

# Dopady liečby genitourinárnych malignít na kardiovaskulárny systém

prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., MUDr. Lucia Petříková, RNDr. Zuzana Poljak Valášková, Ph.D.  
Oddelenie klinickej patofyziológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Kardiovaskulárna toxicita vyvolaná konvenčnými protinádorovými liekmi (antracyklínmi a platinovými derivátmi) je známym problémom pacientov s malignitami genitourinárneho traktu. K novším kardiotoxickým liekom používaným u týchto pacientov patrí cielená terapia a medikamentózna androgén-deprivačná liečba. Najnovšiu skupinu kardiotoxických anti-neoplastických látok používaných u pacientov s urogenitálnymi malignitami predstavujú inhibítory imunitných kontrolných bodov. V predkladanom článku poukazujeme na recentné údaje týkajúce sa kardiotoxicity vybraných dôležitých liekov používaných v uroonkológii.

**Kľúčové slová:** kardiálna toxicita, vaskulárna toxicita, cisplatina, androgén deprivačná liečba, inhibítory kontrolných bodov.

## Consequences of genitourinary malignancies therapy on cardiovascular system

Cardiovascular toxicity induced by conventional anticancer drugs (anthracyclines and platinum compounds) has historically been a relevant issue of patients with genitourinary malignancies. In addition, targeted and androgen-deprivation therapies can also induce cardiotoxicity in these patients. Immune checkpoint inhibitors are a novel class of effective antineoplastic drugs with cardiotoxicity used in patients with urogenital malignancies. Cardiotoxicity has been long underestimated in clinical practice, but during the last years significant number of patients with serious cardiovascular complications during or after completion of anticancer therapy have been reported. Here we describe cardiotoxicity of the selected prominent drugs used in the field of urooncology which have received particular attention in recent years.

**Key words:** cardiac toxicity, vascular toxicity, cisplatin, androgen-deprivation therapy, checkpoint inhibitors.

## Úvod

Počet pacientov s genitourinárnymi malignitami vo vyspelých krajinách narastá. Systémová liečba týchto nádorov je veľmi dynamická – neustále pribúdajú nové farmakologické možnosti, spomedzi ktorých viaceré môžu mať nepriaznivé až fatálne kardiovaskulárne (KV) účinky.

Prelomom v systémovej liečbe bolo uvedenie platinových derivátov, alkylačných látok, taxánov, cielenej a hormonálnej liečby do klinickej praxe. Viaceré z týchto farmák zmenili históriu inkurabilných nádorov na nádory potenciálne vyliečiteľné (napr. testikulárne nádory) alebo liečiteľné s predĺžením celkového prežívania (napr. karcinomy prostaty). Početná

skupina inhibítorov tyrozínkináz zmenila veľmi krátke prežívanie pacientov s metastatickým obličkovým karcinómom na chronické ochorenie s niekoľkoročným celkovým prežívaním. Ide predovšetkým o sunitinib, sorafenib, pazopanib a axitinib. V súčasnosti sa pozornosť sústreďuje na protinádorovú imunoterapiu (1). Predkladané minireview neposkytuje komplexné informácie o kardiotoxicite celej liečby genitourinárnych malignít (tesikulárnych nádorov, karcinómu prostaty, karcinómu obličky a močového mechúra), ale podrobnejšie sa zameriava na kardiotoxicitu liečby týchto ochorení v kontexte nových štúdií z poslednej dekády, a to v rozsahu, ktorý by mohol byť užitočný pre urologickú prax.

## Kategórie kardiovaskulárnych komplikácií vyvolaných protinádorovou liečbou

V nedávno publikovanom dokumente (v tzv. Position Paper) Európskej kardiologickej spoločnosti bolo definovaných 9 kategórií KV komplikácií navodených protinádorovou liečbou: kardiálna dysfunkcia/zlyhávanie srdca, ischemická choroba srdca vrátane akútneho koronárneho syndrómu, arytmie, artériová hypertenzia, periférne artériové ochorenie/cievna mozgová príhoda, chlopňové chyby, pľúcna hypertenzia, poškodenie perikardu a tromboembolické príhody (2).

O **kardiálnej dysfunkcii a zlyhávaní srdca** pribúda stále viac nových informácií v súvis-



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.  
beata.mladosičová@fmed.uniba.sk, Oddelenie klinickej patofyziológie, Lekárska fakulta  
Univerzity Komenského, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(5): 228–232  
Článok prijat redakci: 8. 6. 2018  
Článok prijat k publikaci: 24. 7. 2018

losti s viacerými farmakami, a to po antracyklínoch (doxorubicíne, epirubicíne, mitoxantrone), docetaxele a zriedkavo aj po cisplatine a tiež po cielenej liečbe nádorov – monoklonovými protilátkami (napr. po bevacizumabe), a tiež po liečbe inhibítormi tyrozínkináz (sunitinibe, sorafenibe a ďalších). Po cielenej liečbe máva u väčšiny pacientov kardiálna dysfunkcia prechodný charakter. Riziko kardiálnej dysfunkcie je vyššie u žien, ak je pacient liečený vo veku > 65 rokov, u pacientov s preexistujúcimi KV ochoreniami a rizikovými faktormi. Pri objasňovaní kardiotoxicity u onkologických pacientov je potrebné zohľadňovať najmä hypertenziu, obezitu, dyslipidémiu, diabetes, fajčenie a tiež genetické determinanty prispievajúce ku KV komplikáciám. Na vzniku kardiálnej dysfunkcie a zlyhávani srdca sa podieľa priamy toxický účinok cytostatík, ale aj objemové preťaženie (po podávaní infúzií, napríklad pri cisplatine), tlakové preťaženie pri hypertenzii, ischemia (navodená vazospazmom alebo tromboembóliou), preexistujúce KV poškodenie a ďalšie vplyvy spôsobené aj samotným onkologickým ochorením (3).

Riziko **angina pectoris a akútneho koronárneho syndrómu** (AKS) bolo zistené v súvislosti s podávaním klasických chemoterapeutík, najmä cisplatiny, s podávaním monoklonovej protilátky bevacizumabu, tyrozínkinázových inhibítorov (TKI) – sunitinibu, sorafenibu. K patomechanizmom patrí predovšetkým poškodenie endotelu, prokoagulačný stav a arteriálna trombóza (AKS súvisí aj s aplikáciou rádioterapie, ktorá zasahuje oblasť srdca).

**Artériová hypertenzia** vyvolaná protinádorovou liečbou súvisí najmä s bevacizumabom, sorafenibom, sunitinibom a ďalšími TK inhibítormi. Môže sa vyskytovať prechodne, a to od začiatku liečby až do jedného roka po začatí liečby. Závažná hypertenzia sa zisťuje u 2–20 % pacientov liečených látkami blokujúcimi signalizáciu vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF). Tieto farmaká indukujú buď hypertenziu „de novo“, alebo destabilizujú preexistujúcu hypertenziu, ktorá bola dobre kontrolovaná liečbou. V prípade sunitinibom indukovanej hypertenzie je výskyt a stupeň hypertenzie známkou protinádorovej efektivity liečby.

Plúcna hypertenzia (PAH) je vzácnou, avšak závažnou komplikáciou systémovej liečby nádorov. Asociovaná je s liečbou TKI, s podávaním interferónu alfa a ďalšími protinádorovými

liekmi. K pľúcnej hypertenzii môžu prispievať aj alkylačné látky, a to venooklúziou.

**Poruchy rytmu** nie sú u onkologických pacientov vzácné. Okrem iných príčin (komorbidít, porúch vnútorného prostredia a ďalších vplyvov) ich môže vyvolávať cisplatina (a to bradykardiu, atriálnu fibriláciu, supraventrikulárnu tachykardiu, ventrikulárnu tachykardiu/fibriláciu), paklitaxel (sínusovú bradykardiu, AV blokády, komorové arytmie), sorafenib, sunitinib (atriálnu fibriláciu), interleukín-2 a interferóny (supraventrikulárnu tachykardiu, ventrikulárnu tachykardiu/fibriláciu), kabazitaxel (tachykardiu, fibriláciu predsiení aj komôr), abiraterón (tachykardiu, bradykardiu, fibriláciu predsiení). K poruchám rytmu prispievajú aj tzv. immune checkpoint inhibítory (inhibítory imunitných kontrolných bodov). Nivolumab môže indukovať kompletnú blokádu aj komorovú tachykardiu.

**Chlopňové chyby** môžu súvisieť s rádioterapiou na hrudník, s infekčnou endokarditídou a zlyhávaním srdca.

**Periférne artériové ochorenie a cievna mozgová príhoda (CMP).** Periférne artériové ochorenie sa môže vyskytnúť už v prvom mesiaci liečby alebo ako neskorá forma, s odstupom viacerých rokov po protinádorovej liečbe. Riziko CMP môže byť dvojnásobné u pacientov po rádioterapii na hlavu, krk a mediastínium. Pokročilé aterosklerotické zmeny (postihujúce karotické artérie) sa objavujú s odstupom viac ako 10 rokov po rádioterapii. Aterosklerotické poškodenie sa môže týkať aj aorty, ileofemorálnych a končatinových artérií. Ischemická CMP môže súvisieť aj s cisplatinou, paklitaxelom, metotrexátom a inými cytostatikami. Cisplatina môže vyvolávať poškodenia vo viacerých vaskulárnych teritóriách, pričom je zrejmé, že podávanie bleomycínu môže endotelovú dysfunkciu zhoršovať. K poškodeniu endotelu môže pripievať aj vinblastín, a to navodením apoptózy endotelových buniek.

**Choroby perikardu.** Akútna perikarditída sa vyskytuje u pacientov po liečbe bleomycínom a inými cytostatikami. Chronická a/alebo konstriktívna perikarditída sa zisťuje až do 20 % pacientov po rádioterapii na hrudník, a to v časovom intervale 6 mesiacov až 15 rokov. U väčšiny pacientov sa chronická perikarditída a perikardiálny výpotok upravuje spontánne.

**Tromboembolické príhody.** Arteriálna trombóza môže súvisieť s platinovými derivátmi a ďalšími cytostatikami. Venózna trombóza a venózný

tromboembolizmus (VTE) môže súvisieť s chemoterapiou kombinovanou s antiangiogénnou liečbou, so samotným nádorovým ochorením, s používaním centrálnych venózných katétrov, s veľkými operačnými výkonmi a ďalšími rizikovými faktormi (napr. s vekom, ženským pohlavím, lokalizáciou primárneho nádoru v obličkách, infekciou, hormonálnou liečbou). Kombinácia chemoterapie s inhibítormi VEGF zvyšuje riziko VTE 6-násobne a riziko rekurencie VTE 2-násobne.

Kardiovaskulárna toxicita asociovaná s jednotlivými skupinami protinádorových liekov používaných v liečbe nádorov urogenitálneho traktu je uvedená v tabuľke 1.

## Typy kardiálnej a vaskulárnej toxicity

Kardiálnu a vaskulárnu toxicitu odporúčajú experti z Mayo Clinic v Rochestri, MN deliť na typ I a II.

- Kardiotoxicita typu I – je kumulatívna, so štrukturálnymi zmenami, prevažne ireverzibilná, perzistuje po liečbe, prototypom sú antracyklíny.
- Kardiotoxicita typu II – je prevažne reverzibilná, jej prototypom je monoklonová protilátka bevacizumab a tyrozínkinázové inhibítory.
- Vaskulárna toxicita typu I – vyznačuje sa štrukturálnymi zmenami, je potenciálne dlhotrvajúca aj po terapii, prototyp: cisplatina.
- Vaskulárna toxicita typu II – typický je vazospazmus, jej protypmi sú paklitaxel, gemcitabín, sorafenib (8).

## Kardiotoxicity liečby testikulárnych nádorov

Testikulárne nádory patria medzi solídne nádory, ktorých liečba patrí k najúspešnejším. V súčasnosti sa predpokladá, že sa vylieči viac ako 95 % pacientov. Vyskytujú sa prevažne vo veku 15–35 rokov (1). Preto je sledovanie neskorých následkov protinádorovej liečby u týchto pacientov mimoriadne dôležité. S neskorými KV následkami, ktoré sa manifestujú s odstupom viac ako 1 rok po ukončení liečby, súvisí najmä cisplatina, ktorá býva detegovateľná v plazme aj 10–20 rokov po ukončení terapie (9).

K neskorým komplikáciám patria KV ochorenia (hlavne ischemická choroba srdca, infarkt myokardu, zlyhávanie srdca, cievne mozgové príhody, periférne artériové ochorenia, hypertenzia,

Raynaudov fenomén, poruchy lipidového spektra) (10, 11). Neskoré KV následky súvisia aj s bleomycínom a rádioterapiou (na hrudník a tiež aj na intradiafragmatickú oblasť). U pacientov s nádormi testis bol zaznamenaný aj predčasný vznik metabolického syndrómu (MS). Pravdepodobnosť výskytu hypertenzie u pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou pre testikulárny nádor, je 3-násobne vyššia v porovnaní so zdravými mužmi rovnakého veku. Riziko neskorej toxicity je najvyššie u pacientov, ktorým bola podaná vysoká kumulatívna dávka cisplatiny ( $> 850 \text{ mg/m}^2$ ) (11). V súčasnosti sa odporúča sledovanie hypertenzie minimálne raz za 2 roky u pacientov starších ako 20 rokov, sledovanie lipidového profilu každé 2–5 rokov, meranie členkovo-brachiálneho indexu raz ročne v rámci fyzikálneho vyšetrenia zameraného na KV systém.

## Kardiotoxicita liečby karcinómu prostaty

V kontexte androgén-deprivačnej terapie sa v posledných rokoch stala aktuálna otázka nepriaznivého vplyvu agonistov hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), ktoré sú známe aj ako agonisty hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) na KV systém. Kardiotoxicita je osobitným problémom najmä u pacientov s preexistujúcimi KV komorbiditami a rizikovými faktormi (12–14). Jednu z najvýznamnejších štúdií skúmajúcich KV riziko súvisiace s ADT predstavovala observačná štúdia týkajúca sa 73 196 mužov s karcinómom prostaty (15). U pacientov liečených agonistami GnRH bol zaznamenaný nárast ischemickej choroby srdca o 16 %, infarktu myokardu o 11 % a nárast náhlej kardiálnej smrti o 16 % v porovnaní s pacientmi bez hormonálnej liečby. Aj niekoľko ďalších novších štúdií u pacientov s ADT potvrdilo zvýšený výskyt prípadov zlyhávania srdca, akútneho infarktu myokardu (IM), arytmií, cievnej mozgovej príhody a trombózy (16, 17). Terapiu agonistami GnRH má priame a nepriame KV účinky. Nepriamy mechanizmus KV rizika pri ADT súvisí so zvýšenou telesnou hmotnosťou, inzulínovou rezistenciou, dyslipidémiou. Priamy účinok ADT sa prejavuje prostredníctvom kardiomyocytov, ktoré exprimujú receptory pre androgény, GnRH a FSH (14). Prítomnosť receptora GnRH bola potvrdená aj na T lymfocytoch a makrofágoch. ADT môže spôsobovať zvyšovanie hladín LDL cholesterolu, triglyceridov a tiež indukujúce zápal a inzulínovú rezistenciu (6). KV

negatívne pôsobenie vyvolané ADT môže mať dvojitý pôvod.

Metaanalýza Carneiro a kol. z roku 2015 pozostávajúca z 13 štúdií ( $n = 137\,658$ ) preukázala, že ADT má signifikantne nepriaznivé KV účinky (12). ADT u pacientov s karcinómom prostaty (liečených najmenej 6 mesiacov) zvýšila výskyt akútneho infarktu myokardu, arytmií, cievnych mozgových príhod, zlyhávania srdca a trombózy.

Terapia antagonistami bola spojená s výrazne nižším rizikom KV udalostí v priebehu prvého roka začínajúcej liečby. Antagonisty sa tiež spájajú so zníženým rizikom výskytu KV príhod u mužov s preexistujúcim ochorením KVS v porovnaní s agonistami. Avšak podľa niektorých autorov je rozdiel medzi KV rizikom antagonistov GnRH voči agonistom pomerne nízky (16). Hypotéza, že antagonisti GnRH pôsobia menej negatívne na KVS v porovnaní s agonistami, nie je definitívne potvrdená (18). Komparácia kardiotoxicity agonistov a antagonistov GnRH je predmetom intenzívnych sledovaní a aktuálne prebiehajúcich štúdií.

Štúdia O'Farrell a kol. bola jedinečná v tom, že autori mali prístup k registru liekov a definovali typ a trvanie ADT, ako aj preexistujúci stav KV systému pacientov. Títo autori analyzovali KV riziko u 41 362 mužov ADT s karcinómom prostaty a 187 785 mužov bez karcinómu. Štúdia preukázala zvýšené riziko vzniku ochorení KVS u mužov s karcinómom prostaty a liečených agonistami GnRH (17). Vzhľadom k významnému využitiu ARTA preparátov (androgen-receptor targeted agents) – enzalutamidu a abiraterónu acetátu – v liečbe kastroch rezistentného karcinómu prostaty sa v odbornej literatúre začína venovať pozornosť aj ich účinkom na KV systém (19–21).

V roku 2014 boli v Lancet Oncology uverejnené výsledky multicentrickej štúdie týkajúcej sa 2 314 pacientov liečených abiraterónom acetátom pre kastroch rezistentný karcinóm prostaty progredujúci po chemoterapii. Medián sledovania bol 5,7 mesiacov. 952 (41 %) pacientov malo liečbou vyvolané nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa. K najčastejším nepriaznivým následkom patrila hepatotoxicita, (188 (8 %)), hypertenzia (99 (4 %)) a kardiologické komplikácie (52 (2 %)) (20). Kardiologické komplikácie po antiandrogénoch sú uvedené v tabuľke 1.

Nedávno publikovaná štúdia talianskych autorov preukázala vysoký výskyt KV komplikácií 3. až 4. stupňa u pacientov liečených abi-

raterón acetátom. Piaty zo 17 pacientov (29 %) mali preukázanú kardiotoxicitu, ktorá sa manifestovala ako akútny koronárny syndróm, zlyhávajúce srdce, predsieňová fibrilácia, sínusová bradykardia. Všetci pacienti s KV komplikáciami mali kardiologické problémy už pred zahájením liečby. Závažné KV komplikácie sa u nich objavili v období 9–32 týždňov po zahájení liečby. Po ich zistení bola ATRA liečba ukončená. U pacientov s KV toxicitou boli 3 mesiace po zahájení liečby signifikantne vyššie kardiomarkery v sére (natriuretický peptid NTproBNP a kardiálny troponín TnT) v porovnaní s pacientmi bez KV komplikácií (21).

V roku 2010 American Heart Association a American Urological Association vydali vyhlásenie poukazujúce na „možnú“ súvislosť medzi ADT a nežiaducimi KV príhodami (22). Európska asociácia urológie vo svojich usmerneniach pri karcinóme prostaty z roku 2013 uviedla, že je potrebné venovať osobitnú pozornosť pomeru riziko vs. prínos ADT u pacientov s vyšším rizikom výskytu KV príhod.

## Kardiotoxicita liečby renálneho karcinómu

Terapia tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI) receptora vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGFR) býva často spojená s hypertenziou. V metaanalýze, ktorá hodnotila výskyt hypertenzie v prospektívnych štúdiách s takmer 5 000 pacientmi liečenými sunitinibom pre karcinóm obličky alebo iné malignity, bol celkový výskyt hypertenzie 22 % a výskyt ťažkej hypertenzie 7 % (2). Vznik hypertenzie pri liečbe TKI VEGFR však môže byť aj prediktorom lepšej odpovede na liečbu. Zlepšená efektivita liečby sunitinibom sa zistila aj u pacientov, ktorí boli liečení na hypertenziu (1). U pacientov liečených sorafenibom bol výskyt hypertenzie mierne nižší ako pri sunitinibe. Avšak najvyšší výskyt hypertenzie bol doteraz opísaný v súvislosti s axitinibom. V štúdiách s viac ako 1900 pacientov bola incidencia hypertenzie 40 %, pričom ťažká hypertenzia (3. a 4. stupňa) bola zistená u 13 % pacientov (2). Liečba TKI VEGFR je spojená so zvýšeným výskytom artériového a venózneho tromboembolizmu. U pacientov liečených uvedenými látkami bola opakovane pozorovaná kardiálna dysfunkcia, zlyhávajúce srdce, ischemia alebo infarkt myokardu (5, 6). Jedným z novších TKI používaných v liečbe pacientov s metastatickým renálnym karcinómom je aj ca-

**Tab. 1.** Protinádorové farmaká s kardiovaskulárnou toxicitou používané v uroonkológii (podľa 2, 4, 5, 6, 7, 23)

Protinádorové farmaká v uroonkológii	Kardiovaskulárna toxicita
<b>Antracyklíny</b>	
Doxorubicín Epirubicín Mitoxantrón	Akútna kardiotoxicita: arytmie, myokarditída, NKS Subakútna a neskorá kardiotoxicita: kardiálna dysfunkcia, zlyhanie srdca, kardiomyopatia
<b>Alkylačné cytostatiká</b>	
Ifosfamid (vysoké dávky)	Myoperikarditída, kardiálna dysfunkcia, zlyhanie srdca, arytmie
<b>Platinové cytostatiká</b>	
Cisplatina Oxaliplatina Karboplatina	Akútna kardiotoxicita: vazospazmus malých a veľkých ciev, ischemia myokardu, arytmie Neskorá kardiotoxicita: hypertenzia, hypercholesterolémia, arteriálna trombóza a tromboembólia, Raynaudov fenomén
<b>Vinka alkaloidy</b>	
Vinblastín Vinflunín Estramustín	Ischemia myokardu, infarkt myokardu, arytmie Angina pectoris, zlyhanie srdca, infarkt myokardu, tromboembólia
<b>Iné antibiotiká</b>	
Bleomycín	Ischemia myokardu, perikarditída
<b>Taxány</b>	
Paklitaxel Docetaxel Kabazitaxel	Komorová dysfunkcia, Raynaudov fenomén, arytmie, artériová hypertenzia, hypotenzia, venózna tromboembólia, zlyhanie srdca, zastavenie srdca
<b>Fluoropyrimidíny</b>	
Gemcitabín	Perikarditída, ischemia myokardu, arytmie
<b>Antifolátové látky</b>	
Metotrexát	Angina pectoris, arytmie, Raynaudov fenomén
<b>Inhibítory topoizomerázy II</b>	
Etopozid	Arytmie
<b>Hormonálna liečba</b>	
Leuprolid (LHRH agonista) Goserelin (LHRH agonista) Degarelix (LHRH antagonist) Bicalutamid (antiandrogén) Enzalutamid (antiandrogén) Abirateron (antiandrogén)	Infarkt myokardu, zlyhanie srdca, artériová hypertenzia, arytmie
<b>mTOR inhibítory</b>	
Temsirolimus Everolimus	Kardiálna dysfunkcia
<b>Inhibítory tyrozínkináz</b>	
Sunitinib Sorafenib Pazopanib Axitinib Tivozanib Cabozantinib	Kardiálna dysfunkcia, zlyhanie srdca, arytmie, predĺženie QT intervalu, artériová hypertenzia, arteriálna a venózna tromboembolizmus
<b>Monoklonové protilátky</b>	
Bevacizumab	Kardiálna dysfunkcia, arteriálna trombóza, hypertenzia
<b>Cytokíny</b>	
Interferón Interleukíny	Arytmie, reverzibilná kardiomyopatia, ischemia myokardu, myokarditída
<b>Inhibítory imunitných kontrolných bodov</b>	
Atezolizumab (antiPD-L1 monoklonová protilátka) Nivolumab (antiPD-1 monoklonová protilátka) Pembrolizumab (antiPD-1 monoklonová protilátka)	Myokarditída (potenciálne fatálna), zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, perikarditída, tamponáda srdca, arytmie, venózne tromboembolizmus

bozantinib, ktorého nežiaduce účinky sú uvedené v tabuľke 1.

Imunoterapia nádorov s využitím inhibítorov imunitných kontrolných bodov tzv. immune

checkpoint blockers (napr. monoklonálnych protilátok namierených proti tzv. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death 1 (PD-1) a jeho ligandu

(PD-L1) predstavuje prelom v súčasnej protinádorovej liečbe.

Imunoterapia cielená na CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (napr. nivolumab) a PD-L1 (napr. atezolizumab) predstavuje významnú zmenu v manažmente viacerých hematologických aj solídnych tumorov (melanómov, nemalobun-  
kových nádorov pľúc, ovariálnych aj renálnych karcinómov). O komplexite mechanizmov účinku imunoterapie vieme stále veľmi málo, rovnako ako aj častosti výskytu jej nežiaducich účinkov. Nedávne štúdie poukazujú na skutočnosť, že kombinácia ipilimumabu a nivolumabu si vyžiadala prerušenie liečby u takmer 40 % pacientov.

K ich nežiaducim kardiovaskulárnym účinkom patrí myokarditída (ktorá môže mať fatálny priebeh), zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, perikarditída, tamponáda srdca, arytmie a venózne tromboembolizmus (7, 23).

Pre optimalizáciu krátkodobej aj dlhodobej bezpečnosti tzv. checkpoint inhibítorov sú nevyhnutné ďalšie štúdie.

## Záver

Populácia onkologických pacientov s kardiovaskulárnymi problémami dramaticky narastá. Aj pacienti s genitourinárnymi malignitami liečení kardiotoxickou, avšak nepopierateľne efektívnou liečbou môžu byť ohrození závažnou akútnou aj neskorou KV morbiditou a neraz aj KV mortalitou. Kardiálne aj vaskulárne komplikácie vyvolané protinádorovou terapiou tvoria skupinu chorôb s rôznou závažnosťou a variabilnými klinickými prejavmi. Cielené pátranie po symptómoch a včasných príznakoch kardiovaskulárnej toxicity (najmä zlyhávania srdca, arytmií a ischemie myokardu, mozgu) a ďalších komplikáciách, ku ktorým patrí najmä hypertenzia a poruchy lipidového spektra, by malo byť štandardnou súčasťou urologickej praxe. Riešiteľné problémy je potrebné včas odhaľovať. Zároveň by sa však nemala zhoršovať kvalita života onkologických pacientov preceňovaním niektorých nezávažných a prechodných abnormalít. Osobitná pozornosť sa má venovať pacientom s prítomnosťou KV rizikových faktorov a komorbidít, ktoré je potrebné pred zahájením liečby modifikovať. Pre prevenciu a monitorovanie kardiotoxicity, ktoré by boli založené na evidence-based medicine (EBM), však potrebujeme ďalšie detailnejšie prospektív-

ne štúdie a intenzívnejší výskum. Doteraz boli publikované odporúčania EBM týkajúce sa iba prevencie antracyklínmi indukovanej kardiálnej dysfunkcie. V odbornej literatúre sú k dispozí-

cii odporúčania viacerých kardiologických aj urologických odborných spoločností, ktoré sa snažia optimalizovať starostlivosť o pacientov ohrozených poškodením srdca a ciev, a to pred

zahájením protinádorovej liečby, počas nej aj po jej ukončení.

*Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATÚRA

1. Mardiak J, a kol. Nádory genitourinárneho traktu. Univerzita Komenského v Bratislave; 2013; 138.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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: 2768–2801.
3. Vyskočil J, Petráková K, Jelínek P, Furdek M. Cardiovascular complications of cancers and anti-cancer therapy. Vnitř Lek. Spring. 2017; 63(3): 200–209.
4. Carver JR, Desai CJ. Cardiovascular toxicity of antitumor drugs: dimension of the problem in adult settings. In: Minotti G. Cardiotoxicity of non-cardiovascular drugs. Wiley; 2010: 127–199.
5. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). Catheter Cardiovasc Interv. 2016; 87(5): E202–E223.
6. Mladosičová B a kol. Kardiopneumologie, 2. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2014: 208.
7. Puzanov I, Diab A, Addallab K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity. J Immunother Cancer. 2017 Nov 21; 5(1): 95.
8. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New—An Evolving Avenue. Circulation. 2016 Mar 29; 133(13): 1272–1289.
9. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. Lancet. 2000; 355(9209): 1075–1076.
10. Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N, et al. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. Ann Oncol. 2017 Nov 1; 28(11): 2670–2679.
11. Valentová M, Mladosičová B. Coronary heart disease and hypertension as late effects of testicular cancer treatment—a minireview. Klin Onkol. 2011; 24(1): 18–22.
12. Carneiro A, Sasse AD, Wagner AA, et al. Cardiovascular events associated with androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Urol. 2015; 33: 1281–1289.
13. Greiman AK, Keane TE. Approach to androgen deprivation in the prostate cancer patient with pre-existing cardiovascular disease. Curr Urol Rep. 2017; 18: 41.
14. Poljak Z, Hulin I, Maruscakova L, Carter A, Mladosičová B. Androgen deprivation therapy and cardiovascular complications. Bratisl Med J. 2016; 117: 557–561.
15. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 4448–4456.
16. Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists—a nationwide population-based cohort study based on 2010–2013 French Health Insurance data. Eur J Cancer. 2017; 77: 99–108.
17. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(11): 1243–1251.
18. Albertsen PC. Re: Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists. Eur J Cancer. 2017; 87: 203.
19. Matoušková M, Hanuš M, Králová V. Léčba metastatického kastrofne refrakterního karcinomu prostaty – abirateron acetát jako první volba. Urol. praxi. 2015; 16(4): 162–164.
20. Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. Lancet Oncol. 2014; 15(11): 1263–1268.
21. Campora S, Campazzi E, Zanardi S, et al. Association of Biomarkers with Serious Cardiac Adverse Events during Abiraterone Acetate Treatment in Castration Resistant Prostate Cancer. Transl Oncol. 2016; 9(6): 600–605.
22. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. CA Cancer J Clin. 2010; 60: 194–201.
23. Sauer R, Kiewe P, Desole M, Schuler M, et al. Lymphocytic myocarditis in a patient with metastatic clear cell renal cell carcinoma treated with Nivolumab. Pathologie. 2017; 38(6): 535–539.



## KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Urol. praxi 2018; 19(5): 233

# Dopady liečby genitourinárnych malignít na kardiovaskulárny systém

**doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.**

Bratislava

Urogenitálne malignity predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré sa odlišujú takmer vo všetkých aspektoch patofyziológie, molekulárnej biológie, prognózy a liečby hlavne v pokročilom (metastatickom) štádiu. Prehľadový článok analyzuje zložitú, ale aktuálnu a pre každodennú prax veľmi dôležitú tému – negatívne dopady súčasnej farmakoterapie (a čiastočne aj rádioterapie) na kardiovaskulárny (KV) systém onkologického pacienta. V práci je definovaných 9 kategórií KV komplikácií navodených protinádorovou liečbou, rovnako ako viaceré typy kardiálnej a vaskulárnej toxicity. Kardiotoxická a mechanizmy jej vzniku sú prehľadne spracované podľa jednotlivých typov urogenitálnych nádorov (semenník, prostata, oblička). Škoda, že pozornosť nebola venovaná nádorom močového mechúra, aj keď je pravdou, že mnohé farmaká spomínané v článku sa využívajú aj v tejto indikácii. Mimoriadne aktuálna a zrozumiteľná je rozsiahla tabuľka, ktorá hodnotí protinádorové liečivá s kardiovaskulárnou toxicitou používané v uroonkológii. V súčasnosti sa do klinickej praxe začleňuje imunoterapia nádorov s využi-

tím inhibítorov imunitných kontrolných bodov (tzv. immune checkpoint blockers: ipilimumab, nivolumab, atezolizumab a pod.), ktorá na jednej strane môže zmeniť manažment viacerých solídnych nádorov, ale na druhej strane zvyšuje riziko vzniku nežiaducich KV účinkov (1). Je len treba súhlasiť s vyjadrením autora/autorov, že pre optimalizáciu krátkodobej a dlhodobej bezpečnosti týchto tzv. checkpoint inhibítorov sú nevyhnutné ďalšie štúdie na väčšom počte pacientov. Androgénna deprivácia terapia (ADT) určite zvyšuje KV morbiditu a riziko vzniku diabetes mellitus a metabolického syndrómu, a to už po 6 mesiacoch kontinuálnej aplikácie u mužov s karcinómom prostaty. Vzhľadom na to, že ADT patrí k „dennému chlebičku“ urológov; je potrebné vedieť aj o rizikách a vedľajších účinkoch takejto liečby a indikovať ju maximálne uvážene. Najmenej KV komplikácií bolo zaznamenaných po bilaterálnej orchiektómii, ale tento spôsob ADT má iné nevýhody a aspoň na Slovensku ho pacienti odmietajú. Riziko KV dysfunkcie je vyššie u starších jedincov (> 65 rokov), u pacientov s preexistujúcimi KV ochoreniami a u osôb

s prítomnými rizikovými faktormi (hypertenzia, obezita, diabetes mellitus, dyslipidémia, fajčenie, genetická predispozícia a pod.). S komplikáciami je potrebné rátať hlavne pri kombinácii viacerých farmák. Význam má ako primárna (primeraná výživa s udrzaním telesnej hmotnosti, nefajčenie, primeraný pohyb, redukcia stresu), tak aj sekundárna prevencia (adekvátna liečba KV chorôb, normalizácia krvného tlaku, úprava obezity, normalizácia hladiny glykémie, cholesterolu a triglyceridov) s cieľom udržania „zdravého a funkčného“ KV systému. Moderná farmakoterapia urogenitálnych malignít je napriek svojej potenciálnej kardiotoxickosti nepopierateľne efektívnou liečbou, ktorá vyžaduje častokrát medziodborovú spoluprácu (urológ, onkológ, kardiológ atď.) a samozrejme pravidelné kontroly onkologického pacienta. Všetko toto bolo dostatočne zdôraznené v predloženom článku, ktorý by mal byť „povinným čítaním“ pre všetkých praktických urológov.

*doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.*

*Zadunajská cesta 6/A, 851 01 Bratislava*

*jozef.marencak@gmail.com*

## LITERATÚRA

1. Lerner S, Davis I. Bladder cancer – moving into a new era of targeted treatment. Fast Facts, 3rd. edit., Oxford. 2018; 1–95.