

## KARDIOTOXICITA LÉKŮ POUŽÍVANÝCH V ONKOLOGII

### CARDIOTOXICITY OF DRUGS USED IN ONCOLOGY

POPRACH A.<sup>1</sup>, PETRÁKOVÁ K.<sup>1</sup>, VYSKOČIL J.<sup>1</sup>, LAKOMÝ R.<sup>1</sup>, NĚMEČEK R.<sup>1</sup>, KOCÁK I.<sup>1</sup>, KOCÁKOVÁ I.<sup>1</sup>, VYZULA R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

#### Souhrn

Podávání cytostatik přináší řadu rizik, jedním z nich je i kardiotoxicita. V praxi se nejčastěji setkáváme se srdečním poškozením způsobeným antracykliny, cyklofosfamidem, taxány, fluorouracilem, trastuzumabem a řadou dalších protinádorových léčiv. Základní mechanismy kardiotoxického působení antracyklinů jsou do značné míry prozkoumané, přesto i u této skupiny zůstává řada neznámých patogenetických procesů vhodných k dalšímu výzkumu. I k diagnostice máme k dispozici řadu možností: laboratorní, rentgenové, radionuklidové a ultrazvukové. Hlavní metodou v diagnostice poškození srdce však zůstává echokardiografie a klinické vyšetření. Podání trastuzumabu taktéž představuje riziko vzniku kardiotoxicity, zdá se však, že jeho nežádoucí účinky jsou v tomto směru reverzibilní. Diagnostické možnosti jsou zatím stejné jako u antracyklinů. Pokud se při léčbě těmito léky zjistí poškození srdce, další postup se odvíjí dle příznaků a zjištěné ejekční frakce levé komory. Léčba srdeční dysfunkce se neliší od doporučených postupů v interním lékařství. V rámci podávání antracyklinů se uvádí řada kardioprotektivních preparátů, které mají zabránit poškození srdce, perspektivní je v tomto především dexarazoxan. Též liposomální formy doxorubicinu mají mít menší kardiotoxický účinek. Z ostatních cytostatik jsou kardiotoxická především následující cytostatika: tzv. biologická léčba (kromě již zmíněného trastuzumabu) cyklofosfamid, taxány a imunomodulační látky: interferon- $\alpha$  a interleukin-2. S kardiotoxicitou cytostatik je třeba vždy počítat, je závažným nežádoucím účinkem, který může v některých případech zkrátit dobu přežití více nežli samotné maligní onemocnění. Maximální úsilí by mělo být věnováno nejen diagnostice srdečního postižení, ale především jeho předcházení.

**Klíčová slova:** cytostatika, antracykliny, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, srdeční selhání, arytmie, kardiografie.

#### Summary

Administration of cytotoxic drugs is accompanied by many serious side effects, with cardiac toxicity as one of the most dangerous. In clinical practice anthracyclines are the best known chemotherapeutic agents linked to cardiotoxicity, however there are a number of other anti-cancer drugs (cyclophosphamide, taxans, trastuzumab, 5-fluorouracil, immunomodulators etc) that may cause cardiac toxicity as well. Basic mechanism through which anthracyclines cause cardiac damage is recognized, though many pathogenetic ways of their toxicity still remain to be elucidated. Administration of trastuzumab is also clearly associated with cardiotoxicity, however, depression of left ventricular ejection fraction (LVEF) caused by this agent (unlike anthracyclines) seems to be fully reversible. For monitoring cardiotoxicity we use several methods – biochemical examination, use of X-ray, radionuclides or ultrasound. The most commonly used method to identify patients with heart damage is echocardiography with clinical examination. When a cardiac damage (mostly congestive heart failure with low LVEF) occurs, following treatment depends on clinical symptoms and LVEF. These patients are then treated according to common internal medicine recommendations. Several cardioprotective agents have been tested, among these dexarazoxane seems to show significant cardioprotective activity. Also liposomal encapsulation of anthracyclines may reduce heart damage, especially early cardiotoxicity.

Cardiotoxicity of cytostatic agents is a very serious side effect of anti-cancer therapy, which may affect survival more than the malignancy itself. Therefore a concentrated effort should be expended to prevent cardiac damage or at least to its early identification and prompt treatment.

**Key words:** cytostatics, anthracyclines, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, heart failure, arrhythmia, echocardiography.

U onkologicky nemocných pacientů dochází k poškození kardiiovaskulárního systému několika mechanismy: poruchou koagulace (nejčastěji hyperkoagulační stav), anémií (především chronických chorob a poztrátovou), exhaustací organismu (malnutrice, přidružená onemocnění), uvolňováním kardiodepresivních faktorů (různé cytokiny), maligní či paramaligní perikarditidou, přímým vlivem nádoru na srdce či vaskulární systém a v neposlední řadě léčbou maligního onemocnění: chemoterapií a radioterapií. Tyto faktory mo-

hou působit na kardiiovaskulární systém intaktní nebo častěji již poškozený stávajícím kardiiovaskulárním onemocněním (ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, srdeční vady a jiné). Tato léčbou indukovaná kardiotoxicita může limitovat životní aktivity nemocného a může vést i k jeho předčasnému úmrtí. Závažnost kardiotoxicity je zjevná zejména u onkologicky nemocných s dobrou prognózou a dlouhodobým přežitím, především v pediatrické onkologii (1). Z léčiv užívaných u onkologických pacientů jsou

kardiotoxické především antracyklinové preparáty a jejich deriváty, cyklofosfamid, taxány, fluorouracil, trastuzumab a další tzv. biologická léčba, busulfan, bleomycin, některé vinca alkaloidy a cisplatina.

### I. Antracykliny

Kardiotoxické působení antracyklinů je multifaktoriální proces, v jehož patogenezi se uvažuje o řadě faktorů. In vivo způsobují antracykliny selektivní inhibici exprese genů pro troponin,  $\alpha$ -actin, lehký myozinový řetězec typu 2 a M izoformu kreatinkinázy. Touto inhibicí se vysvětluje poškození a ztráta myofibril, která může vést k vzniku kardiomyopatie. Dalším zkoumaným a známým mechanismem vzniku poškození srdečního svalu jsou působení radikálů a kalciové přetížení buňky. Bylo prokázáno, že doxorubicin může aktivovat některé typy kalciových kanálů v sarkoplasmatickém retikulu s následným influxem kalcia do buňky. Za hlavní kardiotoxický mechanismus se ale považuje účinek volných kyslíkových radikálů uvolňovaných při nitrobuněčných reakcích antracyklinů. Protože myokardiální tkáň je chudá na antioxidační enzymy (superoxid dismutáza, glutathion reduktáza), projeví se zde toxický účinek antracyklinů nejvíce. Kyslíkové radikály vznikají jednak redukcí chinolonového kruhu na semichinolonový radikál, jednak tvorbou komplexu antracyklinů se železem. Volné kyslíkové radikály narušují intracelulární struktury, vedou k peroxidaci lipidů, zvýšené propustnosti buněčné membrány pro kalcium (tedy již druhý mechanismus ovlivňující intracelulární hladinu vápníku), k poruše ATP-pumpy a ovlivňují tak kontraktilitu svalových elementů. Nyní je též intenzivně studována role prozánětlivých cytokinů, především pak tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  a interleukinu- 2, které mají své receptory na kardiomyocytech. Doxorubicin zvyšuje jejich hladinu uvolněním těchto působků z makrofágů a vlastního tumoru, hladiny uvolněných cytokinů se pak liší v závislosti na typu tumoru a jeho citlivosti vůči antracyklinům. Variabilita v množství uvolněných faktorů pak může být jednou z příčin, proč u některých pacientů dojde ke vzniku kardiotoxicity již při dávkách menších než kumulativních, kdežto u jiných pacientů dojde k poškození srdečního při mnohem vyšších dávkách (2-7). Mezi rizikové faktory kardiotoxicity u dospělých patří kumulativní dávka cytostatika, vyšší věk nemocného (nad 65 let), radioterapie mediastina, malnutrice a anamnéza srdečního onemocnění. U dětí se jedná o tyto faktory: nižší věk (pod 3 roky), ženské pohlaví, kumulativní dávka cytostatika, radioterapie mediastina a trizomie 21. chromozomu (1).

Antracyklinovou kardiotoxicitu dělíme na akutní, subakutní, chronickou a pozdní. Akutní toxicita se projevuje během nebo několik hodin po podání cytostatika. Je charakterizována tachyarytmií, vzácně jsou popsány případy fatálních komorových arytmií a raritně i rozvoj akutního infarktu myokardu. Subakutní toxicita je spojena se syndromem perikarditidy-myokarditidy, klinickým projevem jsou příznaky srdečního selhávání. Chronická toxicita se projevuje v průběhu jednoho roku od ukončení léčby, je pro ni charakteristická systolická dysfunkce levé komory opět s příznaky srdečního selhání. Pozdní toxicita vzniká více než rok po ukončení chemoterapie (většinou 4 až 20 let po skončení léčby). Její průběh je dlouho asymptomatický, posléze se vyvíjí především známky srdečního selhávání na podkladě dysfunkce levé komory

(diastolické i systolické). Vzácněji se vyskytují komorové arytmie(1,8-9).

Chronická toxicita se vyskytuje ve vztahu ke kumulativní dávce léku. U doxorubicinu se často popisuje lineární závislost mezi kumulativní dávkou a výskytem srdečního selhání do 500 mg /m<sup>2</sup> tělesného povrchu, po překonání této dávky je již závislost exponenciální. Pokud bylo ozářeno mediastinum, pak je maximální kumulativní dávka 450 mg/m<sup>2</sup>. U daunorubicinu jsou kumulativní dávky podobné jako u doxorubicinu. Maximální kumulativní dávka pro epirubicin je 900mg/m<sup>2</sup>, pro idarubicin se udává 100-150 mg/m<sup>2</sup> a pro mitoxantron pak 160mg/m<sup>2</sup> (pokud byly před podáním tohoto cytostatika aplikovány jiné antracykliny, pak je maximální kumulativní dávka 100mg/m<sup>2</sup>) (1).

Možnosti časně detekce kardiotoxicity antracyklinů jsou stále značně omezené. Endomyokardiální biopsie (zlatý standard) posoudí přítomnost a stupeň postižení myokardu. Jedná se však o invazivní proceduru, která u nás není v těchto indikacích prováděna a nelze ji ani provést u všech onkologicky nemocných. Navíc má většina nemocných degenerativní změny kardiomyocytů při podávání doxorubicinu již od dávky 180 mg/m<sup>2</sup> (zde neinvazivní metody nemusí odhalit poruchu funkce), u dětí je tato dávka ještě menší (90mg/m<sup>2</sup>). EKG a rentgenové vyšetření jsou vyšetření málo citlivá a specifická. K posouzení funkce srdce je možné použít i radionuklidové vyšetření, taktéž se testují imunoscintigrafické metody na podkladě aplikace indiem-111 značených antimyozinových protilátek, které se selektivně vychytávají v poškozeném myokardu (10). Z laboratorních metod je pak nutno jmenovat především testování a monitorace hladin troponinu I nebo T a metabolitů natriuretických hormonů (především pak NT-proBNP- N terminální fragment proBNP). Výsledky testování těchto, běžně v kardiologii používaných, biomarkerů v onkologii ještě čekají na své uplatnění. Pro detekci časněho poškození myocytů se zkoumá stanovení intervalu QT, vyšetření pozdních potenciálů a vyšetření variability R-R. V klinice nejužívanější diagnostickou metodou je echokardiografie, která poskytuje komplexní pohled na morfologii a funkci srdce a díky své neinvazivnosti a minimálnímu zatížení pacienta slouží k monitorování nemocného. Dokáže zachytit již počínající subklinické změny funkce myokardu a tak v kontextu s dalšími vyšetřeními a klinickým pohledem na pacienta upozornit na možné komplikace. Celá škála echokardiografických ukazatelů systolické a diastolické funkce komor je sice značně citlivá pro detekci myokardiálního postižení, ale opět málo specifická (slibné výsledky však představuje tkáňová dopplerovská echokardiografie, která se zdá být užitečná především u dětí)(11).

Obvykle vyšetřujeme pacienty echokardiograficky před nasazením antracyklinů a dále při dosažení kumulativní dávky (KD) 200 mg/m<sup>2</sup>, kdy se již mohou objevit první známky poruchy funkce myokardu. Další vyšetření je nutné při dosažení kritické dávky kolem 550 mg/m<sup>2</sup> u doxorubicinu nebo 700 mg/m<sup>2</sup> u daunorubicinu. Za přítomnosti dalších rizikových faktorů musíme volit individuální postup. Pokles ejekční frakce levé komory ( EF LK) o více než 20% v rozmezí fyziologických hodnot nebo pokles o více než 10%, pokud je výsledná hodnota EF LK < 50%, je nutné brát jako patologický. U pacientů se sníženou EF LK před léčbou ( hodnoty 30-50%) je pokles EF o 10% nebo pod 30% hodnocený

jako známka kardiotoxicity. U pacientů s EF LK pod 30% před cytostatickou léčbou by antracykliny neměly být podány (1,12,13).

Možnosti, jak zabránit vzniku kardiotoxicity antracyklinů, můžeme rozdělit do následujících skupin:

1. Způsob aplikace cytostatik: bylo dokázáno, že při prodlouženém (48-96 hodin) podávání doxorubicinu je riziko menší než při kratší aplikaci (15-20 minut). Zůstává však otázka, zda je při této aplikaci zachována plná protinádorová aktivita preparátu (14). Perspektivní v tomto ohledu je pak podávání liposomální formy (15). Existují dvě formy liposomálního adriablastinu. Jedna je čistě ve formě liposomální, druhá je vázána jak na liposomy, tak ještě na polyethylenglykol. První forma se v těle distribuuje podobně jako adriablastin a je vhodná pro solidní nádory, druhá forma se distribuuje především do kůže a podkoží a zdá se, že její vhodnou indikací je např. Kaposiho sarkom (16).

2. Podávání strukturálně podobných látek: mitoxantron (17) (u tohoto preparátu je však také popisována kardiotoxicita a jeho účinnost nedosahuje výsledků doxorubicinu).

3. Užití nespecifických kardioprotektiv: vitamín E (antioxidant), probukol (preparát podobný vitamínu E, také antioxidant) (18). Svou roli mohou v této indikaci pak hrát betablokátory (jejich vliv je prokázán v rámci sekundární prevence, použití v rámci primární prevence je zatím studováno) a kalciové blokátory (brání kalciovému přetížení).

4. K novým kardioprotektivním látkám, jejichž ochranný účinek na myokard před antracykliny byl již prokázán, patří ICRF-187 bispiperazinedione (dexrazoxan) používaný pod názvem Cardioxane. Je analogem kyseliny ethylendiaminotetraoctové (EDTA). Předpokládá se, že jeho mechanismus je založen na tvorbě chelátu s nitroboničným Fe, a tak interferuje s tvorbou komplexu Fe-antracyklin a brání vzniku volných kyslíkových radikálů (19-21).

Vlastní léčba antracyklinové kardiomyopatie se opírá o běžné postupy při léčbě srdečního selhání (podání ACEI, beta blokátorů, diuretik,...). Specifická terapie neexistuje. Ve vybraných případech může být zvážena již jen transplantace srdce.

### II. Trastuzumab

Dalším často užívaným preparátem je trastuzumab (humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti HER2 receptoru, který se používá v léčbě časného i pokročilého karcinomu prsu). V patogenezi poškození kardiomyocytů se předpokládáablokování Her-2 receptoru na buněčné membráně, který reguluje a řídí pochody nutné k udržení buněčné homeostázy a funkce kardiální buňky. Důležitým poznatkem je, že tento receptor je ve zvýšené míře exprimován na povrchu kardiomyocytů, které jsou poškozeny stresovým podnětem – např. antracykliny. Podání trastuzumabu zablokuje tento receptor a usnadňuje tak poškození kardiální buňky, které může vést až k apoptóze (22). I zde byly definovány pacientky s vyšším rizikem vzniku kardiotoxicity. Mezi hlavní rizikové faktory řadíme především: kardiální onemocnění, snížená ejekční frakce levé komory pod 50%, předchozí léčba antracykliny s dosaženou vysokou kumulativní dávkou, nekontrolovaná nebo špatně kontrolovatelná arteriální hypertenze, známky infarktu myokardu na EKG, angina pectoris vyžadující medikaci, významná vada chlopní, některé arytmie a vyšší BMI (23,24). Jako velmi důležitý rizikový faktor se jeví ejekční

frakce levé komory. Pokud mají pacientky vstupní ejekční frakci (EF) levé komory nad 50% je možné v adjuvanci trastuzumab podat, u pacientek s ejekční frakcí mezi 40-50% jsou již rizika kardiotoxicity zvýšená, přesto se toto nejeví jako kontraindikace k podání trastuzumabu (je třeba individuálně zvážit míru rizik a přínosů léčby). U pacientek s ejekční frakcí pod 40% neexistuje zatím doporučený postup, léčba je plně na rozhodnutí klinika. Jaký je tedy léčebný algoritmus při adjuvantním podávání trastuzumabu? Pokud má pacientka vstupně EF levé komory (LV) nad 50%, provádí se kardiografie před jeho nasazením, dále po 4-8 měsících léčby a 12-ti měsících léčby, pokud není dle klinického stavu indikováno jinak. Obecně by neměla být podávána tato protilátka současně s antracykliny. Jestliže má pacientka již vstupně EF LV mezi 40-50%, pak se provádí kardiografické vyšetření vstupně před nasazením trastuzumabu a dále po 3 měsících léčby (nebo dle klinického stavu pacientky). Opět platí, že by se měl trastuzumab podávat v chemoterapii bez antracyklinů nebo je na zvážení monoterapie trastuzumabem po skončení chemoterapie. U pacientek majících EF LV již vstupně sníženou pod 40% je léčba plně na výběru klinika. Pokud během adjuvantní léčby trastuzumabem klesne EF LV  $\geq 15\%$ , nebo  $\geq 10\%$  a zároveň pod dolní hranici normy (50%), pak se další postup odvíjí od zjištěné ejekční frakce a klinických příznaků pacientek (v naprosté většině případů je ale toto snížení asymptomatické). Při poklesu EF LV pod 40% se doporučuje přerušení léčby trastuzumabem, provedení kardiologického vyšetření s nasazením léčby a monitorace EF LV každé 3 měsíce, při její restauraci nad 40% je možno se znovu k trastuzumabu vrátit. Jestliže nedojde k úpravě EF LK je další léčba touto protilátkou opět plně na zvážení klinika. Pokud je EF LV mezi 40%-50%, indikuje se monitorace EF každý měsíc. Jestliže zůstává při této monitoraci ejekční frakce stále nad 40%, je možné nadále pokračovat v léčbě trastuzumabem s kontrolami EF každé 3 měsíce, zároveň je nutné konzultovat kardiologa ohledně léčby srdeční dysfunkce. Pakliže pacientka léčená trastuzumabem v adjuvantním režimu dostane symptomatickou kardiální příhodu (tedy jakoukoliv formu akutních koronárních syndromů- blíže viz kardiologie), měla by se další léčba odvíjet dle klasifikace symptomů NYHA. U pacientek ve třídě I nebo II je algoritmus stejný jako u asymptomatického poklesu EFLV. Pokud je pacientka již ve třídě III nebo IV, doporučuje se léčbu trastuzumabem přerušit a pacientku ve spolupráci s kardiologem pečlivě sledovat. U paliativních režimů přibližně platí podobné principy a doporučení (25,26, 27). Důležitá je ale poznámka, že kardiální dysfunkce způsobená trastuzumabem může být plně reversibilní (23).

### III. Tyrosin kinázové inhibitory

Rozšíření této terapie vedlo ke zjištění, že při podávání řady těchto preparátů může dojít k srdečnímu poškození. Mechanismus poškození zatím není znám, u každého preparátu se předpokládá jiný způsob poškození srdečního svalu.

### Imatinib

Imatinib blokuje aktivitu BCR-abl genu, při jeho podávání může dojít k snížení ejekční frakce levé komory a dilataci levé komory. Mikroskopickým podkladem jsou změny morfoloogické změny mitochondrií a nakupení membránových agregátů

tů ve endoplasmatickém retikulu. V literatuře je popsán případ 10 pacientů s chronickou myeloidní leukémií, u nichž došlo k rozvoji srdečního selhání při této léčbě (28). Pacienti s touto toxicitou neměli před zahájením léčby žádné příznaky srdečního onemocnění, ejekční frakce levé komory před léčbou byla  $56\pm 7\%$ , při léčbě došlo ke snížení v průměru o  $25\pm 8\%$ , průměrná doba léčby byla  $7,2\pm 5,4$  měsíce. Tíže příznaků srdečního selhání byla dle NYHA 3-4 (NYHA-New York Heart Association). Proto se na základě těchto dat doporučuje provést před léčbou kardiologické vyšetření s echokardiografií a pacienti by následně měli být monitorováni. Frekvence monitorace a způsob jejího provádění není jasně určen, vše by se mělo řídit především eventuelními příznaky srdečního selhání (dušnost, otoky,...). Řada těchto příznaků srdečního selhání však patří i mezi běžné vedlejší nežádoucí účinky imatinibu, např. právě retence tekutin, dušnost. Nejsou zatím známé ani jasně vylučující kardiologická kritéria pro nepodání tohoto preparátu. Podobné nežádoucí účinky se předpokládají i u nilotinibu a dasatinibu. Bohužel zatím není zcela jasné, jak postupovat při vzniku kardiální dysfunkce. Jsou popsány případy, kdy pacienti nemuseli tento lék vysadit a byli úspěšně léčeni ACE inhibitory a beta blokátory: karvediolem (28, 29).

#### Sunitinib

Sunitinib je lék patřící taktéž do skupiny tyrosin kinázových inhibitorů. Jeho indikace jsou především metastatický karcinom ledviny po selhání imunoterapie a gastrointestinální stromální tumor po selhání imatinibu. Výskyt kardiotoxicity je popisován v některých studiích mezi 11% až 15% pacientů. Klinicky se jedná především o pokles ejekční frakce levé komory se známkami levostranného srdečního selhání, též může dojít k prodloužení intervalu QT (30, 31). Pokud se tento lék podal k myším kardiomyocytům, došlo, podobně jako u imatinibu, k poškození mitochondrií (31). Jednoznačné doporučení jak postupovat při výskytu kardiotoxicity zatím není. Specifická léčba taktéž není známa, zkouší se opět ACE inhibitory a beta-blokátory.

#### Sorafenib

Sorafenib je taktéž inhibitor tyrosin kináz. V současné době je indikován u pokročilého renálního karcinomu po selhání imunoterapie a u zhoubného nádoru jater. V rámci randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené studie byl zaznamenán zvýšený výskyt (2,9%) případů srdeční ischemie nebo infarktu, které si vyžádali okamžitou léčbu u pacientů s sorafenibem, oproti skupině pacientů s placebem (0,4%) (32). Taktéž existují informace u vzniku kardiálních příhod u pacientů léčených napřed sunitinibem a následně sorafenibem. Jednalo se o pacienty, kteří měli před léčbou normální elektrokardiogram (EKG), ale během prvních dvou týdnů došlo k vzniku bolesti na hrudi a na EKG byly přítomny koronární T v prekardiálních svodech. Po vysazení sorafenibu tyto změny zmizely do 1 týdne. Kardiální enzymy a ejekční frakce levé komory byly v normě. Autoři předpokládají, že za uvedenými obtížemi může být příliš krátký časový interval od skončení léčby sunitinibem a zahájením léčby sorafenibem (33). Opět platí, že mechanismus poškození a specifická léčba nejsou známy, u pacientů s kardiiovaskulárním onemocněním by měla být léčba pečlivě zvážena, pokud se vyskytne koronární příhoda, je doporučeno trvalé nebo alespoň dočasné vysazení sorafenibu (32).

#### Lapatinib

Lapatinib patří mezi duální inhibitory ATPázy tyrosinkináz EGFR a Her2/neu.

Jeho využití je především u trastuzumab refrakterního metastatického karcinomu prsu v kombinaci s chemoterapií (nutná je exprese Her 2/neu). Případnou kardiotoxicitu zkoumala Perezová a její tým, analýza byla provedena celkem u 18 studií fáze I-III. Porucha funkce levé komory (symptomatická i asymptomatická) byla zjištěna jen 1,3% léčených pacientek (34). I přesto se však doporučuje u pacientek užívajících tento preparát provést kardiocardiografií před léčbou a poté jednou za 4-8 měsíců, nedoporučuje se kombinace s antracykliny, léčba se má přerušit, pokud klesne ejekční frakce levé komory pod 40%. Pokud je ejekční frakce před jeho podáním mezi 40-50%, není léčba doporučena, a jestliže byl už tento preparát podán, je nutná zvýšená opatrnost při léčbě s častějšími kontrolami u kardiologa (35).

#### Erlotinib

Erlotinib patří taktéž do skupiny tyrosin kinázových inhibitorů. O jeho potencionální kardiotoxicitě toho zatím není mnoho známo. Je jedna studie fáze III, která se zmiňuje o kardiiovaskulárních nežádoucích účincích erlotinibu. V této studii se srovnávala účinnost erlotinibu a gemzaru (rameno EG) a placebo s gemzarem (rameno PG) u lokálně pokročilého nebo metastazujícího adenokarcinomu pankreatu. V rameni EG bylo zaznamenáno 6 případů myokardiální ischemie nebo infarktu (incidence 2,3%), z toho jeden pacient zemřel na infarkt myokardu, v rameni PG se vyskytly 3 případy srdeční ischemie nebo infarktu (incidence 1,2%), jeden pacient zemřel na infarkt myokardu. Počet srdečních selhání (grade III) byl taktéž vyšší v rameni EG nežli v rameni PG (3,8% vs. 2%) a počet arytmií grade III (sinusová tachykardie, fibrilace síní, nespecifikované arytmie) se též vyskytoval častěji v rameni EG (2,3% vs. 0,8%) (36). Tyto poznatky jsou zatím popsány jen v jedné studii, navíc někteří pacienti v této studii dostávali vyšší dávku erlotinibu nežli je schváleno v kombinaci s gemzarem (150mg oproti 100mg), v monoterapii erlotinibem podobné případy popsány nebyly. V současné době je erlotinib v České republice indikován pro pacienty s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic ve druhé linii léčby a dále pro metastazující karcinom pankreatu v kombinaci s gemzarem (IV.stádium). Pacienti zmiňovaní v této studii měli však jak lokálně pokročilý (III.stádium), tak metastazující karcinom pankreatu (IV.stádium), tedy zde byli zařazeni pacienti ve III.stádiu, u nichž není v současné době tento preparát indikován. Lze tedy shrnout, že erlotinib se zdá bezpečný ohledně možného vzniku kardiotoxicity, pokud se dodrží indikace uvedené v SPC.

#### IV. Protilátky užívané u solidních nádorů kromě trastuzumabu

##### Cetuximab

Cetuximab je rekombinantní chimérická protilátka proti epidermálnímu růstovému faktoru (EGFR). Jeho podání jen vzácně způsobuje kardiiovaskulární nežádoucí účinky, raritní je výskyt anginy pectoris a infarktu myokardu (37). Jedna studie kombinující cisplatinu, cetuximab a radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým tumorem hlavy a krku však musela být zastavena

pro závažné nežádoucí účinky (nejen kardiovaskulární). Ve studii bylo celkem 22 pacientů, jeden z nich měl nefatální infarkt myokardu, u jednoho byla zaznamenána fibrilace síní a došlo též k jednomu případu náhlé smrti nejasné etiologie (38). Na kolik se na těchto nežádoucích účincích podílel právě cetuximab, není samozřejmě jasné. Obecně však lze říci, že tato protilátka je ohledně kardiovaskulární rizikovosti poměrně bezpečná.

### Bevacizumab

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka. Pokud se kombinuje s doxorubicinem, dochází k vyššímu výskytu kardiomyopatie nežli při samotném podávání doxorubicinu (39). Podobná data se ukázala též ve studii kombinující capecitabin s bevacizumabem u pacientek s nádorem prsu, i zde byl vyšší výskyt případů srdečního selhávání v rameni s protilátkou oproti rameni jen s capecitabinem (40). Možnou příčinou je zřejmě antiangiogenní působení tohoto preparátu, kdy dochází k redukci kapilárního řečiště, které může vést k poškození srdečního svalu s následným srdečním selháváním (41). Nelze opomenout vliv arteriální hypertenze indukované touto protilátkou na srdeční dysfunkci. Podobně jako u tyrosin kinázových inhibitorů i zde není známá specifická léčba, v léčbě srdečního selhávání se pak podávají ACE inhibitory a beta blokátory.

### V. Další cytostatika

Z dalších výše vyjmenovaných cytostatik je třeba zmínit kardiotoxicitu 5-fluorouracilu (5-FU). Při jeho podání dochází k nedostatku makroenergetických fosfátů v myocytech, není vyloučené ani nepřímé působení cytostatika na srdeční buňku vytvářením komplexu 5-FU+myocyty s následným imunitním poškozením myocytů a endotelií. Jejich následkem pak může dojít ke vzniku spasmů koronárních tepen, není vyloučen ani vznik infarktu myokardu. Riziko představuje kontinuální podání 5-FU a anamnéza ischemické choroby srdeční u pacienta. Léčba se neliší od akutních koronárních příhod jiné etiologie: kyslík, nitráty, nízkomolekulární hepariny (42). Často používaným cytostatikem je cyklofosfamid (CFA), jeho

kardiotoxická kumulativní dávka se uvádí mezi 120-270mg/kg hmotnosti člověka. Po jeho podání může dojít ke vzniku ischemie myokardu, hemoragické nekrózy srdečního svalu a fluidoperikardu (43). Léčba je opět nespecifická. Z ostatních léčiv užívaných v onkologii se prokázala kardiotoxicita u interleukinu-2 a 4 (klinickým projevem jsou arytmie, někdy plynoucí až do srdeční zástavy, ischemické změny s patologickým nálezem lymfocytárních a eozinofilních infiltrací a hemoragických nekróz), tyto komplikace se vyskytují v závislosti na dávce. Podobně je tomu i u interferonu- $\alpha$ . Pro bleomycin je charakteristická plicní toxicita, po jeho podání byly ale popsány i případy perikarditid. Cisplatinu může být příčinou širokého spektra arytmií (podobně jako metotrexát). Obzvláště kombinace cisplatinu s paklitaxelem může podnítit vznik komorové tachykardie. Kardiotoxicita je dále popisována u vincristinu (poruchy vagové srdeční inervace), vinblastinu a etoposidu (ischemické změny myokardu) (2).

Z výše uvedeného přehledu je zřejmé, jak mohou léky užívané v onkologii zhoršit srdeční funkci. Vzhledem k nutnosti podání cytostatik u pacientů s maligním onemocněním se nelze nevyhnout těmto nežádoucím účinkům, je ale vždy potřeba přistupovat k jednotlivému pacientovi individuálně, úzce spolupracovat s internistou-kardiologem a v případě objevení se těchto komplikací vhodně onkologickou léčbu upravit nebo i zastavit. Vlastní léčba srdečního poškození patří pak do rukou kardiologa. Je třeba si uvědomit, že kardiotoxicita způsobená cytostatiky může nejen ovlivnit kvalitu života nemocného, ale i podstatně zkrátit jeho dobu přežívání (více než vlastní maligní onemocnění). Stále totiž platí, že polovina nemocných s chronickým srdečním selháním umírá do osmi let od stanovení diagnózy. Polovina nemocných s chronickým srdečním selháním, kteří jsou trvale ve funkční skupině NYHA IV (tedy majících obtíže při jakékoliv tělesné činnosti, dušnost, palpitace nebo angina pectoris se objevují i v klidu), umírá do dvou let od chvíle, kdy tohoto stupně dosáhli (44).

**Podpořeno výzkumným záměrem MZ0MOU2005 „Funkční diagnostika zhoubných nádorů“.**

### Literatura

1. Elbl L. Srdce a hematologická a onkologická onemocnění. In: Aschermann Z. Kardiologie II, 1. vydání Praha, Galén; 2004. s. 1389-1396
2. Shan K, Lincoff M, Young J, Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Annals of internal medicine* 1996;1(6): 47-58.
3. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87:4275-9.
4. Doroshow JH. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res*. 1983; 43:460-72.
5. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res*. 1988; 48:4766-9.
6. Jackson JA, Reeves JP, Muntz KH, Kruk D, Prough RA, Willerson JT, et al. Evaluation of free radical effects and catecholamine alterations in adriamycin cardiotoxicity. *Am J Pathol*. 1984; 117:140-53.
7. Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science*. 1977; 197:165-7.
8. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*. 1987; 60:1213-8.
9. Lenaz L, Page JA. Cardiotoxicity of adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev*. 1976; 3:111-20.
10. Carrio I, Estroch M, Bayar M, et al. Assessment of anthracycline-induced myocardial damage by quantitative indium 111 myosin-specific monoclonal antipody studies, *Eur J Nucl Med* 1991, 97 ( Suppl 1): 244.
11. Adams M, Lipshultz S, Pathophysiology of anthracycline-and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(7):600-606
12. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CHTC: Cardiac Toxicity 4 to 20 Years After Completing Anthracycline Therapy. *JAMA*, 266, 1991, 1672-1677.
13. Elbl L, Hájek R, Vášová I, Penka M, Vorlíček J, Kardiologické komplikace protinádorové léčby antracykliny. *Scripta medica*. ISSN 1211-3395, 1997, vol. 70, no. sup. 4, s. 315-319.
14. Bielack S, Erttmann R, Winkler K, Landbeck G. Doxorubicin: effect of different schedules on toxicity and anti-tumor efficacy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25:873-82.
15. Treat J, Greenspan A, Forst D, Sanchez JA, Ferrans VJ, Potkul LA,

- et al. Antitumor activity of liposome-encapsulated doxorubicin in advanced breast cancer: phase II study. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82:1706-10.
16. Klener P. Omezilo zavádění tzv. cílené léčby význam protinádorové chemoterapie. *Onkologie* 2008; 1:33-39
  17. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, Wolff S, Bryan S, Cartwright K, et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7:560-71.
  18. Singal PK, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Thomas TP, Li T. Combination therapy with probucol prevents adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27:1055-63.
  19. Speyer JL, Green MD, Kramer E, Rey M, Sanger J, Ward C, et al. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 1988; 319:745-52.
  20. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:1063-72.
  21. Kolaric K, Bradamante V, Cervek J, Cieslinska A, Cisarz-Filipcak E, Denisov LE, et al. A phase-II trial of cardioprotection with Cardio-xane (ICRF-187) in patients with advanced breast cancer receiving 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide. *Oncology.* 1995; 52:251-5.
  22. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(5):332-344.
  23. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7820-7826.
  24. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):322-329
  25. Ewer et al. Cardiac safety guidelines for the adjuvant use of trastuzumab (Herceptin®) in HER2-positive early breast cancer. *St.Gallen 2007*
  26. Arnold J, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22:23-45. [Erratum in: *Can J Cardiol* 2006;22:271]
  27. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis [slides]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; December 14-17, 2006
  28. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat* 2006; DOI:10.1038/nm1446
  29. Ilescu C, Yusuf SW, Swafford J, et al. Impact of angiotensin converting enzyme inhibitors and carvediol on recovery of cardiac function in Imatinib associated cardiomyopathy. *J Card fail* 2005;11:54(suppl)
  30. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patient with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
  31. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011-2019.
  32. Bayer Pharmaceuticals. Nexavar ( sorafenib) Prescribing Information. 2006 <http://www.sorafenib.com>
  33. Mego M, Reckova M, Obertova J, et al. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2007;18(11):1906-1907.
  34. Perez EA, Byrne JA, Hammond IW, et al. Results of an analysis of cardiac function in 2812 patients treated with lapatinib. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings (24)*, 18S, Part I, p.583.
  35. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007;12:756-765.)
  36. Senderowicz AM, Johnson JR, Sridhara R, et al. Erlotinib/Gemcitabine for first line treatment of locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Oncology ( Williston Park)*. 2007 Dec; 21 (14): 1696-706, discussion 1706-9, 1712, 1715.
  37. Merck Serono. Erbitux ( cetuximab) Prescribing Information. 2008 <http://www.erbitux.cz>
  38. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: A pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *JCO*, Vol 24, No 7, 2006: 1072-1078.
  39. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther* 2006;28: 1779-1802.
  40. Saad A, Beto R, Abraham J, et al. Cardiovascular safety and toxicity profile of new molecularly targeted anticancer agents. *ASCO Educational Book*; 2008: 428-433).
  41. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patient with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005;23:7135-42.
  42. Labianka R, Beretta G, Rowinski E et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil. A study of 1083 patients. *Tumori* 1982;68:505-510.
  43. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986;5:1114-1118.
  44. Špinar J, Hradec J, Málek I et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2001;43(6):123-137.

Korespondenční adresa:  
A. Poprach,  
Masarykův onkologický ústav,  
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno,  
mailto: poprach@mou.cz

Došlo / Submitted: 29. 6. 2008  
Přijato / Accepted: 9. 9. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.  
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.  
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.