

Cardiotoxic treatment in oncohaematology

Kardiotoxická liečba v onkohematológii

Juraj Sokol¹, František Nehaj^{2,3}, Juraj Chudej¹, Lenka Lisá¹, Ľudmila Lineková¹, Richard Jusko¹, Ivan Kecskés^{1,4}, Ivana Plameňová¹

¹Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika

Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Lisa L, Linekova L, Jusko R, Kecskes I, Plamenova I. **Cardiotoxic treatment in oncohaematology.** Cardiology Lett. 2024;33(5):316–326

Abstract. Chemotherapy and targeted therapy have significantly improved the prognosis of onco-haematological patients. Antineoplastic treatment can cause adverse cardiovascular effects known as cardiotoxicity, which requires modification, interruption or withdrawal of life-saving drugs. The onset of cardiotoxicity may depend on the class, dose, route, and duration of anticancer drug administration and individual risk factors. Standard chemotherapy exerts its toxic effect mainly by inducing oxidative stress and genomic instability. At the same time, new targeted molecules work by interfering with signalling pathways that are important for tumour cells and cardiomyocytes. For example, Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors interfere with phosphatidylinositol-3-kinase isoforms involved in cardiac hypertrophy, contractility, and regulation of various proteins. Off-target effects of BTK inhibitors are associated with an increased incidence of atrial fibrillation. This review summarises current knowledge about the cardiotoxic effects of targeted therapies used in haematology. Fig. 2, Tab. 3, Ref. 44, on-line full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: oncohematology – cardiotoxicity – targeted therapy – pathomechanism – prevention – heart failure – atrial fibrillation

Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Lisá L, Lineková L, Jusko R, Kecskés I, Plameňová I. **Kardiotoxická liečba v onkohematológii.** Cardiology Lett. 2024;33(5):316–326

Abstrakt. Chemoterapia a cieľená liečba výrazne zlepšili prognózu onkohematologických pacientov. Antineoplastická liečba môže zapríčiniť nežiaduce kardiovaskulárne účinky označované ako kardiotoxická čo vyžaduje úpravu, prerušenie alebo vysadenie životzachraňujúcich liečiv. Nástup kardiotoxicity môže závisieť od triedy, dávky, cesty a trvania podávania protinádorových liekov, ako aj od individuálnych rizikových faktorov. Štandardná chemoterapia uplatňuje svoj toxický účinok najmä indukciou oxidačného stresu a genómovej instability. Nové cieľené molekuly fungujú spôsobom, že zasahujú do signálnych dráh, ktoré sú dôležité nielen pre nádorové bunky, ale aj

Z ¹Kliniky hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Bratislava, ²Oddelenia arytmiológie a kardiostimulácie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, ³Kliniky kardiológie a angiológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava a ⁴Onkologického centra, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 8. augusta 2024; prijaté dňa 23. augusta 2024

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. František Nehaj, PhD., MBA, Oddelenie arytmiológie a kardiostimulácie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: frantisek.nehaj@nusch.sk

pre kardiomyocyty. Napríklad inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) interferujú s izoformami fosfatidylinozitol-3-kinázy, ktoré sa podieľajú na srdcovej hypertrofii, kontraktilite a regulácii rôznych proteínov. Mimocieľové účinky inhibitorov BTK sú spojené so zvýšenou incidenciou fibrilácie predsiení. V tejto prehľadovej práci sumarizujeme súčasné poznatky o kardiotoxických účinkoch cielených terapií používaných v hematológii. Obr. 2, Tab. 3, Lit. 44, on-line full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: onkohematológia – kardiotoxicita – cielená terapia – patomechanizmus – prevencia – srdcové zlyhávanie – fibrilácia predsiení

V posledných desaťročiach vedecké pokroky v onkohematológii významne zlepšili výsledky liečby. Avšak preživší pacienti musia čeliť neskorým a dlhodobým následkom liečby, ktoré zhoršujú ich kvalitu života (1). **Kardiotoxicita predstavuje najčastejšiu príčinu úmrtia u dlhodobu prežívajúcich pacientov**, napríklad deti po 15 – 25 rokoch od diagnózy rakoviny majú kumulatívny výskyt srdcového zlyhávania (HF) 4,4 % a mieru úmrtia na srdcové ochorenia 8,2-krát vyššiu ako vekovo a pohlavne zhodná populácia (2, 3). Kardiotoxicita sa môže prejaviť ako koronárna choroba srdca (CAD), ochorenie chlopní, arytmie, periférne vaskulárne ochorenie (PAD), cievná mozgová príhoda (CMP), artérová hypertenzia alebo pľúcna hypertenzia (1, 4 – 6). Kardiotoxický účinok môže byť zjavný hneď po prvej dávke alebo sa prejaví až po niekoľkých rokoch od ukončenia liečby (1). Preto by mali byť pacienti pravidelne monitorovaní (1, 7). Transtorakálne echokardiografické vyšetrenie možno použiť na včasnú detekciu chemoterapiou spôsobenej srdcovej dysfunkcie (CTRCD), definovanej ako pretrvávajúce zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF) > 10 % v porovnaní s východiskovými hodnotami, potvrdené dva až tri týždne po prvom meraní (1, 8). Prolongované zvýšené hladiny cirkulujúceho troponínu môžu tiež pomôcť pri včasnej detekcii dysfunkcie ľavej komory (LV) počas podávania liečby chemoterapie a hodnoty natriuretického peptidu typu B (BNP/NT-proBNP) sa môžu počas terapie zvýšiť (9).

Kardiotoxicita spôsobená „starými“ štandardnými chemoterapeutickými liekmi, ako sú alkylujúce látky a antracyklíny, alebo prvogeneračné cielené molekuly, ako sú inhibítory tyrozínkinázy (TKI), je dobre známa a charakterizovaná. Chemoterapiou spôsobené srdcové komplikácie a úmrtnosť boli v začiatkoch hlásené s vysokými mierami výskytu; avšak optimalizácia kumulatívnej dávky, ako je zavedenie režimov kondicionovania so zníženou intenzitou, alebo inovované chemoterapeu-

tické schémy, ako je prechod z kombinácie vinkristínu, metotrexátu, cyklofosfamidu a prednizónu (MOMP) na adriamycín, bleomycín, vinblastín a dakarbazín (ABVD) pri liečbe klasického Hodgkinovho lymfómu (cHL), výrazne znížila dopad kardiotoxického efektu (10, 11).

Kardiálne nežiaduce účinky nových cielených terapií sú stále predmetom skúmania kvôli krátkemu sledovaniu ich efektu. V tomto prehľadovom článku poskytujeme aktuálny prehľad kardiotoxických účinkov nových cielených terapií používaných pri malígnych hematologických ochoreniach s osobitným zameraním na TKI, inhibítory proteazómu, imunomodulačné lieky (IMiD) a demetylačné látky.

Tyrozínkinázy

Proteínkinázy sú enzýmy, ktoré katalyzujú prenos fosfátových skupín z adenosíntrifosfátu (ATP), guanosíntrifosfátu (GTP) a iných donorov fosfátov na prijímacie proteíny. Tyrozínkináza prenáša fosfátovú skupinu na tyrozínovú aminokyselinu na prijímacom proteíne. Pri niekoľkých hematologických ochoreniach sú tyrozínkinázy konštitučne aktívované, čo vedie k deregulácii signálnych dráh zapojených do prežívania a proliferácie buniek.

Inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy

Brutonova tyrozínkináza (BTK) sa podieľa na signálnych procesoch v B-lymfocytoch, ako aj na ich vývoji. Okrem toho BTK plní rozhodujúcu úlohu v signálnych dráhach bunkovej adhézie. Tieto funkcie BTK sú nevyhnutné pre prežívanie a proliferáciu malígnych buniek pri rôznych non-Hodgkinových lymfómoch (NHL), ako je chronická lymfocytová leukémia (CLL) a lymfóm z plášťových buniek (MCL). Preto môžu inhibítory BTK blokovať rast nádorov a indukovať apoptózu v neoplastických bunkách (12).

Ibrutinib je perorálny inhibítor BTK prvej generácie s výraznou účinnosťou pri niekoľkých hematologických

malignitách, vrátane CLL. Avšak ibrutinib je spojený s viac ako štvornásobným zvýšením kardiálnych udalostí v porovnaní s pacientmi s CLL, ktorí neboli vystavení ibrutinibu, vrátane fibrilácie predsiení (AF), komorových arytmií (VA), HF a hypertenzie (13, 14). Výskyt týchto udalostí predstavuje komplikácie pre pokračovanie tejto život zachraňujúcej terapie, pretože v súčasnosti existujú len obmedzené dôkazy na usmernenie manažmentu kardiotoxických udalostí u pacientov s hematologickými malignitami.

Inhibítory BTK ďalšej generácie, ktoré sú cieľovo špecifické (napríklad akalabrutinib a zanubrutinib), sú momentálne schválené pre CLL a boli navrhnuté tak, aby potenciálne mali menšiu kardiovaskulárnu toxicitu ako ibrutinib (15). Dostupné dôkazy naznačujú, že tieto látky môžu mať podobnú alebo zlepšenú účinnosť ako ibrutinib s menšou kardiálnou toxicitou, ako to dokazujú prevratné onkologické štúdie (16 – 18).

Prehľad BTK inhibítorov a ich potencionálne kardiotoxické účinky sú zhrnuté v **tabuľke 1** (19).

Model kardiotoxického účinku BTK inhibítorov je na **obrázku 1**. Inhibítory BTK môžu interferovať s dráhami fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K) v kardiomyocytoch. Ovplyvňujú tak normálny prúd iónov, čím spôsobujú predĺženie akčného potenciálu a abnormálnu automatizáciu. Vznikajú arytmie, ako napríklad AF, predčasné komorové kontrakcie (PVC), komorová tachykardia (VT) a predĺženie QT intervalu. V trombocytoch je BTK aktivovaná von Willebrandovým faktorom (vWF),

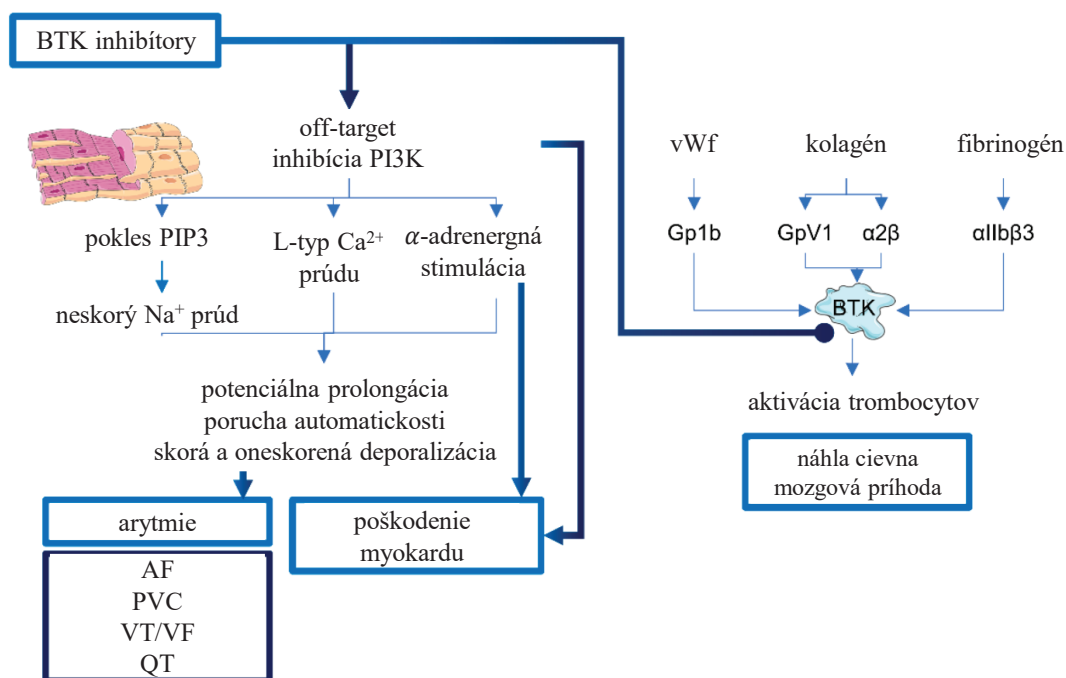
kolagénom a fibrinogénom väzbou na glykoproteíny (napríklad Gp1b). Dochádza tak k aktivácii trombocytov. Inhibícia BTK v krvných doštičkách je spojená s krvácaním alebo ischémiou v centrálnom nervovom systéme (CNS) (12).

PI3K inhibítory

Signálna dráha PI3K zohráva dôležitú úlohu vo vývoji B-lymfocytov, adhézii a migrácii, proliferácii a prežívaní a v imunitných reakciách (20). Tri inhibítory PI3K boli schválené FDA (the U.S. Food and Drug Administration) a EMA (the European Medicines Agency) na liečbu indolentných NHL: idelalisib, copanlisib a duvelisib. Idelalisib je prvým, reverzibilným, vysokoselektívnym inhibítorom izoformy delta PI3K. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú hnačka, pneumónia a pneumonitída, hepatotoxicita, trombocytopénia a kožná vyrážka (21). Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti nie sú časté; avšak môže dôjsť k rozvoju AF a periférnemu edému. Nebolo hlásené zvýšenie kumulatívnej incidencie pľúcnej hypertenzie, predĺženia QT intervalu alebo PAD. Idelalisib a duvelisib majú bezpečnejší kardiovaskulárny profil v porovnaní s copanlisibom. Copanlisib je inhibítor PI3K s inhibičnou aktivitou predovšetkým proti izoformám PI3K- α a PI3K- δ . Pomerne často spôsobuje hyperglykémiu, hypertenziu a hnačku. Hypertenzia sa zvyčajne rozvinie do dvoch hodín od prvého cyklu infúzie s priemerným zvýšením systolickej hodnoty krvného tlaku o 16,8 mmHg. K úprave dôjde obvyčajne do 24 hodín (22).

Tabuľka 1 Kardiotoxický efekt BTK inhibítorov			
Liek	Mechanizmus účinku	Indikácie	Kardiotoxicita
Ibrutinib	ireverzibilný BTK inhibítor na C481 cez tvorbu kovalentnej väzby	- chronická lymfocytová leukémia - lymfóm z plášťových buniek - lymfóm z marginálnej zóny - Waldenströмова makroglobulinémia	- AF - hypertenzia - HF - komorová arytmia - náhla srdcová smrť
Akalabrutinib	ireverzibilný BTK inhibítor na C481 cez tvorbu kovalentnej väzby	- chronická lymfocytová leukémia - lymfóm z plášťových buniek	- AF - hypertenzia - HF - komorová arytmia - náhla srdcová smrť
Zanubrutinib	ireverzibilný BTK inhibítor na C481 cez tvorbu kovalentnej väzby	- chronická lymfocytová leukémia - lymfóm z plášťových buniek - lymfóm z marginálnej zóny - Waldenströмова makroglobulinémia	- AF - hypertenzia
Pirtobrutinib	reverzibilný BTK inhibítor cez tvorbu nekovalentnej väzby	- chronická lymfocytová leukémia - lymfóm z plášťových buniek	AF

AF – atriálna fibrilácia, BTK – Brutonová tyrozínkináza, HF – srdcové zlyhávanie



Obrázok 1 Kardiotoxicita inhibítorov Brutonovej tyrozínkinázy (BTK)

AF – atriálna fibrilácia, BTK – Brutonova tyrozínkináza, PI3K – fosfatidylinozitol-3-kináza, QT – predĺženie QT intervalu, VT – komorová tachykardia, vWf – von Willebrandov faktor

Inhibítory izocitrát dehydrogenázy (IDH)

IDH1 a IDH2 katalyzujú oxidačnú dekarboxyláciu izocitrátu na α -ketoglutarát (α KG) a CO_2 . Pri fyziologických podmienkach sa D-2-hydroxyglutarát (D2HG) rýchlo premení na α KG pomocou enzýmu D2HG dehydrogenáza; keď dôjde k somatickým mutáciám v IDH1 a IDH2, mutantné formy získajú aktivitu, ktorá spôsobuje redukciu α KG na onkometabolit R-2-hydroxyglutarát. Tieto zmeny vedú k intracelulárnej akumulácii D2HG, epigenetickým zmenám a narušenej hematopoetickej diferenciácii. Ivosidenib, inhibítor mutantného IDH1 a enasidenib, inhibítor mutantného IDH2, boli schválené na liečbu relabujúcej/refraktérnej akútnej myeloblastovej leukémie (AML). Predĺženie QT intervalu je bežný kardiotoxický efekt pri liečbe ivosidenibom s incidenciou 24,6 % pri začiatkovej dávke 500 mg denne a 10,1 % týchto nežiaducich udalostí je tretieho alebo vyššieho stupňa (23, 24).

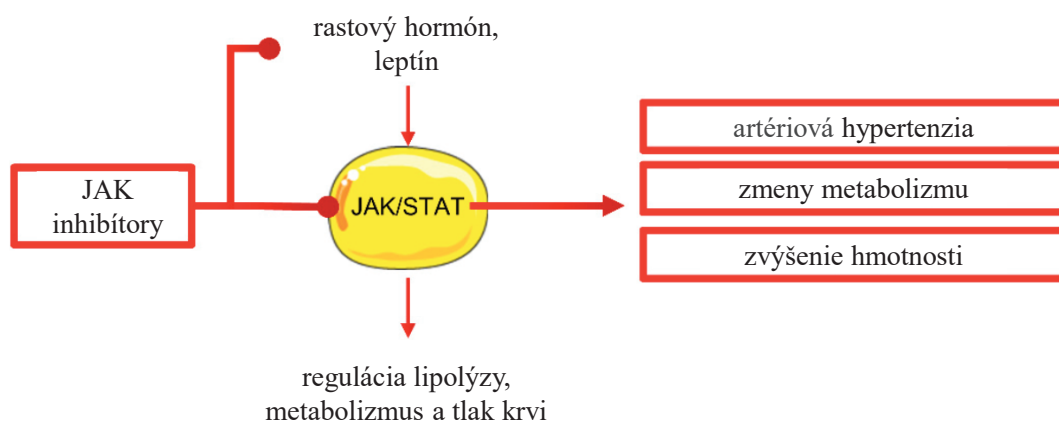
Inhibítory Janusovej kinázy

Janusove kinázy (JAK) sú blízke tyrozínkinázam, ktoré sú široko zapojené do signalizačnej transdukcie. Pri my-

eloproliferatívnych ochoreniach (MPN) zvýšená aktivácia dráh JAK/STAT v hematopoetických kmeňových bunkách spôsobuje nekontrolovanú proliferáciu a produkciu cytokínov; avšak hematopoéza sa nestáva neefektívnou ako pri myelodysplastickom syndróme (MDS) (25, 26).

V roku 2011 bol schválený prvý inhibítor JAK1/2 – ruxolitinib na liečbu primárnej a sekundárnej myelofibrózy a v rokoch 2014 aj na liečbu polycytémie vera (PV). Kardiotoxicita spojená s ruxolitinibom nie je stále dobre objasnená; avšak artériová hypertenzia môže byť častou komplikáciou, keďže systolický krvný tlak môže po 72 týždňoch liečby významne stúpnuť bez významných zmien v diastolickom krvnom tlaku. Ruxolitinib môže podporovať zvýšenie hmotnosti inhibíciou signalizácie JAK/STAT v tukovom tkanive, čo prispieva k rozvoju hypertenzie a pravdepodobne aj k neskorej kardiovaskulárnej chorobe (obrázok 2). Po 72 týždňoch liečby sa môže podiel obéznych pacientov zdvojnásobiť (12, 27).

Fedratinib je perorálny inhibítor JAK2. Bol schválený v roku 2019 na liečbu dospelých pacientov s intermediárnym-2 alebo vysokým rizikom primárnej alebo



Obrázok 2 Kardiotoxicita inhibítorov Janusovej kinázy (JAK)

sekundárnej myelofibrózy. Kardiotoxicita je stále predmetom skúmania; avšak hlásený je výskyt periférneho edému a HF (28).

Inhibítory JAK môžu interferovať v adipocytoch s dráhami rastového hormónu a leptínu, čo spôsobuje dysreguláciu lipolýzy a narušenie regulácie krvného tlaku. V adipocytoch, JAK/transduktor signálu a aktivátor transkripcie (STAT), najmä STAT5 sa podieľajú na regulácii metabolizmu cukrov a tukov, odpovede na stimuláciu inzulínom, ako aj na regulácii krvného tlaku. Inhibícia JAK/STAT v adipocytoch, tak v konečnom dôsledku vedie k zvýšeniu hmotnosti a vzniku hypertenzie.

BCR/ABL inhibítory

Inhibítory BCR/ABL, ktoré sú kľúčovou súčasťou liečby chronickej myelocytovej leukémie (CML) a niektorých typov akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL), majú potenciál vyvolať kardiovaskulárne vedľajšie účinky, ktoré môžu ohroziť zdravie pacienta. Tieto inhibítory zahŕňajú imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib a ponatinib, pričom každý z nich má špecifické riziká spojené s kardiotoxicitou.

Imatinib, prvý v rade inhibítorov BCR/ABL, má relatívne nízke riziko závažnej kardiotoxicity. Výskumy ukazujú, že imatinib môže spôsobiť HF alebo dysfunkciu ľavej komory, najmä u pacientov s predchádzajúcimi srdcovými ochoreniami (29). Dasatinib sa spája s výskytom pleurálneho výpotku a môže tiež zvyšovať riziko artériovej hypertenzie a pľúcnej hypertenzie, čo môže viesť k závažným respiračným a kardiovaskulárnym komplikáciám (30).

Nilotinib je známy svojím vplyvom na metabolický profil, pričom môže spôsobiť hyperglykémiu a hyperlipidémiu. Tieto zmeny zvyšujú riziko rozvoja ischemickej choroby srdca, a tým aj potenciálnu kardiotoxicitu (31). Bosutinib, ktorý je všeobecne dobre tolerovaný, môže však tiež spôsobiť zvýšenie krvného tlaku a prípady kardiotoxicity, hoci sú menej časté v porovnaní s nilotinibom a ponatinibom (32). Ponatinib má najvyšší známy rizikový profil kardiotoxicity medzi BCR/ABL inhibítormi. Je spojený so závažnými artériovými trombotickými udalosťami, vrátane infarktu myokardu a cievnych oklúzií, čo si vyžaduje dôkladný monitoring a potenciálne úpravy dávkovania, alebo prerušenie liečby u pacientov s existujúcimi alebo vysokými rizikami kardiovaskulárných ochorení (33).

Inhibítory proteazómu

Inhibítory proteazómu, ako sú bortezomib a karfilzomib, sú dôležitými liečivami v liečbe mnohopočetného myelómu. Tieto liečivá cielia na proteazómový systém, ktorý má kľúčovú úlohu v regulácii hladín proteínov a aktivite v bunkách. Aj keď sú tieto lieky veľmi účinné v kontrole nádorového rastu, sú spojené s určitými rizikami kardiotoxicity.

Bortezomib bol prvým schváleným inhibítorom proteazómu a je známy svojou schopnosťou indukovať rýchlu remisiu pri mnohopočetnom myelóme. Jeho kardiotoxické účinky zahŕňajú hypertenziu, arytmiu a zriedkavejšie HF. Tieto udalosti sú zvyčajne reverzibilné a môžu byť riadené štandardnou kardiovaskulárnou podpornou liečbou (2).

Karfilzomib, silnejší a špecifický inhibítor proteazómu, má vyššiu incidencia kardiovaskulárnych vedľajších účinkov. Štúdie ukázali, že karfilzomib môže viesť k závažnej hypertenzii, HF a ischemickým srdcovým udalostiam, ako je infarkt myokardu. Podľa istej veľkej klinickej štúdie sa kardiotoxicita objavila približne u 18 % pacientov liečených karfilzomibom, čo vyžaduje intenzívnejšie monitorovanie a niekedy prerušenie liečby (34).

Imunomodulačné liečivá

Imunomodulačné lieky (IMiDs), ako sú talidomid, lenalidomid a pomalidomid, sú širokopoužívané v liečbe mnohopočetného myelómu a iných hematologických ochorení vďaka ich schopnosti modulovať imunitný systém a inhibovať angiogénu.

Talidomid, prvý z radu IMiDs, je známy svojimi teratogénnymi účinkami, ale môže tiež spôsobiť tromboembolické problémy, vrátane hlbokých žilových trombóz a pľúcnych embólií, ktoré môžu sekundárne ovplyvniť kardiovaskulárny systém. Okrem toho je spojený s periférnou neuropatiou, ktorá môže nepriamo ovplyvniť kardiovaskulárnu funkciu (35).

Lenalidomid, derivát talidomidu, má zvýšené protinádorové a imunomodulačné účinky a považuje sa za menej toxický proti kardiovaskulárnemu systému. Napriek tomu, aj lenalidomid môže prispievať k riziku tromboembolických komplikácií (36).

Pomalidomid, najnovší zo skupiny IMiDs, sa používa pri liečbe pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí nereagujú na liečbu lenalidomidom a bortezomibom. Podobne ako ostatné IMiDs, aj pomalidomid môže zvyšovať riziko tromboembolických udalostí, čo si vyžaduje dôkladné monitorovanie a manažment pacientov, najmä tých s existujúcimi kardiovaskulárnymi rizikami (37).

Monoklonálne protilátky

Monoklonálne protilátky v hematológii predstavujú významný pokrok v liečbe rôznych typov malignít, ako sú leukémie, lymfómy a mnohopočetný myelóm. Ich mechanizmus založený na cielení špecifických antigénov na povrchu rakovinových buniek umožňuje presnejšiu a efektívnejšiu terapiu v porovnaní s tradičnými chemote-

rapeutikami. Napriek tomu však táto skupina liekov môže prinášať potenciálne riziko kardiotoxicity, ktoré si vyžaduje dôkladné monitorovanie a manažment. Kardiotoxicita spojená s monoklonálnymi protilátkami sa môže prejavovať rôznymi spôsobmi, vrátane, ale nielen, HF, hypertenzie, zmeny srdcového rytmu a v zriedkavých prípadoch aj infarktom myokardu. Mechanizmy týchto kardiotoxických účinkov nie sú úplne pochopené, ale môžu zahŕňať priame poškodenie srdcového svalu, zmeny v krvnom tlaku, alebo zvýšenie proinflammatorických cytokínov, ktoré môžu ovplyvniť srdcové funkcie. Riziko kardiotoxicity sa odlišuje v závislosti od typu a dávkovania protilátky, ako aj od individuálnych faktorov pacienta, vrátane existujúcich srdcových ochorení alebo súbežnej liečby ďalšími potenciálne kardiotoxickými liekmi. Výskum v oblasti kardiotoxicity monoklonálnych protilátok je stále aktívny a snaží sa identifikovať presné mechanizmy týchto účinkov, ako aj rozvíjať stratégie na ich predchádzanie a manažment. Tento pokrok je kľúčový pre optimalizáciu bezpečnosti a efektivity liečby monoklonálnymi protilátkami v hematológii. Prehľad monoklonálnych protilátok a ich potencióálne kardiotoxické účinky sú zhrnuté v **tabuľke 2** (12).

Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika

Je bežnou praxou hodnotiť kardiovaskulárny rizikový profil pred začiatkom liečby onkohematologickej diagnózy. To umožňuje zlepšenie výsledkov liečby rakoviny tým, že sa zníži riziko prerušenia protinádorovej liečby kvôli kardiovaskulárnym udalostiam. Rizikové faktory môžu byť kategorizované ako:

- faktory súvisiace priamo s pacientom [demografické a vekové súvislosti (< 18 rokov a > 65 rokov), faktory životného štýlu, kardiovaskulárna anamnéza, ženské pohlavie...]
- faktory súvisiace s liečbou (režimy, dávky, súbežné terapie). Faktory súvisiace s liečbou zahŕňajú vysokodávkovú chemoterapiu, predchádzajúce použitie antracyklínov, rádioterapiu na oblasť mediastína a použitie špecifických protinádorových liečiv (pozri text vyššie).

Ghideon et al. vyvinuli 7-faktorové rizikové skóre, ktoré stratifikuje pacientov na základe ich rizika vzniku srdcového zlyhávania alebo kardiomyopatie počas trojročného obdobia. Riziko pre kardiotoxicitu môže byť klasifikované ako nízke (< 20 %), stredné (21 – 39 %)

Tabuľka 2 Kardiotoxický efekt monoklonálnych protilátok používaných v hematológii

Monoklonálna protilátka	Cieľ	Indikácia	Kardiotoxicita
Rituximab	CD20	CLL	IRRs, hypertenzia (6 – 12 %), tranzientná hypotenzia (10 %), SVT, AF, CAVB*, ST*, SB*, PVC*, VT*, QTc/TdP*, SCD*
Obinutuzumab	CD20	CLL/FL	IRRs, SCD*, HF*
Ofatumumab	CD20	CLL	IRRs, hypertenzia/hypotenzia, tachykardia, AF*, HF*, MI*, perikarditída*
Daratumumab	CD38	MM	IRRs, hypertenzia, AF, SCD*
Isatuximab	CD38	MM	IRRs, AF
Elotuzumab	SLAMF7	MM	IRRs, DVT
Brentuximab vedotín	CD30	HL	ST (6 %), perikardiálny výpotok, (3 %), CHF*, MI*
Nivolumab	PD-1	HL	Myokarditída, stresová kardiomyopatia, VT, CAVB*, SCD*
Pembrolizumab	PD-1	HL	
Gemtuzumab ozogamicín	CD33	AML	VOD (2 %), tachykardia, ST, SVT (13 %), hypertenzia (17,3 %)
Blinatumomab	CD19/CD3	ALL	tachykardia, HF*
Belantamab mafodoatín	BCMA	MM	neboli hlásené
Inotuzumab ozogamicín	CD22	ALL	VOD, QT/QTc
Moxetumomab pasudotox	CD22	HCL	HUS*, perikardiálny/pleurálny výpotok*, hypertenzia/hypotenzia*, tachykardia*
Tafasitamab	CD19	DLBCL	pľúcna embólia (4 %), AF (2 %), CHF (2 %)
Polatuzumab vedotín	CD79a	DLBCL	hypotenzia
Ravulizumab	C5a	PNH, HUS	hypertenzia/hypotenzia*
Ekulizumab	C5a	PNH, HUS	hypertenzia, tachykardia/palpácie, kardiomyopatia*, hypotenzia*
Emapalumab	INF-g	HLH	hypertenzia (41 %), tachykardia (12 %), bradykardia*
Siltuximab	IL-6	Castlemanova choroba	hypertenzia, periférny edém (26 %)

Poznámka: *Málo častý až zriedkavý výskyt kardiotoxicity (frekvencia < 1 % alebo len jednotlivé kazuistiky).

AF – atriálna fibrilácia, ALL – akútna lymfoblastová leukémia, AML – akútna myeloblastová leukémia, BCMA – B cell maturation antigen, CAVB – kompletná atrioventrikulárna blokáda, CHF – kongestívne srdcové zlyhávanie, CLL – chronická lymfocytová leukémia, DLBCL – difúzny veľkobunkový B-lymfóm, DVT – hlboká venózna trombóza, FL – folikulový lymfóm, HCL – vlasatobunková leukémia, HLH – hemofagocytárna lymfohistiocytóza, HUS – hemolyticko-uremický syndróm, HF – srdcové zlyhávanie, HL – Hodgkinov lymfóm, IL-6 – interleukín 6, INF-g – interferón gamma, IRRs – reakcia súvisiaca s infúziou, MI – srdcový infarkt, MM – mnohopočetný myelóm, PD-1 – programmed cell death protein 1, PNH – paroxysmálna nočná hemoglobínúria, PVT – predčasné komorové kontrakcie, SB – sínusová bradykardia, SCD – náhla kardiálna smrť, ST – sínusová tachykardia, SVT – supraventrikulárna tachykardia, TdP – torsade de pointes, VOD – venookluzívna choroba, VT – komorová tachykardia, QT/QTc – predĺženie QT intervalu

alebo vysoké (> 40 %). Pacienti s nízkym rizikom by mali pokračovať v terapii potenciálne kardiotoxických liečebných postupov pod kardiovaskulárnym dohľadom podľa medzinárodných usmernení. Pacienti so stredným rizikom by mali byť počas liečby dôsledne monitorovaní, respektíve by mali byť vyšetrení na kardiatoonkologii alebo kardiológii. Pacienti s vysokým rizikom sú odporúčení na kardiatoonkologické alebo kardiologické vyšetrenie, aby sa optimalizovalo manažovanie ich kardiovaskulárneho ochorenia a modifikovateľných rizikových faktorov (38, 39).

Diagnostika a monitoring kardiotoxicity

Zobrazovacie vyšetrovacie techniky

Echokardiografia a magnetická rezonancia srdca (CMR) sú najčastejšie používané metódy. Obmedzené

využitie vzhľadom na dostupnosť má aj nukleárne zobrazovanie, najmä pozitronová emisná tomografia. Zníženie LVEF nie je citlivým ukazovateľom kardiotoxicity. K poškodeniu myokardu dochádza ešte pred poklesom LVEF alebo symptomatickým HF; stratégie liečby založenej len na zmenách v LVEF môžu riskovať oneskorenie včasnej diagnostiky a následnej liečby. Globálna longitudinálna funkcia bola navrhnutá ako potenciálne silný a citlivý diagnostický a prognostický marker subklinickej dysfunkcie komôr. Pokles absolútnej hodnoty v rozmedzí od 10 do 15 % naznačuje kardiotoxické poškodenie. Echokardiografický skríning sa uskutočnil porovnaním prístupu založeného na GLS (globálny longitudinálny strain) s bežným prístupom založeným na LVEF u pacientov s vysokým rizikom. Aj keď poškodená systolická funkcia ľavej komory má diagnostický a prognostický význam, ideálny

echokardiografický parameter ešte nebol zavedený do klinickej praxe. Zavedenie CMR do rutinej klinickej praxe s včasnou identifikáciou nešpecifických fibrotických zmien by mohlo byť užitočné u pacientov s nedostatočným akustickým oknom alebo keď sa echokardiografické a klinické nálezy rozchádzajú.

Biomarkery kardiotoxicity

Biomarkery ponúkajú sľubný doplnkový nástroj k zobrazovacím technikám na sledovanie kardiotoxicity (tabuľka 3). Najviac študované biomarkery kardiovaskulárneho poškodenia v kardioonkológii sú kardiálne troponíny (cTn) a natriuretické peptidy (NP). Po chemoterapii na základe antracyklínov často dochádza k zvýšeniu hladiny cTn ešte pred zmenami v LVEF. Testy na cTn s vysokou citlivosťou majú potenciál pre ešte skoršie zistenie akútnej kardiotoxicity. BNP a NT-proBNP sú markery, ktoré sa rutinne používajú na diagnosti-

ku a manažment HF. Ich meranie umožňuje posúdiť riziko kardiotoxicity a zároveň pomáha určiť stupeň kardiovaskulárnej dysfunkcie. Avšak hladiny NP treba interpretovať v závislosti od veku, pohlavia, ochorenia obličiek a samotného nádorového ochorenia.

Markery kardiálneho remodelovania, ako sú ST-2 (suppression of tumorigenicity 2 protein), galektín-3 a GDF-15 (growth differentiation factor-15) nepreukázali svoju efektivitu pri predpovedaní kardiotoxického účinku (38, 40).

Terapia

Optimálna stratégia pre primárnu a sekundárnu prevenciu

Podľa Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) sú jediné primárne preventívne stratégie:

Tabuľka 3 Hlavné biomarkery detekcie kardiotoxicity

Cirkulujúci biomarker	Cut-off	Výhoda	Nevýhoda
Troponín			
• klasický troponín I a T	• ≥ 80 ng/l a ≥ 30 ng/l	• rozšírený • všeobecne študovaný • možné predpovedať $\downarrow$ LVEF	• nepoznáme optimálny čas odberov • neexistuje optimálny prah pre stratifikáciu rizika • hodnoty ovplyvnené obličkovými funkciami
• vysokosenzitívny troponín I a T	• 7 – 9,2 ng/l	• viac senzitivný • možná detekcia akútnej kardiotoxicity	• menej špecifický • vyššia miera falošnej positivity • nezrovnalosti medzi rôznymi testovacími platformami
Natriuretický peptid			
• BNP	• 100 pg/ml*	• všeobecne dostupný • zlatý štandard HF	• nepoznáme optimálny čas odberov • neexistuje optimálny prah pre stratifikáciu rizika
• NT-proBNP	• 125 pg/ml*	• potenciálny indikátor neskorej kardiotoxicity	• žiadne isté asociácie s rizikom kardiotoxicity
Výskumné biomarkery			
• galektín-3			• žiadna významná súvislosť s kardiotoxicitou
• ST-2			• nie sú dostatočné údaje
• GDF-15		• detekcia neskorej kardiotoxicity u detí	• potrebné sú ďalšie štúdie
• CRP	• ≥ 3 mg/l	• možnosť využitia v CAR terapii	• slabá špecifita • žiadna významná súvislosť s kardiotoxicitou

BNP – brain natriuretic peptide, CRP – C reaktívny proteín, GDF-15 – growth differentiation factor-15, NT-proBNP – N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide, ST-2 – suppression of tumorigenicity 2 protein

Poznámka: *hladiny BNP a NT-proBNP sú výrazne vyššie u pacientov s fibriláciou predsiení v porovnaní so zvyškom bežnej populácie

- a) liečba komorbidít a
- b) liečba kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

Uskutočnilo sa niekoľko štúdií, ktoré naznačili potenciálne výhody (zotavenie LVEF a kardioprotektivita) pri použití b-blokátorov a inhibítorov RAAS (renín-angiotenzín-aldosterónový systém). Napriek pozitívnym zisteniam majú tieto štúdie viaceré limitácie.

Z ďalších kardioprotektívnych liečiv sa skúmali antagonizmy aldosterónového receptora (MRA). Uskutočnili sa dve klinické štúdie, pričom sa skúmal účinok spironolaktónu a eplerenónu v prevencii kardiotoxicity. Predmetom štúdií v kardioprevencii boli aj statíny.

Sekundárna prevencia zahŕňa použitie terapie u pacientov, ktorí už vyvinuli kardiotoxické poškodenie. Toto poškodenie bolo identifikované pomocou zobrazovacích vyšetrovacích metód alebo biomarkerov. Odporúča sa kardioprotektívna stratégia založená na podávaní jednej alebo viacerých liečebných modalít HF. U pacientov so subklinickým poškodením srdca však neexistuje indikácia pre žiadnu formu kardioprotektívnej terapie. Ak sa HF vyskytne počas podávania chemoterapie, pacient by mal byť manažovaný v súlade s najnovšími odporúčaniami ESC pre HF (38, 41 – 43).

Stratégia liečby kardiovaskulárnych rizikových faktorov a srdcového zlyhávania

Použitie b-blokátorov a/alebo antagonistov angiotenzínu na liečbu artériovej hypertenzie by mali byť uprednostnené, pretože tieto lieky preukázali dodatočný kardioprotektívny účinok počas terapie antracyklínmi. Diagnóza HF nevyklučuje nevyhnutne liečbu potenciálne kardiotoxickými protirakovinovými liečivami, ale zaraďuje pacienta do kategórie s vysokým rizikom, ktorá vyžaduje kardioprotektívnu liečbu a dôkladné monitorovanie. Pacienti, ktorí počas alebo po protirakovinovej liečbe rozvinuli HF so zníženou ejekčnou frakciou, by mali dostávať štandardnú liečbu HF podľa aktuálnych odporúčaní. U pacientov s významným znížením LVEF (< 40 %) a bez aspoň čiastočného zotavenia po kardioprotektívnej terapii sa neodporúča pokračovanie v onkologickej liečbe.

Najlepšie načasovanie začiatku skorej kardioprotektívnej liečby by malo byť vyhodnotené na základe zmeny kardiovaskulárnej funkcie, zmeny kardiovaskulárnych markerov (cTn a NP) a kardiovaskulárnych komorbidít. Začatie liečby ACE (angiotenzín konvertujúci enzým)

inhibítormi a b-blokátormi sa vysoko odporúča aj u asymptomatických pacientov so začiatčnou zmenou myokardiálneho strain-u alebo so zvýšením cTn, aj keď je LVEF zachovaná. Skorý začiatok liečby ACE inhibítormi u pacientov so zvýšeným cTnI zabraňuje neskorému rozvoju kardiomyopatie a HF.

Máme len málo údajov o dlhodobých výsledkoch a prognóze onkologických pacientov, ktorí sa zotavili z kardiovaskulárnej dysfunkcie. Je však rozumné odporučiť ukončenie liečby HF len po období stabilizácie kardiálneho nálezu, v neprítomnosti ďalších kardiovaskulárnych rizikových faktorov a prebiehajúcej protirakovinovej liečby (38, 44).

Záver

Kardioonkológia je relatívne mladý a rozvíjajúci sa odbor. Vzhľadom na rozsiahly prekrývajúci sa vzťah medzi malígnym a kardiovaskulárnym ochorením je manažment pacienta s malignitou, ktorý dostáva kardiotoxickú liečbu, osobitne komplikovaný a multiodborový problém. Na hlavné kľúčové otázky, a to včasnú detekciu kardiotoxicity, liečbu a účinnosť terapie, nemáme pre chýbajúce skúsenosti a dáta aktuálne a ciele riešenie. Vyžaduje si to ďalší výskum a integráciu súčasných poznatkov v kardiológii a onkohematológii.

Podakovanie: Táto práca bola podporená grantom KEGA 056UK-4/2022 a VEGA 1/0250/22.

Konflikt záujmov: Autori prehlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-801.
2. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66:309-325.

3. Feijen E, Font-Gonzalez A, Van der Pal HJ, Kok WE, Geskus RB, Ronckers CM, et al. Risk and temporal changes of heart failure among 5-year childhood cancer survivors: a DCOG-LATER study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e009122.
4. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circulation research*. 2016;118:1008-1020.
5. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ precision oncology*. 2017;1:31.
6. Galderisi M, Santoro C, Bossone E, Mancusi C. Rationale and proposal for cardio-oncology services in Italy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2022;23:207-215.
7. Santoro C, Esposito R, Lembo M, Sorrentino R, De Santo I, Luciano F, et al. Strain-oriented strategy for guiding cardio-protection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *Eur Heart J-Cardiovascular Imaging*. 2019;20:1345-1352.
8. Linschoten M, Teske AJ, Cramer MJ, van der Wall E, Asselbergs FW. Chemotherapy-related cardiac dysfunction: a systematic review of genetic variants modulating individual risk. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11:e001753.
9. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settlemeyer S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2020;22:350-361.
10. Morandi P, Ruffini P, Benvenuto G, Raimondi R, Fossier V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone marrow transplantation*. 2005;35:323-334.
11. DeVita Jr VT. A selective history of the therapy of Hodgkin's disease. *Br J haematol*. 2003;122:718-727.
12. Giudice V, Vecchione C, Selleri C. Cardiotoxicity of novel targeted hematological therapies. *Life*. 2020;10:344.
13. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:32-42.
14. Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, Coggins J, Zhao Q, Ruppert AS, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood advances*. 2017;1:1739-1748.
15. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:323-332.
16. Fazal M, Gomez S, Cheng P, Rhee J-W, Baykaner T. Tyrosine kinase inhibitor associated polymorphic ventricular tachycardia. *Cardio Oncology*. 2022;4(1_Supplement):S4-S5.
17. Bhat SA, Gambriel J, Azali L, Chen ST, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140:2142-2145.
18. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica*. 2022;107:1335.
19. Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, Awan FT, Fradley M, Wiczer T, et al. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncology*. 2023;5:570-590.
20. Roeker LE, Yazdy MS, Rhodes J, Goodfriend J, Narkhede M, Carver J, et al. Hypertension in patients treated with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *JAMA network open*. 2019;2:e1916326-e.
21. Barrientos JC. Idelalisib for the treatment of indolent non-Hodgkin lymphoma: a review of its clinical potential. *OncoTargets and therapy*. 2016;2945-2953.
22. Nair KS, Cheson B. The role of idelalisib in the treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Therapeutic advances in hematology*. 2016;7:69-84.
23. Cheson BD, O'Brien S, Ewer MS, Goncalves MD, Farooki A, Lenz G, et al. Optimal management of adverse events from copanlisib in the treatment of patients with non-Hodgkin lymphomas. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19:135-41.
24. Patnaik A, Appleman L, Tolcher A, Papadopoulos K, Beeram M, Rasco D, et al. First-in-human phase I study of copanlisib (BAY 80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas. *Annals of oncology*. 2016;27:1928-1940.
25. Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, Kantarjian HM, Collins R, Stein AS, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33:2575-2584.
26. Giudice V, Pagliano P, Vatrella A, Masullo A, Poto S, Polverino BM, et al. Combination of ruxolitinib and eculizumab for treatment of severe SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome: a controlled study. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:857.
27. Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:426-435.
28. Talpaz M, Kiladjan J-J. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia*. 2021;35:1-17.
29. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature medicine*. 2006;12:908-916.
30. McCafferty EH, Dhillon S, Deeks ED. Dasatinib: a review in pediatric chronic myeloid leukemia. *Pediatric Drugs*. 2018;20:593-600.
31. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966-984.
32. Brummendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022;36:1825-1833.
33. Massaro F, Molica M, Breccia M. Ponatinib: a review of efficacy and safety. *Current cancer drug targets*. 2018;18:847-856.
34. Waxman AJ, Clasen S, Hwang W-T, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events:

- a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*. 2018;4:e174519-e.
35. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367:825-831.
36. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:906-917.
37. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14:1055-1066.
38. Chianca M, Fabiani I, Del Franco A, Grigoratos C, Aimo A, Panichella G, et al. Management and treatment of cardiotoxicity due to anticancer drugs: 10 questions and answers. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29:2163-2172.
39. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:e000472.
40. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *Journal of cardiovascular translational research*. 2020;13:431-450.
41. Lewinter C, Nielsen TH, Edfors LR, Linde C, Bland JM, LeWinter M, et al. A systematic review and meta-analysis of beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors for preventing left ventricular dysfunction due to anthracyclines or trastuzumab in patients with breast cancer. *European heart journal*. 2022;43:2562-2569.
42. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:81-89.
43. Davis MK, Villa D, Tsang TSM, Starovoytov A, Gelmon K, Virani SA. Effect of Eplerenone on Diastolic Function in Women Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy for Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1:295-298.
44. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2859-2868.