

Katarzyna Soter, Aleksandra Łacko, Marcin Ekiert

Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych na nowotwory w wieku podeszłym

Cardiac adverse events associated with antineoplastic treatment in elderly cancer patients

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Soter
Katedra Onkologii AM im. Piastów Śląskich
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
Tel./faks: +48 (71) 361 91 11
e-mail: kasia.soter@interia.pl

STRESZCZENIE

Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego stanowią kategorię poważnych działań niepożądanych leczenia przeciwnowotworowego. Wiele spośród powszechnie stosowanych leków cytotoksycznych oraz ukierunkowanych molekularnie wiąże się z ryzykiem ich wystąpienia. Chorzy w wieku podeszłym, w porównaniu z młodszymi, są w większym stopniu narażeni na powikłania kardiologiczne. Jednocześnie nie sam wiek metrykalny, ale stan układu sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące determinują ryzyko powikłań. Dlatego niezwykle ważny jest staranny dobór chorych uwzględniający te czynniki, stosowanie preparatów o możliwie korzystnym indeksie terapeutycznym, modyfikacja podawania leków cytotoksycznych (np. frakcjonowanie dawek lub wydłużenie wlewów antracyklin), a także staranne monitorowanie stanu układu sercowo-naczyniowego podczas leczenia.

Słowa kluczowe: powikłania sercowo-naczyniowe, wiek podeszły, leczenie przeciwnowotworowe

ABSTRACT

Cardiac toxicities are potentially serious, even life-threatening side effects of antineoplastic treatment. Several commonly used cytotoxic and molecularly targeted agents are associated with risk of these events. Elderly cancer compared to younger are more susceptible to cardiac toxic effects. On the other hand, not advanced age but pre-existing cardiac function and comorbidities are the most important risk factors. Therefore it is essential to screen elderly patients for risk factors before initiating treatment, use agents with optimal therapeutic index, modify treatment schedule (weekly use or prolonging the infusion time of anthracyclines) and perform rigorous monitoring of cardiac function.

Key words: cardiac toxicity, elderly, antineoplastic treatment

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 1: 20-28

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 1, 20-28
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Częstość chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) rośnie z wiekiem. Związane jest to z procesem starzenia, osłabieniem homeostazy, wydłużonym narażeniem na działanie czynników uszkadzających układ krążenia, a także współistnieniem licznych chorób [1, 2]. Uszkodzenie śródbłonna związane z tworzeniem blaszek miażdżycowych

jest odpowiedzialne za wzrastającą częstość występowania ostrych zdarzeń wieńcowych i udarów mózgu. Usztywnienie naczyń centralnego łóżyska naczyniowego doprowadza do wzrostu amplitudy ciśnienia tętniczego, obciążenia pracą mięśnia sercowego i zmian perfuzji w okresie rozkurczu. Konsekwencją tego jest stopniowe upośledzenie czynności, niedokrwienie, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu. U osób starszych częściej obserwuje się izolowane nadciśnienie

skurczowe oraz niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (niewydolność rozkurczowa). Ponadto postępujące zmiany w miocytach, komórkach śródłonka, komórkach rozrusznikowych i zastawek serca wiążą się ze wzrostem ryzyka CVD, w tym także chorób tętnic obwodowych i naczyń mózgowych.

U chorych starszych leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego dodatkowo komplikuje występowanie innych schorzeń, zaburzenia poznawcze, nastroju, łaknienia, zespoły geriatryczne, utrata niezależności, zaburzenia funkcjonowania, upośledzenie narządów zmysłu, nawracające hospitalizacje, polipragmazja. Związane z wiekiem zmiany fizjologiczne oraz częste w tej populacji upośledzenie funkcji wątroby i nerek wpływają na wchłanianie i metabolizm leków, a w konsekwencji na ich farmakokinetykę i farmakodynamikę. U chorych starszych w porównaniu z młodszymi częściej występują krwawienia związane z powszechnie stosowanymi lekami przeciwplatekowymi, leki beta-adrenolityczne mogą ograniczyć chronotropię i wydolność fizyczną, azotany — zwiększyć częstość omdleń i upadków [3]. Z wiekiem zmniejsza się liczba komórek macierzystych, które zastępuje tkanka łączna i włóknista. W efekcie dochodzi do zaburzeń hematopoezy, zwłaszcza erytropoezy. Niedokrwiłość w tym okresie życia ma złożoną etiologię i stanowi niekorzystny czynnik CVD. Współwystępowanie innych chorób zwiększa ryzyko interakcji lek–lek i lek–choroba [4]. Planowanie leczenia przeciwnowotworowego u chorych starszych wymaga starannej oceny stanu układu sercowo-naczyniowego i oszacowania ryzyka działań niepożądanych wobec potencjalnych korzyści z leczenia [5].

Kardiotoksyczność leczenia przeciwnowotworowego

Do najczęściej stosowanych leków przeciwnowotworowych, związanych z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych należą: antracykliny, przeciwciała monoklonalne (trastuzumab, bewacyzumab), taksany (paklitaksel, docetaksel), leki alkilujące (cyklofosfamid, cisplatyna), antymetabolity (fluorouracyl, kapecytabina) oraz inhibitory kinaz tyrozynowych (lapatynib, sorafenib, sunitynib). Dodatkowo, wpływ leczenia systemowego na układ krążenia jest nasilany przez częstą w tej grupie chorych pancytopenię oraz stosowaną łącznie z chemioterapią płynoterapię.

Kardiotoksyczność leczenia przeciwnowotworowego może mieć postać niewydolności krążenia, choroby niedokrwiennej i zawału serca, zaburzeń rytmu i przewodzenia, zapalenia mięśnia sercowego i/lub osierdzia, włóknienia wsierdzia oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych [6]. Do czynników zwiększających ryzyko powikłań należą: wiek, płeć żeńska, współistniejące choroby

układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia, wady zastawkowe), cukrzyca, zaburzenia funkcji wątroby i nerek, dawkowanie antracyklin (całkowita dawka i podawanie dużych pojedynczych dawek w krótkich wlewach), a także wcześniejsza chemioterapia, radioterapia na obszar śródpiersia [7, 8].

Antracykliny

Antracykliny należą do leków cytotoksycznych o największej aktywności w leczeniu raka piersi, chłoniaków ziarniczych i niezziarniczych oraz mięsaków tkanek miękkich, jednocześnie są lekami o największej kardiotoksyczności.

Powikłania ze strony układu krążenia po leczeniu antracyklinami mogą mieć charakter ostrego, podostrego, przewlekłego. Rzadko występująca ostra kardiotoksyczność nie zależy od dawki i wiąże się ze wzrostem stężenia katecholamin i histaminy. Jej objawy w postaci zaburzeń rytmu (najczęściej tachykardii zatokowej), niespecyficznych zmian w EKG (poszerzenie zespołu QRS, bloki przedsionkowo-komorowe), obrzęku płuc i hipotensji występują w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia infuzji. Powikłania podostre w postaci zapalenia mięśnia sercowego i/lub osierdzia, niedokrwienia i niewydolności krążenia pojawiają się w pierwszym roku leczenia u około 2% chorych i są wynikiem trwałego uszkodzenia kardiomiocytów. Największym problemem klinicznym jest kardiomiopatia rozstrzeniowa, która stanowi poważne, nieodwracalne powikłanie późne, pojawiające się po roku od zakończenia leczenia, zależne od kumulacyjnej dawki antracyklin. Do uszkodzenia mięśnia sercowego przez antracykliny dochodzi w wyniku tworzenia wolnych rodników. Ich obecność powoduje uwolnienie żelaza z komórek i prowadzi do uszkodzenia mitochondriów, utleniania lipidów komórkowych oraz uszkodzenia DNA. Zaburzenia mają początkowo charakter czynnościowy. Powtarzające się zmiany czynnościowe podczas kolejnych cykli leczenia prowadzą do zaburzeń strukturalnych. Uszkodzenie włókien mięśniowych powoduje upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego, czego konsekwencją jest niewydolność krążenia. Nieodwracalne zaburzenia funkcji mięśnia sercowego indukowane antracyklinami określa się jako kardiotoksyczność typu I [9]. Ryzyko niewydolności krążenia u chorych leczonych doksorubicyną w zależności od dawki kumulacyjnej, wieku i schematu podawania przedstawiono w tabeli 1 [10, 11]. Zalecana maksymalna łączna dawka doksorubicyny nie powinna przekraczać 450 mg/m² [10].

U chorych na raka piersi metaanalizy randomizowanych badań wskazują na przewagę uzupełniającej chemioterapii z udziałem antracyklin oraz antracyklin w skojarzeniu z taksoidem wobec chemioterapii według

Tabela 1. Kardiotoksyczność doksorubicyny w odniesieniu do dawki kumulacyjnej, wieku i schematu podawania
Table 1. Doxorubicin cardiotoxicity in relation to cumulative dose, patient's age and treatment schedule

Sumaryczna dawka mg/m ²	Prawdopodobieństwo niewydolności serca (%)			
	Schemat co 7 dni		Schemat co 21 dni	
	40.–59. rż.	> 60. rż.	40.–59. rż.	> 60. rż.
250	0,4	0,6	1,5	2,4
300	0,6	0,9	2,2	3,4
400	0,7	1,2	2,3	4,6
500	1,5	2,3	5,8	8,9
600	3,9	6,1	14,9	22,4
700	8,7	13,2	30,5	43,5

schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl) [12]. Ze względu na niewielki udział chorych starszych z rakiem piersi w badaniach nad chemioterapią uzupełniającą z antracyklinami i brak prospektywnych badań źródłem danych o częstości powikłań sercowo-naczyniowych w tej populacji są analizy retrospektywne [12, 13]. U kobiet w wieku podeszłym otrzymujących uzupełniającą chemioterapię w porównaniu z nieleczonymi wykazano większą częstość kardiomiopatii, niewydolności krążenia oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego [odpowiednio współczynniki względnego ryzyka (RR, *relative risk*) 2,48; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 2,10–2,93 i RR = 1,38; 95% CI: 1,25–1,52]. Ryzyko kardiomiopatii wzrasta 3-krotnie w pierwszym roku leczenia w podgrupie leczonych antracyklinami wobec osób ich nieotrzymujących, a po 5-letniej obserwacji nadal jest o 50% wyższe [13]. W podobnej analizie bazy danych *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) u ponad 40 000 kobiet leczonych z powodu raka piersi w latach 1992–2002, wśród których 11% otrzymało chemioterapię z udziałem antracyklin, stwierdzono, że częstość niewydolności krążenia w grupie wiekowej 66.–70. roku życia leczonej chemioterapią z antracyklinami wynosiła 38% wobec 33% u chorych otrzymujących chemioterapię bez antracyklin i aż 29% u nieleczonych [12]. Czynnikiem ryzyka dla niewydolności krążenia poza wiekiem były: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa i leczenie trastuzumabem.

Ponad połowa chłoniaków nieziarniczych występuje u chorych po 65. roku życia [14]. Wiek jest czynnikiem złego rokowania. W leczeniu agresywnych chłoniaków nieziarniczych oraz chłoniaków ziarniczych decydująca jest intensywność leczenia, a antracykliny pozostają „złotym standardem” chemioterapii wielolekowej. Podobnie jak w leczeniu innych nowotworów, stosowanie antracyklin u chorych na chłoniaki wiąże się z ryzykiem powikłań kardiologicznych. W analizie SEER przeprowadzonej w grupie ponad 9000 chorych na chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) w wieku powyżej 65. roku życia leczonych

w latach 1991–2002 wykazano 29-procentowy wzrost częstości niewydolności krążenia u leczonych antracyklinami [15]. Ryzyko niewydolności krążenia zwiększały nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz choroby serca. Standardowym schematem chemioterapii jest CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), a chłoniaków z komórek B — R-CHOP (rytuksymab z CHOP). W kilku próbach klinicznych podejmowano próby zmniejszenia ryzyka powikłań kardiologicznych u chorych starszych poprzez zastąpienie doksorubicyny w CHOP mniej kardiotoksycznym mitoksantronem (schemat CNOP) [14, 16]. W obu badaniach leczenie CHOP miało przewagę nad CNOP. Natomiast racjonalną opcją leczenia chłoniaków indolentnych są schematy niezawierające antracyklin, takie jak: bendamustyna z rytuksymabem, R-MCP (rytuksymab, mitoksantron, chlorambucyl, prednizon) oraz R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon) [17, 18].

Poprawę wskaźnika terapeutycznego antracyklin można uzyskać poprzez:

- podawanie dawek frakcjonowanych [11];
- wydłużenie wlewu do ponad 30 min [10, 19];
- wybór mniej kardiotoksycznych postaci leków [np. pegylowanej (PLD) lub niepegylowanej (NPLD) liposomalnej doksorubicyny, epirubicyny].

Wszystkie wymienione alternatywy dla doksorubicyny antracykliny mają porównywalną skuteczność, natomiast wiążą się z mniejszym ryzykiem powikłań kardiologicznych. Zamiana doksorubicyny na postaci mniej kardiotoksyczne nie obniża skuteczności leczenia.

Maksymalna kumulacyjna dawka epirubicyny wynosi 900 mg/m² [10, 20]. Biorąc pod uwagę, że ryzyko kardiotoksyczności wzrasta o 40% na każde dodatkowe 100 mg/m² oraz o 30% z każdą kolejną dekadą życia, zaleca się zmniejszenie maksymalnej dawki epirubicyny o 200 mg/m² u chorych powyżej 70. roku życia [10, 21]. Liposomalne postaci antracyklin oceniano w leczeniu chorych na raka piersi, płuca, jajnika i mięsaka Kaposiego. Nawet u chorych z czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych częstość występowania niewydol-

ności krążenia po leczeniu liposomalnymi antracyklinami jest około 3-krotnie mniejsza [23–25].

Uzyskane wyniki sugerują 3-krotne zmniejszenie ryzyka występowania powikłań sercowych u obciążonych chorych leczonych postaciami liposomalnymi w porównaniu z nieliposomalną postacią doksorubicyny [22, 24]. Dane z niewielkich prób potwierdzają bezpieczeństwo stosowania tej grupy leków, również u chorych wcześniej otrzymujących doksorubicynę [25, 26]. W leczeniu raka piersi u chorych obciążonych wysokim ryzykiem powikłań kardiologicznych alternatywą dla chemioterapii uzupełniającej z antracyklinami jest schemat TC (docetaksel, cyklofosfamid) lub TCH (docetaksel, karboplatyna, trastuzumab) [27, 28].

Stosowanie kardioprotekcji deksrazoksanem (analog kwasu etylenodwuaminoceterooctowego) nie jest zalecane w praktyce klinicznej. Deksrazoksan jest lekiem chelatującym żelazo wewnątrzkomórkowe, co zmniejsza liczbę wolnych rodników powstających w trakcie stosowania antracyklin, choć dotychczas nie ustalono mechanizmu jego działania kardioprotekcyjnego. Ze względu na potencjalne obniżenie skuteczności leczenia nie jest zalecany w trakcie leczenia uzupełniającego. Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) dopuszczają podawanie deksrazoksanu w przypadku leczenia choroby rozsiaanej u chorych, którzy otrzymali dawkę kumulacyjną doksorubicyny wynoszącą co najmniej 300 mg/m², a dalsze stosowanie antracyklin może przynieść korzyść [29].

Taksany

Do działań niepożądanych paklitakselu należą zaburzenia rytmu serca (najczęściej bradykardia), hipotonia oraz niedokrwienie mięśnia sercowego. Przyczyną bradykardii jest powinowactwo paklitakselu do układu przewodzącego oraz uwalnianie histaminy indukowane przez rozpuszczalnik leku (*Cremophor* — pochodną oleju rycynowego) [30]. W przypadku kojarzenia taksanów z doksorubicyną istotna jest sekwencja oraz schemat podawania leków, ponieważ paklitaksel wpływa na farmakokinetykę doksorubicyny. Toksyczne działanie doksorubicyny zależy od największego stężenia leku, natomiast działanie przeciwnowotworowe od jego dawki kumulacyjnej [31]. Paklitaksel zwiększa pole pod krzywą (AUC, *area under the curve*) doksorubicyny i zwiększa ryzyko powikłań, jeśli: wlew tego leku poprzedza wlew doksorubicyny, odstęp pomiędzy wlewami obu leków jest krótki (< 1 godzina); paklitaksel podaje się w szybkim (≤ 3-godzinny) wlewie.

Aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, zaleca się więc podanie paklitakselu we wlewie 3-godzinny, 24 godziny po zastosowaniu antracykliny. Natomiast docetaksel

powinno się podawać godzinę po wlewie antracykliny [32, 33]. Kojarząc antracykliny z paklitakselem, nie należy przekraczać dawki kumulacyjnej doksorubicyny wynoszącej 360 mg/m² [34, 35].

Fluoropirymidyny

Powikłania kardiologiczne występują u 1,2–7,6% chorych podczas leczenia fluorouracyłem (FU) oraz u 3–6,5% otrzymujących kapecytabinę [36–38]. Najczęściej mają postać dławicy piersiowej (45%), zaburzeń rytmu serca (23%) i zawału serca (22%) [39]. Patomechanizm kardiotoxyczności po leczeniu fluoropirymidynami (FP) jest słabo poznany. Do możliwych przyczyn wymienionych powikłań należą: skurcz naczyń wieńcowych, bezpośredni wpływ na miokardium, indukcja procesów autoimmunologicznych i apoptozy kardiomiocytów [6, 40]. Czynniki ryzyka są choroby układu sercowo-naczyniowego, wydłużone wlewy FU oraz jednoczesna radiochemioterapia [41–43]. Objawy niedokrwienia mięśnia sercowego zwykle ustępują po przerwaniu wlewu FU. Ponowne leczenie FP powoduje nawrót dolegliwości u blisko połowy chorych. Ze względu na znaczne ryzyko zgonu w przypadku wystąpienia objawów kardiotoxyczności zaleca się zakończenie leczenia FP. Skuteczność profilaktyki blokerami kanałów wapniowych i azotanami nie została potwierdzona [44].

Cyklofosfamid

U chorych leczonych cyklofosfamidem (CTX) obserwowano zapalenie mięśnia sercowego/osierdzia oraz niewydolność serca. Ryzyko powikłań zależy od dawki CTX podanej w jednym cyklu, a nie od dawki sumarycznej. Objawy ze strony układu krążenia pojawiają się zwykle w ciągu kilku dni po podaniu leku. Ryzyko niewydolności krążenia po podaniu dobowej dawki 1550 mg/m² wynosi około 25% [45]. W badaniu Triesten i wsp. starszy wiek został uznany za czynnik ryzyka kardiotoxyczności [46].

Leki ukierunkowane molekularnie

Trastuzumab

Mechanizm kardiotoxyczności trastuzumabu (TZB) wiąże się z hamowaniem szlaku przekazu sygnału zależnego od receptora dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER-2, *human growth factor receptor 2*), co doprowadza do upośledzenia wzrostu, naprawy i skrócenia życia kardiomiocytów. Przyłączenie TZB do HER-2 blokuje naturalne mechanizmy naprawcze mięśnia sercowego [47, 48]. Zaburzenia funkcji mięśnia sercowego po

leczeniu TZB określane jako kardiotoxycyżność typu II nie są związane ze zmianami strukturalnymi charakterystycznymi dla kardiomiopatii poantracyklinowej i są w większości odwracalne [9]. Częstość występowania bezobjawowego spadku frakcji wyrzutowej lewej komory (EF, *ejection fraction*) i objawowej niewydolności krążenia po TZB bez wcześniejszego leczenia antracyklinami wynosi 3%, w tym 2% w stopniu III/IV wedłg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*). U chorych wcześniejszego leczenia antracyklinami częstość niewydolności krążenia wynosi do 5%, w tym 4% w stopniu III/IV wedłg NYHA, natomiast jednoczesne stosowanie antracyklin i TZB zwiększa ryzyko niewydolności krążenia do 27% (16% III/IV wg NYHA) [49].

Dane dotyczące częstości występowania powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego po leczeniu TZB u chorych w podeszłym wieku są ograniczone. Wynika to z nielicznej reprezentacji tej grupy pacjentów w badaniach klinicznych oraz częstego wykluczania z udziału w badaniach chorych ze wspólistniejącymi obciążeniami kardiologicznymi. W retrospektywnej analizie danych z badania NSABP B-31 (sekwencyjne stosowanie doksorubicyny i cyklofosfamidu oraz paklitakselu lub paklitakselu i TZB) wykazano, że po 5-letnim okresie obserwacji bezwzględna różnica częstości niewydolności krążenia lub/i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi 2,7% na niekorzyść chorych otrzymujących TZB [50]. W przeprowadzonej analizie zidentyfikowano czynniki ryzyka przewlekłej niewydolności krążenia (wiek > 50 lat, konieczność stosowania leków hipotensyjnych oraz wartość EF lewej komory < 54% po chemioterapii, wysoki wskaźnik masy ciała). Mniejsza częstość niewydolności krążenia obserwowana w badaniu HERceptin Adjuvant (HERA) (1,7% chorych w klasie II–IV wg NYHA) może wynikać z modelu rekrutacji oraz schematu leczenia. Do badania kwalifikowano chore z EF równą lub przekraczającą 55%, dłuższą przerw pomiędzy chemioterapi z antacyklinami a leczeniem TZB. Chore powyżej 60. roku życia stanowiły zaledwie 16% ogółu badanych, a analiza podgrup wykazała dyskusyjne korzyści z leczenia TZB [51].

Trastuzumab może być stosowany jedynie u osób bez istotnych chorób ze strony układu sercowo-naczyniowego (udokumentowana niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, objawowa wada zastawkowa, zaawansowana choroba wieńcowa) i objawów upośledzenia funkcji serca podczas chemioterapii z udziałem antracyklin. Leczenie TZB może być bezpiecznie kojarzone z radioterapi. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest EF powyżej 50%.

Lapatynib

Lapatynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych blokującym szlak HER-2 i HER-1. Stosuje się go w skojarzeniu

z kapecytabin lub letrozolem u chorych na rozsiaego HER-2 dodatniego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem [52]. Częstość niewydolności krążenia u leczonych lapatynibem jest niewielka (0,5%) [53]. Mniejsze ryzyko kardiotoxycyżności w porównaniu z TZB może być wynikiem aktywacji szlaku związanego z AMPK (*activated protein kinase*), czego konsekwencj jest zahamowanie apoptozy kardiomiocytów zależnej od czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF, *tumor necrosis factor alpha*) [54].

Sorafenib i sunitynib

Wielokinazowe inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) o działaniu antyangiogennym, takie jak sorafenib i sunitynib, zostały dopuszczone do leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*) oraz nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) (sunitynib) i raka wątrobokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) (sorafenib). W grupie blisko 7 tysięcy chorych leczonych sunitynibem z powodu GIST i RCC częstość niewydolności krążenia wynosiła 4,1% (w tym u 1,5% w stopniu III i IV wg NYHA) [55]. U 21% chorych stwierdzono zmniejszenie EF, w tym u 10% objawowe [56]. Ryzyko niewydolności krążenia oraz zawału serca u leczonych sorafenibem w porównaniu z otrzymującymi sunitynib jest mniejsze [57, 58]. Oba leki zwiksza takż ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych [43, 59]. W metaanalizie badań z randomizacj z udziałem sorafenibu, sunitynibu i pazopanibu zawał serca okazał się drugą co do częstości przyczyn zgonów [59]. U 2,9% pacjentów otrzymujących sorafenib obserwowano niedokrwienie mięśnia sercowego lub zawał serca w porównaniu z 0,4% w grupie przyjmującej placebo [58]. Typowym powikłaniem leków o działaniu antyangiogennym jest nadciśnienie tętnicze spowodowane zmniejszeniem gęstości małych naczyń, a w konsekwencji wzrostem oporu naczyniowego. Dodatkowo, zahamowanie czynnika wzrostu śródbłónka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) prowadzi do zmniejszenia aktywności tlenu azotu oraz prostacykliny [59]. Nadciśnienie tętnicze występuje u około 15–60% chorych otrzymujących TKI, częściej u leczonych z powodu raka nerki, w porównaniu z chorymi z HCC i GIST. Do czynników ryzyka należą: wiek (mężczyźni > 55. rż., kobiety > 65. rż.), cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, choroby układu krążenia w rodzinie [60, 61]. W leczeniu nadciśnienia indukowanego TKI zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotenzyny II, blokerów receptorów angiotenzyny oraz dihidropirydynowych blokerów kanału wapniowego, diuretyków i beta-adrenolityków. Ponieważ zarówno sorafenib, jak i sunitynib są metabolizowane w wątrobie przez układ cytochromalny P450 (CYP3A4), nie należą stosować werapamilu i diltiazemu [59].

Bewacyzumab

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym antagonizującym VEGF. Podobnie jak w przypadku innych leków antyangiogennych najczęściej występującym działaniem niepożądanym leczenia jest nadciśnienie tętnicze obserwowane u około 26% chorych (w tym w stopniu 3. i 4. u 7%) [59, 62, 63]. Do innych rzadziej występujących powikłań należą: dysfunkcja lewej komory serca (do 1–2%) oraz żyłne i tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe [64, 65]. U chorych starszych leczonych bewacyzumabem w porównaniu z młodszymi znacznie częściej występują powikłania zakrzepowo-zatorowe (odpowiednio 7,1% v. 2,5%) [66]. Najprawdopodobniej wiąże się to z bardziej nasilonymi zmianami miażdżycowymi w naczyniach krwionośnych w tej grupie [59]. W przypadku wystąpienia zakrzepicy tętniczej należy zakończyć leczenie.

Powikłania kardiologiczne związane z napromienianiem

Najwięcej danych dotyczących ryzyka powikłań kardiologicznych związanych z radioterapią pochodzi z badań obserwacyjnych u chorych leczonych z powodu raka piersi i chłoniaków. Wczesne odczyny popromienne w postaci zapalenia osierdzia występują rzadko. Do powikłań późnych, pojawiających się po latach należą: zwłóknienia osierdzia oraz mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna, uszkodzenie zastawek i zaburzenia przewodzenia. Względne ryzyko zgonu na choroby układu krążenia po napromienianiu śródpiersia u chorych na chłoniaki ziarnicze mieści się w granicach 2–7, a u chorych napromienianych z powodu lewostronnego raka piersi 1–2,2 [67–69]. Do czynników wpływających na ryzyko i nasilenie zmian popromiennych należą: dawka całkowita > 30–35 Gy, dawki frakcyjne > 2 Gy, duża objętość serca w polu napromieniania, młody wiek, jednoczesne stosowanie leków cytotoksycznych, hormonoterapii, a także czynniki ryzyka chorób układu krążenia (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość, palenie tytoniu) [70].

Ze względu na długi okres latencji oraz różnorodność czynników zależnych od chorych i techniki napromieniania ocena wpływu radioterapii na częstość powikłań krążeniowych jest trudna. Większość danych pochodzi z obserwacji chorych leczonych w latach 70. i 80. ubiegłego wieku. Ponieważ objętość napromienianego serca jest czynnikiem krytycznym dla ryzyka powikłań, można przypuszczać, że obecnie stosowane techniki napromieniania (radioterapia konformalna, napromienianie z modulacją intensywności dawki), wykorzystanie promieniowania o wysokiej energii, a także planowania trójwymiarowego i osłon poprzez ograniczenie narażenia

serca wiążą się z mniejszym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Ocena układu sercowo-naczyniowego

Właściwy dobór chorych jest jednym z zasadniczych czynników warunkujących bezpieczeństwo leczenia. Według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) oraz *Société Internationale d'Oncologie Gériatrique* (SIOG) przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić staranną ocenę chorych, uwzględniając:

- objawy podmiotowe i przedmiotowe chorób układu krążenia;
- choroby współistniejące zwiększające ryzyko powikłań (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wady zastawkowe, choroba wieńcowa);
- przebyte leczenie antracyklinami, napromienianie na obszar śródpiersia.

W ocenie ryzyka zgonu w ciągu 10 lat na choroby układu krążenia pomocna jest skala SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) uwzględniająca wiek, płeć, palenie tytoniu, ciśnienie skurczowe i stężenie cholesterolu całkowitego. Ponieważ górną granicą skali jest wiek 65 lat, najczęściej przyjmowany za początek starości, SCORE nie jest przydatna u osób powyżej 65. roku życia.

Minimum badań diagnostycznych oceniających układ sercowo-naczyniowy przed leczeniem to: badania elektrokardiograficzne, echokardiografia (ECHO) serca lub scyntygrafia bramkowana zbiorem krwi (MUGA, *multiple gated acquisition*), lipidogram, glikemia. Przeciwwskazaniami do podawania leków obciążonych znacznym ryzykiem kardi toksyczności są: choroba niedokrwienna wymagająca leczenia, niewydolność serca, EF < 50%, istotne zaburzenia rytmu lub ryzyko niekontrolowanych zaburzeń rytmu, istotne wady zastawkowe, przeżyty zawał prześcienny oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia konieczne jest regularne monitorowanie stanu układu krążenia.

U chorych leczonych antracyklinami zaleca się:

- przeprowadzenie badania ECHO serca lub MUGA przed leczeniem, a następnie po każdym kolejnych 2–3 cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia, co 3–6 miesięcy w 1. roku od zakończenia leczenia, następnie raz w roku lub w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego;
- w przypadku zmniejszenia EF o ponad 10%, niezależnie od wartości bezwzględnej, ponowna ocena kardiologiczna, rozważenie przerwania lub modyfikacji leczenia;

— występowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności krążenia oraz pojawienie się nowych zmian w EKG są wskazaniem do przerwania leczenia [10, 70].

U chorych leczonych trastuzumabem zaleca się:

- przeprowadzenie badania ECHO serca lub MUGA przed leczeniem, co 3 miesiące podczas leczenia i co 6 miesięcy przez 2 lata po zakończeniu leczenia, następnie raz w roku;
- w przypadku zmniejszenia EF o ponad 15%, niezależnie od wartości bezwzględnej lub poniżej 50% lub wystąpienia jawnej niewydolności krążenia należy zakończyć leczenie TZB. U chorych z objawami kardi toksyczności typu II dopuszcza się kontynuację leczenia przeciwnowotworowego po ustąpieniu objawów przedmiotowych oraz podmiotowych i ponownej ocenie kardiologicznej [71, 72].

Zmiany EF w badaniu ECHO lub MUGA wskazują na znaczne uszkodzenie mięśnia sercowego. Podejmuje się próby ustalenia metod ujawniających uszkodzenie kardiomiocytów przed zmniejszeniem EF. Wczesnym objawem niewydolności krążenia są zaburzenia funkcji rozkurczowej, a być może także zmiany stężenia wskaźników biochemicznych, takich jak: troponiny sercowe, peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) i N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) [73]. Ze względu na niejednoznaczne wyniki badań ich wykorzystania we wczesnej diagnostyce i monitorowaniu kardi toksyczności nie zaleca się w rutynowej praktyce klinicznej [47, 74, 75]. Pomiar wskaźników biochemicznych może być uzasadniony w sytuacji znacznego zmniejszenia EF (ale EF > 50%) oraz przy zmniejszeniu EF poniżej 50% lub wystąpieniu objawów niewydolności krążenia podczas leczenia przeciwnowotworowego.

Ogólne zasady zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym u chorych starszych

Według NCCN i SIOG, poza oceną stanu układu krążenia poprzedzającą kwalifikację do leczenia przeciwnowotworowego i starannym monitorowaniem chorych podczas leczenia, u osób starszych wskazane jest:

- nieprzekraczanie dawek kumulacyjnych antracyklin;
 - a) stosowanie leków cytotoksycznych obciążonych możliwie niewielkim ryzykiem powikłań lub modyfikowanie schematu chemioterapii;
 - b) stosując epirubicynę i liposomalne antracykliny zamiast dokсорubicyny,
 - c) podając dokсорubicynę w dawkach frakcjonowanych (w rytmie co 7 dni) lub w postaci wydłużonych wlewów,

- d) u chorych leczonych trastuzumabem (TZB) ograniczenie kumulacyjnej dawki antracyklin oraz zachowanie przerwy pomiędzy leczeniem antracyklinami i rozpoczęciem podawania TZB;
- unikanie niedokrwistości, utrzymanie stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl;
 - przed rozpoczęciem leczenia i w czasie jego trwania podjęcie działań zmniejszających ryzyko powikłań:
 - a) modyfikacja stylu życia (regularna aktywność fizyczna, utrzymanie prawidłowej masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, dieta ubogosolna),
 - b) stosowanie w profilaktyce inhibitorów konwertazy angiotenzyny,
 - c) leczenie zaburzeń lipidowych,
 - d) wczesne leczenie zaburzeń ze strony układu krążenia.

Leczenie

Leczenie powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego nie różni się od standardowego. U chorych z czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych zaleca się profilaktyczne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotenzyny, a w razie przeciwwskazań — sartanów. Podczas leczenia onkologicznego w przypadku zmniejszenia EF, ale w sytuacji, jeśli EF wynosi powyżej 50%, zaleca się inhibitory konwertazy angiotenzyny lub beta-adrenolityki. Zmniejszenie EF poniżej 50% lub wystąpienie objawów niewydolności krążenia jest wskazaniem do skojarzenia inhibitorów konwertazy angiotenzyny z beta-adrenolitykami. Przy utrzymywaniu się objawów niewydolności krążenia lub nasilonej niewydolności (klasa III–IV wg NYHA) zaleca się dołączenie diuretyków, digoksyny i azotanów. Ponadto w zaawansowanych postaciach niewydolności krążenia stosuje się leczenie resynchronizacyjne lub przeszczepienie serca. U osób starszych należy rozważyć rozpoczęcie leczenia przy podawaniu mniejszych dawek leków i stopniowe ich zwiększanie.

Podsumowanie

Stosowanie wielu leków cytotoksycznych oraz ukierunkowanych molekularnie, a także napromienianie wiąże się z ryzykiem powikłań kardiologicznych. Jednocześnie opisane w niniejszej pracy leki są wartościowym, często niezastąpionym składnikiem schematów leczenia wielu nowotworów. Wyniki badań klinicznych i obserwacyjnych wskazują na korzyści z leczenia chorych starszych i często większe ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Z tego powodu w tej grupie szczególnie ważny jest właściwy dobór chorych do

leczenia, indywidualizacja postępowania, konsekwentne monitorowanie powikłań oraz intensywne leczenie wspomagające.

Piśmiennictwo

- Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a „set up” for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–146.
- Lakatta E.G., Wanger M., Najjar S.S. Arterial aging and subclinical arterial disease are fundamentally intertwined at macroscopic and molecular levels. *Med. Clin. North Am.* 2009; 93: 583–604.
- Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
- Avron J. Medication use in older patients: better policy could encourage better practice. *JAMA* 2010; 304: 1606–1607.
- Kendal W.S. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* 2008; 112: 1354–1362.
- Yet E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2231–2247.
- Appel J.M., Nielsen D., Zerahn B. i wsp. Anthracycline-induced chronic cardiotoxicity and heart failure. *Acta Oncol.* 2007; 46: 576–580.
- Barrett-Lee P.J., Dixon J.M., Farrell C. i wsp. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 816–827.
- Ewer M.S., Lippman S.M. Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2900–2902.
- Aapro M., Bernard-Marty C., Brain E.G.C. i wsp. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 257–267.
- 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.
- Pinder M.C., Zhigang D., James S. i wsp. Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3808–3815.
- Doyle J.J., Neugutt A.I., Jacobson J.S. i wsp. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8597–8605.
- Osby E., Hagberg H., Kvaloy S. i wsp. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment. *Blood* 2003; 101: 3840–3848.
- SEER Stat Fact Sheets: Non-Hodgkin Lymphoma. <http://seer.cancer.gov/staffacts/html/nhl.html> (17 April 2009, date last accessed).
- Sonneveld P., de Ridder M., van der Lelie H. i wsp. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2530–2539.
- Rummel M.J., von Gruenhagen U., Niederle N. i wsp. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with follicular, indolent and mantle-cell lymphomas: results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas. *Proc. Am. Soc. Hematol.; Blood* 2008; 112: 2596.
- Herold M., Haas A., Srock S. i wsp. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1986–1992.
- Van Dalen E.C., van der Pal H.J., Caron H.N. i wsp. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD005008.
- Fumoleau P., Roche H., Kerbrat P. i wsp. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 85–92.
- Ryberg M., Nielsen D., Cortese G. i wsp. New insights into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1058–1067.
- Nicoletto M.O., Donach M., Borgato L. i wsp. Lack of cardiotoxicity with liposomal doxorubicin in an elderly case of ovarian cancer. *Tumori.* 2007; 93: 204–206.
- O'Brien M.E.R., Wigler N., Inbar M. i wsp. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCL (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 440–449.
- Batist G., Ramakrishnan G., Rao C.S. i wsp. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trials of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1444–1454.
- Safra T., Muggla F., Jeffers S. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann. Oncol.* 2000; 11: 1029–1033.
- Al-Batran S.E., Bischoff J., von Minckwitz G. i wsp. The clinical benefit of pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer previously treated with conventional anthracyclines: a multicentre phase II trial. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 1615–1620.
- Jones S.E., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. i wsp. Docetaxel with cyclophosphamide in associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1177–1183.
- Valero V., Slamon D., Eierman W. i wsp. Efficacy results of node-negative HER2-amplified breast cancer subset from BCIRG 006 study: A phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (TCH). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (suppl.; abstr. 553).
- 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.
- Rowinsky E.K., McGuire W.P., Guarnieri T. i wsp. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1704–1712.
- Venturini M., Lunardi G., Del Mastro L. Sequence Effect of Epirubicin and Paclitaxel Treatment on Pharmacokinetics and Toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2000; 21: 216–2125.
- Gianni L., Munzone E., Capri G. i wsp. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2688–2699.
- Gianni L., Viganò L., Locatelli A. i wsp. Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1906–1915.
- Bigazolli L., Cufer T., Bruning P. i wsp. Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicenter trial. *Cancer* 2003; 97: 40–45.
- Gennari A., Salvadori B., Donati S. i wsp. Cardiotoxicity of epirubicin/paclitaxel-containing regimens: role of cardiac risk factor. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3596–3602.
- Blum J.L., Dieras V., LaRusso P.M. i wsp. Multicenter phase II study of capecytabine in taxane-pretreated metastatic breast cancer patients. *Cancer* 2001; 92: 1759–1768.
- Ng M., Cunningham D., Norman A.R. i wsp. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecytabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 1542–1546.
- Saif M.W., Shah M.M., Shah A.R. i wsp. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin. Drug Saf.* 2009; 8: 191.
- Kosmas C., Kallistratos M.S., Kopterides P. i wsp. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008; 134: 75–82.
- Meyer C.C., Calis K.A., Burke L.B. i wsp. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 729–736.
- Becker K., Erckenbrecht J.F., Haussinger D. i wsp. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs* 1999; 57: 475–448.

42. David J.S., Gueugniaud P.Y., Hepp A. i wsp. Severe heart failure secondary to 5-fluorouracil and low-doses of folinic acid: Usefulness of an intra-aortic balloon pump. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 3558.
43. Anand A.J. Fluorouracil cardiotoxicity. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 374.
44. Dow E., Schulman H., Agura E. i wsp. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12: 169–172.
45. Tierston A., Wo J., Jacobson C. i wsp. Cardiac toxicity observed in association with high-dose cyclophosphamide-based chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast* 2004; 13: 341–346.
46. Sinkiewicz W., Banach J. Powikłania sercowo-naczyniowe u chorych na raka piersi — aspekty diagnostyczne. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; 6: 171–180.
47. Crone S.A., Zhao Y.Y., Fan L. i wsp. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat. Med.* 2002; 8: 459–465.
48. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. i wsp. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1215–1221.
49. Rastogi P., Jeong J., Geyer C.E. i wsp. Five year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)→paclitaxel (T) vs. AC→T with trastuzumab(H). [Abstract] *J. Clin. Oncol.* 25 (supl. 18): A-LBA513, 2007.
50. Suter T.M., Procter M., van Veldhuisen D.J. i wsp. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3859–3865.
51. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
52. Capri G., Chang J., Chen S.C. i wsp. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with Her2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 474–480.
53. Spector N.L., Yarden Y., Smith B. i wsp. Activation of AMP-activated protein kinase by human EGF receptor 2/EGF receptor tyrosine kinase inhibitor protects cardiac cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2007; 104: 10607–10612.
54. Richards C.J., Je Y., Schutz F.A. i wsp. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3450.
55. Motzer R.J., Huston T.E., Tomczak P. i wsp. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115.
56. Strevel E.L., Siu L.L. Cardiovascular toxicity of molecularly targeted agents. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45: 318–331.
57. Clinical trial and prescribing information at www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021923lbl.pdf (dostęp 23.12.2005).
58. Keefe D, Bowen A, Gibson R i wsp. Noncardiac Vascular Toxicities of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Advanced Cancer: A Review. *The Oncologist* 2011; 16: 432–444.
59. Schutz F., Je Y., Chouire J. i wsp. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials for the Incidence and Risk of Treatment-Related Mortality in Patients With Cancer Treated With Vascular Endothelial Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitors. *J. of Clin. Oncol.* Opublikowano w wersji internetowej 6.02.2012.
60. Mancía G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1462–1536.
61. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. i wsp. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–2019.
62. Chen M.H., Kerkela R., Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008; 118: 84–95.
63. Zhu X., Wu S., Dahut W.L. i wsp. Risk of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 186–193.
64. Miller K., Wang M., Gralow J. i wsp. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2666–2676.
65. Gray R., Bhattacharya S., Bowden C. i wsp. Independent review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4966–4972.
66. Scappaticci F.A., Skillings J.R., Holden S.N. i wsp. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1232–1239.
67. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
68. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. i wsp. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 206.
69. Rutqvist L.E., Johanson H. Mortality by laterality of the primary tumor among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br. J. Cancer* 1990; 61: 866–868.
70. Swain S., Whaley F., Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
71. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Bilewicz B. i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica, Gdańsk* 2011: 195–246.
72. Miśkiewicz Z. Rola echokardiografii w monitorowaniu powikłań sercowo-naczyniowych w raku piersi. W: Opolski G., Krzakowski M. (red.). Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. *Medical Education, Warszawa* 2010: 147–154.
73. Pudil R., Horacek J.M., Strasova A. i wsp. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp. Oncol.* 2008; 30: 160–162.
74. Dodos F., Halbsquth T., Erdmann E. i wsp. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin. Res. Cardiol.* 2008; 97: 318–326.
75. Sinkiewicz W., Banach J. Przydatność badań biochemicznych w monitorowaniu powikłań sercowo-naczyniowych w raku piersi. W: Opolski G., Krzakowski M. (red.). Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. *Medical Education, Warszawa* 2010: 155–166.