



Zvyšující se věk populace a nárůst kardiovaskulárních a onkologických onemocnění přinášejí spolu se zlepšením přežívání těchto pacientů nové výzvy pro kardiology a onkology. Jejich společným jmenovatelem je kardiotoxicita, která by potenciálně mohla snížit efektivitu terapie a kvalitu života těchto nemocných. Proto je nezbytné věnovat pozornost stratifikaci rizika nemocných a včasné detekci projevů kardiotoxicity.

# Kardiotoxicita protinádorové terapie a současné možnosti diagnostiky

prof. MUDr. RADEK PUDIL, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Kardiotoxicita protinádorové terapie a její včasná diagnostika se dostávají do popředí zájmu onkologů i kardiologů. Možnosti jejího předcházení a především včasná diagnostika mají esenciální význam pro zlepšené přežívání a zvýšení kvality života onkologických pacientů. Je to způsobeno několika faktory:

- stárnutí populace vede k tomu, že protinádorovou terapii podstupuje zvyšující se počet osob se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem nebo těch, kteří již mají v anamnéze onemocnění kardiovaskulárního systému;
- protinádorová terapie je sama schopna indukovat poškození myokardu, tato terapie je často podávána v kombinaci, čímž se zvyšuje počet potenciálně kardiotoxických patogenetických mechanismů;
- zlepšené přežití onkologicky léčených pacientů vede v pozdějším věku k častější manifestaci chronických postižení myokardu (pozdní kardiotoxicita).

Z výše uvedených důvodů se ukazuje, že včasná diagnostika projevů kardiotoxicity a identifikace pacientů se zvýšeným rizikem jejího vzniku představují nezbytná opatření.

## Patofyziologie a klinický obraz projevů kardiotoxicity

V současné době je klasické rozdělení mechanismů kardiotoxicity na typy I a II

nevyhovující. Důvodů je několik: nové poznatky o mechanismu působení jednotlivých protinádorových léčiv na kardiovaskulární systém; nová data o reverzibilitě poškození; nové protinádorové léky; spektrum kardiovaskulárních účinků na myokard je široké; a v neposlední řadě je to fakt, že se jednotlivé skupiny léků a postupů mezi sebou kombinují.<sup>1-4</sup>

Klinickou manifestaci jednotlivých typů protinádorových léčiv ukazuje tabulka č. 1.

## Antracykliny

Antracykliny (např. doxorubicin, epirubicin, daunorubicin) byly představitelem prvního typu kardiotoxicity (kardiotoxicita typu I). Jsou často základním lékem v terapii solidních nádorů a hematologických maligních onemocnění i v současnosti, často se používají v kombinaci. Podle současných poznatků je mechanismus kardiotoxického působení na myokard komplexní a zahrnuje narušení funkcí udržujících integritu myocytu:

- ovlivnění jaderné DNA, vedoucí k narušení proteosyntézy myocytu;
- zvýšení produkce ROS;
- ovlivnění topoizomerázy 2: blokáda topoizomerázy 2 $\beta$  myocytu vede k jeho smrti;
- ovlivnění CA<sup>2+</sup> metabolismu (porucha sarkoplazmatického retikula).

Pro hodnocení výskytu kardiotoxicity je důležitý vztah mezi dávkou a klinickou manifestací: při dosažení kumulativní dávky 200 mg/m<sup>2</sup> dochází velmi často k projevům poruchy diastolické funkce myokardu, dávka nad 400–600 mg/m<sup>2</sup> často indukuje systolickou dysfunkci. V kombinaci s ostatními léky se výskyt poškození



| Klinický obraz              | Protinádorová terapie   |
|-----------------------------|---|
| srdeční selhání             | antracykliny/antrachinolony, cyklofosamid, antimetabolity, antimikrotubulární látky, monoklonální protilátky, inhibitory tyrozinkináz a proteáz |
| postižení koronárních tepen | antimetabolity (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie  |
| postižení chlopní           | radioterapie  |
| arytmie                     | většina chemoterapeutik   |
| tromboemolismus             | antracykliny, taxany, cisplatina, VEGF inhibitory, tamoxifen  |
| periferní tepny / CMP       | nilotinib, ponatinib, TKIs, L-asparagináza, cisplatina, metotrexát, 5-FU a paclitaxel   |
| hypertenze                  | bevacizumab, cisplatina, sunitinib, sorafenib   |
| plicní hypertenze           | dasatinib, cyklofosamid, alkylující látky   |
| peri/myokarditis            | antracykliny, cyklofosamid, cytarabin a bleomycin, checkpoint inhibitory  |

▲ Tab. č. 1: Klinická manifestace kardiotoxicity protinádorové terapie

myokardu zvyšuje (např. v kombinaci s cyklofosfamidem).

Mezi faktory, které jsou asociované s vyšším rizikem rozvoje kardiotoxicity, patří: rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění; samotné kardiovaskulární onemocnění; iradiace; konkomitantní terapie trastuzumabem, cyklofosfamidem, paklitaxelem.

**Formy antracyklinové kardiotoxicity:**

- **akutní typ:** méně častý (1 % pacientů), objevuje se ihned během/po podání preparátu, je provázen snížením kontraktility myokardu, může se objevit tachykardie (supraventrikulární i komorová), srdeční selhání, méně často akutní koronární syndrom;
- **subakutní/chronický typ:** méně častý (do 2,5 % léčených pacientů), objevuje se měsíce až rok po ukončení terapie, dominuje poškození myokardu a perikardu manifestující se srdečním selháním či perikarditidou;
- **pozdní typ:** manifestuje se po více než 1 roce, projevuje se především srdečním selháním.

**HER2 cílená terapie**

Příkladem je velmi často používaný trastuzumab. Tento typ kardiotoxicity se

v minulosti označoval jako typ II a předpokládalo se, že je plně reverzibilní. Mechanismus kardiotoxického působení není plně objasněn, ale předpokládá se, že v důsledku působení těchto látek dochází k poruchám řady procesů, jejichž výsledkem je porucha funkce až zánik kardiomyocytu. Svoji roli zde hraje narušení osy neuregulin-1/ErbB2, vedoucí ke zvýšené vulnerabilitě myocytu na zevní faktory. Ve vztahu k velmi často používané kombinaci antracyklinů a trastuzumabu ukazují některé práce, že trastuzumab může modulovat kardiotoxické projevy antracyklinů.

Podkladem toxického působení na myokard je vznik srdečního selhání, angioedému či arytmií.

**Alkylační látky**

Patří mezi ně například cyklofosamid, ifosamid, melfalan. Předpokládá se, že patogenetickým mechanismem odpovědným za vznik kardiotoxických projevů je inhibice DNA transkripce (narušení proteosyntézy kardiomyocytu). Její výskyt stoupá s dosaženou dávkou, například po dosažení kumulativní dávky cyklofosfamidu 150 mg/kg se vyskytuje selhání levé komory u 7–28 % léčených pacientů.

**Taxany**

Taxany jsou inhibitory depolymerizace mikrotubulů, patří mezi ně např. paclitaxel a docetaxel. Tyto látky potencují rozvoj kardiotoxických projevů antracyklinů, velmi pravděpodobně dochází k interferenci s jejich metabolismem.

**VEGF inhibitory**

VEGF inhibitory jsou látky, které inhibují angiogenezi tumorů a ovlivňují VEGF signální cesty. Patří mezi ně monoklonální protilátky (bevacizumab) a také malé VEGF inhibitory tyrozinkináz (VEGF – TKi, např. sunitinib, pazopanib, axitinib a sorafenib). Často způsobují zvýšení afterloadu, který se projevuje vzestupem krevního tlaku (někdy až hypertenzní krizí), srdečním selháním, méně často mohou vést k ischemii myokardu. Výskyt nežádoucích kardiovaskulárních efektů se pohybuje mezi 10–14 %, častá je plná remise.

**Inhibitory proteáz**

Mezi inhibitory proteáz patří bortezomib a carfilzomib, které jsou využívány v terapii řady onkologických onemocnění. Mechanismus jejich negativního působení na myokard je přisuzován inhibici proteázového systému, který má esenciální roli v cílené degradaci mutovaných či poškozených proteinů, jež v kardiomyocytu vznikají v důsledku jeho trvalé fyziologické zátěže.

**Checkpoint inhibitory**

Checkpoint inhibitory představují průlom v terapii některých doposud obtížně léčitelných onemocnění (např. maligní melanom, nemalobuněčný plicní karcinom a další). Mechanismem jejich účinku je ovlivnění regulačních receptorů T-lymfocytů (PD-1, PD-1L, CTLA4),



| Látka         | Molekulární cíl | Indikace   | Kardiotoxicita                                    |
|---------------|-----------------|--|---|
| ipilimumab    | CTLA-4          | metastazující myelom, metastazující Ca ledvin  | perikarditida (1 %)<br>fatální myokarditida (2 %) |
| nivolumab     | PD-1            | metastazující melanom, nemalobuněčný Ca plic, metastazující Ca ledvin                        | myokarditida (1 %)<br>fatální komorové arytmie    |
| pembrolizumab | PD-1            | metastazující melanom, nemalobuněčný Ca plic, rekurentní nebo metastazující Ca hlavy a hrdla | srdeční selhání (4 %)                             |
| atezolizumab  | PD-L1           | metastazující nemalobuněčný Ca plic a ureterální Ca  | infarkt myokardu                                  |
| avelumab      | PD-L1           | metastazující Ca z Merkelových buněk   | myokarditida                                      |
| darvumab      | PD-L1           | neresequilibrální stadia, nemalobuněčný Ca plic  | myokarditida                                      |

▲ Tab. č. 2: Přehled klinicky používaných checkpoint inhibitorů, jejich hlavní indikace a dominantní manifestace kardiotoxicity (Upraveno podle: Lyon A et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: e447–58)

| Současné onemocnění myokardu   | Demografické a ostatní faktory   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• srdeční selhání (HF<sub>rEF</sub>, HF<sub>pEF</sub>)</li> <li>• asymptomatická dysfunkce LK (LVEF &lt;50 %, NP)</li> <li>• ICHS</li> <li>• chlopenní vada</li> <li>• arteriální hypertenze s hypertrofií LK</li> <li>• kardiomyopatie (hypertrofická, dilatační, restriktivní)</li> <li>• sarkoidóza srdce</li> <li>• významné arytmie (FIS, VT)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• věk (pod 18 let a nad 50 let pro trastuzumab, nad 65 let pro antracykliny)</li> <li>• pozitivní rodinná anamnéza</li> <li>• arteriální hypertenze</li> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• hypercholesterolemie</li> </ul> |
| Předchozí onkoterapie  | Ostatní rizikové faktory   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• předchozí terapie antracykliny</li> <li>• iradiace</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kouření</li> <li>• alkohol</li> <li>• obezita</li> <li>• sedavý způsob života</li> </ul>  |

▲ Tab. č. 3: Rizikové faktory pro vznik kardiotoxicity (Upraveno podle: *European Heart Journal* (2016) 37, 2768–2801, *Cor et Vasa* 59 (2017) e181–e195)

kteří se účastní imunitní reakce proti nádorové buňce. Hlavními představiteli této skupiny protinádorových léčiv jsou ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab a pembrolizumab (PD-1), atezolizumab, durvalumab a avelumab (PD-L1). Přehled klinicky používaných checkpoint inhibitorů, jejich hlavní indikace a myokardiální toxicitu ukazuje tabulka č. 2.

Vzhledem ke své vysoké efektivitě v terapii se dostaly velmi rychle do použití v klinické praxi. Mají poměrně široké spektrum nežádoucích účinků, mezi něž patří kožní toxicita, gastrointestinální a jaterní toxicita, riziko vzniku endokrinopatií, plicní a myokardiální toxicita.<sup>5-7</sup> Ačkoliv je výskyt kardiotoxicity relativně malý až střední, její projevy bývají velmi závažné.

Mezi velmi závažné projevy kardiotoxicity checkpoint inhibitorů patří:

- myokarditida, která se projevuje srdečním selháním (někdy fatálním) a komorovými arytmiemi (i život ohrožujícími), tento typ postižení má velmi vysokou mortalitu;
- perikarditida (malý výpotek až tamponáda srdeční);
- poruchy vedení vzruchů (atrioventrikulární blokády);
- postižení koronárních tepen, které se může projevit rupturou aterosklerotických plátů, akutním koronárním syndromem či vaskulitidou koronárních cév;
- vznik nezánětlivé poruchy funkce myokardu (srdeční selhání, tako-tsubo kardiomyopatie).

## Radioterapie

Iradiace představuje v současnosti významnou součást protinádorové terapie. Poškození myokardu, ke kterému může dojít při radioterapii, se označuje jako tzv. cancer radiation-induced cardiotoxicity (CRIC). Jeho mechanismem je mikro- nebo makrovaskulární poškození, poškození endotelu, chlopní, dále je iradiace provázána rozvojem poškození koronárních tepen, dochází k fibróze myokardu a chlopní, poškozen je i perikard. Některé projevy jsou časné (exsudativní perikarditida), jindy se manifestuje až s odstupem řady let. V klinickém obraze se projevuje vznikem srdečního selhání, perikarditidy, později restriktivním poškozením perikardu, vznikem chlopenních vad (v důsledku fibrotických změn chlopenního aparátu).



## Diagnostika kardiotoxicity

Základní efektivní management péče o pacienta léčeného potenciálně kardiotoxickou terapií spočívá v několika zásadních krocích:

- před zahájením terapie identifikace pacientů, kteří jsou ve zvýšeném riziku, volba konkrétní terapie pacienta zohledňuje toto riziko (tzv. iniciační stratifikace rizika kardiotoxicity);
- surveillance kardiotoxicity s ohledem na iniciační rizikovou stratifikaci s cílem identifikovat iniciační stadia projevů kardiotoxicity a zahájit adekvátní opatření (terapie projevů kardiotoxicity, přerušeni nebo úprava onkologické terapie).

Iniciační stratifikaci rizika pacientů ukazuje tabulka č. 3.

Na základě iniciační stratifikace je možné pacienty rozdělit na pacienty s nízkým středním či zvýšeným rizikem kardiotoxicity. Tomuto je následně přizpůsobena protinádorová terapie a zvolena frekvence vyšetření se zaměřením na včasné odhale- ní iniciačních projevů kardiotoxicity.

## Diagnostické modality diagnostiky kardiotoxicity

Spektrum metod k diagnostice kardiotoxicity je široké, zahrnuje:

- **klinický obraz** – kardiotoxicita je diagnostikována zpravidla příliš pozdě;
- **elektrokardiografické změny** – jeden ze základních parametrů, které jsou hodnoceny před zahájením, ale také v průběhu terapie, reflektují ischemické změny, arytmie, velmi často jsou ale nespecifické a nekonkluzivní;
- **echokardiografická vyšetření** – poskytují informace o morfologických a funkčních změnách myokardu, chlopní a perikardu, jsou široce dostupná;
- **stanovení kardiomarkeru** – široce dostupná, mají potenciál využití při

iniciační stratifikaci rizika i diagnostice velmi časných, často subklinických změn;

- **ostatní metody** (radionuklidové metody, magnetická rezonance, zátěžové vyšetření, bioptické vyšetření myokardu a další) – mají význam ve specifických situacích.

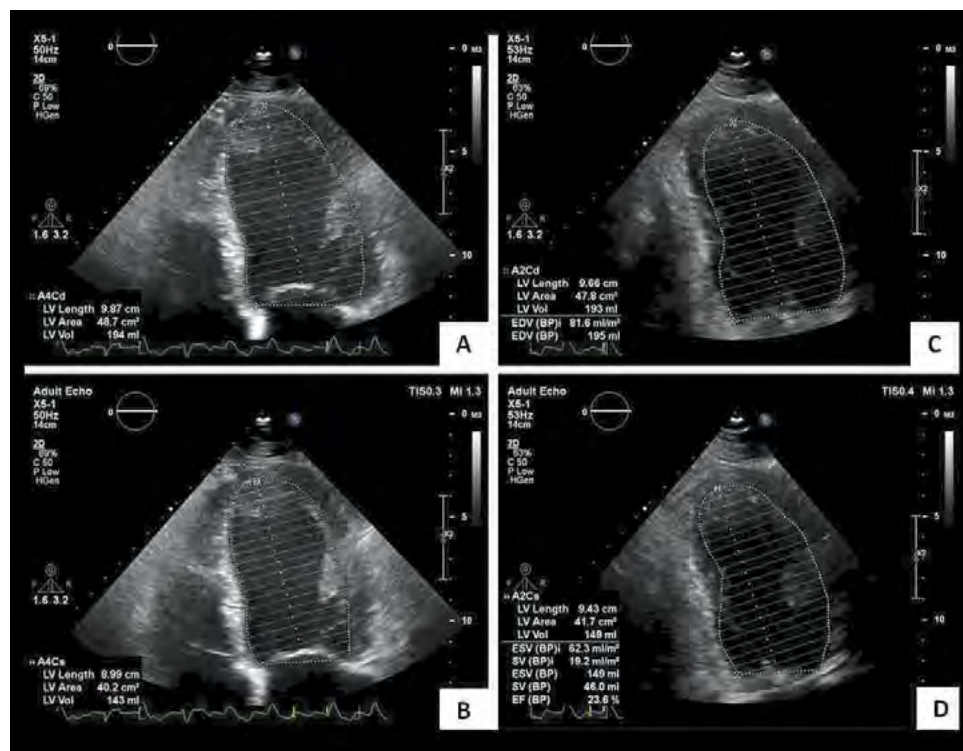
## Echokardiografie

Echokardiografické vyšetření je základním vyšetřením u rizikových nemocných před zahájením léčby v rámci iniciační stratifikace rizika. V průběhu terapie je základním prvkem surveillance u nemocných podstupujících potenciálně kardiotoxickou terapii. Frekvence vyšetření je závislá za rizikovosti terapie a také na riziku pacienta.

Z parametrů, které se hodnotí v průběhu terapie, to jsou především morfologické parametry (velikost srdečních oddílů),

ukazatelé funkce myokardu levé a pravé komory, vyšetření perikardu, přítomnost plicní hypertenze.

Jedním z nejčastějších projevů kardiotoxicity je porucha funkce myokardu levé komory, která se projevuje poklesem systolické a diastolické funkce myokardu. **Porucha systolické funkce myokardu** se označuje jako *cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD)* a je definována jako pokles ejekční frakce alespoň o 10 % od dolní hranice normy (normální hranice normy je podle doporučení Evropské kardiologické společnosti 50 %). Pro potvrzení rozvoje systolické dysfunkce myokardu je nutná konfirmace, tj. opakovat vyšetření v odstupu 2 až 3 týdnů. Stanovení ejekční frakce je standardizované a musí být provedeno metodou podle Simpsona se stanovením ve dvou na sebe kolmých rovinách. Alternativně lze využít trojrozměrné echokardiografie. Stanovení ejekční frakce levé komory podle Simpsona ukazují obrázky č. 1.



▲ Obr. č. 1: Stanovení ejekční frakce biplanární metodou podle Simpsona. Levý sloupec ukazuje ohraničení dutiny levé komory v diastole (A) a systole (B) z apikální čtyřdutinové projekce, pravý sloupec ukazuje ohraničení dutiny levé komory v diastole (C) a systole (D) z apikální dvojduťinové projekce. Jde o pacienta se selháním levé komory srdeční po terapii antracykliny.



Obrázek č. 2 ukazuje stanovení morfolo-  
gických a funkčních parametrů s využi-  
tím trojrozměrné echokardiografie.

Mezi potenciálně slibné metody pat-  
ří tkáňově dopplerovské modality. Je to  
pulzní tkáňově dopplerovská echokardio-  
grafie (analýza pohybu prstence mitrální  
chlopně) a vyšetření globálního longitu-  
dinálního strainu (GLS), které dokážou  
odhalit i iniciální subklinická poškození  
myokardu.

Echokardiografie má nezastupitelné mís-  
to při hodnocení regionálních poruch  
kinetiky, kdy je schopna detekovat poru-  
chy kontraktility jednotlivých segmentů  
myokardu a zjistit jejich rozsah.

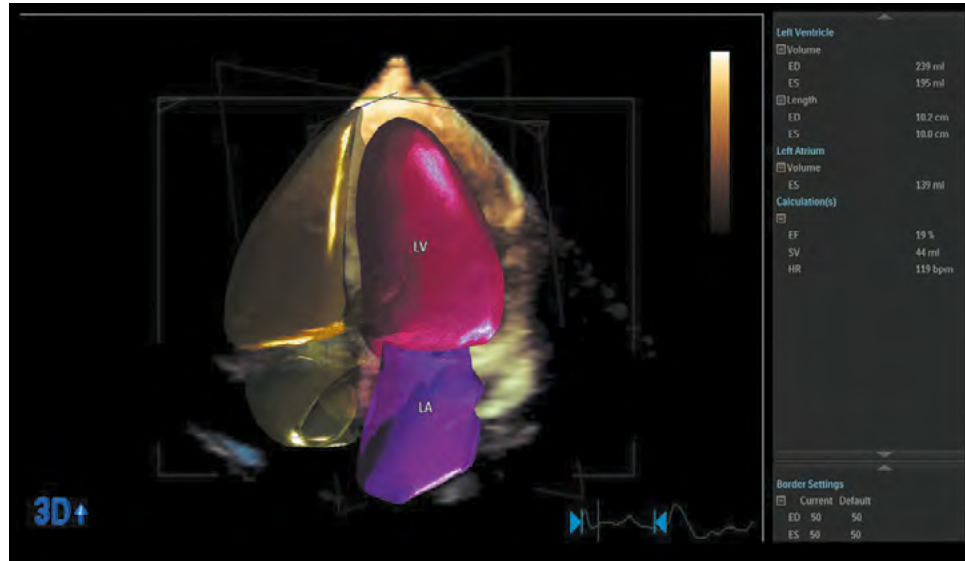
Při terapii nemocných léky potenciálně  
zvyšujícími tlak v plicním řečišti pomůže  
echokardiografie detekovat vznik plicní  
hypertenze a poruchu funkce pravostran-  
ných oddílů.

Podobně je echokardiografie nezastu-  
pitelná při diagnostice akutních forem  
perikarditidy či chronických postiženích  
perikardu, která vedou k restriktivním  
patologiím.

### **Kardiomarkery v diagnostice kardiotoxicity**

Kardiomarkery představují velmi vý-  
znamný prvek v diagnostice kardio-  
toxicity. Jejich základní výhodou je ob-  
jektivnost, reproducibilita, potenciál  
reflektovat poškození myokardu kvanti-  
tativně, jejich stanovení je v porovnání  
s ostatními metodami (echokardiografie,  
MR) levnější, výhodou je široká dostup-  
nost a dostatek dat.

Stanovení kardiomarkeru je velmi pří-  
nosné v iniciální rizikové stratifikaci ne-  
mocných, kde zvýšená hladina kardio-  
markeru identifikuje nemocné s vyšším  
rizikem rozvoje kardiotoxicity. Dále  
v průběhu terapie, kde nárůst hladiny



▲ Obr. č. 2: Trojrozměrná rekonstrukce levostranných srdečních oddílů s využitím softwaru **Heart Model**. Pacient se srdečním selháním navozeným antracyklinovou terapií.

kardiomarkeru může odhalit iniciální  
fáze rozvoje kardiotoxicity.

Zde existuje nejvíce důkazů o srdečních  
troponinech a natriuretických peptidech.

### **Srdeční troponiny a natriuretické peptidy v diagnostice kardiotoxicity**

Historie stanovení troponinů v diagnos-  
tice kardiotoxicity trvá více než 20 let.  
Mezi vůbec první fundamentální práce  
na toto téma patří studie Daniely Car-  
dinale, která v souboru 204 pacientů  
lčených vysokými dávkami antracykli-  
nů prokázala asociaci zvýšené hladiny  
troponinu I a snížené hodnoty ejekční  
frakce levé komory hodnocené echokar-  
diograficky.<sup>8</sup>

Ve své další studii, do níž bylo zařazeno  
703 pacientů lčených vysokodávkovou  
chemoterapií, prokázala význam stano-  
vení troponinu před zahájením terapie  
a v průběhu terapie. U pacientů s ini-  
ciálním a trvajícím vzestupem troponinu  
byl pokles ejekční frakce nejvyšší, naopak  
u pacientů s trvale nízkou hodnotou tro-  
poninu nebyl zjištěn signifikantní pokles  
ejekční frakce levé komory.<sup>9</sup>

Tato výzkumná skupina později prokáza-  
la, že zvýšená hodnota troponinu v prů-  
běhu léčby může být využita k zahájení  
terapie ACE inhibitory s cílem odvrátit  
progresi srdečního selhání.<sup>10</sup>

Později tato skupina prokázala také schop-  
nost troponinů detekovat kardiotoxicitu  
u 251 nemocných lčených ostatními  
protinádorovými léky (herceptinem), kte-  
ré byly považovány za bezpečnější.<sup>11</sup>

S nástupem vysoce senzitivních me-  
tod stanovení troponinů došlo k nárůs-  
tu publikací využívajících stanovení hs  
technik k odhalení časných forem kar-  
diotoxicity. Např. Katsurada et al. u žen  
s Ca mammy lčených trastuzumabem  
prokázali významnou asociaci vzestupu  
hladiny hsTnT u těch nemocných, kde do-  
šlo k významnému poklesu ejekční frak-  
ce ( $11,0 \pm 7,8$  pg/ml vs.  $4,0 \pm 1,4$  pg/ml,  
 $p < 0,01$ ).<sup>12</sup> Podobně Kitayama H. et al. po-  
tvrдили asociaci zvýšení hladiny troponinu  
T stanoveného vysoce senzitivní metodou  
v rozsáhlejší skupině žen s Ca mammy lé-  
čených trastuzumabem.<sup>13</sup>

Natriuretické peptidy (BNP, NT-proBNP)  
jsou základními markery poškození  
funkce myokardu. Těto vlastnosti se také  
využívá při diagnostice časných forem



kardiotoxicity, které jsou spojeny s poklesem funkce myokardu. Mezi základní práce patří studie Romana et al., kteří ve skupině pacientů léčených nízkými dávkami antracyklinů prokázali prognostický význam změny hladiny NT-proBNP před zahájením a v průběhu terapie.<sup>14</sup>

Podobně Skovgaard et al. ve studii provedené v souboru 333 pacientů léčených potenciálně kardiotoxickou terapií prokázali, že zvýšení natriuretických peptidů predikuje pozdější výskyt srdečního selhání a mortalitu.<sup>15</sup> Později byla publikována řada dalších prací prokazujících potenciál stanovení natriuretických peptidů v časně diagnostice kardiotoxicity.

### Nové kardiomarkery

S cílem zvýšit senzitivitu a specifitu detekce časných forem kardiotoxicity byly testovány některé další markery samostatně nebo v kombinaci v rámci tzv. multimarkerového přístupu.

Jedním z nejperspektivnějších markerů je myeloperoxidáza (MPO). V několika

dosud publikovaných studiích se v predikci rozvoje poruchy funkce levé komory stanovení MPO vyrovnalo stanovení srdečních troponinů a v případě využití multimarkerového přístupu zvýšilo senzitivitu a specifitu predikce.<sup>16</sup>

Mezi další markery, které byly testovány v diagnostice kardiotoxicity, patří mastné kyseliny vázící protein (hFABP).<sup>17-19</sup>

Stanovení microRNA vzbudilo velký ohlas a naděje, ale ukázalo se, že výsledky jejich stanovení nejsou konzistentní a lepší v porovnání se stanovením srdečních troponinů či natriuretických peptidů.<sup>20</sup>

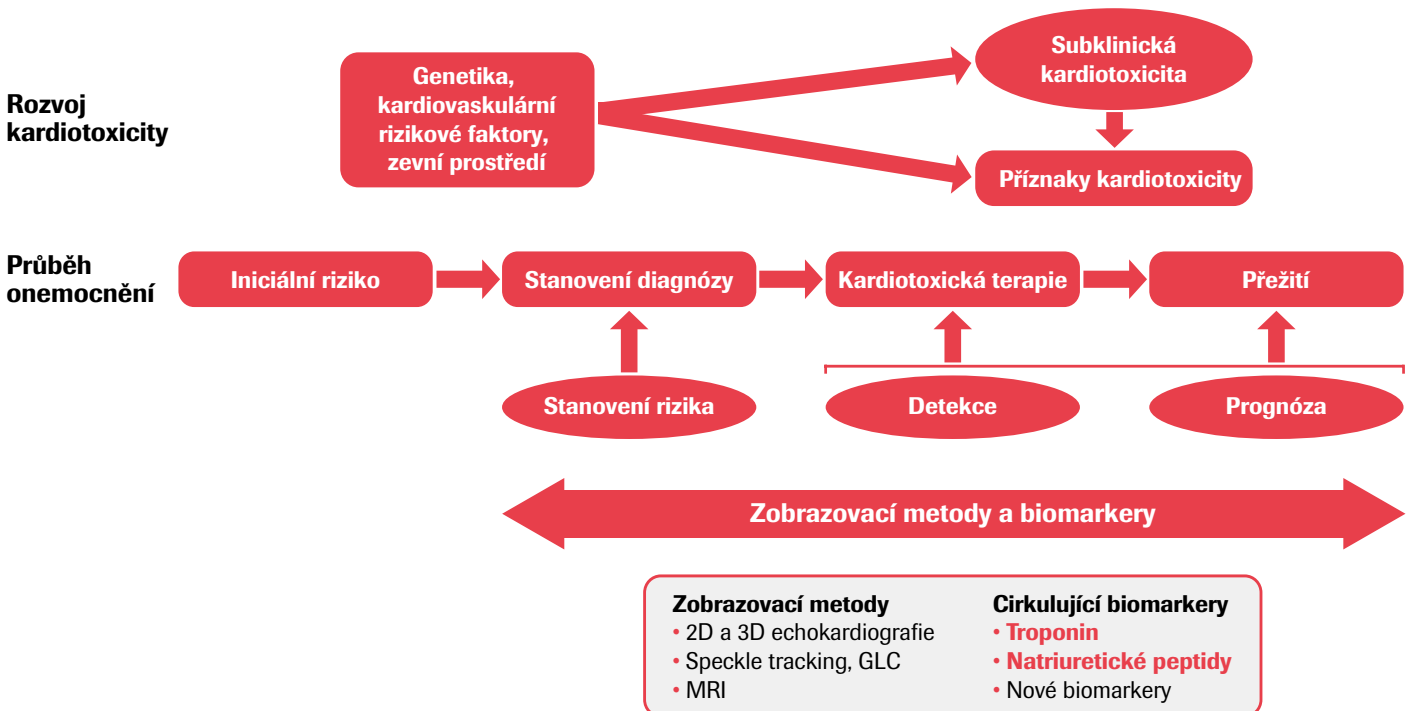
### Multimodalitní přístup

Podstatou využití multimodalitního přístupu je spojení využití výhod zobrazovacích metod (echokardiografie) a stanovení kardiomarkerů v diagnostice časných forem kardiotoxicity tak, aby bylo možné zvýšit senzitivitu a především specifitu diagnostického procesu. Pro tento cíl nabízí echokardiografie parametry, které určují systolickou i diastolickou funkci

levé komory s využitím základních i pokročilých metod (2D i 3D echokardiografie, tkáňově dopplerovské metody). Vyšetření kardiomarkerů, které reflektují strukturální změny myokardu (srdeční troponiny) a funkční změny myokardu (natriuretické peptidy), bylo předmětem některých studiích. Např. Sawaya et al. prokázali zvýšení úspěšnosti detekce velmi časných forem kardiotoxicity při užití kombinace globálního longitudinálního strainu (GLS) a hladiny troponinů.<sup>21</sup>

### Závěr

Včasná detekce rizika kardiotoxicity protinádorové terapie je velmi důležitá s ohledem na zlepšení kvality života a snížení celkové mortality onkologických pacientů. V diagnostice mají klíčovou roli zobrazovací metody (především echokardiografie) a stanovení kardiálních markerů. Mezi metody, které mají velký potenciál, patří multimarkerový a multimodalitní přístup. Při managementu nemocných s kardiovaskulárním rizikem a nemocných podstupujících potenciálně kardiotoxickou terapii je



▲ Obr. č. 3: **Zobrazovací metody a biomarkery** (Upraveno podle Yu AF, Ky B. Heart 2016; 102: 425–430)



nezbytná iničiální stratifikace rizika těchto nemocných.

Roli kardiomarkerů a zobrazovacích metod ve stratifikaci rizika, diagnostice a terapii kardiotoxicity ukazuje obrázek č. 3.<sup>22</sup>

Péče o onkologicky nemocné vyžaduje integrální přístup, který vychází z velmi úzké spolupráce onkologa a kardiologa. V současnosti se na půdě Evropské kardiologické společnosti začíná hovořit o novém oboru – kardo-onkologii,

ve kterém je třeba provést edukaci všech zúčastněných a vytvořit funkční a efektivní síť vzdělaných kardiologů a onkologů. Tyto snahy podporuje Evropská kardiologická společnost i Česká kardiologická společnost.



## prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

FN Hradec Králové, I. interní kardoangiologická klinika, Sokolská 581, Hradec Králové – Nový Hradec Králové  
Kontakt: radek.pudil@fnhk.cz

Pracuje jako zástupce přednosta 1. interní kardoangiologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Věnuje se problematice neinvazivní kardiologie, kardiomarkerů a srdečního selhání. Kardiotoxicita je jedním z témat jeho výzkumné činnosti. Ve volném čase se věnuje sportovnímu potápění.

## LITERATURA:

1. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011; 107(9): 1375-1380.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
3. Skalická H, Pudil R, Gregor P. Summary of the 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Cor et Vasa* 2017; 59:e181-e195.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016; 37(27): 2129-2200.
5. Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Current cardiology reports.* 2017; 19(3): 21.
6. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018; 19(9): e447-e458.
7. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchok BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralnik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA, Jr., Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1749-1755.
8. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(2): 517-522.
9. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002;13(5):710-715.
10. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006; 114(23): 2474-81.
11. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nole F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010; 28(25): 3910-3916.
12. Katsurada K et al. High-sensitivity troponin T as a marker to predict cardiotoxicity in breast cancer patients with adjuvant trastuzumab therapy *Springerplus.* 2014; 3: 620. doi: 10.1186/2193-1801-3-620.
13. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J et al. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2017; 24(6): 774-782. doi: 10.1007/s12282-017-0778-8.
14. Romano S, Fratini S, Ricevuto E et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2011; 105(11): 1663-8. doi: 10.1038/bjc.2011.439.
15. Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One* 2014; 9(5): e96736.
16. Ky B et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(8): 809-816.
17. Turan T, Agac MT, Aykan AC. Et al. Usefulness of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein and Myocardial Performance Index for Early Detection of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity. *Angiology.* 2017; 68(1): 52-58.
18. Horacek JM, Pudil R et al. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed. Pap* 2014; 158(4): 511-7.
19. Ozturk G et al. Evaluation of Cardiac Markers in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Lab Anal.* 2015; 29(4): 259-62.
20. Frères P et al. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 102. doi: 10.1186/s12885-018-4015-4.
21. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(5): 596-603. Epub 2012 Jun 28.
22. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart.* 2016; 102(6): 425-30. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307894.