembrolizumab	PD-1	metastázující melanom, nemalobb. Ca plic, rekurentní nebo metastázující Ca hlavy a hrdla	srdeční selhání (4%)
Atezolizumab	PD-L1	metastázující nemalobb. Ca plic a ureterální Ca	infarkt myokardu
Avelumab	PD-L1	metastázující Ca z Merklových buněk	myokarditida
Darvulumab	PD-L1	neresekeabilní stadia nemalobb. Ca plic	myokarditida

Immune-checkpoint inhibitory - klinika

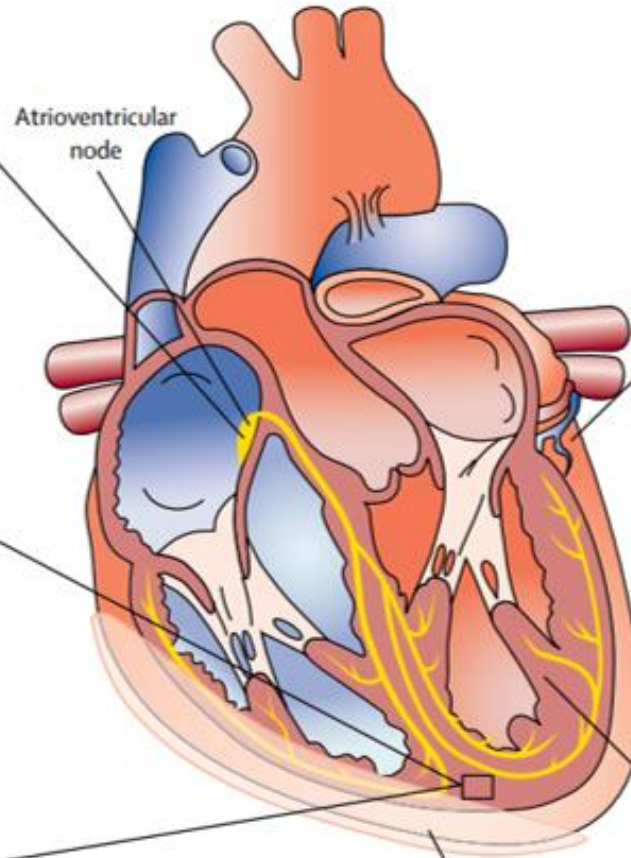
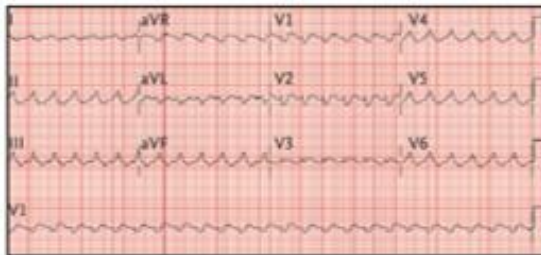
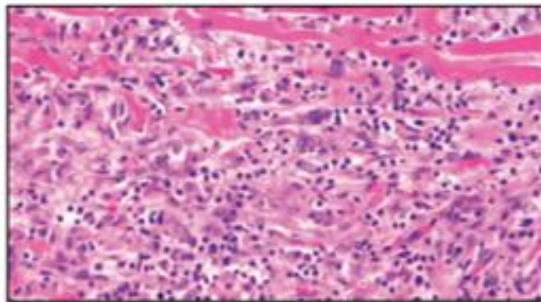
Conduction disease

- Atrioventricular block



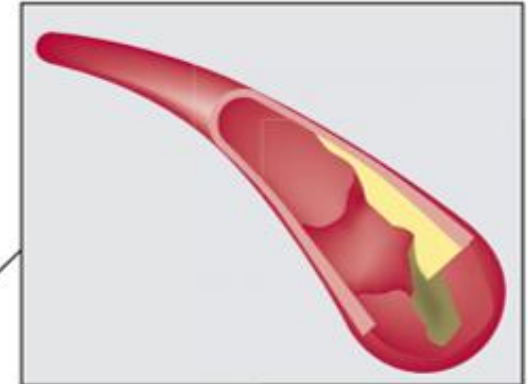
Myocarditis

- Heart failure
- Ventricular arrhythmias



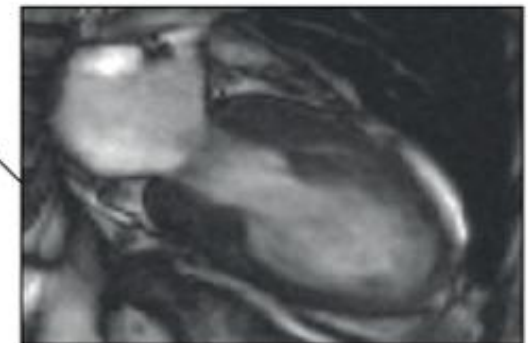
Coronary artery disease

- Atherosclerotic plaque rupture
- Acute myocardial infarction
- Coronary vasculitis



Non-inflammatory left ventricular dysfunction

- Heart failure
- Takotsubo syndrome



- Pericarditis
- Effusion
 - Tamponade

ICIs kardiotoxicita - management

Myokarditis/perikarditis:

Projevy:

- známky selhávání, vzestup kardiomarkerů, echokardiografie

Terapie:

- stop/↓ dávky ICI (ve vztahu k tíži projevů)
- i.v. metylprednisolon (500 - 1000mg/den do stabilizace stavu) poté prednison 1mg/kg/den
- absence odpovědi na steroidy: mykofenolát mofetil nebo infliximab, antithymocytární globulin, iv. imunoglobuliny
- + terapie myokarditidy

Arytmie

- stop/↓ dávky ICI (ve vztahu k tíži projevů) – **znovunasazení – při absenci myokarditidy**
- kortikoidy/mykofenolát/antothymocytární globulin nejsou indikovány
- th arytmií, korekce vyvolávajících faktorů (QTc, kalemie...)

CAR T-cell terapie a kardiotoxicita

Cytokine release syndrome (CRS)

- vyplavení IL-6, TNF- α , IL-10 a IFN- γ → teplota, hypotenze, hypoxie
- KV projevy: arytmie, DCM, HF a náhlá smrt
- výskyt: CRS 5-6 dnů po infúzi, KV příhody 11-21 dnů
- výskyt asociován s tíží: CRS \geq 2.st. (hypotenze bez nutnosti vazopresorů, hypoxie vyžadující podání O₂): 11% srdeční selhání, arytmie 12%, náhlá smrt 6%

Prevence?:

- před zahájením terapie: stratifikace rizika, echokardiografie, zátěžová echokardiografie (susp. na ICHS), u srdečního selhání – euvolemie
- v průběhu terapie: monitorace/telemetrie
- monitorace některých faktorů (CRP, IL-6, ferritin, kardiomarker?)

Cytokine release syndrome (CRS)

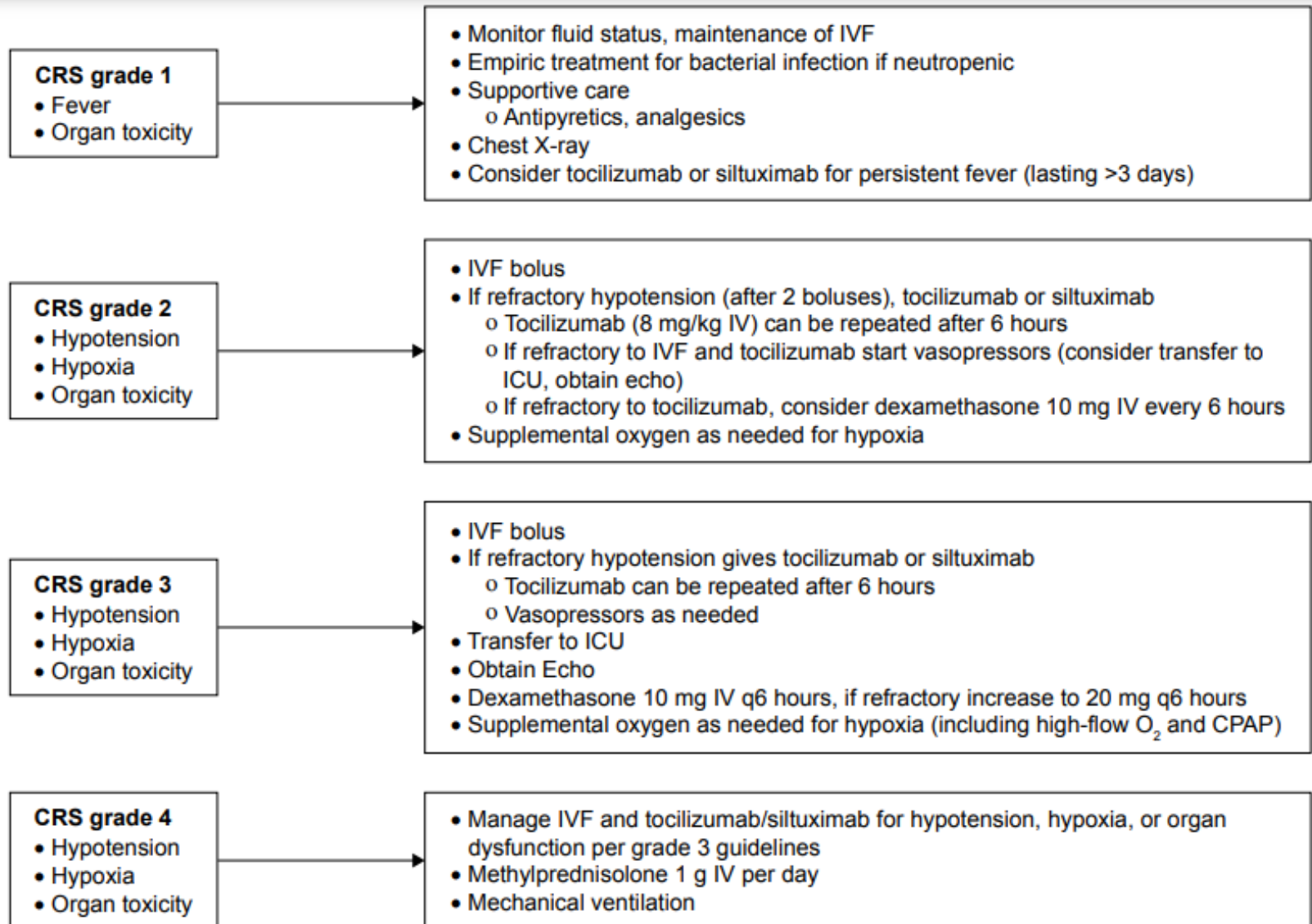
Klasifikace

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptoms are not life-threatening and require symptomatic treatment only (fever, nausea, fatigue, headache, myalgias, malaise)	Symptoms require and respond to moderate intervention: 1. Oxygen requirement $<40\%$ FiO_2 OR 2. Hypotension responsive to IV fluids or low dose of one vasopressor OR 3. Grade 2 organ toxicity	Symptoms require and respond to aggressive intervention: 1. Oxygen requirement $\geq 40\%$ FiO_2 OR 2. Hypotension requiring high dose or multiple vasopressors OR 3. Grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis	Life-threatening symptoms: 1. Requirement for ventilator support OR 2. Grade 4 organ toxicity (excluding transaminitis)	Death

Rieger, Jones, Lee. Therapeutics and Clinical Risk Management 2019:15 323–335

Cytokine release syndrome (CRS)

Management



Závěr - spolupráce kardiologa a onkologa

- Tumor biology
- Choice of cancer treatment

- Underlying heart disease
- Risk factors
- Baseline cardiac evaluation

Oncologist

Cardiologist



Collaboration

Education

Cardiotoxicity risk stratification

Cardiotoxicity monitoring plan

Cardioprotective treatment in case
of LV dysfunction or HF

Decision to continue, interrupt or
restore cancer treatment

Recommendation for long - term surveillance

Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandes T et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement. European Journal of Heart Failure (2020) 22, 1504–1524



...děkuji za pozornost