

Kardiovaskulární nežádoucí účinky protinádorové léčby

Jiří Vyskočil^{1, 2, 3}, Michal Furdek^{1, 2}, Katarína Petraková³

Oddělení anesteziologie a resuscitace/jednotka intenzivní péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Interní ambulance, Masarykův onkologický ústav, Brno

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Incidence zhoubných novotvarů v populaci je stále velmi vysoká a stále přibývá malignit mezi seniory, což s sebou přináší řadu komplikací, zvláště s ohledem na vyšší incidenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) v této subpopulaci. Zlepšující se léčebné možnosti vedou k prodloužení celkového přežívání pacientů a z rakoviny se stalo typické chronické onemocnění. Přibývá pacientů, u kterých v důsledku protinádorové léčby dochází k rozvoji nového KVO nebo ke zhoršení stávajícího onemocnění.

Kardiotoxicita onkologické léčby se projevuje velmi rozmanitě. Nejobávanejším projevem je rozvoj chronického srdečního selhání (CHSS) přímým vlivem chemoterapie či tzv. cílené terapie nebo jako důsledek jiných negativních vlivů terapie na kardiovaskulární aparát. Mezi významné rizikové faktory kardiotoxicity patří nová či akcelerovaná arteriální hypertenze (AH), ke které typicky přispívají inhibitory angiogeneze (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, multikinázové inhibitory), ale i konvenční cytostatika (alkylační cytostatika, cisplatina).

Mezi další rizikové faktory CHSS patří tachyarytmie, zejména fibrilace síní (FISI), k nimž přispívá sekundární ischemie myokardu při anémii, metabolické odchylky způsobené vlastním onemocněním či léčbou, TEN a uplatňuje se i přímé kardiotoxické působení onkologické léčby (cisplatina, ifosfamid, taxany, gemcitabin, 5-fluorouracil, etoposid).

V neposlední řadě se na rozvoji CHSS podílí ICHS, nově koronární nemoc (CAD), která je závažnou pozdní komplikací u dlouhodobě přežívajících pacientů s nádory typickými pro mladší věk nebo i pacientek po léčbě karcinomu prsu. Riziko rozvoje ICHS s sebou nese i radioterapie nebo dyslipidemie u pacientek na terapii inhibitory aromatáz nebo alkylačními cytostatiky navozená endotelová dysfunkce. Nelze opomenout ani vzácné komplikace moderní imunoterapie tzv. checkpoint inhibitory v podobě imunitně podmíněné myokarditidy.

Pacienti dlouhodobě přežívající onkologické onemocnění jsou významnou rizikovou skupinou pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Je třeba myslet na to, že k rozvoji 'typických' KVO může docházet ve výrazně mladším věku a u vysoce rizikových pacientů je nutné KVO aktivně vyhledávat.

Klíčová slova: kardiotoxicita, srdeční selhání, antracykliny, trastuzumab, kardioprotekce.

Cardiotoxicity of cancer treatment

In our aging population the incidence of cancer is increasing in the elderly. Therefore we are facing new challenges especially considering incidence of cardiovascular diseases (CVD) in this patients' population. Overall survival of cancer patients has significantly improved therefore cancer has become a chronic disease. We are therefore facing an increasing number of patients who either may develop a new CVD or their current CVD may deteriorate.

Cancer treatment may lead to congestive heart failure (CHF) per se, by anthracycline or antiHER2 therapy direct cardiac toxicity or by number of other cardiac conditions due to medical treatment, such as accelerated arterial hypertension due to anti-angiogenic therapy (tyrosine-kinase inhibitors, bevacizumab) or even standard chemotherapy (alkylating agents, cisplatin).

Arrhythmias, namely atrial fibrillation (AFib), also contributes to CHF. Arrhythmias in cancer patients may develop secondary

to ischaemia in anaemic patients, metabolic disorders caused by cancer or treatment, pulmonary embolism, sepsis or even as a result of direct impact of cytotoxic treatment (cisplatin, ifosfamide, gemcitabine, 5-fluorouracil, etoposide).

One of major risk factors for CHF is coronary artery disease (CAD), which is a very serious late sequel of cancer therapy mainly in long time survivors. CAD may develop secondary to thoracic irradiation, dyslipidemia caused by hormonal treatment or simply as results of endothelial dysfunction caused by alkylating agents.

In terms of CHF it is necessary to mention an immune related myocarditis as a rare adverse event of modern checkpoint inhibitor targeted immunotherapy.

In summary, long time cancer survivors represent a subgroup of patients at great risk of developing CVD in any form. It is crucial to mention that these patients can develop typical CVD much earlier compared to standard population and therefore require special follow-up with active surveillance.

Key words: cardiotoxicity, heart failure, anthracyclines, trastuzumab, cardioprotection.

Trombembolická nemoc (TEN)

Onkologičtí pacienti mají riziko rozvoje TEN ve srovnání se zdravou populací zvýšeno 6–7x. Nejrizikovější jsou některé hematologické malignity, kde může být riziko zvýšeno až 28x. V rámci solidních nádorů jsou nejohroženější pacienti s nádory pankreatobiliárního origa, mozku, vaječníků, žaludku; přičemž pacienti s metastatickým onemocněním mají až 20x větší pravděpodobnost rozvoje TEN ve srovnání s pacienty s lokalizovaným onemocněním (1, 2).

Kromě vlastního, ať již přímého, či nepřímého, vlivu onkologického onemocnění se na incidenci TEN podílí i onkologické léčba. Riziko zvyšuje kromě chirurgické léčby i chemoterapie (až 6,5x), hormonální terapie (tamoxifen, progesteron), antiangiogenní terapie (thalidomid a lenalidomid u mnohočetného myelomu, bevacizumab a tyrozinkinázové inhibitory u mnohých solidních nádorů), přítomnost centrálních žilních katétrů či konkomitantní aplikace erythropoetinů (2–9).

V diagnostice TEN je potřeba zdůraznit zásadní roli angioCT vyšetření arteria pulmonalis. U onkologického pacienta nelze diagnózu postavit na hladině D-dimerů, echokardiografickém nálezů ani klinické symptomatologii, což reflektuje i doporučení NCCN (10).

Vzhledem k vysokému riziku TEN je doporučeno u hospitalizovaných pacientů s aktivním onemocněním či podezřením na malignitu zahájit profylaktickou aplikaci LMWH; v případě kontraindikace zajistit alespoň mechanickou profylaxi (pneumatické bandáže, kompresní punčochy). V případě potvrzené TEN u pacientů s absolutní kontraindikací k antikoagulační terapii je doporučeno zvažování zavedení dočasnýho kavalního filtru k pre-

veni masivní plicní embolie (10). Profylaktická aplikace LMWH u ambulantních pacientů až na výjimky (např. pacienti s mnohočetným myelomem na terapii s lenalidomidem) není doporučena (11).

V léčbě TEN u onkologických pacientů je třeba zohlednit prognózu pacienta, rozsah onemocnění a riziko intervenčních zákroků (kanylace, evakuace výpotků, urgentní operace atd.). Doporučuje se při absenci kontraindikací okamžité zahájení aplikace heparinu, LMWH či fondaparinuxu u všech pacientů. S ohledem na vysokou incidenci TEN je vhodné zahájit terapii již při vyslovení podezření na TEN. Indikace k trombolytické léčbě se neodlišují od standardních doporučení a je třeba přísně sledovat kontraindikace (tabulka 1).

Léčba terapeutickými dávkami LMWH/heparinu/fondaparinuxu by měla trvat 5–7 dní s následným ponecháním LMWH v redukované dávce na 75 % (11).

K terapii TEN lze u pacientů s nízkým rizikem krvácení použít i přímá perorální antikoagulantia tzv. DOAC (edoxaban, rivaroxaban a apixaban). Studie Hokusai VTE Cancer hodnotila edoxaban v dávce 60 mg po 5 dnech LMWH, Select-D trial hodnotil rivaroxaban

v dávce 15 mg 2x denně po dobu 3 týdnů a následně 20 mg 1x denně a konečně studie Carravaggio hodnotila apixaban v dávce 10 mg 2x denně 7 dní a následně 5 mg 2x denně (12, 13, 14). DOAC v terapii TEN byly ve všech zmíněných studiích zaměřených na léčbu TEN u onkologických pacientů porovnávány s dalteparinem v dávce 200 IU/kg denně po dobu 1 měsíce s následnou aplikací 150 IU/kg denně po dobu 6 měsíců. Jediný rivaroxaban dle studie Select D dosáhl statisticky signifikantní redukce recurence TEN během 6měsíční terapie (4% vs. 11%). Apixaban a edoxaban nejsou dle výsledků svých studií superiorní proti dalteparinu (statisticky nesignifikantní redukce recurence TEN). Je potřeba však uvést, že oba zmíněné preparáty byly porovnávány v robustnějších souborech (1 050, resp. 1 170), které jistě lépe zohledňují heterogenitu onkologické populace (pozn. autora). Studie Hokusai-VTE Cancer (edoxaban), Select D (rivaroxaban) i Carravaggio (apixaban) ukázaly, že významné krvácení a klinicky relevantní ne-významné krvácení nejčastěji postihují gastrointestinální a urologický trakt, zvláště u pacientů s tumory v těchto lokalitách. Na základě těchto studií lze doporučit DOAC do

Tab. 1. Kontraindikace k trombolýze (17)

Absolutní kontraindikace trombolýzy lokální či systémové	Relativní kontraindikace k trombolýze
Anamnéza hemoragické CMP (nebo CMP nejasné etiologie) v předchozích 6 měsících	TIA v předchozích 6 měsících
Intrakraniální tumor	Těhotenství a první týden po porodu
Předcházející velké trauma, operace a poranění hlavy < 3 týdny	Nekompresibilní punkce cévního systému
Aktivní krvácení a hemoragická diatéza	Traumatická resuscitace
	Refrakterní hypertenze (systolický TK > 180)
	Pokročilé onemocnění jater
	Infekční endokarditida
	Aktivní vředová choroba gastroduodena
	Perorální antikoagulace

první linie terapie TEN u pacientů s nízkým rizikem krvácení, kteří nemají ponechaný in situ nádor v oblasti gastrointestinálního či močového traktu (15, 16).

Alternativou k DOAC může být i warfarinizace. Zde musíme vyhodnotit celkový rozsah onemocnění a léčbu, neboť ne vždy je snadné udržet INR v požadovaném rozmezí 2–3, ať již vlivem lékových interakcí, či nežádoucích účinků limitujících pravidelný příjem. Antikoagulační terapie je doživotní u pacientů s aktivním onemocněním, nebo po dobu onkologické léčby, nebo pokud přetrvávají rizikové faktory (imobilizace, lymfedém) (11).

Pro DOAC platí stejné limity jako pro warfarin (lékové interakce, riziko trombocytopenie po CHT zvyšující tak riziko krvácení, komplikace při nutnosti akutní intervence). Z hlediska rizika krvácení jsou kromě zmíněných pacientů s tumorem v GIT či urotraktu obdobně riziková i pacienti s primárními či sekundárními tumory mozku, pacientky s neodoperačními gynekologickými nádory a mnozí jiní. Klinické využití p.o. antikoagulační léčby je limitováno na pacienty v adjuvantní léčbě (pouze však u těch, u kterých není riziko trombocytopenie) a na nemnoho pacientů v paliativní léčbě, kteří mají stabilní onemocnění s minimálním rizikem akutní chirurgické intervence a kteří nejsou v riziku trombocytopenie na stávající onkologické terapii.

Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze (AH) je nejčastější interní komorbiditou onkologických pacientů (incidence 37 %) (18). AH je významným rizikovým faktorem u pacientů, kteří podstupují potenciální kardiotoxickou léčbu (typicky chemoterapie s antracykliny nebo antiHER2 terapie), protože AH vedle věku, diabetu mellitu, chronického onemocnění ledvin, obezity či ICHS představuje významný rizikový faktor pro trvalé poškození srdce onkologickou léčbou (19).

Onkologická léčba významnou měrou právě k rozvoji hypertenze či její akceleraci přispívá (tabulka 2). Na akceleraci AH se podílí celá řada faktorů, včetně psychického stresu. Rozvoj hypertenze je typickým nežádoucím účinkem antiVEGF terapie (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, multikinázové inhibitory – sunitinib, sorafenib, pazopanib,

axitinib, lenvatinib) (20). U antiangiogenní terapie se předpokládá aktivace RAAS kaskády společně s rozvojem trombotické mikroangiopatie v glomerulech. Důležitou roli hraje v rozvoji AH i endotelová dysfunkce a následná snížená produkce NO, ke které může vést chemoterapie s alkylačními cytostatiky či radioterapie, k akceleraci hypertenze může dojít i po aplikaci paklitaxelu či vinkristinu (15). Z hlediska hypertenze nelze opominout kortikoterapii (jako součást premedikace před onkologickou terapií či v symptomatické léčbě) či v rámci léčby bolesti užívané nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) (20, 21, 22).

Neléčená či akcelerovaná arteriální hypertenze negativně ovlivňuje aplikaci systémové léčby a nepřímo tak může ovlivnit celkové přežití či dobu do progresu, proto je před zahájením rizikové terapie důležité stávající arteriální hypertenzi dobře kontrolovat (TK < 140/90). K elevaci tlaku může dojít již v průběhu prvního dne léčby s nastavením plateau během 6–10 dní. Klidový tlak by měl být měřen denně v průběhu prvního cyklu a rizikových pacientů i častěji. V samotné léčbě arteriální hypertenze se uplatňují stejné skupiny léků jako v běžné populaci, přičemž se snažíme respektovat ostatní komorbidit i etiologii indukované/akcelerované arteriální hypertenze, nicméně klíčovou roli hraje RAAS inhibice (tabulka 3). U blokátorů kalciových kanálů musíme být velmi opatrní při nasazování non-dihydropyridinů (diltiazem, verapamil), protože indukci CYP3A4 zvyšují hladiny inhibitorů VEGF (15). Po vysazení antiangiogenní terapie je třeba antihypertenční terapii adekvátně upravit, abychom předešli rozvoji hypotenze.

Tab. 2. Etiologie arteriální hypertenze (23)

Inhibitory angiogeneze	Bevacizumab, sunitinib, sorafenib, aflibercept, pazopanib, axitinib, lenvatinib
Trombotická mikroangiopatie v glomerulech	Alkylační cytostatika, cisplatina
Aktivace RAAS	Inhibitory angiogeneze, ascites, hyponatremie
Endotelová dysfunkce	Alkylační cytostatika
Arteriální vazokonstrikce	Stres, aktivace RAAS, cisplatina
Retence tekutin	Terapie steroidy, hypoalbuminemie, NSAID
Senzitizace/stimulace sympatických receptorů	Kortikosteroidy
Aktivace sympatiky	Kortikosteroidy

Tab. 3. Volba antihypertenční medikace dle předpokládané etiologie (23)

Retence tekutin (kortikoidy, NSAID)	Diuretika + další
Aktivace RAAS (inhibitory angiogeneze)	ACEI/sartany + další
Endotelová dysfunkce (alkylační cytostatika)	Blokátory kalciových kanálů/ACEI

Fibrilace síní a jiné arytmie

Fibrilace síní (FISI) je u onkologických pacientů nejčastější arytmií s incidencí 3–6 %. Tito pacienti mají 2× vyšší riziko trombembolie a 6× vyšší riziko rozvoje srdečního selhání v porovnání s neonkologickými pacienty (24, 25).

V patofyziologii do popředí vystupují nežádoucí vlivy onkologické léčby na remodelaci myokardu (remodelace síní u dilatační kardiomyopatie, poruchy kardiomyocytů, mikrovaskulární změny či remodelace endokardu) a vlastní proarytmogenní potenciál onkologické léčby. Důležitou roli hraje věk, arteriální hypertenze, rozvoj srdečního selhání, ischemická choroba srdeční, poruchy funkce štítnice (TKI, imunoterapie, radioterapie), časté iontové dysbalance (sklon k hypokalemii, hypomagnezémie mj. po anti EGFR terapii či cisplatině) nebo infekční komplikace a plicní embolie v rámci TEN (23).

Z protinádorových léků je zvýšené riziko rozvoje FISI u taxanů, 5-fluorouracilu, cisplatin, etoposidu, ifosfamid, doxorubicinu, gemcitabinu, mitoxantronu, antiEGFR terapie (26).

V léčbě FISI je důležitá terapie potenciálních vyvolávajících onemocnění (sepsy, EAP, korekce vnitřního prostředí a arteriální hypertenze). Uplatňují se pak stejné principy kontroly rytmu nebo frekvence jako u neonkologických pacientů. Z praxe vyplývá, že dostačující bývá vstupní kontrola frekvence a terapie vyvolávajících příčin. Většina pacientů je podle CHA₂DS₂-VASc indikována k trvalé antikoagulaci. V rozhodování o zahájení antikoagulační terapie hrají důležitou roli charakter nádorového onemocnění (ascites, fluidothorax, riziko akutních intervencí)

a prognóza i HAS-bled skóre. Důležitou roli hraje také přítomnost kardiovaskulárního onemocnění, které se na vzniku FISI spolupodílí. Tito pacienti mají zvýšené riziko pro recidivu FISI a měli bychom tudíž u nich spíše uvažovat o antikoagulační terapii. Po uvolnění DOAC pro terapii TEN lze i o této lékové skupině uvažovat v rámci antikoagulační terapie. Možnosti antikoagulace jsou tedy již stejné jako u neonkologické populace.

Kromě fibrilace síní je onkologické léčba spojena s ostatními arytmiemi (supraventrikulární tachykardie, komorové tachykardie, sick sinus syndrom).

Prodloužení QT intervalu je sledovaným bezpečnostním parametrem nejen onkologických léků, protože prodloužení intervalu je výrazným rizikovým faktorem pro rozvoj komorové tachykardie typu torsade de pointes. Vyjma protinádorových léků (viz tabulka 4) vede k prodloužení QT celá řada léků v onkologii běžně používaných (setrony, ciprofloxacin, citalopram). Navíc u onkologických pacientů dochází k prodloužení QT intervalu i v důsledku časté iontové dysbalance (hypokalemie, hypomagnesemie, hypokalcemie), dále v rámci léčbou navozené hypotyreózy a v neposlední řadě ostatními faktory jako jsou pokročilý věk či poškození ledvinových či jaterních funkcí. Proto je potřeba při nasazování antiarytmické terapie (např. cordarone, sotalol) mít toto na paměti a pacienty pečlivě monitorovat (15).

Z cytostatik je proarytmogenní efekt typický pro taxany (zejména paklitaxel), dále cisplatinu a již zmíněné antracykliny. Dále mohou být arytmie pozdním nežádoucím účinkem radioterapie na převodní aparát (AV blokády, sick sinus syndrom) (26), viz tabulka 4.

Ischemická choroba srdeční, nově koronární nemoc (CAD)

Akutní i chronické formy koronární nemoci (CAD) patří mezi významné komplikace onkologické terapie. Akutní formy CAD bývají u onkologických pacientů způsobeny koronárními vasospasmy při aplikaci chemoterapie. Nejčastěji chemoterapií indikovanou vasospastickou anginu pectoris pozorujeme při 5-fluorouracilu (5-FU), s incidencí až 68 % a s ischemickými změnami na EKG až u 68 % pacientů, a to v průběhu vlastní aplikace chemoterapie nebo do 5 dní od ukončení

aplikace. Rizikovými faktory pro rozvoj výše popsaných komplikací je kontinuální aplikace 5-FU, dávka > 800 mg/m², předchozí radioterapie na oblast mediastinu a samozřejmě anamnéza CAD. Totéž platí i pro kapecitabin (26, 27). Dále se s vasospastickou anginou setkáváme u cisplatiny a vinka alkaloidů (zejména vinkristin). Druhou častou příčinou akutního koronárního syndromu je sekundární ischemie v terénu preexistující aterosklerózy, často v kombinaci s anémií a zanedbatelné není zvýšené riziko tepenných trombóz, typicky u antiangiogenní terapie (TKI, bevacizumab), ale i u klasických cytostatik (cisplatinu aktivující trombocyty a uvolnění tromboxanu) (26, 28, 29).

Důležitou roli pro rozvoj chronické CAD hraje radioterapie, při které je zasažena oblast levé poloviny hrudníku (adjuvantní radioterapie pro karcinom prsu, radioterapie pro morbus Hodgkin). Radioterapie v koronárních arteriích vede ke spuštění zánětlivé kaskády spuštěné kyslíkovými radikály vedoucí k fibróze – stenóze, typicky v ústí hlavních koronárních tepen s převahou poškození levé koronární tepny (30). Proto jsou úmrtí v důsledku CAD nejčastější nenádorovou příčinou úmrtí pacientů odléčených pro Hodgkinovu nemoc (31), postihujících 10 % pacientů. K rozvoji CAD jako důsledku radioterapie dochází v rozmezí 3 až 30 let s maximem výskytu ve 2. a 3. dekádě po ozáření (32–34).

Pro rozvoj CAD je zásadní rozvoj endotelové dysfunkce (alkylační cytostatika). Prototypem endotelové dysfunkce je cisplatinu. U pacientů s testikulárními nádory po léčbě cisplatinou byly pozorovány typické změny (mikroalbuminurie, snížená fibrinolýza

a zvýšené markery zánětu), a to v mediánu 7 let po ukončení terapie (35) a ve studii van den Belt-Dusebout a kolektivu zabývající se výskytem CAD u pacientů po léčbě pro testikulární nádory (režim cisplatinu, bleomycin, vinblastin) byl medián do vzniku infarktu myokardu 14,3 roku od ukončení léčby se SIR 2,06 (standard incidence ratio) u pacientů mladších 45 let. Cisplatinu je základním cytostatikem pro léčbu testikulárních nádorů, ovariálních karcinomů a je součástí záchranných režimů pro relabující lymfomy a jiných, platinový derivát – karboplatinu – je součástí adjuvantní terapie u některých pacientek s karcinomem prsu. Jedná se tedy o pacienty s velkou pravděpodobností dlouhodobého přežití.

Důležitou roli samozřejmě hraje i sekundární hypogonadismus a změna životního stylu vedoucí k rozvoji metabolického syndromu (36). Obdobné změny lze pozorovat i u pacientek po adjuvantní léčbě pro karcinom prsu, která u velké části z nich indukuje předčasnou menopauzu (37). U těchto pacientek situaci může dále zhoršit hormonální terapie inhibitory aromatáz snižující hladinu estrogenu, která je spojena se zhoršením lipidového spektra a dále riziko CAD zvyšuje (38). Stejně tak je hormonální terapie snižující hladinu testosteronu riziková u pacientů léčených pro karcinom prostaty (39).

V rámci prevence CAD je podstatné na možnost časně manifestace myslet. Důležitou roli hraje pravidelná kontrola rizikových faktorů u vybraných pacientů (lipidové spektrum). Terapie a diagnostika CAD se u onkologických pacientů řídí stejnými principy jako u běžné populace. Situaci však mohou komplikovat některá specifika onkologických pacientů, jako

Tab. 4. Arytmogenní působení protinádorové léčby (23)

Typ arytmie	Léčivé látky běžně používané
Prodloužení QT	TKI, inhibitory CDK 4/6 (riboliclib), vorinostat, arseni trioxid
Bradykardie	Bortezomib, kapecitabin, 5-FU, cisplatinu, cyklofosfamid, ifosfamid, antracykliny, IL-2, metotrexát, paklitaxel, rituximab, thalidomid
Sinusová tachykardie	Antracykliny, karmustin, nivolumab
AV bloky	Antracykliny, bortezomib, cyklofosfamid, 5-FU, mitoxantron, taxany, thalidomid
Poruchy vedení	Taxany, cisplatinu, 5-FU, antracykliny, imatinib
Fibrilace síní	Alkylační cytostatika, cisplatinu, antimetabolity IL-2, interferony, rituximab, TKI, amsakrin, etoposid, taxany, vinca alkaloidy, nivolumab
Supraventrikulární tachykardie	Alkylační cytostatika, antimetabolity, antracykliny, taxany, bortezomib, interferon
Komorové tachykardie/fibrilace	Alkylační látky, antimetabolity, antracykliny, amsakrin, interferony, IL-2, paclitaxel, bortezomib, rituximab
Náhla srdeční smrt	Antracykliny, 5-FU, interferony, nilotinib

například trombocytopenie po chemoterapii, rozvoj CAD u pacientů čerstvě po intervenčních zákrocích či elektivní operační výkony s odstupem (interval debulking surgery u pacientek s karcinomy ovaria, operace po neoadjuvantní léčbě obecně). Zvláštní situaci představují akutní vazospastické formy CAD způsobené chemoterapií. U těchto pacientů přerušujeme aplikaci rizikového cytostatika, v rámci diferenciální diagnostiky je vhodné doplnění koronarogramu. Pokud je nutné z onkologické indikace v terapii pokračovat (pacienti s nádory testis), aplikujeme cytostatika za monitorace na JIP. V terapii a prevenci se užívají stejné léky jako u variantní anginy pectoris (i.v. či p.o. nitráty, blokátory kalciových kanálů).

Srdeční selhání

Rozvoj chronického srdečního selhání (CHSS) je nejobávanější pozdní projev kardiotoxicity onkologické terapie. K rozvoji CHSS u onkologických pacientů dochází jak přímým toxickým působením aplikovaných léčiv na srdeční sval, tak v důsledku ostatních KVO indukovaných nebo akceleroovaných onkologickou léčbou, hlavně rozvojem CAD, arteriální hypertenzí či dysrytmiemi.

Klasickým příkladem kardiotoxického cytostatika jsou antracykliny, které patří mezi základní cytostatika jak v onkologii solidních nádorů (karcinom prsu, sarkomy), tak u hematologických malignit. Typickým představitelem je doxorubicin, dále se používají epirubicin či daunorubicin. Míra poškození myokardu se liší v závislosti na zvoleném přípravku a kumulativní dávce.

Kumulativní dávka antracyklinů je hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj antracyklinové kardiomyopatie (KMP). Riziko rozvoje manifestního srdečního selhání se pohybuje od 0,2 do 48 % po dosažené kumulativní dávky 150 až 700 mg/m². Riziko asymptomatického poškození funkce levé komory je ještě vyšší. Ve studii Swaina a kol. došlo k rozvoji kardiální dysfunkce (asymptomatické i symptomatické s poklesem ejekční frakce levé komory) u 6,5 % pacientů s kumulativní dávkou 150 mg/m² respektive u 32,4 % pacientů po dosažení celkové dávky 400 mg/m² (16).

Jako bezpečná kumulativní dávka se v SPC uvádí 450–550 mg/m² pro doxorubicin; dau-

norubicin či epirubicin jsou pravděpodobně o něco bezpečnější, s kumulativními dávkami 800 mg/m², respektive 900 mg/m². Rizikové faktory pro rozvoj antracykliny indukované KMP představují známá KVO, věk >60 let, nebo naopak léčba v dětství (<4 roky), diabetes mellitus, předchozí RT hrudníku a souběžná aplikace ostatních kardiotoxických léků. Incidence akutní kardiotoxicity (akutní CHSS, SVT) po ukončení infuze s lékem se uvádí <1 %, subakutní poškození do 1 roku od ukončení léčby se pohybuje v rozmezí 1,6–2,1 %. Kardiotoxicita antracyklinů vzniká pravděpodobně poškozením kardiomyocytů volnými kyslíkovými radikály spolu s vystupňovanou apoptózou. Dalším lékem s podobným mechanismem účinku je mitoxantron, používaný zejména v hematologii, u kterého vyvine CHSS 3–4 % pacientů po 1 roce od ukončení léčby (23, 26, 29).

Mezi jiná riziková cytostatika patří cyklofosamid, u kterého je riziko rozvoje akutního srdečního selhání (do 10 dnů) zejména u vysokých dávek používaných ve stimulačních či vysokodávkovaných režimem (26). Nicméně je potřeba dodat, že riziko indukce CHSS je téměř u každého cytostatika a riziko sekundární CHSS narůstá s kumulativní dávkou absolvované chemoterapie.

Rozvoj srdečního selhání není jen doménou chemoterapie. Vyskytuje se i u tzv. cílené léčby, kdy v kumulativní incidenci dokonce riziko chemoterapie předčí (40). Týká se hlavně cílené antiHER2 terapie (zejména trastuzumab), používané v léčbě karcinomů s pozitivní expresí HER2 receptoru (asi 15 % karcinomů prsu, některé karcinomy žaludku, karcinom karotidy). Ostatní cílené antiHER2 léky (pertuzumab, T-DM1, lapatinib) se podle dosavadních dat jeví bezpečnější.

Toxicita trastuzumabu se typicky projevuje asymptomatickou depresí ejekční frakce levé komory (EF LK) a méně často vede k srdečnímu selhání. Na rozdíl od antracyklinů zde pravděpodobně nehraje roli dosažená kumulativní dávka. Mechanismus kardiotoxického působení trastuzumabu je dvojitý. Jedná se jednak o interakci s dráhami hrajícími roli v kontraktilitě (Src, FAK, ERK) a také o indukci apoptózy (36). Toto vysvětluje klinickou zkušenost, že u většiny pacientů po přerušení terapie trastuzumabem dochází k restituci

funkce levé komory. Celkově incidence rozvoje srdečního selhání po trastuzumabu činí 2–7 %, ale předcházející nebo dokonce konkomitantní léčba s antracykliny tuto incidenci zvyšuje až na 27 % (26, 29).

Z důvodu rozdílů mezi poškozením myokardu antracykliny resp. trastuzumabem se někdy hovoří o kardiotoxicitě typu I (antracykliny) a typu II (trastuzumab) (42). Nicméně vzhledem k tomu, že k rozvoji srdečního selhání dochází i z celé řady jiných příčin, může být používání těchto pojmů zavádějící (43).

Dalšími cílenými léky, které mohou indukovat rozvoj CHSS, jsou tyrozinkinázové inhibitory. Sunitinib může indukovat apoptózu (inhibice ribosomální 6S kinázy) a snižuje odolnost kardiomyocytů ke stresu. Sorafenib inhibicí RAF1 a BRAF kinázy ovlivňuje ERK kinázovou kaskádu a tím zvyšuje citlivost srdečních buněk působení stresu (44). Podobné účinky na srdeční sval mají i jiné TKI (pazopanib, imatinib, dasatinib, nilotinib, vemurafenib, lenvatinib a jiné), které zvyšují incidenci srdečního selhání 2–3× (45).

Pro biologickou léčbu obecně platí, že k rozvoji systolické dysfunkce či srdečního selhání dochází v průběhu terapie, která je chronická, tedy v řádů týdnů až měsíců, a po vysazení se může funkce levé komory restituovat.

Imunoterapií indukovaná myokarditida

Imunoterapie založená na blokádě kontrolních bodů imunitní reakce představuje mimořádný průlom v onkologické léčbě v minulosti mimořádně nepříznivých diagnóz (karcinomy plic, ledvin, močového měchýře či melanom). Tuto skupinu prezentují protilátky proti receptoru apoptózy (antiPD1 – nivolumab, pembrolizumab), protilátky proti ligandu PD1 (antiPDL1 – atezolizumab) a protilátky proti CTLA4 receptoru T lymfocytů (ipilimumab). Tato léčba kromě žádoucího prolomení imunotolerance nádorů může způsobit i prolomení imunotolerance vlastních tkání. Imunitně podmíněná toxicita (irAEs) může postihnout v podstatě všechny orgánové struktury v těle srdce nevyjímaje. Incidence myokarditidy je sice méně než 1 %, ale důsledky této včas nerozpoznané irAE jsou fatální. Ve zvýšeném riziku rozvoje myokarditidy jako

irAE jsou pacienti s preexistujícími autoimunitními chorobami, diabetem či s vstupním onemocněním KV systému. Myokarditida se většinou manifestuje v prvních 2 měsících terapie (do 3 měsíců). Diagnóza se skládá z mozaiky nespecifických příznaků (oprese na hrudi, únava, dušnost), EKG změn (zejména dynamika změn QTc, STT intervalu a poruchy AV převodu různého stupně), laboratorních změn (troponin, NTproBNP), dynamiky echokardiografického nálezu (např. změna velikosti oddílů, porucha kontraktility), vyšetření pomocí magnetické rezonance (s nejvyšší výtežností) (tabulka č. 5, obrázek č. 1). Zlatý standard samozřejmě představuje méně dostupná myokardiální biopsie (lymfocytární infiltrace). V případě silného podezření na myokarditidu či potvrzené diagnózy zahajujeme léčbu vysokými dávkami methylprednisolonu (1 g) (46, 47, 48).

Prevence kardiotoxicity a léčba

V prevenci kardiotoxicity je potřeba sledovat rizikové faktory pacientů (věk > 60 let, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, onemocnění ledvin, předchozí RT na oblast mediastina/srdce, lipidové spektrum), dále je třeba sledovat kumulativní dávky kardiotoxických cytostatik. U výše uvedené rizikové skupiny pacientů se doporučuje dodržovat celkově nižší kumulativní dávky (400 mg/m² pro doxorubicin, 720 mg/m² pro epirubicin). Důležitá je též včasná intervence u pacientů s dyslipidemií nebo akcelerovanou arteriální hypertenzí.

V prevenci antracyklinové kardiotoxicity lze aplikovat dexrazoxan, látku chelatující Fe ionty. Nicméně vzhledem k riziku indukce sekundárních malignit u dětských pacientů je možné použití pouze u dospělých pacientek s metastatickým nebo pokročilým karcinomem prsu po předchozí léčbě doxorubicinem v kumulativní dávce 300 mg/m², respektive epirubicinem v kumulativní dávce 540 mg/m², u kterých je indikována léčba antracykliny (49). Těmto pacientkám lze ve stejné indikaci podat liposomální formy doxorubicinu, které mají výrazně příznivější kardiotoxický profil.

Z hlediska kardioprotekce byly opakovaně zkoumány betablokátory a ACE inhibitory/sartany, které v malých studiích prokázaly protektivní vliv (50, 51). Zatím nejrozsáhlejší klinická

studie zkoumající projektivní vliv carvedilolu u pacientek s terapií pro karcinom prsu neprokázala pozitivní vliv na EF LK (52). Stejně tak poslední velké studie zkoumající projektivní vliv enalaprilu, respektive candesartanu nepotvrdily předpokládaný kardioprotektivní účinek (53, 54). Studie MANTICORE, ve které autoři sledovali efekt bisoprololu a perindoprilu jako profylaxi kardiotoxicity trastuzumabu, ukazuje efekt obou léků na snížení incidence poklesu EF LK a snížení rizika předčasného ukončení chemoterapie, předpokládaný projektivní vliv na remodelaci levé komory však nebyl prokázán (55).

Guglin a kol. ve své studii neprokázal pozitivní projektivní vliv kombinace lisinoprilu a carvedilolu u pacientek s karcinomem prsu na monoterapii s trastuzumabem, i když u pacientek se sekvenční léčbou antracyklin – trastuzumab oba léky kardioprotektivní účinky měly (56).

Podobně statiny a spironolakton mohou mít kardioprotektivní potenciál, nicméně důkazy z velkých randomizovaných studií zatím chybějí (57, 58).

Velmi důležitou roli hraje echokardiografické vyšetření (dále ECHO) všude tam, kde riziko poškození srdce reálně hrozí, minimálně u pacientů před terapií antracykliny a trastuzumabem (23, 59). Echokardiografickým standardem je prozatím stanovení EF LK. Citlivější metodou je jistě měření globálního longitudinálního strainu, které je schopné odhalit incipientní změny standardně nepostřehnutelné, ale časová náročnost vyšetření neumožňuje rutinní zavedení do praxe (pozn. autora) (60). U pacientů na terapii trastuzumabem se poté echokardiografic-

ké vyšetření opakuje v průběhu adjuvantní léčby v 3měsíčních intervalech, v případě paliativní léčby při podezření na kardiální dysfunkci (61). U pacientů léčených antracykliny se doporučuje standardní ECHO vyšetření po dosažení kumulativní dávky doxorubicinu > 250 mg/m², a na konci terapie, i když je kumulativní dávka < 400 mg/m². Při nutnosti aplikace vyšších dávek je doporučeno opakovat ECHO každých kumulativních 100 mg/m² doxorubicinu (61).

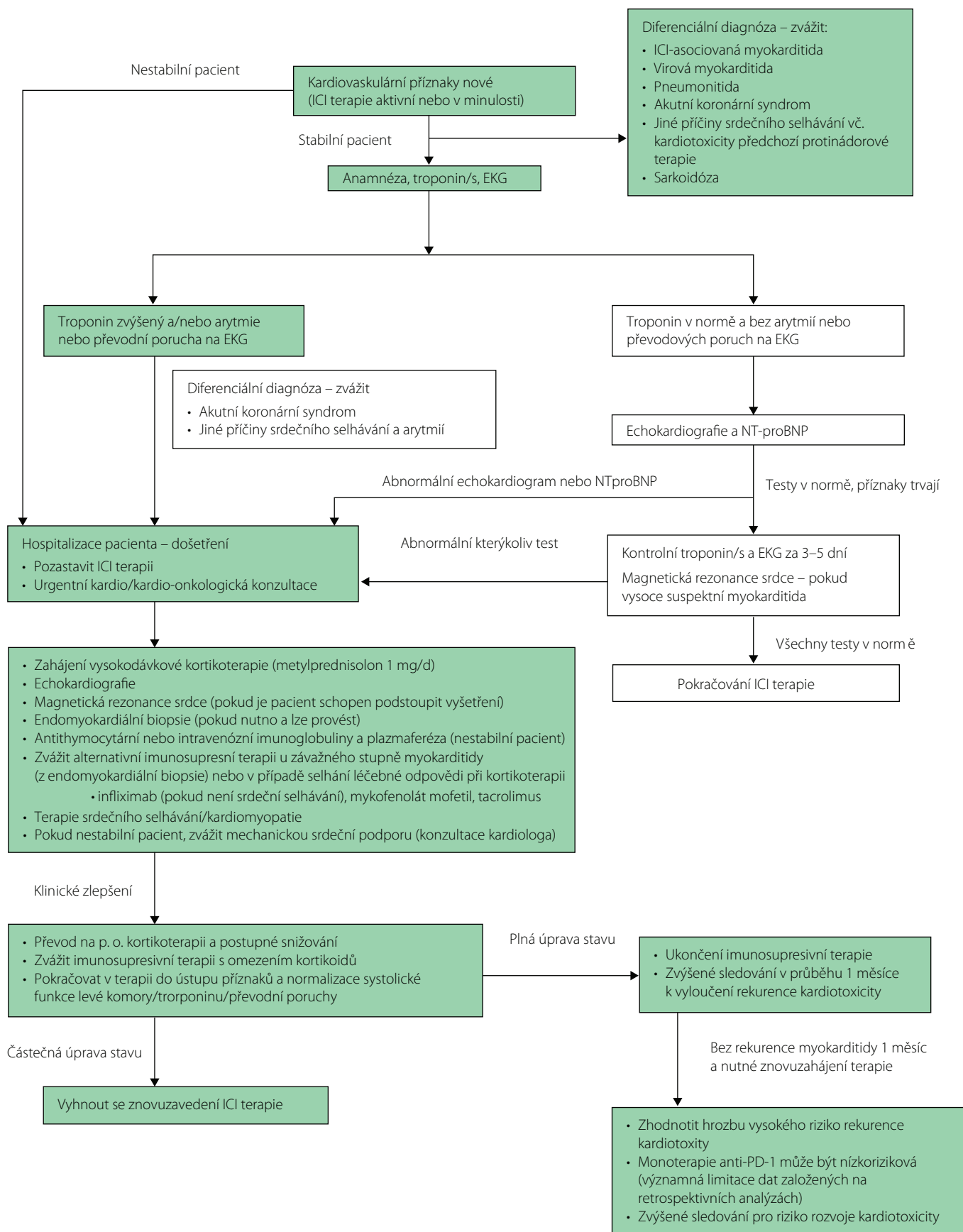
ESMO (European Society of Medical Oncology) doporučuje přerušit kardiotoxickou terapii při poklesu $o > 20\%$ nebo při rozvoji srdečního selhání. V případě asymptomatického poklesu EF LK $o > 10\%$ k hodnotám $< 50\%$ je doporučeno léčbu zastavit a zahájit kardioprotektivní terapii. V případě poklesu EF LK $o < 10\%$ k hodnotám $> 50\%$ je při souběžné kardioprotekci možné v kardiotoxické léčbě pokračovat za pravidelných (měsíčních) ECHO kontrol a eventuálně léčbu přerušit při další progresi stavu (61). Na našem pracovišti se při zahájení terapie BB nebo ACEI řídíme hodnotou krevního tlaku, respektive srdeční frekvencí, kdy cílem je postupná up-titrace obou léků. Výše uvedená opatření jsou velmi dobře aplikovatelná u pacientů na terapii s trastuzumabem. Pokud ovšem dojde k rozvoji kardiotoxicity po aplikaci antracyklinu, tak zde je potřeba zvýšené opatrnosti při eventuálním pokračování v léčbě (pozn. autora).

Po skončení léčby antracykliny provádíme ECHO po 1 a 5 letech od ukončení léčby, stejně tak je doporučeno provést ECHO srdce za 5–10 let po ukončení radioterapie na mediastinum či levou polovinu hrudníku.

Tab. 5. Diagnostická kritéria pro imunoterapii indukovanou myokarditidu (48)

Definitivní myokarditida (1 ze tří kritérií)	1. Patologický obraz myokarditidy 2. MRI obraz myokarditidy, klinické příznaky, pozitivní kardiomarkery (troponin, NTproBNP) nebo změny na EKG 3. Porucha motility LK (ECHO), klinické příznaky, pozitivní kardiomarkery (troponin, NTproBNP) a změny na EKG a koronarogramem vyloučena CAD
Pravděpodobná myokarditida	1. MRI obraz myokarditidy bez klinických příznaků, pozitivní kardiomarkery (troponin, NTproBNP) nebo změny na EKG nebo 2. Sugestivní MRI změny a 1/3 kritérií (klinika/EKG/biomarkery) nebo 3. Porucha motility LK (ECHO) a klinické příznaky, pozitivní kardiomarkery (troponin, NTproBNP) nebo změny na EKG nebo 4. Klinické příznaky, pozitivní nález na PET a absence alternativní diagnózy
Možná myokarditida	1. Sugestivní MRI změny bez příznaků, EKG změny nebo pozitivní kardiomarkery (troponin, NTproBNP) nebo 2. Porucha motility LK (ECHO) a klinické příznaky nebo změny na EKG nebo 3. Pozitivní kardiomarkery (troponin, NTproBNP) s příznaky nebo změny na EKG a absence alternativní diagnózy

Obr. 1. Navrhovaný algoritmus pro diagnostiku a léčbu imunoterapií indukované myokarditidy (48)



Vhodné je také roční sledování lipidového spektra a glykémie, otazná zůstává monitorace NTproBNP a troponinu po skončení léčby (26). Naproti tomu u rizikových pacientů s preexistujícími KVO je vhodné v průběhu terapie troponin a NTproBNP monitorovat, a u pacientů s elevovanými hodnotami je potom vhodné zahájení profylaktické aplikace ACE inhibitorů a stejně tak u pacientů s rozvojem asymptomatické systolické dysfunkce levé komory je doporučeno zahájení terapie srdečního selhání (betablokátory, ACE inhibitory/sartany) (40, 61). Ve vlastní terapii srdečního selhání se uplatňují stejné principy jako v terapii CHSS jakékoli jiné etiologie.

Ostatní nežádoucí účinky

Perikarditida je poměrně vzácnou komplikací radioterapie i chemoterapie. Z cytostatik byla perikarditida popsána u antracyklinů, cytarabinu, cyklofosfamidů či docetaxelu. V terapii se uplatňují nesteroidní antiflogistika a kortikoidy, eventuálně perikardiocentéza u indikovaných pacientů (62).

Závěr

Pozdní kardiotoxicitou jsou ohroženi hlavně dlouho přežívající pacienti po onkologické léčbě; zejména pacientky po terapii karcinomu prsu, hematologičtí pacienti a pediatričtí onkologičtí pacienti. Z hlediska kardioprotekce je nejdůležitější správný výběr pacientů pro

potenciální kardiotoxickou léčbu (zejména nasazení antracyklinu v terapii pro karcinom prsu). V případě nutné takové terapie je nutné pečlivě sledování pacientů internistou/kardiologem a včasné pozastavení terapie (týká se zejména trastuzumabu) a zahájení up-titrace betablokátorů a ACE inhibitorů.

V terapii rozvinutého srdečního selhání se uplatňují stejné principy jako u pacientů neonkologických, včetně transplantační léčby. Je třeba si stále uvědomovat, že k rozvoji KVO může u onkologických pacientů docházet ve výrazně mladším věku a eventuální došetření (koronarografie, zátěžové testy, ECHO, kontroly lipidového spektra u vybraných pacientů) včasné indikovat.

LITERATURA

- Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. *Postgrad Med J* 2006; 82: 642–648.
- Bloom JW, Doggen CJM, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
- Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RC. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*. 1995; 346(8981): 1004–1005.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(3): 529–535.
- Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1991; 9(2): 286–294.
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24(3): 431–436.
- Keefe D, Bowen J, Gibson R, Tan T, Okera M, Stringer A. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review. *Oncologist*. 2011; 16(4): 432–444.
- Bennett LC, Silver SM, Djulbegovic B et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA*. 2008; 299(8): 914–924.
- Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 17–21.
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf citováno dne 31/1/2021.
- Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22(suppl 6): vi85–vi92.
- Raskob G, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–624.
- Young A, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–2023.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599–1607.
- 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(2): 171–190.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869.
- <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Pulmonary-Embolism-Diagnosis-and-Management-of>, citováno 1/3/2021.
- Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291(20): 2441–2447.
- Perez E, Morgan J. 2013. Cardiotoxicity of trastuzumab and other HER2-targeted agents. UpToDate. Dostupno na <http://www.uptodate.com/contents/cardiotoxicity-of-trastuzumab-and-otherher2-targeted-agents>.
- de Jesus-Gonzalez N, Robinson E, Moslehi J, Humphreys BD. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertension*. 2012; 60: 607–615. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196774.
- Mouhayer E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Texas Heart Institute Journal*. 2011; 38(3): 263–265.
- Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of New-Onset Hypertension in Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Hypertension*. 2013; 2013: 379252. doi: 10.1155/2013/379252.
- Vyskočil J, Petráková K, Jelínek P et al. Kardiiovaskulární komplikace nádorů a jejich léčby. *Vnitřní lékařství* 2017; 63: 200–209.
- Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial Fibrillation as a Marker of Occult Cancer. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e102861. doi: 10.1371/journal.pone.0102861
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Europace* 2016; 18: 1455–1490.
- Bovelli D, Platanotis G, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21: v277–v282.
- Labianca R, Beretta G, Clerici M et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982; 68: 505–510.
- Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Mædica*. 2013; 8(1): 59–67.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2231–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2319–2328. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.090.
- Ng AK. Review of the Cardiac long-term effects of the therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2011; 154: 23–31.
- Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003; 290: 2831–2837.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987–989.
- van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4370–4378.
- Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 40: 701, 2004–2706.
- Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 23: 3718, 2005–3725.
- Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast*. 2007; 16(suppl 2): S175–S181. doi: 10.1016/j.breast.2007.07.029.
- Foglietta J, Inno A, de Iulius F et al. Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2016 Jul 25. pii: S1526–8209(16)30196–3. doi: 10.1016/j.clbc.2016.07.003. (Epub ahead of print).
- Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L et al. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3448–3456.
- Zamorano LJ, Lancellotti P, Munoz RD et al. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016; 37(36): 2768–2801.
- Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, Singal PK. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A “dual-hit.” *Experimental & Clinical Cardiology*. 2011; 16(3): 70–74.

42. <https://www.uptodate.com/contents/cardiotoxicity-of-trastuzumab-and-other-her2-targeted-agents/abstract/4> Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900.
43. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/05/04/08/41/type-i-and-type-ii-cardiomyopathy-classifications-are-complete-nonsense-pro> (citováno dne 1.3.2021)
44. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5204–5212.
45. <https://www.uptodate.com/contents/toxicity-of-molecularly-targeted-antiangiogenic-agents-cardiovascular-effects> (citováno dne 1.3.2021).
46. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf (citováno dne 1.3.2021).
47. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(2): e013757. doi: 10.1161/JAHA.119.013757. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31960755; PMCID: PMC7033840.
48. Garanta S, Neilan M. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis, *The Oncologist*, 2018; 23: 879–886. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0130>, (citováno dne 1.3.2021) 2018; 23: 518–523.
49. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020212s013lbl.pdf, citováno dne 1/3/2021.
50. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (Prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and Carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies) *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2355–2362.
51. Gulati G, Heck SL, Ree AH et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016; 37: 1671–1680.
52. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, Jr, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(20): 2281–2290. 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
53. Cardinale D, Ciceri F, Latini R et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018; 94: 126–37. 10.1016/j.ejca.2018.02.
54. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2(8): 1030–1037. 10.1001/jamaoncol.2016.1726 (PubMed).
55. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017; 35: 870–877.
56. Guglin M, Munster P, Fink A et al. Lisinopril or Coreg CR in reducing cardiotoxicity in women with breast cancer receiving trastuzumab: A rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2017; 188: 87–92.
57. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(1): 81–89. 10.1002/ehf.196.
58. Acar Z, Kale A, Turgut M et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(9): 988–989. 10.1016/j.jacc.2011.05.
59. Naumann D, Rusius V, Margiotta C, Nevill A, Carmichael A, Rea D et al. Factors predicting trastuzumab-related cardiotoxicity in a real-world population of women with HER2+ breast cancer. *Anticancer Res*. 2013; 33(4): 1717–1720.
60. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review, *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2751–2768.
61. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations, *Annals of Oncology*, 2020; 31(2): 171–190.
62. Woods T, Vidarsson B, Mosher D, Stein JH. Transient effusive-constrictive pericarditis due to chemotherapy. *Clin Cardiol*. 1999; 22: 316–318.