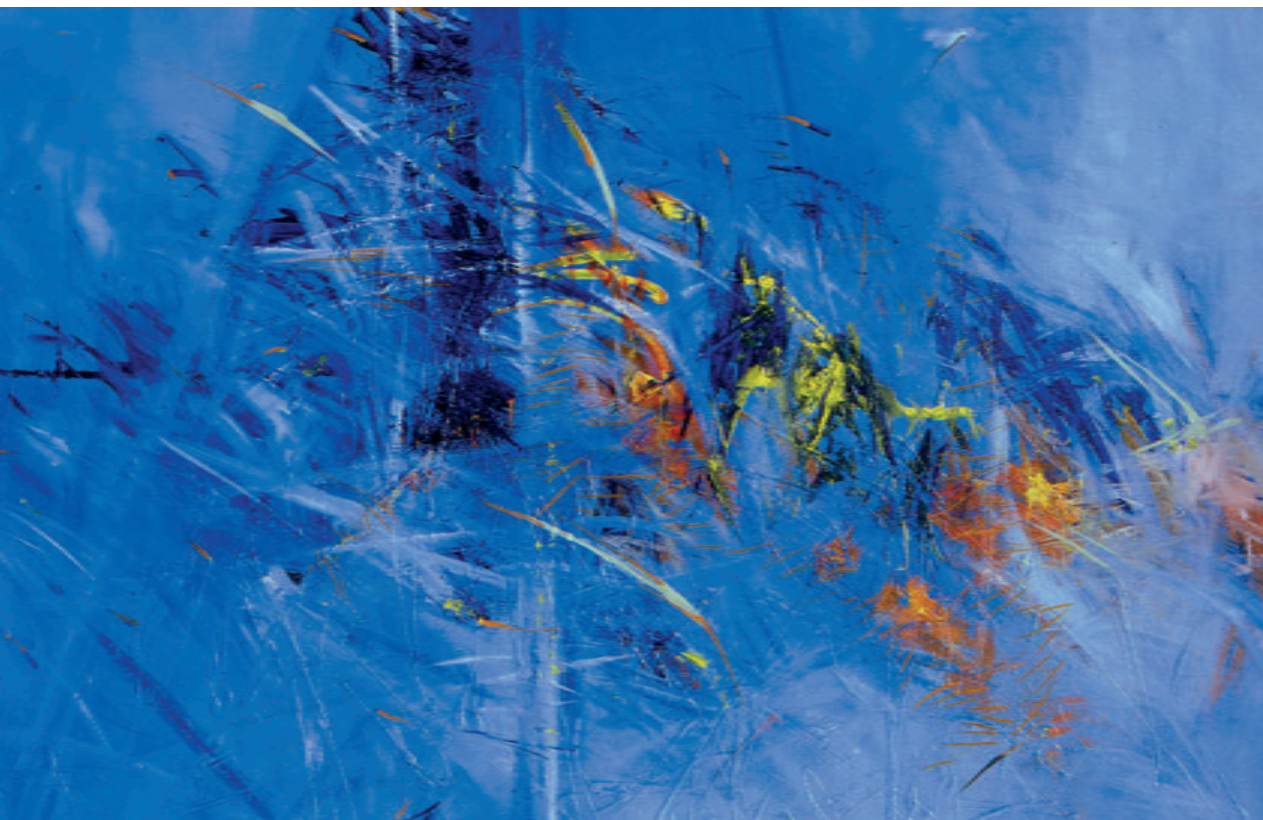


Beata Mladosičová a kolektiv

Kardioonkologie

2., přepracované a doplněné vydání



Doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., je vedoucí Oddělení klinické patofyziologie Lékařské fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě. Systematicky se věnuje kardiotoxicitě protinádorové léčby.

Byla a je zodpovědnou řešitelkou mnohých vědeckovýzkumných grantových projektů z této oblasti.

Je hlavní autorkou nebo spoluautorkou 6 monografií, publikovala kapitoly ve 12 vysokoškolských učebnicích a učebních textech pro studenty medicíny. Je první autorkou nebo spoluautorkou více než 170 publikací v domácích a zahraničních časopisech. Za svou odbornou činnost získala několik ocenění, mimo jiné prémii Slovenského literárního fondu za rok 2007.

Výsledky své práce prezentovala na mnohých domácích a zahraničních kongresech (v USA, Kanadě, Austrálii a Evropě). Je členkou International CardioOncology Society (ICOS), International Society of Paediatric Oncology (SIOP) a American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Pracovala jako proděkanka Lékařské fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě. Je členkou Vědecké rady Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně.

Beata Mladosičová a kolektiv

Kardioonkologie

2., přepracované a doplněné vydání

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., a kolektiv

KARDIOONKOLOGIE

2., přepracované a doplněné vydání

Hlavní autorka a editorka:

Doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.

Kolektiv autorů:

MUDr. Ljuba Bachárová, DrSc., MBA, doc. MUDr. Mária Bucová, CSc., MUDr. Silvia Cingelová, PhD., doc. MUDr. Eva Goncalvesová, PhD., MUDr. Monika Grešíková, PhD., prof. MUDr. Vasiľ Hricák, CSc., MUDr. Pavla Látalová, doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., prof. MUDr. Ján Murín, CSc., MUDr. Tomáš Pika, PhD., MUDr. Ján Rajec, PhD., MUDr. Mária Rečková, MUDr. Lubica Roziaková, PhD., doc. MUDr. Marek Svoboda, PhD., prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., prof. MUDr. Viera Štvrtinová, CSc., MUDr. Miroslava Valentová, dr. Stephan von Haehling, MD, PhD., DIC, MUDr. Jiří Vymětal, doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE:

Recenzenti:

Prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.

Doc. MUDr. Rudolf Kohn, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2014

Design Photo © Grada Publishing, a.s., 2014

Ilustrace na obálce © Znovuzrodenie Veronika Gabčová 2007

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 5519. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Josef Lutka

Počet stran 208

1. vydání, Bratislava 2012

1. české vydání, Praha 2014

Vytiskla tiskárna PBtisk s.r.o., Příbram



Knihy vyšla také s podporou Nadacie Výskum rakoviny.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-4838-2

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-9231-6 (pro formát PDF)

ISBN 978-80-247-9232-3 (pro formát ePUB)

Pořadatelka a hlavní autorka

DOC. MUDR. BEATA MLADOSIEVIČOVÁ, CSc. – Oddělení klinické patofyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Kolektiv autorů

MUDR. LJUBA BACHÁROVÁ, DRSc., MBA – Oddělení klinické patofyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Komenského a Mezinárodní laserové centrum, Bratislava

DOC. MUDR. MÁRIA BUCOVÁ, CSc. – Imunologický ústav, Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

MUDR. SILVIA CINGELOVÁ, PHD. – II. onkologická klinika, Národní onkologický ústav, Bratislava

DOC. MUDR. EVA GONCALVESOVÁ, PHD. – Oddělení selhání a transplantace srdce, Národní ústav srdečních a cévních onemocnění, a. s., Bratislava

MUDR. MONIKA GREŠÍKOVÁ, PHD. – Klinika dětské hematologie a onkologie, Dětská fakultní nemocnice s poliklinikou, Bratislava

PROF. MUDR. VASILE HRICÁK, CSc. – Oddělení akutní kardiologie – koronární péče, Národní ústav srdečních a cévních onemocnění, a. s., Bratislava

MUDR. PAVLA LÁTALOVÁ – Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

DOC. MUDR. BEATA MLADOSIEVIČOVÁ, CSc. – Oddělení klinické patofyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

PROF. MUDR. JÁN MURÍN, CSc. – I. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

MUDR. TOMÁŠ PIKA, PHD. – III. interní klinika, Fakultní nemocnice, Olomouc

MUDR. JÁN RAJEC, PHD. – II. onkologická klinika, Národní onkologický ústav, Bratislava

MUDR. MÁRIA REČKOVÁ – POKO Poprad, s.r.o., Poprad

MUDR. ĽUBICA ROZIAKOVÁ, PHD. – Oddělení klinické patofyziologie a Klinika hematologie a transfuziologie, Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

DOC. MUDR. MAREK ŠVOBODA, PHD. – Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

PROF. MUDR. IVETA ŠIMKOVÁ, CSc. – Klinika kardiologie a angiologie, Lékařská fakulta Slovenské zdravotníckej univerzity a Národní ústav srdečních a cévních onemocnění, Bratislava

PROF. MUDR. STANISLAV ŠPÁNIK, CSc. – I. onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Komenského a Onkologického ústavu sv. Alžběty, Bratislava

PROF. MUDR. VIERA ŠTVRTINOVÁ, CSc. – II. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

MUDR. MIROSLAVA VALENTOVÁ – Kardiologická klinika, Univerzitní nemocnice Charite, Campus Virchow, Berlín, Německo

DR. STEPHAN VON HAEHLING, MD, PHD., DIC – Kardiologická klinika, Univerzitní nemocnice Charite, Campus Virchow, Berlín, Německo

MUDR. JIŘÍ VYMĚTAL – III. interní klinika, Fakultní nemocnice, Olomouc

Doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc. – Klinika radioterapie a onkologie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

Obsah

Přehled použitých zkratk	13
Úvod (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	19
1 Srdce jako multiceulární a multisignální systém (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	21
Literatura	24
2 Definice kardiotoxicity (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	25
Literatura	28
3 Antracyklinová kardiotoxicita (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	29
3.1 Klinický obraz antracyklinové kardiotoxicity	29
3.2 Incidence antracyklinové kardiotoxicity	33
3.2.1 Kumulativní dávka antracyklinů	33
3.2.2 Rizikové faktory antracyklinové kardiotoxicity	35
3.3 Patogeneze antracyklinové kardiotoxicity	36
3.3.1 Antracyklinová kardiotoxicita na úrovni kardiomyocytů	36
3.3.2 Vznik kardiální dysfunkce a ischemie po léčbě antracykliny	41
3.4 Prevence antracyklinové kardiotoxicity	42
3.4.1 Podávání kardioprotektivních látek	42
3.4.2 Vazba na lipozomy	44
3.4.3 Modifikace rychlosti podávání	44
3.4.4 Úprava dávkovacích schémat	44
3.4.5 Neantracyklinové režimy	44
3.4.6 Podávání méně kardiotoxických antracyklinových cytostatik	45
3.4.7 Redukce dodatečného zatížení srdce (afterloadu)	45
3.4.8 Aerobní cvičení	45
3.5 Kardiotoxicita antracyklinů podávaných v dětském věku	46
3.6 Genetické perspektivy predikce kardiotoxicity protinádorové léčby	47
Literatura	50
4 Kardiotoxicita jiných klasických protinádorových farmak (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	55
4.1 Alkylační látky	55
4.2 Platinové deriváty	56
4.3 Fluoropyrimidiny	57
4.4 Taxany	58
4.5 Vinka alkaloidy	58
Literatura	59

5	Kardiotoxicita cílené léčby (<i>Silvia Cingelová, Beata Mladosiievičová, Mária Rečková, Stanislav Špánik</i>)	61
5.1	Stručný přehled a mechanismy působení cílené terapie (<i>Beata Mladosiievičová</i>) ...	61
5.2	Monoklonální protilátky	64
5.2.1	Trastuzumab (<i>Beata Mladosiievičová, Silvia Cingelová, Stanislav Špánik</i>)	64
5.2.2	Kardiotoxicita dalších monoklonálních protilátek (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	69
5.3	Tyrozinkinázové inhibitory (<i>Mária Rečková</i>)	72
5.3.1	Mechanismus kardiotoxicity vybraných tyrozinkinázových inhibitorů	72
5.3.2	Klinický obraz, incidence, prevence a léčba kardiotoxicity tyrozinkinázových inhibitorů	73
5.3.3	Všeobecná doporučení pro použití tyrozinkinázových inhibitorů vzhledem ke kardiální toxicitě	78
5.4	Inhibitor proteazomového komplexu (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	80
5.5	Inhibitory kinázy mTOR (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	80
	Literatura	81
6	Kardiovaskulární komplikace indukované tamoxifenem a aromatázovými inhibitory (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	85
	Literatura	86
7	Kardiovaskulární komplikace indukované cytokiny (<i>Mária Bucová</i>)	87
7.1	Interferon alfa a jeho kardiotoxický účinek	88
7.2	Interferon gama a jeho kardiotoxický účinek	88
7.3	Interleukin 2 a jeho kardiotoxický účinek	89
	Literatura	90
8	Poškození srdce indukované radioterapií (<i>Beata Mladosiievičová</i>)	91
8.1	Ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu po radioterapii	93
8.2	Poškození chlopní po radioterapii	93
8.3	Poškození převodního systému po radioterapii	94
8.4	Srdeční selhání po radioterapii	94
8.5	Nemoci perikardu po radioterapii	94
	Literatura	95
9	Kardiovaskulární komplikace po transplantaci krevetvorných kmenových buněk (<i>Lubica Roziaková</i>)	99
9.1	Časná kardiotoxicita	99
9.2	Pozdní kardiovaskulární následky	100
	Literatura	102
10	Venózní trombembolismus u onkologických pacientů (<i>Viera Štvrtinová</i>) ...	104
10.1	Venózní trombembolismus v onkologii	105

10.2	Všeobecné rizikové faktory venózního trombembolismu	105
10.3	Rizikové faktory venózního trombembolismu u onkologických pacientů	106
10.4	Klinická patofyziologie venózního trombembolismu	107
10.5	Patofyziologie venózního trombembolismu v onkologii	109
10.6	Principy diagnostiky venózního trombembolismu	110
10.7	Tromboprofylaxe	111
	Literatura	113
11	Cévní mozkové příhody u onkologických pacientů	
	<i>(Beata Mladosievičová)</i>	115
11.1	Patomechanismy cerebrální ischemie u onkologických pacientů	115
11.1.1	Endotelová dysfunkce	115
11.1.2	Poruchy hemostázy	115
11.1.3	Vazospazmus	116
11.1.4	Cerebrální ischemie v důsledku kraniální radioterapie	116
11.2	Patomechanismy cerebrální hemoragie u onkologických pacientů	117
	Literatura	118
12	Diagnostické možnosti kardiotoxicity protinádorové léčby <i>(Ljuba Bachárová, Eva Goncalvesová, Beata Mladosievičová, Lubica Roziaková, Iveta Šimková)</i>	120
12.1	Diagnostika kardiální dysfunkce a srdečního selhávání na základě klinických symptomů <i>(Beata Mladosievičová)</i>	120
12.2	Echokardiografie – nové možnosti a limitace <i>(Iveta Šimková)</i>	121
12.3	Další zobrazovací metody v diagnostice kardiotoxicity protinádorové chemoterapie <i>(Eva Goncalvesová)</i>	124
12.3.1	Radionuklidové metody	124
12.3.2	Magnetická rezonance	125
12.3.3	CT kardioangiografie	125
12.4	Endomyokardiální biopsie <i>(Eva Goncalvesová)</i>	126
12.5	QT/QTc interval <i>(Ljuba Bachárová, Beata Mladosievičová)</i>	126
12.5.1	Definice a určování QT intervalu	127
12.5.2	Syndrom prodlouženého QT	128
12.6	Biochemické kardiomarkery <i>(Lubica Roziaková)</i>	129
12.6.1	Natriuretické peptidy <i>(Beata Mladosievičová)</i>	130
12.6.2	Kardiální troponiny	133
	Literatura	137
13	Doporučení pro monitorování kardiální funkce po klasické chemoterapii a cílené léčbě <i>(Beata Mladosievičová)</i>	143
	Literatura	146
14	Monitorování poškození srdce po radioterapii na oblast hrudníku <i>(Beata Mladosievičová)</i>	148
	Literatura	149

15 Léčba vybraných kardiovaskulárních onemocnění u onkologických pacientů (<i>Beata Mladosičová, Ján Rajec</i>)	150
15.1 Léčba systolické dysfunkce a kardiálního selhávání po protinádorové léčbě (<i>Beata Mladosičová, Ján Rajec</i>)	150
15.2 Léčba arteriální hypertenze u onkologických pacientů (<i>Ján Rajec, Beata Mladosičová</i>)	152
15.3 Léčba arytmií u onkologických pacientů (<i>Ján Rajec, Beata Mladosičová</i>)	153
Literatura	155
16 Akutní koronární syndrom u onkologických pacientů (<i>Vasil' Hricák</i>)	157
16.1 Definice a rozdělení akutního koronárního syndromu	157
16.2 Patogeneze akutního koronárního syndromu	157
16.3 Diagnostika a léčba akutního koronárního syndromu	158
16.4 Kardioprotekce u onkologického pacienta	164
Literatura	166
17 Různé další příčiny kardiovaskulárních problémů u onkologických pacientů (<i>Eva Goncalvesová, Monika Grešíková, Stephan von Haehling, Pavla Látalová, Beata Mladosičová, Ján Murín, Tomáš Pika, Marek Svoboda, Miroslava Valentová, Jiří Vymětal</i>)	167
17.1 Poškození perikardu (<i>Marek Svoboda</i>)	167
17.1.1 Etiologie a patogenese	167
17.1.2 Diagnostika	169
17.1.3 Léčba perikardiálního výpotku	172
17.1.4 Prognóza	175
17.2 Primární kardiální nádory (<i>Beata Mladosičová</i>)	175
17.2.1 Diagnostika primárních nádorů srdce	176
17.2.2 Diferenciální diagnostika	177
17.2.3 Léčba	178
17.3 Stresem indukovaná kardiomyopatie (<i>Eva Goncalvesová</i>)	178
17.3.1 Patogeneze	178
17.3.2 Klinický obraz a diagnostika	179
17.3.3 Léčba a prognóza	180
17.4 Kachexie a srdeční selhávání (<i>Miroslava Valentová, Stephan von Haehling</i>)	181
17.4.1 Patofyziologie nádorové kachexie	181
17.4.2 Účinek kachexie na srdce	181
17.5 Anemie a chronické srdeční selhávání (<i>Ján Murín, Beata Mladosičová</i>)	182
17.5.1 Vznik chronického srdečního selhávání při anemii	183
17.5.2 Vznik anemie při chronickém srdečním selhávání	183
17.6 Změny počtu trombocytů u onkologických pacientů (<i>Monika Grešíková</i>)	184
17.7 Amyloidóza a postižení srdce (<i>Tomáš Pika, Jiří Vymětal, Pavla Látalová</i>)	186

17.7.1	Definice, patofyziologie a klasifikace amyloidózy	186
17.7.2	Klinická manifestace	187
17.7.3	Diagnostika amyloidózy	188
17.7.4	Konzervativní a symptomatická léčba amyloidózy	189
17.7.5	Léčba AL amyloidózy, transplantace srdce	190
	Literatura	191
18	Úskali protinádorové léčby ve starším věku (Mária Wagnerová)	196
18.1	Hodnocení geriatrických onkologických pacientů	196
	Literatura	197
	Rejstřík	199
	Souhrn	207
	Summary	208

Přehled použitých zkratek

ABL	Abelson kináza
ACC	American College of Cardiology
ACCP	American College of Chest Physicians
ACE	angiotenzin konvertující enzym
ACEI	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzym
ADCC	buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (antibody dependent cell cytotoxicity)
AI	aromatázové inhibitory
AIM	akutní infarkt myokardu
AKS	akutní koronární syndrom
AKT	serin-treoninová kináza, označovaná též proteinkináza B (PKB)
AL	primární amyloidóza (immunoglobulin light chain amyloidosis)
ALK	kináza anaplastického lymfomu
ALL	akutní lymfoblastová leukemie
AML	akutní myeloidní leukemie
AMPK	AMP aktivovaná proteinkináza
ANP	atriální natriuretický peptid
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASK	aktivátor S-fáze kinázy
ATE	arteriální trombembolické příhody
ATP	– adenzin trifosfát
ATTR	transtyrelinová amyloidóza
AV	atrioventrikulární
Bad	Bcl-2 antagonist a buněčné smrti
Bak-1	Bcl-2 antagonist a killer
Bax	Bcl-2 asociovaný X protein
Bcl-2	B-buněčný lymfom 2
BCNU	bis-chloroetylnitrózourea
Bcr-Abl	breakpoint cluster region-Abelson tyrosine kinase (fúzní protein)
BKK	blokátor kalciového kanálu
BMI	body mass index
BMS	barmetalový stent
BNP	mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide)
BRAF	gen, jehož mutace je sdružena s řadou nádorů
CAMK	CaM-kinase, Ca ²⁺ -kalmodulinkináza
cAMP	cyklický adenzinmonofosfát
CAT	malignita spojená s trombózou (cancer-associated thrombosis)

CBP	CREB vázající protein (CREB binding protein)
CBR	karbonyl-reduktáza
CDK	cyklin dependentní kináza
CK-MB	izoenzym MB kreatinkinázy
CLL	chronická lymfocytová leukemie
CML	chronická myeloidní leukemie
CMP	cévní mozková příhoda
CMR	kardiovaskulární magnetická rezonance
COG	Children's Oncology Group (USA)
CREB	cAMP response element-binding protein
CREC	Cardiac Review and Evaluation Committee
CSF-1R	receptor pro faktor 1 stimulující kolonie (colony-stimulating factor 1 receptor)
CT	počítačová tomografie
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CTCL	kožní T-buněčné lymfomy (cutaneous T-cell lymphoma)
CTLA-4	antigen cytotoxických T-lymfocytů (cytotoxic T-lymphocyte antigen)
cTnI, cTnT	kardiální troponiny T a I
CT-proET-1	C-terminální fragment pro endotelin 1
CYP	cytochrom P
DAG	diacylglycerol
DDR	discoidin domain receptor
DES	léčivem potažený stent (drug-eluting stent)
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace
DMSO	dimetylsulfoxid
DNR	daunorubicin
DOX	doxorubicin
DPD	dihydropyrimidin-dehydrogenáza
DT	decelerační čas
DUS	duplexní sonografie
DXA	dvojeenergiová rentgenová absorpciometrie (dual-energy X-ray absorptiometry)
DZX	dexrazoxan
E/A	poměr rychlostí vln E a A transmitrálního průtoku
EBM	medicína založená na důkazech (evidence based medicine)
EDTA	etylendiaminotetraoctová kyselina
EFLK	ejekční frakce levé komory
EGF	epidermální růstový faktor (epidermal growth factor)
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor), označován též jako ERBB1
EKG	elektrokardiografie
EMA	European Medicines Agency
EMB	endomyokardiální biopsie
eNOS	endotelová syntáza oxidu dusnatého

EpCAM	epitelová buněčná adhezní molekula (epithelial cellular adhesion molecule)
EPO	erythropoetin
ER	endoplazmatické retikulum
ERBB	rodina receptorových kináz
ERK	extracelulární signál regulující kináza (extracellular signal-related kinase)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAK	kináza pro fokální adhezi (focal adhesion kinase)
FDA	Food and Drug Administration
FGF	růstový faktor pro fibroblasty (fibroblast growth factor)
FGFR	receptor pro růstový faktor pro fibroblasty (fibroblast growth factor receptor)
FLT-3	tyrozinkináza podobná FMS (FMS-like tyrosinkinase 3)
FU	fluorouracil
GATA4	GATA vázající protein 4
GIST	gastrointestinální stromální nádor
GvHD	reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease)
HDAC	histondeacetyláza
HEGFR (HER)	receptor pro HEGF (human epidermal (growth factor) receptor)
hERG	human ether-á-go-go related gene
HIF	hypoxií indukovatelné faktory (hypoxia inducible factors)
HIV	virus lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus)
HO	hydroxylový radikál
HŽT	hluboká žilní trombóza
ICD	implantabilní kardioverter-defibrilátor
ICOS	International Cardioncology Society
IFN	interferon
IGF	růstový faktor podobný inzulinu (insuline-like growth factor)
ICHS	ischemická choroba srdce
IL	interleukin
ILK	s integrinem spojená kináza (integrin-linked kinase)
IM	infarkt myokardu
I-MIBG	jod ¹²³ -metajodobenzylguanidin
IP3	inozitoltrifosfát
IRE	iron responsive element
IRM	imatinib rezistentní mutované (Abl)
IVRT	izovolumický relaxační čas
JAK	Janusova kináza
JAK-STAT	Janus activated kinase-signal transducers and activators of transcription
KD	kumulativní dávka
KIT	tyrozinkinázový receptor pro faktor kmenových buněk
KMP	kardiomyopatie

KO	knock-out (s vyřazeným genem)
KRAS	onkogen KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)
LGE	pozdní gadoliniové zesílení (late gadolinium enhancement)
LMWH	heparin s nízkou molekulovou hmotností (low molecular weight heparin)
LQTS	syndrom prodlouženého QT intervalu (long QT syndrome)
LVEDD	enddiastolický průměr levé komory (left ventricular end-diastolic diameter)
MAPK	mitogenem aktivovaná proteinkináza (mitogen-activated protein kinase)
MCP-1	protein atrahující makrofágy
MDR	multiple drug resistance gene
MDS	myelodysplastický syndrom
MDS/MPD	myelodysplastické a myeloproliferativní onemocnění
MEK (1–6)	MAPK/ERK kináza (mitogen-activated ERK kinase)
MET	receptor pro růstový faktor hepatocytů
MIP1	protein inhibující migraci makrofágů
MLC	lehké myozinové řetězce (myosin light chain)
MM-CK	izoenzym kreatinkinázy
mPTP	mitochondriální „permeability transition“ pór
MR	magnetická rezonance
mRCC	metastatický renální karcinom
mRNA	mesengerová RNA
MRP	multidrug resistance associated protein
MR-proADM	mid-regionální fragment pro adrenomedulin
mtDNA	mitochondriální DNA
mTOR	savčí rapamycinový cílový receptor (mammalian target of rapamycin receptor)
MUGA	multigated acquisition scan
NAD(P)H	nikotinamid-dinukleotid-(fosfát)-hydrogenáza
NAP	nestabilní angina pectoris
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NET	neuroendokrinní karcinom
NF-κB	nukleární faktor kappa B (nuclear factor kappa B)
NHL	non-Hodgkinův lymfom
NKS	náhlá kardiální smrt
NO	oxid dusnatý
NRG	neuregulin
NSCLC	nemalobuněčný karcinom plic (non-small-cell lung cancer)
NSTEMI	infarkt myokardu bez elevací úseku ST
NT-proANP	N-terminální fragment pro atriální natriuretický peptid
NT-proBNP	N-terminální fragment pro mozkový natriuretický peptid
NYHA	klasifikace New York Heart Association
ONOO	peroxynitritový anion

PDGFR	receptor pro trombocytový růstový faktor (platelet-derived growth factor receptor)
PE	plicní embolie
PET	pozitronová emisní tomografie
Ph	filadelfský chromozom (Philadelphia chromozom)
PI3K	fosfatidyl-inositol-3-kináza
PKA	proteinkináza A
PKB	proteinkináza B
PKC	proteinkináza C
PKI	perkutánní koronární intervence
PLK	polo-like kinázy
PLK	první lékařský kontakt
PNET	neuroendokrinní nádory pankreatického původu
PTEN	phosphatase and tensin homologue tumor supresor
PW	pulse wave
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
Raf kináza	kináza mající vztah k retrovirovým onkogenům
RAF	faktor asociovaný s RAS (RAS-associated factor)
RAG	recombinase activating gene
RAR	receptor pro kyselinu retinovou (retinoic acid receptor)
RAS	Rous adenosarcoma – protein účastnící se přenosu mitogenního signálu
RCC	karcinom ledviny (renal cell carcinoma)
REE	klidový energetický výdej (resting energy expenditure)
RET	receptor pro neurotrofický faktor odvozený od gliové linie buněk (rearranged during transfection)
RISK	reperfusion injury salvage kinase
RNA	radionuklidová angiografie
RNVG	radionuklidová ventrikulografie
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
RT	radioterapie
RyR	ryanodinové receptory
S6K	ribosomová S6-kináza
SA	sérový amyloid
SAM	systolický dopředný pohyb mitrální chlopně (systolic anterior movement of the mitral valve)
SEER	databáze Surveillance, Epidemiology and End Results
SIKMP	stresem indukovaná kardiomyopatie
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotid polymorphism)
SPECT	jednofotonová emisní počítačová tomografie (single-photon emission computed tomography)
SRC	cellular Rous sarcoma viral oncogene homolog
SSA	senilní systémová amyloidóza
STAT (3/5)	signální transducer a aktivátor transkripce 3/5 (signal transducer and activator of transcription 3/5)

STEMI	akutní infarkt myokardu s elevacemi úseku ST
TBI	celotělové ozáření (total body irradiation)
TDI	tkáňové dopplerovské zobrazení (tissue Doppler imaging)
TdP	torsade de pointes
TEE	transezofageální echokardiografie
TGF	transformující růstový faktor (transforming growth factor)
TIA	tranzitorní ischemická ataka
TK	tyrozinkináza
TKB	transplantace krvevorných buněk
TKI	tyrozinkinázové inhibitory
TKKB	transplantace krvevorných kmenových buněk
TNF- α	nádory nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor alpha)
TnT	troponin T
TTE	dvojdimenzionální transtorakální echokardiografie
TTR	transtyrelin
UPK	ubikvitin-proteazomový komplex
UPS	ubikvitin-proteazomový systém
VATS	videoasistovaná torakoskopie
VEGF	vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor receptor)
VTE	venózní trombembolismus
vWF	von Willebrandův faktor

Úvod

Beata Mladosičvičová

Kardiologické komplikace související s protinádorovou léčbou nebo se samotným onkologickým onemocněním se podobně jako situace, kdy se u kardiologického pacienta diagnostikuje nádorové onemocnění, stávají natolik složitými, že přestávají být prioritou jediného oboru. V současnosti se na více renomovaných pracovištích ve světě profiluje nová disciplína, ve které se prolíná kardiologie s onkologií – **kardioonkologie**. Kardioonkologie však není pouze klinickou disciplínou zaměřenou na užší propojení kardiologů s onkology, ale zasahuje i do oblasti translační medicíny.

Kardioonkologie si klade ambiciózní cíl – udržet dobrou kvalitu kardiovaskulárního stavu onkologických pacientů při zachování efektivity léčby. Snaží se především o definici rizika poškození srdce a cév před podáváním kardiotoxické léčby i po jejím ukončení, o získávání reálného obrazu o skutečné dimenzi tohoto problému v běžné populaci onkologických pacientů, o adekvátní prevenci, monitorování a léčbu kardiovaskulárních komplikací a v neposlední řadě i o vypracování doporučení pro jejich včasnou diagnostiku a dlouhodobé sledování pacientů po protinádorové léčbě.

Důvodem napsání druhého přepracovaného vydání knihy byl prudký nárůst poznatků v oblasti problematiky kardiovaskulárních onemocnění onkologických pacientů, které v mnohém mění názory na tuto problematiku.

V posledních letech jsme svědky rozšiřování spektra kardiotoxických protinádorových léčiv, která mohou způsobit dočasné funkční poruchy, ale i trvalé ireverzibilní poškození myokardu, perikardu, chlopní, převodního a cévního systému i poruchy krevního tlaku, trombembolické příhody a další komplikace.

Pozdní kardiovaskulární následky protinádorové léčby jsou komplexním problémem, který představuje významný posun ve vnímání kardiotoxicity zejména u pacientů s kurabilními malignitami.

V posledních čtyřech desetiletích vzrostl celosvětově počet vyléčených onkologických pacientů čtyřnásobně. Dlouhodobě přežívá přibližně polovina dospělých a dvě třetiny dětských pacientů s nádorovými onemocněními. Zejména u těchto pacientů s příznivou prognózou je nezbytné prozíravě podávat adekvátní léčbu, která musí být dostatečně efektivní na nádorové onemocnění při respektování její kardiovaskulární bezpečnosti.

V současnosti narůstá význam kardiotoxicity cílené léčby. Vzhledem k tomu, že tato léčba je více specifická než klasická chemoterapie, očekávalo se, že bude i méně toxická. Dosavadní klinické zkušenosti však nepotvrzují naděje, že cílené látky (monoklonální protilátky a tyrozinkinázové inhibitory) nebudou spojeny se závažnou kardiovaskulární toxicitou. Neustále přibývají poznatky o zásazích cílené léčby do signálních drah, které souvisejí s růstem a přežíváním kardiomyocytů a jiných typů buněk v srdci a cévách.

Kardiovaskulární riziko u onkologických pacientů nemusí souviset pouze s kardiotoxicitou protinádorové léčby. Může vzniknout i v důsledku léčby jinými – nejen protinádorovými – farmaky používanými v onkologické praxi.

Změny na srdci a cévách se objevují i v případech, kdy protinádorová léčba nepříznivě ovlivní produkci různých hormonů, případně způsobí jiné orgánové poškození.

Poškození srdce a cév může vyvolat i samotné onkologické onemocnění. Nádorové onemocnění může nejednou limitovat léčbu kardiovaskulárních problémů. To se týká zejména onkologických pacientů s diagnózou akutního koronárního syndromu, náhlé cévní mozkové příhody, fibrilace síní a dalších, které vznikly před protinádorovou léčbou nebo v jejím průběhu.

Kardiovaskulární komplikace nabývají stále většího významu i v souvislosti s trendem stárnutí populace.

Možnosti diagnostiky kardiovaskulárních problémů onkologických pacientů se neustále rozšiřují. Rezervy jsou stále především v oblasti znalosti prediktorů klinicky závažné kardiotoxicity. Chybí prospektivní klinické studie zaměřené na efektivnost, přínos a rizika screeningu pozdějších kardiologických komplikací u asymptomatických pacientů. Co však vědecké studie přesvědčivě dokázaly, je vysoký výskyt poškození srdce a cév u onkologických pacientů. Možnosti příznivého ovlivnění jejich kardiovaskulárního stavu jsou dnes při otevřeném dialogu kardiologů, onkologů a dalších odborníků v mnohých případech nezpochybnitelné.

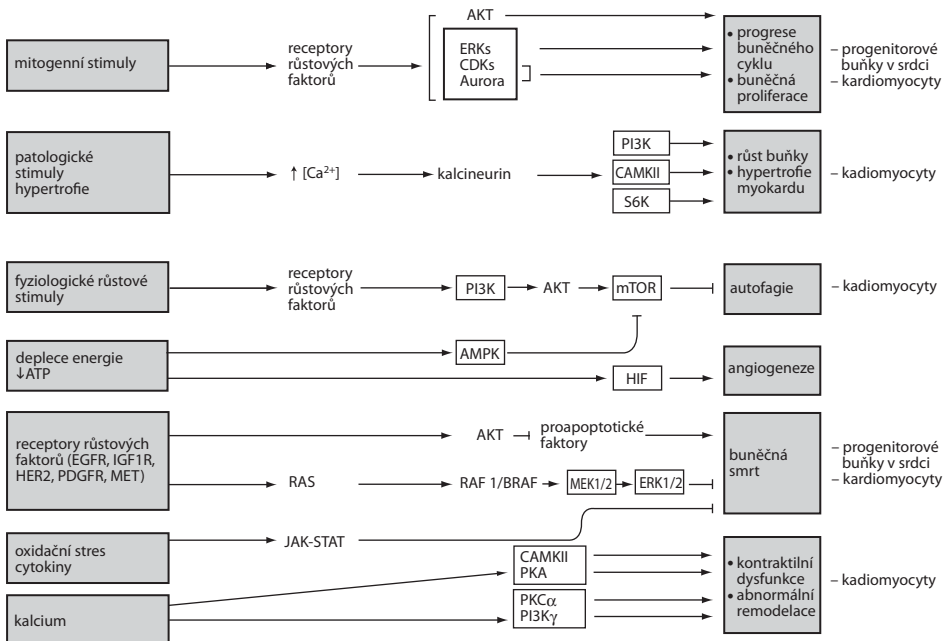
1 Srdce jako multiceulární a multisignální systém

Beata Mladosičová

Srdce se považuje za složitý parakrinní systém, ve kterém se uplatňuje více typů buněk, růstových faktorů, receptorů a signálních drah.

I když myocyty tvoří asi 80 % masy myokardu, z celkového počtu buněk přítomných v srdci tvoří přibližně pouze 20 %. K dalším typům buněk v srdci patří kmenové/progenitorové buňky, fibroblasty, endotelové buňky, hladkosvalové buňky, adipocyty a jiné. Tyto buňky poskytují myocytům trofickou i strukturální podporu. Endotelové buňky a fibroblasty mohou být na toxické účinky antracyklinů senzitivnější než myocyty. Je pravděpodobné, že změny v extracelulární matrix a též v parakrinní signalizaci vznikají v předstihu před poškozením kardiomyocytů.

Mnohé růstové faktory, receptory růstových faktorů, signální molekuly a transkripční faktory, které se uplatňují v progresi nádorů, mají zároveň kardioprotektivní účinek. V nádorových buňkách slouží pro jejich proliferaci a přežívání, ale i v buňkách myokardu jsou potřebné pro jejich přežívání a metabolismus (obr. 1.1).



Obr. 1.1 Významné signální dráhy v srdci (upraveno podle Force T, Kolaja KL. Nat Rev Drug Discov, 2011)

Role důležitých kináz v srdci a cévách je uvedena v tabulce 1.1. Zablokováním těchto molekul (důležitých pro kardiomyocyty) protinádorovou léčbou se může indukovat kardiovaskulární poškození. Například signální dráha RAS-RAF-MAPK-ERK1/2 má roli při udržování myofibrilární struktury. Proteinkináza mTOR má důležitou roli v buněčném metabolismu myocytů a v procesu konzervování jejich energetických zásob.

Tab. 1.1 Role důležitých kináz v srdci a cévách (volně podle Force a Kolaja, 2011)

Kináza	Animální model na myších	Úloha kinázy v srdci/vaskulatuře
AKT 1-3	KO, transgenní	regulace přežívání, růstu a metabolismu kardiomyocytů a progenitorových buněk v srdci
AMPK	KO, transgenní	senzor energie, ochrana energetických zásob v kardiomyocytech
Aurora kinázy	podání kinázového inhibitoru	regulace mitózy kardiomyocytů a progenitorových buněk v srdci
EGFR	podání kinázového inhibitoru	signalizace pro přežívání kardiomyocytů, udržování funkce LK
ERBB2 ERBB4	KO, transgenní	signalizace pro přežívání kardiomyocytů, udržování funkce LK
ERK1/2	KO, transgenní	přežívání kardiomyocytů, modifikace fyziologické hypertrofie myokardu
FAK	KO	antihypertrofický, antifibrotický účinek
KIT	podání kinázového inhibitoru	diferenciace progenitorových buněk v srdci a nezralých kardiomyocytů
mTOR (C1)	podání kinázového inhibitoru	regulace syntézy proteinů
PDGFR	KO, podání kinázového inhibitoru	angiogeneze
PI3K γ	KO	regulace patologické hypertrofie a kontraktility
RAF1/BRAF	KO, transgenní	antiapoptotický a protektivní účinek na LK
VEGFR	podání monoklonální protilátky, inhibitoru, KO	klíčový účinek v angiogenezi a v odpovědi srdce na tlakové přetížení

- AKT – serin-treoninová kináza (známá též jako proteinkináza B)
 AMPK – AMP aktivovaná proteinkináza
 EGFR (ERBB1) – receptor pro epidermální růstový faktor 1
 ERBB2, ERBB4 – receptorové kinázy
 ERK – extracelulární signál regulující kináza
 FAK – kináza pro fokální adhezi
 KIT – receptor pro faktor kmenových buněk
 mTOR – mammalian target of rapamycin receptor
 PDGFR – receptor pro trombocytový růstový faktor
 PI3K – fosfatidyl-inositol-3-kináza
 RAF – faktor asociovaný s RAS
 BRAF – gen, jehož mutace je sdružena s řadou nádorů
 VEGFR – receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor
 KO – knock-out model (s vyřazeným genem)

Nejen v intrauterinním, ale i v postnatálním období se v srdci nacházejí kmenové/progenitorové buňky, ze kterých se mohou v experimentálních podmínkách po limitovaném počtu dělení diferencovat kardiomyocyty, endotelové buňky a jiné buňky v srdci. Některé nové studie poukazují na to, že poškození kmenových/progenitorových buněk v srdci protinádorovou léčbou může souviset s neschopností regenerace myokardu v pozdějším období.

Ačkoli replikace DNA v srdci pokračuje i po narození, cytokineze se zastavuje – srdce se považuje za postmitotický orgán. Stimulace kardiomyocytů růstovými faktory a cytokiny v postnatálním období vede k hypertrofii. V experimentálních podmínkách byla nedávno demonstrována proliferace dospělých kardiomyocytů po stimulaci receptorů ERBB3 a ERBB4 ligandem neuregulinem. Zdá se, že kardiomyocyty se vyznačují pomalým obratem v průběhu celého života.

Některé cílené látky (například tyrozinkinázové inhibitory) mohou zasahovat do signalizace potřebné pro mobilizaci reparačních buněk v srdci prostřednictvím molekuly KIT. Inhibice KIT signalizace navozená protinádorovou léčbou může vést k nedostatečné remodelaci srdce a jeho dysfunkci.

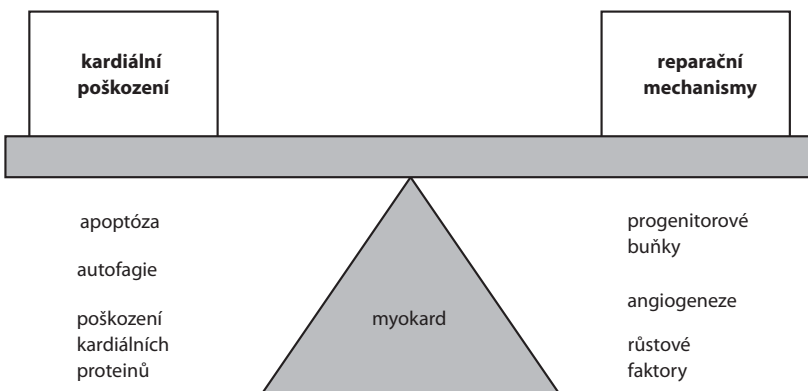
Důležitým zjištěním je to, že epikard může představovat niku (hnízdo) pro usídlení pluripotentních progenitorových buněk v srdci.

Srdce potřebuje pro svůj růst a remodelaci při zátěži adekvátní perfuzi. V procesu angiogeneze se uplatňují vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF) a hypoxií indukovatelné transkripční faktory (HIF).

Angiogenní kapacitu kardiomyocytů parakrinně reguluje receptor pro trombocytový růstový faktor beta (PDGFR- β).

Při kardiotoxickém působení protinádorové léčby byl pozorován porušený „cross talk“ mezi mikrovaskulaturou a kardiomyocyty.

Důležité poškozující a protektivní mechanismy uplatňující se při patogenezi kardiotoxicity jsou uvedeny na obrázku 1.2.



Obr. 1.2 Poškozující a protektivní mechanismy v srdci (upraveno podle Khakoo AY a spol. Texas Heart Inst J, 2011)

Literatura

- BOARD R, JAYSON GC. Platelet derived growth factor receptor (PDGFR): a target for anticancer therapeutics. *Drug Resist Update*, 2005; 8: 75–83.
- CRONE SA, ZHAO YY, FAN L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*, 2002; 8: 459–465.
- DORN GW. Myocardial angiogenesis: its absence makes the growing heart founder. *Cell Metab*, 2007; 5: 326–327.
- FORCE T, KOLAJA KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov*, 2011; 10: 111–126.
- HILL JA. Autophagy in cardiac plasticity and disease. *Pediatr Cardiol*, 2011; 32 (3): 282–289.
- CHENG H, FORCE T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res*, 2010; 8: 22–31.
- CHINTALGATTU V, AI D, LANGLEY RR, et al. Cardiomyocyte PDGFR-beta signaling is an essential component of the mouse cardiac response to load-induced stress. *J Clin Invest*, 2010 Feb 1; 120 (2): 472–484.
- KHAKOO AY, LIU PP, FORCE T, et al. Cardiotoxicity due to cancer therapy. *Texas Heart Inst J*, 2011; 38 (3): 253–256.
- KHAKOO AY, SIDMAN LR, PASQUALINI R, ARAP W. Does the renin-angiotensin system participate in regulation of human vasculogenesis and angiogenesis? *Cancer Res*, 2008; 68: 9112–9115.
- KRAUSE DS, VAN ETTEN R. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*, 2005; 353: 172–187.
- LEMMENS K, DOGGEN K, DE KEULENAER GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. *Circulation*, 2007; 116: 954–960.
- MINOTTI G (ed.). *Cardiotoxicity of non-cardiovascular drugs*. Velká Británie: Wiley, 2010; 342 s. ISBN 978-0-470-77274-4.
- MLADOSIEVIČOVÁ B a kol. *Molekulové mechanizmy patogenézy nádorov*. Bratislava: SAP, 2012; 132 s. ISBN 978-80-8095-079-8.
- SHAUB MC, KLEBER AG. Ascona workshop on cardiomyocyte biology: highlights from the Sixth International Workshop. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010; 56 (1): 1–5.
- SUTER TM, EWER MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1102–1111.