

Powikłania kardiologiczne po chemioterapii — patomechanizm, diagnostyka, leczenie i zapobieganie

Joanna Dudziak^{1, 2}, Marek Słomczyński², Lech Torliński¹

¹Katedra i Zakład Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Kardiologii z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Zakład Opieki Zdrowotnej, Poznań Stare Miasto

Jednym z najważniejszych działań niepożądanych chemioterapii jest jej toksyczny wpływ na miokardium. Zależnie od stosowanego leku i dawki kumulacyjnej, skutki te są widoczne w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. Obecność przewlekłych powikłań terapii ma szczególny wpływ na jakość życia osób skutecznie leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu złośliwego. W konsekwencji, monitorowanie wydolności serca i szybka identyfikacja pacjentów we wczesnym stadium jego uszkodzenia stają się istotnym elementem prowadzenia potencjalnie kardiotoksycznej terapii. W piśmiennictwie wciąż brakuje jednoznacznych algorytmów profilaktyki powikłań chemioterapii. Coraz więcej faktów przemawia za wzajemnym powiązaniem poszczególnych mechanizmów biorących udział w uszkodzeniu mięśnia sercowego, którymi są reaktywne formy tlenu, azotu, zaburzenia komórkowej homeostazy żelaza i wapnia. Ma to swoje odzwierciedlenie nie tylko w rozwoju metod diagnostycznych, ale i w poszukiwaniu leków kardioprotekcyjnych.

Choroby Serca i Naczyń 2009, 6 (2), 73–81

Słowa kluczowe: chemioterapia, leki kardiotoksyczne, kardioprotekcja

WSTĘP

Nowotwory złośliwe po chorobach układu krążenia są drugą pod względem częstości przyczyną zgonów w Polsce. Przewidywane tempo wzrostu zachorowalności w Polsce i na świecie, w porównaniu z rokiem 2000, przedstawiono w tabeli 1. Wyróżnia się dwa typy powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobami nowotworowymi: pierwszy — wynikający z wciągnięcia układu krążenia w proces nowotworowy, i drugi — będący powikłaniem samej terapii onkologicznej. Bezpo-

średni negatywny wpływ leków cytostatycznych na serce jest dodatkowo nasilony przez częstą w tej grupie chorych pancytopenię, a zatem i wysokie ryzyko wstrząsu septycznego oraz stosowaną łącznie z chemioterapią płynoterapię obciążającą układ krążenia. Liczba dorosłych z długim przeżyciem po leczeniu nowotworu złośliwego w dzieciństwie stale będzie się zwiększała. Obecnie szansę na całkowite wyleczenie ma ponad 65% dzieci i młodzieży, a w niektórych rodzajach nowotworów odsetek ten sięga ponad 90%. Z ujawnieniem działań niepożądanych leków cytostatycznych należy się liczyć nie tylko w trakcie terapii onkologicznej, ale nawet po 20 latach od jej zakończenia. Konieczne jest zatem nie tylko określenie grupy potencjalnego ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności wywołanej terapią onkologiczną, ale także długofalowe monitorowanie pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Dudziak
Oddział Kardiologii z Pododdziałem
Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego
Zakład Opieki Zdrowotnej
ul. Szkolna 8/12, 61–833 Poznań Stare Miasto
tel./faks: 0 61 85 85 604, tel.: 0503 590 222
e-mail: joanna.dudziak@onet.eu

Tabela 1. Przewidywane tempo wzrostu zachorowalności i umieralności na nowotwory w Polsce i na świecie w porównaniu z rokiem 2000 [1]

	Nowe zachorowania	Zgony
Świat		
2000 r.	10 000 000	6 000 000
2020 r. (prognoza)	20 000 000	10 000 000
Polska		
2000 r.	110 000	80 000
2010 r. (prognoza)	160 000	100 000

CHEMIOTERAPEUTYKI KARDIOTOKSYCZNE**Antracykliny**

Antybiotyki antracyklinowe wprowadzono do terapii chorób onkologicznych w latach 60. ubiegłego wieku. Leki te zajmują wysoką pozycję w leczeniu najczęściej występujących nowotworów (raka piersi, jajnika, płuc, białaczek, chłoniaków, mięsaków). Z punktu widzenia onkologa dyskwalifikacja chorego od leczenia zgodnie ze schematem z antracyklinami znacznie zmniejsza jego szanse przeżycia. Działanie niepożądane antracyklin na serce wynika z kilku mechanizmów:

- wiązania się z błonami komórkowymi (peroksydacja lipidów błon) i interakcji w mechanizmy komórkowe;
- przeładowania kardiomiocytów jonem wapnia — uwalnianie go z retikulum endoplazmatycznego [2];
- nitrowania miofibrili, a w konsekwencji — zaburzeń kurczliwości [3];
- generacji wolnych rodników (mięsień sercowy z powodu niskiej zawartości katalazy i dysmutazy ponad-tlenkowej ma bardzo niskie zdolności antyoksydacyjne) [4].

Jedną z najpoważniejszych konsekwencji działania wolnych rodników jest zaburzony metabolizm żelaza (nadekspresja receptora dla transferyny, zmniejszenie ilości ferrytyny). Zwiększone stężenie toksycznej frakcji wolnego żelaza indukuje apoptozę kardiomiocytów, przyczyniając się do rozwoju kardiomiopatii [5]. Wyjaśnienie mechanizmu uszkodzenia miokardium pozwoliło na wprowadzenie do terapii kardioprotekcyjnych związków chelatujących żelazo wewnątrzkomórkowe (deksrazoksan). Po leczeniu antracyklinami zagrożenie rozwojem zastoinowej niewydolności serca wynosi do 16%, a przebiegającą bez objawów klinicznych kardiomiopatią — do 57% [6]. Ryzyko wystąpienia kardiomiopatii poantracyklinowej zwiększa się wraz z dawką kumulacyjną leku oraz w przy-

Tabela 2. Maksymalne dawki kumulacyjne antracyklin [7]

Antracyklina	Dawka kumulacyjna [mg/m ²]
Dokсорubicyna	550 (450 w połączeniu z radioterapią)
Daunorubicyna	600
Epirubicyna	1000
Esorubicyna	1900
Aklarubicyna	23 000
Mitoksantron	160

padku równoległego stosowania radioterapii. Dawki maksymalne antracyklin przedstawiono w tabeli 2. Z danych tych wynika, że do najbardziej kardiotoksycznych antracyklin należą: dokсорubicyna, daunorubicyna, epirubicyna, idarubicyna.

W praktyce klinicznej należy się liczyć z indywidualną wrażliwością na działania niepożądane tych leków, a także z wpływem innych czynników predysponujących do wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [8]. Leki najnowszej generacji, czyli liposomalne dokсорubicyny, wykazują słabsze działanie toksyczne, jednak z uwagi na wysoki koszt są zarezerwowane dla grupy chorych zagrożonych wyjściowo wysokim ryzykiem wystąpienia kardiotoxyczności, głównie dzieci.

Kardiomiopatia poantracyklinowa

Kluczowym zagadnieniem do zrozumienia kardiotoxyczności antracyklin jest jasna definicja problemu. Kardiomiopatia poantracyklinowa to trwałe, nieodwracalne uszkodzenie serca wskutek toksycznego działania terapeutycznych dawek antracyklin. Kardiotoxyczność antracyklin ma charakter ostry, podostry lub przewlekły. Objawy ostrego uszkodzenia serca pojawiają się w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji leku, nie zależą od dawki i są to: arytmie (najczęściej tachykardia zatokowa), niespecyficzne zmiany w zapisie EKG oraz obrzęk płuc i hipotensja, wynikające z dysfunkcji skurczowej lewej komory. Są one wywołane zarówno bezpośrednio przez sam lek, jak i przez działanie katecholamin oraz histaminy, których stężenie wzrasta pod wpływem antracyklin. Postać podostra pojawia się w pierwszym roku leczenia i jest wynikiem trwałego uszkodzenia lub śmierci kardiomiocytów. Przejawia się zaburzeniami rytmu, zapaleniem osierdzia i mięśnia sercowego, niedokrwieniem, niewydolnością serca. Przewlekłe uszkodzenie serca, ujawniające się po

12 miesiącach od ostatniego kursu chemioterapii, wiąże się z włóknieniem mięśnia sercowego i ściśle zależy od dawki leku. Rozwija się kardiomiopatia rozstrzeniowa, objawiająca się zaburzeniami funkcji skurczowo-rozkurczowej i zaburzeniami rytmu [9].

Taksany

Taksany stosuje się w drugim rzucie w terapii guzów litych u pacjentów nietolerujących antracyklin. Leki te zwiększają ryzyko zakrzepicy, ale znacznie rzadziej powodują kardiotoxycytność, najczęściej pod postacią przejściowych epizodów zaburzeń rytmu (bradykardia, bloki serca, pobudzenia dodatkowe), hipotensji, niedotlenienia mięśnia sercowego. Za ich występowanie po podaniu paklitakselu odpowiada jeden ze składników leku — polioksyetylowany olej rycynowy, powodujący uwalnianie histaminy. Paklitaksel (występujący również w stentach uwalniających leki) czy docetaksel, stosowane w monoterapii lub kombinacjach z cisplatyną bądź z karboplatiną przede wszystkim w raku piersi, jajnika i płuc, raczej nie powodują dysfunkcji mięśnia sercowego. W połączeniu z antracyklinami nasila się ich kardiotoxycytność [10].

Antymetabolity

Podczas terapii guzów litych 5-fluorouracyłem częstość kardiotoxycytności szacuje się na 5–18%. Powikłania ze strony serca zwykle występują pod postacią arytmii, niedokrwienia, niewydolności bądź nagłej śmierci sercowej. Są one wynikiem skurczu naczyń wieńcowych, bezpośredniego uszkodzenia mięśnia sercowego przez lek oraz aktywacji układu krzepnięcia [11].

Leki alkilujące

Do tej grupy należą leki stosowane w leczeniu między innymi białaczek, takie jak: cyklofosfamid, ifosfamid, cisplatyna, mitomicyna czy busulfan. Kardiotoxycytność cyklofosfamidu ujawnia się w kombinacji z innymi chemioterapeutykami, najczęściej pod postacią niewydolności serca, zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia. Busulfan wywołuje włóknienie endokardium i perikardium nawet po 9 latach od zakończenia terapii. Cisplatyna w 20-letniej obserwacji pacjentów z rozsianym rakiem jądra wywoływała chorobę niedokrwinną serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze oraz dysfunkcję rozkurczową. Za powikłania te odpowiada aktywacja szlaku arachidonowego i zwiększenie agregacji płytek [12].

Interferony

Interferony są glikoproteinami wykazującymi zdolność wydłużania remisji uzyskanej w leczeniu białaczki włochatokomórkowej, niektórych chłoniaków złośliwych, przewlekłej białaczki szpikowej oraz szpiczaka mnogiego. Interferon α wywołuje zwykle kardiomiopatię odwracalną po zakończeniu leczenia. Jednak pojawiają się doniesienia o trwałych powikłaniach kardiologicznych. Mechanizm ich powstawania, jak dotąd, nie został poznany [13].

Przeciwciała monoklonalne

Leki te od niedawna stosuje się w terapii chorób hematologicznych, raka piersi lub raka okrężnicy. Trastuzumab — przeciwciało skierowane przeciwko nabłonkowemu receptorowi 2 ludzkiego czynnika wzrostu (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) — jest wykorzystywany w mono- i politerapii raka piersi. Objawy kardiotoxycytności tego leku są podobne do powikłań wywoływanych przez antracykliny. Na ich wystąpienie wpływa również uprzednia terapia antracyklinami, zwiększając ryzyko kardiomiopatii z 1% do 7%. Jednoczesne stosowanie trastuzumabu i antracyklin wiąże się z 29-procentowym ryzykiem wystąpienia powikłań kardiologicznych. Alemtuzumab — przeciwciało anty-CD52, stosowane w leczeniu białaczek — powoduje niedotlenienie mięśnia sercowego na tle wazokonstrykcji tętnic wieńcowych. Inny lek — bewacizumab — jest między innymi inhibitorem angiogenezy. W praktyce podczas terapii bewacizumabem obserwuje się rozwój nadciśnienia tętniczego [14].

W tabeli 3 przedstawiono częstość powikłań kardiologicznych wybranych chemioterapeutyków.

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka powikłań leczenia onkologicznego jest nie lada wyzwaniem dla lekarza. Często zdarza się, że objawy występujące u pacjenta są wspólne zarówno dla nowotworu, jak i dla uszkodzonego mięśnia sercowego. Dotyczy to zwłaszcza chorych z rakiem płuca, u których takie objawy, jak duszność, męczliwość, poszerzenie żył szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi, mogą wynikać zarówno z choroby podstawowej, jak i z rozwijającej się niewydolności serca. Z uwagi na kumulację czynników ryzyka zawsze należy się liczyć z możliwością wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (ACS, *acute coronary syndrome*) w tej grupie chorych [15].

Tabela 3. Częstość działań niepożądanych wybranych chemioterapeutyków (zmodyfikowano na podstawie [14])

Dysfunkcja lewej komory	
Antracykliny	+++
Cyklofosfamid (duże dawki)	++
Ifosfamid (duże dawki)	++++
Cisplatyna	++
Mitomycyna	++
Imatinib	++++
Alemtuzumab	+
Trastuzumab	++
Interferon α	+
Niedotlenienie mięśnia sercowego	
5-fluorouracyl	++
Kapecitabina	+
Interferon α	+
Hipotensja	
Etopozyd	++
Kwas alfa-trans-retinoidowy	++
Cytokiny (np. interleukina 2 i interferon α)	+++ do +++++
Przeciwciała monoklonalne	+ do ++++
Karboplatyna	++
Hipertensja	
Bewacizumab	++
Interferon α	++
Cisplatyna	++
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	
Talidomid	++++
Bewacizumab	++++
Irinotecan	++++
Cisplatyna	++++
Bradyarytmia	
Paklitaksel	+
Talidomid	++
Cisplatyna	++++
5-fluorouracyl	++++
Wydłużenie QT lub torsades de pointes	
Trójtlenek arsenu	++++

+ — rzadkie (< 1%); ++ — nieczęste (1–5%); +++ — częste (6–10%); ++++ — bardzo częste (> 10%)

Badanie elektrokardiograficzne

Badanie elektrokardiograficzne służy ocenie zmian niedokrwiennych lub martwicy miokardium, takich jak zmiany odcinka ST–T, zaburzenia rytmu serca, do których należą tachy- (antracykliny) i bradyarytmie (cisplatyna, 5-fluoro-

uracyl), pobudzenia dodatkowe, zaburzenia repolaryzacji pod postacią płaskich lub odwróconych załamków T. Należy pamiętać, że w tej grupie pacjentów częste są zaburzenia elektrolitowe, hipomagnezemia, hipo- i hiperkaliemia, które mogą wywołać zagrażające życiu arytmie. Wydłużenie odcinka QT powodują nie tylko chemioterapeutyki (tamoksyfen, takrolimus, adriamycyna, 5-fluorouracyl), ale i często stosowane w tej grupie pacjentów leki przeciwwymiotne — antagoniści receptora 5HT₃ [16]. Obniżenie woltażu załamków wskazuje na płyn w worku osierdziowym, zapalenie mięśnia sercowego bądź kardiomiopatię.

Arytmie i epizody niedokrwienne ocenia się również za pomocą badania EKG metodą Holtera i próby wysiłkowej.

Badanie radiologiczne

Badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej służy ocenie sylwetki serca i rysunku naczyniowego. Może ujawnić zarówno poszerzenie jam serca, jak i zastój w krążeniu płucnym, sugerujący niewydolność serca.

Echokardiografia

Badanie echokardiograficzne (ECHO) jest najbardziej dostępną i z tego powodu najczęściej stosowaną metodą, zarówno do wykrywania kardiomiopatii poantracyklinowej, jak i do monitorowania pacjentów leczonych onkologicznie. Ocenie podlegają parametry funkcji skurczowej, rozkurczowej i wymiary anatomiczne. Nowe techniki echokardiograficzne, takie jak trójwymiarowa analiza odkształcania miokardium (*strain myocardium*) czy echokardiografia obciążeniowa, wykazują wyższą czułość w diagnostyce kardiotoxyczności chemioterapeutyków. Wytyczne dotyczące wykonania wyjściowej oceny ECHO zalecanej i obowiązkowej przedstawiono w tabeli 4 [17].

W przypadku antracyklin rekomenduje się pomiar frakcji wyrzutowej przed rozpoczęciem kursu i po osiągnięciu dawki 300–360 mg/m² w przeliczeniu na doksorubicynę. U osób z wyjściowo niską frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) badanie ECHO należy wykonywać seryjnie. Pacjenci, u których stwierdza się zmniejszenie EF o 10%, frakcji skracania (FS, *fractional shortening*) — o 20%, zaburzenia relaksacji czy odcinkową hipokinezę, należą do grupy najwyższego ryzyka wystąpienia niewydolności serca [18]. Istotny jest również czas, w jakim przeprowadza się badanie. W przypadku antracyklin najlepiej oceniać serce w 3. tygodniu po ostatnim podaniu dawki i tydzień przed następną. W tym okresie pacjent nie powinien gorączkować, a optymalne stężenie hemoglobiny powinno wynosić co najmniej 9 mg/dl. Unika

Tabela 4. Wskazania do wstępnej oceny echokardiograficznej [17]

ECHO zalecane	ECHO obligatoryjne
Wiek < 50. rż.	Wiek > 50. rż.
Brak czynników ryzyka	Czynniki ryzyka choroby serca
Brak wywiadu chorób układu sercowo-naczyniowego	Wywiad chorób układu sercowo-naczyniowego
Brak wywiadu chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie	Wywiad chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie
Bez wcześniejszego leczenia za pomocą chemioterapii	Wcześniejsze leczenie za pomocą chemioterapii
Bez wcześniejszego leczenia za pomocą radioterapii	Wcześniejsze leczenie za pomocą radioterapii
Prawidłowe EKG	Nieprawidłowe EKG
Prawidłowe badanie przedmiotowe	Odchylenia w badaniu przedmiotowym

ECHO — echokardiografia; EKG — elektrokardiografia

się w ten sposób wyników fałszywie dodatnich. Stymulowany przez antracykliny krótkotrwały wyrzut katecholamin może się przyczynić do uzyskania w ECHO obrazu serca hiperkinetycznego [19]. Wnioski większości badaczy wskazują, że najwcześniej rozwijają się zaburzenia funkcji rozkurczowej, diagnozowane na podstawie analizy profilu napływu do lewej komory. Zaburzenia dotyczące kurczliwości pojawiają się później. Czułość standardowej echokardiografii w wykryciu wczesnej kardiomiopatii jest względnie niska. Wynika to z faktu, że pierwsze etapy uszkodzenia serca przebiegają subklinicznie. Po przekroczeniu krytycznej masy uszkodzonych kardiomiocytów pojawia się, obserwowane w ECHO, zmniejszenie EF. Czułość echokardiografii można zwiększyć, stosując kombinację z metodami wysiłkowymi. Niestety, zwiększają one niejednokrotnie liczbę wyników fałszywie dodatnich, co zmniejsza specyficzność tego modelu postępowania. Echokardiograficzne wskazania do przerwania chemioterapii z powodu nieodwracalnej kardiomiopatii są następujące: spadek EF o ponad 10% w spoczynku lub EF poniżej 50%, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory większy lub równy 60 mm, wymiar końcowoskurczowy lewej komory wynoszący 40 mm lub więcej oraz dyskusyjne — restrykcyjny profil napełniania lewej komory [18–19].

Biopsja endomiokardialna

Biopsja endomiokardialna, ze względu na wysoką czułość i specyficzność, była metodą referencyjną diagnostyki, jednak ze względu na inwazyjność nie ma zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Inne metody

Alternatywną metodą diagnostyki powikłań po leczeniu chemioterapeutykami kardiotoxycznymi jest angio-

kardiografia radioizotopowa (RNA, *radionuclide angiography*). Technika izotopowa (MUGA, *multigated acquisition*) umożliwia ocenę frakcji wyrzutowej i zaburzeń kurczliwości. Jest to metoda powtarzalna, dokładna, ale niestety mało dostępna. Wiele nadziei budzi scyntygrafia, w której wykorzystuje się przeciwciała antymiozynowe znakowane indem. Wychwyty przeciwciał jest wprost proporcjonalny do dawki kumulacyjnej antracyklin u pacjentów z kardiomiopatią wywołaną antracyklinami [20]. Zaburzenia metabolizmu, zwłóknienie, martwicę można ocenić również za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*) i pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). Akumulacja bądź wypłukanie analogu norepinefryny — znakowanej jodem ¹²³metajodobenzylguanidyny (¹²³MIBG) — odzwierciedla integralność nerwów współczulnych serca i ich zdolność do uwalniania norepinefryny. Deinnerwacja adrenergiczna współistnieje z kardiomiopatią wywołaną chemioterapią oraz wyprzedza obserwowane w ECHO zmniejszenie EF [21].

Markery biochemiczne

Oznaczanie markerów biochemicznych, jako nieinwazyjna metoda oceny funkcji mięśnia sercowego, jest potencjalnie bardzo interesującym narzędziem dla lekarzy stosujących chemioterapię. Poszukuje się markerów zarówno wczesnej, jak i późnej kardiotoxyczności. Markery wczesnej kardiotoxyczności ułatwiłyby podjęcie decyzji o szybkiej modyfikacji protokołu terapeutycznego (np. zastosowanie antracyklin liposomalnych, kardioprotekcji lub minimalizacja dawek). Natomiast markery późnej kardiotoxyczności, pojawiające się po zakończeniu terapii, służyłyby do monitorowania pacjentów. Wybór odpowiedniego markera polekowego uszkodzenia mięśnia sercowego wymaga ana-

lizy mechanizmu jego uwalniania do surowicy. Ważna jest także świadomość, że istnieją dwie szerokie kategorie działań niepożądanych chemioterapeutyków — negatywny wpływ funkcjonalny i strukturalny na serce. Zaburzenia funkcjonalne są wynikiem interakcji leku z kanałami jonowymi kardiomiocytu i powodują na przykład wydłużenie QT. Natomiast w diagnostyce uszkodzenia strukturalnego stosuje się tradycyjne markery martwicy [22].

Markery zaburzenia funkcji miokardium

Peptydy natriuretyczne

Oznaczanie peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *natriuretic peptide type B*) ma implikacje diagnostyczne, terapeutyczne oraz prognostyczne. Jest on markerem niewydolności serca i utajonej kardiomiopatii rozstrzeniowej. W pracy Suzuki i wsp. [23] pacjenci, u których wystąpiła dekomensacja hemodynamiczna, należeli do grupy z trwale utrzymującym się wysokim stężeniem BNP, odzwierciedlającym wywołaną przez antracykliny dysfunkcję rozkurczową. W innej obserwacji u 2 z 6 dzieci z podwyższonym stężeniem przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) rozwinęła się niewydolność serca w czasie 3 tygodni od zakończenia leczenia, natomiast EF oceniana w angioscintygrafii pozostawała jeszcze niezmienną [24]. Krótkotrwałe zwiększenie napięcia ścian miokardium wywołane przez doksorubicynę może być kompensowane aktywacją odpowiedzi neurohumoralnej (katecholaminy, angiotensyna), co z kolei przejawia się wzrostem stężenia N-końcowych fragmentów prohormonu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*), średnio w 24. godzinie [25].

Endotelina 1

Zwiększenie oporu naczyniowego, towarzyszące niewydolności serca, jest skutkiem wzmożonego napięcia układu sympatycznego, aktywności noradrenaliny, angiotensyny II oraz endoteliny 1 (ET-1). Jest to peptyd syntetyzowany przez śródbłonek naczyń i komórki miokardium. W obserwacji pacjentów poddanych chemioterapii stężenie tego peptydu sukcesywnie wzrastało w grupie, w której niewydolność serca rozwinęła się po zakończeniu leczenia, natomiast FS i EF pozostawały prawidłowe w badaniu ECHO [26].

Markery uszkodzenia miokardium

Peroksydacja lipidów błon komórkowych zaburza ich integralność, co prowadzi do wycieku enzymów. W krą-

żeniu pojawiają się markery martwicy mięśnia sercowego: troponiny sercowe T i I (TnT i TnI), izoenzym MB kinazy kreatynowej (CK-MB, *myocardial bound-creatine kinase*), sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP, *heart type fatty acid binding protein*).

Troponiny sercowe

Troponiny (Tn) stosuje się nie tylko do diagnostyki uszkodzenia serca, ale również do stratyfikacji ryzyka, ponieważ ich wartość koreluje z zaawansowaniem zmian w miokardium oraz z czasem przeżycia. Dane z piśmiennictwa w odniesieniu do Tn i ich roli w diagnostyce powikłań kardiotoxycznych są sporne [27]. Zastosowanie cTnT, jako markera toksyczności wywołanej przez doksorubicynę, po raz pierwszy wykazali Seino i wsp. [28] w badaniach przeprowadzonych na szczurach. Lipshulz i wsp. [29] podczas 9-miesięcznej obserwacji 15 dzieci leczonych doksorubicyną zauważyli, że stężenie troponin korelowało ze stopniem rozstrzeni lewej komory i zmniejszeniem grubości ścian. Toksyczne uszkodzenie kardiomiocytu powoduje uwolnienie znacznie mniejszych ilości TnT niż w zawale serca, średnio 0,01–0,09 $\mu\text{g/l}$ [29]. Wyniki tych badań nasuwają wniosek, że w kardiotoxyczności po chemioterapii testy dla Tn powinny się cechować wysoką czułością. Warto także pamiętać, że na wzrost stężenia troponin mogą wpływać również inne, pozasercowe przyczyny, na przykład niewydolność nerek, krwotok do przewodu pokarmowego, niewydolność wielonarządowa, ostra niewydolność oddechowa, udar mózgu, sepsa, nierzadko stwierdzane u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zatem znaczenie diagnostyczno-prognostyczne troponin sercowych do oceny kardiotoxyczności wciąż wymaga wyjaśnienia.

Inne markery martwicy

Sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe jest białkiem cytoplazmatycznym, pierwotnie występującym w kardiomiocytach, a także w mięśniach szkieletowych, mózgu i nerkach. Pełni ono rolę transportową dla długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz regulacyjną w stosunku do ekspresji genów przez receptor typu α aktywowany przez proliferatory peroksysomów (PPAR α , *peroxisome proliferator activated receptor alpha*). Pierwsze badania wykorzystujące H-FABP w aspekcie markera kardiotoxyczności przeprowadzili Horacek i wsp. [30], którzy wykazali wzrost stężenia H-FABP zarówno w 24. godzinie po podaniu chemioterapeutyku, jak i 14 dni później, przy prawi-

dłowych wartościach Tn, CK-MB masy i mioglobiny. Interpretacja tego wyniku wymaga dalszych badań perspektywicznych.

PROFILAKTYKA, MONITOROWANIE I LECZENIE POWIKŁAŃ

Znając istotę problemu, należy poruszyć kwestię prewencji powikłań leczenia onkologicznego, zwłaszcza u pacjentów z potencjalnie całkowicie wyleczalną chorobą nowotworową. Sukces terapii onkologicznej może być ograniczony ryzykiem wystąpienia odległej, zagrażającej życiu, kardiotoxyczności. Jak dotąd, jedynym leczeniem kardiomiopatii wywołanej chemioterapią pozostaje transplantacja serca. Dotychczas określono następujące czynniki ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego o istotnym znaczeniu dla podjęcia wczesnej profilaktyki: choroba serca, cukrzyca, choroba wątroby, niewydolność nerek, duże dawki kumulacyjne chemioterapeutyków, radioterapia poprzedzająca lub współistniejąca (> 20 Gy), chemioterapia w wywiadzie, równoczesne stosowanie różnych cytostatyków (cyklofosfamid, bleomycyna, winkrystyna, emsakryna, mitoksantron), wiek (< 4 lat i > 65 lat), płeć żeńska, rasa czarna [17]. Prewencja kardiomiopatii wywołanej chemioterapią polega przede wszystkim na przestrzeganiu wielkości dawki maksymalnej (przez całą kurację). W wielu krajach (np. w Polsce) lekarz jest postawiony w niezwykle trudnej sytuacji etycznej z powodu nierefundowania leków protekcyjnych. Według *American Society of Clinical Oncology* (ASCO; stanowisko z 2008 r.) można rozważać zastosowanie deksrazoksanu u dorosłych chorych, którym podano doksorubicynę w dawce co najmniej 300 mg/m². Stosunek dawek deksrazoksanu i doksorubicyny powinien wynosić 10:1. Jak dotąd, nie ma wystarczających danych, by sformułować ostateczne zalecenia dotyczące stosowania deksrazoksanu w terapii chorób nowotworowych u dzieci, u chorych leczonych epirubicyną, u osób otrzymujących antracykliny w dużej dawce, u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka choroby serca [31]. Liposomalne antracykliny powinno się stosować u dzieci i młodych dorosłych obciążonych czynnikami zwiększonego ryzyka rozwoju kardiomiopatii poantracyklinowej oraz u pacjentów bez czynników ryzyka, którzy otrzymają kumulacyjną dawkę antracykliny większą niż 300 mg/m². Jednak wysoka cena tych produktów ogranicza ich stosowanie [32]. Zaleca się również włączenie u pacjentów z chorobami nowotworowymi na stałe inhibitora konwertazy

Tabela 5. Prewencja kardiomiopatii wywołanej antracyklinami

Ograniczenie dawki kumulacyjnej w przeliczeniu na doksorubicynę do < 450 mg/m²

Analogi antracyklin:

- EPI, IDA, pirarubicyna
- mitoksantron

Alternatywne metody podawania leków:

- powolny wlew ciągły
- antracykliny liposomalne

Antyoksydanty i czynniki chelatujące żelazo:

- probukol
- deksrazoksan

Hematopoetyczne cytokiny:

- erytropoetyna
- trombopoetyna
- czynnik wzrostu granulocytów

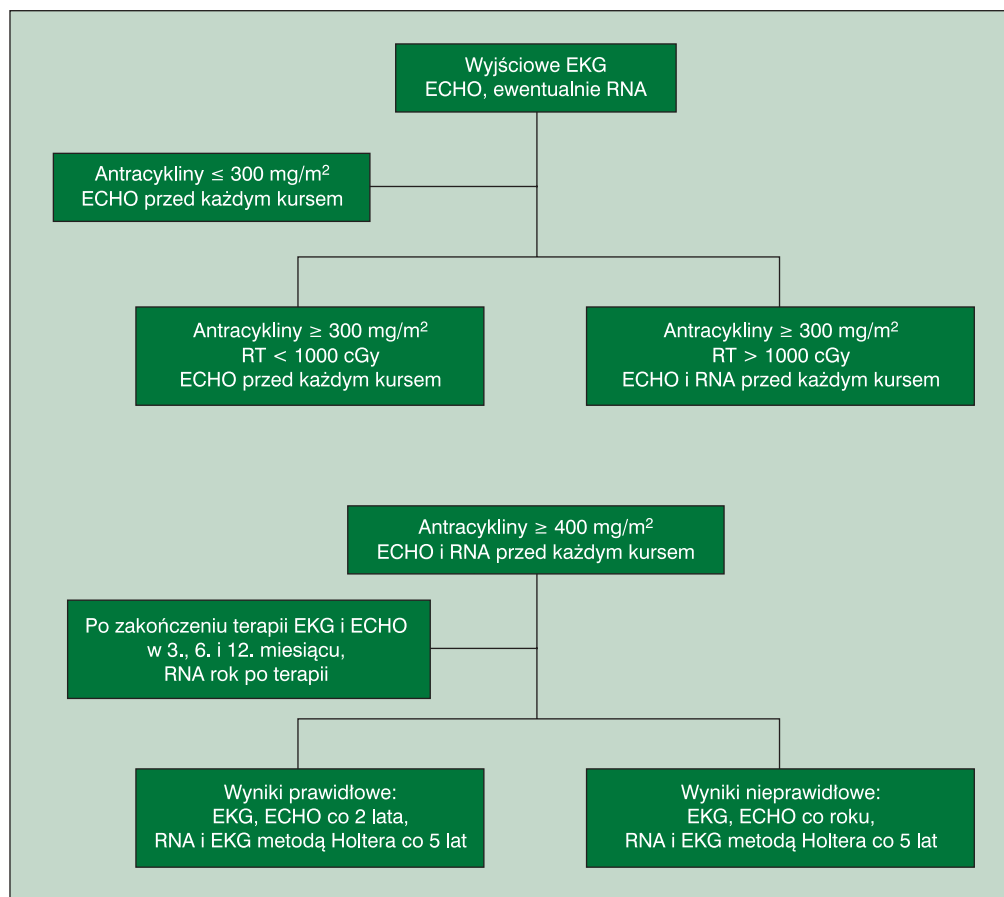
EPI (*epirubicin*) — epirubicyna; IDA (*idarubicin*) — idarubicyna

angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (np. enalaprilu) [33]. Pozostałe metody kardioprotekcji zebrane w tabeli 5.

Monitorowanie pacjentów poddanych chemioterapii obejmuje ocenę wyjściową mięśnia sercowego, regularne kontrole w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Według ASCO u pacjentów otrzymujących doksorubicynę i deksrazoksan należy ocenić czynność serca po przekroczeniu dawki całkowitej 500 mg/m², a później — po każdej kolejnej dawce 50 mg/m² doksorubicyny. Najczęściej stosowaną metodą jest ocena echokardiograficzna. Na rycinie 1 przedstawiono algorytm monitorowania powikłań zalecany przez *Cardiology Committee of Children Cancer Study Group* [32].

Leczenie pacjentów z dysfunkcją lewej komory wywołaną chemioterapią nie różni się od typowej terapii zachowawczej stosowanej w kardiologii. Obowiązuje dieta ubogosolna, stosowanie diuretyków i inhibitorów ACE. W swojej pracy Tallaj i wsp. [34] wykazali, że u pacjentów otrzymujących inhibitor ACE i β -adrenolityk uzyskano istotną poprawę EF. Pacjenci nietolerujący inhibitorów ACE powinni być leczeni walsartanem [35]. Natomiast spośród β -adrenolityków najlepszym w tej grupie chorych okazał się karwedilol [36]. Postępująca kardiomiopatia poantracyklinowa u osób wyleczonych z choroby nowotworowej jest wskazaniem do transplantacji serca.

Postępowanie w przypadku ACS u pacjenta z chorobami nowotworowymi z uwagi na małopłytkowość wymaga niejednokrotnie indywidualizacji terapii. Standardy



Rycina 1. Częstość monitorowania pacjentów poddanych terapii antracyklinami [32]; EKG — elektrokardiogram, ECHO — echokardiografia, RNA (*radionuclide angiography*) — angiografia radioizotopowa, RT — radioterapia

leczenia przeciwplatek u osoby z trombocytopenią i ACS nie zostały, jak dotąd, jednoznacznie określone. Sarkiss i wsp. [37] w retrospekcji zauważyli 7-dniowe przeżycie u pacjentów z nowotworem, trombocytopenią i ACS przyjmujących kwas acetylosalicylowy. Mięsień sercowy najczęściej jest niedokrwiony w mechanizmie wywołanego lekami skurczu naczyń wieńcowych (m.in. 5-fluorouracyl, kapecitabina, paklitaksel, interferon). Podstawą diagnostyki ACS, zwłaszcza zawału serca bez uniesienia odcinka ST, jest często kinetyka uwalniania markerów zawału serca, ponieważ stężenie troponiny może być w niewielkim stopniu trwale podwyższone u pacjentów podczas chemioterapii.

Nadciśnienie tętnicze wywołane chemioterapią (bewalizumab, interferon α) odpowiada na leczenie inhibitorem ACE, antagonistą wapnia i jest często odwracalne po jej zakończeniu [16].

Pacjenci z chorobą nowotworową, zwłaszcza w stadium przerzutów oraz poddani chemioterapii, należą do grupy najwyższego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-

-zatorowych. Obecność choroby nowotworowej zwiększa to ryzyko 4-krotnie, natomiast przy stosowanej terapii wzrasta 6-krotnie (cewniki centralne, niewydolność serca, zaburzenia rytmu). Do czynników ryzyka zakrzepicy należą: liczba płytek ponad 350 tys./mm³, stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, leczenie erytropoetyną i czynnikiem wzrostu leukocytów, nowotwór górnego odcinka przewodu pokarmowego. Najwięcej powikłań zakrzepowo-zatorowych, bo aż 20–30%, obserwuje się podczas terapii z użyciem talidomidu. Podobne działania niepożądane wywołują bewalizumab, bleomycyna i cisplatyna. W tych przypadkach stwierdzono zwiększoną aktywność czynnika von Willenbranda. Choroba zakrzepowo-zatorowa najczęściej występuje pod postacią zakrzepicy żył kończyn dolnych, a diagnozę stawia się na podstawie obrazu klinicznego i badania USG metodą Dopplera, ponieważ D-dimery w tej grupie pacjentów, ze względu na chorobę podstawową, mogą być przewlekłe podwyższone. Terapię powikłań zakrzepowo-zatorowych należy prowadzić z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych przez przynajmniej 3–6 miesięcy [38].

PODSUMOWANIE

Skuteczność terapeutyczna niektórych grup leków, na przykład antracyklin, wcięż zależy od wielkości dawki. Zwiększanie dawki kumulacyjnej leku wiąże się jednak ze wzrostem ryzyka działań niepożądanych, w tym najważniejszego — kardiotoksyczności. Kardiomiopatia wywołana leczeniem onkologicznym jest w większości przypadków nieodwracalna, obecnie niemożliwa do wyleczenia i przyczynia się do pogorszenia jakości życia. Szacuje się, że u osoby poddanej w przeszłości chemioterapii ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest 8 razy wyższe niż w populacji ogólnej [39]. Poszukuje się wczesnych, łatwo dostępnych metod diagnostyki uszkodzenia serca. Metodą stosowaną najczęściej jest echokardiografia. Nowe metody obrazowania: doppler tkankowy, *strain echo*, wydają się bardzo obiecujące. Jednak znacznie przydatniejszym w praktyce lekarza onkologa byłby standard postępowania oparty na markerach biochemicznych, oznaczanych w ramach własnego oddziału. Współczesne piśmiennictwo dostarcza jednak zbyt mało danych, aby stworzyć taki algorytm. Zatem potrzeba prowadzenia badań nad biochemicznymi markerami kardiotoksyczności jest bardzo aktualnym problemem w tworzącej się nowej gałęzi — kardiionkologii.

PIŚMIENNICTWO

1. Polska Unia Onkologii, www.puo.pl.
2. Dodd D.A., Atkinson J.B., Olson R.D. i wsp. Doxorubicin cardiomyopathy is associated with a decrease in calcium release channel of the sarcoplasmic reticulum in a chronic rabbit model. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 1697–1705.
3. Weinstein D.M., Mihm M.J., Bauer J.A. Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 294: 396–401.
4. Akao M., O'Rourke B., Teshima Y. i wsp. Mechanistically distinct steps in the mitochondrial death pathway triggered by oxidative stress in cardiac myocytes. *Circ. Res.* 2003; 92: 186–194.
5. Minotti G., Ronchi R., Salvatorelli E. i wsp. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy. *Cancer Res.* 2001; 61: 8422–8488.
6. Paulides M., Kremers A., Stohr W. i wsp. Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). *Pediatr. Blood Cancer* 2006; 46: 489–495.
7. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin. Oncol.* 1992; 19: 529–542.
8. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. i wsp. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 710–717.
9. Wouters K.A., Kremer L.C., Miller T.L. i wsp. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 561–578.
10. Gianni L., Salvatorelli E., Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: synergism with trastuzumab and taxanes. *Cardiovasc. Toxicol.* 2007; 7: 67–71.
11. Alter P., Herzum M., Soufi M. i wsp. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2006; 4: 1–5.
12. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000; 22: 263–302.
13. Guilhot F. i wsp.; Italian Cooperative Study Group on Chronic Myocardial Leukemia. Interferon-alfa as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 223–229.
14. Yeh E.T.H. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Ann. Rev. Med.* 2006; 57: 485–498.
15. Lu J.I., Carhart R.L., Graziano S.L. Acute coronary syndrome secondary to fluorouracil infusion. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2959–2960.
16. Keefe D.L. The cardiotoxic potential of the 5-HT(3) receptor antagonist antiemetics: is there cause for concern? *Oncologist* 2002; 7: 65–72.
17. Birtle A.J. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin. Oncol.* 2000; 12: 146–152.
18. Klimczak C. Echokardiographie clinique. Szyszka A. (red.). Echokardiografia kliniczna. Wyd. 5. Elsevier Masson S.A.S., Wrocław 2008: 163–164.
19. Brown K.A., Blow A.J., Weis R.M. i wsp. Acute effects of doxorubicin on human left ventricular systolic and diastolic function. *Am. Heart J.* 1989; 118: 979–982.
20. Valdes-Olmos R., Carrio I., Hoefnagel C.A. i wsp. High sensitivity of radiolabeled antimyosin scintigraphy in assessing anthracycline related early damage preceding cardiac dysfunction. *Nucl. Med. Commun* 2002; 23: 871–877.
21. Flotats A., Carrio I. Non-invasive in vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. *Eur. J. Nucl. Med.* 2003; 30: 615–630.
22. Walker D.B. Serum chemical biomarkers of cardiac injury for nonclinical safety testing. *Toxicol. Pathol.* 2006; 34: 94–104.
23. Suzuki T., Hayashi D., Yamazaki T. i wsp. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am. Heart J.* 1998; 136: 362–363.
24. Bauch M., Ester A., Kimura B. i wsp. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer* 1992; 69: 1492–1497.
25. Broeyer F.J.F., Osanto S., Ritsema van Eck H.J. i wsp. Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracycline-based chemotherapy. *J. Canc. Res. Clin.* 2008; 134: 961–968.
26. Suzuki T., Miyauchi T. A novel pharmacological action of ET-1 to prevent cytotoxicity of doxorubicin in cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2001; 280: R1399–R1406.
27. Kilickap S., Barista I., Akgul E. i wsp. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 798–804.
28. Seino Y., Tomita Y., Nagai Y. i wsp. Cardioprotective effects of ace-inhibitor (Cilazapril) on adriamycin cardiotoxicity in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1993; 88: I633 [abstrakt].
29. Lipshultz S.E., Rifai N., Sallan S.E. i wsp. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997; 96: 2641–2648.
30. Horacek J.M., Tichy M., Pudil R. i wsp. New biomarkers of myocardial injury and assessment of cardiac toxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46: 148–149.
31. Hensley M.L., Hagerty K.L., Kewalramani T. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 127–145.
32. Steinherz L.J., Graham T., Hurwitz R. i wsp. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992; 89: 942–949.
33. Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J. i wsp. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 820–828.
34. Tallaj J.A., Franco V., Rayburn B.K. i wsp. Resoponse of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 2196–2201.
35. Shaik N., Yusuf S.W., Stafford J. i wsp. The role valsartan and carvedilol in patients with chemotherapy associated cardiomyopathy who are intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J. Card. Fail.* 2005; (supl. 11): 87.
36. Kalay N., Basar E., Ozdogru I. i wsp. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 2142 [komentarz].
37. Sarkiss M.G., Yusuf S.W., Warneke C.L. i wsp. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007; 109: 621–627.
38. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski” 2008. *Acta Angiol.* 2007; 13 (supl. C): C1–C22.
39. Kremer L.C., van Dalen E.C., Offringa M. i wsp. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 503–512.