

Wojciech Jurczak, Tomasz Ogórka

Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kardiotoksyczność po leczeniu chorych z chłoniakami złośliwymi

Posttreatment cardiotoxicity in patient with lymphoma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Jurczak
 Katedra i Klinika Hematologii CMUJ
 ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
 Tel.: +48 (12) 424 76 00
 Faks: +48 (12) 424 74 26
 e-mail: wojciech.jurczak@lymphoma.pl

STRESZCZENIE

Wzrost skuteczności leczenia chłoniaków przekłada się na wydłużenie życia pacjentów, co daje coraz częściej możliwość obserwacji odległych działań niepożądanych stosowanych leków. Kardiotoksyczność antybiotyków antracyklinowych zależy od ich kumulacyjnej dawki i zwiększa się z czasem, jaki upływa od zakończenia leczenia. Jest ona silniej wyrażona u pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub po leczeniu skojarzonym, z zastosowaniem innych cytostatyków czy radioterapii. Efekty kardiotoksycznego działania można w większości przypadków ograniczyć, stosując schematy chemioterapii z niską dawką kumulacyjną antracyklin ich postaciach liposomalnych lub substancje kardioprotekcyjne.

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, doksorubicyna, chłoniaki

ABSTRACT

Efficacy of anti-lymphoma therapy, prolonging significantly overall survival, allows us to observe late adverse effects of antineoplastic drugs. Cardiotoxicity of anthracyclins is dose dependent and increasing with time elapsed after therapy. It is more pronounced in patients with pre-existing heart disorders, treated with combined chemotherapy regimens or concomitant mediastinal radiotherapy. Cardiotoxic effects may be attenuated by using regimens with a low cumulative dose of anthracyclins, their liposomal formulations or cardioprotective substances.

Key words: cardiotoxicity, doxorubicin, lymphoma

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2010, supl. A, A18–A24
 Copyright © 2010 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A18–A24

Wstęp

Wzrost skuteczności leczenia chłoniaków z komórek B, związany z powszechnym wprowadzeniem immunochemioterapii i możliwością zastosowania leków o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania, prowadzi do znacznego zmniejszenia liczby niepowodzeń związanych z progresją/wznową choroby. Coraz większe znaczenie dla długości i komfortu życia chorych mają odległe efekty działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych. Pojawiają się

problemy podobne do opisywanych wcześniej u dzieci — 30 lat po rozpoznaniu ponad 70% chorych cierpi na przewlekłe choroby związane z toksycznością leczenia (u 42% ich stan określa się jako ciężki lub wręcz zagrażający życiu) [1]. Leki przeciwnowotworowe upośledzają czynność układu krążenia za pomocą wielu często niezależnych od siebie mechanizmów. Kardiotoksyczne działanie antracyklin, prowadzące do powstania zastoinowej niewydolności krążenia (CHF, *congestive heart failure*), jest najbardziej znanym, chociaż nie jedynym przykładem.

Elementy leczenia chłoniaków wiążące się z ryzykiem wystąpienia kardiotoksycznych efektów działań niepożądanych

Antracykliny

Kardiotoksyczność antracyklin można podzielić na przemijającą (ostrą) oraz postępującą (wczesną i późną). Przemijające, ostre upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego, bezpośrednio po lub nawet jeszcze w trakcie infuzji leku, zdarza się stosunkowo rzadko (< 1% przypadków) i jest zwykle w pełni odwracalne. Najczęściej manifestuje się klinicznie jako zaburzenia rytmu serca: tachykardia zatokowa, przedwczesne skurcze komorowe, rzadziej jako bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy czy blok odnogi pęczka Hisa. Częste są nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), takie jak nieswoiste zmiany odcinka ST lub załamka T. W większości przypadków nie jest przyczyną przerwania terapii i wymaga jedynie postępowania objawowego.

Postępujące, przewlekłe upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego po antracyklinach ze względu na czas pojawienia się pierwszych objawów w arbitralny sposób podzielono na wczesne (gdy objawy niewydolności pojawia się w 1. roku od podania antracyklin) i późne. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) prowadzi do zastoinowej niewydolności serca o typowym obrazie klinicznym: duszności wysiłkowej i *ortopnoe*, obrzęków ciastowatych wokół kostek, nykturii. Rzadziej opisuje się zapalenie osierdzia lub mięśnia sercowego.

Za główny mechanizm kardiotoksyczności antracyklin uznaje się powstawanie wolnych rodników i innych związków o silnych właściwościach utleniających (np. struktur nadtlenkowych w fosfolipidach błony komórkowej miocytów) [2]. Wtórnie dochodzi do odroczonego w czasie uszkodzenia DNA, supresji czynników transkrypcyjnych, uszkodzenia mitochondriów, zmian w przewodnictwie kanałów wapniowych i związanego z tym spadku kurczliwości miocytów czy wręcz ich apoptozy [3]. Należy jednak w tym miejscu podkreślić, że zastosowanie klasycznych antyoksydantów, takich jak witamina E czy acetylocysteina, nie zapobiega kardiotoksyczności [4]. Pewne działania wykazują natomiast chelatory żelaza, takie jak deksrazoksan, które w pośredni sposób zmniejszają liczbę tworzących się wolnych rodników, a w szczególności blokują reakcję tworzenia hydroksylowych pochodnych, w trakcie której powstają także reagujące wolne rodniki tlenowe [5]. Jednym z alternatywnych mechanizmów kardiotoksyczności antracyklin mogą być nieodwracalne zmiany struktury sarkomerów, wtórne do zaburzeń wytwarzania ATP w miocytach [6].

Ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca po terapii doksorubicyną zależy od jej dawki skumulowanej; szacuje się go na około 1–2% przy dawce 300 mg/m² i 2–5% przy zwiększeniu całkowitej dawki do 450–550 mg/m². Przy dalszym wzroście dawki ryzyko CHF wzrasta znacznie (30% przy dawce 600 mg/m² i 50% przy dawce 1000 mg/m² lub wyższej) [7]. Dawki skumulowane określono także dla daunorubicyny (podobnie do doksorubicyny 450–550 mg/m²) i epirubicyny (700 mg/m²) [8]. Pozostałe antybiotyki antracyklinowe (idarubicyna, bleomycyna, mitomycyna, mitoksantron) nie mają tak bardzo nasilonego działania kardiotoksycznego, a ich dawki kumulacyjne nie zostały określone w jednoznaczny sposób [9].

Radioterapia

Pewien stopień uszkodzenia mięśnia sercowego po ekspozycji na promieniowanie udowodniono już przy dawkach mniejszych od 5 Gy, obserwując pacjentów po eksplozjach nuklearnych [10] lub małych dawkach radioterapii stosowanej w leczeniu choroby wrzodowej żołądka [11]. Przy leczeniu chłoniaków typowe dawki radioterapii śródpiersia to 20–40 Gy. Wzrost śmiertelności, ewidentny 10 i więcej lat po zakończeniu leczenia, jest spowodowany głównie przez chorobę niedokrwienną serca, w tym zawał serca lub choroby zastawek [11]. W przeciwieństwie do zastoinowej niewydolności krążenia rozwijającej się po antracyklinach, radioterapia może doprowadzać do zaburzeń relaksacji lewej komory i kardiomiopatii restrykcyjnej. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobą Hodgkina (HD, *Hodgkin disease*) i chłoniakiem pierwotnym śródpiersia (PMBCL, *primary mediastinal B-cell lymphoma*), u których radioterapię stosuje się rutynowo jako uzupełnienie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na antracyklinach.

Inne leki przeciwnowotworowe

Poza antracyklinami, kardiotoksyczne działanie wykazują również inne leki stosowane w leczeniu chłoniaków: leki alkilujące — cyklofosfamid, ifosfamid, cisplatyna; alkaloidy Vinca — winblastyna, wintystyna; inhibitory proteasomu — bortezomib; przeciwciała przeciwko VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — bewacizumab; inhibitory kinazy tyrozynowej — imatinib, dasatinib, sorafenib; leki hamujące angiogenezę — talidomid, lenalidomid czy inhibitory deacetylazy histonów HIDAC (*high dose cytosine arabinoside*) — worinostat (tab. 1).

Cyklofosfamid stosowany w małych dawkach nie wywoływał żadnych objawów kardiotoksycznych [21]. Ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego zależy od dawki, wzrastając znacznie po przekroczeniu 150 mg/kg lub

Tabela 1. Kardiotoksyczne działanie wybranych leków stosowanych w terapii chłoniaków

Table 1. Cardiotoxicity of drugs used in lymphoma therapy

Lek	Mechanizm uszkodzenia mięśnia sercowego	Zależność od dawki	Częstość	
Antracykliny	Dokсорubicyna [12]	CHF	Zwłaszcza > 450 mg/m ²	3–26%
	Daunorubicyna [8]	Zakrzepica żylna	Zwłaszcza > 450 mg/m ²	2–23%
	Epirubicyna [8]	(opisywana po dokсорubicynie)	Zwłaszcza > 700 mg/m ²	0,9–3,3%
	Idarubicyna [8]		Nie	5–18%
	Mitoksantron [13]	Zaburzenia rytmu	> 160 mg/m ²	2,3%
Radioterapia [11]	Choroba niedokrwienna serca, choroby zastawek, zwłóknienie osierdzia	Widoczna nawet przy dawkach < 5 Gy	5–11%	
Cyklofosfamid [14], Ifosfamid [15]	CHF, zaburzenia rytmu	150 mg/kg (1,5 g/m ²) (CTX); > 12,5 g/m ² (ifosfamid)	7–28% 17%	
Cisplatyna [16]	Zakrzepica żylna, zaburzenia rytmu, nadciśnienie tętnicze	Nie	8,5%	
Alkaloidy Vinca (winblastyna, winkrystyna)	Zaburzenia rytmu	Nie	1–8%	
Bewacizumab — MoAb przeciwko VEGF [17]	CHF, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze	Nie	1,7–27%	
Inhibitory proteasomu — bortezomib [18]	CHF	Nie	2–5%	
Inhibitory kinazy tyrozynowej (np. imatinib) [19]	CHF	Nie	2–11%	
Leki hamujące angiogenezę (lenalidomid, talidomid) [20]	Zakrzepica żylna, bradykardia	Nie	3–75%	
Inhibitory deacetylazy histonów (worinostat) [12]	Zakrzepica żylna, wydłużenie odcinka QT	Nie	4,7–8%	
Inhibitory kinazy tyrozynowej (dasatinib)	Wydłużenie odcinka QT	Nie	1–3%	

CHF (*congestive heart failure*) — zastoinowa niewydolność krążenia; CTX — cyklofosfamid

1,5 g/m²/dzień [14]. Dawka skumulowana ważna w przypadku antracyklin ma tu mniejsze znaczenie. Kardiotoksyczność cyklofosfamidu pojawia się w pierwszych tygodniach po jego zastosowaniu, prowadzi do martwicy miocytów. Cyklofosfamid może wywołać zapalenie wsierdzia, często z płynem w worku osierdziowym i okresową niewydolnością lewokomorową. W EKG odpowiada temu zmniejszenie amplitudy zespołu QRS i nieprawidłowości odcinka ST. Inną możliwą manifestacją są zaburzenia rytmu (tachyarytmie lub bloki przewodnictwa) [22, 23]. Działanie niepożądane ujawnia się zwykle w pierwszych 10 dniach od podania leku. Choć nie potwierdzono w jednoznaczny sposób nasile-

nia przez cyklofosfamid kardiotoksyczności po antracyklinach, należy mieć na uwadze taką możliwość, monitorując chorych pod kątem możliwości wystąpienia niewydolności serca. Stosowanie **cisplatyny** poza zwiększeniem ryzyka zakrzepicy żyłnej związanej z uszkodzeniem w trakcie infuzji leku śródbłonna naczyń i zaburzeniami rytmu wywołanymi dyselektolitemią może wywoływać 10–20 lat później nadciśnienie tętnicze z wtórnym przerostem i niedokrwieniem lewej komory [24]. Mechanizm kardiotoksycznego działania **alkaloidów Vinca** jest najprawdopodobniej wtórny do polineuropatii i związanymi z nią zaburzeniami rytmu czy skurczem naczyń wieńcowych. Dawki leków, przy któ-

rych może wystąpić zwiększone ryzyko kardiotoksyczności, nie zostały ustalone, podobnie jak jej częstość.

Od kardiotoksycznych efektów działań niepożądanych nie są wolne również **nowoczesne leki przeciwnowotworowe o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania**. Dobrym przykładem jest bewacyzumab (Avastin®) — przeciwciała monoklonalne hamujące aktywność VEGF. Ciężką postacią nadciśnienia tętniczego i następową CHF opisywano u 4% chorych wcześniej leczonych antracyklinami czy poddanych radioterapii. Częstość powikłań wzrasta do 14% w razie równoczesnego stosowania antracyklin [25], co stało się ostatnio jednym z powodów zakończenia randomizowanego badania III fazy u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). W przypadku bortezomibu postuluje się kardiotoksyczną rolę samego hamowania proteasomów, natomiast imatinib u części chorych powoduje retencje płynów z ich akumulacją w trzeciej przestrzeni.

Dla pozostałych leków przeciwnowotworowych mechanizmy uszkodzenia mięśnia sercowego są jeszcze mniej poznane. Często można jedynie monitorować ich kardiotoksyczność, zwykle wiele lat po zakończeniu leczenia.

Częstość powikłań kardiotoksycznych po leczeniu chłoniaków

Dobre wyniki leczenia **procesów nowotworowych u dzieci**, w których osiąga się wieloletnie przeżycia wolne od wznowy, dają najlepszą możliwość oceny potencjalnych odległych działań niepożądanych zastosowanych terapii. Po 20–30 latach od zakończenia leczenia choroby serca można rozpoznać 5–10 razy częściej niż wynika to z częstości ich występowania w populacji [26]. Oznacza to, że u 3 pacjentów leczonych chemioradioterapią w okresie dzieciństwa rozwiną się wtórne choroby układu sercowo-naczyniowego [27]. W leczeniu chłoniaków u dzieci za szczególnie obciążające uważa się stosowanie radioterapii, antracyklin, alkaloidów vincy oraz inhibitorów kinazy tyrozynowej, coraz częściej stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Philadelphia dodatniej.

Podobnie przedstawia się sytuacja u pacjentów leczonych na HD, gdzie chemioterapia pierwszego rzutu oparta na antracyklinach jest w większości przypadków konsolidowana przez radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych obejmującą śródpiersie. Obserwując działania niepożądane leczenia w grupie 1475 chorych, w wieku 18–41 lat, przy średniej obserwacji przekraczającej 18 lat, wykazano 3–5-krotny wzrost zachorowań na choroby układu krążenia w porównaniu ze średnią dla populacji (standaryzowane ryzyko wystąpienia zawału serca i zastoinowej niewydolności krążenia wy-

nosiło odpowiednio 3,6 i 4,9) [28]. Zastoinową niewydolność krążenia, z typowymi objawami klinicznymi, obserwowano u 7,9% chorych po leczeniu antracyklinami i radioterapii.

U chorych na DLBCL średnia wieku wynosi ponad 60 lat, stąd pomimo zwykle krótszego okresu obserwacji liczba powikłań kardiologicznych jest większa. Zastoinową niewydolność krążenia obserwowano u 12% chorych po 5 latach, oceniając jej prognozowaną częstość na ponad 20% 10 lat po zakończeniu leczenia antracyklinami (ponad 5-krotny wzrost standaryzowanego ryzyka) [29]. Podobnie wzrastała częstość udarów (1,8-krotny wzrost standaryzowanego ryzyka), natomiast częstość choroby niedokrwiennej serca miała głównie związek z wcześniejszą radioterapią. Za czynniki ryzyka CHF uważa się nadciśnienie tętnicze, rozpoznanie chłoniaka w młodszym wieku i leczenie wznowy/oporności procesu. Należy tu jednak podkreślić, że większość starszych pacjentów z obawy o ryzyko kardiotoksyczności i innych działań niepożądanych w ogóle nie jest poddawana chemioterapii z zastosowaniem antracyklin. W bazie danych *Surveillance Epidemiology and End Results Medicare database* (SEER) zebrano 9438 przypadków chorych po 65 roku życia z DLBCL — antracykliny podano jedynie 42% z nich, odnotowując 29-procentowy wzrost częstości zgonów z powodu CHF, przy czym ryzyko było jeszcze wyższe u pacjentów z nadciśnieniem i/lub cukrzycą [30].

Pacjenci w trakcie **przeszczepienia komórek hematycznych** (SCT, *stem cell transplantation*) są poddani kondycjonowaniu, często z zastosowaniem wysokich dawek cyklofosfamidu lub radioterapii. Częstość występowania choroby niedokrwiennej serca i udarów ocenia się 15 lat po procedurze na 5–7%, przy czym wszyscy pacjenci byli wcześniej poddani leczeniu II rzutu. Kardiotoksyczne działanie DMSO (dimetylosulfotlenek, dimetylsulfoxid) nie zostało w sposób jednoznaczny potwierdzone, natomiast zwrócono uwagę na możliwość zmian w tętnicach wieńcowych w wyniku choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) [31].

Określenie ryzyka kardiotoksyczności po antracyklinach u poszczególnych pacjentów i potencjalne możliwości jej zapobiegania

Do czynników zwiększających ryzyko kardiotoksyczności antracyklin należy, poza ich dawką kumulacyjną, zaliczyć: choroby układu sercowo-naczyniowego (jak np. nadciśnienie tętnicze czy chorobę niedokrwinną serca), radioterapię śródpiersia czy równoczesne stosowanie leków, które mogą upośledzać kurczliwość serca. Częstsze występowanie CHF u kobiet wynika

z wyższej niż u mężczyzn procentowej zawartości tłuszczu w organizmie, co przy takich samych dawkach antracyklin przeliczanych na metr kwadratowy powierzchni skóry prowadzi do ich większego stężenia w tkankach go pozbawionych, takich jak serce. Stosowanie antracyklin u chorych przed 18. i po 65. roku życia również zwiększa ryzyko ich kardiotoxyczności.

Zaleca się wyjściową ocenę czynności serca obejmującą badanie EKG i ocenę frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) metodą echokardiograficzną lub za pomocą angiografii bramkowanej z zastosowaniem radionuklidu (MUGA, *multiple gated acquisition*), szczególnie w przypadku pacjentów z czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności. Dodatkowo można oceniać odcinkową kurczliwość mięśnia sercowego i zaburzenia w okresie jego relaksacji. Prowadzenie dalszych kontroli w trakcie leczenia i po jego zakończeniu pozwala na wcześniejsze rozpoznanie zastoinowej niewydolności krążenia, jeszcze przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych [32]. Rola oceny biomarkerów, takich jak troponina (cTNT, *cardiac troponin-T*) czy peptydu natriuretycznego (BNP, *B-type natriuretic peptide*) nie została ostatecznie ustalona. W jednym z badań wzrost troponiny miesiąc po rozpoczęciu leczenia stwierdzono u 10% chorych, z których 80% miało następnie ponad 15% spadek EF. Tym niekorzystnym zmianom zapobiegało w spektakularny sposób stosowanie w trakcie chemioterapii leku blokującego konwertazę (enalapril w dawce 20 mg dziennie) [33].

Kardiotoxyczne efekty antracyklin można w znaczny sposób ograniczyć, stosując ich postaci liposomalne lub deksrazoksan (Cardioksan®). Regularne wysiłki fizyczne zmniejszają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, przez co zapobiegają lub opóźniają pojawienie się objawów zastoinowej niewydolności krążenia związanej z kardiotoxycznością antracyklin. Nie są jednak polecane w trakcie leczenia, kiedy, zwiększając obciążenie serca, mogą prowadzić do jego głębszego uszkodzenia [34]. Do standardu po zakończeniu leczenia powinno należeć objęcie chorych wieloletnią kontrolą internistyczną/kardiologiczną w celu wychwycenia początkowych stadiów CHF i nadciśnienia tętniczego, jeszcze przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych. Daje to możliwość odpowiednio wczesnego wdrożenia leczenia inhibitorami konwertazy i/lub β -adrenolitykami, a przez to poprawy komfortu życia i odroczenia w czasie pojawienia się objawów CHF.

Liposomalna doksorubicyna w leczeniu chłoniaków

Dystrybucję doksorubicyny w organizmie można zmienić po „opakowaniu” jej w liposomy, które utrud-

niają przechodzenie leku z krwi do tkanek zdrowych, takich jak serce czy śluzówka przewodu pokarmowego, zwiększając proporcjonalnie ilość leku uwalnianą w okolicach guza, gdzie kapilary są częściowo uszkodzone i bardziej przepuszczalne [35]. Pozwala to na zastosowanie większych dawek leku lub na zmniejszenie toksyczności dawek standardowych. Ponadto, w niektórych doniesieniach podnosi się większą skuteczność liposomalnej postaci doksorubicyny u chorych na chłoniaki wykazujących ekspresję MDR-1 (*multidrug resistance-1*), który warunkuje jeden z mechanizmów oporności na antracykliny [36].

Skuteczność i bezpieczeństwo liposomalnej doksorubicyny oceniano początkowo u pacjentów z chłoniakami w przebiegu AIDS [37], eskalując w schemacie CHOP (cyklofosfamid, **doksorubicyna**, **winkrystyna i prednizon**) jej dawki (40, 50, 60 i 80 mg/m²). Nie obserwowano efektów toksycznych nawet przy dawkach 80 mg/m², jednak ze względu na brak różnic w skuteczności zdecydowano się do dalszych badań rekomendować dawkę standardową, 50 mg/m². Kolejne badania prowadzono u starszych chorych [36], pacjentów z CHF przy rozpoznaniu [38], czy wręcz u osób starszych z przeciwwskazaniami do standardowej chemioterapii ze względu na ich zły stan ogólny [39]. We wszystkich przypadkach wykazano lepszą tolerancję i skuteczność chemioterapii **R-COMP** (cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna i prednizon) w porównaniu z R-CHOP (rituksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), niemniej brakuje dotąd badań randomizowanych, które stały się podstawą rejestracji liposomalnej doksorubicyny, jak w raku sutka.

Analizując standardowe postępowanie w leczeniu choroby Hodgkina i chłoniakach niezłośliwych, maksymalne dawki kumulacyjne doksorubicyny rzadko osiąga już w leczeniu pierwszego rzutu. Potencjalne ryzyko kardiotoxyczności wynika ze stanu chorych przed rozpoczęciem leczenia, potrzeby zastosowania uzupełniającej radioterapii lub prawdopodobieństwa/konieczności zastosowania leczenia drugiego rzutu z autologiczną transplantacją komórek macierzystych (ASCT, *autologous stem cell transplantation*) przy wznowie lub konsolidacji w pierwszej remisji (tab. 2). U młodych osób, z chorobą Hodgkina czy chłoniakiem pierwotnym śródpiersia, z których większość jest poddawana następnie radioterapii śródpiersia, za zastosowaniem liposomalnych antracyklin przemawia prawdopodobieństwo wieloletnich przeżyć wolnych od choroby, co daje czas, w którym może się rozwinąć CHF. Paradoksalnie, w chorobie Hodgkina mniej kardiotoxyczny od ABVD jest uważany za bardziej obciążający eskalowany BEACOPP (mniejsza dawka antracyklin na cykl, rzadziej zachodzi konieczność podania pełnych 8 cykli chemioterapii, rzadziej jest potrzeba uzupełniającej radioterapii czy ASCT w leczeniu wznowy proce-

Tabela 2. Ryzyko kardiotoksycznych działań niepożądanych po standardowym leczeniu wybranych chłoniaków**Table 2. Risk of cardiotoxicity after standard lymphoma therapy**

Rozpoznanie	Schemat chemioterapii I rzutu	Liczba cykli	Łączna dawka doksorubicyny w przeliczeniu na m ²	Uzupełniająca radioterapia	ASCT jako leczenie II rzutu
HD	EskBEACOPP	6/8	210/280	Często	5%
HD	ABVD	6/8	300/400	Tak	5–40%
HD	EskBEACOPP + ABVD	3 + 3	255	Tak	5%
DLBCL	R-CHOP-21	6/8	300/400	Rzadko	20–30%
PMBCL	R-CHOP-14	6/8	300/400	Tak	10%
MCL	MaxiCHOP/HD Ara-C (protokół Nordycki)	3 + 3	225	Rzadko	100%
MCL	Hyper-CVAD/MTX-Ara-C	3 + 3	300	Rzadko	100%

HD (*Hodgkin disease*) — choroba Hodgkina; PMBCL (*primary mediastinal B-cell lymphoma*) — chłoniak pierwotny śródpiersia; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; ASCT (*autologous stem cell transplantation*) — autologiczna transplantacja komórek macierzystych

su). U starszych osób istnieją z kolei obawy na temat tolerancji leczenia, zwłaszcza w przypadkach obciążonych wywiadem kardiologicznym, na przykład z chorobą nadciśnieniową czy niedokrwioną serca.

Rekomendacje do stosowania liposomalnej doksorubicyny u chorych z chłoniakami są jednoznaczne i wynikają z jej mniejszej kardiotoksyczności. Trudno uznać potrzebę, czy wskazać na etyczne uzasadnienie dodatkowych badań randomizowanych w tej grupie pacjentów. Odrębną kwestią jest efektywność ekonomiczna, chociaż jest ona trudna do jednoznacznego skalkulowania, biorąc pod uwagę odsunięte w czasie koszty leczenia niewydolności krążenia.

Piśmiennictwo

- Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. i wsp. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (15): 15–22.
- Zejc A. (red.). *Chemia Leków*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998; 1.
- Gianni L., Herman E.H., Lipshultz S.E. i wsp. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *JCO* 2008; 26 (22): 37–77.
- Ladas E.J., Jacobson J.S., Kennedy D.D. Antioxidants and cancer therapy: a systemic review. *JCO* 2004; 22: 517.
- Hasinoff B.B., Hertman E.H. Dexrazoxane: how it works in cardiac and tumor cells — is it a drug or prodrug? *Cardiovasc. Toxicol.* 2007; 7: 1410–144.
- Wouters K.A., Kremer L.C., Miller T. i wsp. Protecting against anthracycline — induced myocardial damage: review of most promising strategies. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 561.
- Kremer L.C.M., Dalen E.C., Offringa M. i wsp. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 503.
- Carver J.R., Shapiro C.L., Ng A. i wsp. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of

Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *JCO* 2007; 25 (25): 39–91.

- Pai V., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000; 22: 263.
- Shimizu Y., Pierce D.A., Preston D.L. i wsp. Studies of mortality of atomic bomb survivors: report 12, Part II. Non cancer mortality 1950–1990. *Radiat. Res.* 1999; 152: 374.
- Carr Z.A., Land C.E.L., Kleinerman R.A. Coronary artery disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 842.
- Adams M., Lipsitz S.R., Colan S.D. Cardiovascular status in long term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *JCO* 2004; 22: 31–39.
- Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97 (11): 28–69.
- Goldberg M.A., Antin J.H., Guinan E.C. i wsp. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986; 68 (5): 11–14.
- Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobins R.L. i wsp. Cardiotoxicity of cancer therapy. *JCO* 2005; 23: 76–85.
- Czaykowski P.M., Moore M.J., Tannock I.F. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J. Urol.* 1998; 160 (6 Pt 1): 20–21.
- 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 (16): 12–32.
- Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (24): 24–87.
- Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. i wsp. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370 (9604): 20–11.
- Zonder J.A., Barlogie B., Durie B.G. i wsp. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood* 2006; 108 (1): 403–404.
- Bristow M.R., Billingham M.E., Mason J.W. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* 1978; 62: 873.
- Slavin R.E., Millan J.C., Mullins G.M. Pathology of high dose intermittent cyclophosphamide therapy. *Hum. Pathol.* 1975; 6: 693.

23. Steinherz L.J., Yahalom J., Cardiac toxicity, in cancer: principles and practice of oncology. W: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 2904.
24. Meinardi M.T., Gietema J.A., van der Graaf W.T. Cardiovascular morbidity in long term survivors of metastatic testicular cancer. JCO 2000; 18: 17–25.
25. Cobleigh M.A., Langumir V.S., Sledge G.V. A phase I/II dose escalation of trial of Bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. Semin. Oncol. 2003; 30: 117.
26. Lipshultz S.E. Cardiotoxicity After Childhood Cancer: Beginning with the End in Mind. JCO 2010; 28: 12–76.
27. Tukenova M., Guibout C., Oberlin O. Long-term overall and cardiovascular mortality following childhood cancer. The role of cancer treatment. JCO 2010; 28: 1308–1315.
28. Aleman B., van den Belt-Dusebout A.W., De Bruin M.L. i wsp. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin Lymphoma. Blood 2007; 109: 18–78.
29. Moser E., Noordijk E., van Leeuwen F.D. i wsp. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive NHL. Blood 2006; 107: 2912–2919.
30. Hershman D., McBride R.B., Eisenberger A. i wsp. Doxorubicin, Cardiac Risk Factors and Cardiac Toxicity in Elderly Patients with DLBCL. JCO 2008; 26: 31–59.
31. Tichelli A., Bhatia S., Socie G. Cardiac and cardiovascular consequences after HSCT. Haematologica 2008; 142: 11.
32. Hequet O., Le Q.H., Moullet I. i wsp. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. JCO 2004; 22.
33. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. i wsp. Prevention of high dose chemotherapy induced cardiotoxicity in high risk patients by ACEI. Circulation 2006; 114: 24–74.
34. Somarrriba G., Extein J., Miller T.L. Exercise rehabilitation in pediatric cardiomyopathy. Prog. Pediatr. Cardiol. 2008; 25: 91.
35. Dando T.M., Keating G.M. Liposomal doxorubicin: a review of its use in metastatic breast cancer and potential in NHL. Am. J. Cancer 2005; 4: 193.
36. Tulpule A., Espina B.M., Berman N. i wsp. Phase I/II trial of non-pegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in the treatment of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Clin. Lymphoma Myeloma 2006; 7 (1): 59.
37. Levine A.M., Tulpule A., Espina B. i wsp. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. J. Clin. Oncol. 2004; 22 (13): 26–62.
38. Rigacci L., Mappa S., Nassi L. i wsp. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with anthracyclines. Hematol. Oncol. 2007.
39. Visani G., Ferrara F., Alesiani F. i wsp. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. Leuk. Lymphoma 2008; 49 (6): 10–81.