

Antracykliny są wykorzystywane od wielu lat w leczeniu nowotworów złośliwych. Ze względu na dłuższe przeżycie chorych poddawanych leczeniu cytostatykami, obecnie częściej obserwuje się polekowe uszkodzenie miokardium, które prowadzi do kardiomiopatii, a w konsekwencji do niewydolności serca (CHF). Na oddziałach chemioterapii lekarze onkolodzy stają się odpowiedzialni za ocenę ryzyka wystąpienia CHF u chorych planowanych do leczenia antracyklinami, a także za szybką identyfikację pacjentów we wczesnym stadium choroby serca spowodowanej lekami przeciwnowotworowymi. Istotnym elementem prowadzenia leczenia preparatami potencjalnie kardiotoksycznymi staje się monitorowanie wydolności mięśnia sercowego. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora AT1, diuretyki, betaadrenolityki oraz digoksyna są lekami z wyboru w leczeniu CHF.

Słowa kluczowe: kardiomiopatia poantracyklinowa, kardiotoksyczność, antracykliny.

Kardiomiopatia po leczeniu antracyklinami jako istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny w praktyce lekarza onkologa

Anthracycline-induced cardiomyopathy, an essential diagnostic and therapeutic problem in oncological practice

Elżbieta Bręborowicz¹, Piotr Bręborowicz², Maria Litwiniuk¹, Piotr Tomczak¹

¹Klinika Onkologii, Oddział Chemioterapii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

W dobie coraz to nowszych leków stosowanych w onkologii antracykliny zachowały wysoką pozycję jako niezwykle skuteczne cytostatyki – zostało to udowodnione w wielu badaniach klinicznych z randomizacją. Są nadal jedną z najczęściej stosowanych grup leków, będących podstawą wielu schematów terapeutycznych. Obecnie spośród antracyklin stosuje się doksorubicynę, daunorubicynę, epirubicynę, idarubicynę, mitoksantron. Wszystkie znane antracykliny wykazują działanie toksyczne w stosunku do miokardium, jednak najnowszej generacji leki, czyli liposomalne doksorubicyny, wykazują mniejsze działania uboczne w stosunku do mięśnia sercowego [1, 2].

Obecnie wysiłki badaczy zmierzają do ustalenia standardu postępowania z chorymi poddawany mi leczeniu schematami z antracyklinami oraz innymi potencjalnie toksycznymi dla serca lekami, takimi jak np. cyklofosfamid, flurouracyl czy trastuzumab.

Podstawowym celem tych badań jest określenie grupy chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia kardiotoksyczności, u których powinno się zastosować kosztowne leki nowszej generacji. Uszkodzenie serca może przebiegać pod postacią zapalenia mięśnia, osierdZIA, zawału serca, rozwoju kardiomiopatii i arytmii.

Kardiomiopatia poantracyklinowa to toksyczne polekowe uszkodzenie mięśnia sercowego, które występuje po leczeniu antybiotykami antracyklinowymi. W kwietniu 2006 r. w czasopiśmie *Circulation, American Heart Association* zaprezentowano nową definicję i kryteria rozpoznawania kardiomiopatii [3]. Poprzednie wytyczne, opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), pochodziły sprzed 11 lat [4]. Obecna definicja określa kardiomiopatię jako chorobę serca, charakteryzującą się pierwotnym lub wtórnym zaburzeniem funkcji mechanicznej lub elektrycznej miokardium.

Kardiomiopatia poantracyklinowa sklasyfikowana jest w grupie kardiomiopatii wtórnych. Chorobę tę definiuje się jako upośledzenie kurczliwości lewej lub obu komór – frakcja wyrzucania lewej komory mniejsza niż 40–45% z zazwyczaj towarzyszącym powiększeniem (rozstrzeń) końcowo-rozkurczowego wymiaru lewej komory (LVEDD) powyżej 2,7 cm/m², przy jednoczesnym wykluczeniu innych znanych przyczyn kardiomiopatii. Choroba ta może przebiegać bezobjawowo lub pod postacią ostrej i/lub przewlekłej niewydolności serca, zaburzeń rytmu i nagłego zgonu sercowego [3, 5].

Toksyczność antracyklin związana jest bezpośrednio z dawką i wrażliwością osobniczą danego chorego, związaną m.in. z polimorfizmem genetycz-

For many years, anthracyclines have been used in chemotherapy. Nowadays, cytostatic therapy prolongs survival of patients, but in some it produces a cardiotoxic effect, which leads to iatrogenic myocardial injury and cardiomyopathy with symptoms of heart failure. In chemotherapy departments, the oncologist has become responsible for cardiotoxicity risk stratification in patients undergoing/planned for anthracycline therapy and early recognition of cardiac complications. Monitoring of left ventricular function is now an essential part of oncological procedures using cardiotoxic drugs. ACE inhibitors, AT1 receptor blockers, betablockers, diuretics and digoxin are drugs of choice in heart failure therapy.

Key words: anthracycline-induced cardiomyopathy, cardiotoxicity, anthracyclines.

nym transportu leku i metabolizmu wolnych rodników, a także z uznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia tego zespołu chorobowego. Zalicza się do nich wiek chorego (poniżej 4 lat i powyżej 65 lat), wcześniejsze leczenie cytostatykami uważanymi za kardi toksyczne (m.in. antracykliny, paklitaksel, trastuzumab, cyklofosfamid, fluorouracyl), chorobę wieńcową w wywiadzie, wady zastawkowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, wcześniejsze lub planowane napromienianie śródpiersia, przynależność do rasy czarnej, zespół Downa [6–9].

W piśmiennictwie istnieją sprzeczne dane co do dawki kumulacyjnej doksorubicyny, przy której istnieje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia nieodwracalnego uszkodzenia komórek mięśnia sercowego. Von Hoff podaje, iż u 18% chorych wystąpi objawowa niewydolność serca przy dawkach 700 mg/m², a u 7% przy dawce 550 mg/m² [10]. Jest to jednak praca z 1979 r., kiedy diagnostyka kardiologiczna nie była jeszcze na tak wysokim poziomie, jak obecnie.

Inne dane przytacza Giannini, porównujący schemat AT z CMF. W badaniu obejmującym 657 pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi wykazano, że objawowa niewydolność serca rozwinęła się u ponad 25% chorych przy dawce kumulacyjnej >440 mg/m². U tych chorych stosowano jednak dwa kardi toksyczne cytostatyki [11]. Hequet zaobserwował natomiast subkliniczną późną kardiomiopatię u 20,5% chorych leczonych z powodu chłoniaków [12]. Zaskakujące dane przytacza Swain, który na podstawie 3 badań klinicznych stwierdził, iż u 48% chorych otrzymujących antracykliny w dawce 700 mg/m² wystąpiła objawowa niewydolność serca, przy dawce kumulacyjnej 550 mg/m² u 26% [13]. Oznacza to, że teoretycznie u 1/4 chorych, u których zastosowane zostaną antracykliny, wystąpi objawowa niewydolność serca, której konsekwencją może być kardiomiopatia. Doyle i wsp. wykazali zwiększone o 55% ryzyko wystąpienia kardiomiopatii u kobiet w wieku powyżej 65 lat, otrzymujących doksorubicynę z powodu raka piersi. Analizie poddano ponad 5,5 tys. kobiet [14].

W zależności od czasu wystąpienia wyróżnia się:

- toksyczność ostrą lub podostrą, występującą w trakcie leczenia antracyklinami (po pojedynczej dawce leku lub po całym kursie leczenia),
- toksyczność przewlekłą, która ujawnia się w ciągu 12 mies. po ostatniej dawce leku,
- toksyczność przewlekłą opóźnioną – pojawiającą się od roku do 5 lat po leczeniu [7].

Mechanizm kardi toksyczności cytostatyków antracyklinowych nie został jeszcze w pełni poznany – prawdopodobnie jest wieloczynnikowy. Najczęściej przytaczanym mechanizmem jest powstawanie wolnych rodników, które nasilają stres oksydacyjny i prowadzą do uszkodzeń i śmierci komórek. Innymi postulowanymi mechanizmami uszkodzenia komórek mięśnia sercowego jest aktywacja ścieżek sygnałowych, zaburzenia ekspresji genów, hamowanie pomp jonowych (doksorubicinol), powodujące zaburzenia gospodarki żelazem, przeładowanie miocytów wapniem, dysfunkcję mitochondriów, zahamowanie produkcji białek i zaburzenia w układzie współczulnym serca. Kolejny mechanizm związany jest z indukowaniem kaskady apoptozy. Badania na zwierzętach wykazują, że nawet pojedyncza dawka antracykliny powoduje dramatyczne nasilenie apoptozy kardiomiocytów. Efekt ten zależy zarówno od wielkości dawki pojedynczej, jak i dawki sumarycznej [15–19].

Objawy i diagnostyka

Objawowa niewydolność serca pojawia się najczęściej w kilka miesięcy lub nawet kilka lat od zaprzestania leczenia antracyklinami [20]. Obecnie ten zespół chorobowy definiuje się jako współistnienie typowych objawów w spoczynku lub podczas wysiłku (duszność, obrzęki obwodowe i męczliwość), obiektywnych wykładników dysfunkcji skurczowej i/lub rozkurczowej serca oraz (opcjonalnie) pozytywnej odpowiedzi na celowane leczenie niewydolności serca [3]. Badanie EKG i RTG klatki piersiowej stanowi rutynową część postępowania w kardiologii. Wykazano, że zmiany w EKG towarzyszące nie-

wydolności serca mogą być niespecyficzne, obejmować zaburzenia repolaryzacji, powiększenie przedsionków i komór, tachykardię zatokową oraz zaburzenia rytmu pod postacią arytmii nadkomorowych i komorowych oraz bloków odnóg pęczka Hisa. Nieprawidłowości w zapisach elektrokardiograficznych mogą sugerować przebyte zawały ściany przedniej mięśnia sercowego [21]. Badanie radiologiczne klatki piersiowej może m.in. ujawnić powiększenie sylwetki serca i obecność zastojów w krążeniu małym.

Badania laboratoryjne wykorzystywane są w ocenie przyczyn i zaawansowania uszkodzenia miokardium i innych narządów (należy m.in. oznaczyć morfologię krwi, elektrolity, parametry nerkowe, glukozę, wapń, białko, poziomy hormonów tarczycy, wykonać badanie ogólne moczu i in.) [3, 5]. W ostrym okresie uszkodzenia miokardium użyteczne są biochemiczne markery martwicy, takie jak troponina T, I i CKMB. Cardinale i wsp. mierzyli poziom troponiny I u pacjentek leczonych dużymi dawkami cytotatyków i stwierdzili, że wzrost poziomu troponiny w surowicy korelował z późniejszym spadkiem frakcji wyrzutowej serca [22]. Podwyższone poziomy markery martwicy stwierdza się we wczesnym okresie uszkodzenia, często tylko po pierwszym podaniu antracyklin i dlatego nie znajdują one zastosowania w diagnostyce przewlekłego uszkodzenia mięśnia sercowego [23].

Obecnie bardzo obiecujące są badania prowadzone z peptydem natriuretycznym typu B (BNP) oraz N-końcowymi jego fragmentami (NT-proBNP) – uwalnianym z mięśniówki komór pod wpływem napięcia ścian przy wzroście obciążenia wstępnego i/lub następczego.

Stężenia tych oligopeptydowych neurohormonów korelują z frakcją wyrzutową lewej komory oraz ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej. Nie spełniają one wymogów dla testów przesiewowych, jednak ich poziom zawierający się w granicach normy pozwala w ponad 90% wykluczyć niewydolność serca [24, 25]. Nowym, badanym od kilku lat markerem biochemicznym w diagnostyce niewydolności serca jest CA 125, używany obecnie głównie do oceny wyników leczenia raka jajnika. Jego podwyższony poziom stwierdza się także w endometriozie i stanach zapalnych, zwłaszcza połączonych z zajęciem błon surowiczych [26, 27]. Na ostatnim Kongresie Niewydolności Serca w Helsinkach w 2006 r. przedstawiono doniesienie, iż poziom CA 125 powyżej 27 U/ml w połączeniu z nieprawidłowym wynikiem BNP koreluje z nasileniem niewydolności serca. Niemniej jednak połączenie powyższych markerów w diagnostyce wymaga jeszcze wielu badań i nie jest obecnie rutynowo stosowane [28]. Badania obrazowe wraz z oceną frakcji wyrzucania lewej komory stanowią kolejny etap diagnostyki. Najbardziej dostępną w naszym kraju oceną efektu kardiotoksycznego jest echokardiografia. Przy użyciu tej metody można ocenić zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory serca, która jest najwcześniej uchwytaną ultrasonograficznie manifestacją uszkodzenia miokardium. W dalszej kolejności pojawia się zmiana geometrii lewej komory serca (rozstrzeń) i zaburzenia jej kurczliwości. Należy podkreślić, że echokardiograficzna ocena funkcji rozkurczowej jest dokładna i powtarzalna w przeciwieństwie do oceny kurczliwości serca. Pomiar frakcji wyrzucania lewej komory serca (LVEF) zależy od warunków technicznych (echogenność), geome-

trii lewej komory, od doświadczenia osoby wykonującej badanie, jakości aparatu i stosowanego algorytmu, dlatego rozbieżności uzyskanych wyników mogą być znaczne [29]. Nadzieję na poprawę dokładności i powtarzalności oceny tego parametru budzą echokardiografia trójwymiarowa i ocena odkształcenia miokardium (technika *strain*, *strain rate* czyli analiza odkształcenia i tempa odkształcenia miokardium) [30]. Dokładniejszą i powtarzalną metodą oceny LVEF jest mało dostępna w Polsce wentrykulografia izotopowa oraz tomografia rezonansu magnetycznego serca, będąca obecnie złotym standardem oceny jego funkcji. Dodatkowych informacji dostarczają badania SPECT i PET, które uwiadcniają obszary martwicy, zwłóknienia i zmniejszonego metabolizmu. Jednym z bardziej obiecujących badań określających stopień utraty aktywnego miokardium jest immunocytygrafia z monoklonalnymi przeciwciałami antymiozynomymi znakowanymi indem ¹¹¹In. Umożliwia ona wczesną detekcję uszkodzenia, ocenę jego nasilenia oraz porównanie rozległości zmian w czasie [31–34].

Najczulszym sposobem oceny efektu kardiotoksycznego na poziomie komórkowym jest biopsja mięśnia sercowego. Metoda ta jest jednak mało dostępna ze względu na inwazyjność i trudności w ocenie histopatologicznej (wymagane duże doświadczenie osoby oceniającej, mała liczba mikroskopów elektronowych). Wprowadzenie technik nieinwazyjnych (ECHO, G-SPECT) spowodowało, że jest ona obecnie rzadko wykonywana [35, 36]. W dostępnym piśmiennictwie oceniano zmiany zachodzące w kardiomiopatii poantracyklinowej wg skali Billingham w mikroskopie elektronowym. Nie stwierdzono liniowej zależności pomiędzy stopniem zmian w badaniu histopatologicznym a dysfunkcją serca. Znacznie częściej występowały nieprawidłowości histologiczne, bez towarzyszących objawów jawnej niewydolności serca w badaniu przedmiotowym – dotyczyło to ponad 50% chorych, którzy otrzymali dawkę kumulacyjną 550 mg/m². Spowodowane jest to rezerwą miokardium i uruchomieniem mechanizmów kompensacyjnych [37].

Monitorowanie chorych leczonych antracyklinami

Obecnie nie ma oficjalnych zaleceń postępowania towarzyszącym onkologicznym z chorymi leczonymi cytotatykami kardiotoksycznymi. W piśmiennictwie można znaleźć kilka schematów. Szczególnie interesujący wydaje się algorytm zaproponowany przez D. Keefe, w którym proponuje on podział chorych na dwie grupy: wysokiego ryzyka wystąpienia istotnej poantracyklinowej kardiotoksyczności (obecna choroba serca, przebyte/planowane leczenie energią promienistą, nadciśnienie tętnicze) i niskiego ryzyka. U wszystkich chorych należy wykonać wyjściową i końcową (3 mies. po zakończeniu leczenia) ocenę echokardiograficzną lub scyntygraficzną (RNV). U chorych wysokiego ryzyka ocenę należy powtarzać po osiągnięciu dawki 200 mg/m², następnie 300 mg/m² co 2 cykle i po 400 mg/m² po każdym cyklu. W grupie niskiego ryzyka Echo/RNV powinno się wykonać po dawce 300 mg/m², a po 400 mg/m² co 2 cykle. Wskazaniem do przerwania leczenia jest obniżenie się frakcji wyrzucania lewej komory serca poniżej 45–50% [21]. Starszy i częściej cytowany jest algorytm Schwartz'a i Zareta, oparty na ocenie RNV [38]. W tym schemacie ocenę wyjściową

wykonuje się przed leczeniem lub przed osiągnięciem dawki 100 mg/m². Kolejne oceny przeprowadza się 3 tyg. po ostatniej dawce leku, przed kolejnym podaniem – u chorych z wyjściową LVEF $\geq 50\%$ po dawce 250–300 mg/m², następnie po dawce 400 mg/m² u chorych zwiększonego ryzyka (obecna choroba serca, nadciśnienie tętnicze, leczenie energią promienistą, zmiany w EKG, leczenie także cyklofosfamidem) lub 450 mg/m² u pozostałych, następnie po każdej dawce. Wskazaniem do przerwania leczenia jest obniżenie się LVEF o $\geq 10\%$ do poziomu $\leq 50\%$. U chorych z wyjściowo LVEF $< 50\%$, ale $\geq 30\%$ kontrolę należy wykonywać po każdej dawce. Leczenie trzeba przerwać, jeśli LVEF obniży się o $\geq 10\%$ i/lub $\leq 30\%$. U chorych z LVEF $< 30\%$ nie należy prowadzić leczenia antracyklinami.

Leczenie i zapobieganie niewydolności serca występującej po antracyklinach

Zgodnie z wytycznymi postępowania opracowanymi przez ESC, celami terapii niewydolności serca jest zapobieganie powstaniu dysfunkcji serca i jej progresji do jawnej niewydolności, poprawa jakości życia i zmniejszenie śmiertelności. Pierwszy cel można zrealizować przez identyfikację chorych zagrożonych rozwojem niewydolności serca i rozważyć u nich mniej kardiotoksyczny schemat terapii przeciwnowotworowej lub zastosowanie innych opcji terapeutycznych (chirurgia, radioterapia, hormonoterapia). Ważne jest również wczesne wykrycie jatrogennej bezobjawowej dysfunkcji serca oraz leczenie chorób współistniejących, będących czynnikami ryzyka uszkodzenia miokardium. Przez ostatnie 20 lat kardiologowie intensywnie badali możliwości zapobiegania rozwojowi objawowej niewydolności serca u chorych ze stanami predysponującymi do jej wystąpienia, tj. z nadciśnieniem tętniczym czy chorobą wieńcową. W wyniku tych badań udowodniono, że stosowanie ACE-inhibitorów oraz beta-adrenolityków daje bardzo dobre efekty, co znalazło odzwierciedlenie w zaleceniach ESC [5]. W ostatnich latach podjęto również badania z zastosowaniem tych leków w zapobieganiu kardiomiopatii poantracyklinowej. Wyniki pierwszych badań z zastosowaniem enalaprylu, karwedilolu i walsartanu w niepełnych dawkach są obiecujące, niemniej wymagają dalszego potwierdzenia [39–41]. Od wielu lat spore nadzieje pokłada się w deksrazoksanie, który w Polsce jest zarejestrowany do stosowania w celu zapobiegania powikłaniom kardiotoksycznym. Lek ten został zalecony do stosowania w kardioprotekcji przez ASCO w 1999 r., i panel ekspertów w 2004 r. [42]. Badane są także inne, potencjalnie kardioprotekcyjne substancje, tj. antyoksydanty, erytropoetyna, trombopoetyna, iloprost, trimetazydyna, jednak jest jeszcze za wcześnie na formułowanie wniosków dotyczących ich stosowania [43–46].

Próbowano zmniejszyć kardiotoksyczność przez wydłużanie czasu podawania leku. W jednym z badań porównywano 2 sposoby podawania dokсорubicyny u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi i jajnika. Część chorych otrzymywała cytostatyki w krótkim wlewie dożylnym (15–20 min), a druga grupa we wlewie trwającym 6 godz. Przy dawce 300 mg/m² średni spadek frakcji wyrzutowej (LVEF) wynosił 17% w I grupie i tylko 4,1% w grupie, która otrzymała cytostatyki w 6-godzinny wlewie. [47].

W innym badaniu wyższość wlewu 48–96-godzinnego nad konwencjonalnym, szybkim podaniem, potwierdzono biopsją wsierdza. Zmiany morfologiczne w biopsjach stwierdzono u 14 z 30 pacjentów, którym podano cytostatyki w szybkim wlewie i u 2 spośród 21 pacjentów, którzy otrzymali lek we wlewie ciągłym [48].

Inne badania nie potwierdziły większego bezpieczeństwa długotrwałych wlewów. Lipshultz i wsp. podawali dokсорubicynę w bolusie i w 48-godzinnym wlewie dzieciom leczonym z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, nie wykazali różnic istotnych statystycznie w tych dwóch grupach co do wystąpienia choroby serca [49]. Również w innym badaniu przeprowadzonym u dzieci (daunorubicyna w bolusie lub w 6-godzinnym wlewie) nie stwierdzono korzyści z modyfikowania sposobu podawania leku [50].

Kolejne dwa cele leczenia niewydolności serca realizuje się za pomocą metod nefarmakologicznych oraz farmakoterapii. Do pierwszej grupy zalicza się edukację chorych i ich rodzin, kontrolę masy ciała, dietę (ograniczenie zawartości sodu, płynów), nefarmakologiczną kontrolę modyfikowalnych czynników ryzyka (palenie papierosów) oraz dostosowaną do możliwości chorego aktywność fizyczną.

Standardowa farmakoterapia niewydolności serca opiera się na inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę i/lub antagonistach receptora AT1, diuretykach (pętłowe, tiazydowe, antagoniści receptora aldosteronu), beta-adrenolitykach oraz digoksynie. W określonych grupach chorych należy dodatkowo stosować także leki przeciwzakrzepowe, antyarytmiczne oraz nowe leki o dodatnim działaniu inotropowym. W przypadku chorych dobrze rokujących, w szczególnych sytuacjach klinicznych można sięgnąć do nowoczesnych metod zabiegowych, takich jak stała stymulacja, resynchronizacja i wszczepienie kardiowertera-defibrylatora (jeśli oczekiwany czas przeżycia w dobrym statusie funkcjonalnym wynosi co najmniej rok), a nawet transplantacja serca (okres remisji całkowitej choroby nowotworowej powyżej 5 lat).

Podsumowanie

Dotychczas uważano, iż toksyczność antracyklin w odniesieniu do mięśnia sercowego nie stanowi istotnego problemu klinicznego, ponieważ występuje rzadko. Jednak wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe powoduje konieczność szerszego stosowania wyższych dawek cytostatyków, krótszych odstępów między kursami, podawania kilku potencjalnie kardiotoksycznych leków w kolejnych rzutach leczenia, co zwiększa ryzyko uszkodzenia serca.

Obecnie czas przeżycia chorych na nowotwory złośliwe wydłuża się, więc kardiomiopatia i objawowa niewydolność serca po stosowaniu antracyklin będzie coraz częściej obserwowana w leczeniu onkologicznym. Powikłanie to często będzie uniemożliwiało kontynuację leczenia przeciwnowotworowego, toteż planując leczenie antracyklinami, warto zastanowić się, jaką dawkę kumulacyjną otrzyma chory i czy należy on do grupy zwiększonego ryzyka powikłań kardiologicznych. Należy dążyć wówczas do stosowania mniej toksycznych leków, np. antracyklin liposomalnych. Bardzo istotna jest również identyfikacja chorych uprzednio leczonych cytostatykami, u których występują prodromalne ob-

jawy choroby serca. Wczesne rozpoznanie choroby przy prawidłowym postępowaniu kardiologicznym może tym osobom zapewnić lepszą jakość życia i jego przedłużenie. Dotyczy to głównie młodych ludzi, leczonych w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej. Niestety, w Polsce pacjent z chorobą nowotworową lub po leczeniu cytostatykami, bez względu na prezentowane objawy kliniczne zwykle odsyłany jest do onkologa, który staje się odpowiedzialny za wczesne rozpoznanie kardiomiopatii poantracyklinowej.

Piśmiennictwo

- Dando TM, Keating GM. Liposomal doxorubicin: a review of its use in metastatic breast cancer and Potential in non-Hodkin lymphoma. *Am J Cancer* 2005; 4: 193-206.
- Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, Lee LW. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1527-34.
- Maron BJ, Towbin AJ, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). The Task Force of the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
- 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.
- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline- induced cardiotoxicity *Ann Intern Med* 1996; 125: 47-58.
- Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline – induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13: 503-12.
- Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1544-52.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710-7.
- Giannini L, Dombernowsky P, Sledge G, et al. Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:1067-73.
- Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1864-71.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure inpatients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869-79.
- Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and Cardiotoxicity in Older Breast Cancer Patients: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8597-605.
- Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res* 2001; 61: 771-7.
- Halili-Rutman I, Hershko C, Link G, Rutman AJ, Shainberg A. Inhibition of calcium accumulation by the sarcoplasmic reticulum: a putative mechanism for the cardiotoxicity of adriamycin. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 211-4.
- Myers C. The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol* 1998; 25 Suppl. 10: 10-14.
- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47-58.
- Arola OJ, Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, Parvinen M, Voipio-Pulkki LM. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis. *Cancer Res* 2000; 60: 1789-92.
- Floyd J, Nguyen D, Lobins R, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685-96.
- Keefe DL. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Semin Oncol* 2001; 28 (4 Suppl. 12): 2-7.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 710-5.
- Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottlinger ME. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997; 96: 2641-8.
- Solnica B. Badania Diagnostyczne. W: Choroby wewnętrzne. Szczekliak A. (red.) Wyd. I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 32-3.
- Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999; 62: 135-41.
- Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, Bignotti T, Fiorina C, Vizzardì E, Dei Cas L. Serum levels of different tumor markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 57-61.
- Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. Ca 125 and its relation to cardiac function. *An Heart J* 1999; 137: 1044-9.
- Filipiak K. Sprawozdanie z Europejskiego Kongresu Niewydolności Serca, Helsinki, 17–20.06.2006; *Kardiologia po Dyplomie* 2005; 5 (8): 136-7.
- Kasprzak JD, Wierzbowska-Drabik K, Drożdż J. Ocena czynności lewej komory – funkcja skurczowa i rozkurczowa. W: *Echokardiografia Praktyczna*. Podolec P, Tracz W, Hoffman P. (red.). Tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004; 135-47.
- Krzemińska-Pakuła M, Chrzanowski Ł, Kasprzak JD. Nowe horyzonty echokardiografii – jak to będzie wyglądać w przyszłej dekadzie? *Kardiologia po Dyplomie* 2006; 5 (3): 10-18.
- Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Kuikka J, Hartikainen J. Anthracycline-induced cardiomyopathy: long term effects on myocardial cell integrity, cardiac adrenergic innervation and fatty acid uptake. *Clin Physiol* 2001; 21: 123-8.
- Valdes Olmos RA, Carrio I, Hoefnagel CA, Estorch M, ten Bokkel Huinink WW, Lopez-Pousa J, Dalesio O. High sensitivity of radiolabelled antimyosin scintigraphy in assessing anthracycline related early damage preceding cardiac dysfunction. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 871-7.
- Kremer L, Tiel-van Buul M, Ubbink MC, Offringa M, Ottenkamp J, Olmos RV, Voute PA. Indium-111-Antimyosin scintigraphy in the early detection of heart after anthracycline therapy in children. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1208-11.
- Flotats A, Carrio I. Non-invasive in vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. *Eur J Nuc Med* 2003; 30: 615-30.
- Billingham ME, Mason JW, Bristow JR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 623-7.
- Torti FM, Bristow MM, Lum BL, et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res* 1986; 46: 3722-7.
- Druck MN, Gulenchyn KY, Evans WK, et al. Radionuclide angiography and endomyocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer* 1984; 53: 1667-74.
- Schwartz RG, Zaret B. Diagnosis and treatment of drug induced myocardial disease. In: *Cardiotoxicity of anticancer therapy*. Muggia FC, Speller JL (eds). 1th ed. John Hopkins University Press 1992; 173-197
- 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: 2432-3.
- Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258-62.

41. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, Yamane T, Hino M. 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.
42. Swain S, Vici P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 1-7.
43. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F, et al. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003; 54: 219-27.
44. Perletti G, Monti E, Paracchini L, Piccinini F. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 302: 280-9.
45. Fujiwara H. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin induced cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113: 535-43.
46. Schuchter LM, Martee L, Hensley L, Meropol NJ, Winer EP. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20: pp 2895-2903.
47. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen: a prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990; 65: 870-3.
48. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96: 133-9.
49. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: The Diana-Farber 91-01 acute lymphoblastic leukemia protocol. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1677-82.
50. Levitt GA, Dorup I, Sorensen K, Sullivan I. Does antracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? *Br J Haematol* 2004; 124: 463-8.

Adres do korespondencji

lek. **Elżbieta Bręborowicz**
Oddział Chemioterapii
Klinika Onkologii
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Łąkowa 1/2
61-878 Poznań