

Kardiotoxicita cielenej liečby nádorov

doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.¹, MUDr. Mária Rečková²

¹Oddelenie klinickej patofyziológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava

²POKO Poprad

S narastajúcim počtom cielenej liečby pribúdajú aj pacienti s kardiovaskulárnymi komplikáciami. V predkladanom článku ponúkame prehľad patogenézy, incidencie a manažmentu kardiotoxicity vybraných najčastejšie používaných cielenej liečby farmák. Kardiotoxicita vyvolaná cieľnou liečbou zostáva stálou výzvou pre onkológov, kardiológov a ďalších špecialistov, pretože počet onkologických pacientov liečených cieľnou liečbou stúpa. Pri lepšom poznaní a manažovaní kardiovaskulárných komplikácií cieľnej liečby môže byť jej benefit ešte vyšší.

Kľúčové slová: cieľná liečba, kardiotoxicita, zlyhanie srdca, hypertenzia, monoklonové protilátky, tyrozínkinázové inhibítory.

Cardiotoxicity of targeted cancer therapy

A growing number of targeted agents can cause cardiotoxic damage of the heart and the vasculature, such as cardiac dysfunction, heart failure, arterial hypertension, myocardial ischemia/infarction, thromboembolism, and arrhythmias. In this article we review the pathogenesis, incidence of cardiovascular complications caused by selected commonly used targeted therapy, as well as their current management. Cardiotoxicity induced by targeted therapy remains a significant challenge for oncologists, cardiologists and other specialists due to an increasing population of patients treated with this treatment. Better recognizing and management of cardiotoxicity of targeted therapy may lead to its improved benefit.

Key words: targeted therapy, cardiotoxicity, heart failure, hypertension, monoclonal antibodies, tyrosine-kinase inhibitors.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(1): 10–14

Úvod

Cieľná liečba je moderná súčasť protinádorovej liečby a jej prínos je v liečbe viacerých nádorov nespochybniteľný. Poznatky týkajúce sa kardiotoxicity monoklonových protilátok proti rastovému faktorom a receptorom rastových faktorov a tyrozínkinázových inhibítorov (TKI) proti intracelulárnym doménam receptorov a signálnym molekulám dramaticky pribúdajú a neraz prinášajú prekvapivé zistenia (1).

Nečakaným je odhaľovanie patofyziologických súvislostí poukazujúcich na to, že viaceré ligandy, receptory, signálne molekuly a transkripčné faktory, ktoré majú úlohu v patogenéze nádorov, priaznivo ovplyvňujú normálny rast a prežívanie kardiomyocytov, endotelových a iných buniek v srdci

a cievach. Podávanie cieľnej liečby je spojené s viacerými kardiovaskulárnymi komplikáciami a následkami, ktoré sú zjednodušene uvedené na obrázku 1.

Experimentálne a klinické práce ostatných rokov potvrdili, že signálna dráha RAS-RAF-MAPK- ERK1/2 má úlohu pri udržiavaní myofibrilárnej štruktúry, RAF a BRAF kinázy majú úlohu v prežívaní myocytov, EGFR pomáha udržiavať správnu funkciu ľavej komory, mTOR kináza má úlohu v bunkovom metabolizme kardiomyocytov

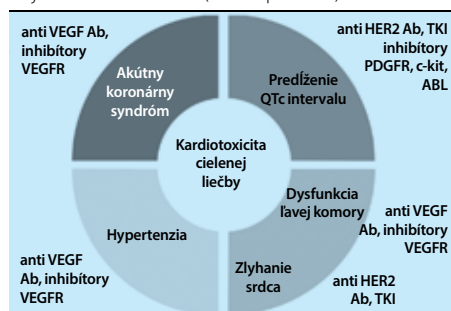
a v procese konzervovania ich energetických zásob, HER2 signalizácia je potrebná na fyziologický rast a prežívanie kardiomyocytov, má význam v ochrane pred rôznymi situáciami zatažujúcimi myokard – pred oxidačným stresom, ischémiou, tlakovým preťažením a ďalšími inzultami, VEGF a PDGF sú dôležité pri adekvátnej perfúzii srdca počas záťažových situácií pri remodelácii srdca, c-kit kináza je dôležitá v signalizácii potrebnej na mobilizáciu reparačných buniek v srdci – v diferenciácii progenitorových buniek v srdci a vo

Tabuľka 1. Prehľad kardiovaskulárnej (KVS) toxicity u pacientov po cieľnej liečbe nádorov (podľa 4-6)

Cieľná protinádorová liečba	Kardiovaskulárna toxicita
Monoklonové protilátky	
Rituximab	Predsieňové alebo komorové arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu, hypotenzia
Cetuximab	Arytmie, myoperikarditída, kardiomyopatia, infarkt myokardu, zlyhávanie srdca, náhla smrť
Alemtuzumab	Hypotenzia indukovaná infúziou, zlyhávanie srdca
Trastuzumab	Asymptomatická alebo symptomatická kardiálna dysfunkcia, kardiomyopatia
Bevacizumab	Artériová hypertenzia, vénová alebo artériová tromboembólia, zlyhávanie srdca
Inhibítory tyrozínkináz	
Imatinib	Zlyhávanie srdca, kardiomyopatia
Sunitinib	Artériová hypertenzia, infarkt myokardu, zlyhávanie srdca, kardiomyopatia, predĺžený QTc interval
Sorafenib	Artériová hypertenzia, ischémiia, infarkt myokardu, predĺžený QTc interval
Pazopanib	Artériová hypertenzia, ischémiia myokardu, kardiálna dysfunkcia, predĺžený QTc interval
Lapatinib	Asymptomatický pokles ejekčnej frakcie ľavej komory, možná kardiomyopatia
Nilotinib	Predĺženie QTc intervalu
Proteazómový inhibítory	
Bortezomib	Zlyhávanie srdca, predĺžený QTc interval, angina pectoris, átrioventrikulárna blokáda

(Tabuľka neposkytuje prehľad všetkých KVS následkov).

Obrázok 1. Spektrum kardiotoxicity indukovanej cieľnou liečbou (voľne podľa 2)



anti VEGF Ab = protilátky proti vaskulárnemu endotelálnemu rastovému faktoru, VEGFR = receptor vaskulárneho endotelálneho rastového faktora, anti HER2 Ab = protilátky proti HER2, TKI = tyrozínkinázový inhibítory, PDGFR = receptor od doštičiek derivovaného rastového faktora

vyzrievaní kardiomyocytov (1). Zablokovaním týchto a ďalších molekúl cieľnou liečbou sa môže indukovať kardiovaskulárne (KVS) poškodenie.

Od prvých publikovaných klinických skúseností s kardiotoxickou cieľnej liečby uplynulo viac ako 10 rokov (3).

K najčastejším typom KVS toxicity súvisiacej s cieľnou liečbou patria:

- ľavokomorová dysfunkcia
- zlyhávanie srdca
- artériová hypertenzia
- tromboembolické príhody
- akútne koronárny syndróm
- náhla kardiálna smrť

Zlyhávanie srdca sa nemusí objavovať iba ako dôsledok systolickej dysfunkcie ľavej komory, ale môže vzniknúť aj u pacientov s normálnou systolickou funkciou v dôsledku diastolickej dysfunkcie.

Kardiovaskulárna toxicita vybraných cieľných farmák je uvedená v tabuľke 1.

Najviac nových informácií v kontexte kardiotoxicity cieľnej liečby nádorov sa týka patogenézy, výskytu a závažnosti antiHER2 a antiangiogénnej liečby.

Trastuzumab

Trastuzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti HER2 receptoru, ktorej podávanie môže viesť k zvýšenému riziku kardiálnej dysfunkcie a zlyhávania srdca, a to v dôsledku poškodenia myofibril a poruchy excitáčno-kontraktilnej funkcie. Kardiotoxicita trastuzumabu nemá kumulatívny charakter, je odlišná od antracyklínovej kardiotoxicity aj z hľadiska ultraštruktúrnych zmien, mechanizmu vzniku a klinického priebehu. Trastuzumabová kardiotoxicita v synergii s pôsobením antracyklínov na srdce je známa už od roku 2000 (3).

Objasňovanie patogenézy trastuzumabovej kardiotoxicity je komplikované vzhľadom na to, že táto protilátka sa často podáva pacientom už liečeným kardiotoxickou liečbou.

Trastuzumab môže exacerbovať antracyklínovú kardiotoxicitu alteráciou signálnych ciest, ktoré mali zabezpečiť opravu antracyklínom-indukovaného poškodenia.

Keď je podávaný doxorubicín bez trastuzumabu, signalizácia HER2 po naviazaní neuregulínu 1 (NRG1) priaznivo ovplyvňuje ochranu a prežívanie kardiomyocytov. Ak sa po antracyklínovej liečbe podávajú látky namierené proti NRG1/HER2 signalizácii (trastuzumab, lapatinib), mechanizmy, ktoré pomáhajú myokardu vyrovnáť sa s toxickým účinkom antracyklínov, sa strácajú (1).

Vzhľadom na známu protektívnu úlohu NRG1 v interakcii s HER2-HER3/4 dimerizáciou pribúda čoraz viac experimentálnych aj klinických štúdií zaoberajúcich sa priaznivými účinkami jeho podávania na srdce. Rekombinantný NRG1 podávaný v experimentálnych podmienkach zlepšil kardiálnu dysfunkciu.

Vzťahy medzi hladinou cirkulujúceho NRG1 a výskytom kardiálnej dysfunkcie po liečbe antracyklínmi, trastuzumabom alebo kombináciou oboch farmák overuje v súčasnosti prebiehajúca štúdia (7).

Definícia kardiotoxicity trastuzumabu

Okrem v súčasnosti odporúčanej definície, ktorá vychádza zo 4. verzie Common Terminology Criteria for Adverse Events schválenej National Institute of Health a National Cancer Institute (USA) sa v klinickej praxi používa aj definícia formulovaná výborom Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC), ktorá sa zameriava na to, či sú po trastuzumabe prítomné nasledovné charakteristiky: kardiomyopatia charakterizovaná poklesom ejekčnej frakcie ľavej komory srdca (EFLK) globálneho charakteru alebo na podklade závažnej poruchy funkcie v septálnej oblasti, symptómy zlyhávania srdca, S3 galop a/alebo tachykardia, pokles EFLK > 5 % pod hodnotu EFLK 55 % so symptómami zlyhávania srdca alebo pokles EFLK > 10 % pod hodnotu 55 % bez symptómov. Táto definícia sa nepovažuje za ideálnu, pretože nezahŕňa subklinické kardiovaskulárne poškodenie (1).

Incidencia kardiotoxicity trastuzumabu

Kardiálna dysfunkcia/srdcové zlyhávanie sa vyskytuje u približne 2 – 28 % pacientov (8).

V štúdií Slamona et al. (9) publikovanej v New England Journal of Medicine z roku 2001 bola u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka okrem efektivity trastuzumabu hodnotená aj jeho kardiálna toxicita. Kardiálna dysfunkcia triedy III alebo IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA) sa vyskytla u 27 % pacientok v skupine liečenej antracyklínom, cyklofosamidom a trastuzumabom; u 8 % v skupine po liečbe antracyklínom a cyklofosamidom samotným; v 13 % prípadov po liečbe paklitaxelom a trastuzumabom; a u 1 % pacientok liečených paklitaxelom samotným. U väčšiny pacientov sa symptómy upravili po začatí kardiologickej liečby.

Podľa týchto autorov bola v nedávno publikovanej štúdií u 3 222 pacientok vo včasnom štádiu karcinómu prsníka preukázaná vyššia

incidencia kardiálnych príhod, ak bol trastuzumab podávaný po chemoterapeutickom režime s antracyklínom v porovnaní s režimom bez antracyklínu, s docetaxelom a karboplatinou (10).

Incidencia kardiotoxicity bola vyššia, aj keď bol trastuzumab podávaný súbežne s taxánmi ako pri sekvenčnom podaní po taxánoch (11). Niektoré štúdie uvádzajú 4- až 5-krát vyššie kardiologické riziko pri podávaní trastuzumabu súčasne s taxánmi po antracyklínoch.

V bežnej populácii pacientok môže byť výskyt kardiotoxicity trastuzumabu podstatne častejší ako v klinických štúdiách, čo potvrdila aj recentná multicentrická americká retrospektívna štúdia autorov Bowles et al. (12), ktorá „v reálnej praxi“ (s menej prísnu selekciou ako v klinických štúdiách – teda vo vyššom veku pacientok a aj s KVS rizikovými faktormi a komorbiditami) hodnotila asociáciu srdcového zlyhávania a trastuzumabu v kombinácii s antracyklínovou liečbou a bez nej. V štúdií bolo sledovaných 12 500 žien (v priemernom veku 60 rokov, rozsah 22 – 99 rokov), u ktorých bol zistený karcinóm prsníka v rokoch 1999 – 2007. V skupine liečenej trastuzumabom po antracyklínovej liečbe bola vo veku < 55 rokov 5-ročná kumulatívna incidencia zlyhávania srdca 7,5 %; vo veku 55 – 64 rokov bola táto incidencia 11,4 %; vo veku 65 – 74 rokov 35,6 % a vo veku ≥ 75 rokov predstavovala až 40,7 %. V porovnaní so ženami, ktoré neboli liečené chemoterapiou, bolo preukázané 4-násobne vyššie riziko srdcového zlyhávania/kardiomyopatie, ak sa pacientkam podával trastuzumab bez antracyklínov. Toto riziko bolo 7-násobne vyššie u pacientok liečených antracyklínom a trastuzumabom.

Približne u 80 % pacientov máva trastuzumabová kardiotoxicita (označovaná ako kardiotoxicita 2. typu na rozdiel od 1. antracyklínového typu) reverzibilný charakter (13). Po podávaní adekvátnej kardiologickej liečby (ACE inhibítormi alebo betablokátormi) sa kardiálna dysfunkcia a zlyhávanie srdca môžu upraviť.

Reverzibilita sa nedosiahne u všetkých pacientov. Navyše nie sú dostupné preukázané údaje o tom, ako dlho by mali byť pacienti s prechodnou kardiotoxickou liečením kardiologickou liečbou. Je zjavné, že na dosiahnutie stabilizácie kardiologického stavu je potrebné dlhodobšie podávanie ACE inhibítormi alebo betablokátormi. Dlhodobý kardiologický stav pacientov po trastuzumabe si vyžaduje ďalšiu pozornosť.

Pri podávaní trastuzumabu sa odporúča zvýšená opatrnosť hlavne:

- pri zníženej kompenzačnej rezerve srdca po predchádzajúcej kardiotoxicko liečbe (ktorú je možné detegovať s využitím echokardiografie aj troponínov),
- ak sú u pacientov prítomné rizikové faktory, (napríklad vyšší vek, nadhmotnosť alebo obezita, preexistujúce kardiovaskulárne poškodenie, hraničné kardiálne parametre, diabetes mellitus, artériová hypertenzia, ožiarenie na oblasť srdca).

Možnosti prevencie kardiotoxicity kombinácie antracyklínu – trastuzumab sa intenzívne študujú. To, či je účinné podávanie ACE-inhibítora perindoprilu alebo betablokátoru bisoprololu v prevencii trastuzumabovej kardiotoxicity u pacientok s včasným karcinómom prsníka, prevenciu placebo kontrolovaná prospektívna štúdia MANTICORE (Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research).

Klinické štúdie s génovým polymorfizmom HER2 (Ile655Val) naznačili, že prítomnosť alely Val signifikantne zvyšuje riziko kardiotoxicity (14).

Bevacizumab

Bevacizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti VEGF (v minulosti známy aj ako VEGF-A).

Dominantnou KVS toxicitou je artériová hypertenzia, ktorá sa vyskytuje u 4 – 30 % pacientov liečených touto látkou. Metaanalýza zahrnujúca viac ako 13 000 pacientov liečených bevacizumabom preukázala signifikantnú hypertenziu u 8 % pacientov (15).

Spomedzi onkologických pacientov mali vyššie relatívne riziko (RR) hypertenzie pacienti liečení pre renálny karcinóm (RR 13,77; 95 % CI 2,28 – 83,15) a pacientky liečené pre karcinóm prsníka (RR 18,83; 95 % CI 1,23 – 292,29), ktorí dostávali bevacizumab v dávke 5 mg/kg týždenne (15). Artériová hypertenzia sa u onkologických pacientov klasifikuje podľa CTCAE kritérií. K jej rizikovým faktorom po antiangiogénnej liečbe patrí hyperlipidémia, fajčenie, diabetes mellitus, KVS ochorenie vo veku < 55 rokov u mužov a < 65 rokov u žien, obezita a nedostatočná pohybová aktivita.

Dominantnú úlohu v patofyziológii bevacizumabom indukovanej artériovej hypertenzie má poškodenie obličiek ako aj zmeny v mikrovaskulatúre. Keďže VEGF vedie prostredníctvom ovplyvňovania oxidu dusnatého k vazodilatácii, jeho zablokovaním sa môže dosiahnuť zvýšenie krvného tlaku na báze vazokonstrikcie. K vzniku hypertenzie môže prispievať aj redukcia hustoty arteriál a kapilár po podávaní bevacizumabu, čo môže indukovať zvýšenú periférnu vaskulárnu rezistenciu.

U pacientov s artériovou hypertenziou (2. a 3. stupňa) sa pozoruje predĺženie prežívania onkologických pacientov v porovnaní s pacientmi bez hypertenzie. Potrebná antihypertenzívna liečba však protinádorový efekt neznižuje. Nerozpoznaná a neliečená hypertenzia môže viesť k zlyhávaniu srdca, náhlejšej mozgovej príhode alebo náhlejšej smrti, a to hlavne u pacientov liečených dlhodobo. Preto meranie artériového krvného tlaku odporúčajú viacerí odborníci viackrát za týždeň.

K ďalším typom bevacizumabovej kardiotoxicity patrí komorová dysfunkcia/zlyhávanie srdca vyskytujúce sa podľa dostupných údajov u 1,5 – 3 % pacientov a tromboembolické komplikácie, ktoré sa preukázali u 0,6 – 4 % prípadov (8).

Zlyhávanie srdca po podávaní bevacizumabu súvisí predovšetkým s artériovou hypertenziou a zablokovaním rastového faktora VEGF. Nedávna metaanalýza autorov Choueiri et al. (16) z Dana-Farber Cancer Institute potvrdila výskyt závažného srdcového zlyhávania u 1,6 % pacientok s karcinómom prsníka v porovnaní s placebovou skupinou, kde sa zistil tento výskyt u 0,4 % pacientok.

Zvýšený protrombogénny potenciál bevacizumabu môže zvyšovať riziko infarktu myokardu a cievnych mozgových príhod. Tieto komplikácie sa vyskytujú približne u 4 % pacientov s mediánom výskytu približne 3 mesiacov. K rizikovým faktorom patrí vek nad 65 rokov.

V nedávnych štúdiách bola preukázaná menej častá kardiotoxicita (ľavokomorová dysfunkcia, artériová hypertenzia) po bevacizumabe ako po liečbe TKI ovplyvňujúcimi kaskádu VEGF. Možným vysvetlením je aj skutočnosť, že TKI ovplyvňujú viaceré kinázy, ktoré hrajú úlohu v raste srdca a ciev.

Rituximab

Kardiotoxické komplikácie tejto antiCD20 protilátky – ako predsieňové a komorové arytmie, átrioventrikulárna blokáda, srdcové zlyhávanie a akútne infarkt myokardu – boli doteraz preukázané u menej ako 1 % pacientov, pričom sa vyskytujú hlavne u pacientov s preexistujúcim ochorením srdca (17). Niektoré komplikácie však môžu byť v staršom veku veľmi závažné, ako napríklad kompletná átrioventrikulárna blokáda (18).

Lapatinib

Lapatinib je duálny TKI inhibujúci intracelulárnu doménu EGFR a HER2 receptorov. Zníženie EFLK sa buď kompletne, alebo čiastočne upravuje približne v 70 % prípadov; v 60 % prípadov po prerušení liečby lapatinibom a v 40 % prípadov bez prerušenia liečby. V publikovanej poolovanej analýze autorky Perez et al. (19) bola v súbore

3 689 pacientov, ktorí sa liečili v rokoch 2001 až 2006 lapatinibom, preukázaná kardiotoxicita v 1,6 % prípadov, pričom vo väčšine prípadov išlo o asymptomatický a reverzibilný pokles EFLK. Nebol pozorovaný ani rozdiel vo výskyte kardiotoxicity medzi pacientmi predliečenými alebo nepredliečenými antracyklínmi či trastuzumabom.

Často sa porovnáva kardiotoxicita lapatinibu a trastuzumabu na základe štúdií, ktoré sú ťažko porovnateľné – výber pacientov musí zohľadňovať porovnateľné rizikové faktory a iné potenciálne kardiotoxické vplyvy, metódy hodnotenia kardiálnej toxicity, dĺžka sledovania pacientov po liečbe a indikácia liečby musia byť porovnateľné. Komparácia medzi rôzne dizajnovanými štúdiami neprináša relevantné výsledky. Nižšia incidencia kardiotoxicity po lapatinibe v porovnaní s trastuzumabom (ktorý blokuje rovnakú kaskádu intracelulárnej signalizácie) sa čiastočne vysvetľuje tým, že trastuzumab má nepriaznivý účinok aj na mitochondrie (20, 21). Pri lapatinibe neexistujú špecifické odporúčania na frekvenciu monitorovania kardiotoxicity.

Sunitinib

Sunitinib je multikinázový TKI inhibujúci VEGFR1-3, PDGFR- α , PDGFR- β , KIT, FLT-3, CSF-1R a RET. Liečba sunitinibom zvyšuje riziko artériovej hypertenzie, zlyhávania srdca a infarktu myokardu. V registračnej štúdií fázy III u pacientov liečených pre metastatický renálny karcinóm (mRCC) bol u 10 % pacientov zaznamenaný pokles EFLK, pričom v 2 % prípadov bol 3. stupňa. Tento pozorovaný efekt bol reverzibilný a bez klinických následkov po úprave dávky alebo ukončení liečby sunitinibom (22). V retrospektívnej analýze 75 pacientov s imatinib-resistentným gastrointestinálnym stromálnym tumorom (GIST) liečených sunitinibom v štúdiách fázy I – II bola pozorovaná KVS udalosť u 11 % pacientov, pričom až v 8 % prípadov bolo pozorované kongestívne srdcové zlyhávanie. Zlyhávanie srdca bolo úspešne liečené štandardnými liečebnými postupmi pri súčasnom vysadení liečby sunitinibom (23). V ďalšej retrospektívnej štúdií u 48 pacientov liečených sunitinibom pre mRCC alebo GIST bolo v 15 % prípadov pozorované symptomatické zlyhávanie srdca a 6,3 % pacientov malo perzistentnú dysfunkciu srdcového svalu napriek ukončeniu liečby sunitinibom a príslušnej medikamentóznej liečbe zlyhávania srdca (24). V ďalšej publikovanej observačnej štúdií bola pozorovaná 33,8 % incidencia nežiaducej srdcovej udalosti, ktorá bola definovaná ako zvýšená hladina kardiálnych markerov, symptomatická arytmia, dysfunkcia ľavej komory alebo akútna koronárna príhoda u 74 sledovaných pacientov liečených sunitinibom alebo sorafenibom, pričom

18 % pacientov bolo asymptomatických, 40,5 % malo zaznamenané zmeny na EKG a 9,4 % pacientov malo závažné srdcové poškodenie vyžadujúce intenzívnu liečebnú starostlivosť (25). Nedávno bola publikovaná aj metaanalýza štúdií fázy II a III so sunitinibom a u 6 935 pacientov bola zistená celková incidencia srdcového zlyhávania 4,1 %. Relatívne riziko (RR) vzniku zlyhávania srdca pri sunitinibe v porovnaní s placebom bolo 1,81 (95 % CI:1,30 – 2,50; $p < 0,01$), pričom RR vzniku závažného srdcového zlyhávania bolo 3,30 (95 % CI:1,29 – 8,45; $p = 0,01$) (26).

Počas liečby sunitinibom (podobne ako bevacizumabom a inými antiangiogénymi látkami) môže dôjsť k zvýšeniu systolického aj diastolického krvného tlaku, pričom pozorovaný efekt je v súčasnosti známy ako prediktívny faktor účinnosti cielených látok ovplyvňujúcich dráhu VEGF. Podľa príbalovej informácie o liečive bolo počas liečby sunitinibom zaznamenané predĺženie QTc intervalu, preto je potrebné počas liečby sunitinibom monitorovať tento interval, hlavne u pacientov s preexistujúcim ochorením srdca, prítomnou minerálovou dysbalanciou (hlavne Mg, K, Ca), alebo v prípade užívania liečiv s potenciálom predĺženia QTc intervalu.

V nedávno publikovanej metaanalýze arteriálnych tromboembolických príhod počas liečby sunitinibom a sorafenibom sa u 10 255 pacientov s mRCC vyskytovali tieto príhody v 1,4 % prípadov, pričom ich RR pre sorafenib a sunitinib v porovnaní s kontrolnou skupinou bolo 3,03 (95 % CI: 1,25 – 2,37, $p = 0,015$) (27).

Sorafenib

Sorafenib je ďalší multikinázový inhibítor, ktorý inhibuje nádorovú proliferáciu a angiogézu na základe inhibície intracelulárnych serín/treonínových Raf-kináz (CRAF, BRAF) a receptorových tyrozínkináz (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , c-KIT a FLT-3). V príbalovej informácii o lieku je uvedené, že počas liečby sorafenibom je riziko vzniku koronárnych syndrómov a akútnej koronárnej príhody u 2,7 – 4,9 % pacientov. V štúdií SHARP bola sledovaná účinnosť a bezpečnosť liečby sorafenibom u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (28). V ramene, v ktorom pacienti dostávali sorafenib, bola pozorovaná obdobná incidencia ischemických koronárnych príhod alebo infarktu myokardu (3 %) ako v kontrolnej skupine, ktorá dostávala placebo (1 %). V klinickej štúdií skúmajúcej účinnosť a bezpečnosť liečby sorafenibom u pacientov s mRCC u 903 pacientov boli ischemické koronárne príhody alebo infarkt myokardu pozorované u 3 % pacientov v skupine liečenej sorafenibom a u < 1 % pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo

($p = 0,01$) (29). V spomínanej observačnej štúdií (v časti o sunitinibe) bola pozorovaná incidencia nežiaducej srdcovej udalosti u 25 zo 74 pacientov (33,8 %) liečených sunitinibom alebo sorafenibom, pričom u 14 pacientov k srdcovej udalosti došlo počas liečby sorafenibom. Išlo prevažne o EKG zmeny a eleváciu sérovej hladiny markerov kardiálneho poškodenia (CK-MB a kardiálneho troponínu T), pričom u 7 pacientov pravdepodobne klinické symptómy počas nežiaducej udalosti súviseli s kardiálnym poškodením (25). Obdobne ako pri sunitinibe aj počas liečby sorafenibom môže dôjsť k zvýšeniu krvného tlaku.

Aj počas liečby sorafenibom môže dôjsť k predĺženiu QTc intervalu.

Pazopanib

Pazopanib je multikinázový tyrozínkinázový inhibítor. Jeho protinádorový efekt je spôsobený inhibíciou receptorových tyrozínkináz VEGFR1-3, PDGFR- α , PDGFR- β a c-KIT. Najvýznamnejšia pozorovaná kardiálna toxicita počas liečby pazopanibom bola ischemia myokardu, srdcová dysfunkcia a predĺženie QTc intervalu, pričom tieto nežiaduce udalosti boli pozorované u < 1 % liečených pacientov. V registračnej štúdií fázy III bol infarkt myokardu pozorovaný u 2 % pacientov z celkového počtu 290 pacientov liečených pazopanibom (6). Tak ako aj pri iných látkach ovplyvňujúcich VEGF dráhu, aj pri pazopanibe sa vyskytuje arteriálna hypertenzia. Aj počas liečby pazopanibom môže dôjsť k predĺženiu QTc intervalu.

Imatinib

Imatinib je BCR/ABL inhibítor. Jeho podávanie súvisí s rizikom kardiálnej dysfunkcie a zlyhávania srdca. V ostatných rokoch bolo publikovaných niekoľko pozorovaní poškodenia funkcie ľavej komory a srdcového zlyhávania počas liečby imatinibom. Na základe údajov možnej kardiotoxicity imatinibu bola uskutočnená retrospektívna analýza klinickej štúdie u 946 pacientov liečených imatinibom a v 1 % prípadov bol pozorovaný rozvoj zlyhávania srdca. Vyšetrenie srdcovej činnosti bolo však v tejto analýze založené iba na anamnéze a fyzikálnom vyšetrení (30). V inej klinickej štúdií bol u 10 pacientov liečených imatinibom pozorovaný rozvoj významnej dysfunkcie ľavej komory (31). Všetci pacienti mali normálnu EFLK pred začatím liečby imatinibom (56 ± 7 %). Pri mediáne trvania liečby $7,2 \pm 5,4$ mesiaca došlo u pacientov k rozvoju klinických symptómov srdcového zlyhávania triedy NYHA III-IV a k poklesu EFLK na 25 ± 8 %. V ďalšej publikovanej práci, ktorou bola retrospektívna analýza u 1 276 pacientov liečených imatinibom pre hematologické malignity v M.D. Anderson Cancer Center v období

od roku 1998 do roku 2006, bolo identifikovaných 22 pacientov (1,7 %) so známami zlyhávania srdca (32). U 82 % týchto pacientov bola preukázaná predchádzajúca kardiálna komorbidita alebo zvýšené KVS riziko.

Nilotinib

Nilotinib je BCR/ABL tyrozínkinázový inhibítor. Predpokladá sa, že liečba nilotinibom predstavuje iba malé riziko zhoršenia srdcovej činnosti. V príbalovej informácii sa udáva, že je potrebná opatrnosť vzhľadom na to, že u 1 – 10 % pacientov existuje riziko predĺženia QTc intervalu. V klinickej štúdií u pacientov liečených nilotinibom pre imatinib-rezistentnú chronickú myeloidnú leukémiu (CML), alebo Ph+ akútnu lymfoblastovú leukémiu bol prítomný perikardiálny výpotok a fibrilácia predsiení u 1 pacienta. V tejto štúdií bolo pozorované aj predĺženie QTc intervalu (33).

Dasatinib

Dasatinib inhibuje ABL kinázu a aj SRC kinázu. V príbalovej informácii o liečive sú ako časté nežiaduce účinky (vyskytujúce sa vo: > 1/100, < 1/10 prípadov) týkajúce sa poruchy srdca a srdcovej činnosti uvedené: arytmia (tachykardia, fibrilácia predsiení, komorové extrasystoly, sínusová bradykardia), predĺženie QTc, palpitácie; ako menej časté nežiaduce účinky (vyskytujúce sa vo: > 1/1000, < 1/100 prípadov) uvedené: angina pectoris, cyanóza; a ako nežiaduce účinky vyskytujúce sa s neznámou frekvenciou: zlyhanie srdca, pokles EFLK, perikardiálny výpotok, perikarditída, diastolická dysfunkcia a blokáda ľavého Tawarového ramienka. K častým nežiaducim účinkom patrí arteriálna hypertenzia. Závažná retencia tekutín (3. alebo 4. stupňa) bola zaznamenaná u 1 % pacientov liečených dasatinibom pre novodiagnostikovanú chronickú fázu CML. V klinických štúdiách u pacientov s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúcu liečbu imatinibom sa vyskytla závažná retencia tekutín 3. alebo 4. stupňa u 10 % pacientov. Závažný pleurálny výpotok bol prítomný u 7 %, perikardiálny výpotok u 1 % a závažný pľúcny a generalizovaný edém u menej ako 1 % pacientov. V postmarketingových hláseniach bola v súvislosti s liečbou dasatinibom hlásená pľúcna hypertenzia. U 1 – 3 % pacientov sa preukázalo predĺženie QTc intervalu. Dysfunkcia ľavej komory bola pozorovaná u 2 – 4 % pacientov (8).

Erlotinib a gefitinib

Kardiotoxicita erlotinibu a gefitinibu bola podľa dostupných informácií preukázaná iba na úrovni kazuistik.

Záver a všeobecné odporúčania pre prax

Poznávanie kardiotoxicity vyvolanej cieľnou liečbou je komplikované. V súčasnosti sú dostupné informácie o kardiotoxicite prevažne z retrospektívnych štúdií, v ktorých môže byť problém kardiotoxicity podhodnotený. Selektia pacientov v klinických štúdiách týkajúcich sa cieľnej liečby nemusí odrážať problém kardiotoxicity v bežnej praxi. Pre presnejšie zhodnotenie incidencie kardiotoxicity je potrebné vychádzať z prospektívnych dlhodobých štúdií. Dá sa predpokladať, že až pri viacročných skúsenostiach s použitím nedávno schválenej cieľnej liečby budeme vedieť relevantnejšie posúdiť možný výskyt a závažnosť ich kardiotoxicity.

Významnou prioritou je aj hľadanie prediktorov potenciálnych nežiaducich účinkov cieľnej liečby na srdce a cievy. Kým takéto informácie budeme mať, je dôležité aspoň vedieť o potenciálnych rizikách srdcového a cievneho poškodenia počas cieľnej liečby, včas prípadné KVS komplikácie diagnostikovať a liečiť v rámci úzkej spolupráce medzi onkológom a kardiológom, čo umožní nielen prípadnú možnú opätovnú liečbu v prípade reverzibilného poškodenia, ale dovoľí predchádzať aj závažnejšiemu a potenciálne život ohrozujúcemu stavu.

Pacienti, u ktorých úvodný skrining odhalil podozrenie na KVS problémy alebo už boli liečení kardiotoxickou liečbou, by mali mať počas liečby aj po nej realizované kardiologické vyšetrenie zahŕňajúce anamnézu a fyzikálne vyšetrenie (s cieľom pátrania po možných KVS symptómoch a prejavoch), EKG a dopplerovskú echokardiografiu zameranú na diastolickú aj systolickú funkciu.

Spoločnosť European Society for Medical Oncology vypracovala v roku 2010 odporúčania na monitorovanie kardiálnej funkcie po klasickej chemoterapii a cieľnej liečbe (34).

U pacientov, u ktorých sa v dôsledku cieľnej liečby vyvinie asymptomatická srdcová dysfunkcia, je vhodné častejšie monitorovanie. Ak dôjde v porovnaní s východiskovými hodnotami k poklesu EFLK o 20 % alebo pod 50 %, liečba by mala byť prerušená a vyšetrenie EFLK by sa malo opakovať. Ak nenastane zlepšenie tohto parametra alebo sa objaví jeho ďalšie zníženie, odporúča sa liečbu prerušiť.

Pri vzniku symptomatického zlyhania srdca by mala byť podaná štandardná kardiologická liečba. Podľa ESMO odporúčaní sa kardiologická liečba (ACE-inhibítormi, betablokátormi) odporúča aj u asymptomatických pacientov s komorovou dysfunkciou. Čím je začiatok liečby zlyhávania srdca skorší, tým sa dosiahne lepší terapeutický efekt.

Artériová hypertenzia zvyšuje riziko KVS udalostí a je typickým nežiaducim účinkom hlavne skupiny liečiv ovplyvňujúcich VEGF dráhu. Preto počas tej-

to liečby je potrebné časté meranie krvného tlaku (viackrát týždenne), liečba hypertenzie a eliminácia jej rizikových faktorov. Počas cieľnej liečby sa môže vyskytnúť predĺženie QTc intervalu s potenciálne fatálnou arytmiou. Preto je potrebné pravidelné monitorovanie EKG a aj hodnotenie mineralogramu s cieľom včasnej úpravy minerálnych dysbalancií, ktoré by mohli predĺženie QTc intervalu potencovať. Taktiež je namieste opatnosť aj v prípade súčasného užívania liečiv, ktoré môžu QTc interval predĺžiť.

Na základe mnohých klinických štúdií boli autoritami v oblasti kardiológie a onkológie na viacerých renomovaných pracoviskách zavedené praktické postupy na vyhľadanie KVS komplikácií v súvislosti s cieľnou liečbou nádorov. Anamnestické a fyzikálne vyšetrenie sa odporúča v ročných intervaloch. Osobitná pozornosť sa má venovať práve tým onkologickým pacientom, ktorí majú KVS rizikové faktory (vek viac ako 65 rokov, hypertenziu, hyperlipidémiu, nedostatok pohybu, obezitu a ďalšie).

Významná pozornosť je v súčasnosti venovaná včasnej diagnostike kardiotoxicity pomocou moderných echokardiografických a iných zobrazovacích metód, kardiálnych biomarkerov (najmä kardiálnych troponínov a natriuretických peptidov).

Práca bola čiastočne financovaná z grantu MZ SR 2007/42-UK-18.

Literatúra

- Mladosičová B, et al. Kardiokológia. SAP Bratislava 2012: 248.
- Ederhy S, Izzedine H, Massard CH, et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 80(3): 369–379.
- Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: Anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000; 102: 272–274.
- Carver JR, Desai CJ. Cardiovascular toxicity of antitumor drugs: dimension of the problem in adult settings. In: Minotti G, eds. *Cardiotoxicity of non-cardiovascular drugs*. Wiley 2010: 127–199.
- Chaudhary P, Gajra A. Cardiovascular effects of EGFR (epidermal growth factor receptor) monoclonal antibodies. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2010; 8(3): 156–163.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061–1068.
- Wadugu B, Kuhn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(11): H2139–147.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24): 2231–2247.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365(14):1273–1283.
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP-B3. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811–7819.

- Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1293–1305.
- Ewer MS, Lippman SM: Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: Time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900–2902.
- Beauclair S, Formento P, Fischel JL, et al. Role of the HER2 [Ile-655Val] genetic polymorphism in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1335–1341.
- An MM, Zou Z, Shen H, et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(8): 813–821.
- Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011; 29: 632–638.
- Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. A phase III trial comparing R-CHOP 14 and R-CHOP 21 for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 435, abstr 8506.
- Malato A, Saccullo G, Fazio G, et al. Drug-related cardiotoxicity for the treatment of haematological malignancies in elderly. *Curr Pharm Des*. 2010; 16(26): 2872–2879.
- Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al: Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 679–686.
- Azim H, Azim HA Jr, Escudier B: Trastuzumab versus lapatinib: the cardiac side of the story. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 633–638.
- Grazette LP, et al: Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2231–2238.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115–24.
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–2019.
- Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, et al. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 2008; 19: 1613–1618.
- Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5204–5212.
- Richards C, Je Y, Schutz F, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3450–3456.
- Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2280–2285.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364:1127–1134.
- Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12: 908–916.
- Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007; 110: 1233–1237.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542–2551.
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): 277–282.

doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.
 Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK
 Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
 beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

