



REDAKTOR DZIAŁU
prof. dr hab. n. med.
Edyta Płońska-
Gościński
Pracownia
Echokardiografii,
Kliniki Kardiologii
PAM
w Szczecinie

Szanowne Koleżanki, Szanowni Koledzy!

Kontynuujemy elementarz echokardiograficznych konsultacji na różnych oddziałach, tym razem udajemy się na oddział onkologiczny, na którym stosowana jest chemioterapia i gdzie rola echokardiografii w procesie leczniczym jest bardzo ważna. Mamy także kolejny kliniczny przykład skrzepliny sercowej nadesłany przez czytelników. Czekamy na kolejne do końca marca przyszłego roku.

Edyta Płońska-Gościński

Elementarz echokardiograficznych konsultacji: pacjent po chemioterapii

Marek Maciejewski, Katarzyna Piestrzeniewicz, Agata Bielecka

Klinika Kardiologii, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji:

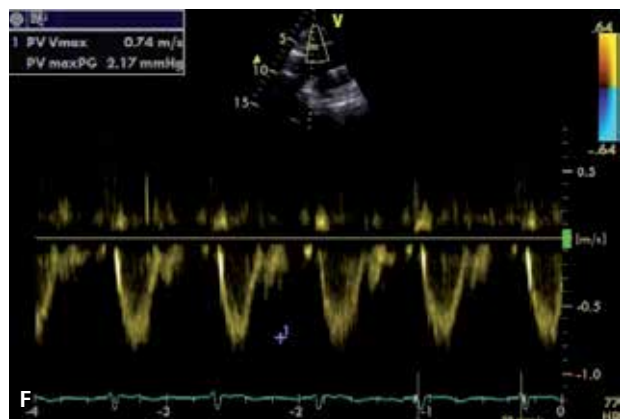
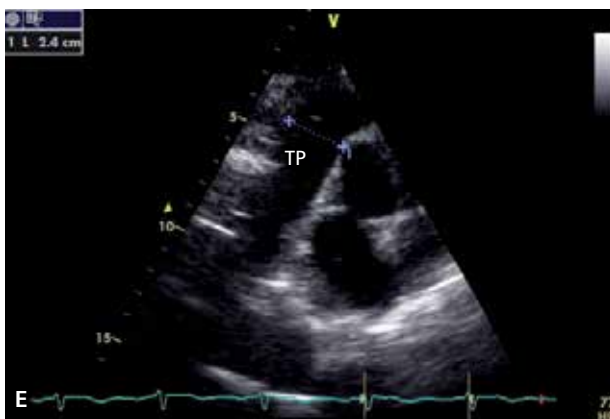
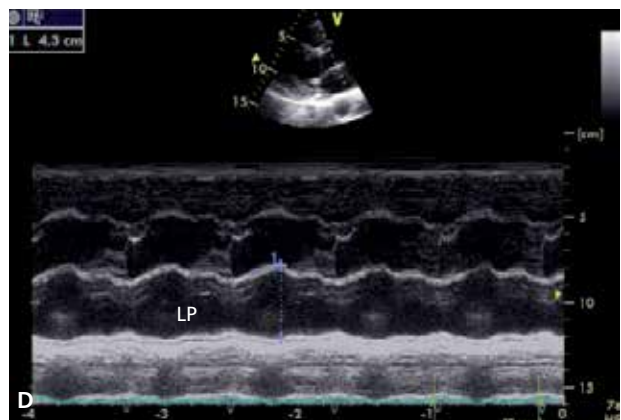
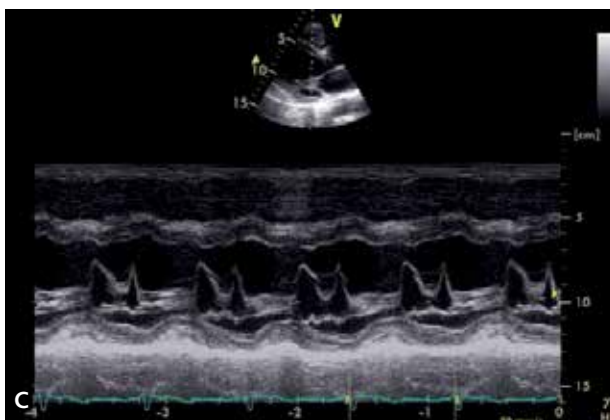
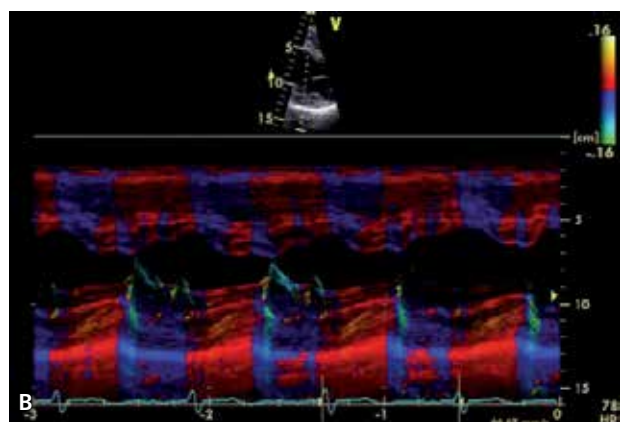
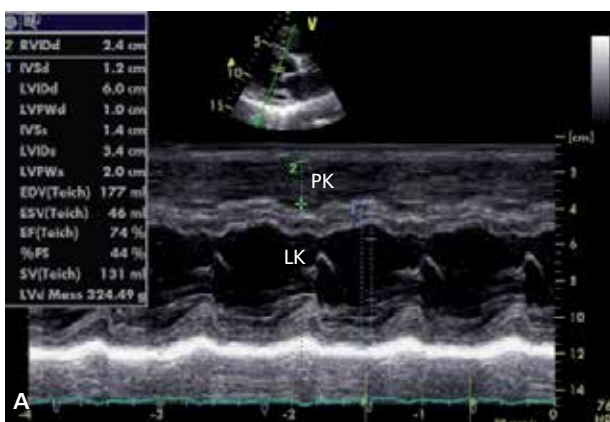
Klinika Kardiologii, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Sterlinga 1/3
91-425 Łódź

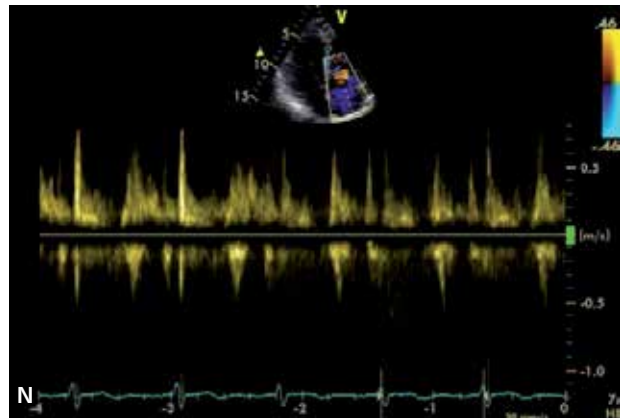
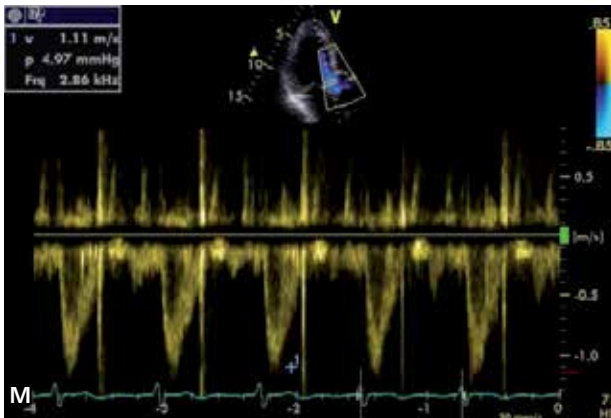
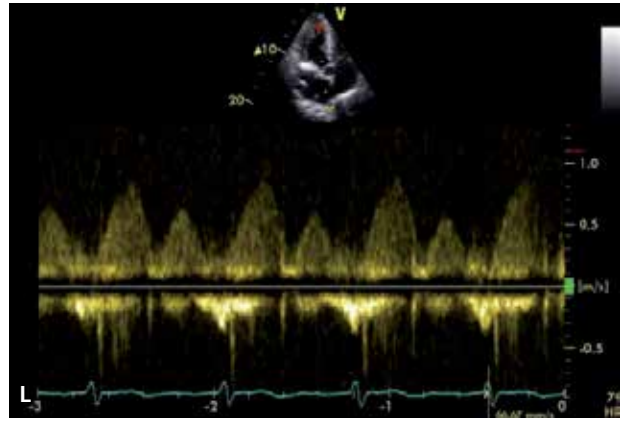
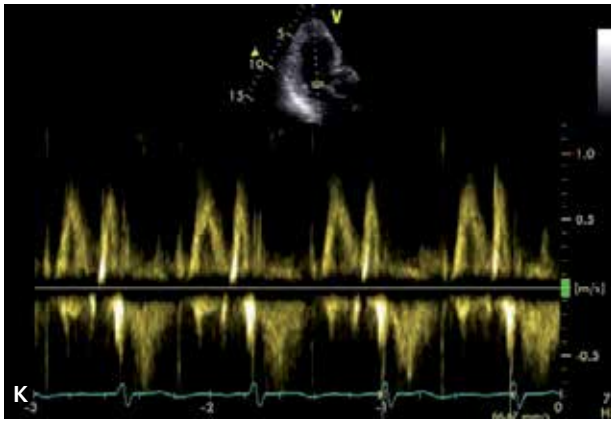
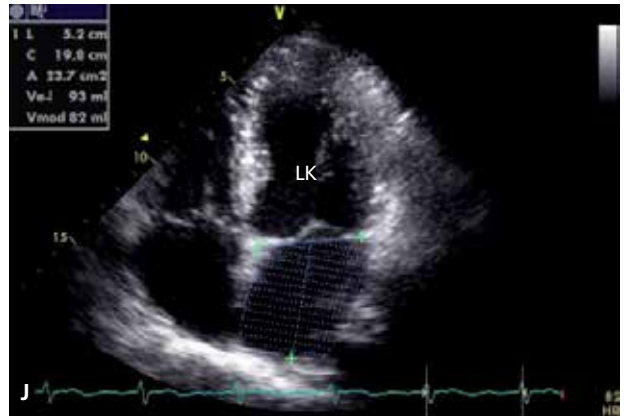
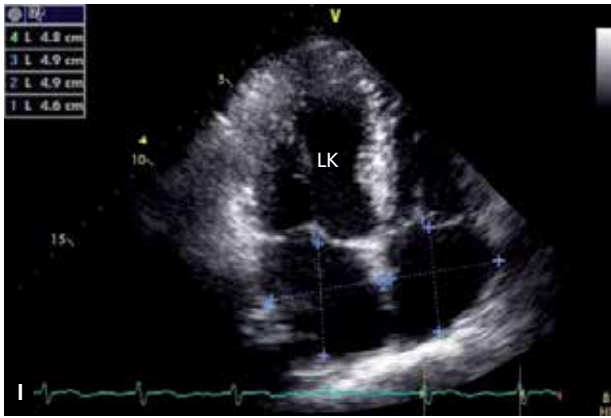
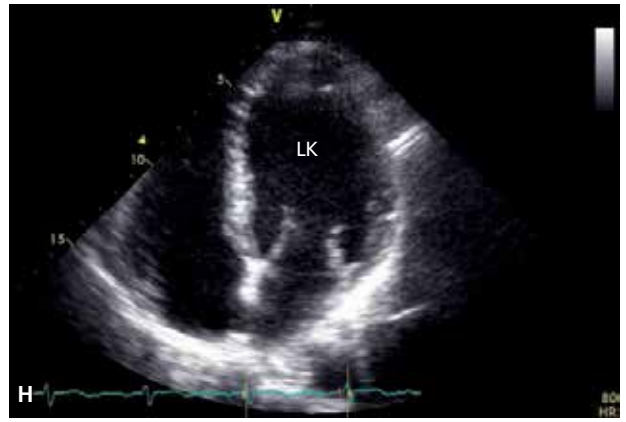
Wprowadzenie

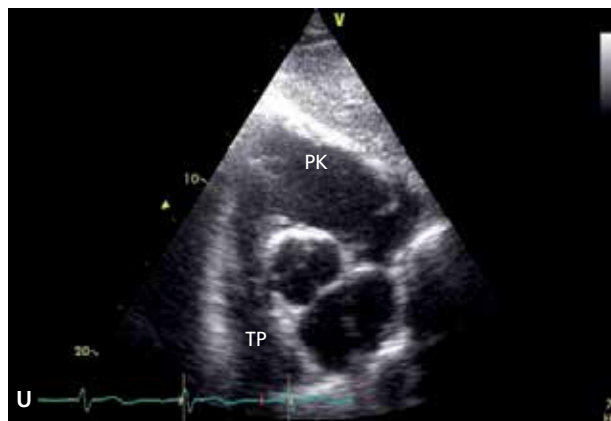
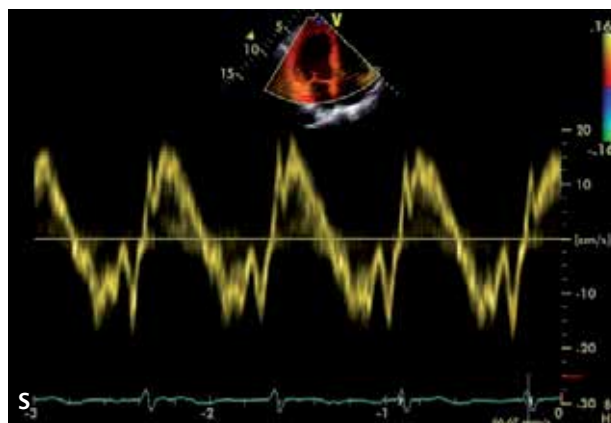
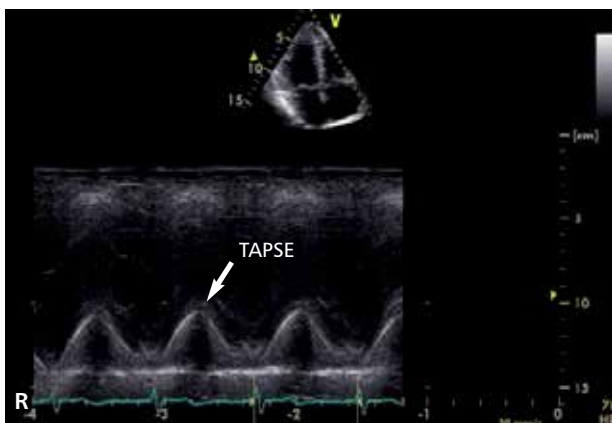
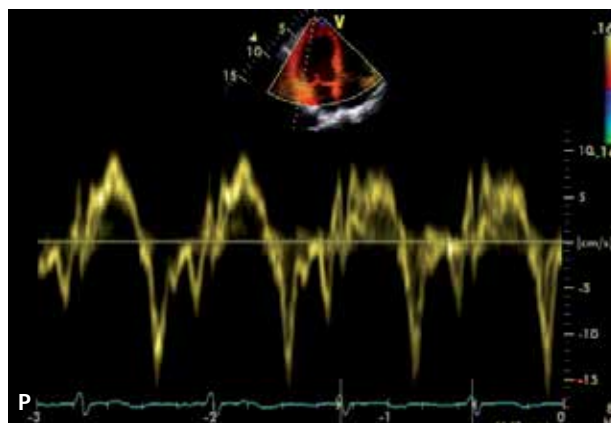
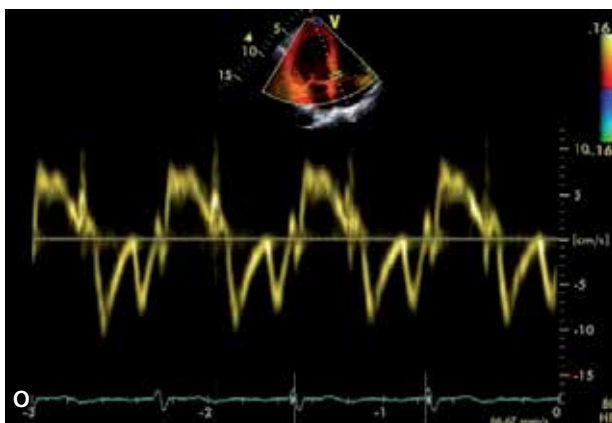
Uszkodzenie serca wywołane chemioterapią antracyklinową jest opisywane od ponad 30 lat [1]. Obserwuje się je najczęściej w pierwszym roku po rozpoczęciu leczenia, ze szczytem występowania 1-3 miesiące po chemioterapii, i jest ono nieodwracalne [2]. Kardiomiopatia w późnym okresie po leczeniu antracyklinami jest opisywana u dzieci [3]. Kardiomiopatia poantracyklinowa sklasyfikowana jest w grupie kardiomiopatii wtórnych [4]. Chorobę tę definiuje się jako upośledzenie kurczliwości lewej lub obu komór z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 40-45% i zwykle towarzyszącym powiększeniem końcoworozkurczowego wymiaru lewej komory (LVEDD > 2,7 cm/m²), przy jednoczesnym wykluczeniu innych znanych przyczyn kardiomiopatii. Choroba ta może przebiegać

bezoobjawowo lub pod postacią zaburzeń rytmu, przewlekłej lub ostrej niewydolności serca, a także nagłego zgonu sercowego [4,5]. Większe ryzyko rozwoju kardiomiopatii obserwuje się u chorych z nieprawidłowym echokardiogramem w momencie zakończenia terapii [2]. Kardiotoxyczność wykazują wszystkie obecnie stosowane antracykliny: doksorubicyna, daunorubicyna, epirubicyna, esorubicyna, akklarubicyna, idarubicyna, a także pochodna antracyklin – mitoksantron [6]. Toksyczność antracyklin związana jest bezpośrednio z dawką i wrażliwością osobniczą danego chorego, związaną m.in. z polimorfizmem genetycznym transportu leku i metabolizmu wolnych rodników, a także z uznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia tego zespołu chorobowego. Za czynniki ryzyka rozwoju kardiomiopatii poantracyklinowej uważa się: całkowitą dawkę kumulacyj-

ną, uprzednie leczenie cytostatykami uważanymi za kardiotoxyczne (antracykliny, cyklofosfamid, fluorouracyl, paklitaksel, trastuzumab), wcześniejsze lub równoczesne napromienianie śródpiersia >20 Gy, równoczesne stosowanie cyklofosfamidu, wiek (powyżej 65 lat i poniżej 4 lat), zastawkowe choroby serca, chorobę niedokrwienną serca, choroby mięśnia serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę oraz choroby wątroby, przynależność do rasy czarnej i zespół Downa [7]. Ryzyko trwałego uszkodzenia serca wzrasta, zdaniem większości autorów, po przekroczeniu sumarycznej dawki antracyklin: doksorubicyny – 550 mg/m² (450 mg/m² w przypadkach z jednoczesną radioterapią lub ze współistnieniem innych czynników ryzyka), daunorubicyny – 600 mg/m², epirubicyny – 1000 mg/m², esorubicyny – 1900 mg/m², akklarubicyny – 2000-3000 mg/m² i mitok-







RYCINA 1

Echokardiograficzne badanie przezklatkowe u chorego w I klasie wg NYHA. W wywiadzie usunięcie guza piersi oraz chemioterapia, obecnie leczony trastuzumabem. Przedstawiono kolejne badanie kontrolne, które poza niewielkim powiększeniem wymiaru rozkurczowego lewej komory oraz wymiaru lewego przedsionka nie wykazało nieprawidłowości. W kolejnych badaniach nie obserwowano pogorszenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej i prawej komory.

Rejestracje z przymostkowego przyłożenia głowicy (A-F) pozwalają na ocenę wielkości lewej i prawej komory (LK, PK), lewego przedsionka (LP), średnicy tętnicy płucnej (TP), synchronii skurczu lewej komory oraz przepływu płucnego. Rejestracje z koniuszkowego przyłożenia głowicy (G-S) umożliwiają ocenę funkcji skurczowej i rozkurczowej komór, wielkości i funkcji przedsionków oraz stopnia ewentualnej wady zastawkowej.

Projekcje podmostkowe zalecane są zwłaszcza u chorych z niedostatecznym oknem akustycznym w projekcjach przymostkowych i koniuszkowych.

santronu – 160 mg/m² [4,5]. Przy dawce kumulacyjnej antracyklin 550 mg/m² objawowej niewydolności serca można spodziewać się u 26% chorych, natomiast przy dawce 700 mg/m² już u 48% pacjentów [8]. W zależności od czasu wystąpienia wyróżnia się:

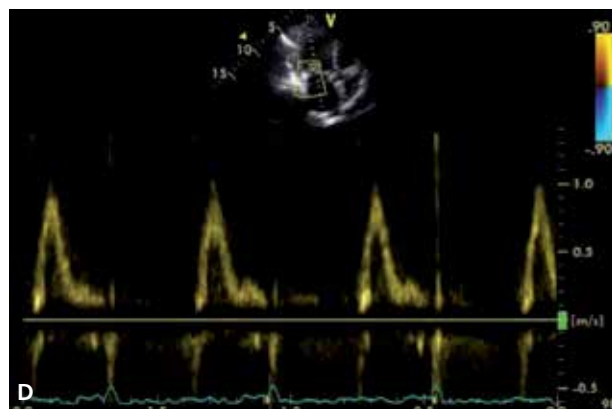
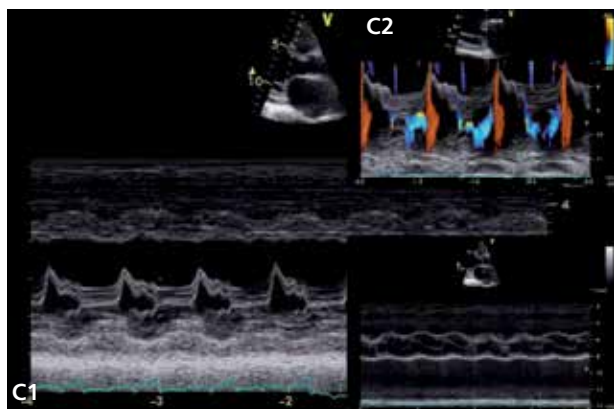
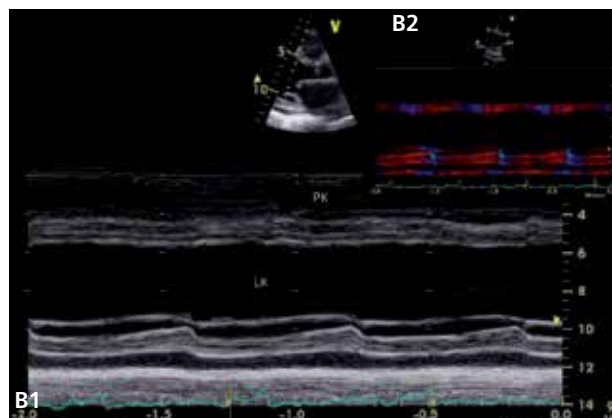
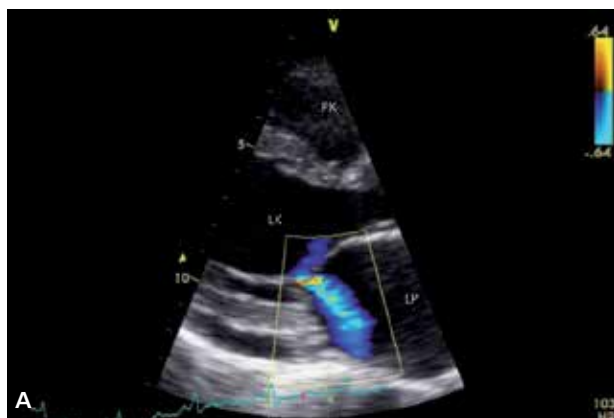
- toksyczność ostrą lub podostrą, występującą w trakcie leczenia antracyklinami (po pojedynczej dawce leku lub po całym kursie leczenia),
- toksyczność przewlekłą, która ujawnia się w ciągu 12 miesięcy po ostatniej dawce leku,
- toksyczność przewlekłą opóźnioną – pojawiającą się od roku do 5 lat po leczeniu [9].

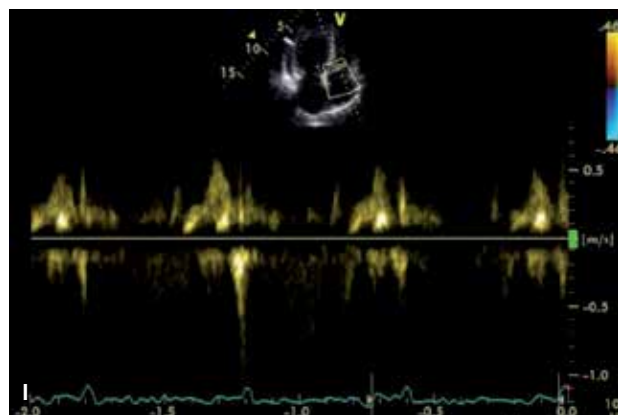
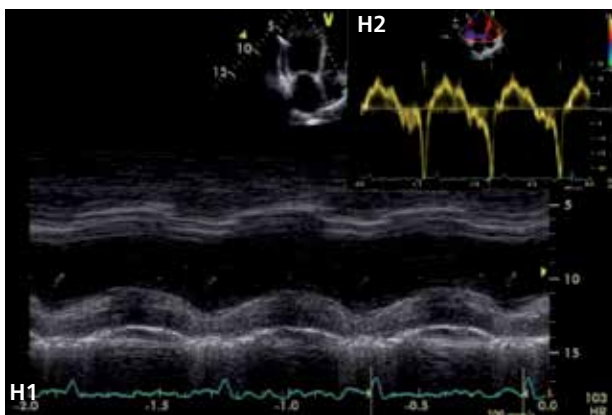
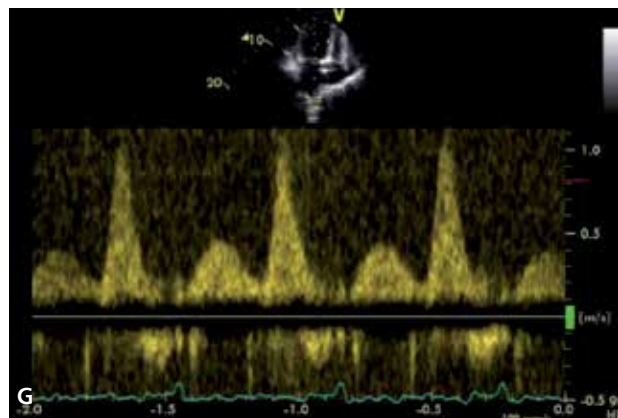
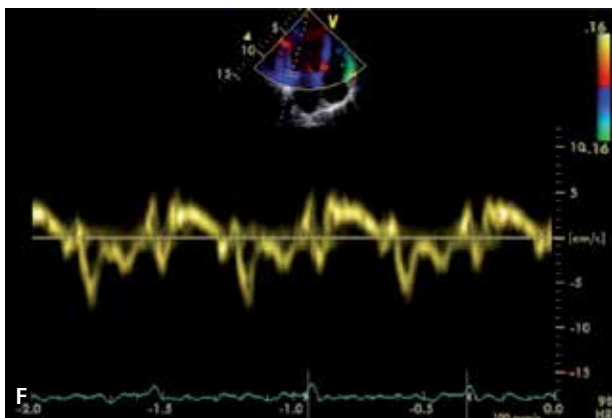
Mechanizm kardiotoxyczności antracyklin nie został w pełni poznany. Najczęściej przytaczanym wyjaśnieniem mechanizmu prowadzącego do uszkodzenia i śmierci komórek jest powstawanie wolnych rodników, które nasilają stres oksydacyjny. Innymi postulowanymi mechanizmami uszkodzenia miocytów są: indukowanie kaskady apoptozy, dysfunkcja mitochondriów, zaburzenia ekspresji genów, aktywacja ścieżek sygnałowych, hamowanie pomp jonowych powodujące zaburzenia gospodarki żelazem, przeładowanie miocytów wapniem, zahamowanie produkcji białek i zaburzenia w układzie współczulnym serca.

USZKODZENIE SERCA WYWOŁANE TERAPIĄ TRASTUZUMABEM

Trastuzumab (Herceptin®) jest przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w leczeniu przerzutowego raka

piersi u kobiet, których guz wykazuje nadekspresję białka HER2. Kardiotoxyczność trastuzumabu została poznana podczas badań klinicznych III fazy i jest opisywana od 10 lat [10]. Stwierdzano ją u 4% chorych leczonych trastuzumabem w monoterapii, u 27% pacjentek leczonych politerapią – w połączeniu z antracyklinami lub cyklofosfamidem (dla porównania antracykliny z cyklofosfamidem są kardiotoxyczne u 8% chorych), u 13% chorych podczas terapii skojarzonej z paklitaksellem (dla porównania sam paklitaksel jest kardiotoxyczny u 1% chorych) [11]. Patogeneza oraz zmiany histologiczne uszkodzenia serca po trastuzumabie nie są jednoznacznie zdefiniowane, postuluje się samoistną kardiotoxyczność trastuzumabu, działanie toksyczne na tkanki serca poprzez zawarte w nich białko HER2, wreszcie wzmocnienie wpływu kardiotoxycznego antracyklin [12,13]. Za udokumentowane czynniki ryzyka kardiotoxycznego działania trastuzumabu uważa się terapię łączoną z antracyklinami i cyklofosfamidem oraz wiek powyżej 60 lat, innymi możliwymi czynnikami ryzyka są wcześniejsza, skumulowana dawka antracyklin ≥ 400 mg/m², wcześniejsza radioterapia oraz stwierdzone przed leczeniem uszkodzenie serca [14]. Kardiotoxyczność trastuzumabu nie ma związku z zastosowaną dawką. Uszkodzenie serca wywołane terapią trastuzumabem prowadzi zwykle do łagodnych lub umiarkowanych objawów niewydolności serca i łatwo poddaje się typowemu leczeniu [11].





RYCINA 2

Echokardiograficzne badanie przezklatkowe u chorej w III/IV klasie wg NYHA, z obukomorową niewydolnością serca, która ujawniła się w okresie 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. W wywiadzie mastektomia oraz chemioterapia (antracykliny, cyklofosfamid). Rejestracja w przymostkowej osi długiej (A-C). Obraz 2D (A) oraz typu M (B) – wymiar rozkurczowy LK 57 mm, w skurczu 44 mm, wymiar PK 25 mm. Istotna dysfunkcja skurczowa oraz dyssynchronia śródkomorowa LK (dopler tkankowy – B2). W tej samej projekcji uwidoczniło skurczowo-rozkurczową niedomykalność mitralną powyżej drugiego stopnia (A, C2), opóźnione zamknięcie zastawki mitralnej (C1) oraz powiększenie LP (C2). Rejestracja z koniuszkowego przyłożenia głowicy (D-I). Dysfunkcja rozkurczowa LK typu restrykcyjnego (dopler pulsacyjny – napływ mitralny – D, żyły płucne – G), E/A 3,0, czas deceleracji E 130 ms, $S_2 < < D$, $A < Ar$. Dysfunkcja skurczowa LK (2D – E, doplerowska ocena ruchu pierścienia mitralnego – F), frakcja wyrzutowa LK 30%, w koniuszku LK skrzeplina przyścienna (E), prędkość S < 5 cm/s. Dysfunkcja prawej komory (ruchomość pierścienia trójdzielnego – typ M H1, dopler tkankowy – H2, przepływ trójdzielny – I), ruchomość pierścienia trójdzielnego (TAPSE – 14 mm, prędkość S < 10 cm/s), krótki czas napełniania PK.

Ocena kardiotoksycznego działania antracyklin i trastuzumabu – wskazania do badania echokardiograficznego

Oficjalne zalecenia towarzystw onkologicznych dotyczące postępowania z chorymi leczonymi cytostatykami kardiotoksycznymi nie są ustalone. Standard postępowania klinicznego w omawianej grupie chorych obejmować powinien ocenę wstępną przed zastosowaniem antracyklin lub trastuzumabu, monitorowanie leczenia oraz badania kontrolne w okresie odległym po zakończeniu leczenia [16,17]. Dla trastuzumabu najczęściej proponuje się echokardiograficzną kontrolę funkcji lewej komory przed rozpoczęciem leczenia oraz w 3, 6, 9 i 12 miesiącu jego trwania (ryc. 1), a także badania kontrolne w przypadku pogorszenia funkcji lewej komory (ryc. 2).

OCENA KARDIOTOKSYCZNEGO DZIAŁANIA ANTRACYKLIN

Deborah L. Keefe [16,18] proponuje algorytm, w którym podstawą jest wstępny podział chorych na dwie grupy: wysokiego ryzyka wystąpienia kardiotoksycznego działania antracyklin (obecna choroba serca, przebyte lub planowane leczenie radioterapią, nadciśnienie tętnicze) i niskiego ryzyka. U wszystkich chorych należy wykonać

wyjściową i końcową (3 miesiące po zakończeniu leczenia) ocenę echokardiograficzną lub scyntygraficzną. U chorych wysokiego ryzyka ocenę należy powtarzać po osiągnięciu dawki 200 mg/m², następnie 300 mg/m² co 2 cykle i po 400 mg/m² po każdym cyklu. W grupie niskiego ryzyka badania powinny być wykonywane po dawce 300 mg/m², a po 400 mg/m² co 2 cykle. Wskazaniem do przerwania leczenia jest zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 45-50%. Według propozycji Schwartz'a i Zareta opartej na ocenie radioizotopowej [17] ocenę wyjściową wykonuje się przed leczeniem lub przed osiągnięciem dawki 100 mg/m². U chorych z LVEF <30% nie należy prowadzić leczenia antracyklinami. U chorych z wyjściową LVEF <50%, ale >30% kontrolę należy wykonywać po każdej dawce. Leczenie należy przerwać, jeśli LVEF obniży się o więcej niż 10% lub gdy stwierdzi się frakcję wyrzutową <30%. U chorych z wyjściową LVEF >50% kontrolę należy wykonać po dawce 250-300 mg/m², następnie po dawce 450 lub 400 mg/m² u chorych z grupy zwiększonego ryzyka (obecna choroba serca, nadciśnienie tętnicze, leczenie radioterapią, zmiany w EKG, leczenie także cyklofosfamidem). Kolejne oceny przeprowadza się przed każdym kolejnym podaniem leku oraz 3 tygodnie po ostatniej dawce antracykliny. Wskazaniem do przerwania leczenia jest obniżenie się LVEF o >10% do poziomu <50%. Należy podkreślić, że objawy kliniczne niewydol-

TABELA 1 Wskazania do oceny frakcji wyrzutowej (badania echokardiograficznego) u chorych leczonych trastuzumabem

Wzrost częstości akcji serca (HR) w stosunku do badania wyjściowego (BW) – przed leczeniem	Cotygodniowe badanie kontrolne, wzrost HR
BW (HR)	>90/min
<80/min	>100/min
≥80/min i ≤100/min	>120/min
>100/min	
Wzrost masy ciała ≥2 kg	
Pojawienie się duszności wysiłkowej	

TABELA 2 Oparty na analizie klinicznej i ocenie EF algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych leczonych trastuzumabem

Stan kliniczny	LVEF, zmiany w stosunku do BW	Diagnostyka i leczenie		
		Trastuzumab	Monitorowanie EF	Leczenie
Objawy (-)	↓, norma	Kontynuacja	Za 4 tygodnie	-
	↓>10%, norma	Kontynuacja	Za 4 tygodnie	beta-adrenolityki?
	↓10-20%, EF >40%	Kontynuacja Kontynuacja Kontynuacja	→ Za 2-4 tygodnie: ← Poprawa ← Brak poprawy	Leczenie CHF
Objawy (+)	↓>20% do <40% lub EF <30%	Przerwa Ponowne włączenie leku Przerwanie terapii	→ Za 2 tygodnie: ← Poprawa >45% ← Brak poprawy	Leczenie CHF
	↓<10%	Kontynuacja	Za 4 tygodnie	Inne przyczyny CHF?
	↓>10%, EF >50%	Kontynuacja Kontynuacja Przerwanie terapii	→ Za 2-4 tygodnie: ← Poprawa lub stabilizacja ← Pogorszenie	Leczenie CHF
	↓>30%	Przerwanie terapii		

LVEF/EF – frakcja wyrzutowa lewej komory, CHF – zastoinowa niewydolność serca.

ności serca obserwuje się najczęściej kilka miesięcy lub nawet kilka lat po zakończeniu leczenia antracyklinami [19]. Pojawiają się wówczas typowe objawy wysiłkowe lub spoczynkowe (duszność, obrzęki obwodowe i męczliwość), towarzysząc im obiektywne wykładniki dysfunkcji skurczowej lub rozkurczowej serca, obserwuje się zwykle dobrą odpowiedź na celowane leczenie niewydolności serca [19].

OCENA KARDIOTOKSYCZNEGO DZIAŁANIA TRASTUZUMABU

Deborah L. Keefe [18] proponuje monitorowanie kardiotoxycznego działania trastuzumabu, podobnie jak antracyklin, na podstawie oceny frakcji wyrzutowej. Wskazania do oceny frakcji wyrzutowej ustalane mają być na podstawie cotygodniowej oceny klinicznej (tab. 1). Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego uzależniony jest od obserwowanych zmian frakcji wyrzutowej (tab. 2).

ECHOKARDIOGRAFIA W PROGNOZOWANIU KARDIOTOKSYCZNEGO DZIAŁANIA ANTRACYKLIN I TRASTUZUMABU

Powszechna jest opinia, że upośledzenie czynności rozkurczowej lewej komory poprzedza jej dysfunkcję skurczową [20-22]. Rozbieżne są opinie dotyczące znaczenia zmian E, Em, E/A jako wskaźników późniejszej dysfunkcji skurczowej lewej komory [21,23]. Tassan-Mangina i wsp. [23] zaobserwowali późniejszy spadek frakcji wyrzutowej u wszystkich chorych z IVRT <80 ms ocenianym w TDI na podstawie ruchomości pierścienia mitralnego we wczesnym okresie po zakończeniu chemioterapii. Także inni autorzy [24,25] postulują wyższość oceny czynności rozkurczowej lewej komory metodą TDI nad klasyczną oceną opartą na analizie spektrum napływu mitralnego. Z innych ocenianych parametrów nadzieje wiązano z wskaźnikiem Tei. Jego bezwzględna wartość wydaje się nie mieć wartości prognostycznej [26,27], natomiast zmiana jego wartości (Delta Tei-Index) korelowała ze stosowaną dawką doxorubicyny [26].

Piśmiennictwo

1. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973, 32: 302-314.
2. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, et al.: Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991, 266: 1672-1677.
3. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al.: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991, 324: 808-809.
4. Maron BJ, Towbin AJ, Thiene G, et al.: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006, 113: 1807-1816.
5. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). The Task Force of the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005, 26: 1115-1140.
6. Allen A: The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992, 19: 529-542.

7. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al.: NAD (P) H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005, 112: 3754-3762.
8. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003, 97: 2869-79.
9. Shan K, Lincoff AM, Young JB: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996, 125: 47-58.
10. Hudis C, Seidman A, Paton V, et al.: Characterization of cardiac dysfunction observed in the Herceptin (trastuzumab) clinical trials [abstract 24]. 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec. 12-15, 1998, San Antonio, TX. *Breast Cancer Res Treat* 1998, 50: 232.
11. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001, 344: 783-792.
12. Strasser F, Betticher DC, Suter TM: Trastuzumab and breast cancer. *N Engl J Med* 2001, 345: 996.
13. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al.: Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999, 26: 96-101.
14. Sparano JA: Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implications for the design of adjuvant trials. *Semin Oncol* 2001, 28: 20-27.
15. Floyd J, Nguyen D, Lobins R, et al.: Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005, 23: 7685-7696.
16. Keefe DL: Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Semin Oncol* 2001, 28 (4 Suppl. 12): 2-7.
17. Schwartz RG, Zaret B: Diagnosis and treatment of drug induced myocardial disease. In: *Cardiotoxicity of anticancer therapy*. Muggia FC, Speller JL (eds). 1th ed. Johns Hopkins University Press 1992, 173-197.
18. Keefe DL: Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002, 95: 1592-1600.
19. Zhou S, Starkov A, Froberg MK., et al.: Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res* 2001, 61: 771-777.
20. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al.: Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989, 118: 92-98.
21. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, et al.: Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20: 62-69.
22. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, et al.: Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol* 2008, 30: 160-162.
23. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, et al.: Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiography* 2006, 7: 141-146.
24. Nagy AC, Cserép Z, Tolnay E, et al.: Early Diagnosis of Chemotherapy-induced Cardiomyopathy: a Prospective Tissue Doppler Imaging Study. *Pathol Oncol Res* 2008, 14: 69-77.
25. Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R, et al.: Assessment of left ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler imaging to detect subclinical cardiomyopathy early after anthracycline therapy. *Minerva Cardioangiolog* 2007, 55: 711-720.
26. Senju N, Ikeda S, Koga S, et al.: The echocardiographic Tei-index reflects early myocardial damage induced by anthracyclines in patients with hematological malignancies. *Heart Vessels* 2007, 22: 393-397.
27. Rohde LE, Baldi A, Weber C, et al.: Tei index in adult patients submitted to adriamycin chemotherapy: failure to predict early systolic dysfunction. *Diagnosis of adriamycin cardiotoxicity. Int J Cardiovasc Imaging* 2007, 23: 185-191.