

# Strategie zapobiegania i zmniejszania ryzyka ze strony układu krążenia u chorych na nowotwory

*Daniela Cardinale, Giulia Bacchiani, Marta Beggiato, Alessandro Colombo, Carlo M. Cipolla*

Semin Oncol 2013, 40: 186-198.

**Dr Cardinale,**  
Cardiooncology Unit,  
European Institute of Oncology,  
Mediolan, Włochy.

**Dr Bacchiani,**  
Cardiology Division,  
European Institute of Oncology,  
Mediolan, Włochy.

**Dr Beggiato,**  
Cardiooncology Unit,  
European Institute of Oncology,  
Mediolan, Włochy.

**Dr Colombo,**  
Cardiology Division,  
European Institute of Oncology,  
Mediolan, Włochy.

**Dr Cipolla,**  
Cardiology Division,  
European Institute of Oncology,  
Mediolan, Włochy.

**Adres do korespondencji:**  
Daniela Cardinale, MD, PhD, FESC,  
Cardiooncology Unit,  
European Institute of Oncology,  
Via Ripamonti 435, Milan, Italy  
20141; e-mail: daniela.cardinale@ieo.it

Autorzy nie zgłosili żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

Kardiotoksyczność wywoływana przez leczenie przeciwnowotworowe budzi coraz większe obawy zarówno kardiologów, jak i onkologów, ponieważ może znacząco wpływać na postępowanie z chorymi na nowotwory oraz wyniki ich leczenia. Najbardziej typowym przejawem kardiotoksyczności jest kardiomiopatia rozstrzeniowa prowadząca do niewydolności serca. Wśród niekorzystnych następstw toksycznych oddziaływań na układ krążenia są również ostre zespoły wieńcowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Chorzy poddawani leczeniu przeciwnowotworowemu są bardziej podatni na uszkodzenie układu krążenia, a ryzyko przedwczesnego wystąpienia choroby tego układu i zgonu jest u nich większe niż w populacji ogólnej. Najważniejszą strategią pozostaje zapobieganie kardiotoksyczności, m.in. za pomocą monitorowania czynności serca, ograniczania dawek chemioterapeutyków, stosowania analogów antracyklin i środków kardioprotekcyjnych, a także wczesne wykrywanie uszkodzenia komórek mięśnia sercowego dzięki oznaczaniu stężeń markerów biologicznych. Odpowiedzi na współczesne leczenie chorych z niewydolnością serca w następstwie kardiomiopatii spowodowanej terapią przeciwnowotworową nie oceniano nigdy w badaniach klinicznych, brakuje zatem ostatecznych wytycznych. Chociaż możliwa jest znaczna skuteczność leków stosowanych w innych postaciach kardiomiopatii, zwłaszcza inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (angiotensin-converting inhibitors, ACE) i  $\beta$ -adrenolityków, nadal wyrażane są pewne nieuzasadnione obawy dotyczące ich stosowania u chorych na nowotwory. Nie opracowano jeszcze swoistych wytycznych uwzględniających problemy kardiologiczne u chorych na nowotwory i trzeba je opracować.

**W** ciągu ostatnich dwóch dekad przeżycie chorych na nowotwory znacznie zwiększyło się dzięki postępowi nowoczesnego leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapii (CMT), terapii przeciwciałami, radioterapii (RT) oraz chirurgii.<sup>1</sup> Za osiągnięcie tych wyników zapłacono jednak wysoką cenę, jaką są działania niepożądane intensywne leczenie przeciwnowotworowe. W praktyce klinicznej właśnie kardiotoksyczność może ograniczać skuteczność tego leczenia niezależnie od rokowania onkologicznego, a także wpływać na przeżycie chorych i jakość ich życia. Najczęstszym i budzącym największe obawy klinicznym przejawem kardiotoksyczności jest rozwój dysfunkcji lewej komory, która prowadzi do zastoinowej niewydolności serca. Wśród zaburzeń mogących niekorzystnie wpływać na układ krążenia są również ostre zespoły wieńcowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.<sup>2</sup> W ostatnich latach częstość występowania następstw uszkodzeń układu

krążenia przez leczenie przeciwnowotworowe znacznie zwiększyła się z uwagi na poprawę przeżycia chorych, starzenie się populacji (w tym chorych na nowotwory), a także wprowadzenie nowych leków przeciwnowotworowych wywierających nieoczekiwane działania toksyczne. Jak wynika z oszacowań National Cancer Institute oraz Centers for Disease Control and Prevention, a także danych z badań Eurocare, w Stanach Zjednoczonych i Europie żyje obecnie ponad 11 milionów osób, u których rozpoznano nowotwór.<sup>3</sup> U wielu z nich zastosowano radioterapię lub inne leczenie przeciwnowotworowe, mogące wywołać późne powikłania ze strony układu krążenia. W celu przeciwdziałania występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz ich wczesnym i późnym następstwom konieczne jest zatem opracowanie wszechstronnego i profesjonalnego planu działania ukierunkowanego na tych chorych na nowotwór, u których cechy kliniczne i stosowane leczenie zwiększają ryzyko ujawnienia się wczesnych lub późnych powikłań ze strony układu krążenia. Stworzono zatem nową gałąź medycyny, którą nazwano kardiopunkcją. Ten neologizm pojawił się po raz pierwszy w piśmiennictwie w 1996 r.<sup>4</sup> w celu opisania nowej dziedziny integracji wiedzy medycznej między kardiologami a onkologami. Obecnie kardiopunkcja jest powszechnie uznawaną nową dyscypliną medyczną, której cele obejmują nawiązywanie ścisłej współpracy między lekarzami obu tych specjalności, ocenę nowych strategii postępowania, ustalanie nowych wskazań do leczenia opartych na dowodach pochodzących z badań naukowych, a także gromadzenie interdyscyplinarnego doświadczenia zmierzającego do uzyskiwania coraz lepszych wyników leczenia tej zwiększającej się populacji chorych.<sup>5-9</sup>

Celem niniejszego opracowania jest omówienie aktualnych danych dotyczących wczesnego wykrywania, zapobiegania i leczenia toksycznych następstw działania leków przeciwnowotworowych na układ krążenia.

#### ZWIĘKSZENIE RYZYKA ZE STRONY UKŁADU KRĄŻENIA

Coraz więcej dowodów przemawia za zwiększającym się zagrożeniem powikłaniami ze strony układu krążenia u chorych poddanych wcześniej CMT lub RT. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowych jest wśród nich większe niż ryzyko nawrotu nowotworu,<sup>10,11</sup> a w porównaniu z populacją ogólną obserwuje się 7-krotnie większą umieralność, 15-krotnie częstsze występowanie niewydolności serca, 10-krotnie częstsze rozpoznawanie chorób układu krążenia oraz 9-krotnie częstsze występowanie udaru mózgu.<sup>11</sup> W grupie chorych cechujących się długotrwałym przeżyciem po leczeniu przeciwnowotworowym częściej stwierdza się nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, ostre zespoły wień-

RYCINA 1



**Hipoteza wieloczynnikowego podłoża zwiększonego ryzyka ze strony układu krążenia u chorych na nowotwory. Zmodyfikowano z Jones i wsp.<sup>15</sup>**

cowe i udar mózgu.<sup>12</sup> Zagrożenia te są na tyle duże, że ryzyko powikłań krążeniowych chemioterapii uznaje się za zbliżone do ryzyka związanego z paleniem tytoniu.<sup>13</sup> Wykazano, że jeśli nawet czynniki ryzyka i występowanie chorób serca były wyjściowo porównywalne, zastosowanie CMT, zwłaszcza antracyklinami, zwiększało zagrożenie kardiomiopatią, niewydolnością serca oraz zawałem mięśnia sercowego w ciągu następných 20 lat. Dlatego CMT należy uznać za nowy czynnik ryzyka dla układu krążenia, a poddawani jej chorzy wymagają takiego monitorowania kardiologicznego, jak chorzy obciążeni tradycyjnymi czynnikami ryzyka dla układu krążenia. Zgodnie z jeszcze bardziej przekonującą hipotezą długotrwały przebieg nowotworów naraza chorych na sekwencyjne lub jednoczesne działanie niekorzystnych czynników wpływających na układ krążenia, wynikających ze zmiany stylu życia.<sup>15</sup> Osoby, u których rozpoznano nowotwór, często zaprzestają aktywności fizycznej, mają też skłonność do zwiększenia masy ciała i rozwoju depresji (uznanej niedawno za kolejny czynnik ryzyka dla układu krążenia).<sup>16</sup> Wszystkie te czynniki zwiększają podatność chorych na nowotwory na uszkodzenie układu krążenia i ryzyko przedwczesnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ryc. 1).<sup>15,17</sup> Co ważne, wyniki Chicago Heart Association Detection Project in Industry świadczą, że istniejące wcześniej zagrożenia chorobami układu krążenia również stwarzają duże ryzyko uszkodzeń tego układu w następstwie CMT, co dodatkowo zwiększa zagrożenie.<sup>18</sup> Dlatego w fazie

aktywnego leczenia przeciwnowotworowego należy dołożyć wszelkich starań, by kontynuować i optymalizować leczenie dotychczasowych chorób układu krążenia, a także korygować wcześniejsze i nowo nabyte czynniki ryzyka dla układu krążenia. Ponieważ u chorych na nowotwory mechanizmy toksycznych oddziaływań na ten układ mogą się różnić od mechanizmów występujących w populacji ogólnej, a sam nowotwór ogranicza niekiedy możliwości leczenia, ogólne wytyczne postępowania z osobami dotkniętymi chorobami układu krążenia nie zawsze są właściwe dla chorych na nowotwory. Brakuje na razie swoistych wytycznych leczenia przeciwnowotworowego uwzględniających kardiologiczne problemy chorych i konieczne jest ich opracowanie.

#### MONITOROWANIE CHORYCH ZAGROŻONYCH POWIKŁANIAMI NACZYNIOWYMI

Jedną z głównych strategii zmierzających do ograniczenia chorobowości i umieralności w następstwie toksycznych oddziaływań leków przeciwnowotworowych na układ krążenia jest wyłonienie chorych obciążonych ryzykiem wystąpienia takich powikłań. Brakuje jednak zaleceń dotyczących przesiewowej oceny i monitorowania takich chorych.

Leczenie przeciwnowotworowe zaburza czynność śródbłonka i przyspiesza rozwój zmian miażdżycowych, zwiększa zatem ryzyko pojawienia się w przyszłości działań niepożądanych ze strony układu krążenia.<sup>13,19</sup> Uszkodzenia śródbłonka u chorych na nowotwory oceniano w kilku badaniach. Wiele lat po zakończeniu CMT wykrywano u nich zwiększone stężenia laboratoryjnych wskaźników dysfunkcji śródbłonka, takich jak endogenne inhibitory tlenu azotu oraz asymetryczna i symetryczna dimetyloarginina.<sup>20</sup> Dlatego monitorowanie tych wskaźników albo rozkurczu tętnicy ramiennej zależnego od przepływu, uznawanego za cenną metodę rozpoznawania uszkodzenia śródbłonka, mogłoby ułatwić przewidywanie zdarzeń ze strony układu krążenia po leczeniu przeciwnowotworowym.<sup>21</sup> Scharakteryzowaniu uszkodzenia śródbłonka mogłyby też służyć inne parametry naczyniowe, takie jak grubość błony wewnętrznej i środkowej w tętnicy szyjnej.<sup>22</sup> Weryfikacja przydatności takich wskaźników w praktyce klinicznej wymagałaby jednak przeprowadzenia badań prospektywnych.

#### DYSFUNKCJA LEWEJ KOMORY WYWOŁANA PRZEZ CHEMIOTERAPIĘ

Najbardziej klasycznym i najczęstszym klinicznym przejawem kardiotoxyczności jest rozwój dysfunkcji

lewej komory. Nawet jeżeli przebiega ona bezobjawowo, nie tylko niekorzystnie wpływa na rokowanie kardiologiczne, lecz również poważnie utrudnia leczenie chorych, wymagających podania uzupełniającej CMT z powodu nawrotu nowotworu. Upośledzenie czynności serca ogranicza wybór możliwych metod leczenia przeciwnowotworowego do mniej agresywnych, a przez to mniej skutecznych. Zgodnie z wytycznymi American College of Cardiology i American Heart Association chorych otrzymujących CMT powinno się zaliczyć do grupy z niewydolnością serca w stadium A, czyli obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji lewej komory.<sup>23</sup> Dawniej tę postać dysfunkcji lewej komory niemal zawsze wiązano z leczeniem antracyklinami, obecnie jednak wiadomo, że to powikłanie może wystąpić również w następstwie stosowania kilku nowych leków przeciwnowotworowych.<sup>1</sup> Tę postać kardiomiopatii uważa się za oporną na konwencjonalne leczenie niewydolności serca i charakteryzującą się szczególnie złym rokowaniem, ponieważ umieralność odnotowywana w ciągu 2 lat sięga około 60%.<sup>24</sup> Opinię tę oparto jednak na wynikach badań przeprowadzonych przed laty z udziałem niewielkich populacji, gdy standardowe postępowanie polegało na stosowaniu jedynie digoksyny i leków moczopędnych.<sup>25,26</sup> Tymczasem najnowsze dane wyraźnie wskazują, że ważnym czynnikiem wpływającym na wynik leczenia kardiomiopatii wywołanej przez CMT jest czas upływający od zakończenia CMT do rozpoczęcia nowoczesnego leczenia niewydolności serca po wystąpieniu dysfunkcji lewej komory, m.in. za pomocą inhibitorów ACE i  $\beta$ -adrenolityków.<sup>27</sup> Podkreśla to potrzebę wczesnego i niezwłocznego wykrywania uszkodzenia serca u chorych na nowotwory przyjmujących leki potencjalnie kardiotoxyczne.

#### WCZESNE WYKRYWANIE KARDIOTOKSYCZNOŚCI

##### Obecne podejście

Dotychczas nie opracowano opartych na dowodach pochodzących z badań naukowych wytycznych dotyczących monitorowania kardiotoxyczności w trakcie leczenia dorosłych z powodu nowotworu ani po jego zakończeniu, a wytyczne opracowane dla potrzeb onkologii dziecięcej są przedmiotem dyskusji. Dostępne są różne zalecenia, ale żadne z nich nie określają częstości, metod ani czasu trwania monitorowania czynności serca.<sup>28,29</sup> W obecnej praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywanymi metodami nieinwazyjnej oceny frakcji wyrzutowej lewej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) przed leczeniem, a następnie seryjnej oceny tego parametru w trakcie leczenia, są echokardiografia wykonywana przez ścianę klatki

piersiowej oraz wielobramkowa angiografia radioizotopowa. Pomiar LVEF jest jednak niezbyt czułym narzędziem wykrywania kardiotoxycznosci w jej wczesnym stadium, glownie dlatego, ze do czasu powaznego uszkodzenia miesnia sercowego nie nastepuja istotne zmiany tego parametru, a wyrazna zmiana LVEF pojawia sie dopiero po wyczerpaniu mechanizmow kompensujacych. Mimo zastosowania optymalnej farmakoterapii calkowity powrot czynnosci serca do normy nastepuje jedynie u 42% chorych z dysfunkcja lewej komory.<sup>27</sup> Dlatego rozpoznawanie kardiotoxycznosci na podstawie zmniejszenia wartosci LVEF pozbawia szansy na uchronienie przed uszkodzeniem serca.<sup>19</sup> Z kolei prawdziwa wartosc LVEF nie wyklucza mozliwosci pogorszenia czynnosci serca w przyszlosci. Pomiar LVEF stwarza tez wiele problemow zwiazanych z jakością obrazowania, zalozeniami dotyczacyimi kształtu lewej komory, zaleznošcia od obciazenia serca, a takze došwiadczeniem badajacego. Chorzy leczeni z powodu nowotworow wymagaja dokladniejszych i powtarzalnych pomiarow LVEF, poniewaz decyzje terapeutyczne opiera sie wlascnie na wynikach tych pomiarow. Zastosowanie wielobramkowej angiografii radioizotopowej zmniejsza roznicze w interpretacji wyniku przez poszczegolnych badajacych, ale wada tej metody jest ekspozycja na promieniowanie jonizujace oraz ograniczony zakres informacji o strukturze serca i jego czynnosci rozkurczowej. Rezonans magnetyczny uważa sie za referencyjną metode ocene objętości, masy oraz skurczowej i rozkurczowej czynnosci serca.<sup>30</sup> Jej rutynowe wykorzystanie ograniczaja jednak znaczny koszt i mala dostępnosc. Obecnie ocenia sie przydatnosc czulszych technik echokardiograficznych, takich jak echokardiografia kontrastowa i trójwymiarowa echokardiografia w czasie rzeczywistym (pozwalaja one rozpoznac kardiotoxycznosc we wczesniejszym stadium, latwiej poddajacym sie leczeniu). W malych badaniach oceniajacych tkankowę echokardiografię dopplerowską i obrazowanie prędkosci odesztalceń miesnia sercowego wykazano, ze sa to obiecujace metody wykrywania wczesnych, subklinicznych zmian sprawnosci pracy serca, poprzedzajacych zmniejszenie wartosci ocenianej tradycyjnie LVEF. Nie uzyskano jednak dotychczas odleglych wynikow badań duzych populacji chorych, ktore potwierdzilyby znaczenie takich zmian w praktyce klinicznej.<sup>30,31</sup>

#### Rola markerow biologicznych

Ograniczenia metod obrazowania serca mozna przewycizyć dzieki wykorzystaniu sercowych markerow biologicznych. W ostatnim dziesiecioleciu ukszaltowalo sie nowe podejscie oparte na wykorzystaniu oznaczeń troponin, ktore staly sie efektywnym kosztowo narzedziem diagnostycznym umozliwiajacym wczesne

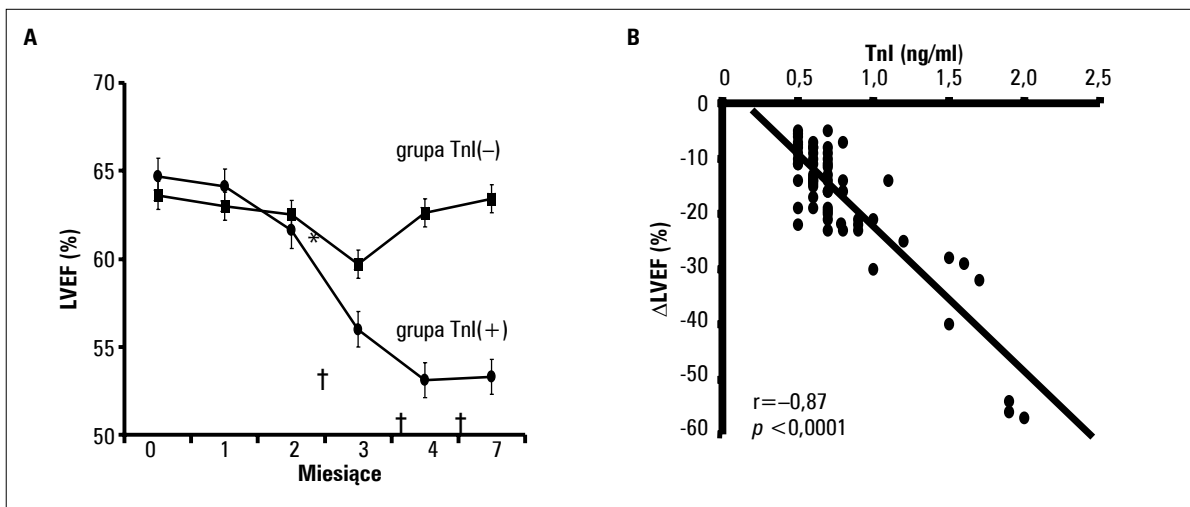
wykrywanie w czasie rzeczywistym kardiotoxycznosci wywoływanej przez leki przeciwnowotworowe, jej ocene oraz monitorowanie. Wydaje sie, ze pozwolilo to na pokonanie wiekszosci ograniczeń metod opisanych wyzej, poniewaz oznaczenia markerow biologicznych okazaly sie czulsze i bardziej swoiste, tańsze, powtarzalne bez szkody dla chorych, latwo dostepne nawet w malych szpitalach, a ich wyniki nie moga byc interpretowane odmiennie przez roznych badajacych.

#### Konwencjonalne oznaczenia troponin

Sercowe troponiny I oraz T sa swoistymi dla serca bialkami strukturalnymi uczestniczacyimi w procesie skurczu i rozkurczu miesnia sercowego, a wykrycie ich obecności we krwi obwodowej swiadczy o martwicy kardiomiocytow. Od 2000 r. troponiny sercowe sa uznawane za markery biologiczne z wyboru w rozpoznawaniu swiezego zawału miesnia sercowego.<sup>32</sup> Poza ostrymi zespolami wieńcowymi ich zastosowanie rozszerzylo sie na wiele roznych stanow patologicznych cechujacych sie uszkodzeniem serca, takich jak przerost lewej komory, niewydolnosc serca, zatorowosc plucna, tpe urazy, posocznica, udar mózgu, przewlekla choroba nerek oraz kardiotoxycznosc zwiazana ze stosowaniem lekow przeciwnowotworowych.<sup>33</sup> Obecnie troponiny uważa sie za referencyjne wskaźniki uszkodzenia miesnia sercowego z dowolnej przyczyny.<sup>34</sup> Oprócz niemal calkowitej swoistosci dla tkanki serca troponiny sa bardzo czule w wykrywaniu niewielkich obszarow martwicy, na co nie pozwalaja mniej czule markery biologiczne, takie jak kinaza kreatynowa i jej izoenzym CK-MB. Oznaczenie stężeń troponin nie tylko pozwala na wykrywanie wszelkich uszkodzeń miesnia sercowego, ale rowniez umozliwia stratyfikacje ryzyka sercowego, poniewaz zwiekszenie ich stęzenia koreluje z nasileniem klinicznego przebiegu choroby i rokowaniem sercowym.<sup>35</sup>

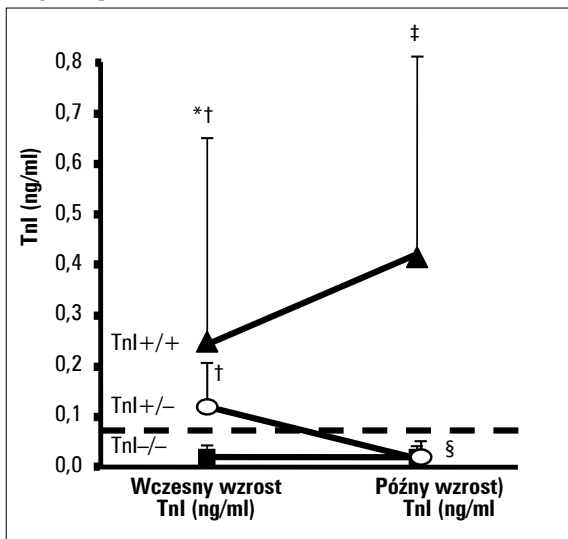
Role troponin sercowych jako wskaźnikow wczesnej kardiotoxycznosci antracyklin oraz ich przydatnosc w przewidywaniu pozniejszej dysfunkcji miesnia sercowego badano na modelach zwierzęcych.<sup>36,37</sup> Lipshultz i wsp.<sup>38</sup> stwierdzili zwiekszenie stęzenia troponiny T u okolo 30% dzieci leczonych antracyklinami z powodu bialaczki limfoblastycznej. U niektorych spozród nich utrzymywalo sie ono miesiacami, co sugeruje mozliwosc dlugotrwalogo uszkodzenia serca przez antracykliny. Zwiekszenie stęzenia troponiny T korelowalo dodatnio z dawka antracykliny i pozwalalo przewidywac chorobowosc oraz umieralnosc. W nowszej analizie tej samej populacji, obserwowanej przez 5 lat po leczeniu, u dzieci z co najmniej pojedynczym wzrostem stęzenia troponiny T w trakcie CMT autorzy stwierdzili pozne zmiany w sercu widoczne w echokardiografii.<sup>39</sup>

RYCINA 2



(A) Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wyjściowo oraz w ciągu 7 miesięcy obserwacji u chorych ze zwiększonym (grupa Tnl[+]) lub prawidłowym (grupa Tnl[-]) stężeniem troponiny I. \* $p < 0,001$  w porównaniu z wartością wyjściową (miesiąc 0), † $p < 0,001$  w porównaniu z grupą z prawidłowym stężeniem troponiny I. (B) Wykres zależności między zmianą LVEF a stężeniem Tnl u chorych ze zwiększonym stężeniem Tnl. Zmodyfikowano z Cardinale i wsp.<sup>40</sup>

RYCINA 3



Stężenie troponiny I (Tnl) we wczesnych i późnych oznaczeniach w trzech grupach badania: ze stężeniem Tnl zwiększonym w obu oznaczeniach (Tnl +/+,  $n=63$ , 9%), ze stężeniem Tnl zwiększonym tylko we wczesnym oznaczeniu (Tnl +/-,  $n=145$ , 21%) oraz ze stężeniem Tnl prawidłowym w obu oznaczeniach (Tnl -/-,  $n=495$ , 70%). \* $p < 0,001$  w porównaniu z grupą Tnl +/-, † $p < 0,001$  w porównaniu z grupą Tnl -/-. ‡ $p < 0,05$  w porównaniu ze stężeniem Tnl zwiększonym we wczesnym oznaczeniu. § $p < 0,001$  w porównaniu ze stężeniem Tnl zwiększonym we wczesnym oznaczeniu. Zmodyfikowano z Cardinale i wsp.<sup>43</sup>

Dalsze badania wykazały, że troponina I również jest czułym i swoistym wskaźnikiem uszkodzenia mięśnia sercowego u dorosłych otrzymujących wysokodawkową CMT, pozwala też przewidzieć, już we wczesnej fazie, zarówno wystąpienie, jak i ciężkość przebiegu przyszłej dysfunkcji lewej komory (ryc. 2).<sup>40-42</sup> Największe badanie przeprowadzono z udziałem 703 chorych na nowotwór, u których stężenie troponiny I oznaczano przed rozpoczęciem CMT, a następnie po 3 dniach i po miesiącu od jej zakończenia (ocena odpowiednio wczesna i późna).<sup>43</sup> Wyróżniono trzy grupy chorych w zależności od sposobu uwalniania troponiny. Stężenie troponiny I utrzymywało się w granicach prawidłowych u 70% chorych, było zwiększone tylko podczas wczesnej oceny u 21%, a u 9% chorych było zwiększone podczas wczesnej i późnej oceny (ryc. 3). Wśród chorych z prawidłowym stężeniem troponiny I po CMT nie obserwowano znamienego zmniejszenia wartości LVEF, a ich rokowanie było dobre – w ciągu ponad 3 lat obserwacji częstość zdarzeń sercowych wyniosła zaledwie 1%. Natomiast w grupie chorych ze zwiększeniem stężenia troponiny I działania niepożądane ze strony serca były częstsze. Szczególnie narażeni byli chorzy, u których zwiększone stężenie troponiny I utrzymywało się po miesiącu od zakończenia CMT. Obserwowano u nich większe upośledzenie czynności serca i częstsze występowanie zdarzeń kardiologicznych niż u chorych z przemijającym zwiększeniem stężenia troponiny I (84 vs 37%,  $p < 0,001$ ). Dzięki dużej ujemnej wartości prze-

TABELA 1

Poważne działania niepożądane ze strony serca w całej populacji chorych oraz w podgrupach chorych wyróżnionych z uwagi na zwiększone stężenie troponiny I w trakcie leczenia trastuzumabem			
Zdarzenie	Ogółem (n=251)	Zwiększone stężenie troponiny I (n=36)	Prawidłowe stężenie troponiny I (n=215)
Znaczne zmniejszenie LVEF ( $\leq 30\%$ )	7 (3)	6 (17)	1 (0,5)
Zgon z przyczyn sercowych	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ostry zespół wieńcowy	2 (1)	2 (6)	0 (0)
Ostry obrzęk płuc	1 (<0,5)	1 (3)	0 (0)
Niewydolność serca	7 (3)	7 (19)	
Zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia	5 (2)	2 (8)	3 (1)
Zdarzenia skumulowane	22 (9)	18 (50)	4 (2)*

Wszystkie wartości podano jako liczby zdarzeń (%).

Zmodyfikowano z Cardinale i wsp.<sup>47</sup>

Skrót: LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory.

\*  $p < 0,001$  w porównaniu ze zwiększonym stężeniem troponiny I (według dokładnego testu Fishera).

powiadającej (99%) troponina I umożliwia wyłonienie chorych obciążonych małym ryzykiem, niewymagających dalszego monitorowania kardiologicznego. Z kolei chorzy ze zwiększonym stężeniem troponiny I powinni być starannie obserwowani, zwłaszcza jeśli zwiększenie tego stężenia utrzymuje się.

Oznaczenia troponiny okazały się również przydatne we wczesnym wykrywaniu kardiotoxyczności u chorych przyjmujących CMT w dawkach standardowych. Auner i wsp.<sup>44</sup> obserwowali zwiększenie stężenia troponiny T u 15% chorych leczonych standardowymi dawkami antracyklin. Wśród nich bezwzględne zmniejszenie wartości LVEF było wyraźniejsze niż u pozostałych chorych (o 10 vs 2%,  $p=0,017$ ). W grupie chorych otrzymujących antracykliny z powodu białaczki, u których stężenie troponiny T zwiększyło się, stwierdzono znamienne zmniejszenie wartości LVEF.<sup>45</sup> Rozpoznanie zwiększonego stężenia troponiny T w ciągu pierwszych 3-5 dni po podaniu antracyklin w dawkach standardowych pozwoliło też przewidzieć wystąpienie dysfunkcji rozkurczowej u 34% chorych.<sup>46</sup>

Troponiny można również wykorzystywać do wykrywania wczesnego uszkodzenia serca u chorych przyjmujących nowsze leki przeciwnowotworowe o ukierunkowanym działaniu. Rolę troponiny I oceniano też u 251 chorych na raka piersi leczonych trastuzumabem.<sup>47</sup> Jej stężenie oznaczano bezpośrednio przed każdym kursem CMT i zaraz po nim. Było ono zwiększone u 14% chorych, wśród których u 62% wystąpiła dysfunkcja lewej komory, w porównaniu z 5% chorych z prawidłowym stężeniem troponiny I ( $p < 0,001$ ).

W grupie chorych ze zwiększeniem stężenia troponiny I w trakcie leczenia trastuzumabem prawdopodobieństwo ustąpienia dysfunkcji serca było trzykrotnie mniejsze, a zdarzenia sercowe występowały częściej (tab. 1). Oznaczanie stężenia troponiny u uczestniczek tego badania pozwoliło zatem na dokładne wskazanie chorych zagrożonych rozwojem dysfunkcji lewej komory, a wśród nich kobiet, u których ustąpienie kardiotoxyczności jest mniej prawdopodobne mimo optymalizacji leczenia niewydolności serca. Niewykorzystane zatem, że oznaczanie stężenia tego markera pozwoli na odróżnienie odwracalnego uszkodzenia serca od nieodwracalnego. Nieco później Morris i wsp.<sup>48</sup> stwierdzili zwiększenie stężeń troponiny I u chorych leczonych zarówno trastuzumabem, jak i inhibitorem kinazy tyrozynowej lapatynibem, otrzymujących wcześniej CMT opartą na antracyklinach. Maksymalne zwiększenie stężenia troponiny I poprzedzało uzyskanie minimalnej wartości LVEF. W grupie 86 chorych na raka nerki z przerzutami, leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej sunitynibem lub sorafenibem i prospektywnie monitorowanych seryjnym oznaczaniem stężenia troponiny T, zwiększenie stężenia tego wskaźnika obserwowano u 10%.<sup>49</sup> U 90% z nich stwierdzono zmniejszenie wartości LVEF lub odcinkowe zaburzenia czynności skurczowej serca. Wyniki te przemawiają za przydatnością oznaczeń troponiny w ocenie kardiotoxyczności zarówno konwencjonalnej CMT, jak i nowszych leków. Być może uwalnianie troponiny odzwierciedla wystąpienie wspólnego końcowego zdarzenia zachodzącego na drodze wielu mechanizmów kardiotoxyczności.

## Oznaczanie troponiny metodami o dużej czułości

Postęp technologiczny umożliwił opracowanie czulszych i dokładniejszych metod oznaczania troponiny. Pozwalają one na wiarygodne oznaczanie nieznacznych wzrostów stężenia troponiny, niewykrywalnych za pomocą innych testów.<sup>50</sup> Metody te budzą szczególnie zainteresowanie kardiologów, wykazują bowiem pewną przewagę w wykrywaniu kardiotoxyczności u chorych cechujących się niewielkimi stężeniami troponiny, u których szczególnie ważne jest zastosowanie systemów zapewniających dużą precyzję oznaczeń.

Przydatność oznaczeń stężeń troponiny metodami o dużej czułości przedstawił Sawaya i wsp.<sup>51</sup> W wielośrodkowym badaniu wykorzystali oni oznaczenia troponiny metodą o dużej czułości oraz echokardiograficzne parametry odkształcenia mięśnia sercowego do wykrywania dysfunkcji lewej komory u chorych leczonych antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem. Oceniali globalną i regionalną czynność mięśnia sercowego za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej i obrazowania szybkości regionalnych odkształceń mięśnia sercowego w połączeniu z oznaczaniem stężenia troponiny metodą o dużej czułości na początku obserwacji oraz po 3, 6, 9, 12 i 15 miesiącach trwania CMT. Dysfunkcję lewej komory można było przewidzieć na podstawie zmniejszenia maksymalnego odkształcenia w kierunku podłużnym oraz zwiększenia stężenia troponiny I oznaczanej metodą o dużej czułości po zakończeniu leczenia antracykliną. Natomiast zmiany LVEF, parametrów czynności rozkurczowej oraz stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu peptydu natriuretycznego typu B (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP), hormonu wydzielanego przez przedślonki i komory w odpowiedzi na zwiększone rozciąganie ich ścian,<sup>52</sup> które oceniano w tych samych punktach czasowych, nie pozwalały przewidywać późniejszej dysfunkcji lewej komory.<sup>51</sup>

Dokładne określenie wartości przepowiadającej tych parametrów echokardiograficznych oraz porównanie przydatności oznaczania stężeń troponiny metodami o dużej czułości z ich tradycyjnym oznaczaniem w celu wskazania chorych narażonych na rozwój niewydolności lewej komory wymaga przeprowadzenia dalszych badań w większych populacjach chorych i z dłuższym czasem obserwacji.

## ZAPOBIEGANIE KARDIOTOKSYCZNOŚCI

Strategie dostępne obecnie

Zaproponowano kilka strategii ochrony serca przed działaniami niepożądanymi, w tym ograniczanie sku-

mulowanej dawki antracyklin, wolniejsze tempo ich podawania, a także stosowanie mniej kardiotoxycznych analogów antracyklin. Dwie najbardziej obiecujące strategie to jednak stosowanie leków chroniących serce i wykrywanie wczesnych przejawów kardiotoxyczności za pomocą oznaczeń markerów biologicznych.<sup>31,53,54</sup>

Kojarzenie leczenia antracyklinami z lekami chroniącymi serce

Karwedylol,  $\beta$ -adrenolityk rozkurczający naczynia w następstwie zahamowania receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych, ma również silne właściwości przeciwutleniające, chroniące serce u chorych leczonych doksorubicyną.<sup>53</sup> Ten korzystny wpływ potwierdzono w badaniu *in vitro*,<sup>55</sup> a także w randomizowanym badaniu klinicznym, w którym profilaktyczne podawanie karwedylolu zapobiegało dysfunkcji lewej komory i zmniejszyło umieralność w małej grupie chorych leczonych antracyklinami.<sup>56</sup>

Autorzy randomizowanego badania wykazali niedawno działanie nebiwololu zapobiegające wystąpieniu kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny.<sup>57</sup> W grupie 27 chorych otrzymujących nebiwolol w trakcie leczenia antracykliną LVEF i stężenie NT-proBNP pozostały po 6 miesiącach niezmiennymi w porównaniu z wartościami wyjściowymi, natomiast w grupie placebo nastąpiło znamienne zmniejszenie wartości LVEF i zwiększenie stężenia NT-proBNP.

Deksrazoksan, związek chelatujący żelazo, znamienne zmniejszał kardiotoxyczność antracyklin u dorosłych leczonych z powodu różnych nowotworów litych oraz u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną lub mięsaka Ewinga.<sup>15,58,59</sup> Skuteczniej niż wydłużanie czasu podawania wlewu z antracyklinami chronił też serce w grupie 23 chorych leczonych doksorubicyną z powodu mięsaka Ewinga.<sup>60</sup> Dekszazoksan nie znalazł jednak rutynowego zastosowania w praktyce klinicznej, a American Society of Clinical Oncology zaleca jego podawanie w celu ochrony serca jedynie chorym na raka piersi z przerzutami, które otrzymały wcześniej doksorubicynę w dawce przekraczającej 300 mg/m<sup>2</sup>. Takie stanowisko można tłumaczyć obawami przed interakcją z przeciwnowotworową skutecznością antracyklin oraz sprzyjaniem powstawaniu wtórnych nowotworów, a także możliwym działaniem hamującym czynność szpiku kostnego. W metaanalizach nie stwierdzono jednak znamiennych różnic w skuteczności przeciwnowotworowej ani częstości występowania wtórnych nowotworów między chorymi leczonymi deksrazoksanem, a chorymi nieotrzymującymi go.<sup>53,58,61,62</sup>

Oceniano wiele innych substancji chemicznych, takich jak koenzym Q10, karnityna, N-acetylocysteina, przeciwutleniające witaminy E i C, erythropoetyna, an-

TABELA 2

Oceniane leki o działaniu chroniącym serce			
Lek	Klasa	Mechanizm działania	Badana grupa
Karwedylol	$\beta$ -adrenolityk	Zapobieganie powstawaniu wolnych rodników, zapobieganie zużyciu endogennych przeciwutleniaczy	Ludzie
Nebivolol	$\beta$ -adrenolityk	Właściwości antyapoptotyczne i przeciwutleniające, zwiększenie uwalniania tlenu azotu	Ludzie
Walsartan	Antagonista receptora angiotensyny II	Hamowanie działania angiotensyny II	Ludzie
Deksrazoksan	Środek chelatujący	Zapobieganie powstawaniu wolnych rodników, wiązanie żelaza hamuje aktywność topoizomerazy DNA	Ludzie
Koenzym Q10	Suplement diety	Przeciwutleniacz	Ludzie
Karnityna	Suplement diety	Przeciwutleniacz, transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do mitochondriów	Ludzie
N-acetylocysteina	Lek mukolityczny	Sprzyja syntezie endogennych przeciwutleniaczy	Ludzie
Witaminy A, C i E	Składniki odżywcze	Przeciwutleniacze	Model zwierzęcy/ ludzie
Erytropoetyna	Hormon	Zapobieganie apoptozie	Model zwierzęcy
Bozentan	Antagonista receptora endoteliny 1	Zmniejszenie stężeń wskaźników zapalenia (TNF $\alpha$ ) i ekspresji białek sygnałowych apoptozy	Model zwierzęcy
Probukol	Lek hipolipemizujący	Sprzyja syntezie endogennych przeciwutleniaczy	Model zwierzęcy
Fluwastatyna	Statyna	Przeciwutleniacz	Model zwierzęcy
Glutation	Tripeptyd z grupą tiolową	Przeciwutleniacz	Model zwierzęcy
Selen	Pierwiastek śladowy	Działanie przeciwutleniające i przeciwnowotworowe	Model zwierzęcy
Amifostyna	Lek cytoprotekcyjny	Przeciwutleniacz, neutralizuje wolne rodniki tlenowe	Model zwierzęcy
Deferoksamina	Środek chelatujący żelazo	Wytwarzanie wolnych rodników tlenowych	Model zwierzęcy
Kwas etylenodiaminotetraoctowy	Środek chelatujący żelazo	Wytwarzanie wolnych rodników tlenowych	Model zwierzęcy

Skrót: TNF $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów typu  $\alpha$ .

tagonista receptora endoteliny 1 bozentan, a także leki hipolipemizujące – probukol i statyny. Zastosowanie niektórych spośród nich przyniosło zachęcające wyniki. Zainteresowanie budzą też inne związki chelatujące żelazo, w tym deferoksamina i kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) (tab. 2). Chociaż wstępne wyniki badań sugerują możliwość ochronnego działania wszystkich tych związków na serce, ich przydatność w zapobieganiu kardiomiopatii wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.<sup>31,53,58,62,63</sup>

Rola markerów biologicznych w zapobieganiu kardiotoxycznosci

Stosowanie strategii zapobiegawczych u wszystkich chorych na nowotwory otrzymujących CMT ce-

chowałyby się dużym stosunkiem kosztów do korzyści i narażałyby chorych na działania niepożądane, w tym potencjalne działania antagonistyczne w stosunku do aktywności przeciwnowotworowej. Możliwość wskazania chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia dzięki oznaczeniu stężeń sercowych markerów biologicznych uzasadnia podejmowanie działań zmierzających do opracowania indywidualizowanych strategii prewencji, których celem byłoby ograniczanie klinicznych następstw kardiotoxycznosci. Uwzględnia się dwie różne strategie: 1) wykorzystanie określonych metod leczenia kardiologicznego u chorych leczonych z powodu nowotworów w celu zapobiegania wzrostowi stężeń markerów biologicznych, ograniczenia tego wzrostu i czasu jego utrzymywania się albo 2) leczenie kardiologiczne



TABELA 3

Parametry echokardiograficzne u chorych leczonych enalaprylem (grupa inhibitora ACE) oraz w grupie kontrolnej podczas rocznej obserwacji po chemioterapii						
Parametr	Wartości wyjściowe	Randomizacja	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	Po 12 miesiącach	p*
EDV, ml						0,045
Grupa inhibitora ACE	101,7±27,4	100,2±26,1	98,1±27,8	97,5±24,5	101,1±26,4	
Grupa kontrolna	103,2±20,1	103,9±21,0	106,4±21,0	107,1±23,9	104,2±25,6	
ESV, ml						<0,001
Grupa inhibitora ACE	38,6±10,8	38,7±10,4	37,3±10,9	37,4±10,3	38,5±11,2	
Grupa kontrolna	38,8±10,2	40,5±12,2	49,8±17,6	51,8±16,9	54,4±20,1 <sup>†</sup>	
LVEF, %						<0,001
Grupa inhibitora ACE	61,9±2,9	61,1±3,2	61,9±3,3	61,6±3,9	62,4±3,5	
Grupa kontrolna	62,8±3,4	61,8±4,3	54,2±8,1	51,9±7,9	48,3±9,3 <sup>†</sup>	

Skróty: ACE – enzym konwertujący angiotensynę, EDV – objętość końcoworozkurczowa (lewej komory), ESV – objętość końcowoskurczowa (lewej komory), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory.

Zmodyfikowano z Cardinale i wsp.<sup>66</sup>

\* p w analizie wariancji dla powtarzanych pomiarów.

† p < 0,001 w porównaniu z wartością wyjściową.

tylko wybranych chorych wyłonionych na podstawie zwiększonych stężeń markerów biologicznych w trakcie CMT.

W prospektywnym badaniu stwierdzono, że antagonistę receptora angiotensynowego walsartan podawany jednocześnie z doksorubicyną zapobiegał wzrostowi stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego i peptydu natriuretycznego typu B, zwiększeniu wymiaru rozkurczowego lewej komory, a także wydłużeniu oraz zwiększeniu dyspersji skorygowanego odstępu QT u chorych na chłoniaki inne niż Hodgkina.<sup>64</sup> Lipshultz i wsp.<sup>59</sup> opisali znamienne częstsze zwiększenie stężenia troponiny T wśród dzieci chorych na białaczkę otrzymujących wyłącznie doksorubicynę w porównaniu z dziećmi leczonymi doksorubicyną i deksrazoksanem (50 vs 21%; p < 0,001). Caddeu i wsp.<sup>65</sup> ocenili możliwą rolę telmisartanu w zapobieganiu uszkodzeniu mięśnia sercowego wywoływanemu przez epirubicynę. Było to niewielkie randomizowane badanie przeprowadzone z udziałem 49 chorych na nowotwory łagodne, nieobciążonych zaburzeniami ze strony układu krążenia. U 25 z nich, którym na tydzień przed CMT zaczęto podawać telmisartan, nie stwierdzono znamiennego pogorszenia parametrów odkształcenia mięśnia sercowego (maksymalna prędkość odkształceń mięśnia sercowego) ocenianych za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej ani znamiennego wzrostu stężenia wolnych rodników tlenowych lub interleukiny 6. Zjawiska te obserwowano natomiast u pozostałych 24 chorych otrzy-

mujących wyłącznie epirubicynę. Wyniki te sugerują, że telmisartan mógł chronić chorych przed indukowanym przez epirubicynę wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych i przeciwdziałać wystąpieniu reakcji zapalnej, zapobiegając w ten sposób rozwojowi wczesnego upośledzenia czynności mięśnia sercowego.

Przydatność przesiewowego oznaczania stężenia troponiny I w celu wskazania chorych wymagających profilaktycznego leczenia chroniącego serce oceniano w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, przeprowadzonym w ośrodku, w którym pracują autorzy niniejszego artykułu.<sup>66</sup> Kardioprotekcyjne działanie enalaprylu badano u 473 chorych otrzymujących antracyklinę w dużej dawce. Wczesne zwiększenie stężenia troponiny I nastąpiło ogółem u 114 chorych (24%), których przydzielono losowo do grupy otrzymującej enalapryl lub do grupy nieotrzymującej go. Podawanie enalaprylu rozpoczynano po miesiącu od zakończenia CMT, stopniowo zwiększając jego dawkę do maksymalnej tolerowanej, po czym kontynuowano leczenie przez rok. W grupie leczonej enalaprylem wartość LVEF nie zmieniła się w trakcie obserwacji, natomiast w grupie kontrolnej stwierdzono stopniowe zmniejszanie się wartości LVEF oraz powiększenie objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej lewej komory (tab. 3). W trakcie rocznej obserwacji w grupie leczonej enalaprylem działania niepożądane ze strony serca występowały znamienne rzadziej niż w grupie kontrolnej (2 vs 52%, p < 0,001).

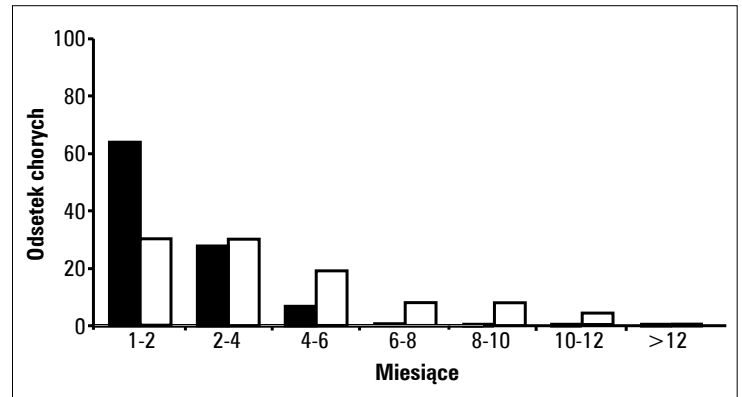
## LECZENIE DYSFUNKCJI LEWEJ KOMORY

Leczenie kardiotoxycznosci wywołanej przez antracykliny

Nie przyjęto ustalonej metody leczenia chorych z kardiomiopatią wywołaną działaniem antracyklin. Teoretycznie należy postępować z nimi tak jak z chorymi na inne formy kardiomiopatii, czyli zgodnie z obecnymi międzynarodowymi wytycznymi opublikowanymi przez towarzystwa kardiologiczne. W wytycznych towarzystw europejskich i amerykańskich nie zawarto jednak zaleceń odnoszących się swoiście do chorych na nowotwory, u których w następstwie leczenia przeciwnowotworowego rozwija się niewydolność serca.<sup>28,29</sup> Nigdy nie określono dokładnie odpowiedzi na współczesne leczenie niewydolności serca powstałej w przebiegu kardiomiopatii wywołanej przez antracykliny, ponieważ takich chorych wykluczano z dużych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność metod leczenia niewydolności serca. Dlatego dane, na których można byłoby oprzeć zalecenia, są niedostateczne i nie wiadomo, czy zastosowanie inhibitorów ACE oraz  $\beta$ -adrenolityków byłby równie skuteczne oraz przyniosło równie dobre wyniki odległe w tej grupie chorych. Ponieważ brakuje jednoznacznych i dobrze zdefiniowanych zaleceń dotyczących monitorowania kardiologicznego, zwłaszcza po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego, wielu autorów proponowało jedynie programy przesiewowej oceny w celu wykrywania jawnej niewydolności serca. Obecnie większość chorych z kardiomiopatią wywołaną przez antracykliny otrzymuje leczenie jedynie wówczas, gdy wystąpią kliniczne objawy niewydolności serca.<sup>67</sup> Długi czas utajenia objawów jest jednym z aspektów tej niewydolności sprawiających największą trudność.<sup>68</sup>

Przedmiotem dyskusji jest obecnie słuszność znanego od dawna ale powtarzanego obecnie poglądu, zgodnie z którym kardiomiopatia wywołana przez antracykliny jest chorobą nieodwracalną, źle rokującą i oporną na leczenie, a śmiertelność dotkniętych nią osób w ciągu 2 lat od ustalenia rozpoznania sięga 50%.<sup>24</sup> Pogląd ten oparto na wynikach badań przeprowadzonych przed laty, gdy w leczeniu chorych z niewydolnością serca stosowano jedynie digoksynę i leki moczopędne, a oceniane grupy badanych były niewielkie.<sup>24-26,54</sup> Przed kilkoma laty Tallaj i wsp.<sup>69</sup> opisali możliwość uzyskania dobrego wyniku leczenia chorych z kardiomiopatią wywołaną przez antracykliny dzięki zastosowaniu inhibitorów ACE oraz zwiększenie skuteczności postępowania i przywrócenie czynności lewej komory po dodaniu  $\beta$ -adrenolityków. Ostatnio opublikowano wyniki prospektywnego badania przeprowadzonego z udziałem największej dotychczas grupy chorych z kardiomiopatią

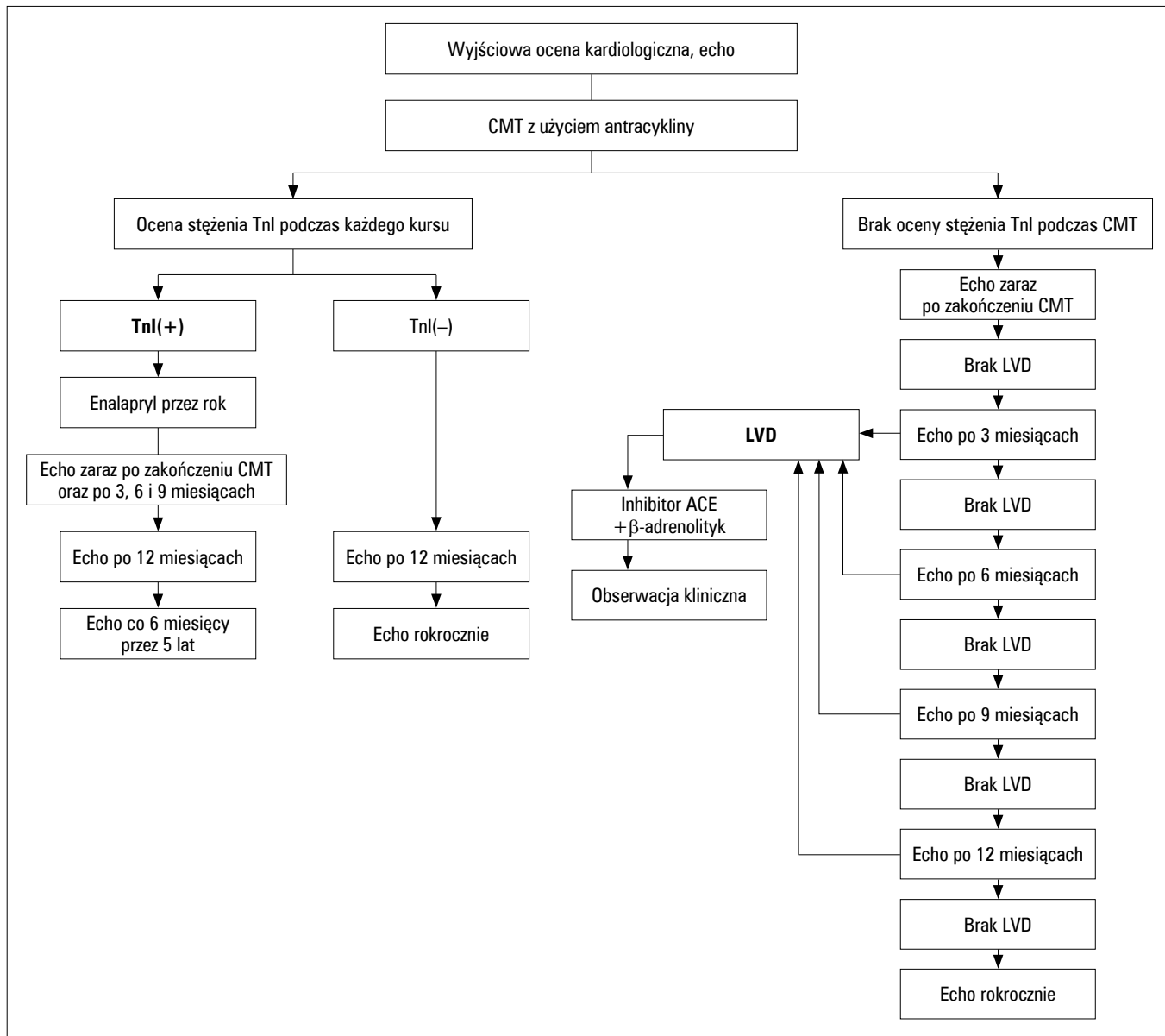
RYCINA 4



Odsetek chorych z całkowitą normalizacją (czarne słupki) lub częściową poprawą (białe słupki) frakcji wyrzutowej lewej komory w zależności od czasu, jaki upłynął od podania antracykliny do rozpoczęcia leczenia niewydolności serca. Zmodyfikowano z Cardinale i wsp.<sup>27</sup>

wywołaną przez antracykliny. Zdaniem autorów tego opracowania w przywróceniu czynności lewej komory serca zasadniczą rolę odgrywają czas od zakończenia CMT do podjęcia leczenia chorych z niewydolnością serca inhibitorami ACE oraz dodanie  $\beta$ -adrenolityku w razie tolerancji takiego postępowania.<sup>27</sup> Prawdopodobieństwo całkowitego unormowania wartości LVEF jest większe u chorych, u których leczenie rozpoczęto w ciągu 2 miesięcy po zakończeniu CMT. Po przekroczeniu tej granicy odsetek chorych z normalizacją LVEF stopniowo zmniejszał się, a po 6 miesiącach nie nastąpiła ona u żadnego z badanych. Po roku całkowicie utracono możliwość uzyskania przynajmniej częściowej poprawy (ryc. 4). Warto dodać, że korzyści kliniczne były wyraźniej widoczne u uczestników tego badania, u których nie obserwowano objawów niewydolności serca. W rzeczywistości u większości chorych z całkowitym ustąpieniem dysfunkcji lewej komory leczenie rozpoczęto w chwili, gdy nie występowały u nich objawy lub zaliczono ich do niskiej klasy czynnościowej w klasyfikacji New York Heart Association. Monitorowanie kardiotoxycznosci oparte wyłącznie na ocenie objawów klinicznych może zatem powodować utratę możliwości wczesnego wykrywania i leczenia uszkodzenia serca w jego wciąż odwracalnym stadium. W większości wcześniejszych badań słaba odpowiedź na leczenie mogła być skutkiem niedostatecznego wykorzystywania nowoczesnych leków, takich jak inhibitory ACE i  $\beta$ -adrenolityki, a także późnego rozpoczynania leczenia (po 12 miesiącach), gdy uszkodzenie serca było już nieodwracalne. Wyniki podkreślają zasadnicze znaczenie wczesnego wykrywania kardiotoxycznosci i pozwalają sądzić, że u wszystkich chorych z kardiomiopatią wywołaną przez

RYCINA 5



Algorytm leczenia kardiotoksyczności u chorych otrzymujących antracykliny. ACE – enzym konwertujący angiotensynę, CMT – chemioterapia, echo – echokardiografia, LVD – dysfunkcja lewej komory, TnI – troponina I, TnI(-) – prawidłowe stężenie troponiny I; TnI(+)- zwiększone stężenie troponiny I. Zmodyfikowano z Curigliano i wsp.<sup>70</sup>

antracykliny należy zawsze rozważyć agresywne podejście oparte na stosowaniu zarówno inhibitorów ACE, jak i β-adrenolityków oraz podejmować próby takiego leczenia. W praktyce klinicznej to zalecenie często nie jest realizowane u chorych bez objawów, a także chorych na nowotwór uznanych za wyleczonych. Wynika to prawdopodobnie z braku jednoznacznie sformułowanych powszechnie akceptowanych i uzgodnionych

wskazań do stosowania tych leków w międzynarodowych wytycznych kardiologicznych i onkologicznych, a nie z przyczyn ekonomicznych, biorąc pod uwagę to, że w większości krajów europejskich koszty seryjnego monitorowania takich chorych mogłyby być pokrywane przez systemy publicznej opieki zdrowotnej. Większość chorych na nowotwory, u których rozwija się dysfunkcja serca, nie jest leczona optymalnie, a leczenie rozpo-

czyna się dopiero po wystąpieniu objawów. Przyczyną są zapewne obawy przed stosowaniem inhibitorów ACE i  $\beta$ -adrenolityków, nawet mimo ich dużej skuteczności u takich chorych, ponieważ są oni uznawani za podatnych na powikłania i niechętnie poddaje się ich agresywnej terapii.

Obecnie można zapobiegać kardiotoxyczności w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Coraz skuteczniejszą metodą jest wskazywanie chorych obciążonych ryzykiem takiej toksyczności na podstawie oznaczenia stężeń troponiny I i rozpoczęcie ich leczenia inhibitorami ACE. Jeśli nie można zastosować takiego postępowania, na całkowitą normalizację wartości LVEF i ograniczenie częstości występowania zdarzeń sercowych pozwala rozpoznanie niewydolności serca wcześniej po zakończeniu CMT i rozpoczęcie leczenia inhibitorami ACE, najlepiej z  $\beta$ -adrenolitykami (ryc. 5).<sup>70</sup>

Leczenie kardiomiopatii wywoływanej przez trastuzumab

Leczenie chorych z kardiomiopatią wywołowaną przez trastuzumab budzi więcej kontrowersji. Rokowanie w tej grupie chorych wydaje się lepsze niż u chorych z kardiomiopatią powodowaną przez antracykliny, a czynność serca zazwyczaj poprawia się po zaprzestaniu stosowania trastuzumabu i rozpoczęciu leczenia z powodu niewydolności serca.<sup>71</sup> Ze względu na utratę i ograniczone zdolności regeneracji komórek serca kardiotoxyczność powodowana przez antracykliny często jest nieodwracalna. Natomiast u większości chorych z kardiomiopatią wywołaną przez trastuzumab (60-80%) po zastosowaniu farmakoterapii z powodu niewydolności serca następuje znamienna poprawa czynności lewej komory. U wielu z nich ponowne podanie trastuzumabu po zakończeniu terapii inhibitorami ACE i  $\beta$ -adrenolitykami nie powoduje nawrotu zaburzeń krążenia, co pozwala na kontynuowanie tak ważnego leczenia przeciwnowotworowego.<sup>72</sup> Odwracalność kardiomiopatii wywoływanej przez trastuzumab jest jednak przedmiotem dyskusji.<sup>73</sup> Według danych pochodzących z obserwacji prowadzonych w trakcie największych badań u wielu chorych leczonych antracyklinami, a następnie trastuzumabem, dysfunkcja lewej komory nie ustępuje, ponieważ 66% z nich nadal przyjmuje leki kardiologiczne, a u wielu wartość LVEF jest mniejsza od wyjściowej mimo optymalnego leczenia niewydolności serca.<sup>74</sup>

Pojawiają się wprawdzie zachęcające dowody świadczące o korzystnych późnych wynikach leczenia chorych z kardiomiopatią wywołaną przez trastuzumab,<sup>75</sup> wskazujących, że stosunek ryzyka do korzyści przemawia za słusnością stosowania tego leku, ale pozostają pewne niejasności dotyczące wczesnego rozpoznawania i leczenia chorych z taką kardiomiopatią. Co jakiś czas ukazują się nowe uaktualnione wytyczne monitorowa-

nia chorych leczonych adiuwantowo trastuzumabem, skupiają się jednak na kontynuacji, przerywaniu i ponownym rozpoczynaniu takiego leczenia.<sup>1,74,76-79</sup> Nie sformułowano żadnych zaleceń opartych na dowodach pochodzących z badań naukowych, mówiących o postępowaniu z chorymi, u których rozwinęła się dysfunkcja lewej komory, zwłaszcza po zakończeniu leczenia trastuzumabem. Uczestniczących we wcześniejszych badaniach chorych z taką kardiomiopatią leczono bardzo różnorodnie, nie przeprowadzono natomiast prospektywnych randomizowanych badań poświęconych temu zagadnieniu.<sup>74</sup> W wytycznych publikowanych przez międzynarodowe towarzystwa kardiologiczne również nie opisano dotychczas swoistych zasad leczenia tej postaci kardiomiopatii. Dane przemawiające za stosowaniem inhibitorów ACE i  $\beta$ -adrenolityków u takich chorych są na razie ograniczone do serii przypadków, ale nie potwierdzono słuszności takiego postępowania w badaniach klinicznych. Zgodnie z zaleceniami American College of Cardiology, American Heart Association i European Society of Cardiology w praktyce klinicznej decyzje o zastosowaniu tych leków u chorych bez objawów, ale ze zmniejszoną wartością LVEF, należy podejmować indywidualnie, opierając się przede wszystkim na osobistym doświadczeniu kardiologów i onkologów. Zaproponowano kilka algorytmów postępowania, ale ich skuteczność wymaga potwierdzenia w dużych prospektywnych badaniach z długim czasem obserwacji.<sup>1,74,76-79</sup> Rzeczywista skuteczność inhibitorów ACE i  $\beta$ -adrenolityków w uzyskiwaniu poprawy LVEF i leczeniu chorych z kardiomiopatią wywołaną przez trastuzumab pozostaje niepewna.

#### PODSUMOWANIE

Bezpieczeństwo układu krążenia stało się nowym problemem w leczeniu chorych na nowotwory. Schematy farmakoterapii przeciwnowotworowej są coraz bardziej złożone, a rozmaite skojarzenia leków wywołują różne, czasem synergistyczne działania kardiotoxyczne. Choroby układu krążenia powstałe w następstwie leczenia przeciwnowotworowego są coraz częstsze, a leczenie dotkniętych nimi osób wymaga wielospecjalistycznej współpracy kardiologów i onkologów oraz pogłębienia współpracy z prowadzącymi badania w tych dziedzinach, zarówno doświadczałne, jak i kliniczne.

©2013 Elsevier Inc. This article from Seminars in Oncology 2013;40:186-198 Strategies to Prevent and Treat Cardiovascular Risk in Cancer Patients by Daniela Cardinale, Giulia Bacchiani, Marta Beggiato, Alessandro Colombo, Carlo M. Cipolla is translated and reprinted with permission of Elsevier.

## PIŚMIENNICTWO

1. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. Epub 2012 July 12.10.1093/eurheart/ehs181. Available from: www.eurheart.oxfordjournal.org.
2. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–47.
3. American Cancer Society Cancer Facts & Figures. Cancer, 2010. Available from: www.cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancerfacts-and-figures-2010.
4. Cardinale D. A new frontier: cardioncology. *Cardiology* 1996;41:887–91.
5. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14–25.
6. Zambelli A, Porta MD, Rosti V. From cancer patients to cancer survivors: the issue of cardioncology—a biological perspective. *Eur J Cancer* 2010;46:697–702.
7. Minotti G, Salvatorelli E, Menna P. Pharmacological foundations of cardio-oncology. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:2–8.
8. Lenihan DJ, Cardinale D, Cipolla CM. The compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the International CardiOncology Society. *Progr Cardiovasc Dis* 2010;334:2–8.
9. Hong RA, Limura T, Sumida KN, Eager RM. Cardio-oncology/onco-cardiology. *Clin Cardiol* 2010;33:733–7.
10. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485–98.
11. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol* 2008;21:978–89.
12. Meinardi MT, Gietema JA, van Veldhuisen DJ, van der Graaf WT, de Vries EG, Sleijfer DT. Long-term chemotherapy-related cardiovascular morbidity. *Cancer Treat Rev* 2000;26:429–47.
13. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:467–75.
14. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *Clin Oncol* 2005;23:8597–605.
15. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1435–41.
16. Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV, O'Keefe J, Lavie TJ. Psychological risk factors and cardiovascular disease: is it all in your head? *Postgrad Med* 2011;123:165–76.
17. Cardinale D, Salvatici M, Sandri MT. Role of biomarkers in cardioncology. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1937–48.
18. Lloyd-Jones DM, Dyer AR, Wang R, Daviglius ML, Greenland P. Risk factor burden in middle age and lifetime risk for cardiovascular and non-cardiovascular death (Chicago Heart Association Detection Project in Industry). *Am J Cardiol* 2007;99:535–40.
19. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009;10:391–9.
20. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:88–93.
21. Yeboah J, Folsom A, Burke G, Johnson C, Polak JF, Post W. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:502–9.
22. Reriani MK, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. *Biomark Med* 2010;4:351–60.
23. Bonow RO, Bennett S, Casey Jr DE, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2005;112:1853–87.
24. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–84.
25. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–7.
26. Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985;56:1361–5.
27. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20.
28. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–90.
29. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1–10.
30. Plana JC. Chemotherapy and the heart. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:409–15.
31. Geisberg CA, Sawyer DB. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:404–10.
32. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–69.
33. Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation* 2011;124:2350–4.
34. O'Brien PJ. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology* 2008;245:206–18.
35. Panteghini M. The new definition of myocardial infarction and the impact of troponin determination on clinical practice. *Int J Cardiol* 2006;106:298–306.
36. Seino Y, Tomita Y, Nagai Y, et al. Cardioprotective effects of ACE-inhibitor (Cilazapril) on adriamycin cardiotoxicity in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1993;88:1-633.
37. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol* 1999;17:2237–43.
38. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997;96:2641–8.
39. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11:950–61.
40. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:517–22.
41. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treatment with high dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002;13:710–5.
42. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Martinoni A. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003;49:248–52.
43. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749–54.
44. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003;82:218–22.
45. Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, Di Serio F, Liso V, Pastore D. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *J Lab Clin Med* 2005;145:212–20.
46. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyok S, Aksoy S. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005;16:798–804.
47. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910–6.
48. Morris PG, Chen C, Steingart RM, Fleisher M, Lin N, Moy B. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib. *Clin Cancer Res* 2011;17:3490–9.
49. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204–12.
50. Reichlin T, Hochholzer W, Bassett S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–67.

51. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603.
52. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316–22.
53. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracyclines-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005;131:561–78.
54. Cardinale D, Colombo A, Cipolla CM. Prevention and treatment of cardiomyopathy and heart failure in patients receiving cancer chemotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:486–95.
55. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, Fabbi P, Manca V, Nasti S. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radicals release and apoptosis in cardiomyocytes *in vitro*. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:837–46.
56. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258–62.
57. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol Epub* 2012 June 22.
58. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD003917.
59. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145–53.
60. Huh WW, Jaffe N, Durand JB, Munsell MF, Herzog CE. Comparison of doxorubicin cardiotoxicity in pediatric sarcoma patients when given with dexrazoxane *versus* continuous infusion. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27:546–57.
61. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:493–500.
62. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol* 2008;26:1106–11.
63. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1039–58.
64. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2492–8.
65. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J* 2010;160:487e1–7. Available from: [www.ahjonline.com](http://www.ahjonline.com).
66. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–81.
67. Yoong GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1644–50.
68. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004;22:820–8.
69. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, Pinderski L, Benza RL, Pamboukian S. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2196–201.
70. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:vii155–66. Available from: [www.annonc.oxfordjournals.org](http://www.annonc.oxfordjournals.org).
71. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Safety* 2008;31:459–67.
72. Ewer MS, Voelletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valerio V. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity. New insight based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820–6.
73. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25:3525–33.
74. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Rea D, Piscopo G, Scala S. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail* 2012;14:130–7.
75. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE JR, Ewer MS. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. Epub 2012 September 17. 10.1200/JCO.2011.40.0010. Available from: [www.jco.org](http://www.jco.org).
76. Mackey JR, Clemons M, Coté MA, Delgado D, Dent S, Paterson A. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008;15:24–35.
77. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc* 2008;83:197–203.
78. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684–92.
79. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sañz JA. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14:1–11.

## KOMENTARZ



*Dr n. med. Beata Jagielska  
Klinika Onkologii i Chorób  
Wewnętrznych,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa*

Punkt widzenia onkologa

Aplikacja nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych znacząco wpłynęła na zwiększenie odsetka całkowitych wyleczeń i wydłużenie czasu przeżycia u chorych na nowotwory złośliwe. Niemniej jednak nadal istotnym problemem w onkologii jest występowanie działań niepożądanych, w tym powikłań dotyczących układu krążenia. Wydłużenie czasu przeżycia chorych przyczyniło się jednocześnie do wydłużenia czasu obserwacji, co niestety istotnie przełożyło się na wzrost odsetka chorych manifestujących objawy uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego.

Bonita i Pradhan omawiają w sposób syntetyczny i uporządkowany mechanizmy działań niepożądanych związanych z układem krążenia. Sporo uwagi poświęcają kardiotoxyczności związanej z terapią celowaną. Upowszechnienie nowatorskich strategii leczenia, w tym terapii o ukierunkowanym działaniu, stało się nowym wyzwaniem dla onkologów i kardiologów. Okazało się ono również obarczone powikłaniami kardiologicznymi, na obecnym etapie wiedzy niestety prawdopodobnie nieoszacowanymi ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji. Ostatnio opublikowane przez National Cancer Institute wyniki kohortowego badania retrospektywnego dotyczącego leczenia uzupełniającego trastuzumabem chorych na raka piersi potwierdzają tę przesłankę i wskazują, że w przypadku późnych powikłań, szczególnie w zakresie kardiotoxyczności, jednym z ważniejszych kryteriów oceny jest przede wszystkim czas.

Bonita i Pradhan szeroko omawiają nadciśnienie tętnicze jako jedno z częstszych powikłań leczenia celowanego. Jest to o tyle istotne, że w populacji światowej nadciśnienie jest jedną z najczęstszych chorób współistniejących, która w populacji polskiej dotyczy ponad 50% chorych powyżej 59 r.ż. Należy zgodzić się z autorami, że problem nadciśnienia tętniczego, a także innych działań niepożądanych związanych z uszkodzeniem układu krążenia, jest nieoszacowany, ponieważ większość danych pochodzi z randomizowanych badań klinicznych, w których uczestniczy odpowiednio dobranej populacja chorych.

Na podkreślenie zasługują cytowane przez autorów wytyczne National Cancer Institute dotyczące oceny ryzyka

sercowo-naczyniowego u chorych leczonych inhibitorami szlaku przekazywania sygnału VEGF. Moim zdaniem zasadne byłoby zastosowanie ich jako standardu postępowania w polskich ośrodkach, co pozwoliłoby zmniejszyć odsetek powikłań kardiologicznych. W kontekście przytoczonych wytycznych zaleca się zmniejszenie dawki leku w razie wystąpienia ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na rozbieżności dotyczące oceny ciężkości nadciśnienia. W charakterystyce sunitynibu za ciężkie nadciśnienie tętnicze uznaje się wartości ciśnienia skurczowego przekraczające 200 mm Hg lub rozkurczowego powyżej 110 mm Hg. Natomiast w CTC v4.03 nadciśnienie klasyfikuje się jako 3 stopnia, gdy chory przyjmuje co najmniej dwa leki obniżające ciśnienie. Powyższa rozbieżność może niestety skutkować z jednej strony brakiem powtarzalności oceny nadciśnienia, z drugiej zaś może powodować nieuzasadnione zmniejszenie dawki leku, jeżeli lekarz będzie opierał się wyłącznie na klasyfikacji CTC.

Kolejnym problemem poruszonym przez autorów jest wydłużenie odstępu QT. Szkoda, że sygnalizują go wyłącznie w aspekcie leczenia wandetanibem. Zarówno dane z piśmiennictwa, jak i z rutynowej praktyki klinicznej od lat wskazują, że wydłużenie odstępu QT jest następstwem przede wszystkim terapii antracyklinami. Autorzy słusznie zauważają, że wykonanie podstawowego badania diagnostycznego, jakim jest standardowy elektrokardiogram, umożliwi ustalenie rozpoznania przy łóżku chorego oraz wdrożenie leczenia, co w konsekwencji chroni chorego przed wystąpieniem groźnych dla życia zaburzeń rytmu.

Odmiernym zagadnieniem jest diagnostyka i leczenie polekowych uszkodzeń układu krążenia. Nie można zgodzić się z dr Cardinale, że wykorzystanie markerów sercowych umożliwi ograniczenie metod obrazowania. Wydaje się, że zarówno standardowa echokardiografia, jak i oznaczanie markerów biologicznych powinny być metodami wzajemnie uzupełniającymi się. Należy podkreślić, że w rutynowej praktyce klinicznej powinny być wykorzystane takie badania dodatkowe, które są nie tylko powtarzalne i z punktu widzenia farmakoekonomiki dostępne, ale przede wszystkim nie generują dodatkowych działań niepożądanych. Dlatego rutynowe stosowanie wielobramkowej angiografii radioizotopowej lub rezonansu magnetycznego wydaje się dyskusyjne i powinno być zarezerwowane wyłącznie dla chorych z niepewnym rozpoznaniem.

Niestety, autorzy omawianych prac nadal oceniają kardiotoxyczność w aspekcie pojedynczych leków. Cytowane przez nich wytyczne odnoszą się najczęściej do antracyklin lub trastuzumabu. Nie można zapominać, że współcześnie stosunkowo rzadko chory na nowotwór jest leczony pojedynczym chemioterapeutykiem. Stosowana terapia jest przede

wszystkim postępowaniem wielodyscyplinarnym. Nie można zapominać, że występujące działania niepożądane są wynikiem nakładającej się toksyczności różnych leków lub metod leczenia. Strategie postępowania w aspekcie profilaktyki i leczenia uszkodzeń układu sercowo-naczyniowego powinny uwzględniać występowanie powikłań wynikających z zastosowania wszystkich metod leczenia przeciwnowotworowego.

Mimo upływu wielu lat i zdobytych doświadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia powikłań kardiologicznych nadal stanowią one wyzwanie dla onkologów i kardiologów. Możliwe jednak, że jesteśmy świadkami narodzin nowej specjalności, jaką będzie kardiopunkologia. Obecnie jednak kardiopunkologia lub też jak niektórzy definiują kardiopunkologia to trudna lekcja, jaką przypadło nam odrobić.

## KOMENTARZ



*Dr hab. n. med. Przemysław Leszek  
Klinika Niewydolności Serca  
i Transplantologii,  
Instytut Kardiologii oraz  
Klinika Onkologii i Chorób  
Wewnętrznych,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa*

Punkt widzenia kardiologa

Jako kardiopunkolog przeczytałem obie prace z wielkim zainteresowaniem. Sądzę, że ich lektura wyda się interesująca zarówno kardiologom, jak i onkologom, bowiem dotyczą one bardzo aktualnych problemów, z którymi stykamy się lecąc chorych na nowotwory i z problemami kardiologicznymi.

Praca Bonity i Pradhana to doskonale wprowadzenie do toksyczności leków onkologicznych. Z reguły my, kardiologowie, w swoim postrzeganiu ogniskujemy się na antracyklinach. Zalecenia PTK/ESC wspominają również o 5-fluorouracylu. Obecnie publikowane doniesienia kardiologiczne wspominają również o nowszych lekach przeciwnowotworowych. Autorzy omawianego artykułu istotnie porządkują i prowadzą bardzo cenny przegląd kardiologicznych działań niepożądanych wywieranych przez stosowane leki onkologiczne, łącznie z ich nowymi przedstawicielami (takimi jak inhibitory kinaz tyrozynowych, również drobnocząsteczkowe, lub inhibitory proteasomu, inhibitory polimeryzacji mikrotubul). To niezwykle cenny i syntetyczny przegląd, tak przydatny dla wszystkich kardiologów leczących chorych na nowotwory.

Kolejny temat poruszany w obu artykułach to sposób monitorowania uszkodzenia serca. W tym aspekcie czołowe miejsce zajmuje precyzyjna echokardiografia i ocena markerów uszkodzenia mięśnia serca. Echokardiografia to pewna i ogólnie dostępna metoda monitorowania uszkodzenia serca. Duża dostępność tej metody sprawia, że wydaje się ona niezastąpiona i konieczna w ocenie i prowadzeniu

chorych otrzymujących leki przeciwnowotworowe. Trzeba jednak pamiętać o konieczności objęcia taką oceną wszystkich leczonych z powodu nowotworu, a nie tylko chorych z objawami. Występowanie objawów klinicznych wiąże się już z reguły ze strukturalnym uszkodzeniem serca i, niestety, nie zawsze prowadzi do poprawy funkcji serca, mimo włączenia i prowadzenia leczenia zgodnego z zasadami sztuki. Jak wspominają Cardinale i wsp., w ocenie chorych leczonych z powodu nowotworu badanie echokardiograficzne powinno nie tylko oceniać powszechnie stosowane parametry funkcji skurczowej, ale również uwzględniać parametry rozkurczu, echokardiografię tkankową i obrazowanie prędkości odkształceń mięśnia. Wiadomo, że wspomniane wyżej czułe techniki badawcze pozwalają na wykrycie zmian wczesnych, subklinicznych, co umożliwi modyfikację leczenia przeciwnowotworowego i włączenie skutecznej farmakoterapii kardiologicznej.

W mojej opinii trudno jednoznacznie ocenić przydatność innych metod obrazowych. Zdaniem autorów dokładniejsze od echokardiografii pomiary umożliwiłoby użycie wielobramkowej angiografii radioizotopowej lub rezonansu magnetycznego, będącego metodą referencyjną, jednak ich zastosowanie ogranicza znaczny koszt badań i ich niewielka dostępność, zwłaszcza jeśli konieczne jest ich częste powtarzanie.

Być może w tej sytuacji przydatne będzie zastosowanie markerów biologicznych (troponiny I oraz T, NT-proBNP/BNP), których znaczenie nie budzi wątpliwości w kardiologii. Również w onkologii ich oznaczanie pozwala na pełniejszą ocenę pacjenta, stanu wydolności oraz stopnia uszkodzenia mięśnia serca. Wskazują na to liczne badania przedstawione przez autorów obu prac. Podobnie jak w kardiologii, tak i w uszkodzeniu mięśnia sercowego przez leki przeciwnowotworowe wykorzystywany postęp technologiczny związany jest z zastosowaniem troponin o dużej czułości. Według prac przytaczanych przez Cardinale i wsp. ocena chorych na podstawie oznaczeń troponiny o dużej czułości i echokardiograficzne parametry odkształcenia serca pozwala przewidzieć



uszkodzenie serca po leczeniu antracyklinami. Wydaje się to bardzo istotne, bowiem być może pozwoli na wyodrębnienie grupy chorych szczególnie podatnych na uszkodzenie serca pod wpływem typowego leczenia przeciwnowotworowego i ułatwi szybkie podjęcie interwencji kardiologicznej.

W kontekście toksyczności leków przeciwnowotworowych istotne wydaje się włączenie profilaktycznej farmakoterapii kardiologicznej. Cardinale i wsp. wskazują na korzystne działanie  $\beta$ -adrenolityków (karwedylolu, nebiwololu), antagonistów receptora angiotensynowego (walsartanu, telmisartanu) lub inhibitorów konwertazy (enalaprylu). Jako kardiolog nie umiem jednak odpowiedzieć, czy stosownie wymienionych leków jest korzystne dzięki wywieranemu przez nie działaniu, czy jest to typowy skutek charakterystyczny dla wszystkich leków danej grupy, tzw. efekt klasy.

Odrębnym zagadnieniem jest leczenie już istniejącej niewydolności serca, w trakcie którego poza lekami wspomnia-

nymi wyżej stosuje się działające objawowo leki moczopędne. Co więcej, bazując na standardach leczenia niewydolności serca z 2012 r. wiemy, że w przypadku utrzymywania się objawów klinicznych i uszkodzenia funkcji skurczowej serca do leczenia niewydolności serca wprowadza się kolejne preparaty, takie jak antagoniści mineralokortykoidów (spironolakton, eplerenon) i iwabradynę zwalniającą czynność serca przez wybiórcze działanie na węzeł zatokowy. W omawianych pracach zagadnienia sekwencji leczenia farmakologicznego pozostają niewyjaśnione, co można wytłumaczyć najprawdopodobniej brakiem odpowiednich badań klinicznych.

Wydaje się zatem, że kardioonkologia i rodzaj leczenia kardiologicznego chorego na nowotwór to pytanie stale otwarte, bez jasno określonych i zunifikowanych standardów postępowania. Najkorzystniejsze powinno być dla chorego leczenie prowadzone przez doświadczonego kardiologa we ścisłej współpracy z onkologiem.

## Sprawdź swoją wiedzę

ONKOLOGIA  
po Dyplomie

TOM 10/NR 2 KWIECIEŃ 2013

- |    |                             |                             |                             |                             |                             |     |                             |                             |                             |                             |                             |
|----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 9.  | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 2. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 10. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 3. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 11. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 4. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 12. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 5. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 13. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 6. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 14. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 7. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 15. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |
| 8. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> | 16. | A. <input type="checkbox"/> | B. <input type="checkbox"/> | C. <input type="checkbox"/> | D. <input type="checkbox"/> | E. <input type="checkbox"/> |

## Proszę wpisać dane albo przybić pieczętą z adresem

Imię i nazwisko .....

Adres .....

Telefon ..... e-mail .....

Specjalizacja ..... Nr prawa wykonywania zawodu .....

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych przez Medical Tribune Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie przy ul. 29 Listopada 10, jako administratora danych osobowych, dla celów marketingowych, w tym dla marketingu produktów i usług innych podmiotów. Przysługuje mi prawo dostępu do treści moich danych oraz ich poprawiania oraz usunięcia, a podanie danych osobowych jest dobrowolne. Podane dane nie będą udostępniane innym podmiotom.

Wyrażam zgodę na otrzymywanie od Medical Tribune Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie przy ul. 29 Listopada 10, informacji handlowych w rozumieniu ustawy z dnia 18 lipca 2002 r. o świadczeniu usług drogą elektroniczną, z wykorzystaniem środków komunikacji elektronicznej, w szczególności na przesyłanie informacji handlowych na podany adres poczty elektronicznej lub numer telefonu komórkowego.

Podpis .....

Odpowiedzi prosimy nadsyłać do 11 czerwca 2013 r. (decyduje data stempla pocztowego)