

chykardie s ST depresemi na EKG vyšetření. Ultrazvuk hlubokého žilního systému prokázal další trombózu zasahující až do vena iliaca communis a na CT angiografii plic byla potvrzena segmentální plicní embolie současně s radiologickými známkami pravostranné pneumonie. Kromě opětovného průkazu *E. coli* 10⁵ CFU/ml v moči nebyl detekován jakýkoliv další patogen v moči (negativní legionelový a pneumokokový antigen) ani krvi (negativní hemokultury z periferie i PICC). Vzhledem k radiologickému průkazu pneumonie a močové infekci byl opět po konzultaci s antibiotickým centrem nasazen piperacilin/tazobactam 4 g/0,5 g po 8 hodinách.

S ohledem na nezvykle dlouho přetrvávající trombocytopenii a současně nově vzniklou trombózu a embolii i přes adekvátní antikoagulační léčbu byla pro podezření na heparinem indukovanou trombocytopenii (HIT) opětovně vyžádána konzultace hematologa. Byl proveden screeningový test na HIT s pozitivním výsledkem a stav byl uzavřen jako HIT typu II. Terapie LMWH byla nahrazena fondaparinuxem v dávce 0,5 ml jednou denně s postupnou úpravou trombocytopenie.

V průběhu pokračující radioterapie byla pacientka opět přeléčena antibiotiky dle citlivosti (nitrofurantoin 200 mg po 6 hodinách) pro opakovaný relaps močové infekce (*E. coli* 10⁵ CFU/ml). Pacientka dokončila předepsanou radikální léčbu již bez dalších komplikací a byla propuštěna koncem listopadu 2022.

Dle kontrolního zobrazovacího vyšetření z března 2023 bylo dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi a pacientka dochází nadále na pravidelné kontroly.

Diskuze

Výsledky protinádorové terapie se v důsledku zavádění nových léčebných postupů v posledních letech obecně významně zlepšily. To platí i pro anální karcinom. V posledním půl století došlo u lokalizovaných a lokálně pokročilých spinocelulárních karcinomů anu ke změně léčby z ryze chirurgického přístupu, který je zatížen vysokou mortalitou, na multimodální kombinovaný přístup využívající radioterapii a chemoterapii.

Na druhou stranu neexistuje v onkologii terapie, která by neměla nežádoucí účinky. Spektrum nežádoucích účinků může být varia-

bilní. Jejich výskyt je závislý na druhu zvolené terapie a stavu pacienta. Pro správný management nežádoucích účinků je důležitá nejen znalost spektra, incidence a standardního průběhu nežádoucích účinků, ale také odpovídající zázemí pro jejich řešení. Neadekvátní management nežádoucích účinků může vést k přerušení, oddálení či dokonce ukončení onkologické terapie, což může v konečném důsledku vést k tomu, že z kurabilního onemocnění se může stát nevyléčitelná choroba.

Naše kazuistika dokládá, že kromě běžných nežádoucích účinků (hematotoxicita, močová infekce apod.), je nutné očekávat i méně časté nežádoucí účinky (koronární spazmy při podávání 5-FU). Stejně tak je nutné reagovat i na další nečekané komplikace (infekce covid-19, HIT typu II), které nemusejí primárně souviset se samotnou protinádorovou léčbou.

Fluoropyrimidiny, jako 5-FU a kapecitabin, jsou hlavními cytostatiky používanými v různých režimech pro léčbu široké škály nádorových onemocnění gastrointestinálního traktu (7). Avšak stejně jako u jiných cytostatik je jejich použití spojeno s určitým rizikem výskytu nežádoucích účinků. Po antracyclinech je 5-FU druhým cytostatickým lékem, který je spojen s kardiotoxicitou, včetně koronárních vazospasmů, ischemie myokardu, myokarditidy, arytmií, srdečního selhání i náhlé srdeční smrti (8, 9).

V literatuře se incidence kardiotoxicity spojené s 5-FU pohybuje od 1 % do 35 % (10). Důvod pro takto široké rozpětí může být vysvětlen heterogenní populací v rámci jednotlivých studií, různorodou definicí pro kardiotoxicitu a různým dávkováním 5-FU. V případě ischemických změn projevujících se na EKG depresemi ST úseku či prodloužením QT intervalu se jednalo až o 68 % pacientů (11). V případě asymptomatických projevů na EKG až o 88 % případů (10).

Obvyklým klinickým příznakem kardiotoxicity je atypická bolest na hrudi při námaze nebo v klidu, která vzniká na podkladě akutního koronárního syndromu, včetně infarktu myokardu. Hlavními diagnostickými nástroji pro průkaz kardiotoxicity způsobené 5-FU je zhodnocení změn na EKG, změření hladiny troponinu, ultrazvukové vyšetření srdce a koronární angiografie (12).

Nejčastěji se kardiální příznaky vyskytují během podání prvního cyklu s 5-FU. Medián doby nástupu příznaků je přibližně 12 hodin po zahájení infuze (9). Nicméně s možným výskytem kardiotoxicity je nutné počítat kdykoliv a může se objevit i dva dny po ukončení léčby s 5-FU. Stejně jako je variabilita v nástupu kardiotoxicity, existuje i variabilita v odeznívání těchto symptomů po vysazení 5-FU, které může nastat ihned po přerušení léčby, ale může trvat i několik dní (9).

Dva potenciální mechanismy, které jsou pravděpodobně zodpovědné za kardiotoxicitu související s 5-FU, jsou koronární vazospazmy a přímé poškození myokardiálních buněk (9). Předpokládá se, že koronární vazospasmus může souviset s endoteliální dysfunkcí představující typickou reakci poškozené cévy na přítomný inzult. Za fyziologických podmínek vyvolá uvolnění acetylcholinu vazodilataci a následně uvolňování oxidu dusnatého z endoteliálních buněk, což umožňuje svalovou relaxaci a dilataci cév. Pokud však dojde k poškození endoteliálních buněk, je tento proces narušen a uvolnění acetylcholinu vede naopak k vazokonstrikci (13). Další mechanismus, který vede k projevům kardiotoxicity, je přímé poškození endoteliálních buněk myokardu prostřednictvím buněčné hypoxie a oxidačního stresu (9).

Dopad kardiotoxicity způsobené 5-FU může být fatální. Neexistuje žádný jednoznačný klinický či laboratorní test, který by mohl prokázat souvislost mezi kardiotoxicitou a 5-FU. Pro stanovení diagnózy je zásadní zhodnocení časové souvislosti mezi rozvojem symptomů a doby podání 5-FU. Při podezření na kardiotoxicitu je nutné chemoterapii přerušit a poskytnout symptomatickou léčbu antiangionózními léky, jako jsou nitráty nebo blokátory kalciových kanálů. Tento přístup zmírňuje symptomy u téměř 69 % postižených pacientů (10).

Závažnou komplikací v průběhu onkologické léčby představuje trombembolismus (VTE), který zahrnuje hlubokou žilní trombózu a plicní embolii a je významnou příčinou vysoké mortality i morbidit onkologických pacientů. Tito pacienti mají nejen signifikantně vyšší riziko vzniku rekurence VTE, ale jedná se o celkově druhou nejčastější příčinou úmrtí v této populaci (14).