

A kardiotoxicitás definíciójának evolúciója és újraértelmezése

Czuriga Dániel¹, Drobni Zsófia Dóra², Pozsonyi Zoltán³



A szerző
video-összefoglalója

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. med. habil. Czuriga Dániel, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: dczuriga@med.unideb.hu

Az onko-kardiológiai gyakorlat egyik vezérelve a daganatellenes terápia szükségtelen megszakításának minimalizálása. A szakterület átfogó célja, hogy a daganatos betegek a lehető legjobb daganatellenes kezelésben részesüljenek, egyúttal minimalizálva a daganatellenes kezeléssel összefüggő esetleges kardiovaszkuláris toxicitást (CTR-CVT – cancer therapy-related cardiovascular toxicity) az onkológiai ellátás során. Jelen publikációban ismertetjük a CTR-CVT korábbi és legújabb definícióit, röviden bemutatva a mérföldkőnek számító CARDIOTOX-regisztert, valamint a 2022 nyarán publikálásra került Európai Kardiológiai Társaság első onko-kardiológiai irányelvének idevonatkozó részeit. Közleményünkben igyekszünk kitekintést nyújtani a precíziós medicina onko-kardiológiai vonatkozásaira is.

Kulcsszavak: onko-kardiológia, kardiotoxicitás, daganatellenes kezelés, CARDIOTOX regiszter, ESC onko-kardiológiai irányelv

Evolution of defining and reinterpretation of cardiotoxicity

One of the guiding principles of cardio-oncology practice is to minimize the unnecessary interruption of anti-tumour therapy. The overall goal of the specialty is to ensure that cancer patients receive the best possible anticancer therapy safely, while minimizing cancer therapy-related cardiovascular toxicity (CTR-CVT) during oncology care. In this paper, we describe prior and current definitions of CTR-CVT and briefly present the landmark CARDIOTOX registry, as well as corresponding parts of the recently published, first cardio-oncology guideline of the European Society of Cardiology. In our paper, we aim to provide insight into the cardio-oncology-related aspects of precision medicine.

Keywords: cardio-oncology, cardiotoxicity, anticancer treatment, CARDIOTOX registry, ESC guidelines on cardio-oncology

Bevezetés

Az onko-kardiológia egy több mint 2 évtizede létező határterületi tudományág, mégis relatíve fiatalnak számít. Korunk epidemiológiai viszonyainak, vezető halálokainak változásai miatt az elmúlt évtizedekben egyre jobban előtérbe kerültek a kardiovaszkuláris és az onkológiai megbetegedésekkel kapcsolatos új tudományos eredmények (1). Felismerésre került, hogy

a két betegségcsoport jelentős átfedést mutat nemcsak rizikófaktoraiiban, patomechanizmusaiiban, de egyéb, bonyolult szignalizációs mechanizmusokon keresztül létrejövő, egymásra oda-vissza módon ható tulajdonságaiban is. Mindezek miatt nem ritka, hogy a két kórállapot egyazon betegben jelenik meg. A fent felsorolt okok mellett ezt részben az is magyarázza, hogy az onkológiai kezelések számos különböző típusú

sa képes a szív- és érrendszerre hátrányos, klasszikus értelemben úgynevezett kardiotoxikus mellékhatásokat előidézni. Így nem véletlen, hogy a daganatellenes kezelések okozta kardiotoxicitás többek között az onko-kardiológia tárgykörének egyik központi kérdését képezi. Ezen mellékhatások limitálhatják az onkoterápia sikerét, valamint egyaránt ronthatják a daganatos beteg életkilátásait és életminőségét is. Számos ajánlás, állásfoglalás, konszenzuskonferencia látott már napvilágot ezzel a kérdéssel kapcsolatban, amelyekben különböző definíciók születtek a kardiotoxicitásra vonatkozóan (2–6). Ennek pontos, precíz definíciója nem csupán a nomenklatúra szempontjából lényeges, hanem jelentős döntéshozatali tényezőként meghatározó szereppel bír az onkológiai beteg további kezelésében is. Nem mindegy tehát, hogy hogyan határozzuk meg a kardiotoxicitást, hiszen annak diagnózisa akár a zajló onkoterápia átmeneti felfüggesztését vagy akár végleges befejezését is maga után vonhatja. A kardiotoxicitás korai definíciói leginkább a klasszikus, daganatellenes kezeléssel összefüggő kardiális diszfunkciót (CTRCD – cancer therapy-related cardiac dysfunction) tekintették a mellékhatások fő komponensének, megkülönböztetve annak két jól elkülöníthető példáját: az antraciklinek okozta, korábban irreverzibilisnek, ma már visszafordíthatónak tartott I. típusú, valamint a trastuzumab okozta, általában reverzibilis II. típusú kardiotoxicitást (7). Az utóbbi időben szerzett legújabb ismeretek, továbbá az újabbnál újabb onkoterapeutikumok megjelenése szükségessé tette, hogy ezt a definíciót újrafogalmazzák. Ennek egyik oka részben az a felismerés volt, hogy a modern, komplex onkoterápia különböző típusai szerteágazó kardiovaszkuláris szövődeményeket idézhetnek elő, amelyek nem korlátozódnak csupán a miokardiális diszfunkció és a szívelégtelenség megjelenésére. A különböző onkológiai kezelések bizonyos esetekben koronáriabetegséget, hipertóniát, ritmuszavarokat, billentyűbetegséget, tromboembóliát, perikardiális eltéréseket okozhatnak, nem beszélve a legújabb onkológiai kezelések, mint pl. az immuno-onkológiai szerek myocarditist, vasculitist vagy épp stressz-cardiomyopathiát előidéző hatásairól. 2022-ben jelent meg az Európai Kardiológiai Társaság első, ténylegesen bizonyítékokon alapuló, onko-kardiológiai témájú klinikai gyakorlati útmutatója, amely részletesen tárgyalja többek között az onkoterápia okozta kardiotoxikus elváltozásokat, új definíciót bevezetve a daganatellenes kezelés teljes kardiovaszkuláris rendszerre kiterjesztett toxicitására (8). Jelen összefoglalóban igyekszünk szélesebb rálátást adni a kardiotoxicitás fogalmának múltbéli stációira, valamint legújabb értelmezésére is. Ennek ismerete egyaránt segítheti az onkoterápiában részesülő betegek megfelelő kardiovaszkuláris felügyeletének biztosítását, valamint az esetleges mellékhatások korai felismerését és optimális kezelését.

Onkoterápia okozta kardiotoxicitás – korábbi definíciók

Az utóbbi években, évtizedekben számos ajánlás és konszenzuskonferencia látott napvilágot, amelyekben igyekeztek iránymutatást adni az onkológiai betegek kardiológiai felügyeletéhez. Sokáig mégsem állt rendelkezésre kellően szenzitív, egységes kritériumrendszer a kardiotoxicitás definiálására. A korai dokumentumokban a CTRCD definiálására az ejekciós frakció (EF) változását tekintették meghatározónak, azonban nem volt egységes álláspont, illetve jól meghatározható cut-off érték, ami a klinikai döntéshozatalt támogatta volna. A normál és kóros EF közötti határvonalat egyes ajánlások 55%-nál (9), más dokumentumokban 53 (4, 7) vagy akár 50%-nál (5) jelölték ki. Az EF változásának mértéke szintén különbözött az egyes közlésekben, jellemzően a 10%-os csökkenés már figyelemfelhívónak számított.

Egy közelmúltban megjelent brit tanulmányban egy 6 kategóriából álló toxicitási osztályozást, az ún. Royal Brompton Hospital klasszifikációt vezették be (10). Ebben a rendszerben a kardiotoxicitás meghatározását az EF mellett árnyalta a diasztolés diszfunkció, a globális longitudinális strain (GLS), a tünetek, valamint a kardiális biomarkerek esetleges változásai. Ez összhangban állt a korábban érvényben lévő európai állásfoglalással, ahol többek között szintén felhívták a figyelmet a Simpson és a 3 dimenziós EF-meghatározásra a nagyfokú intra- és interobszerver variabilitás elkerülése érdekében, valamint a GLS és a biomarkerek szerepére a korai, akár még szubklinikus károsodások diagnosztizálásában (5).

A 2020-as évekre egyértelművé vált, hogy a rengeteg törekvés ellenére is nehéz szilárd evidenciájú, prognosztikai szempontból is érvényes adatokat nyerni az onkológiai betegek kardiovaszkuláris paramétereiről. Pedig a jól meghatározott cut-off értékek és a kardiotoxikus elváltozások pontos definíciója igen fontos szerepet bírnak, hiszen a farmakológiai aspektusok mellett nem kevesebb múhat ezeken, mint a beteg daganatellenes kezelésének átmeneti, vagy akár végleges megszakítása, így az alapbetegség klinikai kimenetele. A randomizált adatgyűjtés nehézségének oka leginkább a betegek és a betegséglefolyások igen nagyfokú heterogenitásában, másfelől a kezelések sokfélesége miatt a standardizált, nagy betegszámú vizsgálatok hiányában volt keresendő. Ugyanakkor az évek során egyre több eredmény került bemutatásra kisebb elemszámú prospektív, valamint közepes elemszámú retrospektív obszervációs elemzésekből és regiszteradatokból.

A kardiotoxicitás újraértelmezése

CARDIOTOX-regiszter

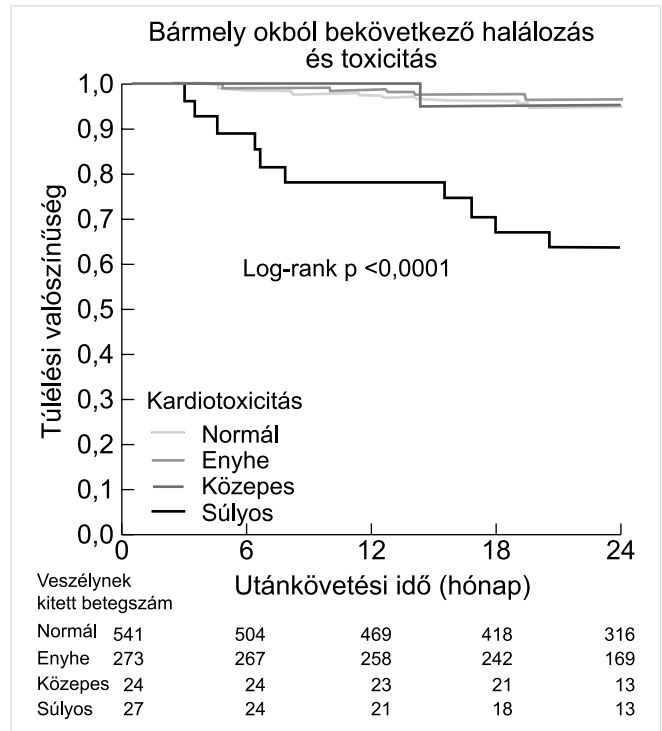
2020-ban jelent meg az eddigi egyik legnagyobb onko-kardiológiai beteganyagot felölelő regisztertanul-

mány, amelyet CARDIOTOX névre kereszteltek (11). A tanulmányban összesen 7, főként spanyol centrum vett részt. A kétéves utánkövetést alkalmazó regisztertanulmányba 865 olyan beteget vontak be, akik közepes vagy nagy kardiotoxicitási rizikójú onkoterápia előtt álltak. Az egyik nagy előnye a regiszternek, hogy nagy elemszámú, különböző kezeléssel átesett beteganyagot vizsgált, továbbá, hogy az enyhe vagy közepsúlyos szív- és érrendszeri betegségben szenvedő egyéneket nem zárták ki az adatbázisból, kivéve, ha manifeszt szívelégtelenség vagy 40% alatti EF szerepelt a kór-előzményben. Hasonlóképp, nem volt kizáró tényező a korábbi daganat vagy daganatterápia sem. Ennek köszönhetően a regiszterből nyert eredmények a korábbiaknál sokkal jobban közelítették a való életből származó adatokat.

A regiszter elsődleges célkitűzése a kardiotoxicitási rizikó felmérése, a mellékhatások korai diagnózisa volt, továbbá, hogy meghatározhatóvá váljon a kardiotoxicitás klinikai, biokémiai és echokardiográfiás indikátorainak előfordulása és azok kapcsolata a jelenlegi szívelégtelenség kritériumokkal és kezelési ajánlásokkal. A bevásárlás során 1324 betegből összesen 865 képezte a végső betegpopulációt. Akiknek hiányos adataik, szívelégtelenségük, vagy érdemi EF-csökkenésük volt, kizárták a tanulmányból. A regiszterben 4 osztályt vezettek be a miokardiális sérülés, diszfunkció, tünetek, kardiális biomarker-eltérések és szívultrahang-paraméterek alapján:

1. a normál csoportban a kétéves utánkövetés alatt semmiféle eltérést nem tapasztaltak a fenti paraméterekben,
2. az enyhe csoportba a tünetmentes, 50% fölötti EF-fel, de emelkedett biomarkerszinttel vagy egyéb szívultrahang-eltéréssel bíró betegek kerültek,
3. a közepes kategóriába a 40-50% közötti EF-fel bíró tünetmentes, biomarker-emelkedéssel vagy egyéb balkamrafunkció-eltéréssel bíró betegeket sorolták,
4. a súlyos kategóriában a 40%-nál alacsonyabb EF-jú tünetmentes vagy a szívelégtelenség klinikai tüneteivel rendelkező csökkent, közepes mértékben csökkent vagy megtartott EF-jú betegek szerepeltek. A kardiotoxicitás létrejöttét az új keletű vagy romló miokardiális károsodás vagy diszfunkció megjelenésével definiálták, amikor is a beteg egy adott osztályból egy magasabb osztályba került az utánkövetés során.

A részletes elemzéseket követően a betegek mintegy 37,5%-ánál volt tetten érhető kardiotoxikus mellékhatás, amely az esetek 31,6%-ában enyhe, 2,8 és 3,1%-ában pedig közepes vagy súlyos formát öltött. A súlyos mellékhatást mutató csoportban kissé magasabb életkor volt megfigyelhető. A nemek aránya alapján a legtöbb beteg emlődaganatban szenvedő nő volt, akiknek mintegy 85%-a kapott antraciklin, 21%-a HER2-gátló kezelést. A kardioprotektív terápiát illetően a bázisgyógyszerek valamelyikét a betegek 39%-a már a vizsgálat



1. ÁBRA. A CARDIOTOX-regiszterbe bevásárlott betegek között a kardiotoxikus mellékhatással nem diagnosztizált, valamint az enyhe vagy közepsúlyos mellékhatásokat mutató betegek túlélése jelentősen jobbnak mutatkozik a súlyos mellékhatásokkal bíró páciensekével szemben. Módosítva López-Sendón et al. nyomán (11)

előtt is szedte, míg a követés során ez a szám mintegy 70%-ra emelkedett. Megállapították, hogy a kardiotoxicitás előfordulásának esélyét növelte, ha a beteg anamnézisében korábbi daganat vagy daganatellenes kezelés szerepelt, vagy alacsonyabb volt a kiindulási EF és GLS értéke. A regiszter eredményei alapján a teljes kohorszban az EF 10%-os romlását vagy 40% alá történő csökkenését relatíve ritkán észlelték, míg a kardiális troponin emelkedése és a GLS csökkenése jóval gyakrabban fordult elő. A kardiotoxikus mellékhatással nem diagnosztizált, valamint az enyhe vagy közepsúlyos mellékhatásokat mutató betegek túlélése jelentősen jobbnak adódott a súlyos mellékhatásokkal járó esetekével szemben (1. ábra).

Összegezve, a CARDIOTOX-regiszter tanulmányban megalkotott új kardiotoxicitási definíció mellett viszonylag nagy százalékban fordult elő tranzienst vagy permanens módon létrejövő miokardiális diszfunkció, azonban az erős prognosztikai relevanciával bíró, mortalitásnövekedéssel együtt járó súlyos kardiotoxicitás relatíve ritka volt. Szükséges, hogy ezen eredmények a klinikai gyakorlatban is tükröződjének, hiszen ezek alapján az onkoterápia megszakítása leginkább a súlyos kardiovaszkuláris szövődmények megjelenésekor vagy azok kivédésére jöhet szóba, ezek gyakorisága azonban szerencsére alacsony. A 4 osztályból álló klasszifikáció egyszerű és jól használható, amelynek

1. TÁBLÁZAT. Daganatellenes kezeléssel összefüggő kardiális diszfunkció (CTRCD) az Európai Kardiológiai Társaság 2022-es onko-kardiológiai ajánlása alapján

Tünetes CTRCD	Igen súlyos	Szívelégtelenség inotróp vagy mechanikus keringéstámogatás iránti igényvel, vagy felmerül a szívtranszplantáció
	Súlyos	Szívelégtelenség miatti hospitalizáció
	Közepes	Szívelégtelenség bázisterápia, diuretikus terápia intenzifikálása szükséges
	Enyhe	Enyhe szívelégtelenség-tünetek, gyógyszeres terápia intenzifikálása nem szükséges
Panaszmentes CTRCD	Súlyos	Új keletű LVEF \downarrow $<40\%$
	Közepes	Új keletű, nagyobb, mint 10%-os LVEF \downarrow 40-49% közé Új keletű, kisebb, mint 10%-os LVEF \downarrow 40-49% közé, továbbá új keletű relatív GLS \downarrow $>15\%$ -kal a kiindulási értékhez képest VAGY új keletű biomarker \uparrow
	Enyhe	LVEF $\geq 50\%$ ÉS új keletű relatív GLS \downarrow $>15\%$ -kal a kiindulási értékhez képest ÉS/VAGY vagy új keletű biomarker \uparrow

CTRCD: cancer therapy-related cardiac dysfunction, daganat elleni kezeléssel összefüggő kardiális diszfunkció; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; GLS: globális longitudinális strain (8)

segítségével mortalitás-előny főként akkor várható, ha korán ki tudjuk szűrni a súlyos kardiotoxikus mellékhatásra hajlamos betegeket. Amennyiben már szubklinikus stádiumban kívánjuk diagnosztizálni az akár átmeneti miokardiális sérüléssel vagy diszfunkcióval járó kardiotoxicitást, akkor önmagában nem elég a hagyományos, 2 dimenziós echokardiográfiával mért EF-et követnünk az onkológiai kezelés alatt. A rutinvizsgálatok mellett nélkülözhetetlennek tűnik a kardiális biomarkerek, valamint a szofisztikált echokardiográfias paraméterek (3 dimenziós EF, GLS, szöveti Doppler) használata az enyhe vagy közepes súlyosságú eltérések korai észlelése céljából.

Az Európai Kardiológiai Társaság klinikai irányelvében újradefiniált kardiavaszkuláris toxicitás

Nemrégiben jelent meg az első, már evidenciaszintekkel és ajánlási osztályokkal megtámogatott onko-kardiológiai témájú klinikai irányelv, amelyet az Európai Kardiológiai Társaság több nagy nemzetközi társasággal kollaborációban jegyez (8). Ennek a dokumentumnak a szerzői kísérletet tettek arra, hogy az onkológiai kezelést kapó, valamint daganatot túlélő beteg kardiológiai felügyeletével kapcsolatos, a napi gyakorlatban széles témakörben felmerülő kérdésekre adjanak válaszokat. A közleményben helyet kaptak többek között az onkológiai kezelésre váró beteg rizikóbesorolását segítő algoritmusok, a rizikóosztály szerinti további klinikai teendők, a kardiavaszkuláris toxicitás kiterjesztett, új definíciói, valamint a prevencióval, kezeléssel és utánkövetéssel kapcsolatos ajánlások. Az onkológiai kezeléssel összefüggő szívizom-károsodás, miokardiális diszfunkció és szívelégtelenség jelölésére a dokumentumban továbbra is a korábban már elterjedt CTRCD kifejezést ajánlják, míg a szív- és érrendszer bármely pontját érintő mellékhatások definiálására javasolják a nemrégiben nemzetközileg elfogadott kifejezést: daganatellenes kezeléssel összefüggő kardiavaszkuláris

toxicitás (CTR-CVT – cancer therapy-related cardiovascular toxicity) (12).

A CTR-CVT-be beletartozik a daganatellenes kezelés által okozott 5 leggyakoribb kardiavaszkuláris szövődmény:

1. miokardiális diszfunkció és szívelégtelenség,
2. myocarditis,
3. vaszkuláris toxicitás,
4. hipertónia,
5. ritmuszavarok és korrigált QT-szakasz (QT_c)-megnyúlás.

A dokumentumban külön részletezik az egyes csoportokra vonatkozó toxicitási definíciót, amelyben gyakran nagy hangsúlyt kap az adott elváltozás súlyossága, valamint azon tény, hogy tünetképző mellékhatásról van-e szó. A miokardiális diszfunkció esetében megkülönböztetnek enyhe, középsúlyos és súlyos, de még tünetmentes, míg tünetekkel járó szívelégtelenség esetén enyhe, középsúlyos, súlyos és igen súlyos kategóriákat. Ezek elkülönítésére a tüneteket, az EF-et, a GLS-t, a kardiális biomarkereket, a terápia intenzifikálás vagy hospitális környezet, legsúlyosabb esetben pedig az inotróp és/vagy mechanikus keringéstámogatás vagy szívtranszplantáció mérlegelésének szükségességét veszik alapul (1. táblázat). A myocarditis esetében elsősorban az immun-checkpoint-gátló (ICI) kezelések mellékhatásait mutatják be, amelyek klinikai diagnózisában fontos szerepet játszik a kardiális troponinemelkedés mellett a miokardiális gyulladás szív-MR-vizsgálattal detektált diagnosztikai jegyeinek, mint major kritériumnak a megléte, vagy a troponinemelkedés két minor kritériummal történő társulása, ezek: klinikai tünetek, kamrai ritmuszavarok és/vagy ingerületvezetési zavarok, bal kamrai szisztolés funkció romlása szegmentális falmozgászavarral (nem takotsubo típusú megjelenéssel) vagy anélkül, egyéb immunmediálta szövődmény (myositis, myopathia, myasthenia), miokardiális gyulladás szív-MR-vizsgálattal detektált gyanújelei. Az ICI-indukálta myocarditis súlyosságát tekintve megkülönböz-

tetik a fulmináns, nem fulmináns, valamint nagy dózisú szteroidkezelésre refrakter formákat. A vaszkulaturát érintő toxicitáson belül szintén elkülönítenek tünetmentes ateroszklerózist (koronária, periféria, carotis), trombózist (vénás, artériás) és vazoreaktivitási zavart (perifériás, koronária makro- vagy mikrovaszkulaturát érintő), valamint tünetekkel járó toxicitást, úgymint TIA/stroke, akut- vagy krónikus koronáriszindróma, perifériás artériás érbetegség, vazospasztikus vagy mikrovaszkuláris angina, Raynaud-jelenség. A hipertóniát illetően 180/110 Hgmm-nél határozzák meg a daganatellenes kezelés átmeneti felfüggesztésének szükségességét, egyébiránt a tenzió gyógyszeres kontrollálását javasolják 140/90 Hgmm, nagy kardiavaszkuláris rizikó esetén pedig 130/80 Hgmm felett. A ritmuszavarok esetében a jelenleg érvényben lévő Európai irányelvekre hivatkoznak. A QT_c kapcsán, amennyiben annak megnyúlása a 480 ms-ot még nem éri el, a kezelés folytatható. 480-500 ms között fokozott óvatosság, a reverzibilis okok korrekciója, elektrolitpótlás és egyéb QT-nyújtó szerek elhagyása javasolt, míg 500 ms-nál hosszabb QT_c esetén a terápia megszakítása, valamint dózisredukció vagy alternatív kezelés mérlegelése szükséges.

Jövőbeli perspektívák – precíziós medicina

Az előbbieken ismertetett eredményekből következik, hogy az onkoterápia okozta kardiavaszkuláris mellékhatások hatalmas kihívást jelentenek mind a klinikusok, mind a betegek számára. A kardiavaszkuláris toxicitás előfordulását és hosszú távú hatásait nehéz megjósolni, azok lehetnek átmenetiek vagy irreverzibilisek. Tovább nehezíti a mellékhatások tanulmányozását a betegek közötti jelentős variabilitás, valamint azon tény, hogy az egyes kezelések okozta mellékhatások különböző tünetekkel járnak, amelyek eltérő patomechanizmusokon keresztül jönnek létre. Ezen kihívások leküzdésében, az onkoterápia személyre szabásában, így a kardiavaszkuláris toxicitás kivédésében vagy enyhítésében egyre nagyobb figyelmet kap a precíziós medicina.

A precíziós medicina az orvoslás azon formája, amely az egyén saját génjeire vagy fehérjéire vonatkozó információkat használja fel a betegségek megelőzésére, diagnosztizálására vagy kezelésére. A precíziós medicina az egészségügyi ellátás testre szabását javasolja oly módon, hogy az orvosi döntéseket, kezeléseket, megelőzési stratégiákat, ellátást vagy választandó gyógyszereket/termékeket a betegek egy vagy több alcsoportjára célzottan javasolják, elkerülve az „egy séma illik mindenkire” modellt (13). Az onkológiai és a kardiológiai precíziós medicina platformjainak megjelenésével a precíziós onko-kardiológia is egy szükséges koncepcióvá vált, amely a következő három tényezőt veszi figyelembe a betegek kezelése során: a beteg

kardiavaszkuláris kockázatát, magát a daganatot, valamint az onkológiai kezelési tervet. Ezek alapján jó eséllyel megjósolható a kardiavaszkuláris toxicitás előfordulása és formája, ami javíthatja az onko-kardiológiai ellátás minőségét (14). A kardiavaszkuláris toxicitási rizikó becslését tovább segíthetik a precíziós medicinából, például a genetika, a farmakogenomika, a proteomika és a radiomika területéről származó adatok, amelyek inkorporálásával jól jellemezhetővé válik az adott egyén kardiavaszkuláris biológiája.

A precíziós onko-kardiológia egyre nagyobb figyelmet kap az alapkutatók körében is. A kutatások egy jelentős részében indukálható pluripotens őssejteket alkalmaznak, amelyeket cardiomyocytá irányba differenciálva feltérképezhetővé válik az adott onkológiai szer okozta kardiavaszkuláris toxicitási rizikó anélkül, hogy a beteg onkológiai terápiában részesült volna. Ennek alapján sokkal precízebben kiválaszthatóak a biztonságosabb, alacsonyabb kardiotoxicitási indexű onkológiai terápiák az adott beteg számára, így minimalizálva a kardiotoxicitás előfordulásának kockázatát. Emellett a nagyobb populációkból nyert őssejteken akár új hatásmechanizmusú gyógyszerek és terápiás lehetőségek is fejleszthetők, amelyeknél kiemelt cél az alacsony kardiotoxicitási index (15).

Következtetések

Az onko-kardiológia egy dinamikusan fejlődő tudományág, amelynek fő célja a daganatos beteg sikeres onkoterápiájának, hosszú távú túlélésének és jobb életminőségének elősegítése. Az elmúlt évtizedekben igen nagy volumenű tudásanyag halmozódott fel ezen a területen, amelyek elősegítették a daganatellenes kezelések okozta kardiavaszkuláris mellékhatások precízebb definiálását, figyelembe véve azok klinikai prognózist befolyásoló szerepét is. A pontos definíció nagymértékben támogatja, hogy a megfelelő terápiás intézkedések és betegkövetés a páciens jobb klinikai prognózisát szolgálva valósulhassanak meg. A közelmúltban újraértelmezett kardiavaszkuláris toxicitási definíció figyelembe veszi a klinikai eltérések súlyosságát, valamint a tünetek jelenlétét vagy hiányát egyaránt. Ezen új definíció használata a mellékhatások detektálására, valamint a beteg kardiotoxicitási rizikójának megállapítása (lásd jelen lapszám 78. oldala, *Sándor et al.*) nagymértékben javíthatja az onko-kardiológiai betegellátás minőségét és a betegek hosszú távú prognózisát.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)
2. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1287–306. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013>
3. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35: 893–911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>
4. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol* 2016; 32: 831–41. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.078>
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 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). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
6. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020; 31: 171–90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
7. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1063–93. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192>
8. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 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). *Eur Heart J* 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
9. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 7): vii155–66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds293>
10. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1721–31. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1292>
11. Lopez-Sendon J, Alvarez-Ortega C, Zamora Aunon P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020; 41: 1720–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
12. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43: 280–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
13. Sadler D, Okwuosa T, Teske AJ, et al. Cardio oncology: Digital innovations, precision medicine and health equity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.951551>
14. Wen HN, Wang CY, Li JM, et al. Precision Cardio-Oncology: Use of Mechanistic Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Predict Cardiotoxicities of Anti-Cancer Drugs. *Front Oncol* 2021; 11: 814699. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.814699>
15. Sayed N, Ameen M, Wu JC. Personalized medicine in cardio-oncology: the role of induced pluripotent stem cell. *Cardiovasc Res* 2019; 115: 949–59. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz024>