

Kardiovaskulárne komplikácie vyvolané liečbou hematologických malignít

Prof. MUDr. Beata Mladosičová, PhD.

Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK, Bratislava

Nové terapeutické postupy zlepšili kurabilitu hematologických malignít, ale často za cenu neočakávaných nepriaznivých akútnych, chronických aj neskorých kardiovaskulárnych účinkov. Moderná liečba môže počas jej podávania aj po jej ukončení u hematoonkologických pacientov vyvolať komorovú dysfunkciu, zlyhávanie srdca, ischémiu srdca vrátane akútneho koronárneho syndrómu, tromboembolické komplikácie, periférne artériové ochorenie, pľúcnu hypertenziu, poškodenie chlopní a arytmie. Predkladaný článok je koncipovaný ako stručný prehľad nepriaznivých kardiovaskulárnych účinkov, ktoré môžu súvisieť s novými liekmi používanými v súčasnosti v hematoonkologii.

Kľúčové slová: cielená liečba, imunomodulačné látky, proteazómové inhibítory, imunoterapia, kardiovaskulárne komplikácie

Cardiovascular complications caused by treatment of hematologic malignancies

Novel therapeutic approaches have led to an improvement in survival of hematologic malignancies; however, this success can often require a cost – unexpected acute, chronic and late adverse cardiovascular events. Modern treatment of hematooncologic patients may be associated with left ventricular dysfunction, heart failure, coronary artery disease including acute coronary syndrome, arterial hypertension, thromboembolic complications, peripheral artery disease, pulmonary hypertension, valvular defects as well as arrhythmias. This minireview will summarize cardiovascular issues that may arise mainly after novel strategies used in the field of hematooncology.

Key words: targeted therapy, immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, immunotherapy, cardiovascular complications

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(4): 268–271

Úvod

Kardiovaskulárne (KV) komplikácie protinádorovej liečby používanej u hematoonkologických pacientov sú nesmierne komplexný a dynamický problém. V ostatnej dekáde súvisia najmä s cielenou liečbou, imunomodulačnými látkami, proteazómovými inhibítormi a celkom nedávno aj s imunoterapiou. Pochopenie KV profilu terapie hematologických malignít je zložitá. Ak nie pre množstvo nových molekúl, ktoré tieto látky ovplyvňujú v srdci a cievach, tak určite pre kombinácie používaných liekov a aj pre vplyv samotného onkologického ochorenia na srdce a cievy (amyloidóza, anémia, infekcia a ďalšie účinky).

Mnohé z KV komplikácií liečby hematologických malignít sú neočakávané s nejasnou patogenézou (napr. v prípade imunoterapie, kinázových a proteazómových inhibítov).

V nedávno uverejnenom dokumente Európskej kardiologickej spoločnosti s názvom „Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity“ bolo definovaných 9 kategórií KV komplikácií navodených protinádorovou liečbou (1). Patrí k nim:

- ľavokomorová dysfunkcia a zlyhávanie srdca,
- ischémiu (vrátane akútneho koronárneho syndrómu),
- poškodenie chlopní,
- arytmie,
- artériová hypertenzia,

Tabuľka 1. Incidencia venózneho tromboembolizmu u pacientov liečených pre MM (3)

Liečba	Incidenca VTE bez trombopropylaxie	Incidenca VTE s trombopropylaxiou
Talidomid		
Samotný	2 – 10	N
Plus dexametazón	2 – 26	8 – 25
Plus chemoterapia	3 – 58	3 – 31
Lenalidomid		
Samotný	0 – 33	N
Plus dexametazón	8 – 75	3 – 14
Plus chemoterapia	14	5 – 9
Pomalidomid		
Samotný	N	2
Plus dexametazón	N	2-5

Vysvetlivky: N – neidentifikované

Poznámka: V trombopropylaxii bol podávaný aspirín, nízkomolekulárny heparín a warfarín.

V rámci chemoterapie boli pacienti liečení melfalanom, doxorubicínom a cyklofosfamidom.

- periférne artériové ochorenie a CMP,
- pľúcna hypertenzia,
- choroby perikardu,
- tromboembolické príhody.

Predložená práca stručne sumarizuje nové poznatky v oblasti kardiotoxicity hematologických malignít so zameraním na tyrozínkinázové a proteazómové inhibítory a imunomodulačné látky. (Pre limitovaný priestor sa detailne nebude venovať antracyklínovej kardiotoxicite ani účinkom rádioterapie na srdce a cievy).

Kardiovaskulárne komplikácie liečby mnohopočetného myelómu

Mnohopočetný myelóm (MM) je druhá najčastejšia hematologická malignita. Napriek skutočnosti, že proteazómové inhibítory (bortezomib a carfilzomib) a imunomodulačné látky (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) nesporne prispeli k pokrokom v liečbe MM a k zlepšeniu celkového prežívania, problémom sú aj ich kardiologické a vaskulárne komplikácie (2). Incidencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u pacientov s MM liečených imunomodulačnými látkami je uvedená v tabuľke 1.

V roku 2016 boli uverejnené výsledky prvej porovnávacej štúdie amerických autorov Kistlera et al. (4), ktorí retrospektívne sledovali KV komplikácie (arytmie, zlyhávanie srdca, kardiomyopatiu) u 1 723 pacientov s MM. Medián sledovania bol 9 mesiacov (0 – 60 mesiacov). Riziko vzniku KV ochorení v tejto skupine bolo signifikantne vyššie ako v skupine 8 615 porovnateľných pacientov (čo sa týka pohlavia a veku) bez tejto diagnózy, ktorí boli sledovaní s mediánom 19 mesiacov (0 – 66 mesiacov). Pacienti s MM boli liečení kortikosteroidmi a ≥ 3 farmakami (bortezomib, imunomodulačné látky, alkylačné látky alebo antracyklíny). Riziko arytmií v tejto štúdii vyjadrené ako „hazard ratio“ bolo 4,1 (95 % CI, 3,5 – 4,8), riziko kongestívneho zlyhávania srdca (HR, 2,9; 95 % CI, 2,2 – 3,7) a kardiomyopatie (HR, 2,6; 95 % CI, 1,8 – 3,8). Incidencia hypertenzie, arteriálnych udalostí a ICHS bola podobná medzi oboma porovnávanými súbormi s/aj bez MM.

Metaanalýza viac ako 3 000 pacientov s MM preukázala, že pacienti liečení samotným talidomidom mali 2,6-násobne vyššie riziko venózneho tromboembolizmu (VTE), kým pri kombinácii talidomidu s dexametazónom bolo toto riziko 8-násobné (5). Nižší výskyt VTE bol preukázaný v súvislosti s liečbou lenalidomidom a pomalidomidom v klinických štúdiách s trombopropylaxiou (3). V súvislosti s liečbou proteazómovým inhibítorom bortezomibom sa udáva nižší výskyt VTE u 0 – 5 % pacientov (3). Niektoré štúdie s bortezomibom preukázali jeho tromboprotektívny efekt v prevencii VTE prostredníctvom zvýšenej endotelovej expresie trombomodulínu cez špecifické transkripčné faktory (6, 7).

Pacienti s MM majú aj vyššie arteriálne tromboembolické riziko. Udáva sa, že toto riziko môže súvisieť s vyšším vekom pacientov s týmto ochorením. Avšak aj v súbore pacientov vo veku od 18 do 65 rokov s MM bolo toto riziko vyššie (5,6 % v mediáne veku 59 rokov). Relatívne riziko bolo u hypertonikov 11,7 a u pacientov fajčiarov 15,2 (3).

Bortezomib a carfilzomib môžu viesť aj k autonómnej dysfunkcii, kardiomyopatii a riziku hypertenzie, hypotenzie a arytmiám (8).

Nepriaznivé následky liečby MM na KV systém sú uvedené v tabuľke 2.

KV stav okrem liečby približne u 10 – 20 % pacientov s MM komplikuje aj AL amyloidóza (z ľahkých reťazcov imunoglobulínov), ktorá môže viesť k rýchloprogredujúcemu zlyhávaniu srdca, komorovým tachyarytmiám, poškodeniu ciev a ďalším komplikáciami (10).

Tabuľka 2. Potenciálne kardiotoxické látky v liečbe myelómu (3, 8, 9)

	Angina pectoris/ Infarkt myokardu	Dysfunkcia LK/ zlyhávanie srdca	HTN	Arytmie	Plúcna HTN	Choroby perikardu	TE
Bortezomib	x	x		x	x		
Carfilzomib	x	x		x	x		
Cyklofosfamid				x		x	
Dexametazón			x				
Doxorubicín		x		x			
Lenalidomid							x
Melfalan				x			
Pomalidomid							x

Vysvetlivky: HTN – hypertenzia, TE – tromboembolizmus

Kardiovaskulárne komplikácie liečby leukémií s pozitívnym Philadelphia (Ph+) chromozómom

Napriek vynikajúcim výsledkom dosiahnutým s imatinibom v liečbe mnohých pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou a akútnou lymfoblastovou leukémiou majú v súčasnosti dôležité miesto aj tyrozínkinázové inhibítory 2. generácie:

- dasatinib (inhibítor molekulových cieľov ABL, mutovaná ABL, KIT, SRC, EGFR, BRAF, PDGFR, DDR1, DDR2),
- nilotinib (inhibítor ABL, ABL mutovaná, ABL2, KIT, DDR1, NQO2)
- ponatinib (inhibítor ABL, ABL mutovaná, VEGFR, FGFR, PDGFR, SRC, KIT, RET, TIE2, FLT3a ďalších receptorov) (8).

Z KV komplikácií u pacientov liečených dasatinibom, nilotinibom a ponatinibom sú známe vaskulárne problémy, a to najmä plúcna hypertenzia asociovaná s dasatinibom a ochorenie koronárnych, cerebrálnych a periférnych artérií v súvislosti s nilotinibom a ponatinibom. Plúcna hypertenzia sa pozoruje približne u 1/10 pacientov liečených dasatinibom (9). Ide o plúcnu artériovú hypertenziu. Po ukončení liečby sa klinicky stav upravuje, ale normalizácia zvýšeného tlaku v a. pulmonalis sa nedosiahne takmer u polovice pacientov. K rizikovým faktorom dasatinibom indukovanej plúcnej hypertenzie patrí napr. trvanie chronickej myeloidnej leukémie (CML), preexistujúce KVS aj autoimunitné ochorenia. U pacientov liečených dasatinibom sa odporúča dôsledné pátranie po symptómoch spojených s PAH (dýchavičnosť, bolesť na hrudníku, únavnosť, synkopy, kašeľ a ďalšie). Vyskytujú sa u nich aj vaskulárne komplikácie a predĺžený QTc interval. Ponatinib a nilotinib môžu vyvolávať „progressívne artériové okluzívne ochorenie“, ktoré sa môže týkať viacerých ciev, predilekčne na dolných končatinách (9, 11). Tieto nepriaznivé účinky môžu pokračovať aj po ukončení podávania

týchto inhibítorov (podobne ako pri antracyklínovej kardiotoxicite). Na základe nových patogenetických poznatkov sa aj vaskulárna toxicita delí podobne ako kardiálne poškodenie na typ I (s ireverzibilným štruktúrnym poškodením endotelu) a typ II (s prechodnou endotelovou dysfunkciou). Nilotinib a dasatinib patria k I. typu. Incidencia sa v prípade dasatinibu udáva u 1 – 5 % pacientov, v prípade imatinibu menej ako 1 % (9, 11). O progresii poškodenia ciev nie sú zatiaľ dostupné informácie z klinických sledovaní. Patogenéza je objasnená čiastočne. Známa je skutočnosť, že ABL proteín je potrebný na viabilitu endotelových buniek. Strata funkcie ABL vedie nielen k nedostatočnej tvorbe nových ciev, ale aj k poškodeniu už existujúcich ciev. ABL je aktivovaný prostredníctvom Tie2 receptora, na ktorý sa viaže angiopoietín 1. Blokáda tejto signalizácie TKI Tie 2, zhoršuje nedostatok ABL navodený ABL inhibítormi. Ponatinib inhibuje nielen signalizáciu Tie2 ABL, ale aj receptor VEGFR (receptor vaskulárneho endotelového rastového faktora) (11). Ku klinickej prezentácii vaskulárnej toxicity ABL inhibítorov dochádza pravdepodobne v dôsledku vazospazmu alebo progresie aterosklerotického procesu bez trombózy (ponatinib a nilotinib inhibujú funkciu trombocytov a ich agregáciu). K dodatočným rizikovým faktorom patrí hypertenzia a hypercholesterolémia. V rozvoji vaskulárneho poškodenia po nilotinibe a ponatinibe existuje korelácia s dávkou (keďže ide o I. typ poškodenia). Autori Iliescu et al. (12) publikovali v roku 2016 Konsenzus expertov v rámci Spoločnosti pre angiografiu srdca a intervencie (SCAI) týkajúci sa odporúčaní pre ďalšie sledovanie týchto pacientov (pomocou EKG so zameraním na QTc interval, echokardiografie so zameraním na funkciu srdca, členkovo-brachiálneho indexu, testovania endotelovej funkcie a prípadne ďalších postupov). Doteraz neboli publikované dôkazy o užitočnosti podávania aspirínu a statín-

Tabuľka 3. Potenciálne kardiotoxické lieky v liečbe leukémií (1, 9)

	HTN	Angina pectoris/Infarkt myokardu	Dysfunkcia LK/zlyhávanie srdca	PAD	TE	Arytmie	Pľúcna HTN	Choroby perikardu
Alemtuzumab		x	x			x		
Busulfan						x	x	
Cyklofosfamid	x		x			x		x
Daunorubicín						x		
Dasatinib			x				x	
Doxorubicín			x			x		
Ibrutinib						x		
Imatinib						x		
Interferón-alfa	x	x		x	x	x	x	
Nilotinib		x	x	x	x	x		
Ponatinib	x	x		x	x	x		
Rituximab	x	x				x		
Vinkristín	x	x						
Trioxid arzénu						x		

Vysvetlivky: HTN – hypertenzia, LK – ľavá komora, PAD – periférne artériové ochorenie (peripheral artery disease), TE – tromboembolizmus

Tabuľka 4. Potenciálne kardiotoxické látky v liečbe lymfómov (1, 9, 19 – 21)

	Angina pectoris/Infarkt myokardu	Dysfunkcia LK/zlyhávanie srdca	HTN	Arytmie	Pľúcna HTN	PAD	TE	Choroby perikardu
Alemtuzumab	x	x		x				
Bleomycín	x				x			
Cyklofosfamid				x				x
Doxorubicín		x		x				
Ibrutinib				x				
Interferón-alfa	x		x			x	x	
Ipilimumab		x		x				
Nivolumab		x		x				
Pembrolizumab		x		x				
Rituximab	x		x	x				
Vinkristín/Vinblastín	x	x						

Vysvetlivky: HTN – hypertenzia, LK – ľavá komora, PAD – periférne artériové ochorenie (peripheral artery disease), TE – tromboembolizmus

nu u pacientov liečených ponatinibom a nilotinibom. Retencia tekutín je známy problém najmä u pacientov liečených bosutinibom a dasatinibom. V prípade imatinibu bola preukázaná iba minimálna kardiotoxicita.

Kardiovaskulárne komplikácie liečby chronickej lymfocytovej leukémie

Účinnosť liečby tohto ochorenia nedávno zlepšili registrované nové inhibítory ovplyvňujúce dráhu B-bunkového receptora, tzv. BCR inhibítory – ibrutinib (inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy) a idelalisib (inhibítory fosfatidylinozitol kinázy delta, PI3Kdelta). Z KV komplikácií

je potrebné pri ibrutinibe venovať pozornosť atriálnej fibrilácii (13).

Výsledky randomizovanej multicentrickej štúdie fázy III RESONATE u pacientov s relabovanou/refraktórnou CLL preukázali u 3 % pacientov liečených ibrutinibom atriálnu fibriláciu 3. a vyššieho stupňa, ktorá si vyžiadala hospitalizáciu alebo intervenciu, prípadne ukončenie liečby. V ramene liečenej ofatumumabom sa táto arytmia neobjavila. Išlo o štúdiu s malým počtom pacientov, ibrutinib bol podávaný dlhšie ako protilátka antiCD20 – ofatumumab (8,6 vs 4,3 mesiaca) a atriálna fibrilácia sa vyskytla u starších pacientov s rizikovými faktormi. Vzhľadom na to, že monitorovanie KV toxicity nebolo cieľom tejto

štúdie, je možné, že výskyt atriálnej fibrilácie (najmä asymptomatickej) môže byť vyšší (8, 14, 15).

Nepriaznivé KV následky liečby leukémií na KVS sú uvedené v tabuľke 3.

Kardiovaskulárne komplikácie liečby lymfómov

KV komplikácie u pacientov s lymfómami súvisia najmä s liečbou antracyklínmi a rádioterapiou (najmä po dávkach > 30 Gy). Patria k nim najmä ICHS, chlopňové chyby a kardiálna dysfunkcia s alebo bez zlyhávania srdca (16, 17).

Kardiotoxicita rituximabu je nižšia ako pri ostatných monoklonových protilátkach. Je však potrebné jej riziku venovať pozornosť najmä u pacientov s KV komorbiditami, u ktorých môže exacerbovať angina pectoris aj arytmie. Nedávno bol opísaný aj prípad pacienta s Takotsubo kardiomyopatiou s prechodnou systolickou dysfunkciou a balónovým tvarom ľavej komory (18). Pri rituximabe bola preukázaná aj tranzitórna endotelová dysfunkcia (typu II) a vznik hypertenzie (9).

Ostatné potenciálne KV komplikácie súvisiace s liečbou lymfómov sú uvedené v tabuľke 4.

Odporúčania pre prax

Problematika vzťahov medzi liečbou hematologických malignít a jej akútnymi a neskorými KV následkami je v ostatnej dekáde veľmi diskutovaná a skúmaná na úrovni európskych aj amerických mienkotvorných onkologických či kardiologických spoločností a aj na úrovni jednotlivých špičkových onkologických pracovísk. V roku 2015 boli uverejnené nové odporúčania National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v oblasti Survivorship (22). Z oblasti kardiotoxicity sa zameriavajú na antracyklínovú kardiotoxicitu. V decembri v roku 2016 boli v časopise J Clin Oncol publikované aj evidence-based odporúčania ASCO pre monitorovanie kardiálnej dysfunkcie u onkologických pacientov, do ktorých boli začlenené rizikové faktory pre vznik kardiálnej dysfunkcie po protinádorovej liečbe (23).

U pacientov počas liečby obsahujúcej antracyklíny sa odporúča dôsledná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie, pričom u pacientov s príznakmi a symptómami KV poškodenia experti ASCO navrhujú echokardiografické (ECHO) vyšetrenie, stanovenie hladín biomarkerov (troponínov a natriuretických peptidov) alebo zhodnotenie parametra deformácie steny myokardu (tzv. strain).

Na základe ASCO odporúčaní (2016) pre detekciu kardiálnej dysfunkcie po ukončení liečby

je potrebné venovať pozornosť predovšetkým pacientom s príznakmi a symptómami kardiálnej dysfunkcie. U týchto pacientov je odporúčané ECHO vyšetrenie, vyšetrenie troponínov, natriuretických peptidov a na základe klinických náleзов je potrebná konzultácia kardiológa. ECHO sa odporúča vykonávať aj u asymptomatických pacientov so zvýšeným rizikom kardiálnej dysfunkcie, a to v časovom období 6 až 12 mesiacov od ukončenia antracyklínovej liečby (23). Pacienti s asymptomatickou dysfunkciou ľavej komory by mali byť odoslaní ku kardiológovi. Pre pacientov, ktorí boli v období 6 – 12 mesiacov bez nálezu kardiálnej dysfunkcie, nie je v ASCO odporúčaniami stanovená frekvencia ani dĺžka ďalšieho sledovania kardiologického stavu.

U pacientov po liečbe hematologických malignít je potrebné aktívne pátrať po symptómoch poškodenia nielen srdca, ale aj periférnych ciev a dôkladne aj analyzovať KV rizikové faktory.

Podľa odporúčaní ASCO patria k pacientom s vysokým rizikom kardiálnej dysfunkcie pacienti vo veku > 60 rokov liečení kumulatívnou dávkou doxorubicínu > 250 mg/m²; RT zasahujúcou oblasťou srdca s celkovou dávkou > 30 Gy; ale aj pacienti liečení kombináciou nižšej kumulatívnej doxorubicínovej dávky < 250 mg/m² a nižšej celkovej dávky RT < 30 Gy. Riziko predstavuje aj kumulatívna dávka < 250 mg/m² doxorubicínu a prítomnosť minimálne 2 z 5 rizikových faktorov (hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie, dyslipidémia, obezita). K vyššiemu riziku dysfunkcie srdca prispievajú komorbidity pred liečbou aj počas nej, a to chlopňová chyba (stredná a ťažká), infarkt myokardu a aj hraničná ejekčná frakcia ľavej komory 50 – 55 %.

Odporúčania ASCO týkajúce sa kardiálnej dysfunkcie pre pacientov liečených kinázovými inhibítormi neboli formulované.

Nevyhnutná je aj primeraná informovanosť vyliečeného pacienta o potenciálnych KV následkoch a podpora jeho zdravého životného štýlu.

Záver

Pohľad na KV komplikácie a následky liečby leukémií, lymfómov aj myelómov a prístup

k ich riešeniu sa významne zmenil najmä v ostatnej dekáde, a to vďaka neustále pribúdajúcim poznatkom o kardiotoxicite mnohých nových liekov a takisto vďaka výsledkom prospektívnych klinických štúdií s dlhodobým sledovaním pacientov po kuratívnej liečbe najmä lymfómov a leukémií (u detí a mladých pacientov). Stále však nemáme dost informácií o incidencii a prevalencii kardiotoxicity v reálnej klinickej praxi.

Nové odporúčania NCCN (2015) a ASCO (2016) sa zameriavajú najmä na oblasti antracyklínovej kardiotoxicity (22, 23). Napriek tomu je potrebné mať stále na zreteli KV riziká aj ďalších moderných farmák s potenciálnou kardiotoxicitou. To je nevyhnutný predpoklad na to, aby bola nielen kardiálna, ale aj vaskulárna toxicita včas rozpoznaná a liečená, prípadne, aby bola úspešná prevencia.

Literatúra

- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. Authors/Task Force Members.; 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(36):2768–2801.
- Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review. *JAMA Oncol*. 2016. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3350.
- Li W, Cornell RF, Lenihan D, et al. Cardiovascular complications of novel multiple myeloma treatment. *Circulation*. 2016;133:908–912.
- Kistler KD, Kalman J, Sahni G, et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016. pii: S2152-2650(16)30872-2. doi: 10.1016/j.clml.2016.11.009.
- El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis: meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007;97:1031–1036.
- Hiroi T, Deming CB, Zhao H, et al. Proteasome inhibitors enhance endothelial thrombomodulin expression via induction of Krüppel-like transcription factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1587–1593.
- Nayak L, Shi H, Atkins GB, et al. The thromboprotective effect of bortezomib is dependent on the transcription factor Krüppel-like factor 2 (KLF2). *Blood*. 2014;123(24):3828–3831.
- Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457–1467.
- Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New—An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272–1289.
- Mladosičevićová B, Poljak Z, El-Hassoun O, et al. Cardiac amyloidosis: a hidden cause of cardiovascular complications in oncology practice. *OncoReview*. 2014;4(4):137–143.
- Herrmann J. Tyrosine Kinase Inhibitors and Vascular Toxicity: Impetus for a Classification System? *Curr Oncol Rep*. 2016;18(6):33.
- 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. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):E202–E223.
- Deeks ED. Ibrutinib: A review in chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2017. doi: 10.1007/s40265-017-0695-3.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Resonate Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213–223.
- Byrd JC, Hillmen P, James DF. Additional data needed for a better understanding of the potential relationship between atrial fibrillation and ibrutinib. *Blood*. 2015;125(10):1673. doi: 10.1182/blood-2015-01-621466
- Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(4):d1v008.
- Mladosičevićová B, Hricák V. Kardiiovaskulárne následky rádioterapie onkologického ochorenia. *Kardiológia pre prax*. 2015;13(2):65–69.
- Ng KH, Dearden C, Gruber P. Rituximab-induced Takotsubo syndrome: more cardiotoxic than it appears? *BMJ Case Rep*. 2015;2015. pii: bcr2014208203. doi: 10.1136/bcr-2014-208203.
- Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:50.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–1755.
- Moslehi JJ, Johnson DB, Sosman JA, et al. Myocarditis with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2017;376(3):292.
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines, [online] 2015 version 2.2015 Survivorship. [Citované: 2017-1-19] <http://www.nccn.org/professionals/default.aspx>
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Oncol Pract*. 2016 Dec 6;JOP2016018770

Prof. MUDr. Beata Mladosičevićová, PhD.

Oddelenie klinickej patofyziológie
LF UK, Bratislava
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
beata.mladosičevićova@fmed.uniba.sk

