

Onkologická léčba jako netradiční rizikový faktor aterosklerózy

Cancer treatment as a non-traditional risk factor for atherosclerosis

Pavel Kraml^{1,2,3}

¹Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

²Centrum pro diagnostiku a léčbu hyperlipoproteinemií 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

³Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

✉ prof. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D. | pavel.kraml@fnkv.cz | www.fnkv.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 16. 1. 2022

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 5. 2. 2022

Abstrakt

Prognóza pacientů s onkologickým onemocněním se díky moderní léčbě významně zlepšuje. Stále více pacientů se dostává do remise, avšak spolu s tím u nich dochází k nárůstu kardiovaskulárního rizika. Prakticky všechny typy onkologické léčby (radioterapie, chemoterapie, hormonální léčba, biologická léčba, transplantace kmenových buněk) mohou vést k akceleraci aterosklerózy, a to buď přímým toxickým vlivem na endotel či navozením oxidačního stresu, proinflamatorního stavu a inzulínové rezistence. Při stratifikaci kardiovaskulárního rizika musíme u těchto pacientů kromě tradičních rizikových faktorů přičíst i vliv onkologické léčby, což je pro některé zejména moderní typy léčby obtížné určit. Pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a jedinci s kumulací rizikových faktorů by měli být jak během onkologické léčby, tak i v období remise společně sledováni týmem skládajícím se z onkologů a kardiologů. Jednotná a přesná doporučení zohledňující typ onkologického onemocnění, délku a intenzitu použité léčby, věk pacienta a dobu trvání remise však pro pacienty v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění na podkladě aterosklerózy zatím chybí.

Klíčová slova: ateroskleróza – kardio-onkologie – kardiovaskulární riziko – onkologická léčba

Abstract

The prognosis of patients with oncological diseases is significantly improving due to the modern therapeutic options. More and more patients achieve remission, however their cardiovascular risk is increasing. In fact, all types of oncology treatment (radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, biological therapy, stem cell transplant) may accelerate atherosclerosis, either by their toxic effect on arterial endothelium or through oxidative stress, proinflammatory state and insulin resistance. For cardiovascular risk assessment in these patients we have to evaluate not only the traditional risk factors but also the impact of oncological treatment, which can be difficult in some therapeutics, especially the modern ones with not sufficient data available. During the oncological therapy as well as in remission, patients with preexisting cardiovascular disease or those with cumulation of traditional risk factors should be observed by team of specialists involving both oncologists and cardiologists. However, definite and unanimous guidelines reflecting type of the oncology disease, the length and intensity of each therapeutic modality, the age of the patient or duration of remission are still lacking, both for the secondary as well as the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD).

Key words: atherosclerosis – cardio-oncology – cardiovascular risk – oncology therapy

Úvod

V posledních desetiletích zaznamenala onkologická léčba prakticky všech typů maligních tumorů i hematologických onemocnění významné zlepšení prognózy, navození dlouhodobé remise a nárůst počtu pacientů, kteří přežívají déle

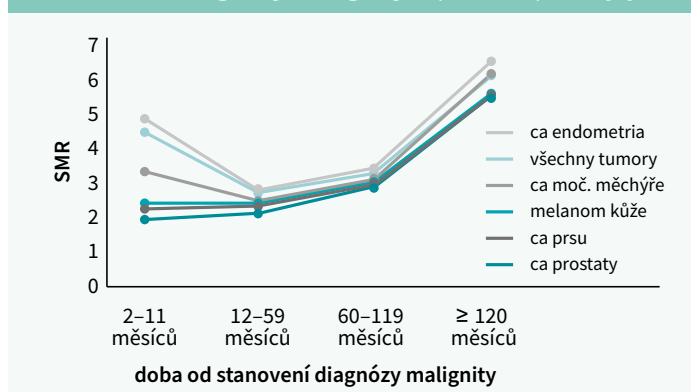
než 5 let po ukončení léčby. Je to jednak důsledek zlepšení diagnostických možností a postupů, které umožňují zachycení těchto onemocnění v časnějších stádiích, jednak díky komplexnímu využití všech dostupných specificky cílených terapeutických modalit, zejména radioterapie, chemoterapie

pie, biologické léčby, hormonální léčby či transplantace kmenových buněk. Stále více alarmující se však stává zvýšení kardiovaskulární (KV) morbidity a mortality u dlouhodobě přežívajících onkologických pacientů. Jde zejména o jedince po léčbě Hodgkinova lymfomu, karcinomu prostaty, močového měchýře, endometria, testes nebo tyreoidy, u kterých se kardiovaskulární onemocnění (KVO) stává častější příčinou úmrtí než recidiva malignity. Rozhodující je i věk pacienta v době onkologické léčby: v největším riziku jsou děti a mladiství mladší 15 let a jedinci starší 60 let. Studie SEERS (Surveillance, Epidemiology, and End Result) v USA srovnávala mezi lety 1973–2012 celkem 3 234 256 přežívajících onkologických pacientů s 28 různými typy malignity a hodnotila riziko úmrtí na KVO s ohledem na věk pacienta v době diagnózy malignity a délku přežívání [1]. Nejvyšší KV-mortalita byla zjištěna u pacientů, u nichž byl tumor diagnostikován před 35. rokem věku (10krát vyšší oproti běžné populaci). Pokud se týká délky přežívání, nejvyšší KV-úmrtnost (SMR – Standardized Mortality Ratio) byla zaznamenána v prvních 12 měsících od diagnózy malignity (pro všechny typy SMR 3,93 (95% CI 3,89–3,97). V dalším období 1–10 let od stanovení diagnózy dochází k jejímu poklesu, avšak po 10. roce hodnota SMR opět výrazně narůstá (graf 1).

Etiopatogeneze

Přestože se v etiologii nádorů i aterosklerózy uplatňují některé společné faktory, např. genetické vlivy, oxidační stres či záněť, je zvýšená KV-morbidity a mortalita převážně důsledkem onkologické léčby, zejména radioterapie a chemoterapie. Nejčastější KV-komplikace jsou dilatační kardiomyopatie a pokles ejekční frakce, perikarditida (exsudativní, konstriktivní), tromboembolické příhody, arytmie (bradykardie, převodní poruchy, tachyarytmie), kalcifikace chlopní, plicní hypertenze, sekundární arteriální hypertenze a **akcelerace aterosklerózy** [2]. Na té se komplexně podílí jak přímý toxický vliv na arteriální stěnu, tak metabolické a hormonální důsledky (inzulinová rezistence a metabolický syndrom, hypogonadismus či hypotyreóza).

Graf 1 | Kardiovaskulární mortalita v závislosti na typu onkologického onemocnění a době od stanovení diagnózy malignity. Upraveno podle [1]



ca – karcinom SMR – Standardized Mortality Ratio/standardizovaná míra úmrtnosti

Radioterapie

Efekt radioterapie (RT) na arteriální stěnu závisí na lokalizaci tumoru, celkové radiační dávce, technice ozařování, věku a pohlaví pacienta, době od stanovení diagnózy maligního onemocnění a na konkomitantní léčbě, zejména chemoterapii. Bylo zjištěno, že ozařování v oblasti hrudníku (nejčastěji pro karcinom prsu nebo Hodgkinův lymfom – HL) je spojeno s 5–10násobným zvýšením relativního rizika pro akutní infarkt myokardu (AIM) či náhlou smrt, zatímco ozařování v oblasti hlavy zvyšuje relativní riziko cévní mozkové příhody 20krát [3]. Podle García et al měla radioterapie zaměřená na oblast mediastina v dávce > 30 Gy za následek 2,7–8,9krát vyšší riziko akutního infarktu myokardu a v případě ozařování hlavy a krku došlo k 1,4–5,6násobnému zvýšení rizika cévní mozkové příhody [4]. V jiné studii Simonetto et al sledovali pomocí CT a MRI u pacientů ozařovaných pro karcinom hypofaryngu aterosklerotické změny v extrakraniálním úseku karotických tepen: medián věku byl 60 let a celková dávka radiace ve všech případech přesahovala 30 Gy [5]. Ve srovnání se stavem před léčbou došlo k signifikantnímu nárůstu počtu plátů z 5,7 (IQR 1–10,5) na 8,1 (IQR 2–13); p 0,002 (hodnoceno pomocí CT za průměrnou dobu 414 dní od začátku RT) a rozšíření intimy/medie z 1,17 mm (IQR 0,97–1,28) na 1,35 mm (IQR 1,16–1,52); p 0,002 (hodnoceno pomocí MR za průměrnou dobu 544 dní od začátku RT). Dalšími predisponujícími faktory jsou velikost ozařované plochy, technika kardioprotekce, denní dávka > 2 Gy a věk v době diagnózy maligního onemocnění – nejvyšší riziko je u pacientů mladších 25 let či naopak starších 65 let [4,6]. V patogenezi se uplatňuje přímý vliv ionizačního záření na buňky arteriální stěny, dochází k tvorbě volných kyslíkových radikálů (VKR), které se podílejí na poškození a senescenci endotelu. Radiace zvyšuje v endotelových buňkách (EC – Endothelial Cells) expresi cytoadhezivních molekul (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) a následně adhezi monocytů a leukocytů z cirkulace. Oxidační stres zvyšuje v EC produkci inflamatorních mediátorů TNFalfa a IL1, které aktivují trombin a von Willebrandův faktor (vWf), a downreguluje inhibitor fibrinolýzy, což má za následek aktivaci trombocytů a navození prokoagulačního stavu. Zánětlivé cytokiny TNFalfa, IL1, IL6, IL8, TGFbeta, SDF1, CXCR4 a další se pak významně podílejí na nárůstu a destabilizaci ateromového plátu. Dochází k poruše endotel dependentní i non-dependentní vazodilatace a zároveň k aktivaci angiogeneze [7].

Chemoterapie

U řady preparátů používaných v chemoterapii tumorů byla prokázána akcelerace aterosklerotického procesu o zvýšení rizika KV-příhod. Jedná se zejména o antracykliny, antimetabolity pyrimidinů, cisplatinu či léky ovlivňující jaderné mikrotubuly [8]. Jejich proaterogenní účinek je často spojen s přímým poškozením endotelu [9]. Toxický vliv antracyklinů na EC je kromě produkce VKR zprostředkovan dalšími mechanismy, jako je interkalace DNA, inhibice topoizomerázy I a II, RNA-polymerázy či vazba na histony [10]. Cisplatinu způ-

sobuje poškození endotelu jednak přes VKR, jednak poškozením a inhibicí replikace DNA [11]. Bylo zjištěno, že pacienti s testikulárními tumory léčení cisplatinou vykazovali vyšší plazmatické hladiny endoteliálních protrombotických faktorů PAI-1 a vWf než pacienti léčení pouze orchiektomií [12]. U dlouhodobě přežívajících pacientů po terapii cisplatinou pak byla zjištěna porucha endotel-dependentní vazodilatace na arteria brachialis [13]. Z antimetabolitů pyrimidinů široce používaný 5-fluorouracil (5-FU) interferuje s DNA i RNA, blokuje mitózu endotelií a tvorbou VKR způsobuje i jejich poškození [14]. Významný je jeho inhibiční účinek na angiogenezi. V observačních studiích činila incidence kardiotoxicity 5-FU a ostatních fluoropyrimidinů 1–19 % a úmrtí spojené s touto léčbou bylo zaznamenáno ve 2,2–13,3 % [14]. Preparáty vážící se na jaderné mikrotubuly vykazují rovněž cytotoxický efekt na endotelie. V experimentu s kultivovanými endoteliemi bylo prokázáno, že paklitaxel zvyšuje expresi tkáňového faktoru (TF) [15]. U pacientů léčených vinkristinem bylo již v průběhu léčby nebo časně po jejím skončení zaznamenáno vyšší riziko infarktu myokardu.

Biologická a cílená léčba

Zavedení biologických preparátů přineslo u těchto pacientů převratné zlepšení výsledků onkologické léčby i prognózy. Na druhé straně však i u této terapie bylo zjištěno zvýšené KV-riziko. Z hlediska aterosklerózy mají největší význam biologická agens, jejichž antitumorózní efekt je založen na inhibici angiogeneze a neovaskularizace, přičemž hlavním cílem je působení na arteriální endotel pomocí inhibice růstových faktorů, zejména VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), HGF (Hepatocyte Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor) a angiopoetin I. Sem řadíme monoklonální protilátky proti VEGF (bevacizumab, ramacicumab), inhibitory tyrozinkinázy (sorafenib, sunitinib, axitinib, lenvatinib aj) a blokátory mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) everolimus, temsirolimus. U pacientů s chronickou myeloidní leukémií léčených inhibitory VEGF byla prokázána výrazná urychlení aterosklerózy a nárůst KV-příhod [16]. Metaanalýza zahrnující 9 387 pacientů léčených sunitinibem prokázala 3,03krát vyšší riziko ischemie myokardu ve srovnání s placebovou skupinou [17]. U některých inhibitorů tyrozinkinázy (TKI), zejména u ponitaniu a bostinibu, byl pozorován zvýšený výskyt arteriální hypertenze. Podávání inhibitorů proteosomů (bortezomib, karfilzomib) u pacientů s mnohočetným myelomem vedlo k vyššímu

výskytu ICHS, hypertenze a kardiálního selhání. V posledních letech se dostává do popředí imunomodulační terapie tumorů zaměřená na aktivaci T-lymfocytů. Jedná se o monoklonální protilátky proti inhibičním proteinům CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4), např. ipilimumab, a PD1 (Programmed Death 1), např. nivolumab. I když výsledky některých preklinických studií naznačují u této léčby vyšší výskyt akutních koronárních příhod, nebyl tento vztah doposud jednoznačně potvrzen. Problém může spíše představovat navození relapsu u pacientů s autoimunitním onemocněním, po němž následně dochází k protrahovanému inflamatornímu stavu se všemi jeho účinky na cévní stěnu spolu s metabolickými konsekvencemi [18]. Stále více používané inhibitory HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), např. trastuzumab či lapatinib způsobují zejména poruchu kontraktility myokardu a kardiální selhání.

Hormonální a metabolické vlivy

Onkologická léčba postihující endokrinní orgány, ať už cílená či celková, s sebou přináší různé formy hormonální dysbalance, které se následně mohou projevit inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem se všemi jeho složkami (obezita, hypertenze, porucha glukózové tolerance a dyslipidemie). Chirurgická léčba a radioterapie v oblasti jakéhokoli endokrinního orgánu (hypotalamus, hypofýza, štítná žláza, nadledviny, ovaria, testes atd) má za následek příslušnou hypofunkci, přičemž k inzulinové rezistenci může vést jak nedostatečná substituční léčba hypotyreózy či hypogonadizmu, tak i iatrogeně navozený hyperkortikolizmus. Kortikoidy bývají také součástí některých chemoterapeutických režimů (např. v léčbě lymfomů). Metabolický syndrom pak často nacházíme u pacientů léčených antiestrogeny (inhibitory aromatázy, tamoxifen) či antiandrogeny (GnRH-agonisté) [19,20]. Bylo prokázáno, že k rozvoji diabetu významně přispívá i radioterapie zaměřená na oblast břicha. Ve většině případů se však nejedná o inzulin-dependentní diabetes mellitus v důsledku poškození B-buněk pankreatu, ale jak ukázala řada studií, o inzulinovou rezistenci navozenou inflamatorními změnami v tukové tkáni [21]. Podobný efekt je připisován i řadě chemoterapeutik (cisplatin, alkylátory, antracyklyny, antimetabolity, etoposid aj – zvýšená produkce VKR vede v periferních tkáních k poruše mitochondriálních funkcí, zvýšenému zánětu a lipolýze v tukové tkáni, jaterní steatóze a úbytku svalové hmoty (sarkopenie) [22]. K inzulinové rezistenci přispívá i alogenní transplantace hemato-

Tab. 1 | Riziko manifestace metabolického syndromu u různých typů tumorů. Upraveno podle [22]

typ tumoru	n (pacienti vs kontroly)	OR/RR (95% CI)
karcinom prsu (postmenopauzální)	104 vs 208	1,66 (1,04–2,68) NS
karcinom prostaty	20 vs 20	4,58 (1,41–14,86)
testikulární tumory	251 vs 360	1,90 (1,1–3,2)
akutní lymfoblastická leukemie	784 vs 777	1,43 (1,22–1,69)
malignita v dětství (jakákoli)	8 599 vs 2 936 (sourozenci)	1,3 (0,9–1,9)

logických kmenových buněk jako důsledek inflamatorního stavu navozeného reakcí štěpu proti hostiteli (graft versus host disease) spolu s imunopresivní léčbou (kortikoidy) [23]. Vzhledem ke kombinaci odlišných terapeutických modalit se riziko vzniku metabolického syndromu po onkologické léčbě také u jednotlivých typů tumorů liší. Ve vybraných studiích bylo nejvyšší riziko u karcinomu prostaty RR 4,58 (95% CI 1,41–14,86), dále u testikulárních tumorů RR 1,90 (95% CI 1,1–3,2), akutní lymfoblastické leukemie RR 1,43 (95% CI 1,22–1,69) a v souboru 8 599 dospělých, kteří prodělali jakoukoli malignitu v dětství, činilo RR 1,3 (95% CI 0,9–1,9) [22], tab. 1. V naší studii SLATE, která sledovala 80 dlouhodobě přežívajících po léčbě Hodgkinova lymfomu (průměrný věk 33,884,13 let, medián remise 18 let), manifestovalo metabolický syndrom 3krát více pacientů s HL než zdravých jedinců kontrolního souboru: 17 (21,3 %) vs 6 (7,2 %); $p < 0,05$ [24].

Preventivní opatření u onkologických pacientů: úloha kardo-onkologie

Z uvedeného vyplývá, že onkologická léčba představuje aditivní nezávislý rizikový faktor aterosklerózy a že je u těchto pacientů nutné jej zvažovat při stanovení KV-rizika. V primární prevenci slouží ke stratifikaci rizikových pacientů podle doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu (ESC/EAS) z roku 2016, resp. 2021 a tabulky SCORE, resp. SCORE2, které však u onkologických pacientů celkové riziko podhodnocují [25,26]. Úzká spolupráce mezi kardiologem, preventivním kardiologem a onkologem je přitom zásadní a ve světě v posledních letech vznikla řada kardo-onkologických center. Úkolem nově vznikajícího oboru kardo-onkologie je tedy u pacientů primární i sekundární prevence identifikovat všechny rizikové faktory ASKVO (kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy), tedy kouření, obezitu, diabetes mellitus, dyslipidemii, hypertenzi, chronickou renální insuficienci, autoimunitní onemocnění a pozitivní rodinnou anamnézu, a to ještě před zahájením onkologické léčby. V primární prevenci se pro přesnější stratifikaci rizika doporučuje zaměřit již na přítomnost subklinické aterosklerózy: pláty v karotických či femorálních tepnách při sonografii či RTG, pozitivní tlakový index kotník/paže (ABI – ankle/brachial index) $< 0,9$ nebo $> 1,4$, rychlost pulzové vlny > 10 m/s či koronární kalciové skóre > 100 AU nebo > 75 % při adjustaci na věk a pohlaví. K tomu je pak potřeba přičíst riziko související s onkologickou léčbou. Z tohoto hlediska je již určující typ malignity, nejvyšší kardiovaskulární riziko je spojeno s terapií lymfomů, mnohočetného myelomu, karcinomu prsu, plic, ovarií, testes, ledvin, močového měchýře, prostaty a endometria a zejména pak přítomnost metastatického rozsevu. Významný je i věk pacienta v průběhu léčby, nejvýše riziková jsou jedinci mladší 15 let či naopak starší 60 let, a doba od zahájení radioterapie: u lymfomů 10 let, u karcinomu prsu 5–10 let a u karcinomu plic méně než 2 roky. U radioterapie je rozhodující lokalizace, kumulativní dávka a technika ozáření. Nejvyšší riziko je logicky spojené s iradiací srdce a velkých tepen, zejména

pak levé strany hrudníku. Z tohoto důvodu se stanovuje tzv. kardiotoxická dávka (MHD – Mean Heart Dose), která činí u radioterapie mediastina 30 Gy a u plicních tumorů 10 Gy. Z hlediska KV-prevence se proto doporučuje používat metody, kterými lze MHD zredukovat. Sem patří různé formy stínění, technika tangenciálního pole s kontrolou dechu, brachyterapie, radioterapie v poloze na břiše, protonová terapie či technika IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy). Tato metoda využívá iradiaci o měnlivé intenzitě zacílenou z více úhlů, což umožňuje přesnější fokusaci na oblast tumoru a větší protekci okolních struktur. U chemoterapeutik a biologické léčby se nejvyšší KV-riziko pojí s antracykliny, alkylátory, cisplatinou, vinkristinem, antimetabolity pyrimidinů, blokátory VEGF ze skupiny inhibitorů tyrozinikinázy (zejména nilotinib) a inhibitory proteosomů. U pacientů s kumulací tradičních rizikových faktorů a zejména pak v sekundární prevenci je vhodné zohlednit u každého léčebného agens jeho kardiotoxické riziko a pokud je to možné, vybrat z každé skupiny bezpečnější preparát, např. z léků ovlivňujících mikrotubuly upřednostnit paklitaxel před vinkristinem, z TKI nepoužívat nilotinib, ale spíše spíše sorafenib, a některé skupiny léčiv, jako např. antimetabolity pyrimidinů, neindikovat vůbec. O imunomodulancích (anti CTLA4, anti PD1) zatím neexistuje dostatek dat, nedoporučuje se je však používat u pacientů s preexistujícím automimunitním onemocněním z důvodu nebezpečí relapsu.

Pro stratifikaci KV-rizika u pacientů po onkologické léčbě nejsou v současné době k dispozici žádné konkrétní tabulky, které by odrážely jak tradiční rizikové faktory, tak i vliv onkologické terapie. Doporučení ESC/EAS z roku 2016 týkající se KV-rizika u onkologických pacientů [27] jsou příliš obecná a nezohledňují dostatečně vliv ostatních modifikujících faktorů, jako je kombinace různých léčebných modalit, aktualizované informace o nových preparátech a postupech, jiné komorbidity, věk pacienta, délka remise aj. Je jasné, že u pacientů s již známým ASKVO ještě před zahájením léčby budeme od začátku postupovat podle doporučení ESC/EAS pro sekundární prevenci, tzn. pacienty ve velmi vysokém riziku. Přítomnost KVO u těchto pacientů výrazně zkracuje dobu přežívání (graf 2) a preventivní opatření zaměřená na tyto osoby mají také nejpřesvědčivější výsledky [27,28].

V primární prevenci zatím není zcela jasné, jak riziko zjištěné pouze na základě tradičních rizikových faktorů v důsledku onkologické léčby modifikovat, avšak dá se předpokládat, že významná část z nich by měla být léčena podle cílů pro pacienty s vysokým až velmi vysokým rizikem. Jak v primární, tak i v sekundární prevenci ASKVO je potřeba individuálně posoudit vliv jednotlivých léčebných modalit (kumulativní dávka a lokalizace radioterapie, typ a dávka chemoterapeutik, biologické léčby, hormonální léčby, transplantace kmenových buněk), typ malignity a její staging, délku léčby, věk pacienta a dobu od stanovení onkologické diagnózy (schéma).

Dietní a režimová opatření se shodují s recentními standardy ESC/EAS [25,29]: v dietě omezit saturované a transmastné kyseliny a preferovat polynenasycené ($\omega 3$ a $\omega 6$ mastné

kyseliny) a monoenové mastné kyseliny – mediteránní strava, dále omezit konzumaci mono- a oligosacharidů a upřednostnit škroby a vlákninu. Příjem soli snížit pod 5 g za den. Fyzickou aktivitu podle možností navýšit alespoň na 150 minut týdně, ev. pod odborným dohledem v rámci kardiorehabilitace. U obézních jedinců se snažit o redukci hmotnosti, ideální je dosažení BMI 20–25 kg/m² a obvod pasu < 94 cm u mužů a < 80 cm u žen. Kuřáci musí kouření zcela eliminovat (centra pro odvykání).

V terapii hypertenze je snaha dosáhnout snížení hodnot krevního tlaku (TK) < 140/90 mm Hg, u pacientů ve věku 18–65 let zejména v sekundární prevenci nebo mají-li diabetes a/nebo chronické renální selhání na hodnoty 120–130/70–79 mm Hg, pokud terapii tolerují. Zvýšení TK lze očekávat časně po zahájení léčby např. inhibitory VEGF. Jako léky první volby se doporučují ACE-inhibitory, sartany a nondihydropyridinové kalciové antagonisty (amlodipin, felodipin). Výhodné se ukázalo i podávání betablokátoru nebivololu, který v poškozeném endotelu reparuje signální dráhu pro NO [27]. Ostatní betablokátory s vazodilatačním účinkem (např. karvedilol) je také možné použít. Diuretika se doporučuje podávat až ev. ve druhé linii a s opatrností z důvodu rizika minerálové deplece a prodloužení QT-intervalu. Kalciové antagonisty typu verapamil a diltiazem se nedoporučuje používat vůbec vzhledem k inhibici cytochromu P450 a možné kumulaci chemoterapeutik a ostatních podávaných léčiv [27].

U pacientů s metabolickým syndromem a diabetem jsou na prvním místě standardní dietní doporučení a pohybová aktivita. Z léků jsou na prvním místě ty, které snižují inzulinovou rezistenci – metformin, GLP1-agonisté (semaglutin, dulaglutid) a glifloziny (empagliflozin). I když cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) mohou být individuální, obecně se doporučuje udržovat jeho hodnotu < 65 mmol/mol [4]. Se zvýšením glykemie a dekompenzací diabetu je nutné počítat zejména při podávání kortikoidů, antiandrogenů, cisplatin, 5-fluorouracilu, rapamycinu a nilotinibu. Z tohoto důvodu je po

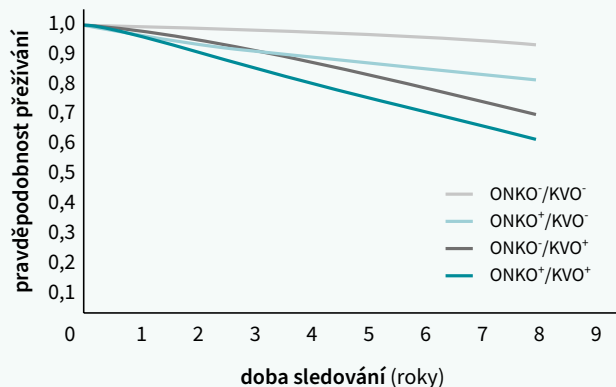
zahájení onkologické léčby nutné provádět monitoraci hladin glykemií častěji než u ostatních diabetiků či prediabetiků [4,22].

Velmi významné je od začátku onkologické terapie sledování hladin plazmatických lipidů, zejména LDL-cholesterolu a/nebo nonHDL-cholesterolu (pacienti s diabetem, obezitou, hypertriacylglycerolemií). Cílové hodnoty u onkologických pacientů však nebyly doposud přesně stanoveny. V sekundární prevenci je obecně stanoven terapeutický cíl pro LDL-cholesterol < 1,4 mmol/l a pro nonHDL-cholesterol < 2,2 mmol/l. U pacientů v primární prevenci se dá předpokládat, že řada z nich bude spadat do skupiny vysokého rizika, cílem je snížit LDL-cholesterol < 1,8 mmol/l a nonHDL-cholesterol < 2,6 mmol/l, či dokonce do kategorie velmi vysokého rizika, pro niž platí cílové hodnoty jako v sekundární prevenci [29]. Z hypolipidemik se jako lék první volby používají statiny, ke kterým lze přidat ezetimib či PCSK9-inhibitory. Podávání všech těchto léků během onkologické léčby se ukázalo jako bezpečné, a pokud je pacient již užívá, je důležité je nevysazovat. U statinů bylo navíc pozorováno zlepšení prognózy při terapii některých malignit, jako např. karcinomu prostaty, karcinomu prsu či kolorektálního karcinomu) a antitumorózní efekt byl popsán i PCSK9-inhibitorů [30]. Podávání fenofibrátu u pacientů s přetrvávající hypertriacylglycerolemií je během onkologické léčby rovněž bezpečné, i když zde přesvědčivá data o snížení kardiovaskulární morbidity, mortality a celkové prognózy u těchto pacientů chybí.

Závěr

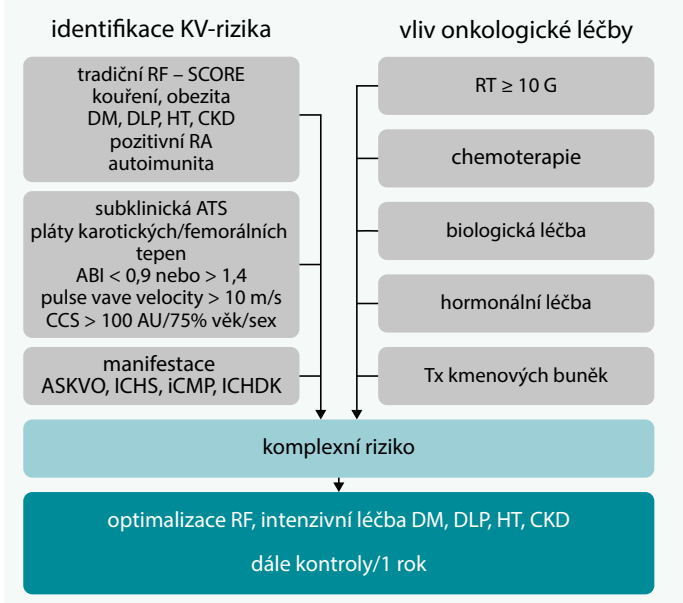
Existují již nezvratné důkazy o tom, že onkologická terapie představuje nezávislý rizikový faktor aterosklerózy. Při hodnocení KV-rizika je kromě známých tradičních rizikových

Graf 2 | Kaplanovy-Meierovy křivky přežívání u pacientů s onkologickým onemocněním v závislosti na přítomnosti KVO v době diagnózy malignity. Upraveno podle [28]



KVO+/- pacienti s/bez kardiovaskulárního onemocnění
Onkol+/- pacienti s/bez onkologického onemocnění

Schéma | Identifikace KV-rizika a sledování pacientů po onkologické léčbě



ABI – index kotník-paže/Ankle-Brachial Index ASKVO – kardiovaskulární onemocnění na aterosklerotickém podkladě ATS – ateroskleróza CKD – chronické onemocnění ledvin/Chronic Kidney Disease DLP – dyslipoproteinemie DM – diabetes mellitus HT – hypertenze RA – rodinná anamnéza RF – rizikový faktor RT – radioterapie Tx – transplantace

faktorů nutno přičíst i vliv radioterapie, chemoterapie, biologické či hormonální léčby, což však představuje zatím největší úskalí. Nově vznikající obor kardo-onkologie má před sebou za úkol vypracovat spolu s jednotlivými odbornými společnostmi konkrétní doporučení, která kromě časně detekce již známých KV-rizikových faktorů zhodnotí i podíl jednotlivých onkologických léčebných modalit. To je velmi obtížné, protože zvláště pro moderní léčebné postupy a kombinace dostatek dat zatím chybí. Význam intervence tradičních rizikových faktorů u onkologických pacientů s prodělaným ASKVO je dnes již naprosto přesvědčivý. V primární prevenci se zdá, že řada pacientů může spadat do kategorie vysokého až velmi vysokého rizika, avšak je potřeba vyčkat výsledků dalších intervenčních studií, které by význam preventivních opatření i u těchto onkologických pacientů podpořily.

Práce byla podporována programem Cooperatio METD Univerzity Karlovy v Praze.

Literatura

- Sturgeon KM, Deng L, Bleuthmann SM. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019; 40: 3889–3897. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz766>.
- Aleman BM, Moser EC, Nuver J et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl* 2014; 12(1): 18–28. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2014.03.002>.
- Roubín SR, Cordero A. The Two-way Relationship Between Cancer and Atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72(6): 487–494. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.10016/j.rec.2018.12.010>.
- García AM, Mitroi C, Ramos PM et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC, and AECC. *Rev Esp Cardiol* 2021; 74(5): 438–448. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.020>.
- Simonetto C, Mayinger M, Ahmed T et al. Longitudinal atherosclerotic changes after radio(chemo)therapy of hypopharyngeal carcinoma. *Radiation Oncology* 2020; 15(102): 1–6. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.5167/uzh-194413>.
- Zheng HC, Onderko L, Francis SA. Cardiovascular risk in survivors of cancer. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 64. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0873-7>.
- Yang EH, Marmagkiolis K, Balanescu DV et al. Radiation-Induced Vascular Disease—A State-of-the-Art Review. *Front Cardiovasc Med* 2018; 8. Dostupné z DOI: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2021.652761>.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular Complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(24):2231–2247. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050>.
- Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(5): b473–83. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002>.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56(2): 185–229. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1124/pr.56.2.6>.
- Lechner D, Kollars M, Gleiss A et al. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J Thromb Haemost* 2007; 5(12): 2445–2452. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02788.x>.
- Nuver J, Smit AJ, Sleifer DT et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40(5): 701–706. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.ejca.2003.12.012>.
- Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR et al. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer* 2008; 112(9): 1949–1953. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1002/cncr.23389>.
- Morbideilli L, Donnini S, Ziche M. Targeting endothelial cell metabolism for cardio-protection from the toxicity of antitumor agents. *Cardiooncology* 2016; 2(1): 3. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40959-016-0010-6>.
- Wood SC, Tang X, Tesfamariam B. Paclitaxel potentiates inflammatory cytokine-induced prothrombotic molecules in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55(3): 276–285. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181d263f7>.
- Damrongwatanasuk R, Fradley MG. Cardiovascular complications of targeted therapies for chronic myeloid leukemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017; 19: 24. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11936-017-0524-8>.
- Pun SC, Neilan TG. Cardiovascular side effects of small molecule therapies for cancer. *Eur Heart J* 2016; 37: 2742–2745. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw361>.
- Chen F, Loscalzo J. Cardiotoxicity of Cancer Immunotherapy. *Trends Immunol* 2017; 38(2): 77–78. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2006.11.007>.
- Matthews A, Stanway S, Farmer RE et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ* 2018; 363: k3845. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3845>.
- Hu JR, Duncan MS, Morgans AK et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer: contemporary meta-analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: e55–e64. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313046>.
- Huang X, Maguire OA, Walker JM et al. Therapeutic radiation exposure of the abdomen during childhood induces chronic adipose tissue dysfunction. *JCI Insight* 2021; 6(21): e153586. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.153586>.
- Westerink MDNL, Nuver J, Lefrandt J et al. Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016; 108: 128–136. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.10.01>.
- Chow EJ, Mueller BA, Baker KS et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med* 2011; 155: 21–32. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00004>.
- Cepelova M, Kruseova J, Luks A et al. Accelerated atherosclerosis, hyperlipoproteinemia and insulin resistance in long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence. *Neoplasma* 2019; 66(6): 978–987. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.4149/neo_2019_190115N45>.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.
- SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42: 2439–2454. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR. 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(16): 2768–2801. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
- Armenian SH, Xu L, Ky B et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1122–1130. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0409>.
- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Quagliar V, Buccolo S, Iovine M et al. PCSK9 inhibitor evolocumab to increase anticancer activities and reduce cardiotoxicity during docorubicin and trastuzumab, as sequential treatment, through MyD88/NF-κB/mTORC1 pathways. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15 suppl): e15039–e15039. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e15039>.