

Kardiomiopatia poantracyklinowa — diagnostyka, leczenie i zapobieganie

Inga Piętka, Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Do powikłań kardiologicznych chemioterapii może dojść na każdym etapie leczenia onkologicznego. Leki onkologiczne, zarówno starej, jak i nowej generacji o działaniu biologicznym, wymienia się wśród najczęstszych przyczyn niewydolności serca. Aby zmniejszyć ryzyko powikłań kardiologicznych oraz wcześniej rozpoznać toksyczny wpływ chemioterapii, należy monitorować układ sercowo-naczyniowy chorych poddawanych leczeniu onkologicznemu. Do standardów diagnostycznych zalicza się wykonanie badania echokardiograficznego, ocenę TnT i NT-proBNP (ew. BNP). (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 3: 130–134)

Słowa kluczowe: chemioterapia, kardiomiopatia poantracyklinowa, diagnostyka

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego oraz schorzenia onkologiczne należą do głównych przyczyn zgonów na świecie [1, 2]. Wdrażając pacjentowi onkologicznemu chemioterapię, radioterapię lub terapię skojarzoną, należy uwzględnić powikłania, wśród których znaczącą część stanowią powikłania kardiologiczne. Ryzyko wystąpienia objawów klinicznych wywołanych kardiotoxycnością chemioterapeutyku określa się na 20% [3]. Najsilniejsze działanie uszkodzające mięsień sercowy wykazują antracykliny [4]. Groźne dla serca są również inne terapie stosowane w onkologii, wśród których należy wymienić leki alkilujące, alkaloidy Vinca, paklitaksel, mitomycynę, bleomycynę, fluorouracyl, interferony: alfa, alfa 1, beta i gamma oraz przeciwciała monoklonalne i inhibitory kinazy tyrozynowej [3, 5]. Leki onkologiczne, zarówno starej, jak i nowej generacji o działaniu biologicznym, wymienia się wśród najczęstszych przyczyn niewydolności serca [6].

Wpływ terapii przeciwnowotworowej na układ sercowo-naczyniowy na poziomie molekularnym

Największy problem stanowi terapia antracyklinami, których kardiotoxyczne działanie wynika z ingerencji w wewnątrzkomórkowy metabolizm, co skutkuje zaburzeniami struktury i funkcji mitochondriów [7]. Poprzez połączenie tych leków z kardiolipiną zawartą w znacznej ilości w wewnętrznej błonie mitochondriów dochodzi do zmiany funkcji wielu enzymów, co prowadzi do zaburzeń w transporcie elektronów w łańcuchu oddechowym. W konsekwencji wyczerpują się zapasy ATP oraz fosfokreatyny i dochodzi do obniżenia kurczliwości serca. Drugim mechanizmem wpływającym niekorzystnie na mięsień sercowy jest generacja wolnych rodników nadtlenkowych, które mogą uszkadzać kwasy nukleinowe i białka, przyczyniając się tym samym do uszkodzenia błon komórkowych. Mięsień sercowy zawiera niskie stężenie dysmutazy nadtlenko-

Adres do korespondencji: Lek. Inga Piętka, Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź, e-mail: ingapietka@gmail.com

Tabela 1. Czynniki wpływające na rozwój kardiomiopatii poantracyklinowej [12, 13]

| |
|--|
| Dawka kumulacyjna (ryzyko 4-procentowe przy dawce < 550 mg/m ² i 36-procentowe przy 600 mg/m ²) |
| Napromienianie śródpiersia (> 20 Gy) |
| Wcześniejsze przyjmowanie antracyklin |
| Czynniki osobnicze: wiek (< 4. i > 65. rż.), płeć żeńska, rasa czarna |
| Współwystępowanie chorób serca |
| Nadciśnienie tętnicze |
| Cukrzyca |
| Choroby wątroby |
| Zespół Downa |

wej i katalazy, będących enzymami ochronnymi, co czyni go szczególnie podatnym na działanie wolnych rodników. Antracykliny powodują również obniżenie stężenia peroksydazy glutationowej — enzymu wykazującego działanie kardioprotekcyjne [8]. Ponadto dochodzi do upośledzenia funkcjonowania pompy sodowo-potasowej oraz do zahamowania aktywności ATP-azy z nagromadzeniem jonów potasu wewnątrz komórek, co w efekcie przyczynia się do powstawania zaburzeń rytmu [9]. Z działaniem antracyklin wiąże się również przeładowanie kardiomiocytów jonami wapnia, co jest konsekwencją zahamowania Ca-ATPazy (SERCA) w siateczce endoplazmatycznej i prowadzi do uszkodzenia kardiomiocytów oraz martwicy włókien mięśniowych. Ponadto antracykliny hamują aktywność koenzymu Q w łańcuchu oddechowym.

Z kolei większość nowoczesnych celowanych chemioterapeutyków hamuje aktywność kinazy tyrozynowej, która wykazuje nadekspresję w wielu chorobach nowotworowych. W chemioterapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych działających na receptor Her2 (trastuzumab), który występuje również na powierzchni kardiomiocyta, dochodzi do jego zablokowania, co prowadzi do uszkodzenia mitochondriów. W efekcie końcowym wszystkich tych procesów dochodzi do apoptozy kardiomiocytów i upośledzenia kurczliwości mięśnia sercowego z powstaniem kardiomiopatii [10–12].

Kardiomiopatia poantracyklinowa

Istnieje wiele czynników wpływających na rozwój kardiomiopatii poantracyklinowej, które są związane zarówno z lekiem i jego dawką, jak i z innymi współistniejącymi jednostkami chorobowymi przedstawionymi w tabeli 1 [12, 13]. Powikłania

Tabela 2. Monitorowanie układu sercowo-naczyniowego u chorego poddanego chemioterapii [26, 27]

| |
|--|
| Badanie podmiotowe i przedmiotowe (objawy niewydolności układu sercowo-naczyniowego) |
| EKG spoczynkowe (ew. Holter EKG) |
| Ocena echokardiograficzna |
| Ocena NTproBNP (ew. BNP) oraz troponin |
| Konieczność przerwania chemioterapii |
| Spadek EF o więcej niż 10% lub < 30% w czasie leczenia |
| Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory ≥ 60 mm, wymiar końcowo-skurczowy lewej komory ≥ 40 mm |
| Objawy co najmniej III klasy niewydolności serca według NYHA |

BNP (*brain natriuretic peptyd*) — peptyd natriuretyczny typu B; NTproBNP — N-końcowy pro-BNP; EF (*ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa; NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

kardiologiczne mogą wystąpić na każdym etapie leczenia przeciwnowotworowego, w związku z czym wyróżnia się następujące postacie kardiomiopatii: ostrą, podostrą, przewlekłą oraz opóźnioną [14]. **Ostry efekt kardiotoxyczny** może wystąpić już kilka minut po pierwszym podaniu antracyklin, nie zależy więc od dawki, lecz jest skutkiem bezpośredniego działania leku na mięsień sercowy i wpływu uwolnionych przez niego katecholamin i histaminy. Może się ujawnić pod postacią napadów zaburzeń rytmu, pogorszenia funkcji lewej komory, wysięku osierdziowego czy nawet nagłego zgonu sercowego. **Postać podostra** może się rozwinąć w okresie pierwszych 30 miesięcy od zakończenia terapii. Najczęściej występuje około 3. miesiąca po leczeniu. Objawy mają skryty początek, powoli dochodzi do rozwoju objawowej niewydolności lewo-, a następnie prawokomorowej. **Postać przewlekła** występuje w okresie roku od zakończenia terapii, natomiast **postać opóźniona** może się ujawnić u uprzednio bezobjawowego pacjenta po latach czy 10-leciach od zastosowania antracyklin. Postacie zarówno przewlekła, jak i opóźniona mogą doprowadzić do rozwoju niewydolności serca odpornej na leczenie i cechującej się dużą śmiertelnością [3, 12].

Kontrolowanie i diagnostyka kardiologiczna chemioterapii

Aby zmniejszyć ryzyko powikłań kardiologicznych oraz wcześniej rozpoznać toksyczny wpływ antracyklin na mięsień sercowy należy monitorować układ sercowo-naczyniowy chorych poddawa-

Tabela 3. Wskazania do wstępnej oceny echokardiograficznej u chorego przed zastosowaniem chemioterapii [17]

| |
|--|
| Wiek > 50 lat |
| Nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym |
| Nieprawidłowy zapis EKG spoczynkowego |
| Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego |
| Wywiad dotyczący chorób układu sercowo-naczyniowego |
| Dodatni wywiad rodzinny chorób układu sercowo-naczyniowego |
| Radioterapia w wywiadzie |
| Chemioterapia w wywiadzie |

nych chemioterapii (tab. 2) [15]. Wśród najczęściej stwierdzanych objawów wymienia się niewydolność krążenia. Standardem diagnostycznym dla kardiomiopatii poantracyklinowej jest badanie echokardiograficzne. W tabeli 3 przedstawiono wskazania do wstępnej oceny echokardiograficznej, którą należy wykonać u chorego poddawanego chemioterapii [16, 17]. Do **grupy najwyższego ryzyka** wystąpienia niewydolności serca w przebiegu terapii antracyklinami zalicza się pacjentów, u których wystąpiły: spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (EF, *ejection fraction*) o 10%, frakcji skracania (FS, *fractional shortening*) o 20%, zaburzenia relaksacji czy uogólniona hipokineza ścian [18]. W przypadku antracyklin badanie echokardiograficzne należy wykonać w 3. tygodniu po ostatnim podaniu leku i tydzień przed podaniem kolejnej dawki [19].

Aby ocenić wczesne powikłania terapii antracyklinami, powinno się również wykonać 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera [20]. Tachyarytmie najczęściej występują po stosowaniu antracyklin, a bradyarytmie po przyjęciu cisplatyny i 5-fluorouracylu. Wydłużenie odstępu QT obserwuje się zarówno po chemioterapeutykach, jak i po często stosowanych wśród tych chorych lekach przeciwwymiotnych (antagoniści receptora 5HT₃).

Do wskaźników biochemicznych ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego zalicza się troponiny I (TnI) oraz T(TnT). Stwierdzono, że zwiększenie stężenia cTnI po leczeniu antracyklinami koreluje z obniżeniem EF, co pozwala na określenie pacjentów charakteryzujących się wysokim ryzykiem wystąpienia uszkodzenia mięśnia sercowego [21].

Innym markerem przydatnym w monitorowaniu stanu układu sercowo-naczyniowego pacjentów poddanych leczeniu onkologicznemu jest peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *brain natriuretic peptid* lub NTproBNP, N-końcowy pro-BNP) [22]. Cechuje

go wysoka negatywna wartość predykcyjna sięgająca 98%, co pozwala wykluczyć niewydolność serca (< 2000 pg/ml dla NT-proBNP i < 400 pg/ml dla BNP). Wskaźniki NT-proBNP i BNP, oprócz wartości diagnostycznej, charakteryzują się również wysoką wartością prognostyczną. Wysokie stężenia peptydu natriuretycznego typu B, mimo optymalnego leczenia, wskazują na złe rokowanie.

Obiecującymi biomarkerami w diagnostyce kardiotoksycznego wpływu chemioterapii są peptyd wiążący kwasy tłuszczowe (h-FABP, *heart fatty acids binding proteins*) [23, 24] oraz antygen nowotworowy 125 (CA 125, *carbohydrate antigen 125*), którego stężenie powyżej 27 j./ml w połączeniu z nieprawidłowym wynikiem BNP koreluje z nasileniem niewydolności mięśnia sercowego [25].

Leczenie i profilaktyka kardiomiopatii poantracyklinowej

Kardiomiopatia poantracyklinowa charakteryzuje się znaczną opornością na konwencjonalne leczenie zachowawcze. W szczególnych sytuacjach klinicznych, gdy oczekiwany czas przeżycia w dobrym stanie funkcjonalnym wynosi co najmniej rok, można sięgnąć po takie metody, jak resynchronizacja i wszczepienie kardiowertera-defibrylatora, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

W celu prewencji powikłań kardiologicznych należy przeprowadzić dokładną ocenę osób kierowanych na terapię onkologiczną. Chemioterapii antracyklinami nie należy stosować u chorych z objawową niewydolnością serca w III i IV klasie według *New York Heart Association* (NYHA) oraz ze znacznie obniżoną frakcją skurczową lewej komory (< 30%) [26]. Wskazania do przerwania prowadzonej terapii przedstawiono w tabeli 2 [26, 27].

Do leków o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym potwierdzonym w biopsji mięśnia sercowego, badaniu ECHO i scyntygrafii przepływowej oraz działaniu swoistym dla antracyklin należy deksrazoksan (Cardioxan) [28]. Jego działanie wiąże się z chelatacją jonów Fe³⁺, co może zmniejszać powstawanie wolnych rodników hydroksylowych. Lek ten jest szczególnie stosowany u młodych pacjentów do 35. roku życia, u których przewiduje się długie przeżycie, prowadzi jednoczesną radioterapię oraz u osób z uprzednio stwierdzoną chorobą mięśnia sercowego.

W przypadku oporności na leczenie deksrazoksanem stosuje się trimetazydynę charakteryzującą się korzystnym działaniem kardioprotekcyjnym. Ogranicza ona cytolizę, wpływa korzystnie na me-

Tabela 4. Możliwości prewencji kardiomiopatii podczas leczenia antracyklinami

| |
|--|
| Preparaty o działaniu kardioprotekcyjnym (deksrazoksan, trimetazydyna, erytropoetyna, antyoksydanty, iloprost) Ograniczenie dawki kumulacyjnej Stosowanie alternatywnych metod podania leku (powolny wlew ciągły, zastosowanie antracyklin lizosomalnych) Stosowanie analogów antracyklin (epirubicyna, idarubicyna, pirarubicyna, mitoksantron) Włączenie inhibitora konwertazy angiotensyny na stałe [16, 38] Eliminacja klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (kontrola ciśnienia tętniczego, masy ciała, gospodarki węglowodanowej i lipidowej, zaprzestanie palenia tytoniu oraz regularny wysiłek fizyczny) |
|--|

tabolizm kardiomiocytów oraz zapobiega uszkodzeniu błon komórkowych przez wolne rodniki. W dużych badaniach klinicznych nie potwierdzono jeszcze skuteczności jej zastosowania w przypadku niewydolności serca po zastosowaniu antracyklin [29–33]. W trakcie badań są również inne preparaty o działaniu kardioprotekcyjnym (tab. 4) [34, 35]. Ponadto zaleca się włączenie inhibitora konwertazy angiotensyny na stałe u pacjenta z chorobą nowotworową [16, 36]. Możliwości prewencji kardiomiopatii podczas leczenia antracyklinami przedstawiono w tabeli 4.

Duże nadzieje pokładano w celowanej chemioterapii (trastuzumab), stosowanej na przykład w leczeniu raka sutka. Obserwacje kliniczne ujawniły jednak występowanie dysfunkcji lewej komory podczas tego typu terapii u kilku procent pacjentek [37].

Podsumowanie

Powikłania kardiologiczne chemioterapii mają istotne znaczenie kliniczne. Osoba poddana leczeniu onkologicznemu w przeszłości jest obciążona 8-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż populacja ogólna [37]. W ciągu ostatnich 20 lat prowadzono liczne badania oceniające wpływ leków onkologicznych na mięsień sercowy, co dało podstawy ku zsyntetyzowaniu substancji o działaniu kardioprotekcyjnym i chemioterapii celowanej.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Herman M., Maciejewski B. i wsp. Leczenie nowotworów. W: A Szczeklik red. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 1997.
2. Neugut A. Preventive oncology — lessons from preventive cardiology. *The Lancet* 1994; 363: 1004.
3. Karczmarek-Borowska B., Ładna E., Wójcik J. Kardiotoksyczność antracyklin i innych leków przeciwnowotworowych. Diagnostyka i zapobieganie. *Onkol. Pol.* 2002; 5: 166.
4. Lefrak E.A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J.A. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302.
5. Grabowska B. Odległe powikłania kardiologiczne terapii onkologicznej. *Kardiol. Pol.* 2004; 61: 296.
6. Szmit S., Grabowski M. Niewydolność serca jako powikłanie leczenia onkologicznego — nowe wyzwanie. *Kardiol. Dzień* 2008; 3: 95.
7. Deptała A., Omyła-Staszewska J., Staszewska-Skurczyńska M. Kardiotoksyczność antracyklin i kardioprotekcja. Fakty i mity. *Współcz. Onkol.* 2004; 8: 107.
8. Wojtukiewicz M., Omyła J., Kozłowski L., Szynaka B. Kardiotoksyczność antracyklin. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2000; 54: 467.
9. Drzewoski J., Kasznicki J. Kardiotoksyczność leków przeciwnowotworowych. *Acta Haematol. Polonica* 1992; 23: 79.
10. Solary E., Bettaieb A., Dubrez-Dalos L., Corcos L. Mitochondria as a target for inducing death of malignant hematopoietic cells. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 563.
11. Goormaghtigh E., Huart P., Praet M., Brasseur R., Ruyschaert J.M. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex role in mitochondrial toxicity. *Biophys. Chem.* 1990; 35: 247.
12. Ziółkowska E., Woźniak-Wiśniewska A., Wiśniewski T., Makarewicz R., Sinkiewicz W. Wpływ radioterapii na zaburzenia pracy serca. *Współcz. Onkol.* 2009; 13: 16.
13. Shankar S.M., Marina N., Hudson M.M. i wsp. Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2008; 121: 387.
14. Carrio I., Estorch M., Lopez-Poussa A. Assessing anthracycline cardiotoxicity in the 1990s. *Eur. J. Nucl. Med.* 1996; 23: 359.
15. Singal P., Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 900.
16. Dudziak J., Słomczyński M., Torliński L. Powikłania kardiologiczne po chemioterapii — patomechanizm, diagnostyka, leczenie i zapobieganie. *Choroby Serca i Naczyń* 2009; 6: 73.
17. Birtle A.J. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin. Oncol.* 2000; 12: 146.
18. Klimczak C. Echocardiographie clinique. Szyszka A. red. Echokardiografia kliniczna. Wyd. 5. Elsevier Masson S.A.S., Wrocław 2008: 163.
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.
20. Usnarska-Zubkiewicz L., Ścioborski R., Nowosad H., Grzelak H., Kotlarek-Haus S. Wpływ epirubicyny na układ bódźczerwotwórczy i bódźczerwotwórczy serca u chorych na chorobę Hodgkina. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1992; 87: 173.

21. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin release after high-dose chemotherapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 517.
22. Wytyczne 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. *Kardiolog. Polska* 2008; 66: 11 (supl. 4).
23. Chen L., Guo X., Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2004; 24: 449.
24. Okamoto F., Sohmiya K., Ohkaru Y. i wsp. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin creatine kinase isoenzyme MB. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; 38: 231.
25. Filipiak K. Sprawozdanie z Europejskiego Kongresu Niewydolności Serca, Helsinki, 17–20.06.2006. *Kardiolog. Dypl.* 2005; 5: 136.
26. Schwartz R.G., Zaret B. Diagnosis and treatment of drug induced myocardial disease. W: Muggia F.C., Speller J.L. red. *Cardiotoxicity of anticancer therapy*. Wyd. 1. John Hopkins University Press 1992: 173–197.
27. Keefe D.L. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (4 supl. 12): 2–7.
28. Hausdorf G. Late effects of anthracycline therapy in childhood: Evaluation and current therapy. W: Brickner J.T., Green D.M., D'Angio G.J. red. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. Wiley-Liss, New York 1993: 73.
29. Szyszka A., Plesiński K., Trojnarowska O. i wsp. Trimetazydyna ogranicza elektrokardiograficzne objawy wczesnego działania kardiotoksycznego pochodnych antracyklinowych. *Elektrofizjol. Stymul. Serca* 1997; 4: 105.
30. Barylski M., Banach M., Ochoński P., Drożdż J. Mechanizm działania trimetazydyny. W: Banach M. red. *Rola trimetazydyny w leczeniu chorób serca*. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2006: 25.
31. Pascale C., Fornengo P., Epifani G. i wsp. Cardioprotection of trimetazidine and anthracycline-induced acute cardiotoxic effects. *Lancet* 2002; 359: 1153.
32. Tallarico D., Rizzo V., Di Maio F. i wsp. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003; 54: 219.
33. 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.
34. Fujiwara H. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin induced cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113: 535.
35. Schuchter L.M., Martee L., Hensley L., Meropol N.J., Winer E.P. 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: 2895.
36. 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.
37. Fiuza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. *Adv. Ther.* 2009; 26 (supl. 1): S9.