

Władysław Sinkiewicz, Joanna Banach

II Katedra Kardiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

Powikłania sercowo-naczyniowe u chorych na raka piersi — aspekty diagnostyczne

Cardiovascular complications in breast cancer patients — diagnostic aspects

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Władysław Sinkiewicz
 II Katedra i Klinika Kardiologii
 Collegium Medicum w Bydgoszczy
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
 ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz
 Tel./faks: +48 (52) 365 56 53
 e mail: wsinkiewicz@cm.umk.pl,
 bizkard@by.onet.pl

STRESZCZENIE

Znaczące postępy we współczesnej onkologii, a w szczególności wczesna diagnostyka nowotworu oraz zastosowanie nowoczesnych, skutecznych metod leczenia wpłynęły na zwiększoną liczbę całkowitych wyleczeń, a także na wydłużenie życia pacjentek z nowotworem sutka. Część stosowanych w terapii raka piersi leków ma istotne działania niepożądane w postaci kardiotoksyczności manifestującej się głównie jako kardiomiopatia, niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, a także nadciśnienie oraz zwiększona częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wczesna diagnostyka i odpowiednia reakcja na wystąpienie tego typu powikłań są warunkami powodzenia terapii w tej grupie chorych. Elementem niezbędnym w postępowaniu z pacjentkami poddawany potencjalnie kardiotoksycznemu leczeniu przeciwnowotworowemu jest wstępna oraz okresowo powtarzana diagnostyka kardiologiczna obejmująca zarówno wywiad, badanie przedmiotowe, jak i badania dodatkowe. Niebagatelną rolę w procesie diagnostycznym odgrywa zarówno badanie echokardiograficzne, EKG, jak i ocena biochemicznych markerów chorób układu krążenia. Istotą właściwej opieki nad pacjentkami z nowotworem sutka poddawany leczeniu kardiotoksycznemu i obciążonymi wyjściowo zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest odpowiednio zorganizowana współpraca onkologa i kardiologa. W niniejszym artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat rodzajów i częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych, leczenia przeciwnowotworowego, mechanizmów leżących u podstaw zjawiska kardiotoksyczności, a także metod diagnostyki i monitorowania kardiologicznego, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia markerów biochemicznych oraz modelu współpracy kardioonkologicznej.

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, markery biochemiczne, kardioonkologia

ABSTRACT

Recent progress in the modern oncology, with special regard to the early diagnosis and innovative, efficient anti-cancer treatment, prolonged lives and increased the number of completely recovered breast cancer patients. But yet, many of these treatments can cause cardiovascular injury such as cardiomyopathy, heart failure, myocardial ischaemia, arterial hypertension or thromboembolic events. Early diagnosis and the adequate reaction to such complications are a *sine qua non conditions* of successful treatment in this group of patients. The initial and periodic cardiologic assessment including anamnesis, physical examination and additional tests are indispensable elements of care of patients treated with potentially cardiotoxic agents. Echocardiography, ECG and biochemical markers determination are a considerable part of this diagnostic process. The essence of the appropriate care of breast cancer patients, especially those with preexisting cardiovascular risk factors and those treated with cardiotoxic drugs, is a perfectly organized cooperation between cardiologists and oncologists. In this article we review the current knowledge

on chemotherapy-related cardiovascular injury, its incidence, plausible mechanisms and the diagnostic techniques with special attention to biochemical markers and models of cardiooncology team-work.

Key words: cardiotoxicity, biochemical markers, cardiooncology

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 4: 171–180

Wstęp

Jak wynika z badania *Framingham*, u 40% kobiet w wieku 50 lat występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, a u 17% kobiet stwierdza się dwa lub więcej takich czynników [1]. Raka piersi najczęściej rozpoznaje się u kobiet w okresie około- i postmenopauzalnym, a więc w populacji z już wyjściowo zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Można także zaryzykować stwierdzenie, że w zasadzie wszystkie metody leczenia uzupełniającego raka piersi mogą to ryzyko dodatkowo zwiększać. Wczesne rozpoznanie i zastosowanie nowoczesnych, skutecznych metod leczenia wpłynęło na zwiększoną liczbę całkowitych wyleczeń, a także na wydłużenie życia pacjentek z nowotworem sutka. Wszystkie te zjawiska w połączeniu z mniej korzystnym przebiegiem schorzeń kardiologicznych u kobiet doprowadziły do sytuacji, w której pacjentki z wczesnym rakiem piersi są obciążone większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż z powodu niepowodzenia leczenia onkologicznego [2]. W tej sytuacji wczesne rozpoznanie i odpowiednia reakcja terapeutyczna na powikłania kardiologiczne u chorych z rakiem piersi stały się niezwykle istotne.

Wiele leków stosowanych w terapii przeciwnowotworowej może mieć działanie kardiotoksyczne. Wśród chemioterapeutyków najczęściej wykorzystywanych w leczeniu nowotworów piersi takim działaniem charakteryzują się przede wszystkim antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna, idarubicyna), leki alkilujące (cyklofosfamid, cisplatyna), taksany (paklitaksel, docetaksel), przeciwciała monoklonalne (trastuzumab, bewacyzumab), a także antymetabolity (5-fluorouracyl, kapecytabina) [3].

Typy kardiotoksyczności

Zastosowanie poszczególnych leków wiąże się z różnymi rodzajami efektów ubocznych dotyczących układu krążenia. Do najczęściej obserwowanych kardiotoksycznych działań niepożądanych należą: kardiomiopatia bezobjawowa, niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego do ostrych zespołów wieńcowych włącznie, nadciśnienie tętnicze, powikłania zakrzepowo-zatorowe, a także zaburzenia rytmu i przewodzenia. W tabeli 1 przedstawiono profile kardiotoksyczności związane z chemioterapeutykami najczęściej stosowa-

nymi w leczeniu raka piersi wraz z szacowaną częstością występowania tego rodzaju powikłań.

Mechanizmy kardiotoksyczności

U podłoża powikłań obserwowanych w trakcie chemioterapii leżą różnorodne mechanizmy patofizjologiczne. Ze względu na szerokie zastosowanie w onkologii, a także na długoletnią obecność w terapii chorób nowotworowych najlepiej scharakteryzowano zjawiska związane z kardiotoksycznym działaniem antracyklin. Wpływ uszkadzający na mięsień sercowy w przypadku tych leków wiąże się z generacją wolnych rodników. Postuluje się także zmiany w syntezie wewnątrzkomórkowych związków wysokoenergetycznych (adenozynotrójfosforan), apoptozę kardiomiocytów, obniżenie aktywności peroksydazy glutationu, a także uszkodzenie mitochondrialnego DNA [4]. W przypadku cyklofosfamidu precyzyjny mechanizm uszkodzenia nie jest znany. Najbardziej prawdopodobne hipotezy obejmują bezpośredni toksyczny wpływ na endotelium i kardiomiocyty prowadzący do krwotoków i obrzęku śródmiąższu [3, 5–7]. W przypadku bewacyzumabu największą rolę odgrywa inhibicja angiogenezy w obrębie mięśnia sercowego oraz inhibicja produkcji wazodylatorów, której efektem jest wazokonstrykcja i nadciśnienie tętnicze [8]. Trastuzumab natomiast doprowadza do uszkodzenia mięśnia sercowego poprzez inhibicję ścieżki zależnej od naskórkowego czynnika wzrostu, prowadząc do upośledzenia wzrostu, naprawy oraz skrócenia życia kardiomiocytów [9]. Kolejnym istotnym pod względem klinicznym powikłaniem jest niedokrwienie mięśnia sercowego i tu najsilniejsze działanie ma fluorouracyl z całkowitą śmiertelnością związaną z niedokrwieniem dochodzącą według niektórych obserwacji klinicznych do 13% [10–12]. Mechanizmy kardiotoksyczności zarówno w przypadku fluorouracylu, jak i kapecytabiny nie są do końca jasne. Hipotezy badawcze obejmują między innymi bezpośredni toksyczny wpływ na miokardium, indukcję procesów autoimmunologicznych i apoptozy kardiomiocytów, a także niekorzystne oddziaływanie na hemostazę [3, 13, 14]. Paklitaksel, którego głównym działaniem niepożądanym jest bradykardia, może ją powodować z uwagi na swoje powinowactwo do układu przewodzącego, ale także ze względu na rozpuszczalnik używany w preparacie prowadzący do uwalniania histaminy [15].

Tabela 1. Powikłania kardiologiczne leków przeciwnowotworowych stosowanych w terapii raka piersi. Na podstawie [3]

Table 1. Cardiovascular complications of anti-cancer drugs in breast cancer therapy. Based on [3]

Typ kardiotoxyczności	Lek	Częstość występowania*
Kardiomiopatia, niewydolność serca	Antracykliny (doksorubicyna, idarubicyna, epirubicyna)	3–26%
	Cyklofosfamid	7–28%
	Trastuzumab	2–28%
	Bewacyzumab	1,7–3%
	Docetaksel	2,3–8%
Niedokrwienie mięśnia sercowego	5-fluorouracyl	1–68%
	Paklitaksel	1–5%
	Kapecytabina	3–9%
Nadciśnienie tętnicze	Bewacyzumab	4–35%
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	Cisplatyna	8,5%
Zaburzenia rytmu i przewodzenia, bradykardia	Paklitaksel	0,1–31%

*Częstość występowania podano na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych

Czynniki ryzyka powikłań kardiotoxycznych

Zastosowanie poszczególnych chemioterapeutyków wiąże się z określonym ryzykiem wystąpienia powikłań obejmujących układ krążenia (tab. 1). Na częstość tego rodzaju powikłań, a także na ich przebieg kliniczny mogą mieć wpływ także inne czynniki. Część z nich wiąże się z charakterystyką pacjenta i jako taka nie podlega modyfikacji. Są to: wiek, płeć żeńska, obciążony wywiad kardiologiczny, radioterapia obszaru klatki piersiowej. Pozostałe czynniki pozostają w relacji do zastosowanego leczenia. Większe ryzyko jest związane z wyższymi dawkami leków (dotyczy to głównie antracyklin), zastosowaniem długotrwałych wlewów dożylnych oraz kombinacjami leków o znanej kardiotoxyczności w ramach tego samego cyklu (antracykliny + trastuzumab, antracykliny + paklitaksel) [16].

Wczesna diagnostyka i monitorowanie kardiologiczne

Jednym z kluczowych etapów w procesie prewencji i wczesnej diagnostyki kardiotoxyczności jest wstępna ocena kardiologiczna pacjentek. Obok rutynowych czynności, takich jak zebranie wywiadu i badanie fizykalne oraz badanie elektrokardiograficzne, niezwykle istotna jest ocena ryzyka, najlepiej przy użyciu dostępnych sprawdzonych systemów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (skala SCORE). Bezwzględnie konieczna jest także wstępna ocena funkcji lewej komory. W piśmiennictwie pojawiają się rozmaite zalecenia dotyczące pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF%, *left ventricular ejection fraction*) — począwszy od badania echokardiograficznego poprzez

rezonans magnetyczny i tomografię komputerową do technik radioizotopowych (wielobramkowa wentrykulografia radioizotopowa — MUGA, *multigated radionuclide angiography*). Ze względu na dostępność, powtarzalność i łatwość badania optymalne wydaje się zastosowanie w tym celu echokardiografii. Diagnostyka kardiologiczna pacjentek przed zastosowaniem potencjalnie kardiotoxycznego leczenia powinna obejmować także panel badań biochemicznych, ze szczególnym uwzględnieniem nowoczesnych markerów — troponin i peptydów natriuretycznych. Ich przydatność na tym etapie polega przede wszystkim na wyodrębnieniu populacji, która będzie wymagała bardziej szczegółowej diagnostyki jeszcze przed wdrożeniem leczenia onkologicznego [17].

Pacjentki w trakcie leczenia przeciwnowotworowego o znanej kardiotoxyczności powinny podlegać monitorowaniu kardiologicznemu. Celem takiego postępowania jest przede wszystkim jak najszybsze wychwycenie działań niepożądanych obejmujących układ krążenia. Wczesne rozpoznanie tego rodzaju powikłań może pozwolić na szybką reakcję obejmującą zarówno modyfikację leczenia onkologicznego, jak i wdrożenie terapii kardioprotekcyjnej, a w ostateczności także przerwanie podawania kardiotoxycznych chemioterapeutyków.

Okresowa ocena kardiologiczna powinna obejmować większość metod zastosowanych w diagnostyce wstępnej. Szczegółowo zebrany wywiad powinien być nakierowany na identyfikację objawów charakterystycznych dla niewydolności serca (duszność, obrzęki), niedokrwienia mięśnia sercowego (dławica piersiowa) czy też nadciśnienia tętniczego bądź arytmii. Niezbędne jest okresowe badanie EKG oraz echokardiograficzna ocena funkcji lewej komory. Ze względu na rosnącą rolę markerów biochemicznych w kardiologii także w tej grupie chorych nie powinno się o nich zapominać.

Markery biochemiczne we wczesnej diagnostyce kardiotoxyczności

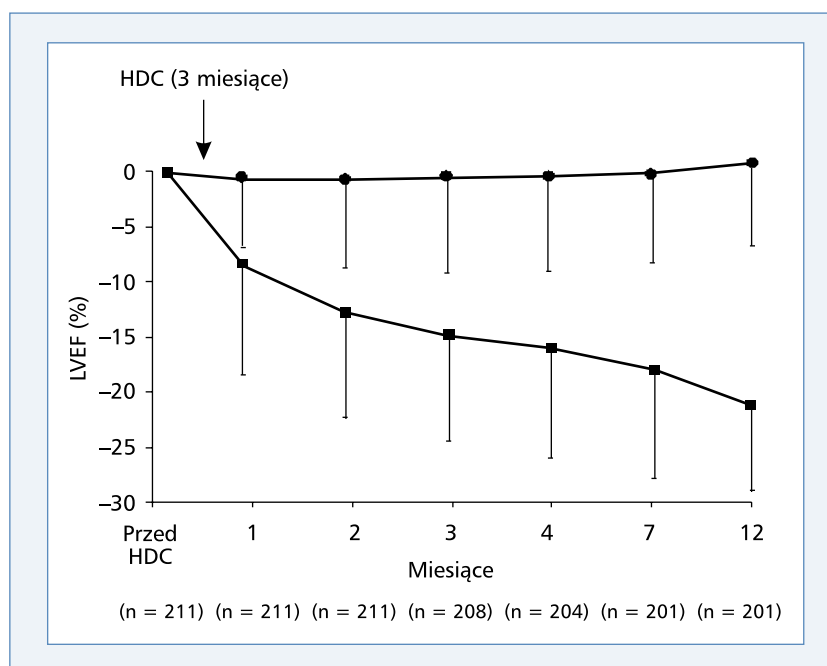
Coraz powszechniejsze zastosowanie oznaczania troponin sercowych i peptydów natriuretycznych w codziennej praktyce kardiologicznej pozwoliło na szybszą i pewniejszą diagnostykę różnicową choroby niedokrwiennej serca oraz przewlekłej niewydolności serca. Wykorzystuje się je także w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie farmakologiczne przewlekłej niewydolności serca i w stratyfikacji ryzyka zatorowości płucnej. Seryjne oznaczanie biomarkerów kardiologicznych w populacji pacjentek leczonych z powodu raka piersi może ułatwić wczesne rozpoznanie powikłań i wyodrębnienie grupy chorych, którzy odniosą największe korzyści z pogłębionej diagnostyki.

Troponiny sercowe

Osoczowe stężenie troponiny I (TnI) oraz troponiny T (TnT) jest uznanym markerem martwicy mięśnia sercowego stosowanym w diagnostyce, stratyfikacji ryzyka i procesie rokowniczym przede wszystkim w chorobie niedokrwiennej serca, ale także w zatorowości płucnej oraz niewydolności serca. Kardiotoxyczność w postaci ostrej i przewlekłej, objawowej i asymptomatycznej, przemijającej bądź utrwalonej jest istotnym i niezad-

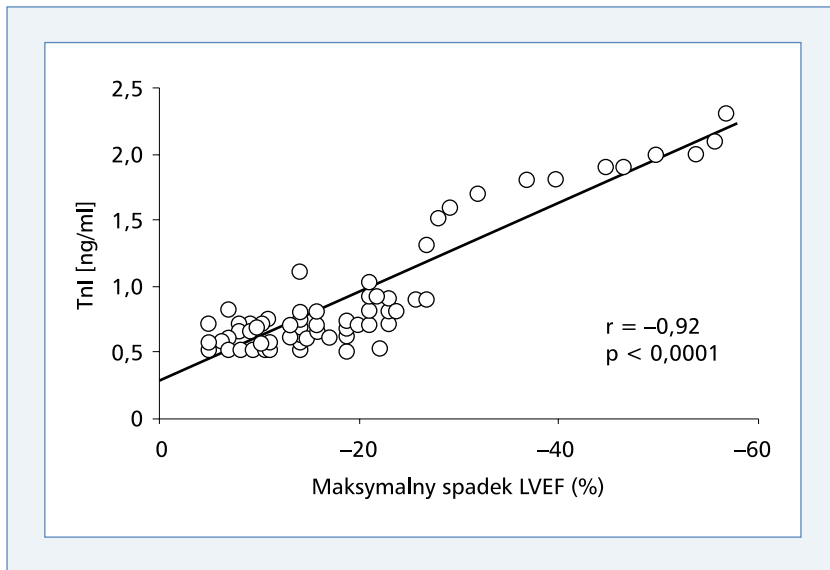
kim powikłaniem chemioterapii stosowanej w leczeniu raka piersi. Oznaczanie stężenia troponin przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego, zwłaszcza z zastosowaniem schematów zawierających antracykliny lub trastuzumab, a także w trakcie chemioterapii i po jej zakończeniu, może pozwolić na wczesne rozpoznanie chorych zagrożonych rozwojem kardiomiopatii i objawowej niewydolności serca.

Związek między podwyższonym stężeniem TnI i polekowym upośledzeniem skurczowej funkcji lewej komory zaobserwowano w grupie 211 pacjentek leczonych z powodu raka piersi z zastosowaniem wysokodawkowej chemioterapii (ifosfamid–karboplatyna–etopozyd; docetaksel–ifosfamid–karboplatyna–etopozyd; epirubicyna–cyklofosfamid; docetaksel–epirubicyna–cyklofosfamid). Pomiarów stężenia TnI dokonywano przed rozpoczęciem leczenia, natychmiast po zakończeniu wlewu oraz 12, 24, 36 i 72 godziny po każdym cyklu. Wszystkie pacjentki objęto także monitoringiem echokardiograficznym. Frakcję wyrzutową lewej komory oznaczano przed leczeniem oraz kolejno w 1., 2., 3., 4., 7. i 12. miesiącu po jego zakończeniu. U 33% pacjentek odnotowano wzrost stężenia TnI przynajmniej w jednym oznaczeniu. U chorych z podwyższonym stężeniem TnI zaobserwowano stopniowy znamieny spadek LVEF, począwszy od pierwszego miesiąca po rozpoczęciu leczenia (ryc. 1). Wykazano także korelację między maksymalnym



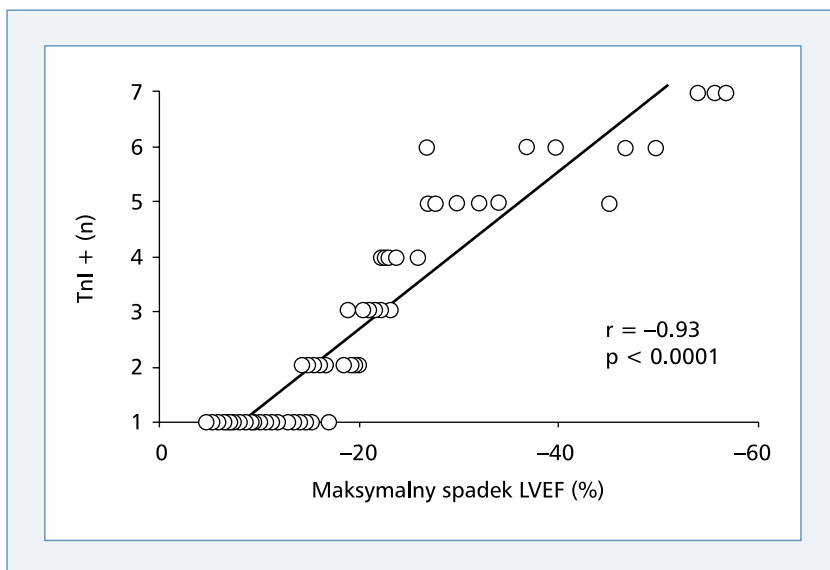
Rycina 1. Spadek frakcji wyrzutowej (LVEF) w grupie pacjentek poddawanych wysokodawkowej chemioterapii (HDC) z przynajmniej jednym dodatnim wynikiem troponiny I (kwadraty); $p < 0,001$. Zmodyfikowano na podstawie [18]

Figure 1. Decrease of left ventricular ejection fraction (LVEF) level in group of patients obtaining high dose chemotherapy (HDC) with at least one positive troponine I level (quadrants); $p < 0.001$. Modified [18]



Rycina 2. Korelacja między maksymalnym stężeniem troponiny I (TnI) a maksymalnym spadkiem frakcji wyrzutowej (LVEF) ($r = -0,92$; $p < 0,0001$). Zmodyfikowano na podstawie [18]

Figure 2. Correlation between peak troponine I (TnI) level and peak decrease of left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r = -0.92$; $p < 0.0001$). Modified [18]

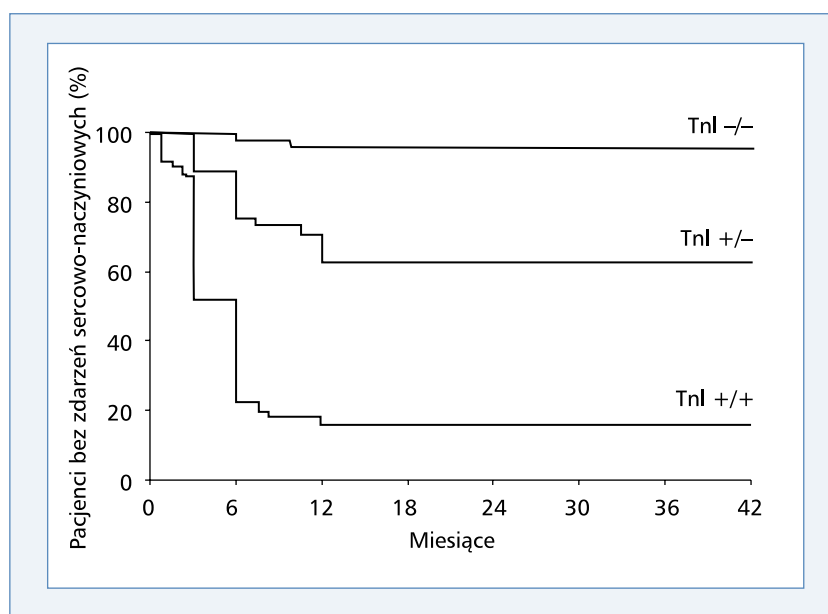


Rycina 3. Korelacja między liczbą dodatnich wyników troponiny I (TnI) a największym spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) ($r = -0,93$; $p < 0,0001$). Zmodyfikowano na podstawie [18]

Figure 3. Correlation between the number of positive troponine I (TnI) levels and the biggest drop of left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r = -0.93$; $p < 0.0001$). Modified [18]

stężeniem TnI a maksymalnym spadkiem LVEF (ryc. 2) oraz między liczbą dodatnich wyników TnI a największym spadkiem LVEF (ryc. 3). W grupie pacjentek, u których nie odnotowano podwyższonego stężenia TnI, nie obserwowano także echokardiograficznych wykładników upośledzenia funkcji lewej komory [18].

Obserwacja zależności między osoczymym stężeniem TnI a rozwojem dysfunkcji skurczowej lewej komory jest szczególnie cenna ze względu na odnotowany wczesny wyrzut troponin, znacznie wyprzedzający ewentualne symptomy kliniczne bądź echokardiograficzne wykładniki uszkodzenia miokardium. Stosując



Rycina 4. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych w zależności od wyników oznaczania troponiny I (TnI) we wczesnym i późnym okresie obserwacji pacjentów poddawanych wysokodawkowej chemioterapii. Zmodyfikowano na podstawie [20]

Figure 4. Cardiovascular incidence depending on troponine I levels in early and late follow-up of patients treated with high dose chemotherapy. Modified [20]

podobny protokół prospektywnej oceny uszkodzenia mięśnia sercowego w trakcie leczenia wysokodawkową chemioterapią różnych typów nowotworów, ta sama grupa badaczy wykazała, że nawet minimalny wzrost osoczowego stężenia troponiny I powyżej 99. percentyla wartości obserwowanych w zdrowej populacji pozwala na wyodrębnienie grupy chorych zagrożonych polekową dysfunkcją skurczową [19].

Użycie TnI jako markera pozwalającego przewidzieć rozwój kardiomiopatii może skłonić lekarza onkologa do zmiany stosowanego leczenia na mniej kardiotoksyczne, natomiast z punktu widzenia kardiologicznego pozwoli na wczesne zastosowanie leczenia kardioprotekcyjnego (inhibitory konwertazy angiotensyny, β -bloker).

Pomiar osoczowego stężenia troponin w trakcie chemioterapii i po niej może być również użyteczny w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych onkologicznie. Obserwacje oparte na seryjnych pomiarach TnI w grupie 703 chorych, u których zastosowano chemioterapię z powodu różnych rodzajów nowotworów, pozwoliły na wyodrębnienie trzech grup pacjentów o odrębnym przebiegu kardiotoksyczności. Chorzy, u których nie wykazano wzrostu stężenia troponin podczas leczenia i po nim, charakteryzowali się dobrym rokowaniem i małym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, obrzęk płuc, jawna klinicznie

niewydolność serca, asymptomatyczna dysfunkcja skurczowa lewej komory, złośliwe arytmie komorowe lub zaburzenia przewodzenia wymagające stałej stymulacji) w przyszłości. Najpoważniejsze rokowanie i najczęstsze występowanie incydentów sercowo-naczyniowych dotyczyło chorych, u których podwyższone stężenie TnI utrzymywało się, a nawet narastało po zakończeniu leczenia, wskazując na postępujące niekorzystne zmiany w mięśniu sercowym (ryc. 4).

W tej grupie pacjentów utrzymywanie się podwyższonego stężenia TnI miesiąc po zakończeniu leczenia wiązało się z 85-procentowym prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu następnego roku. Wczesny wyrzut TnI z następczym spadkiem poniżej punktu odcięcia charakteryzował natomiast osoby z pośrednim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w dalszej obserwacji i wykazywał ścisły związek z rozwojem dysfunkcji skurczowej lewej komory [20]. Do wszystkich incydentów kardiologicznych odnotowanych w tym badaniu dochodziło w ciągu pierwszego roku obserwacji, co wskazuje na związek między podwyższonym osoczowym stężeniem TnI a tak zwaną wczesną kardiotoksycznością. Pozwala to na wyodrębnienie chorych wymagających ścisłego nadzoru kardiologicznego po leczeniu onkologicznym, ale jednocześnie nie upoważnia do zaniechania okresowej kontroli u pacjentów, u których nie stwierdzono podwyższonego stężenia troponiny I ze względu na

brak informacji na temat przebiegu ewentualnej późnej kardiotoxyczności.

Za swego rodzaju podsumowanie rozważań dotyczących przydatności oznaczania troponin we wczesnej diagnostyce i monitorowaniu kardiotoxyczności mogą służyć wyniki opublikowanej w 2008 roku analizy obejmującej 7 badań przeprowadzonych z udziałem 1500 pacjentów poddawanych wysokodawkowej chemioterapii z powodu różnych typów nowotworów. U ponad 1/3 obserwowanych chorych dochodziło do wczesnego lub późnego wzrostu stężenia troponin sercowych (TnI lub TnT). Autorzy podkreślają, że w zależności od przyjętego protokołu badania wzrost markerów obserwowano w różnym czasie od rozpoczęcia leczenia, co wskazuje na konieczność sekwencyjnego oznaczania troponin zwiększającego szanse na wychwycenie chorych z nieprawidłowymi wynikami. Jest to tym istotniejsze, że jak wynika z analizowanego materiału, wczesny wzrost stężenia troponin pozwala przewidzieć z 3-miesięcznym wyprzedzeniem wystąpienie dysfunkcji skurczowej lewej komory. Co równie istotne, utrzymujący się brak wzrostu stężenia troponin umożliwia z negatywną wartością predykcijną sięgającą 99% identyfikację chorych z najmniejszym ryzykiem kardiotoxyczności i przyszłych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [21].

Najnowszym badaniem potwierdzającym wartość oznaczania troponin w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka w grupie chorych z rakiem piersi leczonych preparatami o potencjalnej kardiotoxyczności jest obserwacja Cardinale i wsp. Badanie przeprowadzono z udziałem 252 kobiet leczonych trastuzumabem. Kardiotoxyczność definiowano jako spadek LVEF poniżej 50% lub co najmniej o 10% w stosunku do wartości wyjściowych. Autorzy potwierdzili wartość sekwencyjnego oznaczania troponin we wczesnej diagnostyce powikłań kardiotoxycznych, a także — co również niezwykle istotne i warte podkreślenia — wskazali na przydatność tego markera w identyfikacji chorych z grupy wysokiego ryzyka, u których upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory ma charakter nieodwracalny [22].

Oznaczanie osoczowego stężenia troponin sercowych jest badaniem stosowanym powszechnie w codziennej praktyce kardiologicznej. Duża czułość i specyficzność w rozpoznawaniu nawet niewielkiej martwicy miokardium, a także łatwa dostępność i stosunkowo niska cena oznaczenia w zestawieniu z wartością prognostyczną powinny skłonić do rutynowego stosowania badania w ramach monitorowania kardiologicznego pacjentek leczonych z powodu raka piersi. Oznaczanie TnI przed rozpoczęciem leczenia, a także w jego trakcie, zwłaszcza w przypadku stosowania schematów o największej kardiotoxyczności (antracykliny), może skutkować wcześniejszym rozpoznaniem kardiologicz-

nych powikłań chemioterapii i ich skuteczniejszym leczeniem.

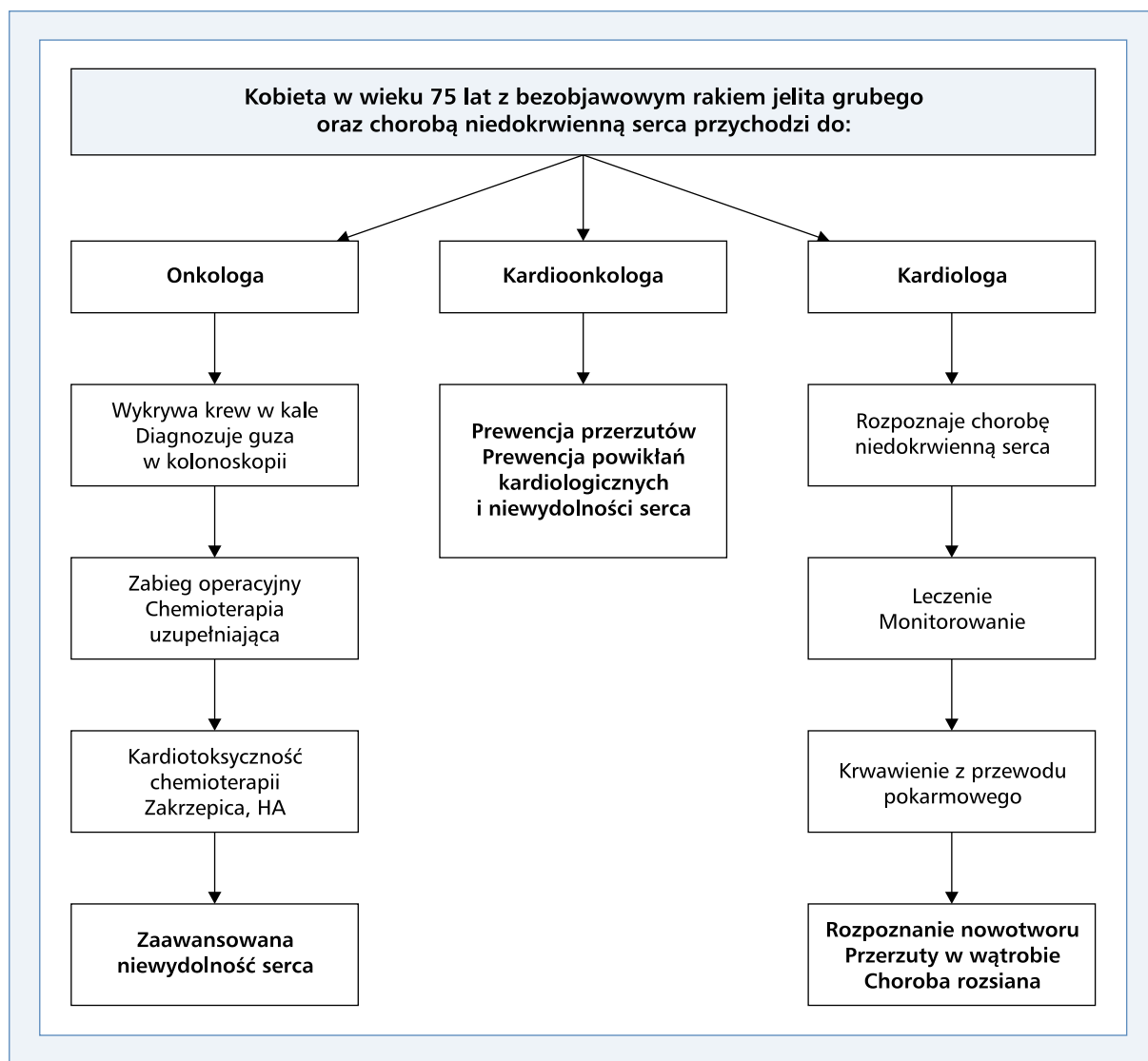
Peptydy natriuretyczne

W ostatnich latach oznaczanie osoczowego stężenia peptydów natriuretycznych znacznie ułatwiło diagnostykę różnicową niewydolności serca, zwłaszcza w warunkach oddziałań pomocy doraźnej. W praktyce klinicznej znalazł zastosowanie głównie peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) oraz N-końcowy fragment prohormonu (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*). Oba oznaczenia odgrywają także rolę w stratyfikacji ryzyka chorych z niewydolnością serca i ułatwiają monitorowanie odpowiedzi na stosowane leczenie. Mają także znaczenie w prognozowaniu przebiegu ostrego zespołu wieńcowego oraz w diagnostyce i kwalifikacji do poszczególnych grup ryzyka chorych z zatorowością płucną. Ze względu na to, że wydzielanie tych oligopeptydów następuje pod wpływem wzrostu napięcia w ścianie mięśnia sercowego związanego ze zwiększonym obciążeniem wstępnym lub następczym, ich podwyższone stężenia są wczesnym markerem rozwijającej się niewydolności serca i jako takie mogą znaleźć zastosowanie także w monitorowaniu kardiologicznym chorych z rakiem piersi poddawanych potencjalnie kardiotoxycznemu leczeniu.

Dostępne dane oparte na analizie przeprowadzonych dotychczas badań obserwacyjnych oceniających przydatność peptydów natriuretycznych jako markerów kardiotoxyczności stosowanego leczenia nie pozwalają jednak na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Meinardi i wsp. obserwowali 40 pacjentek z rakiem piersi poddanych leczeniu uzupełniającemu, w skład którego wchodziło stosowanie antracyklin. W badaniu odnotowano wprawdzie wzrost osoczowego stężenia NT-proANP i BNP w trakcie rocznej obserwacji, nie wiązało się to jednak z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory [23]. Podobnie Ekstein i wsp. oceniający przydatność NT-proBNP w ocenie kardiotoxyczności antracyklin wśród 23 pacjentów pediatrycznych zaobserwowali znamienne wzrost stężenia markera niezwiązany jednak z echokardiograficznymi wskaźnikami dysfunkcji lewej komory [24]. Korelację między podwyższonymi wartościami NT-proBNP i upośledzeniem funkcji skurczowej oraz rozkurczowej zaobserwowano natomiast w grupie 26 chorych poddanych chemioterapii z użyciem antracyklin z powodu ostrej białaczki [25]. Podobny związek między wzrostem osoczowego stężenia NT-proBNP a spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory odnotowano u 33 pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczonych schematem zawierającym dokсорubicynę. Grupa ta nie była jednak jednorodna w zakresie wyjściowego stężenia markera, co nieco utrudniało wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [26]. Potencjalne znaczenie

peptydów natriuretycznych we wczesnej diagnostyce kardiomiopatii związanej z leczeniem onkologicznym potwierdzają natomiast wyniki obserwacji 52 pacjentów leczonych wysokodawkową chemioterapią z powodu

różnych typów nowotworów. W grupie tej Sandri i wsp. dokonali serii pomiarów NT-proBNP, wykazując na tej podstawie związek między utrzymującym się (> 72 godzin od zakończenia leczenia) podwyższonym stężeniem



Rycina 5. Koncepcja „rozsuwanych drzwi”. Przykład niekorzystnego wyniku leczenia w zależności od pierwotnej diagnozy. Pierwotne rozpoznanie onkologiczne bez jednoczesnej opieki kardiologicznej u chorej z obciążonym wywiadem sercowo-naczyniowym prowadzi do poważnych powikłań kardiologicznych i zmniejsza szanse pacjentki na przeżycie. Pierwotne rozpoznanie kardiologiczne i koncentracja na leczeniu schorzeń układu krążenia może natomiast prowadzić do przeoczenia wczesnych objawów choroby nowotworowej i pozbawić chorą szansy na skuteczne leczenie onkologiczne. Jedynie ścisła współpraca onkologa i kardiologa w trakcie procesu diagnostyczno-terapeutycznego tego typu chorych może zwiększyć szanse na sukces leczenia. Zmodyfikowano na podstawie [29]

Figure 5. The “sliding doors” concept. An example of diverse treatment outcomes in dependence of first diagnosis. The primary oncologic diagnosis without cardiological care in patient with cardiovascular history leads to severe cardiovascular complications and diminishes the survival chance. The primary cardiological diagnosis and focusing on CV diseases treatment may lead to miss the early signs of cancer and not giving the patient the chance for effective cancer treatment. Only cardio-oncological teamwork in diagnosis and treatment may increase the chance for successful therapy in this type of patients. Modified [29]

markera a rozwojem echokardiograficznych wykładników dysfunkcji zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej w ciągu rocznej obserwacji [27].

Interpretację wyników oznaczeń peptydów natriuretycznych może także utrudniać wpływ niektórych leków stosowanych w terapii onkologicznej na ich syntezę w kardiomiocytach. Doniesienia o inhibicji ekspresji genu dla BNP w hodowli zwierzęcych miocytów po zastosowaniu doksorubicyny mogą wskazywać na złożony mechanizm interakcji na poziomie molekularnym wpływającej na ostateczny wynik laboratoryjny [28].

Niejednoznaczne wyniki przedstawionych badań, znaczące różnice w metodach zarówno oznaczania markerów, jak i oceny dysfunkcji mięśnia sercowego, a także heterogenne grupy badane wpływają na brak możliwości sformułowania jednoznacznych rekomendacji co do stosowania peptydów natriuretycznych we wczesnej diagnostyce powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych z powodu raka piersi. Nie wyklucza to jednak takiego zastosowania NT-proBNP lub BNP w przyszłości w przypadku potwierdzenia ich przydatności w badaniach przeprowadzonych w liczniejszych, jednolitych grupach chorych ze szczegółowo określoną formą oceny upośledzenia funkcji mięśnia sercowego i odpowiednio długim okresem obserwacji.

Współpraca kardiioonkologiczna — koncepcja „rozsuwanych drzwi”

W ostatnim czasie zagadnienia związane z kardiioonkologią zyskują coraz większą popularność. Owoce tego jest powstawanie nowych koncepcji współpracy między tymi dwiema specjalizacjami. Jednym z takich pomysłów, który w ostatnim czasie pojawił się w piśmiennictwie, jest koncepcja tak zwanych „rozsuwanych drzwi”. Autorzy zwracają uwagę na konieczność stałego kontaktu między kardiologiem i onkologiem w celu zapewnienia optymalnego efektu terapeutycznego i uniknięcia niekorzystnych konsekwencji związanych z progresją choroby nowotworowej lub też rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych leczenia onkologicznego. Potencjalne konsekwencje braku współpracy zilustrowano na rycinie 5. Przedstawia ona losy potencjalnej 75-letniej chorej, w zależności od tego, do jakiego specjalisty trafi w pierwszej kolejności. Zakładając brak lub znikomy kontakt między lekarzami obu specjalności, pacjentka — w obliczu dwóch istotnych schorzeń leczonych i diagnozowanych w sposób nieskoordynowany — ma niewielkie szanse na powodzenie zarówno terapii onkologicznej, jak i kardiologicznej. Warunkiem powodzenia w tej hipotetycznej, jak i w wielu rzeczywistych sytuacjach jest ścisła współpraca kardiologa i onkologa już na wczesnych etapach postępowania z tego typu chorymi [29].

Podsumowanie

Znaczący postęp w onkologii i związane z tym wysokie odsetki całkowitych wyleczeń i wieloletnich remisji, zwłaszcza w grupie pacjentek z rakiem piersi, wraz z zastosowaniem w trakcie leczenia kardiotoksycznych chemioterapeutyków przyczyniły się do zaistnienia potrzeby współdziałania kardiologów i onkologów. Niewątpliwie stworzenie właściwego, efektywnego modelu takiej współpracy jest zadaniem zarówno współczesnej onkologii, jak i kardiologii, jako że jest ona warunkiem *sine qua non* powodzenia leczenia przeciwnowotworowego chorych obciążonych schorzeniami układu krążenia, a także wszystkich pacjentów poddanych potencjalnie kardiotoksycznemu leczeniu. Bez istotnej przesady należy stwierdzić, że sukces terapeutyczny i dalsze losy tej grupy chorych zależą w dużej mierze od ich właściwej oceny wstępnej oraz stałego monitorowania i wczesnej diagnostyki powikłań kardiotoksycznych.

Piśmiennictwo

- Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M.G. i wsp. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791–798.
- Hanrahan E.O., Gonzales-Angulo A.M., Giordano S.H. i wsp. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4952–4960.
- Yeh E.T.H., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy. Incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2231–2247.
- Wouters K.A., Kremer L.C., Miller T.L. i wsp. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 561–578.
- Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000; 22: 263–302.
- Goldberg M.A., Antin J.H., Guinan E.C., Rapoport L.M. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986; 68: 1114–1118.
- Morandi P., Ruffini P.A., Benvenuto G.M. i wsp. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: 323–334.
- Chen M.H., Kerkela R., Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008; 118: 84–95.
- 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.
- De Forni M., Malet-Martino M.C., Jaillais P. i wsp. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion of fluorouracil: a prospective clinical study. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1795–1801.
- Jensen S.A., Sorensen J.B. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006; 58: 487–493.
- Robben N.C., Pippas A.W., Moore J.O. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiomyopathy. *Cancer* 1993; 71: 493–509.
- 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.
- Frickhofen N., Beck F.J., Jung B. i wsp. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 797–801.
- Rowinsky E.K., McGuire W.P., Guarnieri T. i wsp. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1704–1712.
- Jones L.W., Haykowsky M.J., Swartz J.J. i wsp. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *JACC* 2007; 50: 1435–1441.

17. Popat S., Smith I.E. Therapy insight: anthracyclines and trastuzumab — the optimal management of cardiotoxic effects. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008; 5: 324–335.
18. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A. i wsp. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 710–715.
19. Sandri M.T., Cardinale D., Zorzino L. i wsp. Minor increases of in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin. Chem.* 2003; 49: 248–252.
20. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. i wsp. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–2754.
21. Dolci A., Dominici R., Cardinale D. i wsp. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: cardiac troponin as a marker of cardiotoxicity. *Am. J. Clin. Pat.* 2008; 130: 688–695.
22. Cardinale D., Colombo A., Torris R. i wsp. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3910–3916.
23. Meinardi M.T., van Veldhuisen D.J., Gietema J.A. i wsp. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2746–2753.
24. Ekstein S., Nir A., Rein A.J. i wsp. N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007; 29: 440–444.
25. Horacek J.M., Pudil R., Jebavy L. i wsp. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp. Oncol.* 2007; 29: 309–313.
26. Cil T., Kaplan A.M., Altintas A. i wsp. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to assess left ventricular function after adjuvant doxorubicin therapy in early breast cancer patients: a prospective series. *Clin. Drug Investig.* 2009; 29: 131–137.
27. Sandri M.T., Salvatici M., Cardinale D. i wsp. N-terminal pro-B type natriuretic peptide after high dose of chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin. Chem.* 2005; 51: 1405–1410.
28. Chen S., Garami M., Gardner D.G. Doxorubicin selectively inhibits brain versus atrial natriuretic peptide gene expression in cultured neonatal rat myocytes. *Hypertension* 1999; 34: 1223–1231.
29. Albini A., Pennesi G., Donatelli F. i wsp. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 14–25.