

Kardiotoksyczność antracyklin — nie tylko dysfunkcja skurczowa lewej komory

Anthracycline cardiotoxicity is not only left ventricular systolic dysfunction

dr n. med. Sebastian Szmit^{1,2}

¹Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

²Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock



WSTĘP

European Society of Medical Oncology (ESMO Guidelines Working Group) [1] zaleca ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) jako metodę podstawową i obowiązkową w diagnostyce kardiotoksyczności leczenia przeciwnowotworowego [klasa zaleceń I; poziom wiarygodności A].

Powinno się oceniać obrazy w 2D lub 3D w projekcji przymostkowej długiej i krótkiej oraz koniuszkowej 4- i 2-jamowej. W ocenie funkcji rozkurczowej powinny się znaleźć: fala E/A, czas deceleracji i czas rozkurczu izowolumetrycznego. Zalecane jest określenie wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory w celu oceny późniejszej jatrogennej rozstrzeni [klasa zaleceń I; poziom wiarygodności A].

Ocenę LVEF należy przeprowadzić przed, po 3, po 6 oraz po 9 miesiącach leczenia uzupełniającego antracyklinami lub trastuzumabem oraz później, 12 i 18 miesięcy od momentu rozpoczęcia terapii [klasa zaleceń I; poziom wiarygodności A], natomiast w przerzutowym stadium choroby nowotworowej ocena LVEF jest wskazana przed leczeniem, a potem tylko w przypadku wystąpienia objawów sugerujących kardiotoksyczność [klasa zaleceń II; poziom wiarygodności A].

DOTYCHCZASOWE DEFINICJE KARDIOTOKSYCZNOŚCI

Leczenie antracyklinami jest powikłane kardiotoksycznością, która może w niektórych przypadkach prowadzić do objawowej niewydolności serca (HF), a nawet zgonów sercowych [2, 3]. Powikłania te mogą wystąpić zarówno w obserwacji krótkoterminowej (wczesna kardiotoksyczność występująca podczas aktywnej terapii przeciwnowotworowej lub do 12 miesięcy od zakończenia leczenia), jak i po wielu latach od zakończenia terapii antracyklinami [4].

Zdefiniowano wiele czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia antracyklinami, takich jak: łączna kumulacyjna dawka, radioterapia obejmująca obszar serca, stosowanie innych leków przeciwnowotworowych

potencjalnie kardiotoksycznych (np. taksoidy, trastuzumab), organiczne choroby serca, choroba wieńcowa [5–7]. Dyskutuje się nad znaczeniem predyspozycji genetycznych.

Swain i wsp. [8] w słynnej retrospektywnej analizie dokonali oceny ryzyka HF w zależności od wykorzystanej dawki dokсорubicyny: odnotowano 32 przypadki — 13 wystąpiło przy dawce ≤ 150 mg/m², 21 przy dawce ≤ 300 mg/m², 27 przy dawce ≤ 450 mg/m², 30 przy dawce ≤ 500 mg/m². Funkcję skurczową serca oceniano metodą radioizotopową (MUGA). Przyjęta definicja pozwalała rozpoznać HF, jeśli wystąpiło jedno z poniższych:

- spadek LVEF o ≥ 20 punktów procentowych od wartości wyjściowej;
- spadek LVEF o ≥ 10 punktów procentowych od wartości wyjściowej do wartości bezwzględnej LVEF niższej niż wartość przyjęta za prawidłową w danej pracowni (najczęściej jako prawidłową definiowano LVEF $\geq 50\%$);
- spadek LVEF o ≥ 5 punktów procentowych poniżej wartości przyjętej za prawidłową w danej pracowni;
- wystąpienie typowych objawów HF.

Harris i wsp. [9] w badaniu z randomizacją porównującym dokсорubicynę konwencjonalną z liposomalną kardiotoksyczność odnotowali odpowiednio u 29% i 13% chorych. Funkcję serca oceniano metodą radioizotopową (MUGA) w centralnym niezależnym laboratorium, a kardiotoksyczność rozpoznawano, gdy stwierdzono jedno z poniższych:

- spadek LVEF o co najmniej 20 punktów procentowych od wartości wyjściowej, ale nadal LVEF $\geq 50\%$;
- spadek LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych, ale do wartości $< 50\%$;
- wystąpienie typowych objawów zastoinowej HF.

Slamon i wsp. [10] w słynnym badaniu chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją receptora HER2, wykazali, że dokсорubicyna podawana jednocześnie z trastuzumabem (przeciwciało monoklonalne anti-HER2) skutkowało istotnie wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi oraz istotnie dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji, ale również wysokim odsetkiem kardiotoksyczności. Odnotowano 27% przypadków dysfunkcji skurczowej serca.

Seidman i wsp. [11] w swojej późniejszej analizie podkreślali, że wówczas kardiotoxyczność definiowano jako:

- spadek LVEF o co najmniej 5 punktów procentowych i poniżej wartości bezwzględnej 55% z towarzyszącymi typowymi objawami HF;
- bezobjawowy spadek LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych i do wartości bezwzględnej poniżej 55%.

W jednym z najważniejszych badań oceniających bezpieczeństwo kardiologiczne terapii uzupełniającej raka piersi *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-31)* [12], w którym stosowano już sekwencyjnie antracykliny z trastuzumabem, okazało się, że u 14% kobiet przerwano terapię z powodu bezobjawowej dysfunkcji skurczowej serca, natomiast dane z 5-letniej obserwacji ujawniły kardiotoxyczność u 17% kobiet leczonych tylko chemioterapią z antracyklinami oraz aż u 34%, jeśli był dodany trastuzumab. W badaniu tym antracykliny stosowano w tzw. bezpiecznych dawkach, a kardiotoxyczność definiowano jako jedno z poniższych:

- spadek LVEF ≥ 15 punktów procentowych;
- spadek LVEF o 10–15 punktów procentowych od wartości wyjściowej i jednocześnie poniżej wartości bezwzględnej uznawanej za prawidłową.

Limat i wsp. [13] wykazali, że podczas leczenia chłoniaków, przy stosunkowo niskich dawkach kumulacyjnych doksorubicyny, odnotowuje się wysoką częstość powikłań kardiologicznych: w całej badanej grupie 20% doświadczyło kardiotoxyczności oraz aż 27% spośród tych, którzy otrzymali dawkę doksorubicyny > 200 mg/m². Kardiotoxyczność definiowano jako:

- spadek LVEF o ≥ 15 punktów procentowych od wartości wyjściowej;
- spadek LVEF do wartości bezwzględnej $< 50\%$;
- obecność objawów klinicznych HF.

Mimo że w tych historycznych badaniach klinicznych kardiotoxyczność definiowano głównie poprzez zmiany LVEF, można przyznać, że odsetek kardiotoxyczności był znamieny klinicznie nawet przy niskich dawkach antracyklin i to w obserwacji krótkoterminowej.

POSZUKIWANIE NOWYCH DEFINICJI KARDIOTOKSYCZNOŚCI

Wiadomo, że po podaniu pierwszych dawek antracyklin następują istotne zmiany w kardiomiocytach, które obserwowano w materiale tkankowym mięśnia sercowego pobranym metodą biopsji [14, 15]. Antracykliny uszkadzają nieodwracalnie kardiomiocyty, komórki śródbłonna i komórki mięśniówki naczyń [16]. Kluczowe zatem w kardiologii jest poszukiwanie nowych metod diagnostycznych, które możliwie jak najwcześniej pokażą efekt jatrogennego uszkodzenia mięśnia sercowego i naczyń.

Watts i wsp. [17] udowodnili, że echokardiografia rzadko identyfikuje chorych z uszkodzeniem miokardium powodowanym przez antracykliny i rzadko jej wynik stanowi pod-

stawę do zmian decyzji terapeutycznych. Dane pochodzące z polskiego wieloośrodkowego rejestru *Polish Lymphoma Research Group (PLRG)* pokazują, że aż 5% chorych leczonych antracyklinami doświadcza zgonów sercowo-naczyniowych w obserwacji krótkoterminowej i pacjentów tych nie udaje się zidentyfikować w badaniu echokardiograficznym poprzez ocenę spadku LVEF.

Ocena LVEF w echokardiografii wiąże się z istotnym ryzykiem błędu, zależy ona od wielu parametrów klinicznych, takich jak: obciążenie wstępne i następcze oraz częstość rytmu serca. Wzrost LVEF obserwuje się zazwyczaj w sytuacjach stresowych, w gorączce, posocznicy, niedokrwistości. Na precyzję pomiaru LVEF wpływa jakość obrazowania wsierdza lewej komory, która jest w dużej mierze pochodną jakości aparatu echokardiograficznego [18]. Nie bez znaczenia są doświadczenie osoby wykonującej badanie i różnice pomiaru między badaczami sięgające w standardowych warunkach 5–15%. Pomiar LVEF nie może zatem sprostać zadaniu wczesnego rozpoznania jatrogennego uszkodzenia mięśnia lewej komory.

Obiecującą metodą jest rezonans magnetyczny serca i obserwowany efekt późnego wzmocnienia identyfikujący chorych z bardzo wczesnym jatrogenym uszkodzeniem miokardium [19, 20]. Bardziej czułe w wykrywaniu kardiotoxyczności niż ocena LVEF wydają się nowe techniki echokardiograficzne, takie jak tkankowa echokardiografia dopplerowska (*tissue doppler imaging*), identyfikująca pacjentów z dysfunkcją rozkurczową lewej komory, czy analiza odkształcenia miokardium (*myocardial strain imaging*) [21], pozwalająca na wykrycie upośledzonej funkcji skurczowej mięśnia sercowego w okresie zachowanej prawidłowej frakcji wyrzutowej [22].

Mizia-Stec i wsp. [23] zaprezentowali nowe spojrzenie na problem kardiotoxyczności antracyklin. Proponują echokardiograficzną ocenę funkcji rozkurczowej serca oraz ultrasonograficzną ocenę funkcji i budowy naczyń jako wczesną identyfikację niekorzystnych zmian leczenia przeciwnowotworowego. Autorzy, wykonując wspomniane badania przed chemioterapią i 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii z antracyklinami, uzyskali znamienne statystycznie różnice wskazujące na pogorszenie funkcji rozkurczowej serca i niekorzystny remodeling naczyń. Niemniej jednak pod względem klinicznym uzyskane przez Autorów wyniki należy analizować bardzo krytycznie.

Autorzy nie wykazali, czy odnotowywane zmiany funkcji rozkurczowej serca i niekorzystny remodeling naczyń mają **znaczenie predykcyjne** dla ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zgon sercowy, zawały serca, HF, udary mózgu. Aby przeprowadzić taką analizę, niezbędna jest oczywiście dłuższa obserwacja kliniczna. W badaniu trwała ona zaledwie 9–12 miesięcy. Nie mamy jednak pewności, czy obserwowane zmiany funkcji rozkurczowej serca i remodeling naczyń wiążą się z efektem tzw. późnej przewlekłej kardiotoxyczności antracyklin. Uzyskanych wyników

obecnie nie można uznać za wskazanie do kardioprotekcji wtórnej, jak to miało miejsce w przypadku wzrostu troponin podczas chemioterapii z antracyklinami, kiedy wykazano, że stosowanie enalaprilu zapobiega późniejszym powikłaniom sercowo-naczyniowym.

Autorzy przyjęli jako kryterium wykluczające z badania wystąpienie objawów ostrej kardiotoksyczności, co jest dość zdumiewające. Z punktu widzenia praktyki klinicznej chorzy ci obarczeni są wysokim ryzykiem zgonów sercowych, co potwierdzają polskie obserwacje. Zastanawiające jest również, że Autorzy praktycznie nie stwierdzili **wczesnej kardiotoksyczności** antracyklin obserwowanej jako spadek LVEF. Takie zdarzenia dokumentowano już w wielu badaniach klinicznych z podobnym okresem obserwacji. Badania te stały się podstawą do poszukiwania efektywnej kardioprotekcji pierwotnej.

Dawka kumulacyjna w przypadku epirubicyny wynosiła 150–630 mg/m², natomiast doksorubicyny 100–300 mg/m². Zakres stosowanych dawek był zatem bardzo szeroki. Niestety Autorzy nie dokonali możliwie wczesnej oceny parametrów funkcji rozkurczowej serca i parametrów ultrasonograficznych naczyń, np. już po pierwszym czy drugim cyklu chemioterapii. Z klinicznego punktu widzenia mogłoby być to bardzo interesujące, bowiem identyfikowałoby pacjentów z **predyspozycją genetyczną kardiotoksyczności**. Nie wiadomo też, jakie jest przełożenie niskich dawek antracyklin na dysfunkcję rozkurczową lewej komory, która wg niektórych ekspertów powinna być predykcyjna dla dysfunkcji skurczowej.

Bardzo istotnym ograniczeniem pracy jest nie tylko mała liczebność badanej grupy chorych, ale przede wszystkim jej **ogromna różnorodność**! Część kobiet (11+13=24) otrzymała fluorouracyl, który charakteryzuje się dobrze udokumentowaną toksycznością naczyniową. Część pacjentów stosowało trastuzumab (6 kobiet), który już w trakcie pierwszych 3–6 miesięcy leczenia powoduje niekorzystny remodeling mięśnia lewej komory. Część chorych (18 kobiet) przyjmowało tamoksyfen, który również charakteryzuje się udowodnioną toksycznością naczyniową i powoduje niekorzystne zmiany w lipidogramie. Wreszcie, część osób (10 kobiet) była poddana radioterapii, która nie jest obojętna dla naczyń, a w obserwacji długoterminowej wykazano jej związek z poważnymi zdarzeniami wieńcowymi. Ponadto część chorych (16 kobiet) przyjmowało leki kardiologiczne z powodu nadciśnienia tętniczego, które stanowi istotny czynnik ryzyka dla kardiotoksyczności antracyklin, a jego leczenie mogło wpływać chociażby na remodeling naczyń. Nie wiadomo również, czy mamy do czynienia z leczeniem adiuwantowym czy może neoadiuwantowym?

Wszystkie powyższe zastrzeżenia powodują, że praca może być traktowana tylko jako raport wstępny, podstawę do konstruowania dalszych wielośrodkowych badań z randomizacją, których celem będzie ocena roli predykcyjnej uzyskanych wyników. Należy zgodzić się jednak z Autorami pracy, że **nie ma tzw. bezpiecznych dawek antracyklin!**

WCZESNE WYKŁADNIKI KARDIOTOKSYCZNOŚCI JAKO WSKAZANIE DO KARDIOPROTEKCJI

ESMO zaleca, aby w przypadku spadku LVEF do < 40% wstrzymać chemioterapię i rozważyć alternatywny schemat leczenia przeciwnowotworowego [klasa zaleceń II; poziom wiarygodności B]. Współczesna kardioprotekcja poszukuje efektywnych form kardioprotekcji, aby zapobiegać sytuacjom, w których konieczne jest zaniechanie leczenia przeciwnowotworowego tylko z powodów kardiologicznych. Ważne jest, aby jak najskuteczniej zapobiegać zgonom sercowo-naczyniowym podczas chemioterapii, a także objawowej jatrogennej kardiomiopatii, która może istotnie pogarszać jakość życia chorych w przyszłości po leczeniu przeciwnowotworowym.

Na konieczność poszukiwania efektywnej kardioprotekcji zwrócono uwagę w polskim dokumencie opracowanym kilka lat temu przez Grupę Roboczą powołaną przez Konsultantów Krajowych w Dziedzinie Kardiologii i Onkologii Klinicznej [24]. W literaturze można już znaleźć pierwsze dane dotyczące skuteczności niektórych leków w kardioprotekcji pierwotnej. Wykazano skuteczność:

- antagonistów AT1: walsartanu [25] i telmisartanu [26];
- beta-adrenolityków [27]: karwedilolu [28] i nebiwololu [29];
- statyn [30, 31].

Pozytywną cechą wszystkich tych badań jest wykazanie efektywności leków wobec kardiotoksyczności wyrażanej przede wszystkim jako spadek LVEF. Nie udowodniono wpływu na tzw. twarde punkty, bowiem obserwacja kliniczna była często zbyt krótka. Dlatego najważniejszym dokumentem wydaje się praca Boscha i wsp. [32] — badanie z randomizacją pokazujące obserwację krótkoterminową chorych hematologicznych, u których łączne stosowanie karwedilolu i enalaprilu w kardioprotekcji pierwotnej przekładało się na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu sercowego i HF.

Kardioprotekcja wtórna nie budzi zastrzeżeń merytorycznych w kardioprotekcji. Istotne jest tylko, aby stosować ją w sytuacjach, gdy wiadomo, że stwierdzane wczesne (lub bardzo wczesne) wykładowiki kardiotoksyczności korelują z późniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Po opublikowaniu doświadczeń Cardinale i wsp. [33] wiadomo, że jeśli LVEF spada do wartości 40–50%, można kontynuować dotychczasową chemioterapię, ale powinno się zastosować leczenie typowe dla skurczowej dysfunkcji serca. Terapia enalapilem i karwedilolem chorych z jatrogenną dysfunkcją poantracyklinową definiowaną jako LVEF < 45% skutkuje nie tylko normalizacją funkcji skurczowej, ale również istotną redukcją późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów z subkliniczną kardiotoksycznością typu I (czyli poantracyklinową), stwierdzoną jako wzrost stężenia troponiny, zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (enalapril) może zapobiegać spadkowi LVEF i innym zdarzeniom sercowo-naczyniowym [34].

Sawaya i wsp. [35] udowodnili, że nowoczesna echokardiografia pozwala z wysoką czułością przewidywać istotną

klinicznie kardiotoxyczność antracyklin i kojarzonych z nimi innych leków przeciwnowotworowych. Mizia-Stec i wsp. [23] zaproponowali pewien nowoczesny algorytm diagnostyczny, którego wartość prognostyczna i predykcyjna, miejmy nadzieję, będzie szybko potwierdzona. Może się do tego przyczynić m.in. polskie wieloośrodkowe badanie z randomizacją — *Polish Prevention in CardiOncology (Pol PinCO)*, którego wyniki mają udowodnić rolę strategii kardioprotekcji pierwotnej i wtórnej opartej na nowoczesnej diagnostyce obrazowej i biomarkerowej.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Písmiennictwo

- Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al.; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2012; 23 (suppl. 7): vii155–vii166.
- Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 2231–2247.
- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 1991; 324: 808–815.
- Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC et al. Morbidity and mortality in long term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011; 117: 1806–1816.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1738–1743.
- Nysom K, Holm K, Lipsitz SR et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 545–550.
- Tukenova M, Guibout C, Oberlin O et al. Role of cancer treatment in long term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 1308–1315.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003; 97: 2869–2879.
- Harris L, Batist G, Belt R et al.; TLC D-99 Study Group. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multi-center trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 2002; 94: 25–36.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001; 344: 783–792.
- Seidman A, Hudis C, Pierrri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1215–1221.
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 7811–7819.
- Limat S, Dumesmay K, Voillat L et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2003; 14: 277–281.
- Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep*, 1978; 62: 865–872.
- Druck MN, Gulenchyn KY, Evans WK et al. Radionuclide angiography and endomyocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer*, 1984; 53: 1667–1674.
- Galdnerisi M, Marra F, Esposito R et al. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*, 2007; 5: 4.
- Watts RG, George M, Johnson WH Jr. Pretreatment and routine echocardiogram monitoring during chemotherapy for anthracycline-induced cardiotoxicity rarely identifies significant cardiac dysfunction or alters treatment decisions: a 5-year review at a single pediatric oncology center. *Cancer*, 2012; 118: 1919–1924.
- Mańczak R, Szmít S, Torbicki A. Zastosowanie echokardiografii w onkologii: uwagi praktyczne. *OncoReview*, 2012; 3: 183–192.
- Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging: a pilot study. *Am Heart J*, 2001; 141: 1007–1013.
- Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer. *Rofo*, 2004; 176: 1245–1250.
- Stoodley P, Richards D, Meikle S. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Hear Lung Circ*, 2011; 20: 3–9.
- Stoodley P, Tanous D, Richards D et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: the role of two-dimensional myocardial strain in diagnosis and management. *Echocardiography*, 2012; 29: E137–E140.
- Mizia-Stec K, Gościńska A, Haberka M et al. Anthracycline chemotherapy impairs the structure and diastolic function of the left ventricle and induces negative arterial remodelling. *Kardiol Pol*, 2013; 71: 681–690.
- Opolski G, Krzakowski M, Szmít S et al. 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. *Kardiol Pol*, 2011; 69: 283–310.
- Nakamae H, Tsumura K, Terada Y et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*, 2005; 104: 2492–2498.
- Dessi M, Piras A, Madeddu C et al. Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction. *Exp Ther Med*, 2011; 2: 1003–1009.
- Seicean S, Seicean A, Alan N et al. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*, 2013 [article in press].
- Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2258–2262.
- Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*, 2012 [article in press].
- Acar Z, Kale A, Turgut M et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 988–989.
- Seicean S, Seicean A, Plana JC et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 60: 2384–2390.
- Bosch X, Rovira M, Sitges M et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies. The OVERCOME Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
- 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.
- 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: 2474–2481.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012; 5: 596–603.