

Kardiotoksyczność leczenia onkologicznego

Beata Młot¹, Piotr Rzepecki²

Podstawowe problemy związane z chemioterapią chorób nowotworowych są nadal związane z jej negatywnym wpływem na komórki różnych narządów. Celem pracy jest przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat powikłań kardiologicznych, związanych z zastosowaniem terapii przeciwnowotworowej, obejmującej: cytostatyki (antracykliny, 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, ifosfamid lub mitomycyna), radioterapię, ukierunkowaną terapię molekularną, przeciwciała monoklonalne lub z leczeniem podtrzymującym terapii antynowotworowej, w skład którego wchodzi m.in. antagoniści receptora 5-HT₃. Niewydolność serca jest zespołem klinicznym, który spowodowany jest głównie przez choroby układu krążenia, takie jak choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze. Jednak kilka grup leków może prowadzić do niewydolności serca u pacjentów bez chorób układu krążenia w wywiadzie, jak również może przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Zaburzenia rytmu serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, ostre zespoły wieńcowe, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, niewydolność serca i kardiomiopatia należą do najbardziej typowych klinicznych prezentacji uszkodzenia mięśnia sercowego. Powikłania kardiologiczne, szczególnie widoczne w trakcie chemioterapii, można zmniejszyć stosując preparaty, które chronią mięsień sercowy, na przykład: dexrazoxan.

Mimo że powikłania kardiologiczne związane z transplantacją szpiku (BMT) zostały wielokrotnie udokumentowane, częstość ich zgłaszania jest różna wśród badaczy. Prawdopodobnie związane jest to z różną selekcją pacjentów do procedury BMT, z różnicami w reżimach przygotowawczych i z brakiem uniwersalnego systemu klasyfikacji zdarzeń kardiotoxycznych.

Terapie ukierunkowane molekularnie (MTT) stały się standardem w leczeniu nowotworów. Większość tych leków jest stosowana razem z chemioterapią, stając się jednocześnie przedmiotem niepożądanych działań obydwu grup leków.

Jest paradoksem, że molekularna terapia celowana, zmieniając metabolizm komórek nowotworowych, wpływa również na kardiomiocyty. Małe cząsteczki inhibitorów kinazy tyrozynowej, blokując szlaki neoangiogenezy, jednocześnie zwiększają ryzyko powikłań kardiologicznych. Leki z tej grupy również zwiększają ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, ostrych zespołów wieńcowych i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy wywierają również przeciwciała monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne, selektywnie łączące się z zewnątrzkomórkową domeną receptora HER-2, blokuje receptor, który zazwyczaj chroni serce przed szkodliwymi czynnikami, takimi jak: niedokrwienie, toksyny, stymulacja adrenergiczna.

Zaburzenia kardiologiczne należą do późnych powikłań radioterapii obszaru klatki piersiowej i zwykle pojawiają się ponad 10 lat po zakończeniu leczenia. Jest to istotny problem u chorych na raka piersi lub chłoniaka Hodgkina, z uwagi na długoterminowe przeżycia w tej grupie pacjentów. Opisane zaburzenia były zlokalizowane głównie w osierdziu i naczyniach wieńcowych, ale mogą również obejmować mięsień sercowy, układ przewodzenia lub zastawki serca.

W oddziałach chemioterapii, onkolog stał się odpowiedzialny za stratyfikację ryzyka kardiotoksyczności u pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej i wczesne rozpoznawanie powikłań kardiologicznych. Monitorowanie funkcji lewej komory jest istotną częścią procedury onkologicznej, obejmującą leki kardiotoksyczne. ACE-inhibitory, antagoniści receptora AT₁, beta-adrenolityki, diuretyki i digoksyna są lekami z wyboru w leczeniu niewydolności serca. Świadomość klinicyстів odnośnie potencjalnego negatywnego wpływu kilku grup terapeutyków na wydajność serca, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej dysfunkcją serca, może przyczynić się do wczesnej diagnostyki i profilaktyki polekowych niewydolności serca.

Cardiotoxicity of oncological treatment

The basic issues in the chemotherapy of neoplastic diseases still include the different negative side effects on various organ cells. The aim of our study was to review the accessible literature devoted to the cardiologic complications after the use of anti-cancer therapies: cytostatics (anthracyclines, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, ifosfamide or mitomycin), radiotherapy, molecular targeted therapies, monoclonal antibodies or supportive care therapies, such as 5-HT₃-receptor antagonists. Heart failure is a clinical syndrome predominantly caused by cardiovascular disorders, such as coronary heart disease and hypertension. However, several classes of drugs may induce heart failure in patients without concurrent cardiovascular

¹ Klinika Onkologii

² Ośrodek Przeszczepiania Szpiku
Centralny Szpital Kliniczny MON WIM w Warszawie

disease or may precipitate the occurrence of heart failure in patients with pre-existing left ventricular impairment. Arrhythmia, ischaemia, acute coronary syndromes, myocarditis and pericarditis, heart failure and cardiomyopathy are among the most typical clinical presentations of myocardial damage. Cardiotoxic side effects, especially developed during chemotherapy, may be reduced through the application of drugs, which protect the myocardium, for example: dexrazoxan. Although cardiac complications associated with bone marrow transplantation (BMT) have been documented in several series of patients, the incidence of reported cardiotoxicity varies among investigators, probably reflecting patient selection, differences in BMT preparative regimens and the lack of a universal grading system for cardiotoxic events. Molecularly targeted therapies (MTT) became a standard in cancer treatment. Most of these drugs are used together with chemotherapy, and therefore patients are simultaneously subjected to the side effects of both treatments. There exists a paradox – MTT blocks cell metabolism, an issue of vital importance for cardiomyocytes. Small molecule tyrosine kinase inhibitors, while blocking the pathways of neoangiogenesis in the neoplasm, also increase the risk of cardiotoxicity. These medicaments also cause hypertension, acute coronary syndromes and thromboembolic events. Monoclonal antibodies are also toxic for the heart. Anti-HER2 therapy blocks the receptor which normally protects the heart from impairing factors (such as ischaemia, toxins and adrenergic stimulation). Cardiological disturbances are one of the late complications of radiotherapy of the area of the chest and usually appear after more than 10 years calculating from the end of treatment. It is an essential problem especially in patients with breast cancer or with Hodgkin's lymphoma due to the long-term survivals in these groups. The related abnormalities were located mostly in the pericardium and coronary vessels, but may also involve the myocardium, the conducting system or valves of the heart. In chemotherapy departments, the oncologist has become responsible for the cardiotoxicity risk stratification in patients undergoing/planned for anti-cancer therapy and for the early recognition of cardiac complications. Monitoring of the left ventricular function is now an essential part of oncological procedures using cardiotoxic drugs. ACE inhibitors, AT1 receptor blockers, beta-blockers, diuretics and digoxin are drugs of choice in heart failure therapy. The awareness of clinicians regarding the potential adverse effects on cardiac performance by several classes of drugs, particularly in patients with preexisting ventricular dysfunction, may contribute to timely diagnosis and prevention of drug-induced heart failure.

Słowa kluczowe: chemioterapia, radioterapia, molekularna terapia celowana, przeciwciała monoklonalne, kardiotoxyczność polekowa, kardiomiopatia, niewydolność serca

Key words: chemotherapy, radiotherapy, molecular targeted therapy, monoclonal antibodies, cardiotoxicity drug-induced, cardiomyopathy, heart failure

Zachorowalność na nowotwory złośliwe stale wzrasta. Obserwuje się wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych z chorobą nowotworową na skutek stosowania nowszych, skuteczniejszych metod leczenia. Oprócz powikłań o charakterze hematologicznym, obserwowane są coraz częściej skutki kardiotoxyczności terapii przeciwnowotworowej. Powikłanie to często wpływa na decyzję odnośnie dalszego leczenia nowotworu. Zdarza się, że na skutek toksyczności kardiologicznej stosowanej terapii, nie jest możliwe zastosowanie pełnych dawek cytostatyków na kolejnym etapie leczenia lub należy podjąć decyzję odnośnie celowości dalszego leczenia przeciwnowotworowego. W niniejszej pracy przedstawiono przykłady udowodnionej toksyczności kardiologicznej, związanej z leczeniem onkologicznym, mechanizmy jej powstawania, oraz metody zapobiegające powstawaniu powikłań polekowych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Kardiomiopatia jest to choroba serca, charakteryzująca się pierwotnym lub wtórnym zaburzeniem funkcji mechanicznej lub elektrycznej miokardium. Kardiomiopatia polekowa, będąca następstwem leczenia onkologicznego, należy do kardiomiopatii wtórnych. Może przebiegać bezobjawowo lub objawiać się ostrą lub przewlekłą niewydolnością serca, zawałem mięśnia sercowego, zaburzeniami rytmu lub nagłym zgonem sercowym [1]. Podstawą terapii onkologicznej jest nadal chemioterapia, której toksyczność jest powszechnie znana. Toksyczność polekową można podzielić w zależności od czasu wystąpienia na:

- ostrą: czyli taką, która pojawiła się w trakcie terapii przeciwnowotworowej;
- przewlekłą: czyli taką, która wystąpiła w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego oraz
- przewlekłą opóźnioną: czyli pojawiającą się po 5 latach od zakończenia leczenia [1].

Cytostatyki

Do cytostatyków o potwierdzonej toksyczności dla mięśnia sercowego należą: antybiotyki antracyklinowe, 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, ifosfamid i mitomycyna C [1, 2].

Antracykliny

Antybiotyki z grupy antracyklin, ze względu na swoją skuteczność przeciwnowotworową, wchodzi w skład wielu schematów terapeutycznych, zarówno guzów litych, jak i nowotworów hematologicznych. Kardiotoxyczność tych cytostatyków była udokumentowana już w latach 70., kiedy po raz pierwszy doniesiono o uszkodzeniu mięśnia sercowego przez antracykliny [2]. Jest powikłaniem, które dotyczy wszystkich obecnie stosowanych antracyklin, tzn. doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, esorubicyny, akklarubicyny, idarubicyny oraz pochodnej antracyklin – mitoksantronu i ogranicza pełne wykorzystanie tej grupy cytostatyków w terapii przeciwnowotworowej. Do

nowszej generacji antybiotyków antracyklinowych należą pochodne liposomalne doksorubicyny, które charakteryzują się mniejszą kardiotoxycznością w stosunku do swoich poprzedników [1, 2]. Toksyczność tych leków zależy od zastosowanej dawki. Większość publikacji podaje, iż możliwość trwałego uszkodzenia mięśnia sercowego znacznie wzrasta po przekroczeniu kumulacyjnej dawki, która dla poszczególnych antracyklin jest następująca:

- doksorubicyna – 550 mg/m² (450 mg/m² gdy stosowano radioterapię lub są obecne inne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych),
- daunorubicyna – 600 mg/m²,
- epirubicyna – 1000 mg/m²,
- esorubicyna – 1900 mg/m²,
- aklarubicyna – 2000-3000 mg/m²
- mitoksantron – 160 mg/m² [2].

Do innych czynników ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności poantracyklinowej należą: wrażliwość osobnicza chorego, związana m.in. z polimorfizmem genetycznym transportu leku i metabolizmem wolnych rodników, wiek chorego (powyżej 65 lat i poniżej 4 lat), rasa czarna, zespół Downa, poprzedzające napromienienie śródpiersia dawką promieniowania jonizującego >20 Gy, wcześniejsze leczenie cytostatykami o potencjalnym działaniu kardiotoxycznym, obecne choroby serca (zastawkowe, pochodzenia niedokrwiennego, itp.), nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby wątroby [1, 2]. Nie bez znaczenia jest płeć osób poddawanych terapii. Kobiety po leczeniu antracyklinami mają większe ryzyko wystąpienia przewlekłej niewydolności serca w stosunku do mężczyzn. Mechanizm powstawania kardiotoxyczności związany z płcią nie jest do końca jasny. Pewne znaczenie odgrywa różna farmakokinetyka i farmakodynamika cytostatyku. Antracykliny nie gromadzą się w wysokim stopniu w tkance tłuszczowej. Kobiety mają większy procent tkanki tłuszczowej w przeliczeniu na powierzchnię ciała w stosunku do mężczyzn. W związku z tym ta sama dawka leku może gromadzić się w większym stężeniu w tkankach nietłuszczowych, np. w mięśniu sercowym i stąd może być bardziej kardiotoxyczna dla kobiet. Z kolei ryzyko późnych incydentów wieńcowych jest większe u mężczyzn [3].

Mechanizm działania kardiotoxycznego antracyklin jest następstwem uszkodzenia przez te leki mitochondriów. Przyłączają się one do kardiolipiny wchodzącej w skład wewnętrznej błony mitochondrialnej, w ten sposób ulega zaburzeniu transport elektronów w łańcuchu oddechowym, prowadząc do wyczerpania zapasów ATP i fosfokreatyny, co skutkuje zmniejszeniem kurczliwości mięśnia sercowego. Kompleks doksorubicyna-kardiolipina powoduje również powstanie wolnych rodników hydroksylowych oraz nadtlenu wodoru, które przyczyniają się do dalszego uszkodzenia błon komórkowych oraz DNA [2].

Kardiotoxyczność ostra, związana z antracyklinami, może wystąpić po pierwszym, jak i po kilku wlewach cytostatyku, nie zależy od dawki. Najczęściej występuje pod postacią tachykardii zatokowej, może objawiać się zapaleniem mięśnia sercowego z lub bez zapalenia osier-

dzia. W zapisie EKG obserwuje się obniżenie voltażu i poszerzenie zespołów QRS, małą progresję załamka R w odprowadzeniach znad ściany przedniej oraz nieswoiste zmiany załamka T. Pomimo przemijającego charakteru może powodować powikłania zagrażające życiu, takie jak: zawał serca, obrzęk płuc, hipotonię, groźne zaburzenia rytmu [4].

Kardiotoxyczność przewlekła antracyklin pojawia się w ciągu pierwszego roku od zakończenia leczenia. Jest zależna od dawki cytostatyku. Objawia się najczęściej zastoinową niewydolnością serca i spotykana jest u 10% chorych leczonych antracyklinami [4].

Kardiotoxyczność przewlekła opóźniona występuje w kilka lat od zakończenia leczenia antybiotykami antracyklinowymi (nawet u 5% chorych po 10 latach od zakończenia leczenia), również zależy od dawki leku. Przejawia się zaostrzeniem niewydolności krążenia, spadkiem frakcji wyrzutowej, zaburzeniami rytmu serca, dochodzi do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej [4].

Mitoksantron

Mitoksantron – budową jest podobny do doksorubicyny i w podobny sposób przyczynia się do wystąpienia dysfunkcji lewej komory serca. W ocenie 80 chorych leczonych mitoksantronem, klinicznie zastoinowa niewydolność krążenia (CHF) była zdiagnozowana u 1,5% pacjentów, ponadto u kolejnych 1,5% chorych zmniejszenie frakcji wyrzutowej (EF) lewej komory serca pozostawało bez objawów klinicznych. Kumulacyjna dawka mitoksantronu była powiązana ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się objawów kardiotoxyczności. Zmniejszenie EF lewej komory serca było obserwowane u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego oraz z wcześniejszą ekspozycją na antracykliny [5].

Cyklofosfamid

Kardiotoxyczność kolejnego cytostatyku – cyklofosfamidu (CF), należącego do grupy cytostatyków alkilujących, zależy od wielkości zastosowanej dawki. Opisano powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, występujące po podaniu cytostatyku w dawce od 120 do 200 mg/kg [6]. Jak podają niektóre źródła, rozwija się ona u 3% chorych, którzy otrzymali dawkę mniejszą od 1,55 g/m²/dobę i u 25%, którym podano cyklofosfamid w dawce dobowej większej niż 1,55 g/m²/dobę [7]. Wśród 5% chorych, u których opisano powikłania kardiologiczne po zastosowaniu CF, charakteryzowały się one III stopniem kardiotoxyczności według IV-stopniowej skali toksyczności leczenia systemowego, opracowanej dla ośmiu narządów (serca, pęcherza moczowego, nerek, płuc, wątroby, centralnego układu nerwowego, jamy ustnej i przewodu pokarmowego).

Stopień I toksyczności oznacza powikłania niewymagające leczenia.

Stopień II toksyczności oznacza powikłania wymagające odpowiedniego leczenia.

Stopień III toksyczności oznacza powikłania będące zagrożeniem życia, nieodpowiadające lub częściowo odpowiadające na stosowane leczenie.

Stopień IV oznacza zgon z powodu powikłań po leczeniu systemowym.

Powikłania kardiologiczne zaobserwowane w tej grupie 5% chorych były następujące: nieprawidłowości w badaniu EKG pod postacią niskiego voltażu załamek QRS, postępująca niewydolność mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego z zajęciem osierdzia lub bez niego, które czasami prowadziło do tamponady serca, wymagającej pilnej perikardiocentezy. U 90% chorych toksyczny wpływ cyklofosfamidu na mięsień sercowy nie prowadził do wystąpienia klinicznie istotnych objawów. W tych przypadkach obserwowano łagodne zapalenie osierdzia oraz niewielkie zmiany w EKG, tzn. takie, które nie wymagały leczenia i ustępowały samoistnie, nie pozostawiając powikłań. Były to nieprawidłowości odcinka ST oraz nadkomorowe zaburzenia rytmu serca [7-9].

W Harvard Medical School w Bostonie oceniano kardiotoxyczność cyklofosfamidu w zależności od zastosowanej dawki leku, w ramach reżimu przygotowawczego przed przeszczepieniem szpiku kostnego. 44 chorych poddano obserwacji, spośród których 26 otrzymało raz dziennie cyklofosfamid w dawce 11 mg/kg, natomiast 18 podano cytostatyk w dawce 34 mg/kg dwa razy dziennie. W ramach oceny układu sercowo-naczyniowego wykonywano badanie EKG oraz ECHO serca. W grupie pacjentów, którzy otrzymali większą dawkę cyklofosfamidu, obserwowano już w pierwszym tygodniu po wlewie cytostatyku znaczące zmniejszenie sumarycznego voltażu EKG (-20%) oraz wzrost indeksu masy lewej komory (LVMI) (+10%). Te zmiany utrzymywały się do trzech tygodni od zakończenia stosowania cyklofosfamidu i były zdecydowanie bardziej nasilone niż w grupie chorych, która otrzymała mniejszą dawkę cytostatyku. Natomiast frakcja wyrzutowa lewej komory nie zmieniała się w sposób istotny statystycznie w obydwu badanych grupach chorych. U pięciu pacjentów (czterech po wyższej dawce cyklofosfamidu) obserwowano kliniczne objawy kardiotoxyczności leku pod postacią zapalenia osierdzia (4 chorych) i zastoinowej niewydolności krążenia (1 pacjent) [10].

Udowodniono, że kardiotoxyczność cyklofosfamidu jest wynikiem działania jego aktywnych biologicznie metabolitów, tj.: 4 hydroxy-cyklofosfamidu (HCY), o-carboxyetyl- iperytu azotowego (CEPM), deschloro-etyl-cyklofosfamidu (DCCY), 4-keto-cyklofosfamidu (KetoCY) i hydroxypropyl-iperitu azotowego (HPPM) [5, 11]. Uszkodzenie śródbłonna przez toksyczne metabolity cyklofosfamidu skutkuje wynaczynieniem krwi i uszkodzeniem miocytów ściany naczynia, z wytworzeniem śródnaczyniowego krwiaka z następczym obrzękiem. Objawy zastoinowej niewydolności serca pojawiają się zwykle w ciągu dwóch tygodni po podaniu leku. U chorych, u których ma ona szybki postęp, może doprowadzić do zgonu w ciągu kilku tygodni. Istnieją dowody, że nasilenie toksyczności cyklofosfamidu zależy od indy-

widualnych predyspozycji, związanych z intensywnością metabolizmu tego leku [5].

Ifosfamid

Ifosfamid (IF) – strukturalny izomer cyklofosfamidu, również szeroko wykorzystywany w onkologii, także nie jest pozbawiony ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych. U 15% chorych, otrzymujących dawki tego cytostatyku do 10 g/m², mogą wystąpić następujące odchylenia w zapisie EKG: tachykardia nadkomorowa oraz zmiany odcinka ST-T. Ryzyko zastoinowej niewydolności krążenia zależy od dawki ifosfamidu i rośnie od 8% do 67% przy dawkach od 10 g/m² do 18 g/m². Dodatkowym czynnikiem ryzyka w tych przypadkach jest rozwój niewydolności nerek i przeciążenie organizmu płynami z tego powodu. Rozwój zastoinowej niewydolności krążenia (od łagodnego zastoju w krążeniu małym do wstrząsu kardiogenego) występuje od 6 do 23 dni od rozpoczęcia terapii, z poprawą w ciągu od 4 do 7 dni od odstawienia leczenia, po zastosowaniu leków moczopędnych, leków działających inotropowo dodatnio lub wazodilatatorów. Zazwyczaj następuje powrót do pełnej wydolności mięśnia sercowego. Tamponada mięśnia sercowego lub wysięk w worku osierdziowym są niesłychanie rzadkie. Opisano różnego rodzaju zaburzenia rytmu przy różnych dawkach ifosfamidu: skurcze dodatkowe nadkomorowe lub komorowe, tachykardię nadkomorową, migotanie i trzepotanie przedsionków oraz złośliwe arytmie komorowe. Ponadto pojawiały się zmiany we fragmencie ST-T EKG i redukcja voltażu zespołu QRS. Możliwe, że za część z nich odpowiada wcześniejsze stosowanie u chorych antybiotyków antracyklinowych. W badaniu chorych otrzymujących frakcjonowane dawki ifosfamidu z mesną (dawki od 6,5 do 10 g/m²) w 15% przypadków rozwinęły się objawy ostrej kardiotoxyczności pod postacią arytmii nadkomorowych i zmian odcinka ST-T. Objawy miały charakter odwracalny i ustąpiły po zaprzestaniu leczenia. U jednego chorego ponowne zastosowanie ifosfamidu doprowadziło do rozwoju arytmii opornej na leczenie [12-16].

Przyczyną powikłań kardiologicznych związanych z tym cytostatykiem mogą być również zaburzenia elektrolitowe, będące następstwem jego działania. Opisano rozwój ciężkiej hipokalemii u 4 chorych leczonych ifosfamidem z podażą mesny. 3 chorych otrzymywało ifosfamid w dawce 5 g/m², 1 w dawce 4 g/m². Jeden z pacjentów był leczony tylko ifosfamidem z mesną, postali otrzymywali dodatkowo etopozyd z mitoksantronem lub doksorubicynę i windezynę oraz metotreksat i etopozyd. U żadnego z chorych nie znaleziono innych przyczyn hipokalemii. Hipokalemia pojawiła się pomiędzy 2. a 12. dniem po zastosowaniu ifosfamidu z mesną. Obserwowano 1 zgon z powodu nagłego zatrzymania krążenia u chorego z poziomem potasu 2,2 mEq/l. U pozostałych pacjentów najniższy poziom potasu wynosił od 1,7 do 2,6 mEq/l [17-19].

5-fluorouracyl

Kolejny chemioterapeutyk o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym to 5-fluorouracyl (5-Fu). Toksyczność kardiologiczna tego cytostatyku jest wynikiem jego działania poprzez skurcz naczyń wieńcowych, modulację odpowiedzi immunologicznej lub bezpośrednio uszkodzenie mięśnia sercowego. Najczęściej występuje pod postacią zaburzeń rytmu serca, może objawiać się również niedokrwieniem mięśnia sercowego, czy nawet nagłym zgonem sercowym. Udowodniono, że podanie leku w postaci krótkotrwałej iniekcji jest bezpieczniejsze od ciągłych wlewów [20].

Terapie celowane

Molekularne leczenie celowane odgrywa coraz większą rolę w terapii onkologicznej i podobnie jak leczenie systemowe jest również obarczone ryzykiem powikłań, także kardiologicznych. Do najczęstszych objawów kardiotoksycznych związanych z tym leczeniem należą: nadciśnienie tętnicze, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa. Mimo tego jest to leczenie lepiej tolerowane w porównaniu do cytostatyków. Swoiste dla niego toksyczności są mniej nasilone niż indukowane przez standardową chemioterapię. Większość powikłań ma charakter odwracalny i odpowiada na stosowane leczenie objawowe. Ze względu na to, że niektóre terapie z tej grupy leków są stosowane łącznie z chemioterapią, opisywane działania niepożądane są wynikiem nakładania się toksyczności obydwu grup leków. Poza tym ze względu na dosyć krótkie doświadczenia związane z tego typu terapią nie można udzielić odpowiedzi na pytanie, jakie następstwa odległe niesie ze sobą terapia celowana [21]. Leki z tej grupy o udowodnionej toksyczności kardiologicznej można podzielić na: drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (sunitinib, sorafenim, imatinib, lapatinib), przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi lub ligandom kinazy tyrozynowej (trastuzumab, bewacizumab) [22].

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej są to związki wiążące się z częścią kompleksu receptorowego, jakim są kinazy tyrozynowe. Są to transbłonowe białka, których część zewnątrzkomórkowa pełni rolę receptora i w swoisty sposób wiąże się z właściwym dla siebie ligandem [np. czynnikiem wzrostu naczyniośródbłonkowym (VEGF), płytkopochodnym (PDGF), itp.]. Domena wewnątrzkomórkowa tego białka charakteryzuje się aktywnością katalityczną. Najważniejsze kinazy tyrozynowe, odpowiedzialne za patomechanizm nowotworzenia, są związane z receptorami: dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń: FLT-1 i FLT-3 – *fms like tyrosine kinase*, KDR – *kinase insert domain containing receptor* oraz dla płytkopochodnego czynnika wzrostu: KIT- receptor czynnika komórek macierzystych i RET-protonkogen. Aktywacja ich poprzez trwałe proces mutacji lub aktywacji na zasa-

dzie sprzężenia zwrotnego powoduje w efekcie końcowym powstanie komórki nowotworowej.

Podsumowując, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej blokują aktywność poszczególnych ogniw szlaku przesyłu sygnału od receptora błonowego do cytoplazmy i dalej do jądra komórkowego. W ten sposób hamują aktywność czynników transkrypcyjnych oraz ekspresję białek odpowiedzialnych za podstawowe procesy rozwoju komórki nowotworowej.

Sunitinib

Sunitinib (SU 011248) – doustny inhibitor kinazy związanej z receptorami: VEGF, PDGF, KIT, FLT-3, powoduje wystąpienie nadciśnienia tętniczego. W badaniu u chorych z rozszanym GIST leczonych sunitinibem nie zaobserwowano istotnych zmian we frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), po średnim czasie leczenia (8 tygodni) [22]. Na Uniwersytecie w Stanford wśród 48 chorych leczonych sunitinibem (lata 2004-2007) w ciągu 22-435 dni od rozpoczęcia leczenia u 7 (15%) badanych wystąpiła niewydolność lewej komory III/ IV stopnia według CTCAE (Common Terminology Criteria For Adverse Events). U 3 chorych, pomimo przerwania leczenia sunitinibem, utrzymywała się niewydolność serca. Nie bez znaczenia był wywiad w kierunku obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, gdyż 3 badanych miało w wywiadzie niewydolność serca, natomiast kolejnych 2 chorych było obciążonych chorobą wieńcową [23]. Z kolei na Uniwersytecie w Teksasie u 2,7% (6/224) chorych leczonych sunitinibem w okresie jednego roku (2006) wystąpiły objawy niewydolności serca w trakcie terapii. Należy podkreślić, że żaden z opisywanych chorych nie miał przed włączeniem do badania żadnych obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego. U pięciu z opisywanych chorych rozwinęła się niewydolność serca w III i IV stopniu według NYHA, wymagająca odstawienia badanego leku. Natomiast u jednego chorego zredukowano dawkę stosowanego leku, łącznie z włączeniem objawowego leczenia niewydolności serca z dobrym rezultatem [24].

Jak potwierdzają obserwacje kliniczne, w trakcie leczenia sunitinibem istotny jest wywiad w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego, gdyż odpowiedni monitoring tych chorych w trakcie terapii onkologicznej może zapobiec poważnym powikłaniom ze strony układu krążenia, które mogą skutkować zaprzestaniem kontynuacji leczenia przyczynowego.

Mechanizm kardiotoksyczności związanej z leczeniem sunitinibem nie jest do końca jasny. Istnieją różne hipotezy na ten temat. Jest udowodnione, że sunitinib indukuje rozwój nadciśnienia tętniczego, ale nie potwierdzono, że w ten sposób wpływa na rozwój dysfunkcji skurczowej serca. Sunitinib hamuje receptor PDGFR, którego obecność udowodniono na powierzchni kardiomiocytów i potwierdzono, że ilość jego aktywnych receptorów i przekazywane przez nie sygnały do wnętrza kardiomiocytu warunkują przeżycie tejsze komórki. Inna z hipotez zakłada, że mechanizm kardiotoksyczności sunitinibu, podawanego w dawce terapeutycznej, może

być związany z hamowaniem kinazy aktywującej proteiny (AMPK) i kinazy z grupy kinaz rybosomalnych S6 (RSK 1). Wiadomo, iż komórki mięśnia sercowego do prawidłowego funkcjonowania wymagają dużej ilości energii i dlatego mogą być wrażliwe na zahamowanie kinazy AMPK, która pełni rolę energetycznego czynnika regulującego poziom ATP. Poza tym zbadano, iż sunitinib powoduje zależną od dawki redukcję poziomu w miocycie ufosforylowanych przez acetylo-koenzym A-karboksylazę alfa i beta izoform AMPK. Jednocześnie próba stymulacji AMPK przez stosowaną w cukrzycy metforminę, która aktywuje kinazę AMPK, nie chroni kardiomiocytów przed skutkami toksyczności leczenia sunitinibem [25]. Poza tym leczenie sunitinibem nie wpływa na poziom komórkowy ATP. Udowodniono również, iż stosowanie w ramach protekcji dextrazoksanu nie chroni kardiomiocytu przed negatywnym działaniem sunitinibu. Co sugeruje, że mechanizm toksyczności sunitinibu nie jest związany z procesami oksydacyjnymi. Być może nieselektywność hamowania kinaz i blokowanie innych szlaków metabolicznych przyczynia się do rozwoju kardiotoxyczności polekowej [25].

Sorafenib

Sorafenib (BAY 439006) – doustny inhibitor kinazy serynowo-treoninowej (c-RAF, b-RAF) oraz receptora VEGFR-2, VEGFR-3, FLT3, KIT i PDGFR. Udowodniono, że sorafenib może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, w tym zawału serca, co miało miejsce u 2,9% badanych (w grupie z placebo powikłanie to wystąpiło u 0,4% pacjentów). Poza tym terapia sorafenibem może przyczynić się do wystąpienia nadciśnienia tętniczego, tak jak w przypadku innych terapii celowanych, hamujących angiogenezę. Być może mechanizm kardiotoxyczności tego leku wynika z hamowania kinaz serynowo-treoninowych RAF1 i BRAF. Hamowanie RAF1 blokuje aktywność kinazy regulującej sygnał apoptozy 1 (ASK1) oraz stearynowej kinazy 2 sasków (MST2), które biorą udział w mechanizmach tworzenia stresu oksydacyjnego, związanego z uszkodzeniem tkanek. Chociaż nadal pozostają wątpliwości, czy wynika to z blokady przez sorafenib RAF1, czy z jego wpływu na szlak przekazu sygnału z RAF1 do ASK1 i MST2 [25].

Imatinib

Imatinib – silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl, poprzez blokadę miejsca przenoszącego grupę fosforanową z cząsteczki ATP na tyrozynę białka substratowego. Uniemożliwienie tej interakcji blokuje zdolność kinaz do aktywacji białek przekazujących sygnał proliferacyjny do jądra komórkowego i wywołuje apoptozę komórek białaczkowych u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) i ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z obecnością chromosomu Philadelphia. Imatinib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych czynnika aktywacji płytek (PDGF), czynnika komórek pnia (SCF),

czynnika Steel (c-KIT) i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF [26].

Opisano u 10 chorych leczonych imatinibem ciężką zastoinową niewydolność krążenia oraz zaburzenia czynności lewej komory. Każdy z tych chorych miał prawidłowe parametry mięśnia sercowego w badaniu echokardiograficznym przed rozpoczęciem leczenia imatinibem (frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła średnio 56%). Objawy niewydolności serca III i IV stopnia według NYHA pojawiły się średnio po 7,2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Frakcja wyrzutowa lewej komory spadła u tych pacjentów do średniej wartości 25% i była następstwem rozstrzeni lewej komory. U dwóch chorych wykonano biopsję mięśnia sercowego, w celu oceny zmian powstałych na skutek leczenia na poziomie kardiomiocytu. Zaobserwowano obecność wystających ponad poziom miocytu skrętów błony komórkowej, co jest charakterystyczne dla miopatii toksycznej oraz kumulację glikogenu w tej komórce. Poza tym stwierdzono również obecność pleomorficznych mitochondriów z zatartymi grzebieniami mitochondrialnymi oraz rozsięte w cytosolu kardiomiocytu krople lipidowe [27].

Z kolei w międzynarodowym i randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 1106 chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia, będących w fazie przewlekłej, ciężką niewydolność serca i zaburzenia czynności lewej komory odnotowano u 0,7% pacjentów otrzymujących imatinib, w porównaniu do 0,9% chorych przyjmujących interferon alfa (IFN) z arabinozydem cytozyny (Ara-C). Natomiast w badaniu IRIS niewydolność serca po leczeniu imatinibem występowała z częstością 1% [28].

Toksyczność kardiologiczna imatinibu może wynikać z hamowania przez ten lek kinazy tyrozynowej c-Abl. Potwierdzono, iż na skutek działania imatinibu w odpowiedzi na stres oksydacyjny dochodzi do aktywacji retikulum endoplazmatycznego (ER), obniżenia potencjału błony mitochondrialnej, uwolnienia do cytosolu cytochromu c, zmniejszenia stężenia w komórce ATP i ostatecznie śmierci komórki [27].

Lapatinib

Lapatinib – to kolejny inhibitor drobnocząsteczkowych kinaz EGFR oraz HER2. Przeprowadzone dotąd badania dowodzą, iż kardiotoxyczność związana z lapatinibem nie jest wysoka, ma charakter odwracalny oraz umożliwia powrót do terapii tym lekiem po zastosowaniu typowego leczenia objawowego. Wśród 3689 kobiet leczonych lapatinibem u 2% opisano istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe. U 7 badanych wystąpiła objawowa niewydolność serca, u 53 kobiet obserwowano bezobjawowe obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (średnio do 43%). U większości chorych dysfunkcja serca była odwracalna, u części pomimo objawów kardiotoxyczności leczenia nie przerwano terapii lapatinibem, stosując jednocześnie objawowe leczenie kardiologiczne, natomiast u części pacjentek powrócono do terapii po leczeniu objawowym [22].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi lub ligandom kinazy tyrozynowej

Trastuzumab

Trastuzumab – jest to przeciwciało monoklonalne, selektywnie łączące się z zewnątrzkomórkową domeną receptora HER-2, który należy do rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu. Nadekspresję tego receptora stwierdza się w około 20-25% raków piersi i wiąże się ona ze złym rokowaniem, skróceniem czasu całkowitego przeżycia.

Kardiotoksyczność związaną z trastuzumabem analizowano dopiero w badaniach III fazy, sporadyczne przypadki oceny dotyczą badań II fazy, gdyż nie przypuszczano, że lek ten może powodować znaczące klinicznie powikłania kardiologiczne i nie monitorowano pacjentów pod względem wydolności układu sercowo-naczyniowego w trakcie terapii trastuzumabem. Powikłania kardiologiczne IV stopnia według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association) obserwowano u 2% chorych leczonych trastuzumabem w pierwszej linii, u 4% chorych leczonych trastuzumabem z powodu oporności na dotychczasowe leczenie, u 2% chorych leczonych jednocześnie paklitaksellem i trastuzumabem (w porównaniu do 1% chorych w grupie otrzymującej sam paklitaksel) oraz u 16% chorych otrzymujących chemioterapię: doksorubicyna z cyklofosfamidem (AC) z trastuzumabem (w porównaniu do 4% w grupie otrzymującej samą chemioterapię AC). Objawy niewydolności krążenia wystąpiły u 75,5% chorych (83 w grupie 110 chorych). U 79% chorych leczenie objawowe okazało się skuteczne [29].

Na podstawie siedmiu badań II i III fazy Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC) przeprowadziło retrospektywną analizę incydentów kardiologicznych, związanych z terapią trastuzumabem. Jedną z analiz dotyczyła międzynarodowego badania 222 kobiet, które otrzymywały trastuzumab w drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego raka piersi. Chore uprzednio przeleczone były m.in. antracyklinami (94% kobiet), taksanami (67% kobiet), radioterapią (71% kobiet), hormonalną terapią (57% kobiet). Powikłania kardiologiczne obserwowano u 10 pacjentek (4,7%), w tym u 3 po zakończeniu leczenia trastuzumabem. Wśród tych 10 chorych 9 leczonych było wcześniej antracyklinami. Większość opisanych powikłań kardiologicznych w tym badaniu miała znaczenie kliniczne, z tym że dobrze odpowiadała na rutynową terapię. Był jeden przypadek zgonu w następstwie komorowych zaburzeń rytmu serca, u chorej po wcześniejszej terapii antracyklinami z wyjściowo obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory [30].

Kolejna analiza przeprowadzona przez CREC dotyczyła randomizowanego, międzynarodowego badania III fazy, porównującego trastuzumab w połączeniu z chemioterapią w stosunku do samej chemioterapii u 469 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi. Objawy kardiotoksyczności obserwowano u 27% chorych, które otrzymały trastuzumab z antracyklinami i cyklofosfamidem, w porównaniu do 8% pacjentek po leczeniu samą

chemioterapią (antracykliny i cyklofosfamid bez trastuzumabu). U 13% chorych leczonych paklitaksellem z trastuzumabem wystąpiły powikłania kardiologiczne. Kontynuacja leczenia trastuzumabem nie wpływała na nasilenie dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego u większości chorych. Standardowe leczenie powikłań kardiologicznych było skuteczne [30].

Dalsze analizy dotyczyły trzech badań klinicznych, w których 338 pacjentek leczonych było trastuzumabem w monoterapii. Oszacowano, iż ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności związanej z trastuzumabem wynosiło 4%, w tym w 3% dotyczyło 3. i 4. stopnia toksyczności według Common Toxicity Criteria (CTC) [30].

Mechanizm indukowania kardiotoksyczności przez trastuzumab nadal nie jest do końca jasny. Najprawdopodobniej związany jest z obecnością receptora HER2 na kardiomiocytach. Udowodniono, iż receptor HER2 odgrywa ważną rolę w kardiogenezie oraz hipertrofii komórek mięśnia sercowego [21]. Natomiast pewne jest to, iż do czynników zwiększających ryzyko kardiotoksyczności związanej z trastuzumabem należą: nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, cukrzyca, otyłość, starszy wiek, przebyta radioterapia oraz wcześniejsza terapia antracyklinami.

Udowodniono również, że ryzyko kardiomiopatii po trastuzumabie (w przeciwieństwie do antybiotyków antracyklinowych) nie zależy od sumarycznej dawki leku. Dysfunkcja serca związana z terapią trastuzumabem jest całkowicie odwracalna po odstawieniu tego leku i zastosowaniu typowego leczenia objawowego i nie pozostawia trwałych następstw w strukturze mięśnia sercowego [29].

Bewacizumab

Bewacizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG, specyficznie wiążącym się z naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF) i blokującym jego połączenie z receptorem błonowym, hamując w ten sposób proces neoangiogenezy. W oparciu o badania I i II fazy stwierdzono, że możliwymi działaniami niepożądanymi, związanymi z działaniem bewacizumabu, są: krwawienia, powikłania zakrzepowo-zatorowe, białkomocz oraz nadciśnienie tętnicze. Obecność nadciśnienia tętniczego odnotowano u 5-7% chorych biorących udział w badaniach klinicznych, w tym obserwowano także rzadkie przypadki encefalopatii skojarzonej z nadciśnieniem oraz krwawienia podpajęczynówkowe. Chorzy po leczeniu antracyklinami oraz po radioterapii mają zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych w trakcie lub po leczeniu bewacizumabem. U chorych leczonych wcześniej antracyklinami oraz po radioterapii lewego śródpiersia występowały incydenty niewydolności serca z częstością około 4%; gdy równolegle podawano antracykliny, niewydolność serca obserwowano u 14% chorych [22].

W badaniu randomizacyjnym u chorych na raka piersi otrzymujących paklitaksel z bewacizumabem, w porównaniu do pacjentek otrzymujących sam pakli-

taksel, ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego w 3. i 4. stopniu wzrosło do około 15%, epizodów zakrzepo- wozatorowych do około 2,5%, białkomoczu do 3,1% oraz zaburzenia funkcji lewej komory do 1,4%. Jedna pacjentka, otrzymująca bewacizumab z paklitaksellem zmarła z powodu zawału mięśnia sercowego [22].

Anagrelid

Kolejnym terapeutycznym stosowanym głównie w schorzeniach hematologicznych, mogącym wpływać negatywnie na pracę układu sercowo-naczyniowego, jest anagrelid. Jest to inhibitor fosfodiesterazy III cyklicznego adenyzyzomonofosforanu (cAMP). Lek ten jest standardem leczenia nadpłytkowości w następujących przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych: nadpłytkowości samoistnej (ET), czerwienicy prawdziwej (PV) i zwłóknieniu szpiku. Mechanizm kardiotoxyczności tego leku nie jest do końca znany, na pewno w jakimś stopniu wynika z jego dodatniego działania inotropowego, może być również następstwem wazodylatacji oraz tachyarytmii, wywoływanych przez ten lek. Wśród powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, związanych z leczeniem anagrelidem, często obserwowano wystąpienie kołatania serca oraz częstoskurczu, rzadziej zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, arytmie, migotanie przedsionków, natomiast sporadycznie: dławicę piersiową, zawał serca, kardiomegalię, kardiomiopatię, wysięk osierdziowy i niedociśnienie ortostatyczne [31, 32].

Po raz pierwszy kardiomiopatię, będącą następstwem stosowania anagrelidu, udokumentowano w 2000 r. w Mayo Clinic Rochester. Zebrano tam dane 434 pacjentów, ze zdiagnozowaną nadpłytkowością samoistną oraz czerwienicą prawdziwą. Wśród 434 badanych wyszukano 11 przypadków potwierdzonej badaniem echokardiograficznym idiopatycznej kardiomiopatii, odnotowanej po rozpoznaniu zespołu mieloproliferacyjnego. Brano pod uwagę spadek EF < 50% bez obecności innych czynników ryzyka wystąpienia kardiomiopatii, tj. np. choroby naczyń wieńcowych. Wśród tych 11 chorych było 9 kobiet, 7 osób chorowało na czerwienicę prawdziwą, a 4 na nadpłytkowość samoistną. Leczenie anagrelidem w standardowej dawce 2 mg/dzień było stosowane u 6 osób z grupy 11 chorych, wszystkie osoby były płci żeńskiej w przedziale wiekowym od 33 do 77 lat. Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory był istotny od 35% (dwie osoby) do 10% (jedna osoba). Zaprzestanie podawania anagrelidu skutkowało wzrostem EF [32].

Powyższe obserwacje potwierdzają, że stosowanie anagrelidu nie jest obojętne dla układu sercowo-naczyniowego. Kardiomiopatia, będąca następstwem stosowania tego leku, występuje rzadko, jednak uboczne jej efekty są znaczące. Dlatego u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku chorób serca lub ich podejrzeniem zaleca się stosowanie anagrelidu tylko wtedy, gdy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko z nim związane. Przed włączeniem anagrelidu należy u każdego chorego przeprowadzić badania układu krążenia oraz należy

monitorować chorych pod kątem wystąpienia powikłań kardiologicznych w trakcie terapii tym lekiem [31, 32].

Chemioterapia wysokodawkowa

W nowotworach hematologicznych w celu konsolidacji remisji, jak i w nawrotowych lub chemioopornych guzach zarodkowych stosuje się chemioterapię w wysokich dawkach, z następowym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych, pobranych z krwi obwodowej i/lub szpiku (HSCT). Znane są incydenty kardiologiczne występujące po stosowaniu wysokich dawek: cyklofosfamidu, busulfanu, carmustyny i cytarabiny. Komplikacje kardiologiczne powiązane z ekspozycją na czynniki kondycjonujące mogą mieć charakter ostry, ze względnie krótkim okresem utajenia, jak również często występują w ciągu wielu lat po HSCT. Najczęstsze późne powikłania związane z HSCT to: dysfunkcja zastawek, zaburzenia przewodzenia, zapalenie osierdzia i kardiomiopatie. Obserwowane są także powikłania naczyniowe, które obejmują: chorobę wieńcową, dysfunkcję naczyń mózgowych i obwodowych. Do istotnych czynników, mających wpływ na wystąpienie powikłań po chemioterapii wysokodawkowej o charakterze kardiotoxycznym, należą m.in.: ekspozycja na wysokie dawki cyklofosfamidu, całkowite napromienienie ciała, wcześniejsze leczenie antracyklinami, obecność dimetylosulfotlenku (DMSO) w podawanych dożylnie produktach, infekcyjne powikłania związane z neutropenią. Na ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych po HSCT wpływa również wiek chorego, rodzaj stosowanej terapii i wcześniejszy wywiad chorobowy [33].

DMSO jest to krwioochronny czynnik, zapobiegający krystalizacji wody i uszkodzeniu błon komórkowych pobranych komórek macierzystych, które poddawane są zamrożeniu w ciekłym azocie w temperaturze poniżej -120 stopni C. Kardiotoxyczność związana z DMSO występuje rzadko. Może objawiać się hipotensją, wymagającą podaży płynów lub nawet wlewu leków inotropowych. Opisywane były również zaburzenia rytmu serca, takie jak: migotanie przedsionków czy bradykardia oraz incydenty ostrego zespołu wieńcowych. Te ostatnie, jak dowodzą najnowsze doniesienia, mogą być następstwem ilości podawanych komórek macierzystych, a nie skutkiem działania ubocznego DMSO [34].

Badanie Tichellis przedstawiło rolę czynników ryzyka w rozwoju choroby naczyń tętniczych u pacjentów po HSCT; pokazało występowanie zależności pomiędzy chorobą „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a rozwojem tychże powikłań. Tak zwane markery stanu zapalnego, m.in. czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF alfa), interleukina 6 (IL-6), uszkadzają śródbłonek naczyń u pacjentów po allo-HSCT. Wzrost poziomu krążącego w ustroju TNF alfa także może upośledzać aktywność elektryczną i kurczliwość mięśnia sercowego, co z kolei przyczynia się do wystąpienia przedwczesnych powikłań kardiologicznych w tej grupie chorych [4].

Bardzo częstym problemem, występującym po HSCT, są powikłania infekcyjne po przedłużającej się

immunosupresji, związanej z chorobą „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD) lub będące następstwem neutropenii. Sepsa może prowadzić do ciężkiej niewydolności serca, wymagającej podawania leków inotropowych, a nawet koniecznej, przedłużającej się intubacji [33].

Leczenie GVHD również nie pozostaje bez wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Przedłużająca się terapia może prowadzić do hipertrofii miokardium i zwiększać ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy niewydolności nerek. Redukcja czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, takich jak: otyłość, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, odzwierciedla się w zmniejszeniu powikłań m.in. wieńcowych i poprawia przeżycie w tej grupie chorych. Ostatnie badania, przeprowadzone wśród chorych w wiele lat po HSCT, pokazują, że ryzyko zachorowania na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę jest wyższe wśród chorych po allo-HSCT. Poza tym, w porównaniu do pacjentów po auto-HSCT, chorzy po allo-HSCT z cukrzycą w wywiadzie mają 2,3-krotny wzrost ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, natomiast gdy dołącza się nadciśnienie tętnicze, ryzyko to wzrasta 2,5-krotnie [33].

Na Uniwersytecie Minnesoty u 2821 chorych poddanych transplantacji szpiku lub komórek macierzystych badano częstość wystąpienia powikłań kardiologicznych w okresie od 1977 r. do 1997 r. 1257 (45%) chorych otrzymało alloprzeszczep, 592 (21%) od dawców niespokrewnionych, natomiast 972 (34%) poddano autoprzeszczepowi szpiku. W ciągu pierwszych 100 dni po transplantacji wystąpiło 628 powikłań kardiologicznych, które podzielono według czterostopniowej skali toksyczności kardiologicznej [35]:

Stopień I

- kardiomegalia bez objawów,
- łagodne zmiany w EKG, nie wymagające leczenia,
- bezobjawowy wylew w osierdziu.

Stopień II

- umiarkowane zmiany w EKG, wymagające i odpowiadające na interwencję farmakologiczną,
- zastoinowa niewydolność serca wymagająca i reagująca na redukcję obciążenia następczego na leczenie diuretykami i glikozydami naparstnicy,
- zapalenie osierdzia.

Stopień III

- ostre zaburzenia w EKG, z brakiem lub częściową odpowiedzią na interwencję medyczną,
- zastoinowa niewydolność serca, wymagająca leków o działaniu izotropowym,
- wstrząs kardiogeny,
- zmniejszenie woltażu załamka QRS >50%,
- tamponada osierdzia.

Stopień IV

- zgon w następstwie toksyczności kardiologicznej.

Rezultaty były następujące: u 26 (0,9%) pacjentów wystąpiły powikłania kardiologiczne III i IV stopnia według wyżej wymienionej skali. Spośród tych chorych 16 badanych poddanych było allo-HSCT, 7 było po auto-HSCT, natomiast u 3 osób toksyczność kardiologiczna wystąpiła w trakcie podawania chemioterapii wysoko-

dawkowej. Najczęstszym cytostatykiem, stosowanym w ramach kondycjonowania, był cyklofosfamid. Aż 13 osób spośród 26 badanych zmarło z powodu powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym 11 osób zmarło z powodu niewydolności serca, 1 osoba z powodu tamponady serca, a u 1 chorego przyczyną zgonu było migotanie komór. U 3 osób w badaniu pośmiertnym stwierdzono obecność rozlanego śródmiokardialnego krwiaka, co jest charakterystyczne dla toksyczności związanej z cyklofosfamidem. Zwracając uwagę na czynniki ryzyka, związane z wystąpieniem powikłań kardiologicznych po leczeniu chemioterapią wysokodawkową, wśród 26 chorych z objawami toksyczności kardiologicznej III i IV stopnia, 5 osób było poddanych wcześniejszemu leczeniu antracyklinami, 5 chorych było leczonych uprzednio radioterapią na okolicę śródpiersia oraz 4 badanych miało wyjściową frakcję wyrzutową lewej komory LVEF <45%.

Jak dotąd nie opracowano dokładnych wytycznych odnośnie doboru chorych do chemioterapii wysokodawkowej, pod względem czynników ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego po HSCT [35].

Radioterapia

W terapii przeciwnowotworowej ważną rolę odgrywa radioterapia. Niesie ona również ze sobą ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego. Ze względu na lokalizację serca radioterapia na obszar śródpiersia stwarza najwyższe ryzyko powikłań kardiologicznych. Dotyczy to zwłaszcza radioterapii chłoniaków, raka piersi, raka przełyku, grasiczaków czy raka płuca. W związku ze spodziewanym długim okresem przeżycia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina oraz z rakiem piersi ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego jest w tej grupie chorych najwyższe. Maksymalne, potencjalnie bezpieczne dawki promieniowania jonizującego na okolicę serca są następujące: – około 60 Gy, gdy 25% lub mniej objętości serca podlega napromieniowaniu i – około 45 Gy, gdy 65% objętości serca jest w polu napromienianym, przy standardowym frakcjonowaniu po 2 Gy na dobę [36].

Wczesne zaburzenia popromienne dotyczą przede wszystkim osierdzia i występują pod postacią ostrego zapalenia osierdzia, które pojawia się zwykle w ciągu kilku tygodni po leczeniu. Natomiast choroby naczyń wieńcowych są najczęstszą manifestacją późnych powikłań kardiologicznych radioterapii, pojawiają się zwykle w ciągu 10-15 lat po napromienianiu. Udowodniono, że promieniowanie jonizujące może inicjować lub przyspieszać proces miażdżycowy, dotyczy to głównie osób z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pozostałe struktury serca, tzn. mięsień sercowy, układ bodźco-przewodzący i zastawki serca, w mniejszym stopniu, ale również podlegają negatywnym skutkom radioterapii. Mogą to być cechy kardiomiopatii restrykcyjnej pod postacią dysfunkcji rozkurczowej serca, upośledzenie funkcji skurczowej serca, która występuje po leczeniu skojarzonym z antracyklinami, stenoza aor-

talna, wydłużenie odstępu QT, przetrwała tachykardia oraz zaburzenia rytmu okołodobowego i oddechowego, będące następstwem uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego [36].

Do czynników ryzyka wystąpienia ostrych lub przewlekłych powikłań kardiologicznych po radioterapii zalicza się:

- objętość serca w polu napromienianym (ryzyko kardiotoxyczności jest proporcjonalne do napromienianej objętości serca);
- wiek chorego (młodszy wiek w czasie ekspozycji na promieniowanie jonizujące jest czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych);
- czas od ekspozycji (większość publikacji podaje, że potrzeba minimum 10 lat, aby ryzyko zgonu z powodu zawału serca wzrosło powyżej 10%);
- dawka i technika podania promieniowania jonizującego (uznaje się, że całkowita dawka promieniowania w przypadku radioterapii śródpiersia, zwiększająca ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, to >35-40 Gy, natomiast dawka frakcyjna to >2 Gy na dobę);
- poprzedzająca chemioterapia (zwłaszcza schematy oparte na antracyklinach).

Wyniki badania przeprowadzonego w grupie chorych z lewostronnym rakiem piersi, po radioterapii i uprzedniej chemioterapii opartej na doksorubicynie (dawka sumaryczna leku wynosiła 300 mg/m²), w porównaniu do grupy kontrolnej kobiet po prawostronnej radioterapii lub nie poddanej napromienianiu, były następujące: w pierwszej grupie chorych niewydolność serca wystąpiła u 2,6% badanych, natomiast w drugiej grupie chorych wynosiła ona tylko 0,3%. W oparciu o to badanie stwierdzono również, że niewydolność, jak i zawał serca mogą wystąpić w ciągu 2 lat od zastosowania radioterapii z antracyklinami [36].

Antagoniści receptora 5-HT₃

Do potencjalnie kardiotoxycznych leków, nieodzownie związanych z terapią onkologiczną, należą również antagoniści receptora 5-HT₃. Chemioterapia, zwłaszcza podawana w wysokich dawkach, powoduje wystąpienie nudności i wymiotów, będących bardzo uciążliwymi objawami ubocznymi dla pacjenta z chorobą nowotworową. Mechanizm powstawania wymiotów w następstwie leczenia cytostatykami wynika z uwalniania przez te leki dużej ilości serotoniny, która stymuluje receptory 5-HT₃, znajdujące się na zakończeniach dośrodkowych włókien nerwowych układu przywspółczulnego, unerwiającego przewód pokarmowy. Przez układ przywspółczulny jest unerwiony również mięsień sercowy, co wyjaśnia przyczynę powikłań kardiologicznych, związanych z tą grupą leków [37].

Antagoniści receptora 5-HT₃ w różnym stopniu wpływają na układ sercowo-naczyniowy.

W oparciu o wyniki badania, w którym podawano dożylnie ondansetron w dawce 32 mg *iv* i dolasetron 2,4 mg/kg *iv*, obydwa leki powodowały wydłużenie odcinka QT – 6,7 msec, w porównaniu do placebo – 4,8 msec.

Dolasetron w dawce 1,2; 1,8; 2,4 mg/kg *iv* powodował, w zależności od podanej dawki, wydłużenie odcinka QTc od 2,7 do 10,4 msec. Z kolei ondansetron powodował wydłużenie odcinka JT od 5,8 do 306 msec. Wydłużenie odcinka QTc było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nagłego zgonu sercowego u 6 chorych oraz zwiększało ryzyko wystąpienia zespołu *torsades de pointes* oraz arytmii odpornej na leczenie [37].

W kolejnych badaniach, porównujących dolasetron z ondansetronem u pacjentów z ciężkimi wymiotami, będącymi następstwem podawania cisplatyny, oceniano zmiany w zapisie EKG, wywołane przez obydwa leki. Z badania wykluczano chorych z niewydolnością krążenia, leczonych lekami antyarytmicznymi, z kardiomiopatią lub blokiem przedsionkowo-komorowym powyżej I stopnia. Zaobserwowano bezobjawowe wydłużenie odcinków PR, zespołu QRS, QT, QTc i JT w zapisie EKG w przypadku obydwu leków. Jednak dolasetron powodował zmiany o większym nasileniu.

W badaniu III fazy, porównującym dolasetron z ondansetronem u 696 pacjentów otrzymujących silnie emetogenne schematy chemioterapii, wykluczono chorych z obciążeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, chorobami wątroby i nerek. Wydłużenie odcinka QTc obserwowano u 41% leczonych dolasetronem i u 19% poddawanych terapii ondansetronem. Poszerzenie zespołu QRS opisano u 24% pacjentów po dolasetronie i 9% otrzymujących ondansetron [37].

W kolejnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu oceniano dolasetron, podawany w dawce 1,8 i 2,4 mg/kg *iv* z granisetronem w dawce 3 mg *iv*, w trakcie chemioterapii opartej o wysokie dawki cisplatyny. Również wykluczono z badania pacjentów z niewydolnością krążenia, arytmia wymagającą stosowania leków antyarytmicznych, blokiem przedsionkowo-komorowym II i III stopnia, po terapii antracyklinami w dawkach kumulacyjnych, z nieprawidłowym poziomem potasu i wapnia w surowicy krwi. I tu także zaobserwowano, że dolasetron powoduje bardziej nasilone zmiany w zapisie EKG, w stosunku do granisetronu. Pacjenci otrzymujący dolasetron mieli bardziej wydłużony odcinek QTc i PR w ciągu 1-2 godzin po wlewie leku, w stosunku do chorych otrzymujących granisetron. Natomiast w obydwu grupach chorych zmiany te nie miały następstw klinicznych. Udowodniono, że podawany dożylnie granisetron powoduje mniej nasilone odchylenia w zapisie EKG, niż podawany dożylnie ondansetron [38].

Wyniki przeglądu badań klinicznych z lat 1963-2002 z bazy MEDLINE, dotyczących kardiotoxyczności leków z grupy antagonistów receptora 5-HT₃, były następujące:

- zmiany w zapisie EKG (PR, QRS, QT, QTc, JT) były małe, odwracalne, klinicznie bez znaczenia i zależne od grupy wyselekcjonowanych chorych;
- zmiany w EKG pojawiały się najczęściej między 1. a 2. godziną po podaniu dolasetronu, ondansetronu i granisetronu i wracały do normy w ciągu 24 godzin;
- nie obserwowano żadnych ostrych, klinicznie znaczących, powikłań kardiologicznych.

W oparciu o te dane podsumowano, iż korzyści wynikające ze stosowania tej grupy leków znacząco przewyższają działania niepożądane, dotyczące ich wpływu na układ sercowo-naczyniowy [39].

Leki cytoprotekcyjne

W ostatniej dekadzie wzrosło zainteresowanie badaczy substancjami mającymi na celu zmniejszenie toksyczności leczenia onkologicznego. Są to tzw. leki cytoprotekcyjne, które podzielono na dwie grupy:

- chemioprotektory, czyli substancje, które działają wybiórczo na prawidłowe komórki i chronią je przed uszkodzeniem, jednocześnie nie zmniejszając skuteczności leczenia onkologicznego;
- chemokorektory, czyli leki, które wspomagają spontaniczną odnowę po ekspozycji tkanek zdrowych na zastosowaną chemioterapię.

Leki te, zmniejszając efekty uboczne stosowanej terapii, zapobiegają zmniejszeniu dawek cytostatyków, czy wydłużeniu odstępu pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia, prowadząc w ten sposób do większej skuteczności leczenia onkologicznego [40].

Do cytoprotektorów, zalecanych w Polsce i zarejestrowanych przez US Food and Drug Administration oraz rutynowo stosowanych w ramach profilaktyki wystąpienia kardiomiopatii polekowej w odpowiedniej grupie chorych, jest deksrazoksan. Jest to cykliczny analog kwasu etylenodwuaminoczerwonego (EDTA), który w komórce ulega hydrolizie do postaci czynnej (ICRF-198), mającej zdolność chelatowania wolnych jonów Fe 3+, jak również zabierania tych jonów z kompleksu żelazo-antracyklina. Jony żelaza przyczyniają się do powstania wolnych rodników tlenowych i nadtlenu, które z kolei powodują uszkodzenie kardiomiocytów. Udowodniono, że stosowanie deksrazoksanu umożliwia podanie większej sumarycznej dawki antracyklin. Poza nieznacznym nasileniem neutropenii nie zaobserwowano innych działań niepożądanych, związanych z tym lekiem. Stosowanie deksrazoksanu również nie wpływa na efekt cytotoksyczny antracyklin [2].

Przeprowadzono badanie III fazy u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których stosowano schemat leczenia FAC. Wyniki były następujące: średni czas przeżycia pacjentek w grupie placebo wynosił 460 dni, w grupie otrzymującej dodatkowo deksrazoksan 882 dni. Czas życia pacjentek uległ podwojeniu [41]. Jednak inne badania, przeprowadzone w grupie chorych otrzymujących w ramach kardioprotekcji deksrazoksan, nie potwierdzają tych wyników.

Rutynowo deksrazoksan stosuje się w następującej grupie chorych leczonych antracyklinami:

- u dzieci i młodocianych do 35 r.ż.;
- u ludzi dorosłych z czynnikami ryzyka rozwoju kardiomiopatii poantracyklinowej (tzn. stan po przebytym zawale mięśnia sercowego, każda postać niedokrwiennej choroby serca, niewydolność krążenia NYHA II lub więcej, nadciśnienie tętnicze RR >170/100 mmHg, frakcja wyrzutowa lewej komory serca LVEF <40%);

- u chorych bez czynników ryzyka, którzy otrzymali sumaryczną dawkę antracyklin 300 mg/m², w przeliczeniu na doksorubicynę. Jednak tego typu kardioprotekcja nie jest w 100% skuteczna, dlatego chorych poddawanych terapii przy pomocy antybiotyków antracyklinowych należy regularnie kontrolować pod kątem wydolności układu sercowo-naczyniowego [2, 40].

Diagnostyka niewydolności serca

W ramach diagnostyki niewydolności serca wykonuje się przede wszystkim badanie podmiotowe i przedmiotowe. Objawowa niewydolność serca charakteryzuje się występowaniem w spoczynku lub podczas wysiłku typowych objawów: duszności, upośledzenia tolerancji wysiłku, obrzęków obwodowych. Standardem postępowania w diagnostyce dysfunkcji mięśnia sercowego jest: badanie EKG, Rtg klatki piersiowej oraz echokardiografia. Zmiany w badaniu EKG, mogące sugerować obecność niewydolności serca, są różnorodne i niespecyficzne. W badaniu Rtg mogą pojawić się cechy zastoiny w krążeniu małym lub powiększenie sylwetki serca. Badanie Echo serca pozwala ocenić zaburzenia kurczliwości, zwłaszcza lewej komory serca, zmierzyć wartość frakcji wyrzutowej lewej komory. Badania laboratoryjne (morfologia krwi, elektrolity, parametry funkcji nerek i wątroby, glukoza, poziom hormonów tarczycy, badanie ogólne moczu oraz biochemiczne markery uszkodzenia mięśnia sercowego – troponina T, I i CKMB) również wykonuje się w ramach diagnostyki niewydolności serca. Najdokładniejszą metodą oceny uszkodzenia mięśnia sercowego jest badanie histopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji, jednak ze względu na inwazyjność jest ono rzadko wykonywane [1].

Prowadzone są badania nad tzw. markerami dysfunkcji mięśnia sercowego – peptydem natriuretycznym typu B (BNP) oraz N-końcowymi jego fragmentami (NT-proBNP). Są to oligopeptydowe neurohormony, które pod wpływem napięcia ścian serca uwalniane są do krwi z mięśniówki komór. Ich stężenie koreluje z frakcją wyrzutową lewej komory oraz ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej. Innym związkiem, mogącym odgrywać ważną rolę w diagnostyce niewydolności serca, jest poziom Ca 125. Są doniesienia, że stężenie Ca 125 >27 U/ml, w połączeniu z nieprawidłowym wynikiem BNP, koreluje z nasileniem niewydolności serca. Badaniami stosowanymi w ocenie funkcji serca, jednak ze względu na wysoką cenę i małą dostępność rzadko wykorzystywanymi, są: wentrykulografia izotopowa, tomografia rezonansu magnetycznego serca, badanie SPECT i PET oraz immunoscyntygrafia z monoklonalnymi przeciwciałami antymiozynowymi, znakowanymi indem [1].

Nie ma oficjalnych zaleceń odnośnie monitorowania chorych pod względem wydolności układu sercowo-naczyniowego, poddawanych leczeniu onkologicznemu o udowodnionym działaniu kardiotoksycznym. Są publikacje dotyczące obserwacji pacjentów leczonych antybiotykami antracyklinowymi. Zgodnie z algorytmem przedstawionym przez Keefe [42] u wszystkich chorych pod-

dawanych terapii antracyklinami należy wykonać przed i po zakończeniu leczenia badanie echokardiograficzne serca. U chorych z grupy wysokiego ryzyka ocenę należy powtarzać po osiągnięciu dawki 200 mg/m², następnie 300 mg/m² co 2 cykle, 400 mg/m² po każdym cyklu. W grupie niskiego ryzyka badanie ECHO serca należy wykonać po dawce 300 mg/m², a po 400 mg/m² co 2 cykle. Gdy frakcja wyrzutowa lewej komory spadnie poniżej 45-50%, należy zakończyć leczenie.

Podsumowanie

Pacjent z chorobą nowotworową najczęściej podlega wyłącznie opiece onkologa, na którego barkach spoczywa odpowiednie wyselekcjonowanie chorych do terapii o potencjalnym działaniu kardiotoxycznym, monitoring oraz wczesne wykrycie powikłań kardiologicznych, związanych z zastosowanym leczeniem. Dużym ułatwieniem byłoby ustalenie standardów postępowania z chorymi poddawany terapii przeciwnowotworowej o udowodnionej toksyczności kardiologicznej.

Dr Beata Młot
ul. Reymonta 29A/23
05-091 Żąbki

Piśmiennictwo

- Bręborowicz E, Bręborowicz P, Litwiniuk M i wsp. Kardiomiopatia po leczeniu antracyklinami jako istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny w praktyce lekarza onkologa. *Współcz Onkol* 2007; 11: 204-9.
- Deptała A, Omyła-Staszewska J, Staszewska-Skurczyńska M. Kardiotoxyczność antracyklin i kardioprotekcja. Fakty i mity. *Współcz Onkol* 2004; 8: 107-11.
- Armenian Saro H, Bhatia S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation-lessons learned. *Haematologica* 2003; 93: 1132-6.
- Szmit S, Opolski G, Szczylik C. Mechanizmy jatrogennej niewydolności serca po chemioterapii. www.magmed.pl/kardioonko.
- Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ i wsp. Drug-Induced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1152-62.
- Burt RK, Wilson WH. Conditioning (preparative) regimens. W: *Bone Marrow Transplantation*. Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST (red.). Georgetown: R.G. Landes Company 1998; 95-7.
- Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D i wsp. Indications for stem cell transplantation. W: *Blood And Marrow Transplantation* 2000 revised edition. Apperley JF, Gluckman E, Gratwohl A (red.). Paryż: ESH; 2000, 97.
- Long GD. Regimen related toxicity-first 30 days early toxicity of high-dose therapy. W: *Bone Marrow Transplantation*. Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST (red.). Georgetown: R.G. Landes Company 1998; 504-7.
- Kuratowska Z, Dwilewicz-Trojaczek J, Rokicka-Piotrowicz M. Mechanizm działania i objawy niepożądane leków cytostatycznych. W: *Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego*. Kuratowska Z, Dwilewicz-Trojaczek J (red.). Warszawa: Sanmedia; 1994, 267.
- Braverman AC, Antin JH, Plappert MT i wsp. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1215-23.
- McDonald GB, Slaterry JT, Bouvier ME i wsp. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 2043-8.
- Kandyli K, Vassilomanokalis M, Tsoussis S i wsp. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24: 395-6.
- Wandt H, Birkmann J, Seifert M i wsp. Localized cerebral edema after high-dose chemotherapy and ABMT for germ cell tumor. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 419-20.
- Quezado Z, Wilson WH, Cunnion RE i wsp. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993; 118: 31-6.
- Cunnion RE, Cottler-Fox M. Cardiac complications of marrow transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 1996; 17: 409-15.
- Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM i wsp. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 323-34.
- Culine S, Ghosn M, Droz JP. Inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by ifosfamide. *Eur J Cancer* 1990; 26: 922.
- Kirch C, Gachot B, Germann N i wsp. Recurrent ifosfamide-induced hyponatremia. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2438-9.
- Husband DJ, Watkin SW. Fatal hypokalemia associated with ifosfamide/mesna chemotherapy. *Lancet* 1998; 1: 1116.
- Theodoulou M, Seidman AD. Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 730-739.
- Lacko A, Matkowski R, Gisterek I i wsp. Molecularly targeted side effects. *Adv Clin Exp Med* 2006; 4: 723-31.
- Szmit S, Opolski G, Szczylik C. Powikłania kardiologiczne jako powikłania terapii celowanych. *Współcz Onk* 2008; 12: 318-23.
- Khakoo AY, Kassiaty CM, Plana JC i wsp. Heart failure associated with sunitinib malate. A multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008; 112: 2500-8.
- Force T, Krause DS, Van Etten R. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Cancer* 2007; 7: 332-44.
- Sacha T. Molekularne mechanizmy oporności na imatinib. *Acta Haematol Pol* 2003; 34: 263-75.
- Kerkela R, Grazette L, Yacobi R i wsp. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12: 908-16.
- O'Brief SG, Guilhot F, Larson RA i wsp. Imatinib compared with interferon alfa and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
- Perez E, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-9.
- Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95: 1592-600.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ i wsp. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-31.
- Jurgens D, Moreno-Aspitia A, Tefferi A. Anagrelide-associated cardiomyopathy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica* 2004; 89: 1394-5.
- Wong RSM, Lam LWK, Cheng G. Successful rechallenge with anagrelide in a patient with anagrelide-associated cardiomyopathy. *Ann Hematol* 2008; 87: 683-4.
- Armenian SH, Bhatia S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation-lessons learned. *Haematologica* 2008; 93: 1132-6.
- Antin JH, Yolin Raley D. *Manual of stem cell and bone marrow transplantation*. New York: Cambridge University Press; 2009, 34-6.
- Murdych T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 283-7.
- Ziółkowska E, Woźniak-Wiśniewska A, Wiśniewski T i wsp. Wpływ radioterapii na zaburzenia pracy serca. *Współcz Onkol* 2009; 13: 16-21.
- Ettinger DS. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Semin Oncol* 1995; 22: 6-18.
- Goodin S, Cunningham R. 5-HT₃ receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting. A reappraisal of their side-effect profile. *Oncologist* 2002; 7: 424-36.
- Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1276-86.
- Ścieszka M, Budzińska-Kamińska G, Machalski M i wsp. Leki cytotoprotekcyjne w chemioterapii nowotworów. *Współcz Onkol* 2001; 5: 62-69.
- Swain S, Whaley F, Gerber M. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with dioxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1333-40.
- Keefe D.L. Antracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol* 2001; 28:2-7.

Otrzymano: 2 lutego 2010 r.
Przyjęto do druku: 7 maja 2010 r.