

Prolongation of the QTc interval induced by systemic tumor therapy

Predĺženie intervalu QTc vyvolané systémovou liečbou nádorov

Setteyová L^{1,2}, Mladosičová B¹

¹Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Setteyová L, Mladosičová B. **Prolongation of the QTc interval induced by systemic tumor therapy.** Cardiology Lett. 2017;26(5):288–294

Abstract. Cancer patients are at an increased risk of QTc interval prolongation with predisposition to ventricular tachyarrhythmias torsade de pointes due to the multiple drugs used for treatment of malignancies and many risk factors. The unexpected ability to prolong QTc interval is associated with arsenic trioxide and a growing number of kinase inhibitors. In addition, a variety of oncological and non-oncological medications can lead to QTc prolongation. Conditions such as electrolyte abnormalities, nutritional disturbances, hypothyreosis, cardiac, renal, hepatal damage and other factors can prolong QTc interval in cancer patients. Despite the unclear association between long QTc interval and ventricular arrhythmias “torsade de pointes”, it is important to be aware of such rare, but severe, adverse events in oncology practice. The purpose of this article is to update readers on more recent data about the pathogenesis and prevalence of long QTc interval syndrome and torsade de pointes in cancer patients, with the special focus on targeted therapy. Fig. 1, Tab. 3, Ref. 58, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: QTc prolongation – targeted therapy – torsade de pointes – cancer patients

Setteyová L, Mladosičová B. **Predĺženie intervalu QTc vyvolané systémovou liečbou nádorov.** Cardiology Lett. 2017;26(5):288–294

Abstrakt. Onkologickí pacienti majú zvýšené riziko vzniku predĺženia intervalu QTc, a tým aj predispozície na komorové tachyarytmie typu „torsade de pointes“ v dôsledku protinádorovej liečby a častej prítomnosti rizikových faktorov spojených s touto prolongáciou. Výraznú schopnosť vyvolať predĺženie tohto intervalu majú oxid arzenitý a viaceré inhibítory kináz. Dlhý interval QTc spôsobujú aj ďalšie onkologické, ako aj neonkologické lieky používané v terapii onkologických pacientov. Predĺženie intervalu QTc u onkologických pacientov môže súvisieť s poruchami vnútorného prostredia, hypotyreózou, poškodeniami rôznych orgánov a ďalšími rizikovými faktormi. Hoci sú komorové arytmie typu „torsade de pointes“ zriedkavou komplikáciou v onkologickej praxi, sú natoľko závažné, že je potrebné im venovať pozornosť v súlade s najnovšími poznatkami a odporúčaniami. Predkladaný článok je koncipovaný ako prierez nových informácií, ktoré sa týkajú patogenézy a prevalence dlhého intervalu QTc a torsade de pointes u onkologických pacientov so zameraním na cieľnú liečbu nádorov. Obr. 1, Tab. 3, Lit. 58, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: predĺženie intervalu QTc – cieľná liečba – „torsade de pointes“ – onkologickí pacienti

Klinický benefit liečby systémovou terapiou nádorov, vrátane nových cieľných liekov je nesporný. Napriek pôvodnému predpokladu, že cieľná protinádorová liečba bude spojená s menším počtom nežiaducich účinkov je dokázané, že aj

tieto moderné lieky podobne, ako niektoré klasické cytostatiká majú schopnosť indukovať predĺženie intervalu QTc, a tým predisponovať na vznik komorových tachyarytmií typu torsade de pointes (TdP).

Z ¹Ústavu patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a ²Kliniky hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 14. júna 2017; prijaté dňa 11. septembra 2017

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Sasinkova 4, Bratislava 811 08, Slovenská republika, e-mail: beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

Tabuľka 1 Rizikové faktory vzniku predĺženého intervalu QTc u onkologických pacientov podľa Európskej kardiologickej spoločnosti (3)
Table 1 Risk factors for prolonged QTc interval in oncology patients according to the European Cardiology Society (3)

Korigovateľné (Correctable)	Nekorigovateľné (Non-correctable)
Abnormality elektrolytov (Electrolyte imbalance) - Nauzea a eméza (Nausea and emesis) - Diareja (Diarrhea) - Liečba kľučkovými diuretikami (Treatment with loop diuretics) - Hypokaliémia (Hypokalemia) - Hypomagnezémia (Hypomagnesemia) - Hypokalcémia (Hypocalcemia) Hypotyreóza (Hypothyroidism)	- Rodinná anamnéza náhlej kardiálnej smrti (kongenitálny syndróm predĺženého intervalu QTc alebo genetické polymorfizmy) (Family history of sudden death (occult congenital LQTS or genetic polymorphisms)) - Osobná anamnéza synkopálnych stavov (Personal history of syncope) - Dlhý interval QTc pred liečbou (Baseline prolonged QTc interval) - Ženské pohlavie (Female gender) - Vyšší vek (Advanced age)
Lieky predlžujúce QTc interval* (Concomitant use of QTc-prolonging drugs*) - Antiarytmiká (Antiarrhythmic) - Antiinfektíva (Anti-infective) - Antibiotiká (Antibiotic) - Antimykotiká (Antifungal) - Antidepresíva (Antidepressant) - Antipsychotiká (Antipsychotic) - Antiemetiká (Antiemetic) - Antihistaminiká (Antihistamine)	Čiastočne modifikovateľné (Partially correctable) - Kardiálne ochorenie (Heart disease) - Infarkt myokardu (Myocardial infarction) - Zhoršené renálne funkcie (Impaired renal function) - Zhoršený hepatálny metabolizmus liekov (Impaired hepatic drug metabolism)

*Ich zoznam je uvedený na webovej stránke www.crediblemeds.org (4) (*The complete list of QTc prolonging drugs can be found on the website www.crediblemeds.org (4))

Vyvolanie predĺženia intervalu QTc bola zaznamenaná pri viac ako 20 protinádorových farmakách. Komorové arytmie TdP bývajú prítomné u onkologických pacientov iba ojedinele, a to najmä po podaní oxidu arzenitého. Významnú časť protinádorových liekov asociovaných s predĺžením intervalu QTc a aj s ojedinelým výskytom TdP predstavujú inhibítory tyrozínkináz – pazopanib, sunitinib, vandetanib a inhibítory histónacetylázy vorinostat (1). Problematika patogenezy a významu dlhého QTc intervalu u onkologických pacientov je veľmi široká. Mechanizmy vzniku protinádorovými liekmi indukovaného predĺženia QTc nie sú uspokojivo objasnené, a to na úrovni priameho účinku na iónové kanály, ako aj nepriamych mechanizmov prostredníctvom myokardiálneho poškodenia. Autori Cipolla et al. (2) zistili v súbore 700 pacientov, ktorí mali normálne vstupné hodnoty intervalu QTc pred onkologickou liečbou, predĺženie intervalu QTc počas chemoterapie v 20 % prípadov. Avšak ani predĺženie o viac ako 60 ms nebolo spojené s výskytom TdP.

Účinok systémovej, najmä cieľovej protinádorovej liečby na srdce a rozvoj potenciálne život ohrozujúcich arytmií TdP je pravdepodobne komplexnejší ako sa predpokladalo. Onkologickí pacienti môžu byť osobitne vulnerabilní na vznik predĺženia intervalu QTc aj kvôli mnohopočetným rizikovým faktorom a komorbiditám (3). Prehľad modifikovateľných a nemodifikovateľných rizikových faktorov vzniku dlhého intervalu QTc je uvedený v **tabuľke 1**. Včasné identifikovanie modifikovateľných rizikových faktorov, ktoré môžu zvýšiť náchylnosť pre vznik tejto abnormality, nadobúda v onkologickej praxi veľký význam.

Protinádorové lieky môžu vyvolať predĺženie intervalu QTc ovplyvnením iónových kanálov, ale aj nepriamo prostredníctvom redukcie medzibunkových spojení a navodením

intersticiálnych zmien (edému, hemorágie, fibrózy, zápalových infiltrátov) (**tabuľka 2**) (5).

Aj viaceré neonkologické lieky používané u onkologických pacientov majú potenciál vyvolať predĺženie intervalu QTc. Medzi frekventne používané patria predovšetkým fluorované chinolóny, makrolidy, azolové antimykotiká, antiemetiká patriace do skupiny antagonistov 5-HT₃ receptorov. Schopnosťou vyvolať predĺženie intervalu QTc sa vyznačujú aj niektoré antidepresíva a iné lieky (4, 14). Predkladaný článok je koncipovaný ako stručný prehľad súčasnej problematiky predĺženia intervalu QTc u onkologických pacientov. Taktiež naším cieľom bolo zhodnotenie dôkazov týkajúcich sa závažnosti vzniku predĺženia intervalu QTc u onkologických pacientov.

Tabuľka 2 Patologické procesy postihujúce interstícium myokardu
Table 2 Pathological processes affecting myocardial interstitium

Lieková skupina (Drug class)	Zápal (Inflammation)	Fibróza (Fibrosis)	Hemorágia (Hemorrhage)	Edém (Edema)
Antracyklíny (Anthracyclines)				
Doxorubicín (Doxorubicin)	X ⁽⁶⁾	X ^(7,8)		
Daunorubicín (Daunorubicin)	X ⁽⁹⁾	X ^(7,9)		
Epirubicín (Epirubicin)	X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹⁰⁾		
TKI (TKIs)				
Lapatinib (Lapatinib)		X ⁽¹¹⁾		
Inhibítory HDAC (HDAC inhibitors)				
Romidepsin (Romidepsin)	X ⁽¹²⁾		X ⁽¹²⁾	
Iné (Other)				
ATO	X ⁽¹³⁾	X ⁽¹³⁾		

ATO – oxid arzenitý, HDAC – inhibítory histónacetylázy TKI – tyrozínkinázové inhibítory (ATO – arsenic trioxide, HDAC- histone deacetylase TKIs- tyrosine kinase inhibitors)

Antracyklíny

V ostatnej dekáde pribúda stále viac nových informácií o neskorých kardiologických následkoch liečby antracyklínmi. Predĺženie intervalu QTc sa pozorovalo v akútnej fáze liečby, ale aj s odstupom mesiacov a rokov po jej ukončení (15, 16). Asociácia predĺženia intervalu QTc a TdP nie je u pacientov po antracyklínovej liečbe známa. Interval QTc sa predlžuje v priemere o 14 ms a u 11 – 14 % pacientov o viac ako 60 ms (3). Medzi potenciálne rizikové patrí súbežné užívanie liekov predlžujúcich interval QTc a hypokaliémia (17).

Predklinické *in vitro* a *in vivo* štúdie preukázali, že antracyklíny vyvolávajú predĺženie intervalu QTc inhibíciou iónového prúdu I_{Ks} , čím sa podieľajú na znížení kardiálnej repolarizačnej rezervy (18). Blokáda hERG kanálov iným farmakom pri redukovanej kardiálnej repolarizačnej rezerve v experimentálnych podmienkach významne zvýšila riziko vzniku TdP (19).

Doxorubicín podľa najnovších poznatkov vyvoláva poškodenie DNA v kardiomyocytoch prostredníctvom enzýmu topoizomerázy Top2 beta. V dôsledku subcelulárneho antracyklínového poškodenia dochádza k ireverzibilnému zániku myocytov s možným vznikom myokardiálnej fibrózy (7). Antracyklínmi indukovaný zánik kardiomyocytov, fibróza a redukcia medzibunkových spojení tiež vytvára substrát pre vznik ventrikulárnych arytmií (20 – 22).

Oxid arzenitý

Kardiotoxicity oxidu arzenitého (ATO) nadobúda čoraz väčší klinický význam v súvislosti s aktuálnou terapeutickou stratégiou zahrnúť ATO do liečby prvej línie u pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou (APL) s nízkym alebo intermediárnym rizikom (23).

Tabuľka 3 Cílené protinádorové farmaká so známym alebo predpokladaným potenciálom vyvolať predĺženie intervalu QTc (3, 4)

Table 3 Targeted anti-tumor drugs with known or predicted potential to induce prolongation of the QTc interval (3, 4)

Tyrozínkinázové inhibitory (Tyrosine kinase inhibitors)	BRAF inhibitory (BRAF inhibitors)
Axitinib	Dabrafenib
Bosutinib	Vemurafenib
Cabozantinib	Inhibitory proteazómu (Proteasome inhibitors)
Ceritinib	Bortezomib
Crizotinib	Inhibitory históndeacetylázy (Histone deacetylase inhibitors)
Dasatinib	Romidepsin
Lapatinib	Panobinostat
Nilotinib	Vorinostat
Pazopanib	
Ponatinib	
Sunitinib	
Sorafenib	
Vandetanib	

Napriek významnému kuratívneho potenciálu sa liečba oxidom arzenitým spája so zvýšenou incidenciou syndrómu predĺženého intervalu QTc, prípadmi TdP (približne u 2,5 % prípadov) a náhlej kardiálnej smrti (24 – 26).

Frekvencia predĺženia intervalu QTc vyvolaného ATO je 26 – 93 %, z toho u 25 – 60 % je prítomný QTc > 500 ms. (V klinických štúdiách sa nález hodnôt vyšších ako 500 ms v dvoch meraniach považuje za závažný). Predĺženie intervalu QTc bolo zaznamenané 1 – 5 týždňov po infúzii ATO a úprava intervalu QTc bola pozorovaná do konca 8. týždňa (24). Oxid arzenitý vyvoláva abnormality viacerých iónových kanálov, vrátane inhibície I_{Kr} a I_{Ks} iónových prúdov (27).

V patogenéze rozvoja kardiotoxicity ATO má úlohu poškodenie, zánik a nekroza kardiomyocytov. Po dlhodobej expozícii ATO indukuje proliferáciu fibroblastov s následným vznikom intersticiálnej fibrózy a dezorganizácie myokardu (13).

Tyrozínkinázové inhibitory (TKI)

Väčšiu časť onkologických pacientov s liekmi navodeným predĺžením intervalu QTc predstavujú pacienti liečení TKI (tabuľka 3). Sunitinib, vandetanib a pazopanib ojedinele indukujú TdP (1, 28). Nilotinib a vandetanib spôsobili aj náhlu kardiálnu smrť v 0,3 % prípadov (29, 30). Najvyšší stupeň upozornenia, tzv. „black box warning“ v súvislosti s rizikom vzniku dlhého intervalu QTc, TdP a náhlej kardiálnej smrti bol uverejnený pre nilotinib a vandetanib (30, 31). Predĺženie intervalu QTc vyvolané dasatinibom sa v klinických štúdiách pozorovalo u menej ako 1 % pacientov (32).

V metaanalýze autorov Ghatalia et al. (33), do ktorej bolo zaradených 6 548 pacientov liečených TKI, bolo zaznamenané 8,6-násobne vyššie riziko vzniku všetkých stupňov predĺženia QTc a 2,7-násobne vyššie riziko klinicky závažného stupňa. Vyššie riziko vzniku predĺženia intervalu QTc bolo spojené predovšetkým s liečbou vandetanibom a sunitinibom, a to najmä pri vyšších dávkach lieku. Toto nadobúda čoraz väčší klinický význam pri súbežnej liečbe s inými liekmi, ktoré majú vlastný potenciál vyvolať predĺženie intervalu QTc (33).

Výskyt predĺženého intervalu QTc pri vandetanibe býva v 0,4 – 18 % prípadov (34, 35). Priemerná hodnota predĺženia intervalu QTc v porovnaní s vstupnou hodnotou bola pri štandardnej dávke vandetanibu 35 ms a pretrvávala nad 30 ms počas celého trvania štúdie (dva roky) (31, 35).

Pôvodne sa predpokladalo, že predĺženie intervalu QTc pri liečbe TKI súvisí s inhibíciou hERG kanálov, avšak nie všetky TKI inhibujú hERG kanály v terapeutickú dávku lieku (36).

Syndróm dlhého intervalu QTc vyvoláva inhibícia signálnej dráhy pre fosfatidylinozitol 3-kinázu (PI3K), ktorá ovplyvňuje viaceré iónové kanály (37). V dôsledku toho môžu byť prítomné abnormality niekoľkých iónových prúdov (38).

Niektoré z TKI majú schopnosť vyvolať aj priame poškodenie myokardu. Z prác viacerých autorov vyplýva, že

v animálnych experimentoch predovšetkým nilotinib, lapatinib a sunitinib vyvolávali poškodenie mitochondrií, zánik kardiomyocytov a vznik fibrózy (11, 38 – 40).

Ponatinib, nový multikinázový inhibítor, sa v klinických štúdiách spájal s rozvojom kardiovaskulárnej toxicity, vrátane infarktu myokardu, kongestívneho srdcového zlyhávania a arytmií (41). Počas klinického skúšania sa predĺženie intervalu QTc vyskytlo u 7,7 % pacientov, a to predovšetkým v prítomnosti konkomitantnej medikácie predlžujúcej QTc interval (42). V štúdií autorov autorov Talbert et al. (41) ponatinib významne inhiboval signálne dráhy nevyhnutné pre prežívanie kardiomyocytov a narušoval ich elektrickú aktivitu.

BRAF inhibítory

Inhibítory intracelulárnych serín/treonínových Raf-kináz (BRAF) umožnili výrazný pokrok v liečbe malígneho melanómu. Dokumentovaný výskyt predĺženia intervalu QTc u pacientov liečených BRAF inhibítorom vemurafenibom je 7 – 11 %, z toho u 1 – 2 % pacientov sa objavil interval QTc > 500 ms (43, 44). Dlhý interval QTc súvisel s down-reguláciou proteínov hERG kanálov (45).

Inhibítory proteazómu

Počas liečby inhibítormi proteazómu sa preukázali iba izolované prípady predĺženia intervalu QTc. V niekoľkých štúdiách pacienti užívali bortezomib v kombinácii s inhibítormi históndeacetylázy, ktoré majú tiež potenciál vyvolať toto predĺženie (46, 47). V súvislosti s liečbou bortezomibom sa pozorovalo predĺženie QTc a TdP, v dôsledku čoho Arizonské centrum pre vzdelávanie a výskum liekov (AzCERT) zaradilo bortezomib medzi lieky spojené s možným rizikom vzniku TdP (4, 48). Inhibícia proteazómového komplexu môže vyvolať zánik kardiomyocytov prostredníctvom stresu endoplazmatického retikula a ischemické komplikácie spôsobené destabilizáciou aterosklerotického plaku (49, 50). Priamy účinok na špecifické iónové kanály nebol dokumentovaný.

Inhibítory históndeacetylázy

Predĺženie intervalu QTc, TdP a niekoľko prípadov náhlej kardiálnej smrti boli opísané v súvislosti s romidepsinom (51, 52). Panobinostat získal najvyšší stupeň upozornenia týkajúci sa možného vzniku závažných arytmií a fatálnych kardiálnych ischemických udalostí (53). Podľa príbalovej informácie o lieku je predĺženie intervalu QTc s hodnotami 481 – 500 ms u 1,3 % pacientov so vzostupom na 5 % pri užívaní vyššej dávky lieku (53). Liečba vorinostatom v niektorých prípadoch vyvolala predĺženie intervalu QTc a TdP napriek tomu, že v predklinickom skúšaní vorinostat preukázal len minimálny efekt na hERG kanály a v jednej z klinických štúdií fázy I ani vyššia ako terapeutická dávka lieku nevedla k predĺženiu intervalu QTc (54 – 56). Incidencia predĺženia intervalu QTc

počas liečby vorinostatom je 3,5 – 6 % (57). Keďže viaceré lieky zo skupiny inhibítorov históndeacetylázy majú schopnosť vyvolať predĺženie intervalu QTc, predpokladá sa, že ide o skupinový efekt (58). Priame poškodenie kardiomyocytov sa pozorovalo v predklinických štúdiách s romidepsinom, ktorý spôsobil vzostup kardiomarkerov, vyvolal zápal myokardu a epikardiálne a endokardiálne hemorágie (12).

Odporúčania pre sledovanie intervalu QTc a prevencia predĺženia intervalu QTc podľa „Stanoviska Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) k onkologickej liečbe a kardiovaskulárnej toxicite z roku 2016“

V dokumente vydanom EKS s názvom “Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity” (2016) sa zdôrazňuje potreba sledovania intervalu QTc pred, počas aj po liečbe cieľenými farmakami.

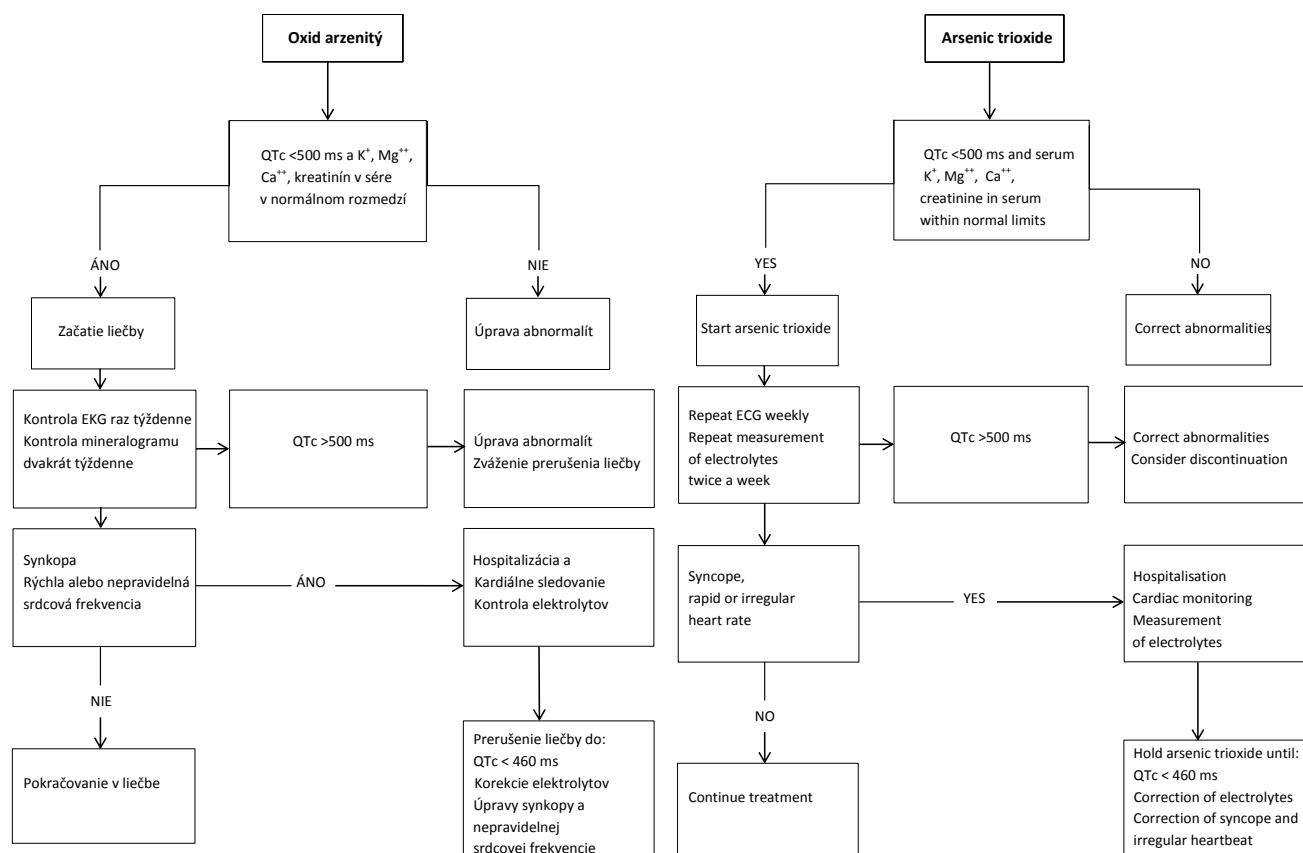
EKG vyšetrenie a sledovanie elektrolytovej rovnováhy by malo byť realizované vstupne, 7 – 15 dní po začatí liečby, jedenkrát mesačne počas prvých troch mesiacov liečby a pravidelne počas liečby v závislosti od typu lieku a stavu pacienta. Pacienti s diareou by mali byť monitorovaní častejšie (3).

Podľa autorov tohto dokumentu by sa malo v prevencii syndrómu dlhého intervalu QTc u onkologických pacientov postupovať nasledovne:

- Pred každým podaním systémovej liečby nádorov s kardiotoxickým potenciálom má byť realizované štandardné 12-zvodové EKG vyšetrenie a interval QTc by mal byť korigovaný podľa Bazetta ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) alebo podľa Fridericiu: $QTc = QT/\sqrt{RR}$.
- Pacienti s anamnézou dlhého intervalu QTc v súvislosti s kardiologickým ochorením, predchádzajúcou terapiou s liekmi predlžujúcimi QTc interval, bradykardiou, s dysfunkciou štítnej žľazy alebo elektrolytovými abnormalitami by mali byť pomocou 12-zvodového EKG monitorovaní opakovane.
- Prerušenie podávania protinádorového lieku, prípadne aplikáciu alternatívneho režimu je potrebné zvážiť v prípade QTc > 500 ms, alebo pri jeho predĺžení o > 60 ms alebo v prípade objavenia sa komorovej arytmie.
- U pacientov s už existujúcim liekmi navodeným dlhým intervalom QTc je potrebné zabrániť vzniku situácií, ktoré môžu toto riziko zvyšovať – hypokaliémii alebo extrémnej bradykardii.

Odporúčania pre sledovanie intervalu QTc podľa amerického Úradu pre kontrolu potravín a liekov (FDA)

V roku 2016 boli publikované aj odporúčania FDA, a to na monitorovanie pacientov liečených oxidom arzenitým, vorinostatom, romidepsinom, dasatinibom, nilotinibom, sunitinibom, pazopanibom a vandetanibom (1).



Obrázok 1 Odporúčania pre monitorovanie intervalu QTc pri liečbe oxidom arsenitým (1)

Figure 1 Recommendations for QTc monitoring for arsenic trioxide (1)

Príklad odporúčaní FDA na monitorovanie intervalu QTc a prípadné včasné prerušenie liečby u pacientov liečených oxidom arsenitým je na **obrázku 1**. FDA odporúča mimoriadne dôsledné monitorovanie intervalu QTc u pacientov liečených oxidom arsenitým, vandetanibom, vemurafenibom a nilotinibom. V prípade predĺženia intervalu QTc > 500 ms alebo > 60 ms v porovnaní s východiskovou hodnotou FDA odporúča prerušenie liečby, úpravu abnormalít elektrolytov, kontrolu a elimináciu rizikových faktorov (1).

Záver

Aj keď vzťah medzi liekmi indukovanom predĺžení intervalu QTc a vznikom TdP zostáva predmetom mnohých nejasností, klinická prezieravosť ešte pred začatím potenciálne rizikovej liečby a včasná identifikácia kauzálnych súvislostí týkajúcich sa komorbidít a rizikových faktorov je nevyhnutná. Hoci sú komorové arytmie typu „torsade de pointes“ zriedkavou komplikáciou v onkologickej praxi, sú natoľko závažné, že predĺženiu intervalu QTc je potrebné venovať pozornosť osobitne

u pacientov liečených oxidom arsenitým, tyrozínkinázovými inhibítormi, BRAF inhibítormi, inhibítormi históndeacetylázy a inhibítormi proteazómu, a to v súlade s najnovšími odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti a FDA.

Podakovanie

Práca bola čiastočne podporená grantom APVV-15-0086.

Literatúra

- Kim PY. QTc monitoring. In: Yeh ETH. (Ed). MD Anderson Practices in Onco-Cardiology; Department of Cardiology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; 2016:15-25.
- Cipolla C. QTc monitoring during oncology trials: Can we realistically expect to learn anything? In: Lenihan D, Cipolla C.(Eds). Proceedings of the Fifth Annual International Symposium of the International CardiOncology Society; Oct 5-6. Maryland: Silver Spring; 2011:34-36.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the aus-

- pices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–2801.
4. <https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/>
 5. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug safety* 2015;38:129–152.
 6. Kumar S, Marfatia R, Tannenbaum, et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy 17 years after chemotherapy. *Tex Heart Inst J* 2012;39:424–427.
 7. Mladosičevićová B. Antracyklínová kardiotoxicita. In: Mladosičevićová B (Ed). *Kardioonkologie*, 2. prepracované a doplnené vydanie. Praha: Grada; 2014:29–54.
 8. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, et al. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:208–214.
 9. Wilcox R, James P, Toghil P. Endomyocardial fibrosis associated with daunorubicin therapy. *Br Heart J* 1976;38:860.
 10. Torti FM, Bristow MM, Lum BL, et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res* 1986;46:3722–3727.
 11. Fedele C, Riccio G, Coppola C, et al. Comparison of preclinical cardiotoxic effects of different ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:511–521.
 12. Shah MH, Binkley P, Chan K, et al. Cardiotoxicity of histone deacetylase inhibitor depsipeptide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12:3997–4003.
 13. Chu W, Li C, Qu X, et al. Arsenic-induced interstitial myocardial fibrosis reveals a new insight into drug-induced long QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2012;96:90–98.
 14. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QTc interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:16–23.
 15. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother*. 2005;5910:541–544.
 16. Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A, et al. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 1999;245:359–364.
 17. Arbel Y, Swartzon M, Justo D. QT prolongation and Torsades de Pointes in patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs* 2007;18:493–498.
 18. Ducroq J, Moha ou Maati H, Guilbot S, et al. Dexrazoxane protects the heart from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for I(Ks). *Br J Pharmacol* 2010;159:93–101.
 19. So PP, Hu XD, Backx PH, et al. Blockade of IKs by HMR 1556 increases the reverse rate-dependence of refractoriness prolongation by dofetilide in isolated rabbit ventricles. *Br J Pharmacol* 2006;148:255–263.
 20. Toro-Salazar OH, Gillan E, O'Loughlin MT, et al. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:873–880.
 21. Bachárová L. QT/QTc interval. In: Mladosičevićová B. (Ed). *Kardioonkologie*: 2. prepracované a doplnené vydanie. Praha: Grada Publishing; 2014:126–129.
 22. Zhang H, Zhang A, Guo C, et al. S-diclofenac protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice via ameliorating cardiac gap junction remodeling. *PloS One* 2011;6:e26441.
 23. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, et al. Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: health-related quality-of-life outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:3406–3412.
 24. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852–3860.
 25. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N, et al. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;97:1514–1516.
 26. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;98:266–271.
 27. Drolet B, Simard C, Roden DM. Unusual effects of a QT-prolonging drug, arsenic trioxide, on cardiac potassium currents. *Circulation* 2004;109:26–29.
 28. Bello CL, Mulay M, Huang X, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res* 2009;15:7045–7052.
 29. Natale RB, Thongprasert S, Greco FA et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1059–1066.
 30. Full prescribing information for Tasigna_ (nilotinib) [package insert]. Dostupné: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022068lbl.pdf. [citované Febr 8, 2017].
 31. Full prescribing information for Caprelsa_ (vandetanib) [package insert]. Dostupné: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022405s007lbl.pdf. [citované Febr 6, 2017].
 32. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2333–2340.
 33. Ghatalia P, Je Y, Kaymakalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015;112:296–305.
 34. Liu Y, Liu Y, Fan ZW, et al. Meta-analysis of the risks of hypertension and QTc prolongation in patients with advanced non-small cell lung cancer who were receiving vandetanib. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:541–547.
 35. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134–141.
 36. Dong Q, Fu XX, Du LL, et al. Blocking of the human ether-a-go-go-related gene channel by imatinib mesylate. *Biol Pharm Bull* 2013;36:268–275.
 37. Lu Z, Wu CY, Jiang YP, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase signaling and alteration of multiple ion currents in drug-induced long QTc syndrome. *Sci Transl Med* 2012;4:131–150.
 38. Doherty KR, Wappel RL, Talbert DR, et al. Multi-parameter in vitro toxicity testing of crizotinib, sunitinib, erlotinib, and

- nilotinib in human cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;272:245–255.
39. Freebern WJ, Fang HS, Slade MD, et al. In vitro cardiotoxicity potential comparative assessments of chronic myelogenous leukemia tyrosine kinase inhibitor therapies: Dasatinib, Imatinib and Nilotinib. *Blood* 2007;110:4582.
40. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011–2019.
41. Talbert DR, Doherty KR, Trusk PB, et al. A multi-parameter in vitro screen in human stem cell-derived cardiomyocytes identifies ponatinib-induced structural and functional cardiac toxicity. *Toxicol Sci* 2015;143:147–155.
42. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012;367:2075–2088.
43. Flaherty L, Hamid O, Linette G, et al. A single-arm, open-label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States. *Cancer J* 2014;20:18–24.
44. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014;15:436–444.
45. Bronte E, Bronte G, Novo G, et al. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget* 2015;6:35589–35601.
46. Badros A, Burger AM, Philip S, et al. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clinical Cancer Res* 2009;15:5250–5257.
47. Wang H, Cao Q, Dudek AZ. Phase II study of panobinostat and bortezomib in patients with pancreatic cancer progressing on gemcitabine-based therapy. *Anticancer Res* 2012;32:1027–1031.
48. Walker AR, Klisovic R, Johnston JS, et al. Pharmacokinetics and dose escalation of the heat shock protein inhibitor 17-ally-amino-17-demethoxygeldanamycin in combination with bortezomib in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1996–2002.
49. Orciuolo E, Buda G, Cecconi N, et al. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *Brit J Haematol* 2007;138:396–397.
50. Fu HY, Minamino T, Tsukamoto O, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res* 2008;79:600–610.
51. Stadler WM, Margolin K, Ferber S, et al. A phase II study of depsipeptide in refractory metastatic renal cell cancer. *Clin Genitourinary Cancer* 2006;5:57–60.
52. Bates SE, Rosing DR, Fojo T, et al. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2006;12:3871–3874.
53. Full prescribing information for Farydak_ (panobinostat) [package insert]. Dostupné: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/farydak.pdf>. [citované Mar 9, 2017].
54. Munster PN, Rubin EH, Van Belle S, et al. A single supratherapeutic dose of vorinostat does not prolong the QTc interval in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:7077–7084.
55. Lynch DR, Washam JB, Newby LK. QTc interval prolongation and torsades de pointes in a patient undergoing treatment with vorinostat: a case report and review of the literature. *Cardiol J* 2012;19:434–438.
56. Kerr JS, Galloway S, Lagrutta A, et al. Nonclinical safety assessment of the histone deacetylase inhibitor vorinostat. *Int J Toxicol* 2010;29:3–19.
57. Preskribčná informácia pre liek Zolinza_ (vorinostat) [příbalový leták]. Dostupné: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zolinza/zolinzapi.pdf. [citované Febr 16, 2017].
58. Wolf JL, Siegel D, Goldschmidt H, et al. Phase II trial of the pan-deacetylase inhibitor panobinostat as a single agent in advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1820–1823.