

Rekomendacje Krajowego Zespołu Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi. Zapobieganie i postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi

Grupa Robocza Konsultantów Krajowych w Dziedzinie Kardiologii i Onkologii Klinicznej ds. opracowania rekomendacji postępowania kardiologicznego u chorych na raka piersi

Recommendations of National Team of Cardiology and Oncologic Supervision on cardiologic safety of patients with breast cancer. The prevention and treatment of cardiovascular complications in breast cancer

The Task Force of National Consultants in Cardiology and Clinical Oncology for the elaboration of recommendations of cardiologic proceeding with patients with breast cancer

Grzegorz Opolski¹, Maciej Krzakowski², Sebastian Szmít^{1, 3}, Joanna Banach⁴, Michał Chudzik⁵, Iwona Cygankiewicz⁵, Jarosław Drożdż⁶, Krzysztof J. Filipiak¹, Marcin Grabowski¹, Krzysztof Kaczmarek⁵, Janusz Kochman¹, Joanna Lewek⁵, Marek Maciejewski⁶, Zbigniew Miśkiewicz⁷, Anna Niwińska⁸, Tadeusz Pieńkowski⁸, Katarzyna Piesterzeniewicz⁶, Władysław Sinkiewicz⁴, Jerzy K. Wrancisz⁵, Krystyna Zawilska⁹

¹Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa; ²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; ³Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa; ⁴II Katedra Kardiologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz; ⁵Zakład Elektrokardiologii i Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź; ⁶Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź; ⁷Samodzielna Pracownia Echokardiografii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; ⁸Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; ⁹Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia, Poznań

RAK PIERSI — WPROWADZENIE

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Występuje ok. 100-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności. Obecnie w ciągu roku rejestruje się ok. 14 480 nowych przypadków (standaryzowany współczynnik zapadalności wynosi 47,7/100 000 osób). W Polsce żyje ok. 60 000 kobiet, u których rozpoznano raka piersi. Rocznie z powodu raka piersi umiera blisko 5200 chorych [1].

Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia onkologicznego i jego rodzaju uwzględniane są m.in. stan sprawności ogólnej i choroby współistniejące, a wśród nich najważniejsze są choroby układu sercowo-naczyniowego [2, 3]. Ce-

lem leczenia uzupełniającego (adiuwantowego) jest zniszczenie mikroprzerzutów raka, istniejących w chwili radykalnego leczenia miejscowego. Programy stosowane w terapii uzupełniającej można podzielić na: programy bez antracyklin, programy z antracyklinami i programy z taksanami.

W większości przypadków rak piersi jest rozpoznawany jako choroba zlokalizowana w gruczole piersiowym bądź w gruczole i w regionalnych węzłach chłonnych. U wielu chorych, mimo radykalnego leczenia miejscowego i leczenia uzupełniającego, niestety dochodzi do nawrotu raka pod postacią przerzutów odległych; w tych przypadkach celem leczenia jest złagodzenie dolegliwości związanych z nowotworem i przedłużenie życia.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sebastian Szmít, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa, e-mail: s.szmít@gmail.com
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Rak piersi jest wrażliwy na wiele cytostatyków. Największy odsetek odpowiedzi terapeutycznych można uzyskać po zastosowaniu taksanów (docetakselu, paklitakselu), antracyklin, winorelbiny i kapecytabiny. U chorych na uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z trastuzumabem. W przypadku progresji w trakcie leczenia trastuzumabem istnieją 2 możliwości dalszego postępowania. Jedną jest zastosowanie leku blokującego w inny sposób sygnały związane z pobudzeniem receptora HER2 — lapatinib, drugą zaś — kontynuowanie podawania trastuzumabu i skojarzenie go z innym cytostatykiem [4].

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE RADIOTERAPII RAKA PIERSI

Radioterapia stanowi integralną część leczenia raka piersi. Zmniejsza ryzyko nawrotu lokoregionalnego i wydłuża życie chorych. Zasadniczym powikłaniem kardiologicznym po radioterapii raka piersi jest choroba wieńcowa, a napromienianie jest jednym z jej czynników ryzyka. Najczęściej dochodzi do uszkodzenia drobnych naczyń wieńcowych (napromienianie po operacji oszczędzającej) lub proksymalnego odcinka tętnicy wieńcowej prawej i gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (napromienianie po mastektomii). Objawy kliniczne popromiennego uszkodzenia serca występują 10 i więcej lat po zakończeniu napromieniania, a prawdopodobieństwo ich wystąpienia rośnie z czasem.

Względnie wysokie ryzyko uszkodzenia serca po radioterapii notowane w latach 70., 80. i 90. ubiegłego wieku było następstwem stosowania niedoskonałych technik leczenia, w których część serca znajdowała się w obszarze względnie wysokich dawek promieniowania. Dziś jeszcze kardiolodzy mają do czynienia ze skutkami radioterapii prowadzonej przed laty. Jednak obecnie przeprowadzane, indywidualnie zaplanowane napromienianie na podstawie symulatora, tomografii komputerowej, komputerowego programu trójwymiarowego planowania leczenia 3D oraz właściwego doboru rodzaju promieniowania do warunków anatomicznych danej pacjentki stanowią bezpieczną metodę leczenia chorych na raka piersi. Jest to szczególnie istotne w dobie, potencjalnie kardiotoksycznego, leczenia skojarzonego. Dobrze zaplanowana i przeprowadzona nowoczesna radioterapia, częste monitorowanie kardiologiczne chorych poddanych w przeszłości leczeniu onkologicznemu oraz eliminacja innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego mogą w przyszłości całkowicie zlikwidować występowanie powikłań popromiennych u chorych na raka piersi.

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE LEKÓW ONKOLOGICZNYCH STOSOWANYCH W RAKU PIERSI

Leki onkologiczne ze względu na swój wpływ na układ sercowo-naczyniowy można podzielić na: leki powodujące

trwałą utratę masy mięśnia sercowego, leki wywołujące zaburzenia rytmu i przewodzenia, leki o działaniu kardiodepresyjnym, leki powodujące nadciśnienie tętnicze, hipotonię, niedokrwienie mięśnia sercowego i leki sprzyjające incydentom zakrzepowo-zatorowym [5].

Jednym z największych problemów współczesnej onkologii jest dysfunkcja skurczowa mięśnia sercowego powodowana chemioterapią (CRCD, *chemotherapy related cardiac dysfunction*). Może występować początkowo jako bezobjawowy spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), następnie dołączają się klasyczne objawy niewydolności serca (HF). Po raz pierwszy CRCD zaczęto rozpoznawać we wczesnych latach 70. XX wieku jako najniebezpieczniejsze powikłanie podczas leczenia antracyklinami [6].

Z czasem nieprawidłowości w zakresie morfologii i funkcji mięśnia sercowego powodowane antracyklinami nazwano CRCD typu I. Ostatnio, kiedy w praktyce klinicznej zaczęto obserwować zupełnie inny typ kardiotoksyczności po nowszych lekach onkologicznych blokujących receptor HER2, mówi się o CRCD typu II [7].

Patomechanizmy CRCD typów I i II są bardzo złożone i zupełnie różne. Niemniej w obu przypadkach kluczowe jest wczesne rozpoznanie i odpowiedni nadzór kardiologiczny. Jest to tym bardziej istotne, zważywszy, że większość chorych na raka piersi otrzymuje kilka leków onkologicznych (jednocześnie lub sekwencyjnie). Dodatkowo mogą występować objawy kardiotoksyczności leków innych niż antracykliny. Wśród nich taksany mogą być przyczyną zaburzeń rytmu serca lub zaburzeń przewodzenia, pochodne platyny mogą powodować nadciśnienie tętnicze lub dysfunkcję śródbłonna, leki alkilujące w wysokich dawkach (cyklofosfamid) mogą być przyczyną ostrego zapalenia mięśnia sercowego lub osierdza, ewentualnie ostrej HF, a pochodne fluoropirymidyn (5-fluorouracyl, kapecytabina) mogą prowadzić do epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego. Wśród tych powikłań nie bez znaczenia pozostają powikłania sercowo-naczyniowe związane z terapią hormonalną, tutaj najczęściej występują powikłania zakrzepowo-zatorowe i zaburzenia lipidowe, ale również HF, ostre zespoły wieńcowe i udary (tab. 1) [8].

W literaturze wyróżnia się 3 typy kardiotoksyczności poantracyklinowej:

- ostre zapalenie osierdza i mięśnia sercowego;
- wczesną HF pojawiającą się podczas leczenia antracyklinami lub krótko po zakończeniu tej terapii;
- późną kardiotoksyczność pojawiającą się kilka lat po zakończeniu terapii.

Opisano wiele czynników ryzyka, takich jak m.in. problem dawki kumulacyjnej, sposób podawania wlewu antracyklin, wcześniejsza radioterapia śródpiersia, starszy wiek oraz wiek dziecięcy poniżej 4 lat, nadciśnienie tętnicze, współistniejące choroby serca i naczyń, płeć żeńska, pochodzenie etniczne, inne stosowane leki przeciwnowotworowe, nieprawidłowości chromosomalne, choroby wątroby oraz gorączka [9–19].

Tabela 1. Kardiotoxyczność leków onkologicznych stosowanych u chorych na raka piersi

Grupa leków onkologicznych	Najbardziej charakterystyczne cechy kardiotoxyczności
Kardiotoxyczność antrycyn I generacji: • doksorubicyna • duanorubicyna II generacji: • epirubicyna • mitoksantron III generacji: • liposomalna doksorubicyna • pegylowana liposomalna doksorubicyna	Ryzyko niewydolności serca istotnie wzrasta wraz z łączną podaną dawką Duże znaczenie mają przebyta radioterapia, inne stosowane leki onkologiczne i czynniki ryzyka chorób serca Okolo 5-krotnie niższe ryzyko niewydolności serca w porównaniu z antrycynami I generacji (mimo wyższej dawki kumulacyjnej)
Kardiotoxyczność terapii anti-HER2	Niewydolność serca/odwracalna dysfunkcja skurczowa
Kardiotoxyczność nieantrycynowa Taksany: • paklitaksel • docetaksel Cyklofosfamid Cisplatyna 5-fluorouracyl Kapecytabina	Zaburzenia rytmu Zaburzenia przewodzenia Niewydolność serca przy skojarzeniu z antrycynami Niewydolność serca Zapalenie mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia Nadciśnienie tętnicze Niedokrwienie serca Niedokrwienie serca
Kardiotoxyczność terapii hormonalnej Tamoksyfen Inhibitory aromatazy: • anastrozol • letrozol • eksemestan	Powikłania zakrzepowo-zatorowe Udary mózgu Niedokrwienie serca Nadciśnienie tętnicze Niewydolność serca Zaburzenia lipidowe

Z klinicznego punktu widzenia bardzo istotny wydaje się efekt tzw. synergizmu kardiotoxyczności, tj. sytuacja, gdy poszczególne leki onkologiczne stosowane jednocześnie lub sekwencyjnie powodują wzrost ryzyka jatrogennej HF. Badania kliniczne wskazują, że dysfunkcja skurczowa i objawy HF mogą występować przy względnie niskich dawkach kumulacyjnych doksorubicyny, jeśli podaje się w skojarzeniu sekwencyjnym trastuzumab lub taksany [20].

Kolejnym istotnym aspektem klinicznym staje się efekt późnej kardiotoxyczności. Osoby, które otrzymały antrycyn w przeszłości, żyją coraz dłużej, są wolne od choroby rozrostowej dzięki skuteczności antynowotworowej antrycyn, ale często borykają się z problemem jatrogennej HF. Opisano przypadki powikłań sercowo-naczyniowych 20 lat od zakończenia leczenia antrycynami [21, 22]. Najczęściej obejmują one istotne nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym (21%), ale są to również epizody objawowej HF lub zaburzenia rytmu (do 5%). Lipshultz i wsp. [23] pokazali, że im dłuższy był okres od mo-

mentu zakończenia terapii antrycynami, tym mniejsza była grubość ścian i wtórnie bardziej nasilone cechy przeciążenia lewej komory (LV). Kolejne badanie [24] z obserwacją odległą trwającą 22 lata (od 15 lat do 27,5 roku) udowodniło, że wraz z upływem czasu od zakończenia terapii następuje stopniowe, ciągłe pogarszanie się funkcji skurczowej i rozkurczowej serca, jak również zmniejszenie zmienności rytmu serca, co następuje znacznie szybciej niż w populacji osób nigdy nieleczonych antrycynami. Kremer i wsp. [25] dowiedli, że ryzyko wzrasta w czasie od zakończenia terapii antrycynami, jeśli po 2 latach wynosi 2%, to po 15 latach — 5% (przy dawce kumulacyjnej doksorubicyny ok. 300 mg/m²).

OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO U CHORYCH NA RAKA PIERSI

Ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego i sposób postępowania u chorych kwalifikowanych bądź w trakcie radio-/chemioterapii raka piersi przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Tabela 2. Proponowane zasady postępowania u pacjentek z rakiem piersi leczonych chemioterapią/radioterapią

Rekomendowane postępowanie	Proponowane badania i zalecane leczenie
<p>Ocena wstępna</p> <p>Ocena kardiologiczna przed rozpoczęciem leczenia z określeniem ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <p>Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <p>Obniżenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w toku chemo-/radioterapii</p> <p>Włączenie chemioterapii/radioterapii</p> <p>Monitorowanie stanu sercowo-naczyniowego</p> <p>Ocena stanu sercowo-naczyniowego we wczesnym i odległym okresie po leczeniu onkologicznym</p> <p>W przypadku bezobjawowego obniżenia LVEF > 50%</p> <p>W przypadku bezobjawowego obniżenia LVEF 30–50%</p> <p>W przypadku bezobjawowego obniżenia LVEF < 30%</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca</p>	<p>Badanie podmiotowe i przedmiotowe, ocena strukturalna i czynnościowa serca, oznaczenie LVEF (echokardiografia, CT, NMR, metody radioizotopowe), lipidogram, glikemia, inne wg oceny klinicznej (np. próba wysiłkowa)</p> <p>Kontrola ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej i węglowodanowej z dostosowaniem parametrów zgodnie z aktualnymi rekomendacjami PTK (www.ptkardio.pl)</p> <p>Kompleksowa modyfikacja stylu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, regularny wysiłek)</p> <p>Celowe rozważenie zalecenia inhibitorów konwertazy u wszystkich kobiet kwalifikowanych do chemioterapii/radioterapii</p> <p>Badanie echokardiograficzne z oceną rutynowych parametrów</p> <p>Ocena wymiarów i LVEF wg schematu wynikającego z rodzaju/dawki chemioterapeutyków, dawki energii promienistej, a także stanu sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem leczenia</p> <p>Stała opieka lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z okresowymi badaniami kardiologa i onkologa</p> <p>1. Wskazana konsultacja kardiologiczna i kontynuacja chemioterapii/radioterapii</p> <p>2. Celowe oznaczenie stężenia NT-proBNP (względnie BNP) oraz troponiny</p> <p>3. Zalecane wdrożenie farmakoterapii — inhibitory konwertazy (lub sartany)</p> <p>4. Celowe rozważenie zastosowania beta-adrenolityków</p> <p>1. Wskazana bezzwłoczna konsultacja kardiologiczna i kontynuacja chemioterapii/radioterapii</p> <p>2. Celowe oznaczenie stężenia NT-proBNP (względnie BNP) oraz troponiny</p> <p>3. Konieczne wdrożenie farmakoterapii — inhibitory konwertazy (lub sartany) + beta-adrenolityki</p> <p>1. Wskazana bezzwłoczna konsultacja kardiologiczna i modyfikacja schematów chemioterapii/radioterapii</p> <p>2. Celowe oznaczenie stężenia NT-proBNP (względnie BNP) oraz troponiny</p> <p>3. Konieczne wdrożenie farmakoterapii — inhibitory konwertazy (lub sartany) + beta-adrenolityki</p> <p>1. Wskazana bezzwłoczna konsultacja kardiologiczna z oceną echokardiogramu i modyfikacja schematów chemioterapii/radioterapii</p> <p>2. Celowe oznaczenie stężenia NT-proBNP (względnie BNP) oraz troponiny</p> <p>3. Konieczne wdrożenie leczenia farmakologicznego — inhibitory konwertazy (lub sartany) + beta-adrenolityki</p> <p>4. W przypadku utrzymywania się objawów niewydolności serca zaleca się dalsze skojarzone leczenie farmakologiczne/elektroterapia zgodnie z rekomendacjami PTK (www.ptkardio.pl)</p>

LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; CT — tomografia komputerowa, NMR — rezonans magnetyczny; PTK — Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; NT-proBNP — N-końcowa część mózgowego peptydu natriuretycznego

ROLA BADANIA PODMIOTOWEGO, PRZEDMIOTOWEGO I EKG U CHORYCH Z RAKIEM PIERSI

Zgodnie z klasyfikacją HF pacjent po przebytej chemioterapii i/lub radioterapii ma zwiększone ryzyko rozwoju HF (stadium A) [26]. Pierwsze objawy podmiotowe mogą uwzględniać dusz-

ność wysiłkową czy słabszą tolerancję wysiłku. Istotne znaczenie mają również informacje na temat rodzaju stosowanego leczenia onkologicznego, maksymalnych i skumulowanych dawek, liczby cykli, czasu od rozpoczęcia i od ostatniego cyklu. Objawową HF kwalifikuje się według klas NYHA. Pierwszymi objawami przedmiotowymi rozwijającej się kardiomio-

Tabela 3. Proponowane zalecenia włączenia chemioterapii/radioterapii u pacjentek z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

LVEF	Rekomendowane postępowanie
Zalecane/dopuszczalne włączenie chemioterapii/radioterapii	
30–50% bez objawów klinicznych HF i bez podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego	<ol style="list-style-type: none"> Zalecane włączenie chemioterapii/radioterapii po ocenie stanu zdrowia*; wskazana ścisła opieka kardiologiczna Celowe oznaczenie stężenia NT-proBNP (względnie BNP) oraz troponiny Zalecane wdrożenie farmakoterapii — inhibitory konwertazy (lub sartany) + beta-adrenolityki
30–50% bez objawów klinicznych HF, ale z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym	<ol style="list-style-type: none"> Zalecane włączenie chemioterapii/radioterapii po kompleksowej modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego**; wskazana ścisła opieka kardiologiczna Celowe oznaczenie stężenia NT-proBNP (względnie BNP) oraz troponiny Zalecane wdrożenie farmakoterapii — inhibitory konwertazy (lub sartany) + beta-adrenolityki
Zalecane włączenie chemioterapii/radioterapii w zmodyfikowanym schemacie	
> 30% z objawami klinicznymi HF I–II klasy NYHA	<ol style="list-style-type: none"> Zalecane włączenie chemioterapii/radioterapii w zmodyfikowanym schemacie Konieczne skojarzone leczenie farmakologiczne/elektroterapia zgodnie z rekomendacjami PTK (www.ptkardio.pl)
< 30% z objawami klinicznymi HF I–II klasy NYHA	<ol style="list-style-type: none"> Zalecane rozważenie czasowego wstrzymania włączenia chemioterapii/radioterapii do czasu ustąpienia klinicznych cech HF W uzasadnionych przypadkach dopuszczalne włączenie chemioterapii/radioterapii w zmodyfikowanym schemacie — decyduje dynamika stanu klinicznego pacjentki oraz stopień rozwoju raka sutka i rokowanie Konieczne skojarzone leczenie farmakologiczne/elektroterapia zgodnie z rekomendacjami PTK (www.ptkardio.pl)
Niezalecana chemioterapia/radioterapia	
< 50% z objawami klinicznymi HF III–IV klasy NYHA	<ol style="list-style-type: none"> Zalecane wstrzymanie włączenia chemioterapii/radioterapii do czasu ustąpienia klinicznych cech HF III–IV klasy NYHA Konieczne skojarzone leczenie farmakologiczne/elektroterapia zgodnie z rekomendacjami PTK (www.ptkardio.pl)
< 30% z objawami klinicznymi HF III–IV klasy NYHA jako reakcja na ponowne włączenie chemioterapii/radioterapii po czasowym wstrzymaniu z powodu narastania objawów HF towarzyszących obniżeniu LVEF < 30%	<ol style="list-style-type: none"> Niezalecana chemioterapia/radioterapia Konieczne skojarzone leczenie farmakologiczne/elektroterapia zgodnie z rekomendacjami PTK (www.ptkardio.pl)

*Badanie podmiotowe i przedmiotowe, ocena strukturalna i czynnościowa serca (echokardiografia lub CT, lub NMR, lub badanie radioizotopowe), lipidogram, glikemia (względnie BNP), troponiny i inne wg oceny klinicznej (np. EKG, próba wysiłkowa); **zaprzestanie palenia tytoniu, wdrożenie zasad zdrowego żywienia, regularny wysiłek fizyczny itd.; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; HF — niewydolność serca; CT — tomografia komputerowa, NMR — rezonans magnetyczny; PTK — Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; NT-proBNP — N-końcowa część mózgowego peptydu natriuretycznego

patii mogą być tachykardia i objawy retencji płynów w postaci obrzęków i przyrostu masy ciała (> 2 kg na tydzień). W badaniu EKG nie obserwuje się charakterystycznych zmian, jednak w zapisie EKG mogą wystąpić różne niespecyficzne zmiany: tachykardia zatokowa, pojedyncze pobudzenia przedwczesne (nadkomorowe i komorowe), migotanie przedsionków, zmiany woltażu QRS, obniżenie odcinka ST, ujemne załamki T, wysokie symetryczne załamki T. Ocena powinna być dokonywana w porównaniu z zapisem EKG wykonanym przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego.

ROLA ECHOKARDIOGRAFII W MONITOROWANIU POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH W RAKU PIERSI

W monitorowaniu kardi toksyczności obowiązują standardy wykonywania badań echokardiograficznych opracowane przez Sekcję Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SEPTK) [27]. Badanie echokardiograficzne powinno zostać wykonane:

- Przed leczeniem onkologicznym, w ramach kwalifikacji do podania leków potencjalnie uszkadzających serce.

2. Następnie, w przypadku leczenia schematami zawierającymi antracykliny lub taksany, po podaniu doksorubicyny 200 mg/m².
3. Optymalnie po każdych dalszych 100 mg/m² doksorubicyny.
4. Po zakończeniu leczenia chemicznego.
5. W pierwszym roku od ukończenia terapii optymalnym rozwiązaniem byłoby wykonywanie badania kontrolnego co 3–6 miesięcy, a następnie co rok oraz w każdym terminie, gdy obraz kliniczny budzi podejrzenie kardiotoxyczności.

W klasycznej echokardiografii najwcześniejszym objawem kardiotoxycznego leczenia onkologicznego jest dysynergia skurczu LV. Rzadziej występuje hipokineza odcinkowa, która poprzedza upośledzenie relaksacji LV. Dopiero później występuje istotny spadek LVEF ($\geq 15\%$), związany już z utratą czynnych kardiomiocytów [28]. Parametry doplera tkankowego, znajdujące zastosowanie w ocenie funkcji rozkurczowej, są mniej zależne od warunków obciążenia LV i także mogą wyprzedzać spadek LVEF.

W przypadku wyraźnej lub podejrzonej dysfunkcji LV w określeniu stopnia tej dysfunkcji bywają stosowane liczne wskaźniki: amplituda ruchu pierścienia mitralnego w prezentacji M, parametry napływu żylnego do lewego przedsionka, odróżnienie prawidłowego napływu mitralnego od jego „pseudonormalizacji” (E'/A') i oszacowanie ciśnienia późnorozkurczowego w LV w tkankowym badaniu doplerowskim.

Konieczne jest obliczenie LVEF zmodyfikowaną dwupłaszczyznową metodą Simpsona (projekcja koniuszkowa 4- i 2-jamowa), którą należy zalecić w seryjnych ocenach. W interpretacji EF należy uwzględnić wpływ gorączki, niedokrwistości i odstęp od ostatniego podania antracyklin, które mogą powodować „fałszywie” zwiększoną kurczliwość (hiperkinezykę skurczu związaną z uwalnianiem katecholamin) albo przemijający depresyjny wpływ na mięsień sercowy.

Pożądane jest więc dokonywanie oznaczeń LVEF i jej porównań u chorych z prawidłową ciepłotą ciała i stężeniem hemoglobiny nie niższym od 9 g/dl, najlepiej w odstępie 3 tygodni od ostatniego podania antracyklin [29].

Obrazowanie u chorych na raka piersi nastręcza trudności interpretacyjnych nie tylko u osób otyłych, lecz także po mastektomii lewostronnej, zwłaszcza we wczesnym okresie, oraz po przebytej radioterapii obejmującej lewą połowę klatki piersiowej ze względu na obrzęk i włóknienie tkanek jej ściany, a także po wszczepieniu implantu do lewej piersi lub w przypadku nacieku nowotworowego ściany klatki piersiowej. Dlatego w opisie badania należy odnotować powyższe utrudnienia, co może stanowić podstawę do zastosowania innych technik obrazowych (wielorządowa tomografia komputerowa, sercowy rezonans magnetyczny, scyntygrafia perfuzyjna serca).

ZALECENIA DOTYCZĄCE OZNACZANIA BIOCHEMICZNYCH MARKERÓW KARDIOTOXYSZCZNOŚCI LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO

Przed zastosowaniem leczenia przeciwnowotworowego o potencjalnej lub udowodnionej kardiotoxyczności zaleca się oznaczenie wyjściowego stężenia peptydu natriuretycznego (NT-proBNP lub BNP) oraz troponin sercowych (TnI lub TnT). Podwyższone wartości powyższych parametrów wymagają pogłębienia diagnostyki kardiologicznej w celu ustalenia przyczyny nieprawidłowości, a tym samym wyodrębnienia grupy pacjentów wyjściowo obciążonych schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak choroba niedokrwienności serca czy przewlekła HF.

Po rozpoczęciu chemioterapii z zastosowaniem schematów kardiotoxycznych zaleca się sekwencyjne oznaczanie troponin sercowych. Ze względu na nie do końca jasny mechanizm uwalniania troponin w przebiegu reakcji kardiotoxycznej i związaną z tym zmienną osobniczo dynamikę uwalniania markera proponowany algorytm oznaczania stężenia troponin obejmuje oznaczenie wkrótce po zakończeniu wlewu, po 24 i po 72 godzinach od zakończenia cyklu. Ze względu na opisywany związek między podwyższonym stężeniem troponin w późniejszym okresie po chemioterapii a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych zaleca się także oznaczenie markera miesiąc po zakończeniu potencjalnie kardiotoxycznego leczenia.

U pacjentek z dodatnimi wynikami troponin w którymkolwiek oznaczeniu zaleca się przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej wraz z badaniem echokardiograficznym. Dalsze postępowanie w tej grupie chorych przy stałej współpracy onkologa i kardiologa powinno zależeć od oceny klinicznej i echokardiograficznej i może obejmować włączenie leczenia kardiologicznego, zalecenie modyfikacji terapii onkologicznej bądź wyłącznie dalszą obserwację. Obserwacja kardiologiczna obejmująca wizyty kontrolne w warunkach ambulatoryjnych powinna być prowadzona co najmniej przez rok u wszystkich chorych z podwyższonym stężeniem troponin w którymkolwiek oznaczeniu.

Pacjentki z ujemnymi wynikami troponin we wszystkich oznaczeniach powinny być poddawane rutynowej ocenie echokardiograficznej. Aktualnie nie zaleca się rutynowego stosowania oznaczeń peptydów natriuretycznych we wczesnej diagnostyce i monitorowaniu kardiotoxycznych powikłań leczenia onkologicznego.

POWIKŁANIA ZAKRZEPOWO-ZATOROWE W RAKU PIERSI — DIAGNOSTYKA, ZAPOBIEGANIE I LECZENIE

Zgodnie z zaleceniami *American Society of Clinical Oncology* [30] i z wytycznymi profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej opracowanymi przez *American College of Chest Physicians* [31, 32] rutynowe stosowanie profi-

Tabela 4. Dawki leków przeciwkrzepliwych stosowanych w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory złośliwe

Rodzaj leku	Dawka profilaktyczna stosowana podskórnie
Dalteparyna	5000 jm. co 24 h
Enoksaparyna	40 mg co 24 h
Nadroparyna	3800 jm. co 24 h
Heparyna niefrakcjonowana	5000 jm. co 8 h
Fondaparynuks	2,5 mg co 24 h

laktyki przeciwzakrzepowej u chorych poddawanych ambulatoryjnie chemioterapii lub hormonoterapii nie jest wskazane. Profilaktykę tę należy natomiast okresowo włączać, jeśli wystąpi dodatkowy czynnik zagrożenia zakrzepowego, np. unieruchomienie lub ostra choroba internistyczna. Wykazano też, że stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej s.c. w dawce profilaktycznej (tab. 4) poprawia jakość życia u wybranych chorych na nowotwory leczonych paliatywnie [33].

U chorych leczonych zachowawczo w warunkach szpitalnych należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową metodami farmakologicznymi i/lub mechanicznymi, tak jak u chorych internistycznych o dużym ryzyku zakrzepowym [32–34]. U chorych wymagających profilaktyki przeciwzakrzepowej, a obciążonych dużym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie pneumatycznego ucisku kończyn dolnych i/lub prawidłowo dobranych pończoch elastycznych o stopniowanym ucisku, przynajmniej początkowo, dopóki ryzyko krwawienia się nie zmniejszy.

Chorzy na nowotwory złośliwe leczeni operacyjnie wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej. Nieliczne badania dotyczą operowanych chorych na raka piersi [34]. Przy dużym zagrożeniu zakrzepowym (np. przy operacjach w obrębie jamy brzusznej u chorych nowotworowych) należy stosować większe dawki heparyn drobnocząsteczkowych (tab. 4), przy czym pierwszą dawkę podaje się 12 h przed operacją albo 6 h po operacji, heparynę niefrakcjonowaną w dawce 5000 jm. co 8 h lub fondaparynuks 2,5 mg s.c., pierwsza dawka 6 h po operacji.

Profilaktykę farmakologiczną należy stosować przez 7–14 dni, a u chorych z utrzymującymi się czynnikami ryzyka powinno się ją przedłużyć, a także zalecić noszenie prawidłowo dobranych pończoch o stopniowanym ucisku. Przedłużenie profilaktyki do 30 dni zmniejsza ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zakrzepowej (ŻChZZ) o 60% (95% CI 10–82%) — z 12% do 4,8%, bez wzrostu częstości powikłań krwotocznych (enoksaparyna w dawce 40 mg s.c. co 24 h) [35].

Diagnostyka

Badanie stężenia D-dimeru w osoczu u chorych na nowotwory ma stosunkowo mniejsze znaczenie diagnostyczne ze

względu na bardzo małą swoistość i niewystarczającą czułość w tej grupie chorych. Ostateczne rozpoznanie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) można ustalić tylko na podstawie badań obrazowych, którymi są: ultrasonografia w prezentacji B z próbą uciskową, ultrasonografia dopplerowska z kolorowym obrazowaniem przepływu, flebografia kontrastowa. Prawdopodobieństwo rozpoznania zatorowości płucnej (ZP) można oceniać na podstawie skali Wellsa [36] albo zmodyfikowanej skali genewskiej [37]. U osoby z silnym podejrzeniem ZP w pierwszej kolejności należy ocenić stan hemodynamiczny. Algorytm postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu ZP u pacjenta wysokiego ryzyka jest zawarty w wytycznych ESC [38].

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych na raka piersi

Metody początkowego leczenia farmakologicznego ZŻG kończyn dolnych i górnych, a także większości przypadków ZP niewysokiego ryzyka są podobne, zarówno u pacjentów z chorobą nowotworową, jak i w pozostałej części populacji. U chorych z przypadkowo wykrytą bezobjawową ZŻG kończyn dolnych lub bezobjawową ZP zaleca się takie samo leczenie jak u podobnych chorych z objawami ŻChZZ [39]. Heparynę niefrakcjonowaną w dawce dostosowanej do masy ciała stosuje się u chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); jest też preferowana w niektórych sytuacjach klinicznych (np. zagrożenie powikłaniami krwotocznymi, rozważanie leczenia trombolitycznego) ze względu na jej krótki czas działania i możliwość łatwego zniwelowania działania przeciwzakrzepowego. W nowych wytycznych preferuje się heparyny drobnocząsteczkowe stosowane podskórnie. Jest to szczególnie istotne u pacjentów z chorobą nowotworową, gdyż umożliwia uniknięcie albo skrócenie hospitalizacji i poprawia jakość życia [40].

Profilaktyka wtórna żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory

U chorych na nowotwór złośliwy leczenie antagonistami witaminy K (AVK) jest mało skuteczne i stwarza dodatkowe trudności. Stosowanie AVK jest trudne u chorych na nowotwory, ze względu na konieczność wykonywania inwazyjnych zabiegów lub małopłytkowość po chemioterapii, które wymagają modyfikacji leczenia. Zaburzenia w zakresie przewodzenia pokarmowego i łaknienia oraz interakcje z innymi lekami powodują, że nie jest łatwo utrzymać INR w granicach terapeutycznych.

Chorzy na nowotwory odnoszą korzyść ze stosowania we wtórnej profilaktyce początkowo heparyny drobnocząsteczkowej s.c. przez 3–6 miesięcy (dalteparyna s.c. 200 jm./kg co 24 h przez miesiąc, następnie 150 jm./kg co 24 h; enoksaparyna s.c. 1,5 mg/kg co 24 h przez 3–6 miesięcy), a następnie antywitaminy K (INR 2,0–3,0) przewlekłe lub do wyleczenia nowotworu.

POSTĘPOWANIE Z CHORYM Z IMPLANTOWANYM STYMULATOREM /KARDIOWERTEREM-DEFIBRYLATOREM SERCA KIEROWANYM DO RADIOTERAPII

Ośrodek onkologii

Z ośrodka onkologicznego powinna być dostarczona informacja dla kardiologa o planowanym zabiegu, uwzględniająca następujące informacje:

- miejsce planowanej radioterapii z informacją, czy stymulator (PM) lub kardiowerter-defibrylator (ICD) może osłabić skuteczność leczenia przez zasłonięcie wiązki promieniowania;
- czy planowany zabieg radioterapii jest leczniczy, czy paliatywny i czy jest szansa na roczne przeżycie chorego po zabiegu (aktualne zalecenia ESC przy implantacji ICD wskazują, że aby zakwalifikować chorego do zabiegu, jego stan musi rokować roczne przeżycie);
- określenie planowanej dawki promieniowania w Gy oraz daty zabiegu.

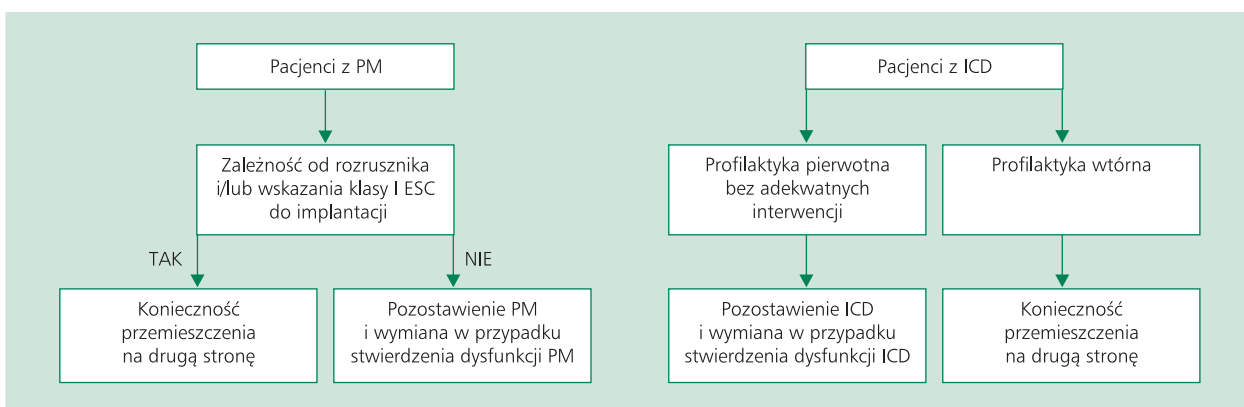
Ośrodek kardiologii

1. Każdy pacjent z PM/ICD przed planowanym zabiegiem radioterapii powinien się skonsultować w ośrodku implantującym/kontrolującym te urządzenia z wykwalifikowanym, doświadczonym lekarzem w zakresie elektroterapii serca.
2. Kontrola pacjenta i PM/ICD przez kardiologa powinna zawierać informacje:
 - o rodzaju założonego urządzenia oraz elektrod endokawitarnych;
 - o wskazaniach do zabiegu z uwzględnieniem, czy są to wskazania klasy I w przypadku PM lub czy jest to profilaktyka wtórna przy implantacji ICD;
 - określenie czasu planowej wymiany PM/ICD;
 - określenie, czy pacjent z PM jest zależny od rozrusznika i/lub czy miał groźną arytmieję komorową (VT/VF) zarejestrowaną w pamięci ICD;

- o wykonanym monitorowaniu 24-godzinnym EKG metodą Holtera ze stymulacją VVI 30 (minimalną dostępną w PM), w celu oceny aktualnych zaburzeń automatyzmu i/lub przewodzenia u badanego pacjenta oraz ustalenia, czy pacjent jest rzeczywiście zależny od rozrusznika lub czy nie występują złożone formy arytmii przy VT/VF w przypadku ICD (ryc. 1);
- ustalenie, czy chory wymaga implantacji nowego układu z podaniem daty zabiegu, a w przypadku, gdyby według kardiologa nie było takiej potrzeby, wyjaśnienie dlaczego oraz ustalenie daty kontroli PM/ICD po radioterapii.

W czasie zabiegu radioterapii

1. Jeżeli podjęto decyzję o pozostawieniu urządzenia PM/ICD w czasie radioterapii, podczas zabiegu obecny powinien być kardiolog z odpowiednim programatorem. Jeżeli chory ma implantowany nowy układ po stronie przeciwnej, należy pamiętać o odpowiednim zaprogramowaniu. W ICD powinno się wyłączyć detekcję VT/VF i/lub terapię wysokoenergetyczną.
2. W czasie radioterapii u chorego w sposób ciągły powinno się monitorować zapis EKG. Zaleca się, aby była możliwość wydrukowania zapisu EKG w przypadku wystąpienia nieprawidłowości i/lub zostały one zarchiwizowane w pamięci aparatu EKG.
3. W ośrodku wykonującym radioterapię powinien być dostępny zewnętrzny kardiowerter-defibrylator oraz sprzęt do prowadzenia akcji reanimacyjno-resuscytacyjnej.
4. U chorych z ICD wszczepionym w ramach profilaktyki wtórnej i/lub przy implantacji PM ze wskazaniami klasy I wg ESC konieczne jest sprawdzenie parametrów urządzenia przez kardiologa po zabiegu.
5. Należy poinformować kardiologa o dawce promieniowania w czasie zabiegu.



Rycina 1. Proponowany schemat postępowania z chorymi z implantowanym stymulatorem (PM) lub kardiowerterem-defibrylatorem (ICD), w zależności od wskazań klinicznych

Po zabiegu radioterapii

Należy sprawdzić PM/ICD w ośrodku kardiologicznym, a w przypadku jakichkolwiek nieprawidłowości trzeba w trybie pilnym wymienić urządzenie.

ZASADY KWALIFIKACJI DO INWAZYJNEJ DIAGNOSTYKI I LECZENIA CHOROBY WIEŃCOWEJ U CHORYCH Z RAKIEM PIERSI

Strategia diagnostyczno-terapeutyczna choroby wieńcowej nie powinna różnić się zasadniczo od zasad obowiązujących dla ogólnej populacji, mimo że oficjalne wytyczne postępowania w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego są tworzone na podstawie badań, w których często podstawowym czynnikiem wykluczającym jest obecność choroby nowotworowej.

Kliniczna manifestacja choroby wieńcowej u pacjentek z rakiem piersi jest zbliżona do tej, jaką obserwuje się w populacji ogólnej, zwraca jednak uwagę częstsze występowanie niemego niedokrwienia, co wynika prawdopodobnie z uszkodzenia włókien nerwowych docierających do serca (efekt radioterapii) [41].

Ocena rezerwy wieńcowej, szczególnie w kontekście ustalenia wskazań do wykonania koronarografii, powinna być w większym stopniu oparta na metodach wykazujących się większą czułością i swoistością niż klasyczny test wysiłkowy, takich jak scyntygrafia perfuzyjna czy echokardiograficzne próby obciążeniowe.

W przypadku kwalifikacji do koronarografii, również przy ocenie wskazań do rewaskularyzacji i decyzji o sposobie jej przeprowadzenia u chorych z rakiem piersi, należy kierować się ogólnie przyjętymi standardami leczenia choroby wieńcowej [42]. Czynnikiem decydującym o zakwalifikowaniu pacjenta do leczenia inwazyjnego jest duże prawdopodobieństwo powodzenia zabiegu przy akceptowalnym ryzyku groźnych powikłań.

Rewaskularyzacja wieńcowa, niezależnie od sposobu jej przeprowadzenia, powinna prowadzić do ustąpienia dolegliwości dławicowych, przywrócenia zdolności wykonywania wysiłku fizycznego, zmniejszenia częstości poważnych zdarzeń sercowych i, co najważniejsze, do wydłużenia życia chorych.

Istnieją rozbieżności dotyczące wyboru pomostu w przypadku kwalifikacji do pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) u chorych poddanych radioterapii, związane z obawami o niekorzystny wpływ energii jonizującej na prawidłowe funkcjonowanie pomostów tętniczych. Biorąc pod uwagę ostatnie doniesienia [43–45] oraz pamiętając o korzyściach z zastosowania pomostów tętniczych, należy stwierdzić, że powinny być one wykorzystywane u chorych z rakiem piersi poddanych radioterapii i kwalifikowanych do CABG, zwłaszcza w przypadkach, gdy zastosowana radioterapia odpowiadała współczesnym standardom prowadzenia takiego leczenia.

Wybór stentu

Najważniejsza z punktu widzenia dalszej opieki nad chorym z rakiem piersi, kwalifikowanym do przeszłornej angioplastyki wieńcowej jest decyzja o wyborze protezy wewnątrznaczyniowej: stent powlekany lekiem (DES, *drug eluting stent*) czy konwencjonalny stent metalowy (BMS, *bare metal stent*). Należy tu oczywiście uwzględnić korzyści z użycia stentu typu DES (zmniejszenie częstości restenozy i konieczności przeprowadzania kolejnych zabiegów rewaskularyzacyjnych) oraz ryzyko związane z koniecznością długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Ten ostatni element jest szczególnie istotny ze względu na występujące często w tej grupie chorych zjawisko trombotopenii. Sama obecność procesu nowotworowego nie powinna być przeciwwskazaniem do wszczęcia stentu uwalniającego substancję antyproliferacyjną, zwłaszcza jeśli zwróci się uwagę na fakt, że nawet w zaawansowanej postaci tego nowotworu duży odsetek kobiet ma szansę na co najmniej roczne przeżycie. Prawdopodobnie można przyjąć, że w przypadku prawidłowego lub nieznacznie obniżonego stężenia płytek krwi ($> 100\ 000/\text{mm}^3$) u chorych ze średnim i dobrym rokowaniem onkologicznym można zastosować DES w wybranych grupach pacjentów. Należy zaliczyć do nich osoby z dużym ryzykiem restenozy po BMS, a więc mogące odnieść największe korzyści z implantacji stentu typu DES. Dotyczy to pacjentów z długim zwężeniem w tętnicy wieńcowej, wąskimi naczyniami, współistniejącą cukrzycą, przewlekłą niedrożnością oraz w sytuacji, w której istnieje konieczność implantacji kilku stentów. U pacjentów źle rokujących w przypadku małego ryzyka restenozy oraz trombotopenii trzeba zastosować stent konwencjonalny, a przy szczególnie niskim stężeniu płytek ($< 10\ 000/\text{mm}^3$), rozważyć wykonanie angioplastyki balonowej. Jeśli zatem podjęto decyzję o implantacji DES, to należy dołożyć wszelkich starań, aby utrzymać leczenie kwasem acetylosalicylowym i pochodną tienopirydyny przez rok. W przypadku wszczęcia klasycznego stentu niepokrywanego obowiązujące obecnie standardy ESC zalecają 4-tygodniowy okres podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Zasady postępowania w poszczególnych typach ostrych zespołów wieńcowych powinny być zgodne ze stanowiskiem ESC [46, 47] i należy przyjąć, że powinny one również obowiązywać przy współistnieniu raka piersi.

W przypadku ostrego zespołu wieńcowego z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) leczeniem z wyboru jest przeszłorna angioplastyka wieńcowa pod warunkiem, że możliwe jest jej wykonanie w odpowiednio krótkim czasie od pierwszego kontaktu chorego z personelem medycznym ($< 2\ \text{h}$) i zespół wykonujący tego typu zabiegi ma odpowiednie doświadczenie. W przypadku ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) kluczową rolę w wyborze terapii odgrywa stratyfikacja ryzyka.

Preferowanym lekiem przeciwzakrzepowym w terapii okołozabiegowej w przypadku wyboru strategii inwazyjnej powinna być bivalirudyna, ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, przy zachowanej skuteczności klinicznej. W przypadku odroczonej interwencji wieńcowej należy zastosować fondaparynuks. Oba rodzaje ostrych zespołów wieńcowych wymagają utrzymania przez 12 miesięcy podwójnej terapii przeciwplatekowej, niezależnie od zastosowanej wyjściowo strategii leczenia. Należy oczywiście pamiętać o profilaktyce powikłań krwotocznych ze strony przewodu pokarmowego i stosować odpowiednie inhibitory pompy protonowej.

U chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, a za takich uważa się pacjentów z rakiem piersi, zaleca się wykonywanie badań koronarograficznych i zabiegów angioplastyki wieńcowej z dostępu przez tętnicę promieniową. Wydaje się jednak, że u chorych z rakiem piersi, leczonych napromienianiem w okolicy lewej pachy należy wybierać prawą tętnicę promieniową.

DEKALOG ZALECEŃ INTERNISTYCZNEJ OPIEKI KARDIOLOGICZNEJ NAD PACJENTKĄ Z RAKIEM PIERSI

1. Nadciśnienie tętnicze sprzyja rozwojowi kardiomiopatii zarówno po chemioterapii, jak i po radioterapii. **Dąż do optymalnego ciśnienia tętniczego (< 130/80 mm Hg).**
2. Uświadom pacjentce zalety i korzyści ze stosowania diety niskocholesterolowej, jeżeli jest to potrzebne, stosuj leki hipolipemizujące.
3. Uświadom pacjentce, że powinna zwalczać palenie papierosów i dym tytoniowy w swoim otoczeniu.
4. Uświadom pacjentce znaczenie utrzymywania prawidłowej masy ciała.
5. Dbaj o prawidłowe stężenia glukozy. W przypadku obecnej już cukrzycy lecz „do celu” (hemoglobina glikowana < 6,5–7,0%). Pamiętaj, że niektóre leki przeciw cukrzycowe wydają się zmniejszać ryzyko nowotworu w przyszłości (metformina).
6. W momencie rozpoczęcia chemioterapii i/lub radioterapii **rozważ u każdej chorej, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego, włączenie terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE).** Terapia taka zmniejsza ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego, kardiomiopatii poantracyklinowej [48]. Wydaje się, że powinna być prowadzona długotrwale, a dawki stosowanego inhibitora ACE powinny być maksymalne, ale dobrze tolerowane przez chorą. Uświadom pacjentce, że stosowanie inhibitora ACE to jedyna, dobrze udokumentowana prewencja uszkodzenia mięśnia sercowego w trakcie i po terapii onkologicznej pacjentek z rakiem piersi. W razie nietolerancji inhibitora ACE włącz sartan.
7. **W przypadku osób z już uszkodzoną LV** (obniżona LVEF, zaburzenia relaksacji LV, stan po przebytym epi-

zodzie wieńcowym, zdiagnozowana choroba układu sercowo-naczyniowego) **rozważ podwójne leczenie (inhibitor ACE i beta-adrenolityk) u wszystkich takich chorych, zarówno w trakcie terapii onkologicznej, jak i dożywotnio po jej zakończeniu** [49].

8. Uświadom chorej, że poza wspomnianymi powyżej metodami profilaktyki i leczenia nie ma obecnie dowodów na prewencyjne działanie innych substancji w jałtrogenym uszkodzeniu mięśnia sercowego po chemioterapii i/lub radioterapii.
9. Stosuj heparyny drobnocząsteczkowe w przeciwzakrzepowej okołozabiegowej profilaktyce pierwotnej (nawet do 30 dni) i profilaktyce wtórnej (6 miesięcy).
10. Stosuj małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75 mg /24 h) u chorych z ryzykiem zgonu z powodu miażdżycy $\geq 5\%$ wg EUROSCORE.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Pełna wersja niniejszych rekomendacji ukazała się w formie monografii książkowej: „Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Rekomendacje Krajowego Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi” pod redakcją Grzegorza Opolskiego i Macieja Krzakowskiego. Wyd. Mededu, Warszawa 2010: 1–232.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010.
2. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer V2. 2010 (online: www.nccn.org).
3. Jassem J. Rak piersi. In: Krzakowski M et al. eds. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009. Via Medica, Gdańsk 2009.
4. Bartsch R, Wenzel C, Hussian D et al. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study. BMC Cancer, 2006; 6: 63.
5. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation, 2004; 109: 3122–3131.
6. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer, 1973; 32: 302–314.
7. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol, 2005; 23: 2900–2902.
8. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity Expert Opin. Drug Saf, 2006; 5: 791–809.
9. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. Cancer Treat Rep, 1978; 62: 873–879.
10. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med, 1991; 324: 808–815.
11. Cortes EP, Gupta M, Chou C, Amin VC, Folkers K. Adriamycin cardiotoxicity: early detection by systolic time interval and pos-

- sible prevention by coenzyme Q10. *Cancer Treat Rep*, 1978; 62: 887–891
12. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1738–1743.
 13. Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol*, 1993; 21: 477–479.
 14. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 8597–8605.
 15. Minow RA, Gottlieb JA. Adriamycin cardiotoxicity. *Ann Intern Med*, 1975; 82: 855–856.
 16. Rinehart JJ, Lewis RP, Balcerzak SP. Adriamycin cardiotoxicity in man. *Ann Intern Med*, 1974; 81: 475–478.
 17. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 1544–1552.
 18. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol*, 1975; 1: 63–76.
 19. Kim YD, Lees DE, Lake CR et al. Hyperthermia potentiates doxorubicin-related cardiotoxic effects. *JAMA*, 1979; 241: 1816–1817.
 20. Gianni L, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: synergism with trastuzumab and taxanes. *Cardiovasc Toxicol*, 2007; 7: 67–71.
 21. Steinerz LJ, Steinerz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991; 266: 1672–1677.
 22. Steinerz LJ, Steinerz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6–19 years after anthracycline therapy: a series of patients. *Med Pediatr Oncol*, 1995; 24: 352–361.
 23. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1738–1743.
 24. Brouwer CA, Gietema JA, van den Berg MP et al. Long-term cardiac follow-up in survivors of a malignant bone tumour. *Ann Oncol*, 2006; 17: 1586–1591.
 25. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 191–196.
 26. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1343–1382.
 27. Kasprzak JD, Hoffman P, Płońska E et al. Echokardiografia w praktyce klinicznej — Standardy Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2007. *Kardiologia Pol*, 2007; 65: 1142–1162.
 28. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol*, 2009; 20: 816–827.
 29. van Dalen EC, van den Brug M, Caron HN, Kremer LCM. Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *Eur J Cancer*, 2006; 42: 3199–3205.
 30. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 5490–5505.
 31. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Ed. *Chest*, 2008; 133: 381S–453S.
 32. Zawilska K, Brożek J, Jaeschke R et al. Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: aktualizacja 2009. *Med Prakt*, 2009; suppl.
 33. Noble SI, Nelson A, Turner C et al. Acceptability of low molecular weight heparin prophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *BMJ*, 2006; 332: 577–580.
 34. Patiar S. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients with breast cancer. *Br J Surg*, 2007; 94: 412–420.
 35. Bergqvist D, Agnelli D, Cohen AT. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*, 2002; 346: 975–980.
 36. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*, 2000; 83: 416–420.
 37. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 165–171.
 38. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2276–2315.
 39. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Ed. *Chest*, 2008; 133: 454S–545S.
 40. Ageno W, Manfredi E, Dentali F et al. Selecting patients for home treatment of deep vein thrombosis: the problem of cancer. *Haematologica*, 2002; 87: 286–291.
 41. Orzan F, Brusca A, Conte MR et al. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J*, 1993; 69: 496–500.
 42. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Recommendations of The Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1341–1381.
 43. Brown ML, Schaff HV, Sundt TM. Conduit choice for coronary artery bypass grafting after mediastinal radiation. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 2007; 136: 1167–1171.
 44. Nasso G, Canosa C, De Filippo CM et al. Thoracic radiation therapy and suitability of internal thoracic arteries for myocardial revascularization. *Chest*, 2005; 128: 1587–1592.
 45. Gansera B, Schmidler F, Angelis I et al. Quality of internal thoracic artery grafts after mediastinal irradiation. *Ann Thorac Surg*, 2007; 84: 1479–1484.
 46. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1598–1660.
 47. van der Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2909–2945.
 48. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006; 114: 2474–2478.
 49. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline induced cardiomyopathy — clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 213–220.