NYCOMED MATRIFEN

NYCOMED MATRIFEN
INF. O LEKU

współczesna **onkologia**

contemporary oncology

Czasopismo indeksowane w: Science Citation Index Expanded (Sci-Search), Journal Citation Reports, Index Copernicus, EMBASE, Elsevier Databases, Scopus, Sci-Finder, KBN/MNiSW, Directory of Open Access Journals (DOAJ) oraz OpenMed Database

Termedia Wydawnictwo Medyczne
TERMEDIA *Publishing House*

CEPHALON MYOCET

współczesna onkologia

contemporary oncology

Rada Naukowa/*Editorial Board*

prof. Andrea Ardizzoni (Włochy)
prof. Thierry Le Chevalier (Francja)
prof. Tanja Čufer (Słowenia)
prof. Angus Dalgleish (Wielka Brytania)
doc. Andrzej Deptała (Warszawa)
prof. Michał Drews (Poznań)
prof. Soldano Ferrone (USA)
prof. Fred R. Hirsch (USA)
prof. Jerzy Hołowiecki (Katowice)
prof. Paul Van Houtte (Belgia)
prof. Wojciech Golusiński (Poznań)
prof. Jacek Jassem (Gdańsk)
prof. Wiesław W. Jędrzejczak (Warszawa)
prof. Leszek Kaczmarek (Warszawa)
prof. Maciej Krzakowski (Warszawa)
prof. Włodzimierz Krzyżosiak (Poznań)
prof. Zbigniew Kwias (Poznań)
prof. Andrzej Lange (Wrocław)
prof. Janusz Limon (Gdańsk)
prof. Jan Lubiński (Szczecin)
prof. Jacek Łuczak (Poznań)
prof. Bogusław Maciejewski (Gliwice)
prof. UM Julian Malicki (Poznań)
prof. Jan P. van Meerbeeck (Holandia)
prof. Paweł Murawa (Poznań)
prof. Jacek Nikliński (Białystok)
prof. Janusz Pawlęga (Kraków)
prof. Marek Pawlicki (Kraków)
prof. Stanisław Radowicki (Warszawa)
prof. Czesław Radzikowski (Wrocław)
prof. Giovanni Rosti (Włochy)
prof. Branimir I. Sikic (USA)
dr hab. Janusz Skowronek (Poznań)
prof. Marek Spaczyński (Poznań)
prof. Stanisław Szala (Gliwice)
prof. Cezary Szczylik (Warszawa)
prof. Andrzej Szkaradkiewicz (Poznań)
prof. Maurizio Tonato (Włochy)
prof. Maciej Ugorski (Wrocław)
dr hab. Piotr J. Wysocki (Poznań)
dr Jerzy Załuski (Poznań)
prof. Jan Zieliński (Warszawa)

Redaktor naczelny
Editor-in-Chief
Andrzej Mackiewicz
e-mail: andrzej.mackiewicz@wco.pl

Zastępcy redaktora naczelnego
Editors
Leszek Kaczmarek,
Włodzimierz Krzyżosiak,
Cezary Szczylik

Redaktor wykonawczy
Executive Editor
Piotr J. Wysocki

Pismo wydawane pod patronatem Stowarzyszenia na Rzecz Walki z Rakiem „Geny Życia" (Poznań) oraz Fundacji Onkologii Doświadczalnej i Klinicznej (Warszawa)

Journal published under the auspices of the Association for Fight Against Cancer "Genes for Life" (Poznan) and the Foundation of Experimental and Clinical Oncology (Warsaw)

www.termedia.pl
www.onkologia.termedia.pl

Nakład: 2500 egz.
Circulation of 2,500 copies

Wydawca
Publisher
TERMEDIA sp. z o.o. Wydawnictwo Medyczne
e-mail: termedia@termedia.pl

Biuro w Warszawie
Warsaw office
tel./faks +48 22 827 75 14
e-mail: biuro.warszawa@termedia.pl

prezes Zarządu
President of the Management Board
redaktor naczelny Wydawnictwa
Editor-in-chief of the Publishing House
Janusz Michalak
e-mail: j.michalak@termedia.pl

dyrektor Wydawnictwa
Director of the Publishing House
Andrzej Kordas
e-mail: a.kordas@termedia.pl

Redakcja
Editorial Office
Termedia sp. z o.o.
ul. Wenedów 9/1, 61-614 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81

Dział Marketingu i Reklamy
Marketing and Advertising
tel./faks +48 61 822 77 81 w. 30
e-mail: m.jadwizak@termedia.pl

Dział Dystrybucji i Prenumeraty
Distribution and Subscriptions
tel./faks +48 61 656 22 02
e-mail: w.powierza@termedia.pl

opracowanie graficzne
_studio termedia

druk
Drukarnia Interak

Za treść reklam umieszczonych we *Współczesnej Onkologii* odpowiadają reklamodawcy.
Reklamy leków wydawanych na receptę skierowane są tylko do lekarzy, którzy posiadają niezbędne uprawnienia do ich przepisywania

The advertisers shall be liable for the contents of advertisements placed in Contemporary Oncology. Advertisements of prescription drugs are intended only for physicians licensed to prescribe them

AMGEN VECTIBIX

współczesna **onkologia**

contemporary oncology

Spis treści/*Contents* 1(98)/2009

1 **Doksorubicyny pegylowane a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych**
Pegylated liposomal doxorubicin and risk of cardiovascular events
Sebastian Szmit, Cezary Szczylik

9 **Żywienie immunomodulujące w onkologii**
Immunonutrition in oncology
Jarosław Szefel, Wiesław Janusz Kruszewski, Maciej Ciesielski

16 **Wpływ radioterapii na zaburzenia pracy serca**
The influence of radiotherapy on cardiac disorders
Ewa Ziółkowska, Anita Woźniak-Wiśniewska, Tomasz Wiśniewski, Roman Makarewicz, Władysław Sinkiewicz

22 **Ocena ekspresji białek podścieliska – tenascyny i fibronektyny – w torbielach i nowotworach zębopochodnych części twarzowej czaszki**
Evaluation of stromal proteins expression – tenastin and fibronectin – in the cysts and dental derived neoplasms of the facial part of the cranium
Joanna Grodecka, Józef Kobos, Bogna Zielińska-Kaźmierska, Bogusława Manowska

28 **Wstępna ocena przydatności termoresekcji metodą Habiba w leczeniu guzów narządów miąższowych**
Preliminary evaluation of usefulness of Habib thermoresectionin treatment of parenchymal organ tumours
Michał Tenderenda, Maciej Biernacki, Zbigniew Masłowski, Janusz Godlewski, Jadwiga Snarska

34 **Kliniczne objawy raka jelita grubego – badanie retrospektywne**
Clinical symptoms of colorectal cancer – a retrospective study
Zbigniew Banaszkiewicz, Krzysztof Tojek, Paweł Jarmocik, Jacek Frasz, Arkadiusz Jawień

41 **Zaburzenia nastroju i strategie przystosowania do choroby u kobiet leczonych operacyjnie z powodu nowotworu piersi i narządów rodnych**
Iwona Malicka, Joanna Szczepańska, Karolina Anioł, Joanna Rymaszewska, Marek Woźniewski

47 **Stosowanie medycyny niekonwencjonalnej wśród amazonek**
Alternative treatments used by breast cancer survivors (*Amazon women*)
Marzena A. Humańska, Andrzej Nowicki, Mariola Głowacka, Danuta Ponczek, Mirosława Felsmann

51 **Pierwotny perforowany rak w uchyłku prawdziwym wstępnicy**
Primary perforated cancer of ascending colon in diverticulum
Emilia Korczewska-Niegierysz, Bogusław Kędra, Magdalena Grassmann, Konrad Zaręba, Andrzej Roszkowski

SONOFI AVENTIS

Dwumiesięcznik *Współczesna Onkologia* publikuje prace oryginalne z dziedziny onkologii doświadczalnej i klinicznej (w tym opisy przypadków) oraz prace poglądowe, a także inne formy publikacji (streszczenia ze zjazdów i konferencji, listy do redakcji) związane z onkologią.

Jedyną formą zgłaszania artykułów do Redakcji Współczesnej Onkologii jest internetowy system redakcyjny.

Adres internetowy panelu:
http://panel.termedia.pl/?wo

- Artykuły mogą być napisane w języku polskim oraz angielskim. Artykuły w j. polskim będą wydawane w formie „drukowanej i elektronicznej", natomiast w j. angielskim w formie elektronicznej (z wyjątkiem prac zgłoszonych z ośrodków zagranicznych – forma papierowa oraz elektroniczna). Artykuły powinny być zorganizowane w następujący sposób:
  Pierwsza strona:
  1) tytuł;
  2) imiona i nazwiska autorów;
  3) nazwa instytucji, w której praca została wykonana;
  4) pełny adres głównego autora (również poczta e-mail).
  5) słowa kluczowe/*key words* (minimum po 4 w języku polskim i angielskim)

  Druga i trzecia strona: abstrakty odpowiednio w języku polskim i angielskim
  Następne strony – treść artykułu

Tekst prac oryginalnych powinien mieć następujący układ: **wstęp; materiał i metody; wyniki; dyskusja; podziękowania; piśmiennictwo**.

- Do pracy w j. polskim należy dołączyć **streszczenia** w języku polskim i angielskim, będące dokładnym odzwierciedleniem artykułu. Streszczenia prac oryginalnych powinny posiadać budowę strukturalną (cel pracy, materiał, zastosowane metody, wyniki oraz wnioski), a także zawierać minimum 200, a maksimum 250 słów. W przypadku prac poglądowych i kazuistycznych streszczenia powinny zawierać minimum 100, a maksimum 150 słów.

- Objętość tekstu wraz z rycinami nie powinna przekraczać 3000 słów. Listy do redakcji, nawiązujące lub nie, do zamieszczonego artykułu, nie powinny przekraczać 500 słów. Mogą zawierać 1 rycinę lub tabelę.

- Prace cytowane w tekście powinny być numerowane **według kolejności cytowań**. Numery przypisane odpowiednim pozycjom podajemy w nawiasach kwadratowych. Pozycje piśmiennictwa powinny zawierać nazwiska i inicjały autorów; w przypadku gdy liczba autorów przekracza 8, przedstawiamy 3 pierwsze nazwiska oraz „i wsp." („et al."); tytuł pracy, skrót nazwy pisma (wg Index Medicus), rok wydania, wolumen (tom) oraz strony (pierwszą i ostatnią). Rozdziały w książkach lub monografie powinny być cytowane w następujący sposób: nazwisko i inicjały autorów, tytuł rozdziału, tytuł książki, nazwisko i inicjał redaktora książki, wolumen, nazwa wydawcy, miejsce wydania, rok, strony.

Styl cytowania referencji dla użytkowników programów Endnote lub Citation Manager to styl „Annals of Oncology"

W dokumentach Word, zawierajacych automatycznie generowane referencje (np. za pomocą programów (Endnote, Citation Manager) prosimy o usunięcie adresów WWW, gdyż może to spowodować problemy z konwersją bibliografii do pliku PDF.

Przykłady:
- artykuł: McKay JA, Lloret C, Murray GI, Johnston PG, Bicknell R, Ahmed FY, Cassidy J, McLeod HL. *Application of the enrichment approach to identify putative markers of response to 5-fluorouracil therapy in advanced colorectal carcinomas*. Int J Oncol 2000; 17: 153-8.
- książka: Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Wiedza i Życie, Warszawa 1993.
- rozdziały w książkach: Schranz D, Morkowski S, Abelev G. *Affinity isotachoforesis on porous membranes*. W: Affinity electrophoresis: principles and application. Bręborowicz J, Mackiewicz A (red.). CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London 1992; 61-70.

Ryciny muszą być zgłoszone w postaci pojedynczych plików (1 rycina – 1 plik) i zapisane w jednym z wymienionych formatów: .cdr, .tif, .jpg, .ai, .bmp lub .eps. Fotografie powinny mieć rozdzielczość 300 dpi oraz rozszerzenia .tif lub .jpg. Jeżeli rycina (fotografia) była już publikowana, to należy podać jej źródło, a także uzyskać pisemną zgodę od właściciela praw autorskich na jej ponowną publikację.

Podpisy pod ryciny powinny być w języku polskim i angielskim – zapisane w sekcji **Podpisy do rycin** – na końcu manuskryptu (po bibliografii)

Tabele powinny być dostarczone w oddzielnych plikach; w wersji polskiej powinny zawierać tytuł w języku polskim i angielskim.

W artykule należy wskazać miejsca umieszczenia rycin i tabel; opisy do rycin i tabel powinny być załączone na oddzielnych stronach.

- Wyniki pomiarów biochemicznych i innych należy podawać w jednostkach należących do systemu SI.

- Zgłaszając pracę online należy wypełnić pole **pismo przewodnie**. Pismo przewodnie powinno zawierać następujące stwierdzenia:
  1. Wszyscy autorzy pracy zapoznali się i zaakceptowali jej ostateczną wersję,
  2. Autor uzyskał zgodę kierownika kliniki, zakładu lub ordynatora oddziału na publikację
  3. Oświadczenie, że praca nie została skierowana do druku w innym czasopiśmie
  4. W przypadku publikacji opisującej doświadczenia na ludziach należy załączyć oświadczenie, że zastosowane postępowanie było zgodne z wymogami Deklaracji Helsińskiej (dotyczącej etyki lekarskiej, zabraniającej podawania imienia i nazwiska pacjenta, inicjałów lub numeru ewidencji szpitalnej) oraz zgodne ze standardami etycznymi ustanowionymi przez odpowiednią komisję etyczną.

- Każdy autor może zaproponować **trzech recenzentów** (wraz z adresem e-mail), którzy mogliby obiektywnie ocenić zgłaszaną pracę. Autor może również podać nazwiska osób, które – jego zdaniem – nie powinny recenzować artykułu.

- Redakcja zastrzega sobie możliwość skracania manuskryptów oraz dokonywania koniecznych poprawek stylistycznych.

- Wydawca nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do wydrukowanych prac, w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych i innych oraz w Internecie. Dopuszcza się drukowanie streszczeń bez zgody Wydawcy.

Redakcja

CELON PHARMA
AROMEK

PFIZER SUTENT

Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne uznaje antracykliny za jeden z ważniejszych czynników ryzyka rozwoju niewydolności serca. Rokowanie w kardiomiopatii poantracyklinowej jest istotnie gorsze niż w kardiomiopatii niedokrwiennej. Patomechanizm kardiotoksyczności antracyklin jest związany ze stresem oksydacyjnym. Prawdopodobieństwo rozwoju niewydolności serca po klasycznej doksorubicynie istotnie wzrasta wraz z łączną podaną dawką. Łączna dawka powyżej 250 mg/m^2 wiąże się już z istotnymi nieodwracalnymi zmianami w komórkach mięśnia serca. Problemem klinicznym jest konieczność przerwania terapii klasyczną doksorubicyną z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Alternatywą stają się antracykliny III generacji. Preparat doksorubicyny zamknięty jest w liposomach, których powierzchnia jest dodatkowo pokryta substancją ochronną. Proces ten nazywany jest pegylacją i zabezpiecza liposomy przed wykryciem przez układ fagocytów jednojądrzastych. Dzięki temu lek dłużej znajduje się w krwiobiegu i działa w sposób bardziej celowany na tkanki nowotworowe. W badaniach III fazy skuteczność doksorubicyny pegylowanej była taka sama jak klasycznej doksorubicyny, a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych około czterokrotnie niższe. Bezpieczeństwo kardiologiczne umożliwiało dłuższe stosowanie doksorubicyny pegylowanej. Czynniki ryzyka chorób serca są bardzo powszechne w populacji kobiet cierpiących na raka piersi. Pacjentki z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (istotnymi czynnikami ryzyka miażdżycy, dysfunkcją skurczową lub przerostem mięśnia lewej komory) mogą być bezpiecznie leczone doksorubicyną pegylowaną. Niemniej w tej grupie bardzo ważne jest wczesne rozpoznawanie objawów niewydolności serca oraz stosowanie odpowiedniej prewencji farmakologicznej.

Słowa kluczowe: antracykliny, pegylowana liposomalna doksorubicyna, niewydolność serca, ryzyko sercowo-naczyniowe.

Doksorubicyny pegylowane a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych

Pegylated liposomal doxorubicin and risk of cardiovascular events

Sebastian Szmit[1,2], Cezary Szczylik[2]

[1]I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
[2]Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA) w swoim najnowszym dokumencie dotyczącym prewencji rozwoju niewydolności serca uznało antracykliny za jeden z ważniejszych czynników ryzyka w patogenezie dysfunkcji mięśnia sercowego [1]. Kardiomiopatia poantracyklinowa może przebiegać w postaci ciężkiego uszkodzenia mięśnia sercowego lub bezobjawowo. Rokowanie w kardiomiopatii poantracyklinowej jest istotnie gorsze niż w pozawałowej niewydolności serca czy kardiomiopatii idiopatycznej [2]. Antracykliny są nadal bardzo efektywnym sposobem leczenia m.in. kobiet z rakiem piersi oraz jajnika. Klasyczna doksorubicyna u chorych na raka piersi daje istotną odpowiedź na leczenie w granicach 50–80% [3], czas odpowiedzi na leczenie trwa 8–15 mies., a mediana całkowitego przeżycia wynosi 17–25 mies. [4]. Obawa przed stosowaniem antracyklin wiąże się z ryzykiem rozwoju niewydolności serca [5].

Mechanizm kardiotoksyczności antracyklin

Patomechanizm kardiotoksyczności antracyklin jest związany ze stresem oksydacyjnym. Wyróżnia się co najmniej dwie patofizjologiczne drogi uszkodzenia poantracyklinowego. Są to:

- **droga nieenzymatyczna** – kompleks doksorubicyna–żelazo (Fe^{3+}) katalizuje reakcję transportu elektronu z glutationu na cząsteczkę tlenu i może inicjować peroksydację lipidów bez udziału rodników hydroksylowych,
- **droga enzymatyczna** – wytwarzanie wolnych rodników hydroksylowych ($OH^{\bullet}$) i nadtlenku wodoru (H_2O_2); kompleks doksorubicyna–kardiolipina przyspiesza redukcję tlenu cząsteczkowego do (O_2^-); dehydrogenazy NADH uczestniczą w redukcji pierścienia antrachinonowego, co powoduje powstanie anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\bullet-}$).

Nowsze badania wskazują, że antracykliny powodują wzrost napływu jonów Ca^{2+} przez wolne kanały jonowe do wnętrza komórek mięśnia sercowego, wywołują zaburzenia aktywności cyklazy adenylowej, zahamowanie wymiany jonów Na^+/Ca^{2+} i spadek aktywności Na^+/K^+ ATP-azy, a konsekwencją tych procesów jest przeładowanie kardiomiocytów jonami wapnia i zmniejszenie stężenia ATP. W rezultacie następuje upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego oraz postępujące, niestety nieodwracalne, jego uszkodzenie. Badania na zwierzętach ujawniły, że antracykliny mogą bezpośrednio indukować apoptozę kardiomiocytów [6]. Zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego mogą być również wynikiem nagłego wyrzutu katecholamin i histaminy, co skutkuje niekontrolowanymi zmianami ciśnienia tętniczego [6]. Wojnowski i wsp. [7] na podstawie badań całego genomu metodą mikromacierzy wyodrębnili 4 geny, których zmiana ekspresji wydaje się odpowiedzialna za powstawanie ostrej kardiotoksyczności po antracyklinach.

The American Heart Association considers anthracyclines as one of the most important risk factors of heart failure. The prognosis for post-anthracycline cardiomyopathy is indeed worse than in ischaemic one. The mechanism of pathology of cardiotoxicity of anthracyclines is associated with oxidative stress. The probability of development of heart failure after doxorubicin increases considerably with increase of the total dose. The total dose of 250 mg/m^2 is associated with irreversible changes in the cardiomyocytes. The need to abort doxorubicin therapy because of cardiovascular complications is a clinical problem. An alternative solution is the third generation anthracyclines. The preparation of doxorubicin is closed in liposomes, which are additionally coated with a shielding substance. This process is called pegylation and it protects the liposomes from detection by mononuclear phagocyte cells. Thanks to this process the medicament stays longer in the blood circulation and acts more exactly on the neoplastic tissues. In the phase III clinical evaluation, the efficiency of pegylated doxorubicin is the same as the classic one, but the risk of cardiovascular complications is four-fold lower. The cardiological safety enables longer use of the pegylated doxorubicin. The risk factors of heart diseases are common in the population of women with breast cancer. Patients with raised cardiovascular risk (essential risk factors of atherosclerosis, diastolic dysfunction or left ventricle hypertrophy) may be safely treated with pegylated doxorubicin. However, in this group of patients it is very important to diagnose the symptoms of heart failure and apply the appropriate pharmacological prevention.

Słowa kluczowe: anthracyclines, pegylated liposomal doxorubicin, heart failure, cardiovascular risk factors.

Problem kumulacyjnej dawki antracyklin

Udowodniono, że terapia doksorubicyną jest związana z ryzykiem uszkodzenia mięśnia sercowego, które skutkuje powstaniem dysfunkcji skurczowej, pojawieniem się objawów niewydolności serca, a nawet zgonem sercowym [8–10]. Prawdopodobieństwo rozwoju niewydolności serca po doksorubicynie jest istotnie wyższe, kiedy przekroczy się łączną dawkę kumulacyjną 550 mg/m^2 powierzchni ciała [11, 12], prawdopodobieństwo to wzrasta z poziomu ok. 2,2% do ok. 26% [13, 14]. W jednej z analiz retrospektywnych [14] obejmującej 630 pacjentów leczonych doksorubicyną, niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano odpowiednio u 7, 9, 18, 38 oraz 65% przy łącznej dawce kumulacyjnej doksorubicyny 150, 250, 350, 450 oraz 550 mg/m^2. Kardiotoksyczność antracyklin ma szczególne znaczenie u chorych na raka piersi HER2+, gdy stosowany jest również trastuzumab. Kiedy antracykliny i trastuzumab podawano jednocześnie, ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych było istotnie wyższe [15] niż w przypadku podawania tych leków w sposób sekwencyjny [16]. Najwyższy odnotowany poziom toksyczności sercowo-naczyniowej podczas leczenia antracyklinami i trastuzumabem sięgał 28% podczas terapii choroby przerzutowej raka piersi [17]. Problem wydaje się również istotny u kobiet z rakiem piersi, które były leczone antracyklinami w ramach terapii uzupełniającej, w momencie nawrotu choroby nowotworowej u tych pacjentek nie powinno się stosować ponownie antracyklin z uwagi na odległe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Nawrót choroby nowotworowej odnotowywany jest u 30% pacjentek w obserwacji 5-letniej oraz 53% w obserwacji 15-letniej [18].

Budowa chemiczna antracyklin a skuteczność i profil bezpieczeństwa

Antracykliny są antybiotykami o działaniu przeciwnowotworowym, główna substancja z tej grupy, doksorubicyna, uzyskiwana jest z hodowli *Streptomyces peuceticus* var. *caesius*. Lek wbudowuje się w strukturę DNA i powoduje jego rozerwanie oraz fragmentację. Prowadzi to do zahamowania replikacji DNA oraz uniemożliwia transkrypcję DNA na rRNA, hamując syntezę RNA. Ze względu na budowę i farmakodynamikę wyróżnia się antracykliny:

- I generacji – doksorubicyna, daunorubicyna,
- II generacji – epirubicyna, idarubicyna, zorubicyna, pirarubicyna, aklarubicyna, mitoksantron,
- III generacji – pegylowana liposomalna doksorubicyna lub liposomalna forma doksorubicyny.

Chociaż kardiotoksyczność istotna klinicznie przy stosowaniu epirubicyny (II generacja) występuje przy wyższej dawce kumulacyjnej (tj. > 900 *vs* 550 mg/m^2 dla klasycznej doksorubicyny), to jednak należy podkreślić, że średni spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o 10% następuje już przy dawce epirubicyny 450 mg/m^2 [19]. Antracykliny III generacji to m.in. pegylowane liposomalne doksorubicyny (PLD), czyli chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w liposomach, których powierzchnia pokryta jest dodatkowo metoksypolietylenoglikolem (MPEG). Proces ten nazywany jest pegylacją i zabezpiecza liposomy przed wykryciem przez układ fagocytów jednojądrzastych (MPS), co powoduje, że lek dłużej znajduje się w krwiobiegu. Pokrycie liposomów PEG nadaje im własności hydrofilne i zmniejsza ryzyko wykrycia oraz zniszczenia przez układ immunologiczny. Zamknięcie leku w samych liposomach stwarza szansę oddziaływania z białkami osocza natychmiast po podaniu oraz niszczenie błony liposomalnej, szybkie uwalnianie leku do krwi, a także oddziaływanie ze zdrowymi komórkami i tkankami, a przez to szybkie rozpoznawanie i wychwyt przez układ immunologiczny i stosunkowo krótki czas krążenia we krwi [20]. Dodatkowo pegylacja daje potencjalnie inny mechanizm działania (wpływ na angiogenezę), wyższe wysycenie tkanki guza, lepszą tolerancję leczenia, możliwość bezpiecznego kojarzenia

z innymi chemioterapeutykami (np. taksanami), możliwość stosowania w terapii długoterminowej i wygodne stosowanie dla pacjenta [21] (dawkowanie raz na 28 dni, wizyty w trybie ambulatoryjnym co 28 dni, dawka 50 mg/m^2 *i.v.* co 4 tyg.). Fakt mniejszej kardiotoksyczności wynika najprawdopodobniej z dwóch mechanizmów:

- zmiany dystrybucji leku w tkankach, pozostawanie leku w liposomach do czasu dotarcia do tkanki nowotworowej, wysokie, selektywne *wysycenie* tkanki nowotworowej, tkanki wrażliwe na uszkodzenie, takie jak mięsień sercowy są w istotnie mniejszym stopniu narażone na kontakt z lekiem,
- wolniejsze uwalnianie leku daje jego mniejszą koncentrację w surowicy [22].

Porównanie kardiotoksyczności doksorubicyny klasycznej i pegylowanej przedstawiono w tabeli 1 [23].

Pegylowane liposomalne doksorubicyny są wskazane w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u kobiet, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem, w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia, i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują, w leczeniu mięsaka Kaposiego (KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (< 200 limfocytów CD4/mm^3) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych.

Pierwsza praca dotycząca bezpieczeństwa kardiologicznego PLD była przeprowadzona w grupie 10 chorych na mięsaka Kaposiego, pacjenci otrzymywali odpowiednio albo 440–880 mg/m^2 doksorubicyny pegylowanej albo 174–671 mg/m^2 doksorubicyny klasycznej. Biopsja miokardialna ujawniła, że stopień uszkodzenia po PLD jest istotnie mniejszy [24]. W innym dużym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Safra i wsp. [25], spośród 237 chorych 42 otrzymało PLD w dawce 500–1500 mg/m^2 (mediana 660 mg/m^2), a 7 z tych chorych wcześniej otrzymało doksorubicynę konwencjonalną. Mediana zmian wartości LVEF wynosiła 2% (spadek od 15% po wzrost do 9%). W ciągu 6-miesięcznej obserwacji żaden z chorych nie miał objawów niewydolności serca, a tylko 5 chorych miało spadek LVEF > 10%. Nie było żadnej korelacji pomiędzy dawką PLD a zmianą LVEF. Ponadto u 6 chorych, u których wykonano biopsję mięśnia lewej komory, wykazano, że stopień uszkodzenia kardiomiocytów wg Billingham był bardzo niski w graniach 0–1,5, mimo że chorzy otrzymali dawkę 480–1320 mg/m^2 PLD. Dalsze analizy wykazały, że nie miały znaczenia dla wystąpienia kardiotoksyczności ani wiek chorych, ani inne przyjmowane cytostatyki (nawet wcześniejsza terapia doksorubicyną klasyczną).

W badaniu III fazy [26] z randomizacją porównywano PLD ze standardową chemioterapią, tj. winorelbiną lub schematem mitomycyna C + winblastyna. Pacjenci wcześniej byli leczeni onkologicznie – otrzymali 1 lub 2 schematy leczenia z wykorzystaniem taksanów. Wcześniejszą oporność na antracykliny stwierdzono u 39% chorych otrzymujących w badaniu PLD oraz u 35% chorych otrzymujących standardową chemioterapię. Pierwotnym punktem końcowym obserwacji był **czas wolny od progresji (PFS)**. Skuteczność onkologiczna była podobna w obu ramionach leczenia. Mediana czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej – PFS była porównywalna (2,9 *vs* 2,5 mies.), choć faworyzująca PLD. Dokonując analizy w podgrupach, istotne wydłużenie PFS stwierdzono u pacjentów w wieku ≥ 55. roku życia oraz u pacjentów, u których nie prowadzono wcześniejszej terapii antracyklinami. Mediana czasu całkowitego przeżycia (OS) była również podobna, nieistotnie faworyzująca PLD w podgrupie *anthracycline-naive* oraz w podgrupie *anthracycline-sensitive* i *anthracycline-resistant*. Mimo ok. 40% wcześniejszej oporności na antracykliny, PLD był nadal skuteczny klinicznie.

W innym badaniu III fazy [27] z randomizacją porównywano PLD z doksorubicyną konwencjonalną w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka piersi u 509 kobiet. Schematy leczenia obejmowały albo PLD w dawce 50 mg/m^2 co 4 tyg., albo klasyczną doksorubicynę w dawce 60 mg/m^2 co 3 tyg. Większość pacjentek była w okresie pomenopauzalnym, w dobrym stanie ogólnym, ale ok. 60% chorych miało przerzuty w jamie brzusznej, ok. 30% miało przerzuty w więcej niż dwóch umiejscowieniach i, co najważniejsze, u ok. 50% pacjentek występowały istotne kardiologicznie czynniki ryzyka, tj. starszy wiek, choroby serca w wywiadzie. Tylko ok. 15% pacjentek otrzymało wcześniej antracykliny w leczeniu uzupełniającym, a łączna podana dawka antracyklin była niska. Skuteczność leczenia w obu ramionach była porównywalna, nie obserwowano istotnych różnic, jeśli chodzi o czas przeżycia wolny od progresji choroby nowotworowej, odsetek odpowiedzi na terapię oraz czas całkowitego przeżycia. W analizach badania potwierdzono, że dawka łączna doksorubicyny klasycznej > 450 mg/m^2 wiązała się z istotnym ryzykiem niewydolności serca, tj. spadkiem LVEF do ≤ 35%. Ryzyko kardiologiczne wzrastało z kolejną dawką w przypadku doksorubicyny klasycznej, badanie prowadzono do maksymalnej badanej dawki 760 mg/m^2. Nie stwierdzono wzrostu ryzyka kardiologicznego podczas leczenia PLD mimo istotnie większych dawek, osiągnięto w badaniu łączną dawkę 1,050 mg/m^2. Tylko 10 chorych leczonych PLD miało istotny spadek LVEF, gdy tymczasem aż

Tabela 1. Porównanie kardiotoksyczności doksorubicyny klasycznej i pegylowanej [23]
Table 1. *The comparison of the cardiotoxicity of conventional anthracyclines and pegylated liposomal doxorubicin* [*23*]

	PLD	Doksorubicyna
kardiotoksyczność	10/254 (3,9%)	48/255 (18,8%)
	HR = 3,16 (p < 0,001)	
+ objawy CHF	0/254	10/255 (3,9%)
bez objawów CHF	10/254 (3,9%)	38/255 (14,9%)
tylko objawy CHF	2/254 (0,8%)	2/255 (0,8%)
wcześniejsza terapia antracyklinami	1/38 (2,6%)	11/40 (27,5%)
	HR = 7,27 (95% CI 0,93–56,8)	
pacjenci z wysokim wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym	5/122 (4,1%)	21/121 (17,3%)
	HR = 2,7 (95% CI 1,01–7,18)	

Tabela 2. Klasyfikacja niewydolności serca (NS) wg ACC/AHA [33]
Table 2. *The classification of chronic heart failure in the adult according to ACC/AHA Guideline* [*33*]

Stopień A	Stopień B	Stopień C	Stopień D
osoby wysokiego ryzyka NS, ale bez uszkodzenia mięśnia sercowego (bez dysfunkcji mięśnia) i bez objawów NS	uszkodzenie mięśnia sercowego (dysfunkcja mięśnia sercowego), ale bez objawów NS	dysfunkcja mięśnia sercowego łącznie z wystąpieniem objawów NS	ciężka NS wymagająca specjalnych interwencji leczniczych
osoby z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, cukrzycą, zespołem metabolicznym, **chorzy po chemioterapii/radioterapii**, osoby z wywiadem kardiomiopatii rodzinnych	osoby z przebytym zawałem serca, dysfunkcją rozkurczową/ /skurczową lewej komory, z bezobjawową wadą serca	pacjenci z poważnym uszkodzeniem mięśnia sercowego, objawami klinicznymi NS	pacjenci z objawami w spoczynku – pomimo optymalnego leczenia, wymagający powtarzających się hospitalizacji
walka z czynnikami ryzyka rozwoju NS, tzn. leczenie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych itd. inhibitory ACE w wybranych grupach pacjentów	inhibitory ACE β-adrenolityki	leczenie wg wskazań i standardów za pomocą: diuretyków, inhibitorów ACE, β-adrenolityków, digoksyny	mechaniczne wspomaganie lewej komory; kwalifikacja do przeszczepu serca; doraźne stosowanie leków inotropowych dożylnie; stała opieka szpitalna

48 kobiet leczonych doksorubicyną klasyczną. Ponadto żadna z kobiet leczonych PLD nie miała objawów niewydolności serca, podczas gdy aż 10 kobiet doświadczyło objawów niewydolności serca podczas terapii doksorubicyną klasyczną. Ryzyko kardiotoksyczności było siedmiokrotnie mniejsze w podgrupie wcześniej leczonej doksorubicyną klasyczną, jeśli chorzy otrzymali potem doksorubicynę pegylowaną, a nie klasyczną. Po przekroczeniu dawki łącznej 500–550 mg/m^2 ryzyko kardiotoksyczności wynosiło 11% dla pegylowanej oraz 40,5% dla klasycznej doksorubicyny (różnica p = 0,001, HR = 3,16). Podczas terapii PLD dwukrotnie mniejsze ryzyko kardiotoksyczności występowało w podgrupie kobiet w wieku > 55 lat oraz blisko trzykrotnie mniejsze ryzyko w grupie pacjentek z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

W kolejnym badaniu biopsja miokardialna udowodniła, że stopień uszkodzenia serca po doksorubicynie pegylowanej jest znikomy przy dawce 708 mg/m^2 – 0,75 wg skali Bilingham [28]. Inne badanie w grupie pacjentów z mięsakiem Kaposiego skojarzonym z AIDS wykazało, że podanie PLD do łącznej dawki 2360 mg/m^2 nie wiązało się z istotną kardiotoksycznością w obserwacji 5-letniej [29].

Al-Batran [30] w badaniu II fazy dotyczącym korzyści ze stosowania PLD u kobiet z przerzutowym rakiem piersi, które wcześniej były leczone klasyczną doksorubicyną (79 kobiet). Oporność na doksorubicynę klasyczną określano jako progresję choroby podczas jej stosowania lub stwierdzenie progresji w ciągu 6 mies. od zakończenia terapii uzupełniającej. Udowodniono istotną korzyść kliniczną ze stosowania PLD niezależnie od wcześniejszej skuteczności doksorubicyny klasycznej. Odnotowano 16-procentową odpowiedź na leczenie u kobiet z wcześniejszą opornością na doksorubicynę klasyczną oraz 29-procentową u pozostałych kobiet bez tej oporności. Nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem, nie było konieczności przerywania terapii z powodu kardiotoksyczności. Nie obserwowano u żadnej z chorych spadku LVEF o 15%. U 4 kobiet obserwowano zmiany w EKG (tachykardie i tachyarytmie).

Chia i wsp. [31] udowodnili bezpieczeństwo kardiologiczne PLD w leczeniu przerzutowego raka piersi HER2+. Do badania włączono 30 kobiet, w tym 13 kobiet, które wcześniej były leczone klasyczną doksorubicyną w terapii uzupełniającej. Mediana czasu leczenia wynosiła 5,5 cyklu. Średnia wyjściowa LVEF wynosiła 62,8%, natomiast 59,5% po 4 cyklach leczenia i 58,3% po 6 cyklach. Trzy chore (10%) doświadczyły kardiotoksyczności, wystąpił bezobjawowy spadek LVEF > 15%. Żadna kobieta nie miała objawów niewydolności serca. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej wynosił średnio 12 mies. Terapia PLD i trastuzumabem była dobrze tolerowana i bardzo efektywna.

Co oznacza zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych?

W badaniach klinicznych dotyczących np. leczenia uzupełniającego raka piersi (badania: HERA, NSABP B-31, NCCTG N9831 oraz BCIRG 006) kryteriami wykluczającymi z udziału w terapii były: LVEF < 50%, przerost mięśnia lewej komory serca, wysięk osierdziowy, a także potwierdzone w wywiadzie: przebyty zawał mięśnia serca, objawy niewydolności serca, rozpoznana choroba wieńcowa, objawy dławicy piersiowej wymagające leczenia, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, istotna klinicznie wada zastawkowa serca, groźne zaburzenia rytmu i zaburzenia przewodzenia oraz powiększenie jam serca (przeciążenie objętościowe).

Europejskie wytyczne prewencji chorób sercowo-naczyniowych, tj. **system ryzyka SCORE** (*systematic coronary risk evaluation*), jako populację zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego określają osoby, które mają prawdopodobieństwo zgonu sercowego **z powodu powikłań miażdżycy** w ciągu 10 lat sięgające ok. 5% i więcej [32]. Do tej populacji automatycznie zalicza się chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową, miażdżycą naczyń obwodowych i mózgowych, z cukrzycą typu 2, cukrzycą typu 1 z mikroalbuminurią. Bardzo istotną grupę stanowią pacjenci bezobjawowi tzw. wysokiego ryzyka, tzn. ze znacząco podwyższonym pojedyn-

czym czynnikiem ryzyka (np. dyslipidemią – cholesterol ≥ 320 mg/dl, LDL ≥ 240 mg/dl lub nadciśnieniem tętniczym RR ≥ 180/110).

Amerykańskie standardy dotyczące klasyfikacji niewydolności serca już nie odnoszą się do objawów duszności wysiłkowej wg klas NYHA (Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego), ale dokonują klasyfikacji, oceniając tzw. stopnie niewydolności serca od A do D (tab. 2.) [33]. Stopień A określa chorych z istotnym ryzykiem rozwoju dysfunkcji mięśnia sercowego i objawowej niewydolności serca (np. choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, otyłość). Do tej grupy zalicza się automatycznie wszystkich pacjentów leczonych chemioterapią lub radioterapią na okolicę śródpiersia. Stopień B odnosi się do pacjentów bezobjawowych z potwierdzoną dysfunkcją mięśnia lewej komory. Podstawą potwierdzenia dysfunkcji jest badanie obrazowe, najczęściej echokardiograficzne, ale może to być również rezonans magnetyczny czy scyntygrafia perfuzyjna (MUGA). Stopień C dotyczy chorych z potwierdzoną dysfunkcją mięśnia sercowego i typowymi objawami niewydolności serca (duszność wysiłkowa/męczliwość). Stopień D odnosi się do osób z ciężką niewydolnością serca, objawami często spoczynkowymi, częstymi zaostrzeniami niewydolności serca, często z frakcją wyrzutową < 35%. Szansa przeżycia roku w tej grupie jest na poziomie 50%, zatem rokowanie jest niejednokrotnie gorsze niż w wielu chorobach nowotworowych. Ta grupa pacjentów nie powinna być kwalifikowana do przyczynowego leczenia onkologicznego.

W tabeli 3. zamieszczono wykaz czynników ryzyka rozwoju niewydolności serca wg AHA.

Duże kliniczne czynniki ryzyka (stopień A niewydolności serca według ACC/AHA)

Prawdopodobieństwo wystąpienia niewydolności serca (NS) wzrasta proporcjonalnie z wiekiem pacjenta [34–36]. Większa częstość występowania NS u mężczyzn jest związana z częstszym występowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych w młodszym o ok. 10 lat wieku [37–40]. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka dla choroby wieńcowej, a tym samym dla NS, ryzyko wystąpienia objawów NS jest dwu-, trzykrotnie wyższe [41, 42]. Zawał mięśnia sercowego to kolejny dwu-, trzykrotny wzrost ryzyka rozwoju niewydolności serca [43, 44].

Cukrzyca powoduje wzrost ryzyka wystąpienia NS 2–5 razy [45, 46], zwłaszcza u kobiet oraz u osób z bezobjawową dysfunkcją lewej komory serca [47]. Każdy wzrost HBA_{1c} o 1% to wzrost ryzyka o 8–16% dla rozwoju NS lub zgonu sercowego [48, 49]. Tak wysokie ryzyko cukrzycy jest związane z ryzykiem makroangiopatii, otyłości, przerostu mięśnia lewej komory, mikroangiopatii, dysfunkcji śródbłonka, zaburzeń układu nerwowego autonomicznego i nieprawidłowości metabolicznych [50].

Otyłość jest w ostatnim czasie uznawana za ważny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [51]. Ryzyko rozwoju niewydolności serca wiąże się z istotnie wyższą predyspozycją do rozwoju miażdżycy, przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego serca, zaburzeń neurohumoralnych, częstszego występowania zespołu bezdechu sennego oraz przewlekłej choroby nerek [52]. Jednakże redukcja masy ciała i jej związek ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju niewydolności serca nie został jeszcze dokładnie potwierdzony i wymaga dalszych badań.

Morfologiczne czynniki ryzyka (stopień B niewydolności serca według ACC/AHA)

Różne zmiany w morfologii oraz funkcji (skurczowej i rozkurczowej) serca określane w badaniu echokardiograficznym (lub rezonansie magnetycznym) wskazują na indywidualne wysokie ryzyko rozwoju objawowej niewydolności serca. Rozstrzeń lewej komory (zwiększenie wymiaru końcowo-rozkurczowego i końcowo-skurczowego) [53], zwiększenie masy mięśnia lewej komory [54], pogorszenie napływu do lewej komory oraz bezobjawowa dysfunkcja skurczowa [55, 56] są związane z istotnie zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju objawów NS.

Wszystkie wady zastawkowe mogą prowadzić do pełnoobjawowej NS [57], przeciążenie hemodynamiczne serca w przebiegu wad zastawkowych powoduje często pogorszenie funkcji mięśnia sercowego. Kardiochirurgiczne leczenie wad zastawkowych prowadzi do poprawy funkcji mięśnia lewej komory oraz poprawy rokowania co do przeżycia [58], ale taka grupa chorych również nie powinna być kwalifikowana do chemioterapii.

Tabela 3. Czynniki zwiększonego ryzyka rozwoju objawowej niewydolności serca wg AHA [1]
Table 3. *Factors of high risk of the development of the symptomatic heart failure according to AHA* [*1*]

Duże kliniczne czynniki ryzyka	Małe kliniczne czynniki ryzyka	Morfologiczne czynniki ryzyka
wiek	palenie papierosów	przerost mięśnia lewej komory
płeć męska	dyslipidemia	bezobjawowa dysfunkcja lewej komory
nadciśnienie tętnicze	obturacyjny bezdech senny	dysfunkcja rozkurczowa
cukrzyca	przewlekła choroba nerek	przebyty zawał serca
otyłość	albuminuria	wada zastawkowa serca
	hiperhomocysteinemia	zwiększone wymiary jam serca
	podwyższone BNP	
	niedokrwistość	
	tachykardia	
	mała aktywność fizyczna	
	niski status socjoekonomiczny	
	aktywacja IGF-1, TNF-α, IL-6, CRP	

Jak monitorować pacjentki po terapii antracyklinami?

Wczesne rozpoznanie rozwijającej się jatrogennej niewydolności serca (NS) powinno ustalać się po stwierdzeniu podstawowych objawów, takich jak:
- tachykardia zatokowa,
- nietolerancja wysiłku (duszność wysiłkowa),
- obrzęki obwodowe,
- duszność spoczynkowa typu *ortopnoe*,
- rytm galopujący z głośnym III tonem,
- wysięk opłucnowy,
- poszerzenie żył szyjnych,
- niewydolność prawokomorowa.

Niemniej ocena tachykardii i duszności wysiłkowej, które występują najwcześniej w jatrogennej NS, może być bardzo trudna u chorego, który ma w wywiadzie obturacyjną chorobę płuc, zmiany restrykcyjne w płucach z powodu nacieczenia nowotworowego i przebytych zapaleń płuc, podwyższoną gotowość prozakrzepową i wysokie ryzyko zatorowości płucnej. Pomocna może być wnikliwa analiza zapisu elektrokardiograficznego (EKG), w którym kardiotoksyczność można rozpoznać na podstawie obniżenia woltażu i poszerzenia zespołu QRS, małej progresji załamka R w odprowadzeniach znad ściany przedniej oraz nieswoistych zmian załamka T. Same zmiany w EKG nie mogą być jednak podstawą do przerwania terapii. Podstawą monitorowania kardiotoksyczności jest echokardiografia. W małym prospektywnym badaniu Nousianen i wsp. [59] odnotowali, że możliwa jest identyfikacja chorych zagrożonych dysfunkcją serca na podstawie wyjściowej oceny EF i oceny EF po podaniu dawki 200 mg/m^2 doksorubicyny. Spadek EF ≥ 10% przy tak niskiej dawce przewiduje późniejszą dysfunkcję mięśnia serca z czułością 90% i swoistością 72%. Mitani i wsp. [60] w restrospektywnej obserwacji oszacowali, że koszt regularnego wykonywania echokardiografii celem wczesnego wykrycia dysfunkcji serca jest mniejszy niż koszt późniejszego leczenia jatrogennej NS.

Tabela 4. Wyniki badania z randomizacją u chorych leczonych antracyklinami, którzy mieli dodatni wynik troponiny po podaniu chemioterapii. Prewencja ACEI polega na istotnej redukcji powikłań sercowo-naczyniowych [61]
Table 4. *Results of the randomized trial in patients treated with anthracyclines which had the increase of troponin after the chemotherapy. The prevention of ACEI consists in the essential reduction of cardiovascular complications* [*61*]

	Populacja *n* = 112	ACEI *n* = 54	Grupa kontrolna *n* = 58	*p*
śmiertelność ogólna	0	0	0	NS
zgon sercowy	2 (2%)	0	2 (3%)	NS
obrzęk płuc	4 (2%)	0	4 (3%)	NS
objawy niewydolności serca	14 (12%)	0	14 (22%)	< 0,001
złośliwe zaburzenia rytmu	11 (10%)	1 (2%)	10 (16%)	0,01
złożony punkt końcowy	31 (28%)	1 (2%)	30 (52%)	0,001

Innymi markerami, które powinny wejść do powszechnego użytku na oddziałach hematologii i onkologii, są peptydy natiuretyczne (BNP, NT-proBNP). Wysoka negatywna wartość predykcyjna sięgająca ok. 98% umożliwia wykorzystanie tych markerów do wykluczenia niewydolności serca podczas terapii onkologicznej.

Jak leczyć pacjentki z objawami niewydolności serca po antracyklinach?

Spośród leków kardioprotekcyjnych swoistych dla antracyklin należy wymienić deksrazoksan, lek chelatujący żelazo, który hamuje reakcję Fentona w sercu, czyli powstawanie wolnych rodników hydroksylowych. Jednakże lek ten podejrzewany jest o addycyjne, mielosupresyjne działanie w połączeniu z antracyklinami, podnoszone były też wątpliwości co do możliwej obniżonej skuteczności leczenia przeciwnowotworowego przy łącznym podawaniu tego leku z antracyklinami.

Spośród klasycznych kardiologicznych leków kardioprotekcyjnych należy z pewnością wymienić inhibitory ACE, których skuteczność prewencyjną w redukcji powikłań sercowo-naczyniowych potwierdziła Cardinale w pracy opublikowanej w *Circulation* w 2006 r. [61]. U chorych leczonych chemioterapią w wysokich dawkach, u których odnotowano zwiększenie stężenia troponiny, włączenie enalaprilu w istotny sposób redukowało ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych z rozwojem niewydolności serca włącznie (tab. 4.). W świetle tych doniesień w opinii autorów niewłączenie inhibitorów konwertazy angiotensyny (*angiotensing converting enzyme inhibitors* – ACEI) do leczenia u chorych poddanych terapii antracyklinami wydaje się błędem w sztuce, ponieważ:
- inhibitory ACE to leki stosowane nie tylko w terapii, ale i w prewencji niewydolności serca,
- żaden inny środek farmakologiczny nie był badany w prewencji niewydolności serca (np. badania w populacji chorych na cukrzycę, chorobę wieńcową, z nadciśnieniem tętniczym),
- inhibitory ACE hamują niekorzystną przebudowę lewej komory i zmniejszają śmiertelność u chorych z zaburzeniami kurczliwości po incydencie wieńcowym z uwolnieniem troponiny,
- wszystkich chorych poddawanych chemioterapii (nie tylko wysoko dawkowej) obecne standardy niewydolności serca kwalifikują do grupy A wg ACC/AHA, a grupa ta wymaga rozważenia zastosowania inhibitorów ACE u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań.

Podobne działanie kardioprotekcyjne wydają się mieć sartany, co potwierdzono na modelach zwierzęcych [62]. Stosowanie pozostałych grup leków, tj. β-adrenolityków, moczopędnych itp., pozostaje w ścisłym związku z pojawieniem się objawów rozwijającej się jatrogennej niewydolności serca.

Inhibitory ACE [63–65], β-adrenolityki [66], antagoniści aldosteronu [67] oraz sartany [68] zmniejszają istotnie śmiertelność i ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca u osób z dysfunkcją skurczową serca bądź po przebytym zawale mięśnia serca bez objawów klinicznych typowych dla NS [69]. Stosowanie ACEI zmniejsza progresję objawów NS u chorych ze zwiększoną masą lewej komory i dysfunkcją skurczową [70, 71].

Podsumowanie

Wybrana grupa chorych, tzn. pacjentki z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, może być bezpiecznie leczona PLD. Mniejsze ryzyko niewydolności serca daje możliwość dłuższego skuteczniejszego leczenia onkologicznego. Czynniki ryzyka chorób serca są bardzo powszechne w populacji kobiet cierpiących na raka piersi. Każdy onkolog powinien o tym pamiętać. Unikalna struktura molekuły PLD przekłada się na bezpieczeństwo terapii przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności.

Piśmiennictwo

1. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Circulation 2008; 117: 2544-65.
2. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342: 1077-84.
3. Henderson IC. Chemotherapy for metastatic disease. In: Breast Diseases. Harris JR, Hellman S, Henderson IC et al. (eds.). J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1991; 604-65.
4. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. Oncologist 2001; 6: 133-46.
5. Verma S, Dent S, Chow BJ, Rayson D, Safra T. Metastatic breast cancer: the role of pegylated liposomal doxorubicin after conventional anthracyclines. Cancer Treat Rev 2008; 34: 391-406.
6. Elliot P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyklines. Semin Oncol 2006; 33 (3 suppl 8): S2-7
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: 3754-62.
8. Clements IP, Davis BJ, Wiseman GA. Systolic and diastolic cardiac dysfunction early after the initiation of doxorubicin therapy: significance of gender and concurrent mediastinal radiation. Nucl Med Commun 2002; 23: 521-7.
9. Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skeel RT. Alterations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 184-8.
10. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, Hartikainen J. Concomitant impairment of left ventricular systolic and diastolic function during doxorubicin therapy: a prospective radionuclide ventriculographic and echocardiographic study. Leuk Lymphoma 2002; 43: 1807-11.
11. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, Breslow NE. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. J Clin Oncol 2001; 19: 1926-34.
12. Gottlieb SL, Edmiston WA Jr, Haywood LJ. Late, late doxorubicin cardiotoxicity. Chest 1980; 78: 880-2.
13. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979; 91: 710-7.
14. 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.
15. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002; 20: 1215-21.
16. Bria E, Cuppone F, Fornier M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. Breast Cancer Res Treat 2008; 109: 231-9.
17. 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: 783-92.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687-717.
19. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemioterapeutic agents: incidence, treatment and prevention Drug Saf 2000; 22: 263-302.
20. Gabizon A, Catane R, Uziely B, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. Cancer Res 1994; 54: 987-92.
21. Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 419-36.
22. Gabizon AA. Liposomal anthracyklines. Hematol Oncol Clin North Am 1994; 8: 431-50.
23. O'Brien ME. Single-agent treatment with pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer. Anticancer Drugs 2008; 19: 1-7.
24. Berry G, Billingham M, Alderman E, Richardson P, Torti F, Lum B, Patek A, Martin FJ. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. Ann Oncol 1998; 9: 711-16.
25. Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m^2. Ann Oncol 2000; 11: 1029-33.
26. Keller AM, Mennel RG, Georgoulias VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3893-901.
27. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004; 15: 440-9.
28. Gabizon AA, Lyass O. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) demonstrated by endomyocardial biopsy in patients with advanced malignancies. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 763a (abstr 3067).
29. Mustafa MH. Decreased risk of cardiotoxicity with long term use of Doxil/Caelyx at high lifetime cumulative doses in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma (KS). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 291b (abstr 2915).
30. Al-Batran SE, Bischoff J, von Minckwitz G, et al. The clinical benefit of pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer previously treated with conventional anthracyclines: a multicentre phase II trial. Br J Cancer 2006; 94: 1615-20.
31. Chia S, Clemons M, Martin LA, Rodgers A, Gelmon K, Pond GR, Panasci L. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2006; 24: 2773-8.
32. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601.
33. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005; 112: e154–e235.
34. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. Med Clin North Am 2004; 88: 1145-72.

35. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 1397-402.
36. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. Arch Intern Med 1999; 159: 1197-204.
37. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 301-6.
38. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971; 285: 1441-6.
39. Kimmelstiel CD, Konstam MA. Heart failure in women. Cardiology 1995; 86: 304-309.
40. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001; 161: 996-1002.
41. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1972; 287: 781-7.
42. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996; 275: 1557-62.
43. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. Circulation 1990; 81: 1161-72.
44. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. Am J Med 1999; 106: 605-12.
45. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. J Intern Med 2001; 249: 253-61.
46. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974; 34: 29-34.
47. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. Am J Cardiol 1996; 77: 1017-20.
48. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-12.
49. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. Circulation 2001; 103: 2668-73.
50. Bonow RO, Mitch WE, Nesto RW, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group V: management of cardiovascular-renal complications. Circulation 2002; 105: e159-e164.
51. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 305-13.
52. Kenchaiah S, Gaziano JM, Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. Med Clin North Am 2004; 88: 1273-94.
53. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 1350-5.
54. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1042-8.
55. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003; 108: 977-82.
56. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350: 829-33.
57. Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, García Rodríguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. Eur J Heart Fail 2001; 3: 225-31.
58. Carabello BA, Crawford FA Jr. Valvular heart disease [published corrections appear in N Engl J Med 1997; 337: 507 and 2001; 345: 1652]. N Engl J Med 1997; 337: 32-41.
59. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. Br J Cancer 2002; 86: 1697-700.
60. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiography in the current era. J Nucl Cardiol 2003; 10: 132-9.
61. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation 2006; 114: 2474-81.
62. Soga K, Kamal F, Watanabe K, et al. Effects of angiotensin IIreceptor blocker (candesartan) in duanorubicin-induced cardiomyopathic rats Int J Cardiol 2006; 110: 378-85.
63. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with dysfunction of the left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results on survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
64. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet 1993; 342: 821-8.
65. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
66. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet 2001; 357: 1385-90.
67. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
68. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both [published correction appears in N Engl J Med 2004; 350: 203]. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
69. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B; the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80-5.
70. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction: the protective effects of captopril. Circulation 1994; 89: 68-75.
71. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, Shelton B. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. Circulation 1995; 91: 2573-81.

Adres do korespondencji

dr med. Sebastian Szmit
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
tel. +48 22 599 19 58
faks +48 22 599 19 57
e-mail: s.szmit@gmail.com