



VKSZ_12-1-2013-0012

Világszínvonalú intelligens és inkluzív egészségügyi információs és döntéstámogató keretrendszer (Analytic Healthcare Quality User Information) kutatása

KEMOTERÁPIÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ KARDIÁLIS SZÖVŐDMÉNYEK ELEMZÉSE EMLŐ- ÉS KOLONKARCINOMÁS BETEGEK ESETÉBEN AZ ORSZÁGOS FINANSZÍROZÁSI ADATBÁZIS ALAPJÁN

Fogarassy György¹, Fogarassyné Vathy Ágnes², Hornyák Lajos³, Kósa István²

1: Állami Szívkórház, Balatonfüred

2: Pannon Egyetem, Veszprém

3: Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Onkológiai Osztály

SZÉCHENYI 2020


MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

NEMZETI KUTATÁSI,
FEJLESZTÉSI ÉS
INNOVÁCIÓS ALAP

BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Kemoterápiával kapcsolatos kardiális diszfúnció

2

- Definió:
 - A kiindulási értékhez képest min. 10 % ponttal csökken az EF és 53% alá kerül.

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.

Plana JC et al, J Am Soc Echocardiogr. 2014 Sep;27(9):911-39.

Kemoterápiás szerek csoportosítása

3

1. Alkiláló szerek (sejtciklustól független hatás):
 1. Mustárnitrogének: ciklofoszfamid, ifosfamide, melfalán, klorambucil
 2. Platina alapú szerek: ciszplatin, karboplatin, oxaliplatin, szatraplatin
2. Antimetabolitok (S-fázisban hatnak):
 1. Pirimidin analógok: 5-fluorouracil (5-FU), gemcitabin, capecitabine
 2. Folsav-antagonisták: metotrexát (MTX), pemetrexed, raltitrexed
 3. Folinsav (leukovorin) (pirimidin szintézis-gátlás, MTX hatás-gátló)
3. Citotoxikus antibiotikumok:
 1. Anthracyclinek (alkilálás, topoizomeráz-gátlás, szabadgyök): doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, pirarubicin, mitoxatron
 2. Mitomicin (alkiláló)

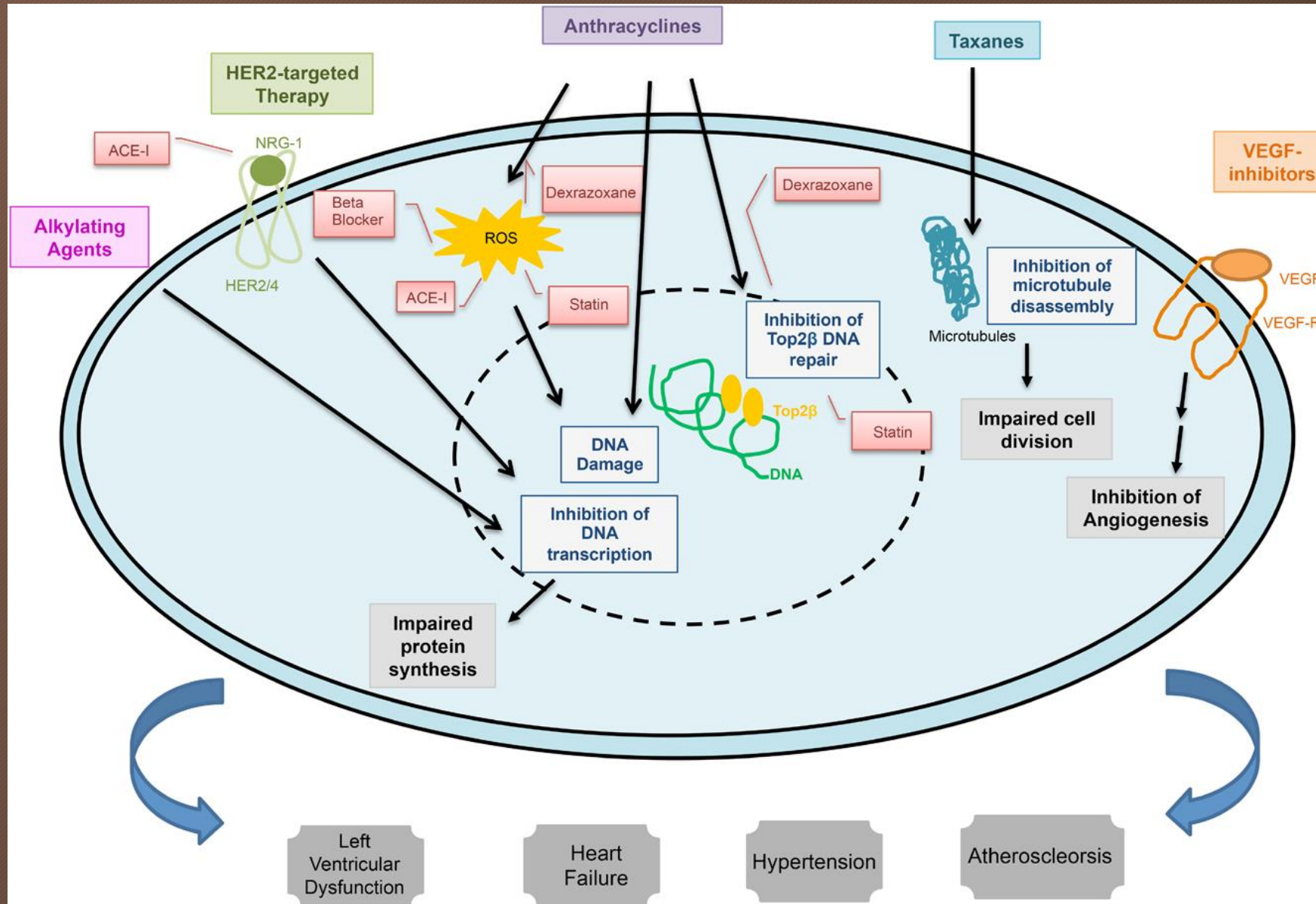
Kemoterápiás szerek csoportosítása

4

4. Növényi eredetű szerek:
 1. Topoizomeráz gátlók: topotekán, irinotekán, etopozid,
 2. Vinca alkaloidok (mikrotubulus-gátlás): vinkrisztin, vinblasztin, vinoreblin
 3. Taxánok (mikrotubulus-gátlás): paklitaxel, docetaxel
5. Tirozinkináz-gátlók: lapatinib (HER2, EGFR), szunitinib (VEGFR, PDGFR), imatinib (Bcr-Abl)
6. Antitestek (biológiai terápia):
 1. Epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) (HER1) gátlók: cetuximab (Erbix), panitumumab (Vectibix®)
 2. Humán epidermális növekedési faktor receptor 2-es típus (HER2) gátló: trastuzumab (Herceptin)
 3. Vaszkuláris endotheliális növekedési faktor gátló (VEGF): bevacizumab (Avastin®)

Kemoterápiás szerek kardiális toxicitásának pathomechanizmusa

5



Kemoterápiával kapcsolatos kardiális toxicitás klasszifikációja

6

- I. típus, antraciklikus és alkiláló szerek:
 - celluláris untrastrukturális elváltozások (vakuolizáció, miofilamentum dezintegráció, apoptózis)
 - krónikus lefolyás, jelentős részben irreverzibilis
 - kumulatív dózistól függ (küszöbdózis)
- II. típus trastuzumab, tirozináz kináz gátlók:
 - utrastrukturális változások nincsenek (mitokondriális diszfunkció)
 - szubakut kezdet, 2-3 hónap alatt általában regrediál
 - nem függ a kumulatív dózistól
- Jelentkezés ideje szerint:
 - akut-szubakut (napokon-heteken belül, reverzibilis)
 - korai krónikus (1 éven belül, részben reverzibilis)
 - késői krónikus (1 éven túl, progresszív, gyermekeknél, vagy sugárkezelés mellett)

Egy szernél is többféle hatás:

- *dózistól,*
- *dózis-sűrűségtől,*
- *alapbetegségetől,*
- *kombinációtól,*
- *sugárkezeléstől függően.*

Kemoterápiás szerek kardiális toxicitása

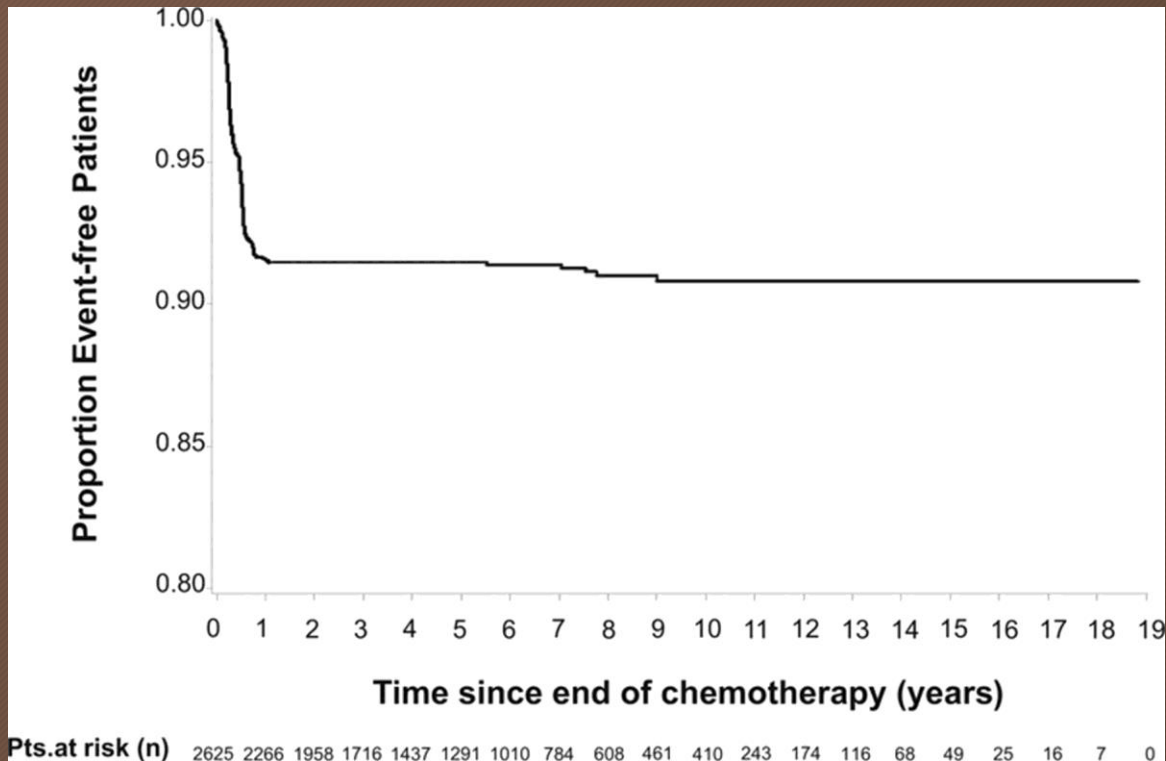
7

Hatóanyag	Vizsgálat	adag	kardiális toxicitás	incidencia
Trastuzumab	(Krop 2015)	szokásos	LV diszfunkció	1-5%
Doxorubicin	(Chlebowski 1979)	>450 mg/m ²	LV diszfunkció	>5%
Epirubicin	(Tjuljandin 1990)	>900 mg/m ²	LV diszfunkció	>5%
Idarubicin	(Anderlini 1995)	150-290 mg/m ²	LV diszfunkció	1-5%
Paclitaxel	(Perez 1998)	szokásos adag	LV diszfunkció	1-5%
Paclitaxel	(Perez 1998)	szokásos adag	QT-megnyúlás	<1%
Paclitaxel	(Perez 1998)	szokásos adag	Iszkémia	<1%
Docetaxel	(Kenmotsu & Tanigawara 2015)	szokásos adag	LV diszfunkció	1-5%
Cyclophosphamide	(Gottdiener 1981, Goldberg 1986)	>120 mg/kg	LV diszfunkció	1-5%
Ifosfamide	(Kandylis 1989, Tascilar 2007)	>10 mg/m ²		<1%
Capecitabine	(Sentürk 2009)	szokásos adag	Iszkémia	1-5%
Fluorouracil	(Sentürk 2009, Schimmel 2004, Chanan-Khan 2004)	szokásos adag	Iszkémia	1-5%
Trabectedin	(Lebedinsky 2011)	szokásos adag	Iszkémia	1-5%
Arsenic trioxide	(Braná & Taberno 2010)	szokásos adag	QT-megnyúlás	>5%

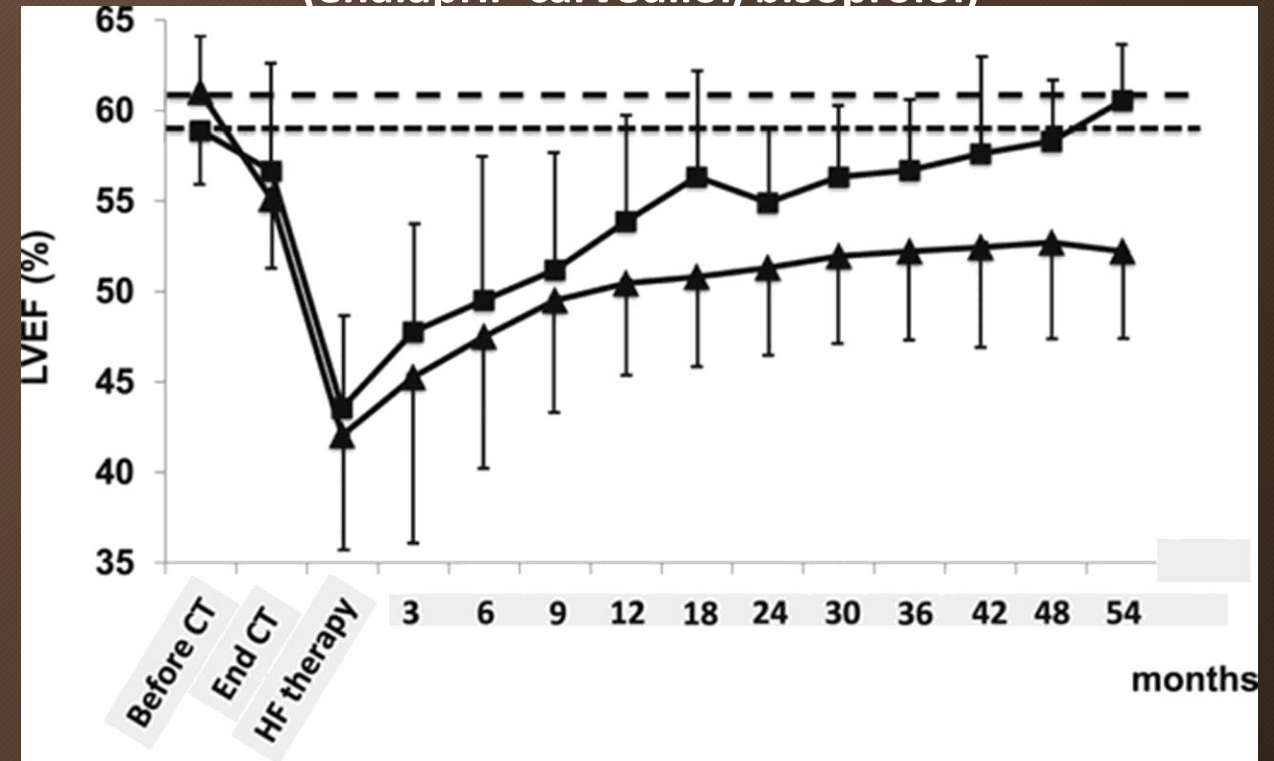
Antraciklikus kezelés kardiotoxikus hatásának prospektív vizsgálata

A szívelégtelenségi gyógyszeres kezelés hatása, N=2625

Kaplan–Meier: a kardiotoxicitás kumulatív incidenciája

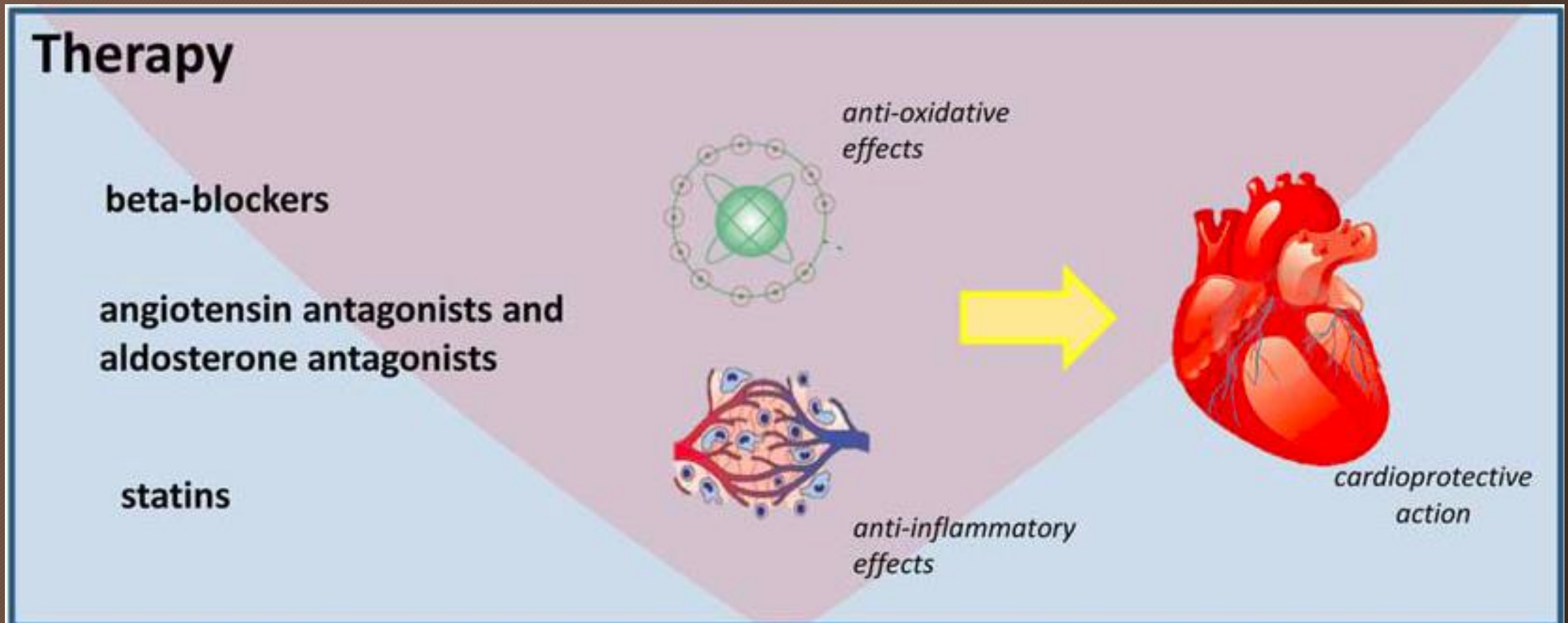


LVEF változása kardiotoxicitás esetén: 71%-ban részleges(háromszög), 11%-ban teljes (négyzet) regresszió (enalapril+carvedilol/bisoprolol)



Kardioprotektív kezelés

9



OEP finanszírozási adatbázis elemzése 2004-2014

Beteg kiválasztás, N=41.159

10

- Anonimizált teljes finanszírozási adatbázis
- Patológiailag igazolt emlő-, vagy kolonkarcinómás betegek közül:
 - Nincs más patológiailag igazolt primer malignus tumor
 - Kemoterápia a patológiai megerősítés után (Kemoterápiás Kézikönyv szerinti kódolás alapján: 228 féle)
 - A patológiai megerősítés előtt nincs kemoterápia (min. 3 év)
 - Nincs szívelégtelenség, vagy DCM Dg a kemoterápia megkezdése előtt min. 3 éves időszakban és utána 3 hónapig (késleltetett felismerés?)

Elsődleges elemzési végpontok

11

- Szívelégtelenség Dg (I50) belgyógyászati jellegű, vagy intenzív terápiás osztályon, vagy boncolás alapján halálokként

Kivéve:

- AMI, vagy tüdőembólia kódolása a végpont elérése előtt
- Aortavitium kódolása alap-, vagy fődiagnózisként, ill. halálokként

3 éves kumulatív incidencia: $2.302/25.104=9,2\%$

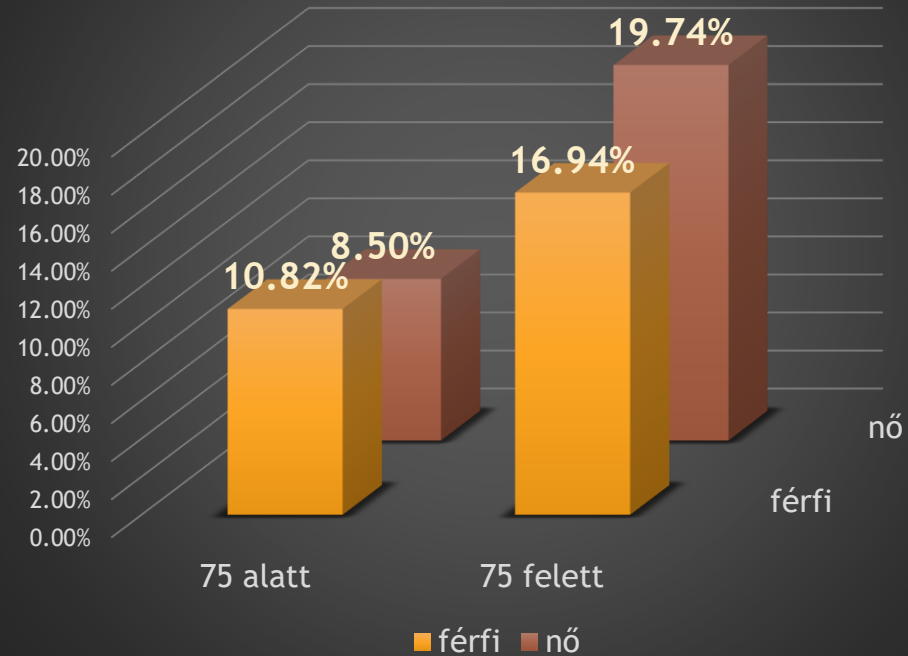
- Heveny szívizom-infarktus Dg (I21) belgyógyászati jellegű, vagy intenzív terápiás osztályon, vagy boncolás alapján:

3 éves kumulatív incidencia: $336/24.754=1,36\%$

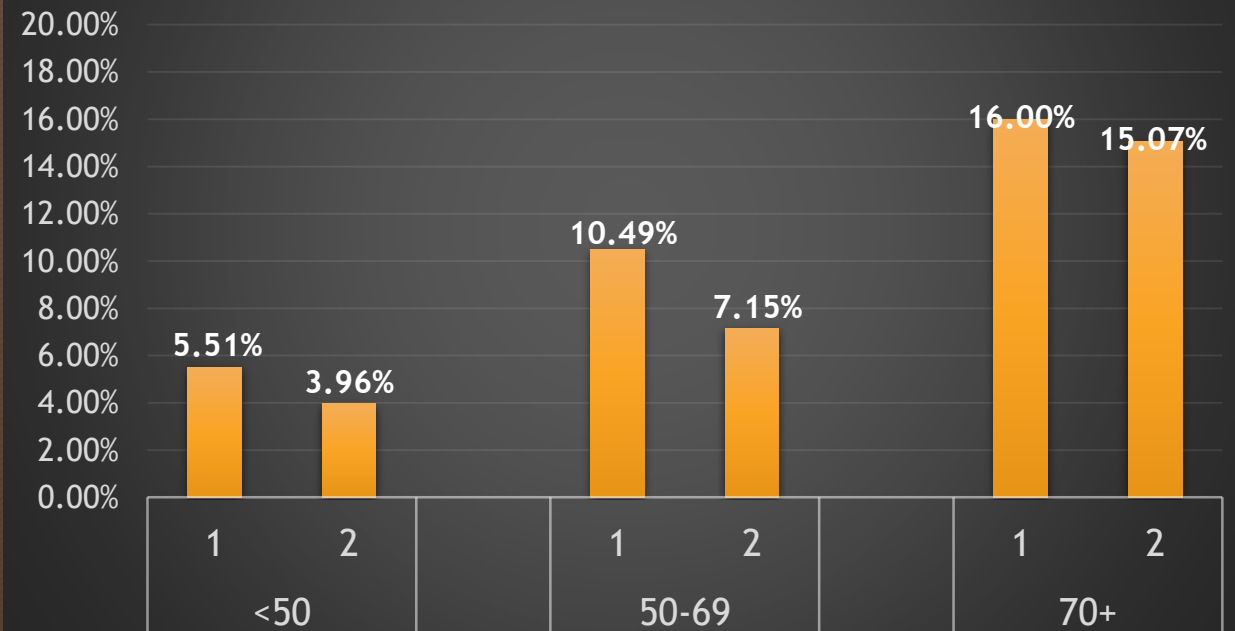
Szívelégtelenségi végpont nemenként 3 éves kumulatív incidencia

12

Nemenkénti incidencia Kolonkarcinoma



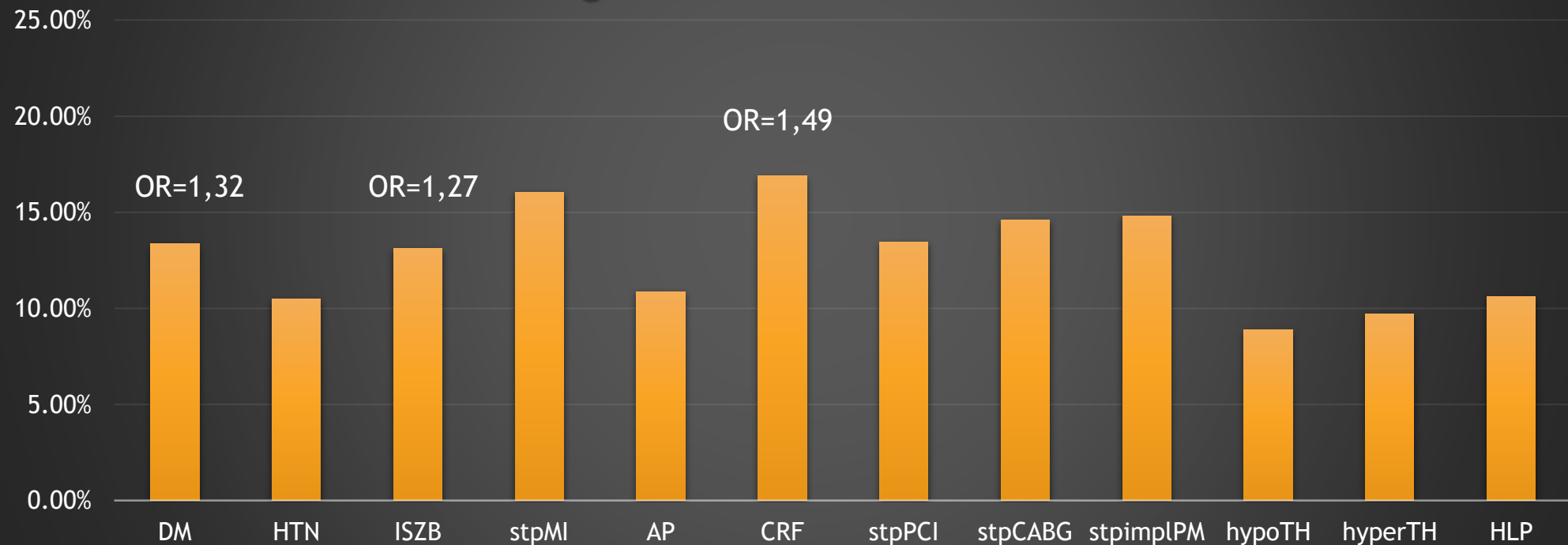
Nemenként és korcsoportonkénti megoszlás Teljes csoport



Társbetegségek mellett észlelt végpont-incidenciák

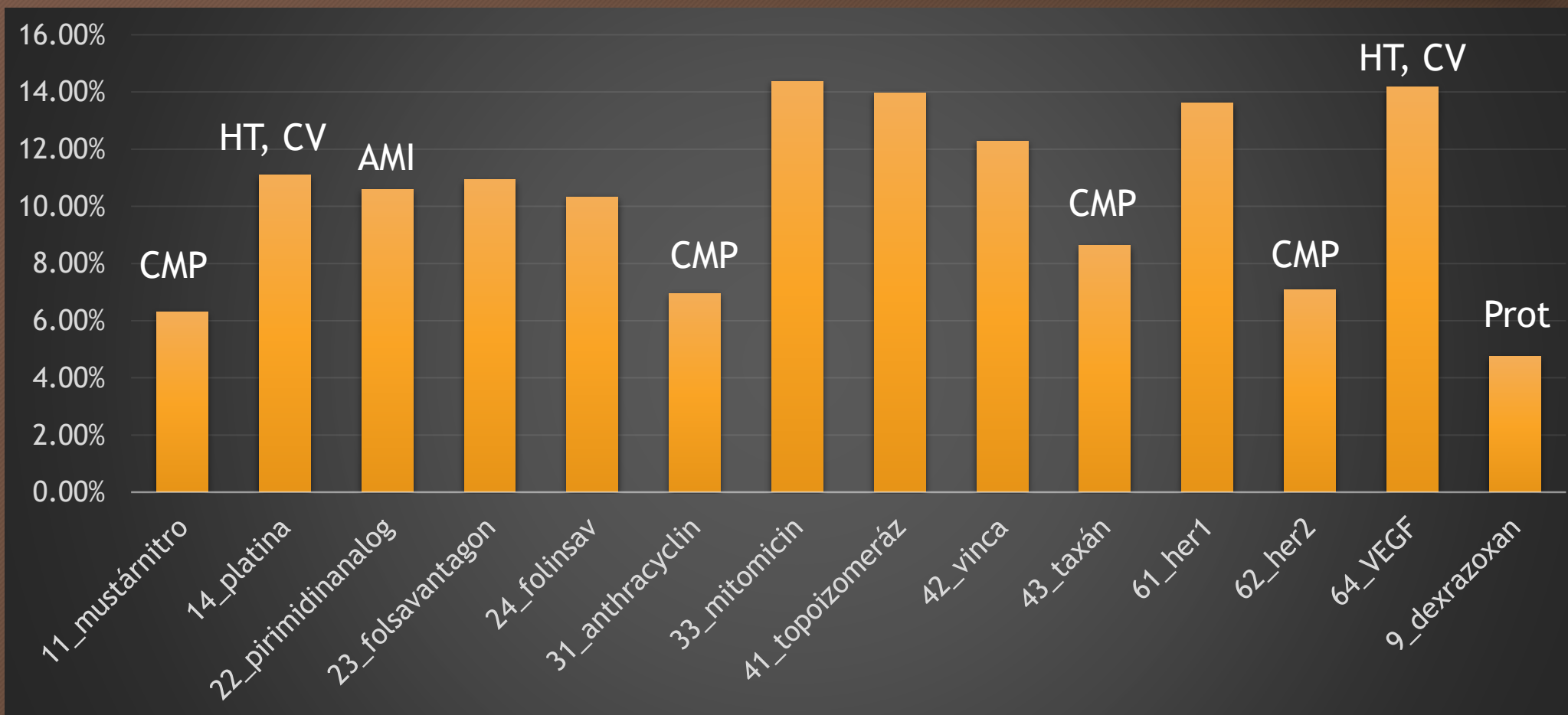
13

Esély-hányadosok: kor és nem szerint adjusztált regressziós analízis



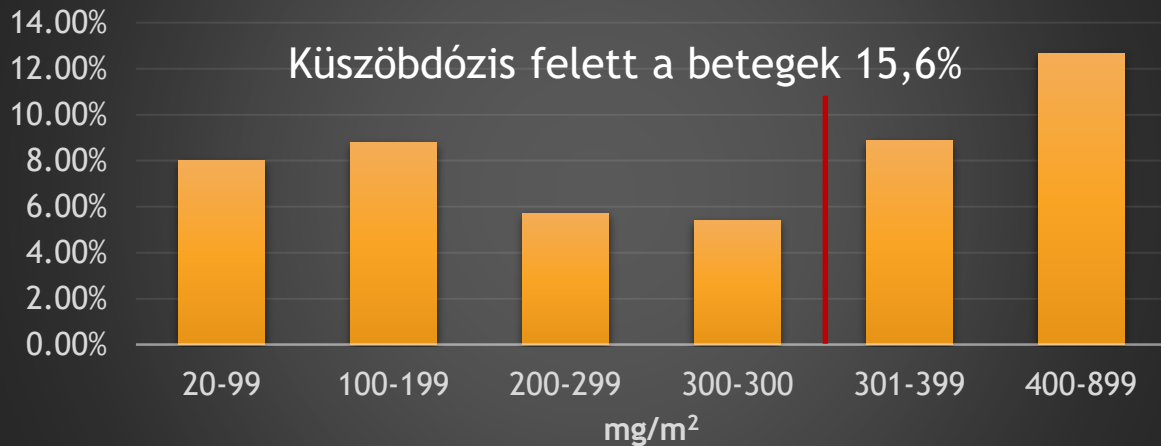
Végpont-elérés hatóanyagcsoportonként

14



Doxorubicin: végpont-incidencia a kumulatív dózis és a kor függvényében, N=3.622

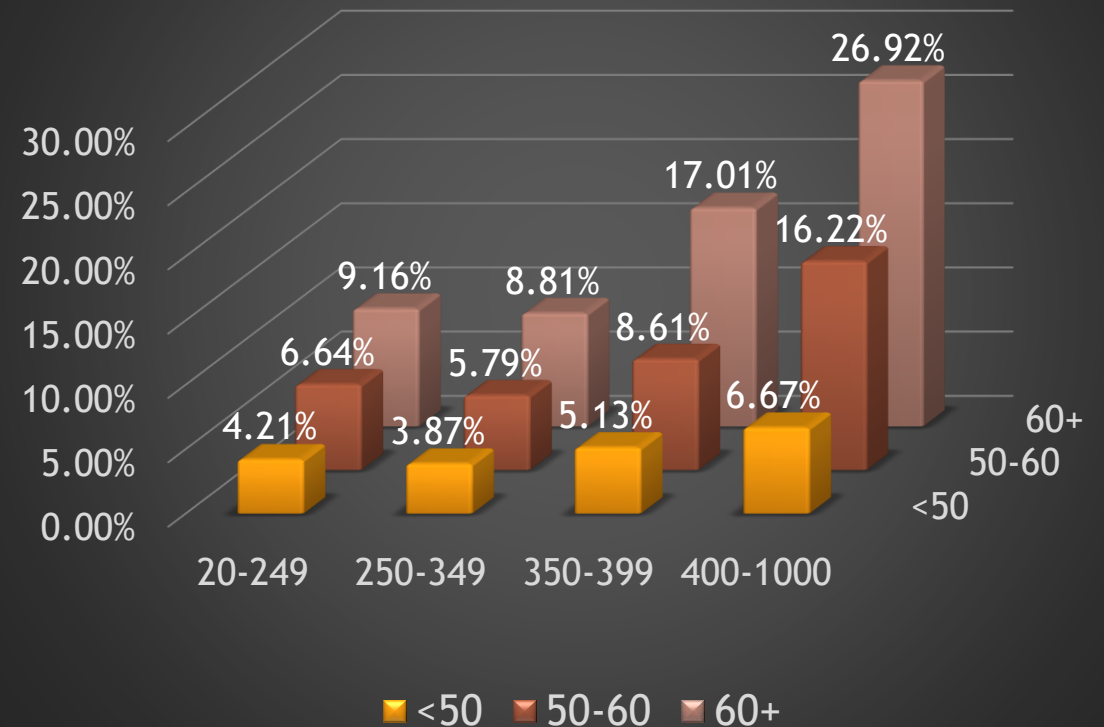
Doxorubicin



p érték, khi²: küszöbdózis



Dózis- és korfüggőség



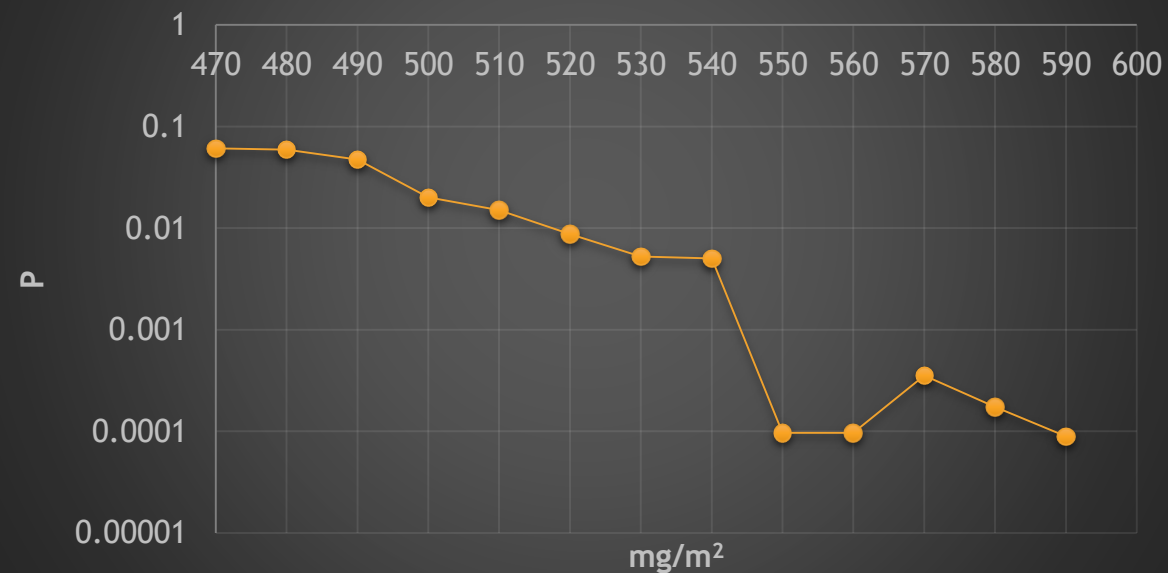
Epirubicin: kumulatív köszöbdózis, N=7.972

16

Epirubicin

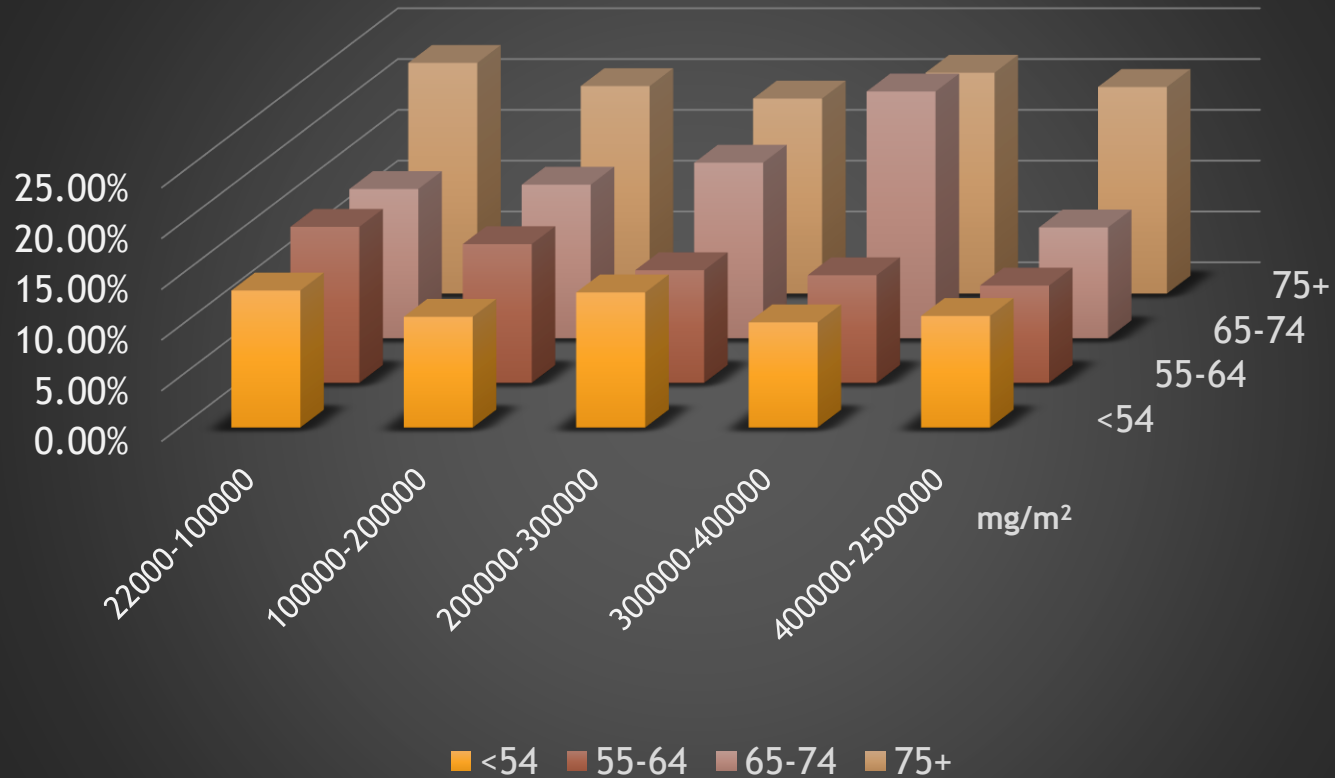


p érték, χ^2 : küszöbdózis

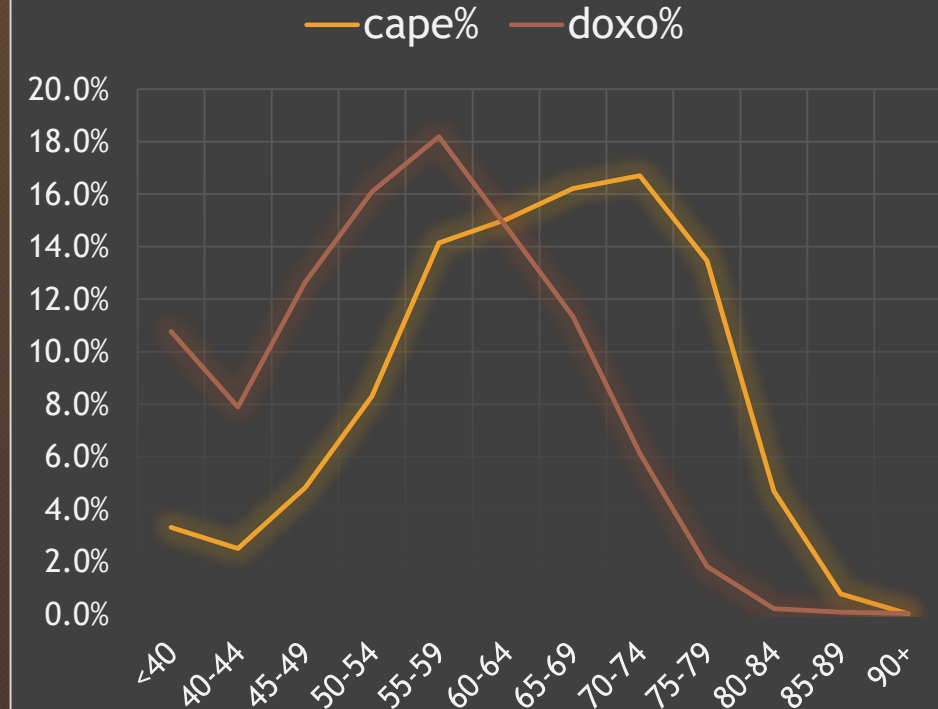


Capecitabine: kor- és dóziszfüggőség, N=4.502 monoterápia: N=1.128

17



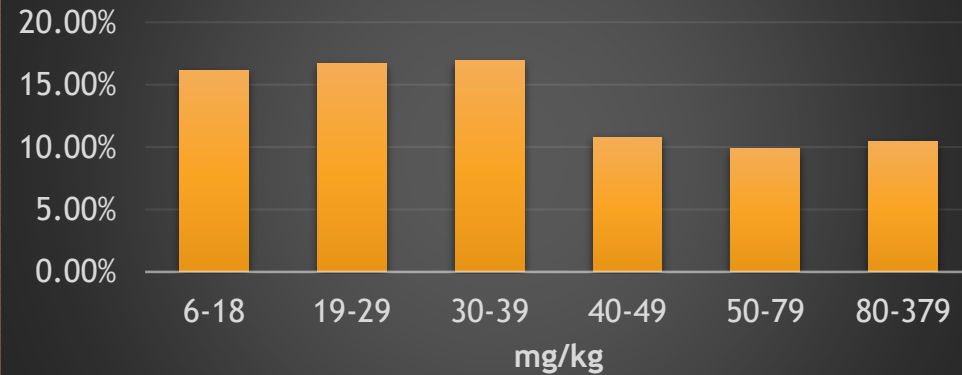
Cape vs. Doxo kormegoszlás



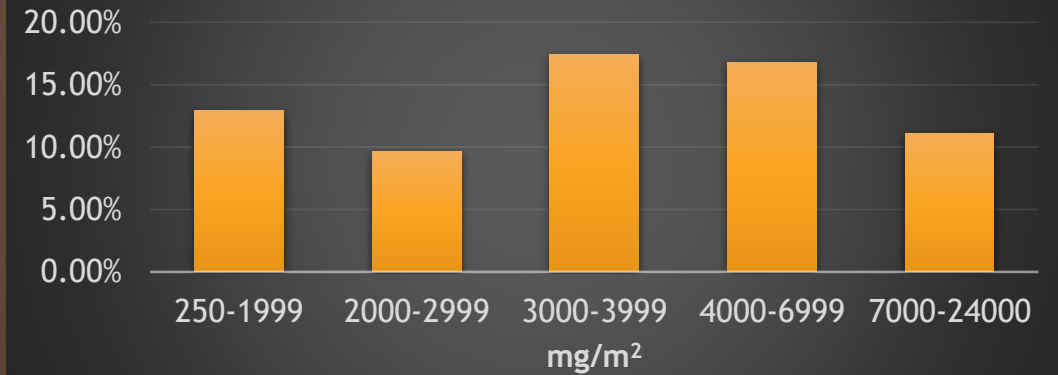
Biológiai terápiák: végpont-incidencia a kumulatív dózis függvényében

18

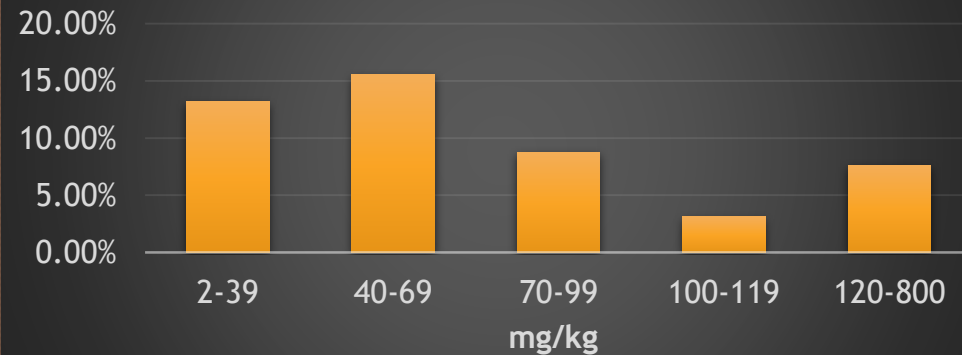
panitumumab, N=571



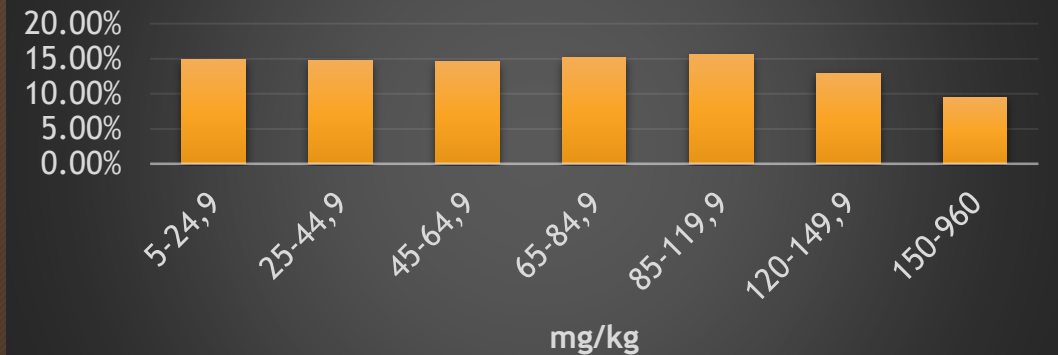
cetuximab, N=816

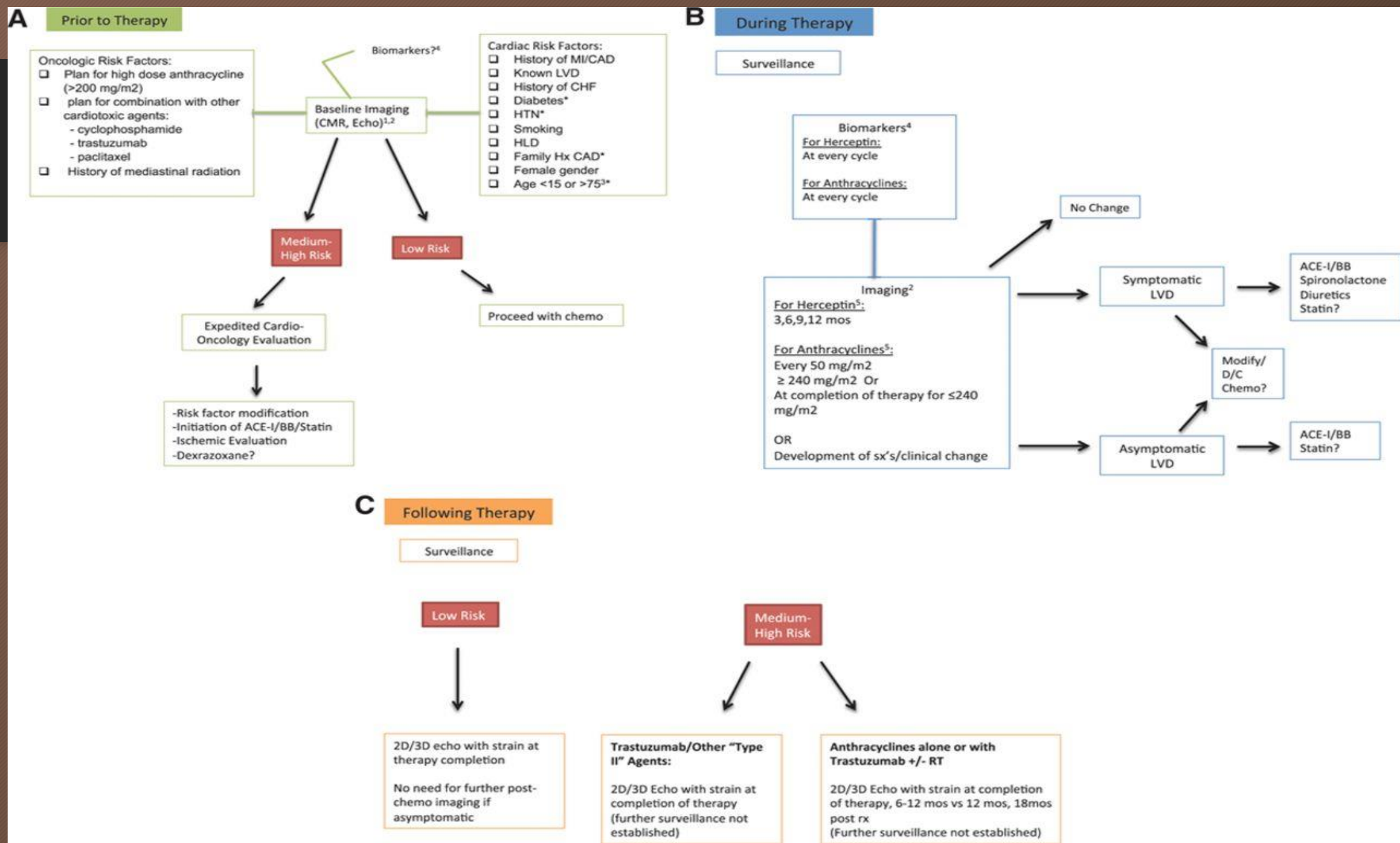


trastuzumab, N=2243



bevacizumab, N=3012





Konklúzió – Kérdésfelvetés

20

➤ Szívelégtelenségi végpont:

- Kumulatív incidencia: 9,2% (min. 3 éves követés)
- Kifejezett korfüggés 50 év fölött
- Emeli a rizikót: DM, CRF, ISZB
- Antraciklint tartalmazó kombinációk és szekvenciák esetén alacsony incidencia (3-7%), kevés beteg éri el a kumulatív küszöbdózist
- Nem várt magas incidencia (13-14%): panitumumabot, cetuximabot, bevacizumabot, irinotecant, capecitabint, gemcitabint, mitomicint tartalmazó kezeléseknél:
 - Pathomechanizmus: koronaria-betegség, HTN, CMP?
 - Meghatározható-e a fő kóroki tényező a kombinációk, szekvenciák esetében?
- Capecitabin monoterápiánál incidencia: 16,1% (kumulatív dózistól független)

➤ AMI 3 éves kumulatív incidencia: 1,36% .

Köszönöm a figyelmet!