

Kardiotoxicita – základní pojmy a mechanismy

R. Pudil

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Kardiotoxicita představuje velmi vážný nežádoucí efekt terapie nádorových onemocnění. Manifestuje se širokým spektrem klinických příznaků: srdečním selháním, postižením koronárních tepen, postižením chlopní, arytmií, změnami QT, arteriální hypertenzí, tromboembolizmem, onemocněním periferních tepen, cévními mozkovými příhodami, plicní hypertenzí a postižením peri/myokardu. Přehled podává základní informace o mechanismech kardiotoxicity a možnosti jejich detekce (EKG, echokardiografie, magnetická rezonance a biomarkery).

Klíčová slova

kardiotoxicita – dysfunkce myokardu – arytmie – elektrokardiogram – echokardiografie – kardiomarkery

Cardiotoxicity – basic terms and mechanisms

Abstract

Cardiotoxicity represents a very serious adverse effect of anti-tumour therapy. Cardiotoxicity includes a broad spectrum of symptoms: myocardial dysfunction and heart failure, coronary artery disease, valvular disease, arrhythmias (especially those induced by QT-prolonging drugs), arterial hypertension, thromboembolic disease, peripheral vascular disease and stroke, pulmonary hypertension and pericardial complications. The paper discusses the basic terms, mechanisms and diagnostic procedures for the detection of cardiotoxicity (ECG, echocardiography, CMR, biomarkers).

Keywords

cardiotoxicity – heart failure – arrhythmias – electrocardiogram – echocardiography – cardiac markers

Úvod

Pojem kardiotoxicita zahrnuje široké spektrum nežádoucích účinků protinádorové terapie na kardiovaskulární systém (KVS). Mezi hlavní projevy kardiotoxicity protinádorové léčby patří: srdeční selhání (SS), postižení koronárních tepen, postižení chlopní, arytmie, změny QT, arteriální hypertenze, tromboembolizmus, onemocnění periferních tepen, cévní mozkové příhody (CMP), plicní hypertenze a postižení peri/myokardu [1]. Přehled klinické manifestace kardiotoxicity a látek, které ji vyvolávají, podává tab. 1.

Význam kardiotoxicity narůstá v důsledku řady faktorů:

- protinádorová terapie má potenciál poškodit KVS,
- roste počet pacientů, kteří jsou léčeni pro onkologická onemocnění,
- narůstá počet nemocných, kteří mají určitý rizikový profil pro vznik KV onemocnění a absolvuji protinádorovou terapii (hypertonicí, diabetici, starší nemocní, pacienti s dalším onemocněním KVS),

- delší přežití léčených nemocných umožňuje manifestaci pozdních projevů kardiotoxicity.

Typy a mechanismy kardiotoxicity

V minulosti se používala klasifikace vycházející ze dvou typů kardiotoxicity podle typu látky, rozsahu strukturálních změn myocyty, které vedly k rozvoji SS, a reverzibility těchto účinků [2].

Podle této klasifikace byl vytvořen koncept dvou typů kardiotoxicity:

- Typ I – zpravidla ireverzibilní, který vznikl v důsledku těžkých strukturálních změn myocytů, tíže postižení byla závislá na dávce, modelovými léčivy byly antracykliny.
- Typ II – zpravidla reverzibilní, nebyl provázen významnými strukturálními změnami, velikost dávky neměla velký význam, modelovým léčivem byl trastuzumab.

S postupem doby se ukázalo, že tato klasifikace neodpovídá klinické praxi: pacienti byli velmi často léčeni léky obou skupin, dále

terapie samotným trastuzumabem vedla v některých případech k ireverzibilnímu poškození myokardu, který byl provázen vzestupem hladiny troponinů a ultrastrukturálními změnami myocytů. V neposlední řadě se významně rozšířilo spektrum protinádorových léčiv, které mohou negativně působit na ostatní části KVS a u nichž doposud není zcela objasněn mechanismus jejich kardiotoxického působení. Proto je vhodné pochopit biologický mechanismus působení protinádorové léčby, jejich klinickou manifestaci, zachytit iniciální projevy kardiotoxicity a zabránit jejich progresi.

Mechanismy vzniku kardiotoxických projevů protinádorových léčiv Antracykliny

Antracykliny (např. doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin) patří doposud mezi vysoce účinné protinádorové léky v terapii řady solidních i hematologických tumorů.

Tab. 1. Klinické projevy kardiotoxicity různých druhů protinádorové terapie. Upraveno dle [1].

Klinický projev	Protinádorová léčba
srdeční selhání	antracykliny/antrachinolony, cyklofosfamid, antimetabolity, antimikrotubulární látky, monoklonální protilátky, inhibitory tyrozinkináz a proteáz
postžení koronárních tepen	antimetabolity (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie
postžení chlopní	radioterapie
arytmie	většina chemoterapeutik
tromboembolizmus	antracykliny, taxany, cisplatina, inhibitory VEGF, tamoxifen
periferní tepny/CMP	nilotinib, ponatinib, TKIs, L-asparagináza, cisplatina, metotrexát, 5-FU a paklitaxel
hypertenze	bevacizumab, cisplatina, sunitinib, sorafenib
plicní hypertenze	dasatinib, cyklofosfamid, alkylující látky
myo/perikarditida	antracykliny, cyklofosfamid, cytarabin a bleomycin

CMP – cévní mozková příhoda, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

Jejich podání vede k ovlivnění jaderné DNA (interkalaci), produkci kyslíkových radikálů a inhibici topoizomerázy II. Vazba antracyklinů na DNA myocyty a ovlivnění topoizomerázy II beta je pravděpodobně hlavním stimulem, který vede k poruše funkce a zániku kardiomyocytu [2–4]. Dřívější studie prokázaly závislost na dosažení kumulativní dávky (200 mg/m² pro vznik poruchy diastolické funkce, 400–600 mg/m² pro vznik systolické dysfunkce). Mezi nejvýznamnější faktory, které usnadňují vznik kardiotoxických projevů, patří: předcházející/současná terapie ostatními protinádorovými léčivy (cyklofosfamid, paklitaxel a trastuzumab) a iradiace mediastina. Projevy akutní toxicity jsou relativně vzácné (< 1 % léčených), čtenější jsou projevy subakutní (1,6–2,1 %) a chronické pozdní toxicity (1,6–5 %), které jsou zpravidla již ireverzibilní.

Alkylační látky

Alkylační látky (cyklofosfamid, ifosfamid, melifalan) inhibují transkripci DNA, a tím vedou k poruše syntézy řady proteinů. Projevy kardiotoxicity mohou být relativně časté (např. po terapii cyklofosfamidem dochází k rozvoji dysfunkce levé komory u 7–28 % léčených pacientů). Předpokládá se, že vznik selhání je dependentní na dávce cyklofosfamidem (≥ 150 mg/kg a 1,5 g/m²/24 hod) a vyskytuje se krátce po jejich podání [5–7]. Porucha funkce levé komory byla častěji pozorována po dosažení dávky 12,5 g/m² ifosfamidem. Tyto látky se mohou podílet na rozvoji plicní hy-

pertenze (především cyklofosfamid) a vzniku myo/perikarditidy.

Antimikrotubulární (anticytoskeletální) látky

Mezi tyto látky patří taxany (paklitaxel, docetaxel), které se váží na struktury mikrotubulů, a zastavují tak dělení buněk. Taxany také zasahují do metabolismu antracyklinů, a mohou tak potencovat riziko vzniku rozvoje SS [8,9]. Určitou prevencí rozvoje kardiotoxicity může být zpomalení podávání infuze a především dostatečný interval od podání antracyklinů.

Kardiotoxicita látek ovlivňujících HER2 receptory

Cílená terapie HER2 receptoru (receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor) monoklonálními protilátkami (např. trastuzumab, rituximab, bevacizumab) znamenala významný pokrok v terapii řady onkologických onemocnění, především nádorů prsu. Mezi látky, které ovlivňují HER2 receptory, patří některé malé molekuly inhibitorů tyrozinkináz, např. lapatinib, který současně ovlivňuje receptory pro epidermální růstový faktor [10].

Předpokládá se, že hlavním mechanismem rozvoje kardiotoxicity je vazba molekuly léku (např. trastuzumabu) na HER2 receptor myocytů. Podle dosavadních znalostí má HER2 receptor protektivní roli – ovlivňuje adaptaci kardiomyocytů na stres. Blokáda receptoru trastuzumabem vede k oslabení adaptabi-

lity myocytu na stres, poruchu jeho funkce, která může vést až k jeho zániku. Projevem kardiotoxicity je pak klinicky asymptomatický nebo symptomatický pokles ejekční frakce levé komory [11]. Tyto poruchy mohou být reverzibilní (po přerušení terapie). Výskyt projevů kardiotoxicity při terapii těmito látkami se pohybuje od 1,7 do 20,1 %. Zvyšuje se v případech současného použití antracyklinů nebo některých dalších látek (lapatinib a podobně).

Inhibitory VEGF

Mezi inhibitory VEGF (vaskulárního endoteliálního růstového faktoru) patří monoklonální protilátky a malé molekuly inhibitorů tyrozinkináz (např. sunitinib, sorafenib). Tyto látky inhibují VEGF mediovanou angiogenezi, přičemž malé molekuly inhibitorů tyrozinkináz jsou nescifickými inhibitory a jejich nežádoucí působení je vysvětlováno blokadou řady dalších kináz, které vedou k manifestaci kardiotoxicity (symptomatická a asymptomatická dysfunkce myokardu, ischemie myokardu, hypertenze a další). Např. sunitinib může vést k poklesu funkce levé komory až v 10 %, který po ukončení léčby často odezní [12,13]. Spektrum příznaků projevu kardiotoxicity u monoklonálních protilátek zahrnuje také možnost vzniku arytmií (cetuximab, rituximab), hypotenze (rituximab, alemtuzumab) či hypertenze (bevacizumab).

Radioterapie

Poškození myokardu a ostatních částí KVS se zpravidla manifestuje až s delší latencí po ukončení léčby (řada měsíců, zpravidla však let). Radioterapie vede k makro- i mikrovaskulárnímu poškození, dysfunkci endotelu, poškození chlopní, akceleraci aterosklerotických a fibrotických změn a k poškození perikardu. Vzácně se snížení ejekční frakce a SS může objevit časně v důsledku akutní myokarditidy, avšak častěji dochází k pozvolné fibrotizaci myokardu a perikardu, které ústí v chronické SS (CHSS) nebo do klinického obrazu restriktivní kardiomyopatie. Tyto změny jsou častější při současné terapii antracykliny. Iradiace mediastina je spojena s nárůstem výskytu ischemického choroby srdeční (IČS) a akutních koronárních syndromů.

Typy kardiotoxicity podle manifestace v čase

Podle manifestace projevů kardiotoxicity v čase lze rozdělit projevy kardiotoxicity na:

- akutní typ – postihuje méně než 1 % pacientů a objeví se během/po podání preparátu (projevem je SS, arytmie, myo/perikarditida, akutní koronární syndrom),
- subakutní/chronický typ – postihuje do 2,5 % léčených a projevuje se měsíce až rok, mezi symptomy dominuje poškození myokardu (symptomatická či asymptomatická dysfunkce myokardu), postižení perikardu,
- pozdní typ – postihuje až 5 % léčených, manifestuje se za delší dobu od ukončení terapie, nejčastější manifestací je CHSS, fibróza perikardu a další.

Možnosti diagnostiky projevů kardiotoxicity

Mezi základní metody diagnostiky dysfunkce myokardu patří především zobrazovací metody (echokardiografie, magnetická rezonance, CT vyšetření, v minulosti to byly radionuklidové metody), dále vyšetření kardiomarkerů (troponiny, natriuretické peptidy) a elektrokardiogram.

Elektrokardiogram (12svodové EKG) patří mezi základní vstupní vyšetření nemocných podstupujících potenciálně kardiotoxickou terapii. Abnormální vstupní EKG pomáhá identifikovat nemocné, kteří jsou v potenciálním riziku rozvoje KV nežádoucích účinků protinádorové terapie. V průběhu protinádorové terapie má EKG nezastupitelný význam při hodnocení projevů ischemie (antimetabolity (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie) a arytmií (většina cytostatik). Vzhledem k tomu, že protinádorová léčba a některá léčiva či podpůrná terapie může vést k prodloužení QTc intervalu, je doporučena jeho monitorace během léčby [14].

Echokardiografie je metodou volby pro průkaz KV komplikací protinádorové terapie. Umožňuje diagnostikovat řadu komplikací: prokázat asymptomatickou i symptomatickou dysfunkci myokardu, umožňuje posoudit rozvoj lokálních poruch kinetiky levé komory, prokázat postižení perikardu se vznikem výpotku, rozvoj plicní hypertenze či postižení srdečních chlopní. Za průkaz rozvoje dysfunkce myokardu se považuje pokles ejekční frakce levé komory o více než 10 % od spodního limitu normy (zde byl stanoven na 50 %) od vstupního vyšetření, který přetrvává. Ejekční frakce by měla být stanovena metodou podle Simpsona a kontrolní vyšetření by mělo být opět provedeno v odstupu několika týdnů. Některé práce ukázaly, že poklesu systolické funkce myokardu levé komory srdeční

předcházejí poruchy diastolické funkce myokardu. V této oblasti má zásadní význam hodnocení transmitrálního průtoku pomocí pulzního dopplerovského vyšetření v kombinaci s hodnocením tkáňového pulzní dopplerovského vyšetření mitrálního anulu [15,16]. Ačkoli je možné sledovat také změny globálního longitudinálního strainu levé komory (GLS), kde může být pokles alespoň o 15 % projevem kardiotoxicity, nebyla tato metoda jednoznačně přijata pro běžnou praxi pro řadu faktorů, které ji mohou ovlivnit (např. sledování musí být provedeno na stejném přístroji, vyšetřitelnost nemocného) [1].

Radionuklidové metody (MUG) jsou nyní na ústupu a jsou nahrazeny echokardiografií. V případě špatné zobrazitelnosti může pomoci magnetická rezonance, která poskytne údaje o funkci srdečních oddílů, navíc poskytne údaje o strukturálních změnách myokardu.

Velký potenciál přináší stanovení kardiálních markerů, kdy vzestup troponinu či hladin natriuretických peptidů (BNP a NT-proBNP) mohou identifikovat rizikové nemocné a nemocné s iniciálními subklinickými formami kardiotoxicity.

Bylo prokázáno, že nárůst hladiny srdečních troponinů (T a I) v průběhu protinádorové terapie (antracykliny, radioterapie, trastuzumab) významně koreluje s rozvojem poruchy funkce myokardu [17,18]. Podobně bylo prokázáno, že vzestup hodnot natriuretických peptidů je spojen s nastupující poruchou funkce levé komory srdeční [19].

Závěr

Projevy kardiotoxicity patří mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky protinádorové léčby na KVS. Její klinické manifestace jsou velmi různé a vycházejí ze širokého spektra postižení KVS, které zahrnuje strukturální změny myokardu vedoucí k jeho dysfunkci, vzniku širokého spektra arytmií, poškození koronárních tepen manifestující se projevy ischemie myokardu, poškození periferních tepen a tepen zásobujících centrální nervový systém, tromboembolizmus, poškození myo/perikardu, arteriální hypertenzi, plicní hypertenzi a další. Vznik těchto projevů může vést k významnému snížení kvality života nemocných a v některých případech k ohrožení na životě. Vzhledem k tomu, že je možné rozvoji projevů kardiotoxicity a jejím následkům zabránit (změna schématu protinádorové léčby, terapie arytmií, terapie jejich projevů), vzrůstá

potřeba diagnostiky jejich velmi časných projevů [20,21].

Práce byla podpořena výzkumným projektem PROGRES Q40/03.

Literatura

1. 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. *Eur Heart J* 2016; 37(36): 2768–2801.
2. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail* 2016; 9(1): e002661. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
3. Tewey KM, Rowe TC, Yang L et al. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984; 226(4673): 466–468.
4. Vejpongsa P, Yeh ET. Topoisomerase 2beta: a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95(1): 45–52. doi: 10.1038/clpt.2013.201.
5. Gershwin ME, Goetzl EJ, Steinberg AD. Cyclophosphamide: use in practice. *Ann Intern Med* 1974; 80(4): 531–540.
6. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991; 9(7): 1215–1223.
7. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993; 118(1): 31–36.
8. Field JJ, Kanakkanthara A, Miller JH. Microtubule-targeting agents are clinically successful due to both mitotic and interphase impairment of microtubule function. *Bioorg Med Chem* 2014; 22(18): 5050–5059. doi: 10.1016/j.bmc.2014.02.035.
9. Giordano SH, Booser DJ, Murray JL et al. A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(11): 3360–3368.
10. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 354(20): 2103–2111.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659–1672.
12. Krop IE, Suter TM, Dang CT et al. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(10): 1136–1142. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7782.
13. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280(6): 1358–1366.
14. Pudil R, Horacek JM, Horackova J et al. Anthracycline therapy can induce very early increase in QT

dispersion and QTc prolongation. *Leuk Res* 2008; 32(6): 998–999.

15. Dorup I, Levitt G, Sullivan I et al. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004; 90(10): 1214–1216.

16. Pudil R, Horacek JM, Strasova A et al. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function with acute leucemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol* 2008; 30(2): 160–162.

17. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-

-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109(22): 2749–2754.

18. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2): 517–522.

19. Horacek JM, Pudil R, Jebavy L et al. Assessment of anthracycline induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol* 2007; 29(4): 309–313.

20. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(8): 824–838. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.007.

21. Yeh ET, Vejpongsa P. Subclinical cardiotoxicity associated with cancer therapy: early detection and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(23): 2523–2525. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.012.

Doručeno do redakce: 11. 2. 2017

Přijato po recenzi: 23. 2. 2017

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

www.fnhk.cz

pudilr@lfhk.cuni.cz

www.eOnkologie.cz