

Amit a kardiológus nem lát: a kardiotoxikus gyógyszerek daganatellenes hatásai

Rubovszky Gábor¹, Kocsis Judit², Torday László³,
Bittner Nóra⁴



A szerző
video-összefoglalója

¹Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok és
Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

²Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét

³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika, Szeged

⁴Uzsoki Utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

Levelezési cím

Dr. Rubovszky Gábor, e-mail: rubovszky.gabor@oncol.hu

A daganatellenes gyógyszeres kezeléseknek vannak rövid és hosszú távon jelentkező mellékhatásai. Az antraciklin-terápia és a szívelégtelenség közötti összefüggés rávilágított arra, hogy a mellékhatások lehetnek kardiális vagy tágabban kardiovaszkuláris (CV) jellegűek. A későbbiekben számos más onkológiai készítményről is kiderült, hogy vezethetnek CV-szövődményhez, amik egyrészt a daganatellenes kezelés sikerességét rontják, valamint szükségessé teszik kardiológusokkal való szoros együttműködést és a kardiológusok tájékozottságát ezen a téren. A kardiológusok elsősorban az onkológiai kezelések CV-mellékhatásait ismerik, valamint a szükséges diagnosztikus és terápiás lehetőségeket ezen mellékhatások elhárításához. Ugyanakkor kevesebb információjuk van az egyes kezelések daganatellenes hatásáról, hogy mi a jelentősége az egyébként sok esetben igen toxikus kezeléseknek. A célunk az volt, hogy a rendelkezésre álló keretek között felmutassuk néhány fontos jellemzőjét ezeknek a kezeléseknek. A téma nagysága az adott keretek között nem teszi lehetővé, hogy átfogó képet nyújtsunk, de a szerzők az egyes készítményeknél eltérő szempontokat is figyelembe véve igyekeztek az onkológiai kezelések és az azokat érintő megközelítés sokszínűségét érzékeltetni. A legújabb európai ajánlás alapján azokat a gyógyszercsoportokat vettük sorra, amiknél ismertem előfordul CV-mellékhatás.

Kulcsszavak: rosszindulatú betegségek, gyógyszeres kezelés, kardiális szövődmények, hatékonyság

What the cardiologist doesn't see: the antitumor effects of cardiotoxic drugs

Anticancer drug treatments have short-term and long-term side effects. The association between anthracycline therapy and heart failure has highlighted that side effects may be cardiac or more broadly cardiovascular (CV) in nature. Later, many other oncological preparations were also found to lead to CV complications, which on the one hand worsen the success of the antitumor treatment, and on the other hand require close cooperation with cardiologists and cardiologists' awareness in this field. Cardiologists are primarily familiar with the CV side effects of oncology treatments, as well as the essential diagnostic and therapeutic options to prevent these side effects. At the same time, they have less information on the anti-tumor effect of individual treatments, and the significance of otherwise very toxic therapies in many cases. Our aim was to present some important features of these treatments within the available framework. The size of the topic within the given framework does not allow us to provide a comprehensive picture, but the authors tried to show the diversity of therapies and the approach to them. Based on the latest European recommendation, we have listed the drug groups that are known to cause CV side effects.

Keywords: malignant diseases, medical treatment, cardiovascular complication, effectivity

Antraciklinek

Az első antraciklin a daunorubicin volt, amit egy streptomycetes baktériumtörzsből vontak ki. A molekula nagyon sikeres kemoterápiás szernek bizonyult, ezért intenzíven kerestek további antraciklin-vegyületeket. A klinikai gyakorlatban a leginkább a doxorubicin és a kevésbé kardiotoxikus epirubicin terjedt el, de használatos még a per os idarubicin és a liposzómába burkolt készítmények. Az antraciklinek indikációs köre széles az onkológiában. Elsősorban emlő-, petefészekdaganatban, lágyrész-szarkómában, leukémiában, lymphómában és gyermekkori daganatokban alapvető szer. Más indikációkban, mint a gyomor-, méh-, húgyhólyag- vagy tüdődaganat, használata visszaszorult. A vegyületek toxicitása jelentős, ami nem is a korai és reverzibilis mellékhatások (hányás, neutropenia, hajhullás) miatt különösen érdekes, hanem a jellemzően irreverzibilis, szubakut vagy késői időszakban megjelenő szövődmények miatt, mint amilyen a kardiotoxicitás vagy a második daganat (elsősorban akut mieloid leukémia, mielodiszpláziás szindróma). A súlyos mellékhatások, elsősorban a kardiotoxicitás csökkenését célozzák a törekvések, hogy az antraciklineket el lehessen hagyni bizonyos esetekben, illetve olyan készítmények kifejlesztése, ami kevésbé káros a szívre. Az epirubicin kevésbé kardiotoxikus, de még sikeresebbek ilyen vonatkozásban a liposzómális készítmények. Az újabb vegyületekkel ugyan a hatékonyságot nem sikerült növelni, de a kezelést biztonságosabbá lehetett tenni (1).

Fluoropirimidinek

A fluoropirimidinek közül a legelterjedtebben használt az 5-fluorouracil (5-FU). 1957 óta még mindig az egyik legelterjedtebben alkalmazott kemoterápiás szer a gasztrointesztinális rákok kezelésére, mivel az intravénás 5-FU, illetve a per os 5-FU előgyógyszerek (prodrug), a capecitabin és az S-1, e rákok (colorectalis, gyomor-, hasnyálmirigy-, epeúti-, és vékonybélrákok) kombinált, bármely terápiás helyzetben (adjuváns, neoadjuváns, konverziós, palliatív) alkalmazott terápiáinak a gerincét képezik. Az 5-FU citotoxikus hatásmechanizmusa elsősorban a timidilát-szintáz (TS) gátlásán keresztül érvényesül, akadályozván a DNS-szintézist, de a tumorelles aktivitás az 5-FU metabolitok RNS-be történő beépülésén keresztül is megvalósul (2). Az 5-FU hatékonyságának javítására irányuló stratégiák közé tartozik a leukovorin konkomitáns alkalmazása, vagy a prodrug-formák alkalmazása. A capecitabin pl. a tumorszövetben alakul át 5-FU-vá a timidin-foszforiláz (TP) segítségével, míg az S-1-ben a tegafur mellé dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD)-gátló gimeracilt alkalmaznak (3). Egy másik életképes stratégia más kemoterápiás szerek, például oxaliplatin, irinotekán, vagy docetaxel hozzáadása az 5-FU-alapú kezelésekhez. Ezek az optimalizált sémák (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, FLOT, CAPOX, capecitabin, SOX) jelen-

tősen meghosszabbították a medián progressziómentes és teljes túlélést (PFS, OS) a metasztatikus GI-tumorkban szenvedő betegeknél, különösen, ha ezek targetált, vagy nem targetált biológiai szerekekkel kerülnek kiegészítésre (4–9). Adjuváns és perioperatív alkalmazásuk (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRINOX, FLOT, capecitabin, S1) szintén jelentős OS előnyt adtak a sebészi beavatkozásra kerülő betegek számára (4–9). A fluoropirimidin bázisú protokollok szintén elterjedten használtak a fejnyaki tumorok és az emlőrák kezelésében is. A legelterjedtebb fluoropirimidin bázisú protokollok a táblázatban láthatóak (1. táblázat).

A fluoropirimidinekkel összefüggő kardiotoxicitás nem gyakori (a legtöbb vizsgálatban 8% alatti), de halálos is lehet. A leggyakoribb formája az angina, de jelentkezhet AMI, aritmiák, szívelégtelenség, akut pulmonalis ödéma, pericarditis, vagy más EKG-eltérések formájában is. Felismerésük, adekvát ellátásuk és a kockázatnak kitett betegcsoport identifikálása különösen fontos, mert a gasztrointesztinális tumorokban szenvedő betegek esetében a fluoropirimidin bázisú protokollok az onkológiai terápia legalapvetőbb OS előnyt adó nélkülözhetetlen kezelési opciói.

Vaszkuláris endothelialis növekedési faktor

A vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) mediálta jelátviteli útvonal az aktiválódását követő érújdonképződés kapcsán kulcsszerepet játszik a tumoros növekedésben és a metasztázisok kialakulásában (10). E kulcsfontosságú folyamat gátlása történhet a VEGF ellen irányuló monoklonális antitestekkel (bevacizumab és bioszimilárisai), a VEGF befogására szolgáló olyan fúziós proteinekkal, amelyek a VEGF-receptorok bizonyos részeit tartalmazzák (alfibercept), vagy olyan különböző, sokszor multi-targetált tirozinkináz-inhibitorokkal (TKI), amelyek a VEGF-receptor (VEGFR) gátlásán túl egyéb, a tumorsejtek túléléséhez nélkülözhetetlen jelátviteli útvonalakat is célozhatnak (axitinib, cabozantinib, lenvatinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib és vandetanib). A VEGFR TKI-k számos tumortípusban hatékonyak egymástól eltérő TKI aktivitásaik miatt (2. táblázat). A vesesejtes karcinóma (RCC) kezelésében a VEGF-gátlók először monoterápiában, majd később immunterápiákkal kombináltan forradalmasították mind az első-, mind pedig a másodvonalas kezelést, előzőleg soha nem látott OS előnyöket biztosítva, és jelentősen megnövelve a hosszú távú túlélők arányát is. A VEGF-inhibitorok (VEGFI) bevezetése a hepatocelluláris karcinóma (HCC) kezelésébe hasonló előrelépést jelentett, ahol az első- és másodvonalas VEGFR TKI-k, majd az első vonalban alkalmazott modern VEGFI-immuntherápia kombináció alkalmazása eddig soha nem látott OS eredményeket adott (11). Az anti-VEGF-kezelések kihagyhatatlanok a metasztatikus colorectalis karcinóma integrált kezeléséből, és jelentős szerepük van gyomortumorok terápiájában is. Ezekben az indikációkban első- és/vagy többedvonalban is hasz-

1. TÁBLÁZAT. A legelterjedtebb fluoropyrimidin bázisú protokollok és alkalmazási területük

A fluoropyrimidin alapváz	A kiegészítő kemoterápiás szer	A kiegészítő biológiai szer	Kiegészítő immunterápia	Protokoll neve	A kezelt tumor típusa	Az alkalmazás vonala
5-FU	nincs	nincs	nincs	5-FU/LV	CRC, GC, BTC, SBC, HNSCC	adj., 1L, maintenance, pall.
		Bevacizumab	nincs	5-FU/LV + bev	CRC	1L, 2L, maintenance
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	5-FU/LV + cet/pani	CRC	maintenance
	Oxaliplatin	nincs	nincs	FOLFOX	CRC, GC, GEJAC, ESCC, BTC, SBC, PDAC	adj., 1L, 2L, LL
		Bevacizumab	nincs	FOLFOX + bev	CRC	1L, 2L
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	FOLFOX + cet/pani	CRC	1L, 2L, LL
		Trastuzumab	nincs	FOLFOX + trast	GC, GEJAC, EAC	1L
			Pembrolizumab	FOLFOX + trast+pembro	GC, GEJAC, EAC	1L
			Nivolumab	FOLFOX + nivo	GC, GEJAC, EAC, ESCC	1L
	Irinotecan	nincs	nincs	FOLFIRI	CRC, GC, BTC, SBC	1L, 2L, LL
		Bevacizumab	nincs	FOLFIRI + bev	CRC	1L, 2L
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	FOLFIRI + cet/pani	CRC	1L, 2L, LL
	Oxaliplatin, irinotecan	nincs	nincs	FOLFOXIRI	CRC	1L, LL
		Bevacizumab	nincs	FOLFOXIRI + bev	CRC	1L
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	FOLFOXIRI + cet/pani	CRC	1L
	Oxaliplatin, docetaxel	nincs	nincs	FLOT	GC, GEJAC, EAC	periop.
	Cisplatin	nincs	nincs	CF	GC, GEJAC, EAC, ESCC, HNSCC	1L, pall.
		Pembrolizumab	nincs	CF + pembro	HNSCC	1L
	Cisplatin, docetaxel	nincs	nincs	DCF	GC, GEJAC, EAC	1L
	Oxaliplatin, irinotecan	nincs	nincs	FOLFIRINOX	PDAC	adj., 1L, 2L, LL
	nal-irinotecan	nincs	nincs	nal-IRI/5-FU/LV	PDAC	2L
	Cisplatin, docetaxel	nincs	nincs	TPF	HNSCC	1L, pall.
	Cyclophosphamid, metothrexat	nincs	nincs	CMF	BC	adj., pall.
Cyclophosphamid, epirubicin	nincs	nincs	FEC	BC	adj.	
Cyclophosphamid, epirubicin, docetaxel	nincs	nincs	FECD	BC	adj., neoadj.	
	Trastuzumab	nincs	FECD + trast	BC	adj., neoadj.	

1. TÁBLÁZAT. A legerterjedtebb fluoropirimidin bázisú protokollok és alkalmazási területük (folytatás)

A fluoro-pirimidin alapváz	A kiegészítő kemoterápiás szer	A kiegészítő biológiai szer	Kiegészítő immunterápia	Protokoll neve	A kezelt tumor típusa	Az alkalmazás vonala
capecitabin	nincs	nincs	nincs	capecitabin	CRC, GC, GEJAC, BTC, SBC, PDAC, BC	adj., 1L, 2L, LL, maintenance
		Bevacizumab	nincs	capecitabin + bev	CRC	1L, 2L, LL, maintenance
		Trastuzumab	nincs	capecitabin + trastuzumab	BC	pall.
		Lapatinib	nincs	capecitabin+lapatinib	BC	pall.
	Oxaliplatin	nincs	nincs	CAPOX	CRC, GC, GEJAC, ESCC, BTC, SBC, PDAC	adj., 1L, 2L, LL
		Bevacizumab	nincs	CAPOX + bevacizumab	CRC	1L, 2L, LL
		Panitumumab, Cetuximab	nincs	CAPOX + cet/pani	CRC	1L, 2L, LL
		Irinotecan	nincs	nincs	CAPIRI	CRC
	Bevacizumab		nincs	CAPIRI + bev	CRC	1L, 2L, LL
	Cisplatin	nincs	nincs	CX	GC, GEJAC, EAC, ESCC	1L
		Trastuzumab	nincs	CX + trastuzumab	GC, GEJAC, EAC	1L
	S1	nincs	nincs	nincs	S1	GC, GEJAC, EAC
Cisplatin		nincs	nincs	SC	GC, GEJAC, EAC	1L
Oxaliplatin		nincs	nincs	SOX	GC, GEJAC, EAC	1L

CRC: kolorektális karcinóma, GC: gyomorkarcinóma, BTC: epeúti karcinóma, SBC: vékonybél-karcinóma, HNSCC: fej-nyaki laphámkarcinóma, GEJAC: gastro-oesophageális junctió karcinóma, ESCC: oesophagus laphámkarcinóma, PDAC: pancreas ductalis karcinóma, EAC: oesophagus adenokarcinóma, BC: emlőrák, 1L: első vonal, 2L: másodvonat, LL: későbbi vonalak, periop.: perioperatív, adj.: adjuváns, neoadj.: neoadjuváns, pall.: palliatív.

nálhatjuk őket, kemoterápiával kombinálva vagy anélkül, minden esetben jelentős, teljes túlélésbeli előnyt realizálva. Az alkalmazott VEGFI-k közül kiemelendő a bevacizumab, amely a legkiterjedtebb indikációs körrel rendelkezik, s így a legszélesebb körben használatos.

Az anti-VEGF-kezelések kardiovaszkuláris toxicitásainak nagy része az általuk indukált hipertenzióhoz kötődik, de a VEGFR TKI-k esetében a szívelégtelenséggel és a ritmuszavarokkal is számolni kell. Emiatt rendkívül fontos az ilyen kezeléseken lévő betegek rendszeres kardiológiai monitorozása, s a fellépő kardiális toxicitás adekvát menedzselése, mert az esetek túlnyomó többségében nem tudunk a betegeknek más hatásos terápiás lehetőséget felajánlani.

Epidermális növekedésifaktor-receptor-gátlók

Az epidermális növekedésifaktor-receptorok (EGFR-ek) és a hozzájuk köthető jelátviteli útvonalak egy olyan komplex jelátviteli kaszkád fő alkotóelemei, amely mo-

dulálja a rákos sejtek növekedését, differenciálódását, adhézióját, migrációját és túlélését. Fontos szerepet játszanak az emlő-, a tüdő-, a nyelöcső-, a vastag- és végbélrákokban, valamint a fej-nyaki tumorokban. Fontos kiemelni, hogy az EGFR-receptor-blokkolása csak akkor működik, ha a jelátviteli útvonal sejten belüli elemei közül a KRAS-, és az NRAS-, valamint a BRAF-proteinek nem érintettek aktiváló mutációval. Az EGFR TKI-k megjelenése áttörést jelentett az EGFR-aktiváló mutációkkal rendelkező nem kissejtes tüdőrák kezelésében, s ez különösen igaz a második, illetve a 3. generációs ilyen gyógyszerekre, amelyek alkalmazása masszív OS előnyt ad az indikációnak megfelelő betegpopulációban. A colorectalis indikációkkal rendelkező EGFR1 monoklonális antitestek a legjobb OS-eredményeket adják a RAS vad és bal oldali vastag- és végbéltumorok kezelésében. Mivel a RAS vad colorectalis tumorok a legmagasabb teljes válaszrátát adják, ez a tumoros tünetek gyors enyhítésén kívül lehetővé teszi az előzőleg nem eltávolítható, többnyire a májban elhelyezkedő metasztatizáló sikeres kuratív célú reszekcióját (3. táblázat).

2. TÁBLÁZAT. A vaszkuláris endothelialis növekedésfaktor-gátló gyógyszerek és indikációik

Gyógyszer	Típus	Célpont	Befogadott indikációk	Az indikációk részletei
Axitinib	TKI	VEGFR1-3, c-KIT, PDGFR	RCC	1L, pembrolizumabbal; 2L
Cabozantinib	TKI	MET, VEGFR2, RET, AXL, FLT3	MTC, RCC, HCC	RCC: nivolumabbal 1L, monoth. 2L; HCC: 2L; MTC: 1L
Lenvatinib	TKI	VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR, c-KIT, RET	TC, RCC, HCC	TC, HCC: 1L; RCC: 1L pembrolizumabbal, 2L, everolimussal
Pazopanib	TKI	VEGFR1-3, PDGFR, FGFR, c-KIT	RCC, STS	1L
Regorafenib	TKI	VEGFR1-3, PDGFR, c-kit, RET, RAF-1	CRC, GIST, HCC	CRC, GIST: LL; HCC: 2L
Sorafenib	TKI	VEGFR2-3, RAF-1, B-RAF	RCC, HCC, TC	1L
Sunitinib	TKI	VEGFR2, PDGFR, c-KIT	RCC, GIST, PNET	RCC: 1L; GIST, PNET: 2L
Vandetanib	TKI	VEGFR2-3, EGFR	MTC	1L
Aflibercept	Fusion protein	VEGF	CRC	2L, FOLFIRI-val
Bevacizumab	IgG1	VEGF	CRC, NSCLC, RCC, BC, OC, EMC, HCC	Kemo- és immunterápiákkal kombinációs kezeléseknél, 1L, 2L
Ramucirumab	IgG1	VEGFR2	NSCLC, GC, GEJC, HCC, CRC	Kemoterápiával kombinációs kezeléseknél, vagy anélkül, 2L, vagy LL

TKI: tirozinkináz-inhibitor, RCC: vesekarcinóma, MTC: medulláris pajzsmirigy-karcinóma, HCC: hepatocelluláris karcinóma, TC: pajzsmirigy-karcinóma, STS: lágyrész-szarkóma, CRC: colorectalis karcinóma, GIST: gasztrointesztinális stromalis tumor, PNET: pancreas neuroendokrin tumor, NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, BC: emlőrák, OC: ováriumkarcinóma, EMC: endometrium-karcinóma, GC: gyomorrák, GEJC: gastrooesophagealis junctio karcinóma, 1L: első vonalban, 2L: másodvonalon, LL: többérvonalban, monoth.: monoterápia

HER2-receptor

A HER2-receptor sikeres terápiás célpont több daganat esetében. Az emlődaganatoknak és gyomordaganatoknak is nagyjából 15-20%-ánál lehet kimutatni a HER2-gén amplifikációját vagy a HER2-fehérje bőséges kifejezését (overexpresszió). Készítmények széles körét tudjuk hasz-

nálni ezekben a betegségekben. A legismertebb az antitest trasztuzumab (eredeti nevén Herceptin). Ugyancsak antitest a pertuzumab, ami a trasztuzumab hatékonyságát javítja jelentős mértékben, áttétes daganatban egy évvel növelve meg az életkilátást (12). Mostanra több tirozinkináz-gátló is elérhető, bár Európában egyelőre hármat

3. TÁBLÁZAT. Epidermális növekedésfaktor-receptor-gátlók, a törzskönyvezett indikációk és a főbb biomarkerek

Gyógyszer	Target	Indikáció	Indikáció részletei
erlotinib	EGFR TKI, 1. generációs	NSCLC, mPDAC	NSCLC: 1L, EGFR-aktiváló mutáció esetén, mPDAC: 1L, gemcitabinnal
gefitinib	EGFR TKI, 1. generációs	NSCLC	EGFR-aktiváló mutáció esetén
dacomitinib	EGFR TKI, 2. generációs	NSCLC	1L: EGFR-aktiváló mutáció esetén
afatinib	EGFR TKI, 2. generációs	NSCLC	1L: EGFR-aktiváló mutáció esetén, 2L: laphámrák, platina után
osimertinib	EGFR TKI, 3. generációs	NSCLC	adj.: EGFR exon 19 deléciók vagy exon 21 (L858R) szubsztitúciós mutációk; pall.: aktiváló EGFR mutáció esetén; EGFR T790M mutáció pozitív
mobocertinib	EGFR TKI	NSCLC	EGFR exon 20 inzerciós mutáció esetén; platinán való progresszió esetén
lapatinib	EGFR, HER2 TKI	BC	HER2+ a/mBC: trasztuzumab után capecitabinnal, vagy letrozollal
neratinib	EGFR, HER2, HER4 TKI	BC	HER2+ a/mBC: LL capecitabinnal; HER2+ eBC: kinyújtott adjuváns kezelés
vandetanib	EGFR, VEGFR TKI	MTC	
cetuximab	EGFRI AB	CRC, SCCHN	mCRC: RAS wt, 1L: FOLFIRI-vel, LL: irinitecannal, vagy monoterápia; BRAF V600E mut: LL, encorafenibbel; SCCHN: radioterápiával, 1L: 5-FU/cisplatinnal, LL: monoterápia
panitumumab	EGFRI AB	CRC	mCRC: RAS wt, 1L: FOLFOX-szal, LL: monoterápia
necitumumab	EGFRI AB	NSCLC	1L: gemcitabinnal és cisplatinnal

TKI: tirozinkináz-inhibitor, AB: antitest, NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, PDAC: pancreas ductalis karcinóma, BC: emlőrák, MTC: medulláris pajzsmirigyrák, CRC: colorectalis karcinóma, SCCHN: fej-nyaki laphámkarcinóma, a/m: előrehaladott/metasztatikus, m: metasztatikus, wt: vad típus, mut: mutáns, 1L: első vonal, 2L: másodvonalon, LL: későbbi vonalak

törzskönyveztek (lapatinib, neratinib, tucatinib). Ezek különböző klinikai helyzetekben alkalmazhatóak és szintén meghosszabbítják a túlélést (13). A legutóbbi időszak slágerei azok a készítmények, ahol antitesthez kötnek kemoterápiás molekulákat, az antitest gyógyszer-konjugátumok. Az első a trasztuzumab-emtanzin, a fiatalabb és nagyon sikeres készítmény pedig a trasztuzumab-deruxtecan (14). Mindegyik készítménynek van CV-rizikót (dominálan balkamrafunkció-csökkenést) fokozó hatása, ám szerencsére ez az újabb készítmények esetében sem volt nagyobb az eredeti trasztuzumabhoz képest. A trasztuzumab-deruxtecan új horizontot nyitott a HER2-ellenes kezelésben, mert ez az első készítmény, amely nemcsak a HER2-receptor amplifikációja, overexpressziója esetén sikeres, hanem a HER2-receptort gyengébben kifejező emlődaganatokban, sőt más daganatokban is, ahol korábban ilyen kezelés nem jött szóba (15).

Endokrin terápia hatékonysága a kardiovaszkuláris mellékhatások tükrében

Az endokrin terápia tulajdonképpen a legrégebbi „célzott kezeléseket” jelentik a klinikai onkológia gyakorlatában. A hormonérzékeny daganatok – így a prosztata-tumor és az emlőrákok nagy része, illetve az endometrium-tumorok egy kis hányada – az őket stimuláló specifikus hormonhatás (tesztoszteron, ösztadiol) hiányában nem tudnak növekedni, osztódni és végül apoptózis révén elpusztulnak. Az endokrin kezelések hatásukat hosszú távon fejtik ki, s a több éven át tartó hormonmegvonás olyan metabolikus változásokat okozhat, ami fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot. Ezért minden olyan prosztata-daganatban vagy hormonszenzitív emlődaganatban szenvedő páciensnél, aki több éven át részesül endokrin kezelésben, kiemelten figyelni kell az anyagcsere-paramétereket, az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorokat és agresszív prevenció módszereket kell bevezetni a kardiovaszkuláris (CV) kockázat csökkentésére.

Endokrin terápia prosztatarákban

A prosztata-daganat alapkezelése az androgén deprivációs terápia (ADT), amely mind a korai, mind az előrehaladott daganatok ellátása során az elsődleges, esszenciális endokrin terápia. Hosszú távon metabolikus elváltozásokat indukál (súlygyarapodás, visceralis zsírmennyiség fokozódása, inzulinrezisztencia, dyslipidaemia), ami fokozza a CV-események kockázatát. Úgy tűnik, a kémiai kasztráció két módja, a GnRH-agonista és -antagonista kezelés között különbség van kardiotoxicitás tekintetében az utóbbi gyógyszer-csoport javára, így a terápia megválasztásában ez is megfontolandó szempont lehet főként, ha még több hosszú távú összehasonlító vizsgálat erősíti meg ezeket az eredményeket. Az új hormonkészítmények, így az abirateron acetát vagy enzalutamid hozzáadása az ADT-hez tovább fokozhatja a kockázatot (16). A metasztatikus kasztrációrezisztens

prosztata-daganatban szenvedők körében a klinikai vizsgálatok és metaanalízisek alapján mind a két új hormonkészítmény szignifikáns mértékben növeli a CV-események incidenciáját és kockázatát (16), ugyanakkor ezen új hormonkészítmények bevezetése forradalmasította az előrehaladott prosztata-daganat kezelését. Években mérhető az a terápiai előny, amit elérhetünk alkalmazással, ezért nagyon fontos a rendszeres kardiológiai gondozás a prosztata-daganatos pácienseknél.

Emlőrák endokrin terápiaja

Az emlődaganatok döntő többsége (65-70%) hormonérzékeny (ösztrogén és/vagy progeszteron-receptor-pozitív), ezért a szisztémás kezelés alapját az endokrin terápia („antihormon-kezelés”) jelenti. Az endokrin terápia nem kifejezetten kardiotoxikus, de mivel hosszú éveken át tart a kezelés, a hormonterápia okozta metabolikus és egyéb változások összességében fokozzák a kardiovaszkuláris események kialakulását. Az adjuváns kezelés 5-10 év közötti időtartam, de a metasztatikus betegségben alkalmazott endokrin terápia is több évig használatosak. A szelektív ösztrogén-receptor-modulátor tamoxifent elsősorban premenopauzában lévő betegek kapják műtétet követően adjuváns kezelésként 5 vagy 5+5 évig, a betegség kiújulásának megelőzésére. Leggyakoribb várható kardiovaszkuláris mellékhatás a vénás trombózis, a különböző tanulmányok alapján ennek kockázata 1,64-7,1-szeres (17, 18). Az aromatazgatatók (AI) hosszú távú alkalmazása fokozza a dyslipidaemia, metabolikus szindróma, hipertónia, szívelégtelenség és szívinfarktus kockázatát, a CV-betegségek kockázatának 1,3-szeres növekedését észlelték (19). Az adatok elsősorban a nagy adjuváns vizsgálatokból derültek ki, ahol az új típusú gyógyszereket, az aromatazgatatókat a régi tamoxifenhez hasonlították (19, 20, 21). Jogosan merült fel a kérdés, vajon valóban gyakoribb-e a kardiális események aránya az aromatazgatatót szedő nők között? Ugyanis későbbi tanulmányok és metaanalízisek – főleg azok, ahol hormonterápiában nem részesülő nőket is bevontak – azt mutatták, hogy a tamoxifen védő hatású bizonyos CV-eseményekkel szemben, míg AI mellett ez a hatás elmarad, és ezért magasabb a CV-kockázat. Ezt igazolja egy nemrég megjelent vizsgálati eredmény is (17). Az mindenesetre bizonyos, hogy az endokrin kezelések terápiai előnye messze felülmúlja a potenciális CV-kockázatot, korai emlődaganatban nagymértékben hozzájárul a kezelés a teljes gyógyuláshoz, előrehaladott betegségben pedig hosszú éveket jelent. A fentiek miatt nagyon fontos a CV-kockázat csökkentése az emlőrákból gyógyultaknál, vagy a hosszú túlélők körében, ideértve az életmódváltást is.

Az utóbbi évtized egyik legnagyobb fejlődését a CDK 4/6-gátlók bevezetése jelentette. Ezen sejtosztódást gátló szereket (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) a hagyományos endokrin terápiával kombinálva metasztatikus, hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív emlődaganatok

első, vagy másodvonalas kezelésében alkalmazzuk. A CDK 4/6-gátlók hozzáadása az endokrin terápiához (aromatáz-gátlóhoz vagy fulvesztránhoz) jelentős mértékben megnöveli a progressziómentes túlélést és a teljes túlélést is, először lehetett ebben a betegcsoportban 5 évnél hosszabb medián túlélést elérni, ami csaknem duplája a korábbi adatoknak. Ehhez a hatalmas túlélési előnyhöz képest relatíve alacsony árat kell fizetni a mellékhatásprofil tekintetében, a CDK 4/6-gátlók leggyakrabban tünetmentes, szövődménymentes cytopeniát okoznak, és az egyes készítményekre sajátos egyéb jól kezelhető mellékhatásokat. QT-megnyúlást elsősorban a ribociclib okozhat, ezért rendszeres EKG-ellenőrzésre van szükség, főként a kezelés első időszakában, valamint kerülni kell azon kísérő gyógyszereket, amelyek QT-nyúlást okozhatnak (21).

Anaplasztikus lymphoma-kináz (ALK)-gátlók

Az anaplasztikus lymphoma-kináz (ALK) a tirozinkináz-inhibitorok közül az inzulinreceptor-családba tartozik, elsődlegesen az agyban expresszálódik és az idegrendszer fejlődéséhez és felismeréséhez szükséges. Az ALK katalizálja a gamma-foszfát csoport átalakulását az adenosin-trifoszfátból tirozin maradvánnyá a szubsztrát fehérjén. Így a fehérje foszforilációja és a defoszforilációja kritikus reakciók, amelyek különböző enzimek által katalizáltak, és ezek számos sejtfunkcióban nagyon fontos szerepet töltenek be. Az ALK-gén aktivációja érintett a humán karcinogenezis számos folyamatában, mint az anaplasztikus nagy sejt lymphoma, tüdő-adenokarcinóma gyulladós myofibroblastos tumor és a neuroblastoma kialakulásában (22). Ennek során más onkogénekkel fuzionálnak (NPM, EML-4, TIM) vagy amplifikálnak, mutálódnak vagy over-expresszálódnak. Az ALK egy transzmembrán tirozinkináz-receptor, a ligandkötő helye extracelluláris doménként helyezkedik el. Az aktiválódása után felgyorsítja a daganatos sejt osztozását. Azonban speciális célpontként szerepel az ALK-gátlók számára is, így szignifikáns hatékonyságot lehet elérni a gátlószerek alkalmazásával az ALK-pozitív daganatokban. Az EML-4 ALK-transzlokáció 1-4%-ban fordul elő a tüdő-adenokarcinómás betegekben (23), ritka mutáció, ezért fontos a szövettani mintából a multigénes meghatározás (NGS), hiszen az ALK-gátlók alkalmazásának hatékonysága klinikai vizsgálatokkal igazolt. Az ALK-génátrendeződés döntően a fiatal, nem dohányzó tüdő adenokarcinómás felnőttek betegsége (22). Az EGFR és az ALK-mutáció kölcsönösen kizárják egymást. Sajnálatosan az ALK-mutációt hordozó betegek 30%-ában már a kivizsgálás pillanatában igazolható agyi metasztázis jelenléte, néha tünetmentesen. Az első generációs crizotinib monoterápiában történő alkalmazását az ALK-pozitív, előrehaladott, nem kissejt tüdőkarzinóma kezelése során multicentrikus vizsgálatban (PROFILE 1014) hasonlították össze az ALK-génátrendeződést mutató, korábban kemoterápiával előkezelt, progrediáló tüdődaganatos betegekkel.

A terápiás válasz szignifikánsan hatékonyabb volt (ORR: 74% vs. 45%, $p < 0,001$) (23). Az ALEX-vizsgálatban az első generációs crizotinib hatékonyságát head-to-head hasonlították össze a második generációs alectinibbel, és jelentős hatékonyságbeli előny igazolódott, az agyi metasztázisok kivédésében is. Az alectinib már első választásként adható az ALK-pozitív tüdő-adenokarcinómás betegeknek. Speciális hatásmechanizmusa révén a vér-agy gáton belül is magas koncentrációt ér el (24, 25). Preklinikai adatok szerint az alectinib nem szubsztrátja a „drug-efflux-transzporter” proteinnek, így nem távozik aktív transzport révén az agyból. Abban az esetben, ha a kezelés ellenére progresszió következik be (1-1,5 év után) rezisztens klónok veszik át a „driver” szerepet. Amennyiben a progressziót még mindig az ALK-mutáció tartja fenn (javasolt szövettani biopszia a metasztázisból) újabb generációs ALK-gátló adása indokolt (25, 26). Második generációs ALK-gátló a brigatinib és a ceritinib, amelyek klinikai hatékonyságát és első vonalban történő alkalmazását az ALTA1 (brigatinib) és az ASCEND-1 (ceritinib) vizsgálat igazolta (27, 28). A harmadik generációs lorlatinib agyi penetrációja még kifejezettebb, így az agyi metasztázisok kivédésében is hatékonyabb, mint az első- és második generációs ALK-gátlók (crizotinib, alectinib). Első vonalban való hatékonyságukat a CROWN-vizsgálat igazolta (29). Mellékhatásprofiljuk közel azonos, pneumonitis, QT-megnyúlás, bradycardia.

Bruton tirozinkináz- (BTK) inhibitorok

A BTK a B-sejt-receptortól induló jelátviteli út központi szereplője. Gátlása a B-sejt malignitások vezethet terápiás hatáshoz. Ilyen betegségek a krónikus limfoid leukémia (CLL), a köpenysejt lymphoma (MCL), a follikuláris lymphoma, a marginális zóna lymphoma, a kis limfocitás lymphoma (SLL) és a Waldenström-macroglobulinaemia (WM). Nem hematológiai indikáció a krónikus graft-versus-host betegség. A csoport első sikeres képviselője az ibrutinib volt. Számottevő toxicitással jár alkalmazása. Vérzés 50%-ban, pitvarfibrilláció 16%-ban, vérnyomás-emelkedés 40%-ban jelentkezett. A következő generációs acalabrutinib és zanobrutinib mellékhatásprofilja kedvezőbb, pl. a zanobrutinib esetében pitvarfibrilláció 1,9%-ban, vérzés 2,5%-ban jelentkezett. A BTK-gátlókat, bár kombinációban is vizsgálták, monoterápiaként is igen hatékonyak, kiváltják a kemoterápiát. CLL/SLL esetén 90% felett eredményeznek jelentős tumorválaszt és az esetek legalább harmadában komplett remissziót. Közel hasonló eredménnyel alkalmazzák MCL-ben, ahol a tumorválasz 66-84% között volt, míg a komplett remisszió aránya 42-67% között. A nehezen kezelhető WM esetében is 40-80%-ban hatásosak voltak ezek a készítmények (30).

BCR-ABL tirozinkináz-gátlók

A BCR-ABL-gátló imatinib bevezetése igazi áttörés volt. A krónikus mieloid leukémia (CML), majd a gasztrointesztinális stromális tumor (GIST) esetében hozott

kivételes túlélési előnyt (31, 32). Több éves követés mellett is a túlélési arány CML-ben 90% felett maradt, míg GIST esetében a túlélés meghaladta az 50 hónapot (33). A későbbi, újabb generációs készítmények (a második generációs bosutinib, dasatinib, nilotinib, és a harmadik generációs ponatinib) imatinibrezisztens esetben is hatékonyak lehetnek (34). A kardiovaszkuláris mellékhatásprofiljuk eltérő, a dasatinib gyakrabban okoz pulmonalis hipertóniát, szívelégtelenséget, pleurális vagy perikardiális folyadékfelfozaporodást, a nilotinib és a ponatinib főleg artériás vagy vénás érelzáródást okozhat, bár ezek mind a teljes csoportra jellemző mellékhatások. QT-szakasz-megnyúlást csak a második generációs készítményeknél észleltek. A legjobb mellékhatásprofilal az imatinib rendelkezik (35).

RAF- és MEK-gátlók

Elsősorban a melanoma malignum kezelésében lett elfogadott a RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) és MEK- (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase) inhibitor kezelés. Akkor lehet ezeket alkalmazni, ha a daganatban BRAF- (V600) mutációt lehet kimutatni, ami a melanomák mintegy 50%-ában fellelhető. A kombináció mellett a hatékonyság fokozott és érdekes módon egyes kután mellékhatások ritkábban fordulnak elő (36). A kardiovaszkuláris mellékhatásokért elsősorban a MEK-gátlók felelősek. Jelenleg három BRAF-gátló (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) és négy MEK-gátló (trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib) került törzskönyvezésre. A leghatékonyabbnak az encorafenib-binimetinib kombinációt tartják, amivel 3 évet meghaladó túlélést lehet elérni áttétes melanomában (37). Kevésbé kiterjedten, de más daganatfajtában is használatosak a BRAF-MEK-gátló kombinációk. Ilyen a BRAF (V600) mutációt tartalmazó tüdő- vagy vastagbél-daganat, ahol a mutáció nélküli tumorokhoz képest általában rosszabbak az életkilátások. A célzott kezeléssel számottevően lehet javítani a túlélést (38, 39).

Myeloma multiplex

A myeloma multiplex kezelésében ma elfogadott minden elsődlegesen alkalmazott készítménynek van kardiotoxikus hatása (35). A terápia alapszerének számítanak egyes kemoterápiás készítmények (elsősorban melfalan), immunmodulálók (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid), proteosoma-gátlók (bortezomid, carfilzomib) és antitestek (leginkább alkalmazott a daratumumab). Gyakran, akár 10% feletti gyakorisággal jelentkezik vérnyomás-emelkedés, pitvarfibrilláció, vénás tromboembólia, ritkábban szívelégtelenség, akut koronáriaszindróma. Jó általános állapotú pácienseknél indukciós terápiával javasolt kezdeni, ami immunmoduláló, proteosoma-gátló és dexamethason kombinációja. Ezt követi a nagy dózisú melfalankezelés és az autológ csontvelő-transzplantáció (ASCT), végül fenntartó

immunmoduláló. A különböző kombinációk között észleltek hatásban és mellékhatásban is különbséget, de elmondható, hogy nagyon hatásos kezelésekről van szó. A fenntartó kezelésig az esetek 71-82%-ában nem lehet kimutatni minimális reziduális betegséget sem, a medián progressziómentes túlélés (PFS) meghaladhatja az 50 hónapot, a medián teljes túlélés (OS) 6,5 év körül alakul. Még olyan betegeknek is, akiknél ASCT nem lehetséges, a kombinált kezeléssel a medián PFS elérheti a 3 évet és 3 évnél az OS 80% körüli lehet (40, 41).

„Immun-checkpoint” inhibitorok

Az immunterápiában alkalmazott gyógyszerek hatásának elve, hogy a daganatsejtek által is kiváltott, a saját egészséges sejtek védelmére szolgáló természetes immunsuppressziót gátolva (a gátlás gátlásaként), daganatellenes immunaktivációt eredményeznek, amelynek következtében az immunrendszer képes fellépni a daganatsejtek ellen, elpusztítva azokat. Többségében biomarkerek igazolásához kötött alkalmazásuk (PD-1, PDL-1, TMB, MSI). Áttörést hoztak a hematológiai és a szolid tumorok kezelésében egyaránt. A melanoma, tüdődaganatok, vesedaganatok, tripla negatív emlődaganatok és az MSI-pozitív béldaganatok, fej-nyak daganatok és nőgyógyászati daganatok esetében is hatékonyan alkalmazhatók.

A tumort infiltráló regulátor T-sejtek fontos szerepet játszanak a tumor immunsuppresszív mikrokörnyezetének kialakulásában, ezáltal a tumor növekedésében. Egy másik lehetőség, ha a daganatsejtek olyan felszíni molekulákat expresszálnak, amelyek a limfocitákat inaktivációra, apoptózisra készítik. Ilyen folyamatokban szerepet játszó molekula a CTLA-4 (citotoxikus T-lymphocita antigén-4), a PD-1 (programozott sejthalál protein-1), valamint ligandja, a PD-L1. Jelentőségüket mutatja, hogy a CTLA-4- és PD-1-receptorok felfedezéséért *James P. Allison* és *Tasuku Honjo* 2018-ban átvehették az orvosi Nobel-díjat. A T- és B-limfocitákon, makrofágokon és dendritikus sejteken fiziológiásan is expresszáldó PD-L1, amely a daganatsejtek felszínén is megtalálható, valamint a főleg makrofágok és dendritikus sejtek által expresszált PD-L2 a PD-1-hez való kötődéssel az immunreakció leállítását, továbbá a citotoxikus T-sejt apoptózisát vonja maga után (42). Az immunválasz-aktiváció azonban nem szelektív, nem csak daganatos szövetekre korlátozódik, ezért a kialakuló mellékhatások az egészséges szövetek elleni autoimmun reakciók formájában jelennek meg. Leggyakrabban a bőr, a tápcsatorna, a máj, a tüdő és az endokrin szervek érintettsége jelentkezik (az előfordulás sorrendjében). Ritkán, de életet veszélyeztető mellékhatásokként jelentkezhetnek a szíveredetű és neurológiai mellékhatások. Kezelésükben alapvető a korai felismerés és az immunsuppresszánszerek megfelelő dózisban történő alkalmazása (43). A PD-1/PDL-1-gátló kezelés során a leggyakrabban előforduló mellékhatás a bőrtünetek mellett a fáradtság (44, 45). A mellékhatások az esetek legnagyobb részé-

4. TÁBLÁZAT. A PD-1-gátlók (nivolumab, atezolizumab, pemrolizumab), aPDL1-gátlók (durvalumab, avelumab) és a CTLA4-gátlók (ipilimumab, tremelimumab) legjelentősebb mellékhatásai

Mellékhatás	Jellemzői
Bőrtoxicitás	A bőr érintettsége szinte a leggyakrabban előforduló mellékhatás, amely az első hetekben jelentkezik, ritkán alakul súlyos fokú mellékhatássá (46, 47, 48)
Gasztrointesztinális toxicitás	Döntően a CTLA-4-ellenes kezelés során jelentkezik, de PDL-1-kezelés során is előfordulhat (49, 50)
Hepatotoxicitás	Az esetek 5-10%-ában fordul elő monoterápia során, ekkor csupán 1-2% grade 3 fokozatú, kombináció alkalmazása során viszont 25-30%-ra emelkedik az előfordulási arány (51)
Pneumonitis	Nagyon változó klinikai és radiológiai képben jelentkezhet, elsősorban a PD-1/PD-L1-gátlók kezelése során észlelhetők (52, 53). Másfélszer gyakrabban jelentkezik, mint a CTLA-4 alkalmazása során. Súlyos, életveszélyes kórforma lehet az akut intersticiális pneumonitis. Az anti PD-1/PD-L1-kezelés során 20-40%-ban észleltek a köhögést és diszpnóét, de grade 3 fokozatú 2-8% volt (54, 55)
Endocrinopathiák és más ritka mellékhatások	1. Pajzsmirigy-eltérések. 2. Hypophysitis. 3. Diabetes mellitus (1-es típusú). 4. Primer mellékvesekéreg-elégtelenség. 5. Neurológiai mellékhatások. 6. Kardiális mellékhatások. Nagyon ritka (1% alatt), de életet veszélyeztető mellékhatás a myocarditis, pericarditis, ritmuszavarok. Ezek pontos elbírálása kardiológus konzíliumot igényel. 7. Reumatológiai mellékhatások (56, 57, 58)

ben a kezelés kezdeti szakaszában, jellemzően az első 3 hónapban jelentkeznek. Az időfaktornak kiemelt szerepe van a mellékhatások elhárításában (4. táblázat).

CAR-T-sejtes kezelés és tumorinfiltráló limfocita (TIL)-kezelés

Mindkét módszer a páciens saját limfocitáit használja fel és a kardiovaszkuláris mellékhatásokat elsősorban a szövődményként esetenként jelentkező citokinfelszabadulási-szindrómával (CRS) hozzák összefüggésbe. A CAR-T (kiméra antigén receptor T) sejt kezelés esetén a T-limfocitákat ferezissel nyerik, transzfektálják egy specifikus T-sejt-receptort kódoló génnel, majd az így kapott CAR-T-sejteket szaporítják és visszaadják a páciensnek. Jelenleg refrakter akut limfocitás leukémia, refrakter agresszív diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) és refrakter myeloma multiplex kezelésére használják. Refrakter DLBCL esetében a medián OS az egy évet meghaladja, egyes közlések szerint a két évet is eléri (58).

A TIL-kezelés esetében a daganatból sebészileg távolítanak el, majd a preparátumból sejtes szuszpenziót készítenek általában enzimatis uton. IL-2-vel aktiválják a T-limfocitákat, amik megemésztik a tumorsejteket. A T-limfociták további szaporításával 5-6 hét alatt érhető el a beadandó mennyiség. Limfocita-depléció céljából előkészítő kemoterápiát alkalmaznak, mielőtt beadnák a TIL-készítményt (59). Pozitív klinikai eredmények melanoma malignumban állnak rendelkezésre. Erősen előkezelt betegek körében 41%-ban észleltek szignifikáns tumorcsökkenést (parciális remissziót), a medián teljes túlélés 17 hónap volt (60).

Figyelemre méltó, hogy a CAR-T-sejtes kezelés esetén megfigyelhető a túlélési görbe ellapulása (plató alakul ki), illetve az, hogy a TIL-kezelésre reagáló betegségek 45%-a, ezen belül a komplett remissziót mutató esetek közel mindegyike (96%) remisszióban volt hároméves követés után. Ezek a jelenségek az immunrendszer tartós tumorelles hatását, reaktivációját mutatják és a tartós gyógyulás lehetőségét rejtik magukban.

Következtetések

Az onko-kardiológia elindítója az antraciklinkezeléssel kapcsolatban kialakuló szívelégtelenség volt. Mostanra számos más CV-mellékhatásra is figyelemmel kell lenni. A klinikai vizsgálatoknak ma már elengedhetetlen része a kardiológiai követés. A CV-szövődmények önmagukban is jelentős morbiditással, esetenként mortalitással járhatnak. Azt is figyelembe kell venni, hogy a daganatellenes kezelés megszakítása vagy felfüggesztése szintén az életkilátások romlását okozhatja. Ezért kiemelt fontosságú a jelentős mellékhatások, így a CV-mellékhatások megelőzése, korai felismerése és megfelelő kezelése. Ugyancsak fontos az onkológusok és kardiológusok szoros együttműködése, ami a betegellátáson túl (konzíliumok, multidiszciplináris megbeszélések) közös tudományos erőfeszítésben is meg kell, hogy nyilvánuljon.

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

- Guarneri V, de Azambuja E. Anthracyclines in the treatment of patients with early breast cancer. *ESMO Open* 2022; 7: 100461. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100461>
- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 330–8. <https://doi.org/10.1038/nrc1074>
- Malet-Martino M, Jolimaitre P, Martino R. The prodrugs of 5-fluorouracil. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2002; 2: 267–310. <https://doi.org/10.2174/1568011023354146>
- Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, NCCN Guidelines, Version: 4.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
- Gastric Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
- Hepatobiliary Cancers, NCCN Guidelines Version: 3.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
- Pancreatic Adenocarcinoma, NCCN Guidelines Version: 1.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.

8. Colon cancer, NCCN Guidelines Version 2.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
9. Rectal Cancer, NCCN Guidelines, Version: 3.2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf, Ellenőrizve: 2022.11.01.
10. Siveen KS, Prabhu K, Krishnakutty R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15: 339–351. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170105124038>
11. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). *J Hematol Oncol* 2020;13:143. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00977-0>
12. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 519–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
13. Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2022; 33:321–329. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005>
14. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1143–1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
15. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 241–251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112431>
16. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16: e645–e653. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.007>
17. Matthews AA, Peacock Hinton S, et al. Endocrine therapy use and cardiovascular risk in postmenopausal breast cancer survivors. *Heart* 2021; 107: 1327–1335. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317510>
18. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7: vii10–4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl941>
19. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1299–1309. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr242>
20. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 31–39. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx141>
21. Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, et al. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2019; 24: e1034–e1043. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0773>
22. Inamura, K., Takeuchi, K., Togashi, Y. et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009;22, 508–515. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.2>
23. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 448: 561–6. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
24. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision Medicine Takes on Drug Resistance. *Cancer Discov* 2017; 7: 137–155. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1123>
25. Zou Z, Xing P, Hao X, et al. Intracranial efficacy of alectinib in ALK-positive NSCLC patients with CNS metastases—a multicenter retrospective study. *BMC Med* 2022; 20:12. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02207-x>
26. Hrustanovic G, Bivona TG. RAS-MAPK in ALK targeted therapy resistance. *Cell Cycle* 2015;14: 3661–3662. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1096103>
27. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389: 917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
28. Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452–463. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00614-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00614-2)
29. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2018–2029. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027187>
30. Wen, T., Wang, J., Shi, Y. et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* 2021;35, 312–332. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01072-6>
31. Breccia M. Imatinib improved the overall survival of chronic myeloid leukemia patients in low- and middle-income countries: A therapeutic goal has been reached. *EClinicalMedicine* 2020; 19: 100277. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100277>
32. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33: 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
33. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–32. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.4452>
34. Saussele S, Haverkamp W, Lang F, et al. Ponatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia: Recommendations of a German Expert Consensus Panel with Focus on Cardiovascular Management. *Acta Haematol* 2020; 143: 217–231. <https://doi.org/10.1159/000501927>
35. Lyon AR, López-Fernández 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; 43: 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
36. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015; 7: 122–36. <https://doi.org/10.1177/1758834014566428>
37. Liszczak G, Balatoni T. Néhány aktuális kérdés melanómában [Actual points of melanoma management]. *Magy Onkol* 2022; 66: 134–139.
38. Grothey A, Fakih M, Taberner J. Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: a review of treatment options and evidence-based guidelines. *Ann Oncol* 2021; 32: 959–967. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.206>
39. Sforza V, Palumbo G, Cascetta P, et al. BRAF Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 4863. <https://doi.org/10.3390/cancers14194863>
40. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
41. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3279–3289. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.6679>
42. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf 2018.11.08
43. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): 119–142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
44. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375–2391. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>
45. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:49. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049>
46. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 368–376. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443>
47. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.035>
48. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.010>
49. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2283–2289. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.04.5716>
50. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, et al. Systemic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 406–417. <https://doi.org/10.1111/apt.13281>
51. Collins M, Michot JM, Danlos FX. Gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-death 1 blockade. *J Crohns Colitis* 2017; 11 (suppl 1): S237. <https://doi.org/10.1093/ecco/cco/jjx002.440>
52. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 373: 288–290, 2015. <https://doi.org/10.1056/nejmc1505197>
53. Vogel WV, Guislain A, Kvistborg P, et al. Ipilimumab-induced sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing complete remission. *J Clin Oncol* 2012; 30: e7–e10. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.9693>
54. Torino F, Consello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 278–287. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000293>
55. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709–717. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.2005>
56. Dadu R, Zobniw C, Diab A. Managing adverse events with immune checkpoint agents. *Cancer J* 2016; 22: 121–129. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000186>
57. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
58. Ernst M, Oesser A, Besiroglu B, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9: CD013365. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013365.pub2>
59. Kumar A, Watkins R, Vilgelm AE. Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer. *Front Immunol*. 2021; 12: 690499. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.690499>
60. Dafni U, Michielin O, Llesma SM, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1902–1913. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz398>