

# Współczesna rola echokardiografii w monitorowaniu kardiotoksyczności leków przeciwnowotworowych. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń

Role of echocardiography in monitoring of cardiac toxicity of cancer pharmacotherapy. Expert consensus statement of the Polish Clinical Forum for Cardiovascular Imaging

Grzegorz Piotrowski<sup>1</sup>, Rafał Gawor<sup>1</sup>, Zenon Gawor<sup>1</sup>, Sebastian Szmit<sup>2</sup>, Jarosław D. Kasprzak<sup>3</sup>, Zbigniew Miśkiewicz<sup>4</sup>, Grzegorz Opolski<sup>5</sup>, Adam Torbicki<sup>2</sup>, Maciej Krzakowski<sup>6</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>5</sup>, Andrzej Szyszka<sup>7</sup>, Edyta Płońska-Gościńskiak<sup>8</sup>

Polskie Kliniczne Forum Obrazowania Serca i Naczyń: Edyta Płońska-Gościńskiak, Piotr Szymański, Magdalena Kostkiewicz, Tomasz Miszański-Jamka, Andrzej Szyszka, Piotr Lipiec, Andrzej Gackowski, Tomasz Kukulski, Mirosław Dziuk, Janusz Kochanowski, Piotr Scisło, Mariusz Skowerski, Zbigniew Gąsior, Jerzy Walecki, Mieczysław Pasowicz, Cezary Kępka, Krystian Wita, Anna Klisiewicz, Piotr Hoffman, Piotr Podolec, Piotr Pruszczyk, Jarosław D. Kasprzak, Mirosław Kowalski, Adam Torbicki, Katarzyna Mizia-Stec (Recenzent Forum)

<sup>1</sup>Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

<sup>2</sup>Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>4</sup>Pracownia Echokardiograficzna, Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>5</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>6</sup>Klinika Nowotworów Płuc i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>7</sup>II Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

<sup>8</sup>Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

## Recenzenci/Reviewers:

prof. dr hab. n. med. Krystyna Łoboz-Grudzień (Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu)

dr hab. n. med. Maria Dudziak (Gdański Uniwersytet Medyczny)

## Abstract

Recent oncology development results in significant reduction of morbidity and mortality of several kinds of cancer. Such great achievements are at the cost of frequent cardiotoxicity, which predominantly is manifested as cardiomyopathy, cardiac dysfunction and heart failure (HF). Cardiotoxicity may manifest early — during treatment or late — after treatment completion. There are type 1 — anthracycline-related and type 2 — trastuzumab-related cardiotoxicity. Early detection of cardiotoxicity is crucial for preventing late heart dysfunction and HF. Baseline echocardiographic assessment should be performed in every patient before initiation of cancer treatment and serial monitoring of cardiac safety by means of echocardiography is recommended. The most widely used for this purpose is left ventricular ejection fraction (LVEF) calculated by Simpson's method with

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Grzegorz Piotrowski, Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93–519 Łódź,

e-mail: gpiotr4@wp.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

2 dimensional transthoracic echocardiography. LVEF has numerous limitations, among which significant inter- and intraobserver variability, late decrease of LVEF with its often irreversibility are the most important. Noncontrast 3 dimensional echocardiography is the most reproducible technique for LVEF measurement. Newer echocardiographic technique — myocardial strain imaging has the potential to detect early subclinical cardiac dysfunction due to cardiotoxicity and may be used for the prediction of LV dysfunction. The role of other echocardiographic parameters, particularly of LV diastolic function has not been exactly defined in literature. The decision on discontinuation or modification of cancer therapy should be based on 2 improper, separate measurements of particular echocardiographic parameter or better more than 1 improper parameter should be taken into account. After completion of cancer treatment, echocardiography follow-up is recommended to detect late cardiotoxicity.

**Key words:** cardiotoxicity, cardioncology, echocardiography, strain imaging, left ventricular ejection fraction, anthracyclines  
Kardiologia 2014; 72, 6: 558–575

## WSTĘP

Częstość zachorowań na nowotwory systematycznie wzrasta. Współczesna onkologia dysponuje coraz bardziej skutecznymi metodami wczesnego wykrywania i leczenia nowotworów. Wyleczenie choroby nowotworowej obecnie uzyskuje się u ponad 60% dorosłych i ponad 70% dzieci [1]. W Polsce niestety te wskaźniki są niższe. Aktualnie w Stanach Zjednoczonych żyje 13 mln osób wyleczonych z choroby nowotworowej [2]. Podobna liczba jest szacowana w Europie. Poprawiającą się skuteczność leczenia chorób nowotworowych jest wynikiem intensywnego stosowania, często równoczesnego, kilku „agresywnych” metod terapeutycznych, z których każda wiąże się z groźnymi dla życia i zdrowia leczonych powikłaniami, m.in. z zakresu układu sercowo-naczyniowego. Nowoczesna terapia przeciwnowotworowa sprawia, że nawet jeśli całkowite wyleczenie choroby nowotworowej nie jest możliwe, to uzyskuje się trwałe, wieloletnie remisje. Nowotwory, podobnie jak choroby układu sercowo-naczyniowego, mają często charakter przewlekły i wymagają leczenia do końca życia. Przeżycie chorych na nowotwory wydłuża się do takiego stopnia, że głównymi czynnikami określającymi jakość i długość życia stają się choroby układu sercowo-naczyniowego. Czynnikiem sprawczym tych chorób często jest skuteczna, ale „agresywna” terapia przeciwnowotworowa obciążona licznymi działaniami niepożądanymi. W wielu nowotworach długoterminowe rokowanie jest lepsze niż w niektórych chorobach układu sercowo-naczyniowego [3]. Dziesięcioletnie przeżycie w raku piersi wynosi 70%, w chorobie Hodgkina — 80%, w nowotworach jądra — 90% [4]. Rokowanie w wielu nowotworach jest zatem lepsze niż w przewlekłej niewydolności serca (HF), w której średnio 65% pacjentów umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania [5]. We wczesnej postaci raka piersi chora charakteryzuje się większym prawdopodobieństwem zgonu z powodu choroby serca niż z powodu choroby nowotworowej [6].

Powyższe fakty wiążą się z kilkoma istotnymi problemami klinicznymi. W codziennej praktyce podczas stosowania leków przeciwnowotworowych często występuje zjawisko kardiotoksyczności. Jest to każde niepożądane działanie metod terapii nowotworowej, również leków, na układ

sercowo-naczyniowy [7]. Leki stosowane w onkologii mogą spowodować uszkodzenie każdej struktury serca: osierdzia, wsierdzia zastawkowego, układu przewodzącego, tętnic wieńcowych, miokardium. Prowadzi to odpowiednio do chorób osierdzia, wad zastawkowych, zaburzeń przewodzenia i rytmu, zaburzeń krążenia wieńcowego, a także zaburzeń rozkurczu i skurczu mięśnia sercowego [7–9]. Niektóre leki przeciwnowotworowe, uszkadzając śródbłonek i mechanizmy autoregulacji krążenia, powodują nadciśnienie tętnicze. Istnieje również grupa leków, która poprzez działanie prozakrzepowe sprzyja występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych [9].

Kardiotoksyczność można podzielić na wczesną, występującą podczas stosowania leku lub wkrótce po jego zakończeniu oraz późną, stwierdzaną po kilku czy nawet po kilkudziesięciu latach od zakończenia farmakoterapii. Kardiotoksyczność wczesna, często ze względu na bezpieczeństwo, jest przyczyną przerwania terapii przeciwnowotworowej lub zmiany leczenia na potencjalnie mniej toksyczne, ale także mniej skuteczne. W oczywisty sposób ten fakt może przełożyć się na gorsze rokowanie onkologiczne. Kardiotoksyczność późna jest ceną, jaką czasami chory musi zapłacić za wyleczenie lub przeżycie wolne od nawrotu choroby nowotworowej. Późna kardiotoksyczność z kolei negatywnie wpływa na rokowanie kardiologiczne (np. kardiomiopatia rozstrzeniowa lub restrykcyjna po leczeniu antracyklinami) i pogarsza jakość życia pacjenta. Z tych powodów kardiotoksyczność zarówno wczesna, jak i późna staje się istotnym problemem klinicznym w populacji chorych leczonych z powodu nowotworów [2].

## DEFINICJA KARDIOTOKSYCZNOŚCI

Obecnie nie ma jednolitej, powszechnie przyjętej w piśmiennictwie definicji kardiotoksyczności [10]. Z klinicznego punktu widzenia istnieją trudności w stworzeniu definicji, którą należy utworzyć wyjściowo przed rozpoczęciem stosowania danego leku. Problem dotyczy zarówno badań klinicznych, w których lek stosuje się po raz pierwszy, jak i codziennej praktyki. Definicja określa bowiem sposób monitorowania bezpieczeństwa terapii.

**Tabela 1.** Kryteria onkologiczne rozpoznawania dysfunkcji skurczowej serca/niewydolności serca wg *National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria*

Stopień	Wersja 1 (1983)	Wersja 2 (1998)	Wersja 3 (2003)	Wersja 4 (2009)
1	Bezobjawowy spadek spoczynkowej EF o < 20 punktów procentowych od wartości wyjściowej	Bezobjawowy spadek spoczynkowej EF o > 10, ale < 20 punktów procentowych od wartości wyjściowej; SF > 24%, ale < 30%	Bezobjawowa spoczynkowa EF < 60–50%; SF < 30–24%	Brak objawów, ale stwierdzone nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (np. wzrost BNP) lub w badaniach obrazowych
2	Bezobjawowy spadek spoczynkowej EF o > 20 punktów procentowych od wartości wyjściowej	Bezobjawowy spadek spoczynkowej EF poniżej wartości prawidłowej lub o > 20 punktów procentowych od wartości wyjściowej; SF < 24%	Bezobjawowa spoczynkowa EF < 50–40%; SF < 24–15%	Objawy HF przy łagodnej do umiarkowanej aktywności życiowej
3	Łagodne objawy HF poddające się leczeniu	HF poddająca się leczeniu	Objawowa HF poddająca się leczeniu; EF < 40–20%; SF < 15%	Objawy HF w spoczynku lub przy niewielkiej aktywności lub zaostrenie HF; wskazane leczenie
4	Ciężka, nieodwracalna HF	Ciężka lub nieodwracalna HF lub konieczność intubacji	Nieodwracalna HF lub źle kontrolowana; EF < 20%; wskazane leczenie inwazyjne (kardiologiczne, wspomaganie LV, przeszczep serca)	Powikłania zagrażające życiu; wskazane leczenie na oddziałach intensywnej opieki (np. dożylnie podawanie leków inotropowo dodatknych, mechaniczne wspomaganie LV)

EF — frakcja wyrzutowa; HF — niewydolność serca; LV — lewa komora; SF — frakcja skracania

Ze względu na fakt, że najczęstszym i jednym z najgroźniejszych powikłań terapii nowotworów jest uszkodzenie lewej komory (LV), większość definicji kardiotoxyczności wykorzystuje jako jej ekwiwalent upośledzenie funkcji skurczowej mierzonej za pomocą spadku frakcji wyrzutowej LV (LVEF). Jednak jako istotny przyjmuje się zarówno różny bezwzględny spadek LVEF (o 5, 10, 15 i 20 punktów procentowych), jak też różną granicę LVEF, poniżej której dysfunkcja LV jest istotna (60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 30%) [11, 12].

Jedną z najczęściej używanych definicji kardiotoxyczności jest zaproponowana przez *Cardiac Review and Evaluation Committee*, nadzorujący bezpieczeństwo terapii trastuzumabem w badaniach klinicznych u chorych z rakiem piersi z dodatnim stanem receptora typu 2 dla naskórkowego czynnika wzrostu (HER2, *human epidermal growth factor receptor type 2*) [13, 14]. Według tej definicji kardiotoxyczność to: 1) spadek kurczliwości LV, który może być uogólniony lub bardziej wyrażony w obrębie przegrody międzykomorowej, 2) kliniczne objawy podmiotowe HF, 3) objawy przedmiotowe HF: trzeci ton lub tachykardia (lub obydwa równocześnie), 4) spadek LVEF o co najmniej 5 punktów procentowych do wartości nieprzekraczających 55% z równoczesnym wystąpieniem objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF, lub spadek LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych i poniżej poziomu 55% bez towarzyszących objawów HF. Definicję tę wykorzystano w badaniach oceniających bezpieczeństwo kardiologiczne trastuzumabu w terapii uogólnionego raka piersi oraz w jednym z badań rejestracyj-

nych oceniających trastuzumab w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym [15].

W wielu badaniach klinicznych dotyczących leków przeciwnowotworowych stosowano kryteria kardiotoxyczności zaproponowane przez *National Cancer Institute — Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [13]. Po raz pierwszy kryteria te opublikowano w 1983 r. W kolejnych edycjach CTCAE definicja kardiotoxyczności zmieniała się w wyniku poszerzenia wiedzy na temat toksycznego działania nowych metod terapeutycznych w onkologii, zwłaszcza wprowadzenia i upowszechnienia nowych leków. Definicja kardiotoxyczności powinna odnosić się do rodzaju stosowanego leku i do kontekstu klinicznego (uzupełniające leczenie przed- lub pooperacyjne — neoadiuwantowe lub adiuwantowe oraz postępowanie paliatywne). Do ostatniej definicji CTCAE (wersja 4) wprowadzono kryteria związane z biomarkerami (peptyd natriuretyczny typu B [BNP], troponina I [TnI]) (tab. 1) [16]. W ostatnio stosowanych definicjach w badaniach klinicznych i zaleceniach ekspertów jako dolnej granicy normy z reguły używa się wartości LVEF  $\geq$  50%, poniżej której zazwyczaj przyjmuje się wystąpienie kardiotoxyczności [17–19].

Nieodłącznym elementem definicji kardiotoxyczności pozostaje dysfunkcja skurczowa, wyrażana jako spadek LVEF, którą zwykle zaleca się mierzyć za pomocą echokardiografii. Ta metoda bowiem, przy wielu wadach i ograniczeniach, jest najbardziej dostępna i tania.

Niemniej jednak, w celu monitorowania bezpieczeństwa terapii nowotworów próbuje się wykorzystywać różne

inne metody oceniające stan, funkcję i budowę miokardium — elektrokardiografię, nieinwazyjne metody obrazowe, pomiar biomarkerów (np. peptydy natriuretyczne, troponiny). Metoda, którą zaleca się do monitorowania bezpieczeństwa terapii zależy ściśle od definicji kardiotoksyczności.

Leki przeciwnowotworowe reprezentują różne klasy, charakteryzujące się różnymi mechanizmami działania. Chemioterapia obejmuje leki antyproliferacyjne o różnych mechanizmach działania: środki alkilujące (np. cyklofosfamid), pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna), antymetabolity (np. metoteksat, 5-fluorouracyl, kapecytabina), środki działające na mikrotubule (np. alkaloidy barwinka), antybiotyki (antracykliny, aktynomycyna D, mitoksantron, bleomycyna). Nowe leki przeciwnowotworowe, ukierunkowane molekularnie, obejmują: przeciwciała monoklonalne, małowcząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych oraz leki hormonalne, zarówno starszych klas (np. tamoksyfen), jak i nowszych, o potencjalnie silniejszym działaniu prewencyjnym względem nawrotu nowotworu (np. eksemestan, anastrozol, letrozol).

### TYPY KARDIOTOKSYCZNOŚCI ZWIĄZANEJ Z TERAPIĄ NOWOTWORÓW

Podział kardiotoksyczności stosowany obecnie w literaturze nie jest doskonały, budzi wiele kontrowersji i w przyszłości z pewnością zostanie udoskonalony. Najogólniej wyróżnia się typ I — związany z rozwojem nieodwracalnej kardiomiopatii, poznany głównie na podstawie modelu uszkodzenia serca po antracyklinach oraz typ II — uszkodzenia zazwyczaj odwracalnego, zwykle związanego czasowo ze stosowaniem leku ukierunkowanego molekularnie.

#### Typ 1

Klasycznie przyjmuje się, że typ 1 kardiotoksyczności występuje po antracyklinach, rzadziej po innych cytostatykach (cyklofosfamidzie, cisplatynie, paklitakselu). W przypadku antracyklin zależy od całkowitej zastosowanej dawki leku, charakteryzuje się typowymi zmianami miokardium w mikroskopie świetlnym, wiąże się ze śmiercią komórek i utratą kardiomiocytów, co prowadzi do przebudowy LV, zwykle po kilku lub kilkunastu latach wytworzenia fenotypu kardiomiopatii rozstrzeniowej i przewlekłej HF [9]. Niewydolność serca po zastosowaniu łącznej dawki doksorubicyny 500–550 mg/m<sup>2</sup> występuje u 4–5% osób dorosłych, natomiast po przekroczeniu łącznej dawki 600 mg/m<sup>2</sup> odsetek osób z HF sięga 36% [20, 21]. Bezobjawowe uszkodzenie serca (kardiomiopatia polegająca na powiększeniu LV) po klasycznej chemioterapii stwierdza się dużo częściej [20].

Do niedawna typ 1 kardiotoksyczności uważano za nieodwracalny. Ostatnie obserwacje wskazują jednak, że przy odpowiednio wczesnym (w ciągu ok. 6 miesięcy) wykryciu uszkodzenia, przerwaniu chemioterapii i zastosowaniu leczenia odciążającego układ sercowo-naczyniowy (inhibitory

konwertazy angiotensyny [ACE-I], beta-adrenolityki) jest możliwa regresja uszkodzenia i normalizacja LVEF [22], co podkreśla przydatność monitorowania podczas terapii przeciwnowotworowej.

Nieodwracalne uszkodzenie serca z utratą kardiomiocytów może być spowodowane przez inne niż antracykliny leki przeciwnowotworowe. Mitoksantron, analog antracyklin, może wywołać podobną klinicznie do antracyklin postać kardiotoksyczności [23]. Podobny fenotyp uszkodzenia serca jak po antracyklinach może występować po cisplatynie, ale zdarza się to bardzo rzadko [24]. Cyklofosfamid może powodować krwotoczną martwicę miokardium, która częściej występuje po dużych jednorazowych dawkach i może prowadzić do ciężkiej HF [25].

#### Typ 2

Modelem dla kardiotoksyczności typu 2 jest uszkodzenie serca po trastuzumabie, który jest przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w raku piersi z nadekspresją HER-2. Podobne uszkodzenie serca może wystąpić także po innych lekach przeciwnowotworowych ukierunkowanych molekularnie: przeciwciałach (np. bewacyzumabie, pertuzumabie) lub małowcząsteczkowych inhibitorach kinaz tyrozynowych (np. lapatinibie).

Ten typ kardiotoksyczności nie zależy od dawki leku, może wystąpić w każdym momencie stosowania leku, w miokardium nie stwierdza się zmian widocznych w mikroskopie świetlnym, rzadko dochodzi do martwicy kardiomiocytów. Uszkodzenie polega raczej na zaburzeniu czynności komórek serca i przejściowym pogorszeniu funkcji skurczowej LV. Zwykle po przerwaniu terapii i zastosowaniu leków hemodynamicznych (ACE-I, beta-adrenolityków) obserwuje się poprawę funkcji skurczowej LV [26].

Uzupełnieniem definicji kardiotoksyczności typu 2 jest wyróżnianie 2 typów molekularnych: *on-target toxicity* — wynikającego bezpośrednio z najważniejszego mechanizmu działania leku (np. kardiotoksyczność trastuzumabu, lapatinibu, pertuzumabu) oraz *off-target toxicity* — wynikającego z mniejszej selektywności leku, który poprzez blokowanie dodatkowych szlaków molekularnych może być bardziej efektywny przeciwnowotworowo, ale może blokować szlaki odgrywające ważną rolę w prawidłowej funkcji serca i naczyń (np. kardiotoksyczność sunitinibu, sorafenibu, nilotinibu, dasatinibu) [27].

Kardiotoksyczność podczas leczenia trastuzumabem w badaniach klinicznych występowała z częstością 3–18%, a w retrospektywnych i prospektywnych ocenach praktyki klinicznej — 1,6–24% (w dużej mierze zależnie od tego, czy trastuzumab stosowano w monoterapii, razem z antracyklinami/taksanami lub po nich oraz w zależności od przyjętej definicji kardiotoksyczności) [19, 28–30].

Ryzyko kardiotoksyczności (definiowanej na podstawie dysfunkcji skurczowej i HF) dla innych leków niż trastuzumab

(np. inhibitorów kinaz tyrozynowych) wydaje się być niższe, ale dane na ten temat nie są pełne. Większość informacji o kardiotoxyczności tych leków pochodzi z obserwacji retrospektywnych. W ocenie kardiotoxyczności stosowano także różne jej definicje. Niemniej jednak, nie należy lekceważyć zjawiska kardiotoxyczności nowych leków przeciwnowotworowych, zwłaszcza obecnie, kiedy znajdują się one w początkowym okresie stosowania. Lapatinib wykorzystywany w raku piersi powodował efekty kardiotoxyczne u 1,6% chorych [31]; sorafenib stosowany w raku wątrobowo-komórkowym i zaawansowanym raku nerkowo komórkowym — u 1% [32]; sunitinib stosowany m.in. w zaawansowanym raku nerki — u 4,1% [33]; bewacyzumab, przeciwciało monoklonalne — u 3,8% chorych [34]. Leki przeciwnowotworowe, zarówno starsze, jak i nowe, powodują także inne niż dysfunkcja skurczowa i HF działania toksyczne. Czasami w trakcie stosowania tych leków stwierdza się niedokrwienie, zaburzenia repolaryzacji, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu i przewodzenia, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia krzepnięcia [35, 36].

Często w praktyce obserwuje się typ złożony kardiotoxyczności. Większość osób otrzymujących leki ukierunkowane molekularnie wcześniej stosowało chemioterapię (często antracykliny). Podawanie równoczesne lub sekwencyjne leków przeciwnowotworowych często cechuje synergizm kardiotoxyczności. Jednoczesne przyjmowanie antracyklin, cyklofosfamidu i trastuzumabu w raku piersi powodowało kardiotoxyczny efekt aż u 27% leczonych [14, 37]. Nowe leki ukierunkowane molekularnie poprzez ingerencje w sygnałowe szlaki odpowiedzialne za mechanizmy obronne kardiomiocytów i innych komórek znajdujących się w obrębie miokardium powodują ich osłabienie lub wyłączenie i w tym mechanizmie nasilają efekty kardiotoxyczne chemioterapii stosowanej wcześniej lub równocześnie.

### MONITOROWANIE BEZPIECZEŃSTWA SERCOWEGO TERAPII NOWOTWOROWEJ

Według wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association* każdy pacjent z prawidłową funkcją serca, u którego stosuje się środki kardiotoxyczne (np. chemioterapia), znajduje się w stadium A niewydolności serca, ponieważ charakteryzuje się bardzo dużym ryzykiem uszkodzenia miokardium. Zaleca się w takiej sytuacji zdrowy styl życia oraz prewencję chorób naczyniowych i uszkodzenia serca. Należy u tych osób rozważyć zastosowanie ACE-I lub antagonistów receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB) oraz, w uzasadnionych przypadkach, statyny [38]. Jeśli zostanie stwierdzone bezobjawowe uszkodzenie serca (spadek LVEF poniżej normy czy obniżenie wartości podłużnego odkształcenia LV — *global longitudinal strain* [GLS]), pacjent przechodzi w stadium B przewlekłej HF — bezobjawowej dysfunkcji skurczowej (bezobjawowe uszkodzenie serca). Zaleca się wówczas stosowanie ACE-I i beta-adrenolityków oraz szczególną intensyfikację ingerencji nefarmakologicznych w celu zapobiegania dalszej,

postępującej przebudowie serca. Istnieją dane wskazujące, że uznawana do niedawna za nieodwracalną kardiomiopatia poantracyklinowa, jeśli odpowiednio wcześniej będzie wykryta, zostanie odstawiona antracyklina i wdrożona optymalna farmakoterapia (ACE-I/beta-adrenolityki), to istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo nie tylko zatrzymania przebudowy LV, ale także odwrócenia zmian, które zaszły w następstwie działania leku. Powrót LVEF do prawidłowych wartości jest tym bardziej prawdopodobny, im wcześniej i przy lepszej klasie czynnościowej wg *New York Heart Association* (NYHA) zostanie odstawiona chemioterapia i wdrożone krążeniowe leczenie farmakologiczne [22].

Z powyższych powodów ważne jest prawidłowe monitorowanie efektów kardiotoxycznych terapii przeciwnowotworowej. Jedną z najważniejszych metod obrazowania morfologii i funkcji serca jest echokardiografia, która mimo znanych ograniczeń pozostaje podstawowym narzędziem praktycznym dla monitorowania bezpieczeństwa terapii nowotworowej.

### MIEJSCE ECHOKARDIOGRAFII W MONITOROWANIU BEZPIECZEŃSTWA TERAPII NOWOTWOROWEJ

Istotne są następujące zagadnienia:

- U kogo i kiedy wykonać badanie echokardiograficzne?
- Kiedy i jak często je powtarzać?
- Jakie metody echokardiograficzne stosować w celu oceny funkcji LV?
- Czy wystarczy pomiar LVEF?
- Czy oznaczać inne niż LVEF echokardiograficzne parametry funkcji LV?
- Czy monitorować tylko funkcję skurczową, czy rozszerzyć monitorowanie o funkcję rozkurczową LV?
- Czy jest wskazana sekwencyjna ocena innych elementów niż funkcja LV?

Zaleca się, aby u każdego pacjenta przed zastosowaniem potencjalnie kardiotoxycznego leczenia przeciwnowotworowego wykonać wyjściową ocenę budowy i czynności serca. Zwykle w tym celu przeprowadza się badanie echokardiograficzne (IA — zalecenia *European Society for Medical Oncology* [ESMO]). Wyjściową ocenę echokardiograficzną rekomendują prawie wszystkie dostępne w piśmiennictwie zalecenia [17, 39, 40]. Badanie echokardiograficzne w tym wypadku jest elementem oceny ryzyka uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego podczas stosowania terapii przeciwnowotworowej (ryzyka kardiotoxyczności) oraz daje wyjściowy obraz dla porównania zmian zachodzących po zastosowaniu terapii przeciwnowotworowej.

Echokardiografia umożliwia obliczenie wyjściowej LVEF oraz dostarcza informacji o morfologii serca: wielkości jam, stanie zastawek i dużych naczyń, dokumentuje odcinkowe zaburzenia kurczliwości, wyjściowy stan osierdzia. W zaleceniach ESMO rekomenduje się także wyjściową ocenę funkcji rozkurczowej [17].

## CZYNNOŚĆ SKURCZOWA LEWEJ KOMORY A TERAPIA NOWOTWOROWA

Powszechnie używana w praktyce definicja kardiotoksyczności terapii nowotworowej opiera się na wpływie leków na czynność skurczową LV. Fakt ten wynika z uwarunkowań historycznych (dysfunkcja skurczowa była jedną z pierwszych obserwowanych postaci działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych) oraz praktycznych (nieodwracalne uszkodzenie miokardium prowadzi do ciężkiej, bardzo źle rokującej kardiomiopatii rozstrzeniowej) [41]. O ile wywołane podczas leczenia nowotworów nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie serca, zaburzenia rytmu i przewodzenia można opanować, to uszkodzenie miokardium przez leki przeciwnowotworowe prowadzące do nieodwracalnej przebudowy serca i rozwoju HF, mimo obecnie dostępnych metod terapii, charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem.

Parametrem używanym w kardiologii opisującym „całkowitą” funkcję skurczową LV jest LVEF [42–44]. Wyjściowe i seryjne oznaczanie LVEF podczas stosowania leku przeciwnowotworowego jest podstawową, najczęściej używaną metodą monitorowania bezpieczeństwa terapii nowotworowej [44].

Wartość LVEF jest wyrażana wartością liczbową opisującą ilościowo funkcję skurczową LV, co umożliwia praktyczne porównywanie wyników w kolejnych oznaczeniach.

Wartość LVEF można wyliczyć, używając różnych metod nieinwazyjnego obrazowania serca: echokardiografii, wentrykulografii izotopowej (MUGA), tomografii komputerowej (CT), rezonansu magnetycznego serca (CMRI). Wymienione metody charakteryzują się różną powtarzalnością wyliczonej wartości LVEF, szczególnie jeśli parametr ten jest oznaczany okresowo podczas leczenia przeciwnowotworowego. Metodą referencyjną obrazowania LV i wyliczania LVEF jest CMRI [45, 46], charakteryzujący się największą powtarzalnością. Najczęściej jednak, ze względu na dostępność i cenę, używa się do tego celu echokardiografii.

Główną wadą echokardiografii jest dość niska powtarzalność kolejnych pomiarów LVEF. Przy wykonywaniu pomiarów LVEF przez tego samego echokardiografistę zmienność pomiaru wynosi  $\pm 7$  punktów procentowych, a jeśli pomiary są dokonywane przez różnych echokardiografistów, zmienność ta wzrasta do 9 punktów procentowych [47]. Wykazano, że wartość LVEF obliczona za pomocą metod echokardiograficznych dwuwymiarowych (2D) charakteryzuje się 95-procentowym przedziałem ufności (CI) wynoszącym  $\pm 11\%$  [47]. Z powodu tak szerokiego zakresu niewielkie zmiany funkcji skurczowej LV często mogą pozostać niewykryte za pomocą tej metody [48]. Z kolei niewielki spadek LVEF wynikający z błędu pomiaru może być fałszywie odczytany jako kardiotoksyczność i uwzględniony w ważnych decyzjach, od których zależy przerwanie lub modyfikacja terapii ratującej życie.

Należy sobie zdawać sprawę także z wielu innych ograniczeń i niedoskonałości LVEF jako parametru opisującego funkcję skurczową LV.

Jakość uzyskiwanych obrazów często ogranicza precyzję w definiowaniu granic osierdza, zwłaszcza rzeczywistego koniuszka [49]. Fakt ten wiąże się z błędem pomiaru objętości LV. Jakość obrazowania granic osierdza poprawia echokardiografia kontrastowa [50–52]. Kontrastowe wzmocnienie obrazowania wsierdza powinno zostać zastosowane, jeśli nie można w sposób wiarygodny zobrazować więcej niż 2 segmentów ścian LV [53]. Echokardiografia 2D z kontrastem charakteryzuje się powtarzalnością pomiaru LVEF porównywalną z CMRI [53]. Trudności z obrazowaniem granic wsierdza występują najczęściej u osób otyłych, z chorobami płuc, deformacjami klatki piersiowej, po operacjach kardio- i torakochirurgicznych oraz po mastektomii lewostronnej. Innym czynnikiem ograniczającym jest zależność LVEF od obciążenia wstępnego i następczego oraz od częstotliwości rytmu serca.

W celu monitorowania kardiotoksyczności wykorzystuje się, zwłaszcza w pediatrii, frakcję skracania LV (LVFS). Wykazano spadek wartości LVFS i LVEF po zastosowaniu niskich i umiarkowanych dawek antracyklin [54–56] i trastuzumabu [19, 30]. Czułość tych metod, wykorzystujących ocenę kurczliwości jedynie 2 segmentów, jest ograniczona, ponieważ często dysfunkcja skurczowa manifestuje się jako zaburzenia odcinkowe. Zaleca się zatem wolumetryczne techniki oceny LVEF i zastosowanie w tym celu metody sumowania dysków Simpsona. Zakłada ona matematyczny model obliczania objętości LV, który jest tylko przybliżeniem jej rzeczywistego kształtu. Te trudności przewyższa echokardiografia trójwymiarowa (3D), która umożliwia wyznaczanie objętości struktur i jam serca bez przyjmowania hipotetycznych modeli geometrycznych, wykorzystując dane nie tylko z 2 prostopadłych płaszczyzn, ale z serii kolejnych przekrojów. Wykazano, że echokardiografia 3D jest najdokładniejszą metodą wyliczania LVEF, o największej powtarzalności. Powtarzalność LVEF obliczana metodą 3D w kolejnych pomiarach u pacjentów podczas stosowania chemioterapii była wysoka i charakteryzowała się różnicami w kolejnych pomiarach na poziomie 4,9 punktów procentowych z 95% CI [57, 58]. Co interesujące, wszystkie techniki echokardiograficzne 2D pomiaru LVEF oceniane w cytowanej pracy charakteryzowały się co najmniej 2-krotnie większą zmiennością (95% CI > 10%, co oznacza, że najmniejsza wykrywalna zmiana wartości LVEF w kolejnych pomiarach musiałaby być większa niż 10 punktów procentowych). Przedział ufności 95% obejmujący 5 punktów procentowych wskazuje, że echokardiografia 3D jest w stanie wykryć zmiany w LVEF w zakresie 5 punktów procentowych w kolejnych pomiarach i u 90% pacjentów będą to rzeczywiste zmiany LVEF, a nie wynikające z błędów pomiaru. Ze względu na dużą powtarzalność obliczanej LVEF echokardiografia 3D nadaje się do seryjnej oceny funkcji skurczowej LV u tego samego pacjenta i powinna być używana w monitorowaniu kardiotoksyczności leków przeciwnowotworowych. Co ciekawe, zastosowanie kontrastu nie poprawia powtarzalności wyliczania LVEF w echokardiografii 3D [57].

Powszechne zastosowanie echokardiografii 3D ogranicza jej nadal mała dostępność, stosunkowo wysoki koszt sprzętu oraz większa trudność uzyskania trójwymiarowych zbiorów danych o optymalnej jakości.

Wydaje się, że spośród innych klasycznych parametrów funkcji skurczowej LV, wymiar lub objętość końcowoskurczowa LV (LVESD/LVESV) może być bardziej czułym niż LVEF wykładnikiem kardiotoksyczności podczas stosowania trastuzumabu w uzupełniającym leczeniu raka piersi [30]. Podobnie w stabilnej chorobie wieńcowej LVESV była niezależnym predyktorem hospitalizacji w badaniu *Heart and Soul Study* [59].

Wartość echokardiografii w monitorowaniu kardiotoksyczności, wyborze postępowania w przypadku jej wykrycia oraz prewencji rozwoju kardiomiopatii i HF nigdy nie była oceniana w prospektywnych, obiektywnych niezależnych badaniach [60]. Dane na temat znaczenia oceny LVEF podczas chemioterapii w zapobieganiu HF pochodzą z badań, w których LVEF obliczano za pomocą MUGA. Użycie LVEF wyliczanej metodą echokardiografii 2D stało się standardową metodą monitorowania kardiotoksyczności podczas chemioterapii w populacji dziecięcej [61–65]. Zalecenia dotyczące populacji dorosłych w tej kwestii są mniej jednoznaczne.

Istotnym zagadnieniem komplikującym wykorzystanie LVEF w definicji kardiotoksyczności jest problem z określeniem prawidłowych wartości dolnej granicy normy [66].

Wykorzystywanie funkcji skurczowej w celu podjęcia decyzji o zaprzestaniu lub o kontynuowaniu leczenia toksycznym lekiem nie jest idealną metodą monitorowania bezpieczeństwa terapii nowotworowej. Spadek LVEF następuje późno, kiedy doszło już do poważnej destrukcji aparatu kurczliwego kardiomyocytu i często zmiany te są już nieodwracalne [67, 68]. Poszukuje się zatem bardziej czułych metod nadzorowania bezpieczeństwa farmakoterapii nowotworów.

Jedną z takich metod jest wyliczanie „wskaźnika pracy miokardium” (*myocardial performance index*), który jest ilorazem sumy czasu skurczu izowolumetrycznego, czasu rozkurczu izowolumetrycznego oraz czasu wyrzutu. Wyraża on całkowitą funkcję LV, na którą składa się funkcja skurczowa i rozkurczowa. Obserwowano istotne zmiany tego parametru podczas stosowania chemioterapii [69–71].

Obiecującą metodą wykrywania wczesnych uszkodzeń serca jest badanie odkształcenia (*strain*) i szybkości odkształcenia (*strain rate*) miokardium. Metodą tą można oceniać zarówno odcinkowe, jak i uogólnione zaburzenia funkcji skurczowej [72] oraz rozkurczowej LV [73–75]. Odkształcanie miokardium można mierzyć za pomocą doplera tkankowego (TDI) lub echokardiograficznej metody śledzenia markerów akustycznych (STE) [76]. Preferowana jest metoda STE, ponieważ umożliwia ocenę deformacji w dowolnym kierunku, a pomiary są bardziej powtarzalne [76].

Wykazano, że wskaźniki globalnej funkcji LV wywodzące się z STE (np. globalne odkształcenie podłużne i jego tempo)

stanowią bardziej czułą metodę oceny zaburzeń funkcji skurczowej LV niż LVEF [77]. STE daje zatem szansę wychwycenia wcześniejszych etapów dysfunkcji miokardium.

Niektóre obserwacje sugerują, że podczas leczenia przeciwnowotworowego najwcześniej dochodzi do odcinkowych zaburzeń kurczliwości [30, 54], które nie są wykrywane przez pomiar LVEF. Prawdopodobnie odcinkowe zaburzenia kurczliwości poprzedzają uogólnioną dysfunkcję skurczową LV, nie korelują z zaburzeniami fazy rozkurczu i znajdują wyraz w analizie odkształcenia. Zwykle na początku uszkodzenie dotyczy ograniczonego obszaru miokardium, a później rozszerza się na inne segmenty i całą LV. Obserwacje sugerują taki scenariusz również w przypadku uszkodzenia serca przez trastuzumab i niektóre małowcząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych [30, 78]. Dlatego też do monitorowania efektów kardiotoksycznych leków przeciwnowotworowych proponuje się wykorzystanie metod analizy odcinkowej kurczliwości LV — analizę odcinkowego odkształcenia miokardium i szybkości odkształcenia, które obrazują bardzo wczesne zaburzenia funkcji skurczowej podczas terapii lekami przeciwnowotworowymi [46, 79–83]. W wielu obserwacjach zaburzenia odkształcenia miokardium stwierdzano podczas stosowania leków przeciwnowotworowych i w niektórych doniesieniach wyraźnie wyprzedzały spadek LVEF, zarówno w przypadku stosowania trastuzumabu [46, 80, 83], jak i antracyklin [54, 81, 82, 84]. Wykazano „podłużną dysfunkcję skurczową” LV jako spadek parametrów GLS po 2 godzinach od zakończenia podawania pierwszych dawek antracyklin. Obserwowano także spadek odcinkowego tempa odkształcenia podłużnego i radialnego [85].

Stwierdza się również odległe zaburzenia odkształcenia miokardium u pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej. Zanotowano np. obniżone wartości odkształcenia miokardium 5 lat po zakończeniu terapii antracyklinami, podczas gdy wartości LVEF i LVFS pozostawały prawidłowe [54]. Podobnie u zdrowych kobiet bez objawów klinicznych, które z powodu raka piersi poddano standardowej chemioterapii oraz radioterapii i zostały one wyleczone, stwierdzono obniżone wartości odkształcenia podłużnego LV po 6 latach obserwacji [86]. Obecnie nie wiadomo, czy te subtelne, bezobjawowe zaburzenia funkcji skurczowej LV zwiastują jej uogólnioną dysfunkcję skurczową i identyfikują chorych, u których później, po kilku latach, dojdzie do spadku LVEF. Aktualnie także brakuje jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy po stwierdzeniu zaburzeń w parametrach odkształcenia miokardium należy rozpoczynać prewencję farmakologiczną. Dalszym ograniczeniem zastosowania analizy odkształcenia odcinkowego LV i jego tempa jest wymóg bardzo dobrej jakości obrazu 2D, co jest możliwe tylko u części chorych.

Ustalono, że prawidłowe wartości dla odkształcenia podłużnego LV (GLS) wynoszą:  $-19,7\%$  (95% CI od  $-20,4\%$  do  $-18,9\%$ ) [87], wykazując różnicowanie odcinkowe (niższe wartości w segmentach podstawnych przegrody międzykomorowej i tylnej ściany).

Spadek wartości GLS poniżej bezwzględnych wartości  $-19\%$  u chorych na raka piersi poddanych terapii uzupełniającej z wykorzystaniem antracyklin i trastuzumabu był czynnikiem predykcynym wystąpienia kardiotoksyczności (definiowanej jako spadek LVEF poniżej  $50\%$ ) z czułością  $74\%$  i swoistością  $73\%$  [88]. Jeśli GLS w pierwszych miesiącach leczenia nie spadnie poniżej  $19\%$ , to objawy kardiotoksyczności podczas stosowania trastuzumabu nie wystąpią z prawdopodobieństwem  $87\%$ . W tym samym badaniu obniżenie GLS o  $> 10\%$  w stosunku do wartości wyjściowej podczas stosowania chemioterapii było niezależnym predyktorem wystąpienia kardiotoksyczności podczas późniejszego leczenia trastuzumabem [88]. Podobnie wykazano, że zmniejszenie wartości GLS o  $> 11\%$  w stosunku do wartości wyjściowych podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia trastuzumabem przewidywało wystąpienie kardiotoksyczności (spadek LVEF  $> 10$  punktów procentowych) w następnych miesiącach terapii z czułością  $65\%$  i swoistością  $94\%$  [83]. Podobne spostrzeżenia odnosiły się do stosowania antracyklin, podczas którego spadek parametrów opisujących odkształcenie segmentów koniuszkowych i środkowych po 4 pierwszych miesiącach leczenia antracyklinami identyfikował pacjentów, u których w następnych miesiącach zaobserwowano wystąpienie istotnej dysfunkcji skurczowej [89].

Obecnie największą wadą metod analizujących odkształcenie miokardium jest używanie różnych algorytmów w aparatach echokardiograficznych różnych producentów, co powoduje utrudnienia w porównywaniu wyników z różnych pracowni echokardiograficznych [90]. Aktualnie podejmuje się próby ujednoczenia tej metody oceny serca. Oprogramowania do analizy odkształcenia miokardium i jego tempa nie są dostępne w każdym aparacie, co ogranicza powszechność metody.

Na podstawie powyższych spostrzeżeń można zaproponować następującą definicję kardiotoksyczności leków przeciwnowotworowych w zależności od metody echokardiograficznej używanej do monitorowania bezpieczeństwa terapii:

- objawy HF (III/IV klasa wg NYHA) z towarzyszącym spadkiem LVEF  $\geq 5$  punktów procentowych i jednocześnie poniżej poziomu LVEF  $< 55\%$  (bez względu na metodę obliczania LVEF);
- bezobjawowy spadek LVEF  $\geq 10$  punktów procentowych i poniżej poziomu LVEF  $< 50\%$ , jeśli wykorzystuje się echokardiografię 2D;
- bezobjawowy spadek LVEF  $\geq 5$  punktów procentowych i poniżej poziomu LVEF  $< 55\%$ , jeśli wykorzystuje się echokardiografię 3D.

Do czynników predykcynych zdefiniowanej w powyższy sposób kardiotoksyczności należą spadek GLS  $\geq 10\%$  lub wyjściowa wartość GLS  $> -19\%$ .

Zaburzenia odkształcenia miokardium nie są definiowane w piśmiennictwie jako kardiotoksyczność. Niemniej jednak, jako przejaw wpływu stosowanych metod terapeutycznych na serce powinny być traktowane jak bezobjawowa postać kardiotoksyczności i mogą być predyktorem wystąpienia kardiotoksyczności zdefiniowanej na podstawie spadku LVEF.

tycznych na serce powinny być traktowane jak bezobjawowa postać kardiotoksyczności i mogą być predyktorem wystąpienia kardiotoksyczności zdefiniowanej na podstawie spadku LVEF.

### FUNKCJA ROZKURCZOWA LEWEJ KOMORY

Uważa się, że w wielu procesach patologicznych zaburzenia rozkurczu wyprzedzają dysfunkcję skurczową LV. Różne postaci zaburzenia funkcji rozkurczowej stwierdza się u  $25-97\%$  pacjentów leczonych antracyklinami [91, 92]. Parametry opisujące funkcję rozkurczową zmieniają się podczas stosowania chemioterapii i wkrótce po jej zakończeniu. Czasami zmiany mają charakter przejściowy. Często ich nieprawidłowa konfiguracja utrzymuje się długo po skończonym leczeniu przeciwnowotworowym [30, 93]. W niektórych obserwacjach dysfunkcja rozkurczowa wyprzedzała niewielkie zmiany LVEF [54], natomiast w innych nie miała żadnego związku ze zmianami LVEF [86, 94]. Stwierdzono powiększanie się lewego przedsionka podczas terapii uzupełniającej trastuzumabem, jednak przedsionek powiększał się podobnie zarówno w grupie z kardiotoksycznością, jak i bez niej [30, 95].

Nie wykazano jednoznacznie, że podczas leczenia nowotworów zaburzenia funkcji rozkurczowej i zmiany jakiegokolwiek parametru opisującego funkcję rozkurczową wyprzedzają dysfunkcję skurczową [91]. Wyniki niektórych badań wskazały, że z powodu działania doksorubicyny zmieniają się klasyczne parametry echokardiograficzne opisujące funkcję rozkurczową, takie jak stosunek maksymalnej prędkości napełniania wczesnorozkurczowego do maksymalnej prędkości napełniania późnorozkurczowego (E/A), czas deceleracji (DT), czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT), maksymalna prędkość i czas trwania wstecznego przepływu przedsionkowego, stosunek maksymalnej prędkości napływu skurczowego do maksymalnej prędkości napływu rozkurczowego w żyłach płucnych (S/D), wielkość lewego przedsionka [30]. Z reguły zmiany nie są jednoznaczne [91]. W jednym badaniu wydłużone IVRT i DT identyfikowały pacjentów, u których po 6 miesiącach od stosowania doksorubicyny wystąpiła dysfunkcja skurczowa LV [91]; z kolei w innym doniesieniu wydłużone IVRT i DT nie poprzedzały spadku LVEF [92]. W kilku badaniach wykazano istotną redukcję wartości maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowej pierścienia mitralnego (E') mierzonej za pomocą TDI podczas stosowania chemioterapii [82, 86, 96, 97].

Wyniki większości badań sugerują, że zaburzenia rozkurczu LV są niezależne od zaburzeń skurczu i od objawów klinicznych [82, 98], chociaż istnieją obserwacje wykazujące powiązanie zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej (ocnianej za pomocą TDI) podczas stosowania antracyklin [99].

Zjawisko rozkurczu jest opisywane przez liczne, złożone parametry o małej powtarzalności i z tego powodu trudniej jest analizować funkcję rozkurczową niż skurczową LV [100]. Najczęściej stwierdzanym profilem napływu mitralnego



w populacji ogólnej jest typ zaburzonej relaksacji, co komplikuje interpretację obrazu echokardiograficznego podczas stosowania chemioterapii [74, 100]. Często nie wiadomo, czy rzeczywiście sama chemioterapia spowodowała zmiany w konstelacji parametrów rozkurczowych. Obecnie parametry opisujące funkcję rozkurczową raczej nie nadają się jako predyktory wczesnej kardiotoxyczności zdefiniowanej przez *Cardiovascular Review Committee*. Kwestią wymagającą dalszych obserwacji jest znaczenie zaburzeń rozkurczu w predykcji późnej kardiotoxyczności.

Z kolei dysfunkcja rozkurczowa LV i HF z zachowaną EF są obciążone złym rokowaniem, tylko nieco lepszym niż bardzo źle rokująca skurczowa HF [101–103]. Biorąc pod uwagę bardzo wysoką częstość zaburzeń rozkurczu charakteryzowanych przez nieprawidłowe parametry echokardiograficzne u pacjentów po leczeniu przeciwnowotworowym, to zjawisko powinno zwrócić uwagę lekarzy w codziennej praktyce i badaczy w planowaniu prospektywnych obserwacji zjawiska kardiotoxyczności w onkologii.

Pomimo powyższych uwag, w rekomendacjach ESMO zaleca się dokonywanie pomiarów E, A, DT, IVRT w ramach echokardiograficznego badania wyjściowego i badań monitorujących terapię nowotworową [17], chociaż informacje o zmianach funkcji rozkurczowej nie mają obecnie przełożenia na praktyczne decyzje kliniczne.

Możliwe, że procesy zachodzące w miokardium i kardiomiocytach podczas oddziaływania na nie leków przeciwnowotworowych (antracyklin, leków ukierunkowanych molekularnie) w pierwszej kolejności uszkadzają struktury odpowiedzialne za skurcz. Kolejność zmian czynnościowych byłaby zatem inna niż np. w przypadku niedokrwiennego uszkodzenia LV [104, 105]. Ten fakt może być przyczyną braku związku między wczesnym występowaniem zaburzeń funkcji rozkurczowej a postępującym po nich zaburzeniem funkcji skurczowej.

## ECHOKARDIOGRAFIA W MONITOROWANIU KARDIOTOKSYCZNOŚCI TYPU 1

Chociaż kardiotoxyczność antracyklin jest znana od ponad 40 lat [106], to nadal nie ma jednolitych wytycznych dotyczących monitorowania bezpieczeństwa ich stosowania.

Poszczególne towarzystwa naukowe proponują różniące się w szczegółach zasady nadzoru bezpieczeństwa sercowego farmakoterapii nowotworowej [107]. W praktyce, z powodu kosztów i dużego „przeciążenia” ośrodków onkologicznych nie wszyscy chorzy są poddawani rutynowym badaniom serca podczas terapii antracyklinami czy innymi lekami przeciwnowotworowymi. Nie ma jednoznacznych zaleceń, kiedy i u kogo należy bezwzględnie wykonać badania monitorujące funkcję serca. Jeśli przyjąć, że całkowita, skumulowana dawka doksorubicyny 250–300 mg/m<sup>2</sup> jest bezpieczna, to jej przekroczenie (lub dawki równoważnej dla innej antracykliny) powinno być takim progiem, powyżej którego monitorowanie

serca jest bezwzględnie wskazane. Ale już przy takich dawkach dochodzi do częstego uszkodzenia serca w postaci istotnego obniżenia LVEF oraz do przedwczesnych zgonów sercowych [108]. Ponadto upośledzenie kurczliwości LV, zwłaszcza całkowitej, stanowi późny objaw uszkodzenia miokardium. Makroskopowe zaburzenia kurczliwości są wyrazem znacznie zaawansowanej destrukcji aparatu kurczliwego kardiomiocyta [67]. Wyniki wielośrodkowego badania, przeprowadzonego przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków, udowodniły, że nawet niskie dawki doksorubicyny podanej w schemacie chemioterapii (R)-CHOP stwarzają istotne ryzyko przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych [109]. Zatem dzisiejsza praktyka nadzoru bezpieczeństwa stosowania antracyklin jest niewystarczająca dla wczesnego wykrycia uszkodzenia serca.

W jednym z opracowań eksperci proponują następujący schemat postępowania u chorych leczonych antracyklinami [110]. Przed rozpoczęciem terapii należy dokonać oceny układu sercowo-naczyniowego; zebrać dokładnie wywiad ukierunkowany na czynniki ryzyka kardiotoxyczności, ryzyka sercowo-naczyniowego, występowanie chorób serca i naczyń; przeprowadzić badanie przedmiotowe (ukierunkowane zwłaszcza na wydolność układu sercowo-naczyniowego), wykonać EKG, ocenić wyjściowe LVEF (za pomocą echokardiografii lub MUGA), oznaczyć wyjściowe stężenia troponin sercowych i BNP. Uzyskane w ten sposób informacje pozwalają na stratyfikację ryzyka kardiotoxyczności i podział pacjentów na osoby z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem. W każdej z tych trzech grup powinno się wdrożyć inne postępowanie kwalifikujące do terapii i nadzorujące jej bezpieczeństwo. Pacjenci bez istotnej choroby serca, poniżej 65. rż., z prawidłową funkcją skurczową LV (LVEF ≥ 50%), z prawidłowymi stężeniami troponin sercowych i BNP stanowią grupę niskiego ryzyka. Ta grupa zwykle dobrze toleruje chemioterapię antracyklinami i charakteryzuje się niskim ryzykiem kardiotoxyczności. Jeśli istnieją dane wskazujące na duże zagrożenie wystąpieniem lub na obecność aktywnej choroby serca, u pacjentów zwykle stwierdza się umiarkowane i wysokie ryzyko kardiotoxyczności. W takiej sytuacji podczas konsultacji onkologa z kardiologiem powinno się ustalić stosunek ryzyka/korzyści dla leczenia onkologicznego i jego następstw kardiotoxycznych. W przypadku bardzo dużego zagrożenia wystąpieniem powikłań sercowo-naczyniowych należy rozważyć zastosowanie schematów potencjalnie mniej toksycznych, zwłaszcza jeśli planuje się w przyszłości leczenie inhibitorami szlaków sygnałowych (inhibitory ErbB2/HER2, VEGF, układu BCR-ABL). Leki te bowiem poprzez ingerencję w układy odpowiedzialne za utrzymanie homeostazy miokardium nasilają kardiotoxyczne działanie wcześniej podanych antracyklin.

Suter i Ewer [110] proponują ponowną ocenę funkcji serca po 4 cyklach chemioterapii antracyklinami, aby wcześniej wykryć ewentualne bezobjawowe uszkodzenie serca. W przypadku stwierdzenia bezwzględnego obniżenia LVEF o 15 punktów procentowych w stosunku do wyjściowej war-

tości LVEF lub obniżenia LVEF o 10 punktów procentowych do wartości poniżej 50% trzeba ponownie ocenić LVEF po 3 tygodniach w celu potwierdzenia dysfunkcji skurczowej LV. Istotną kardiotoksyczność potwierdza także wzrost stężenia BNP. Jeśli kardiotoksyczność zostanie potwierdzona, należy przedyskutować z onkologiem możliwość zmiany terapii na ewentualnie mniej kardiotoksyczną, ponieważ kontynuowanie stosowania antracyklin stwarza bardzo duże ryzyko dalszego, nieodwracalnego uszkodzenia serca.

Trzeba pamiętać, że antracykliny mogą prowadzić do krótkotrwałego wyrzutu katecholamin, co może być przyczyną obrazu serca hiperkinetycznego w echokardiografii tuż po podaniu leku. Optymalne zatem jest wykonanie kontrolnej echokardiografii w odpowiednim czasie po zastosowaniu antracyklin — najczęściej w 3. tygodniu po podaniu ostatniej dawki i przed następną.

W ocenie echokardiograficznej należy uwzględnić także stan ogólny chorego — anemia, tachykardia, gorączka i ból mogą wpłynąć na wynik badania.

W przypadku stwierdzenia uszkodzenia serca należy jak najszybciej zastosować ACE-I i beta-adrenolityki. Udowodniono, że wczesne przerwanie chemioterapii i wczesne, nie później niż 6 miesięcy od wykrycia, wdrożenie intensywnego leczenia (ACE-I) w 70% przypadków umożliwia poprawę lub normalizację funkcji skurczowej w tej ciężkiej i uważanej dotychczas za nieodwracalną kardiomiopatii [22]. Takie działania mają prawdopodobnie także beta-adrenolityki [111] i połączenie obu tych leków [112].

Istnieją dowody, że wczesne wdrożenie enalaprilu, po wykryciu podwyższonych stężeń TnI, ale zanim dojdzie do istotnego spadku LVEF, zapobiega uszkodzeniu LV [113]. Ponadto dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność deksrazoksanu (środek chelatujący żelazo) [114], karwedilolu [111] i walsartanu [115] w zapobieganiu uszkodzeniu serca podczas terapii antracyklinami. Należy jednak pamiętać, że zgodnie z zapisem rejestracyjnym deksrazoksanu nie zaleca się w skojarzeniu z terapią adiuwantową raka piersi lub chemioterapią stosowaną z zamiarem wyleczenia; jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży.

## ECHOKARDIOGRAFIA W MONITOROWANIU KARDIOTOKSYCZNOŚCI TYPU 2

Przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem trzeba kompleksowo ocenić układ sercowo-naczyniowy w celu określenia stanu wyjściowego i oszacowania ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności. Należy uwzględnić czynniki ryzyka kardiotoksyczności (czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, czynniki ryzyka kardiotoksyczności związane z terapią nowotworową), wykonać badanie przedmiotowe z uwzględnieniem oceny wydolności układu sercowo-naczyniowego, badanie echokardiograficzne i EKG.

Różne towarzystwa proponują różną częstość oceny LVEF podczas leczenia trastuzumabem i jest to obecnie przedmio-

tem dyskusji w literaturze [1, 40, 94, 116–119]. W większości zaleceń proponuje się ocenę LVEF przed rozpoczęciem terapii, podczas leczenia trastuzumabem co 3 miesiące i następnie po zakończeniu terapii co 6 miesięcy przez 2 lata. Zalecenia różnych towarzystw różnią się między sobą.

Kanadyjska Grupa Robocza do spraw stosowania trastuzumabu w 2008 r. opracowała zasady monitorowania terapii trastuzumabem oraz zasady postępowania w przypadku objawów uszkodzenia serca [40]. Jeśli dochodzi do istotnej dysfunkcji skurczowej LV, należy odstawić trastuzumab i zastosować standardowe leczenie, takie jak zalecane w HF (ACE-I, beta-adrenolityki) [120]. Jako istotny efekt kardiotoksyczny przyjmuje się wg zaleceń kanadyjskich każdą objawową HF (III/IV klasa wg NYHA), każdy bezobjawowy spadek LVEF  $\geq 15$  punktów procentowych, spadek LVEF o 10–15 punktów procentowych, ale nie więcej niż do poziomu 1–5 punktów procentowych poniżej dolnej granicy normy (w większości pracowni echokardiograficznych dolna granica prawidłowego zakresu LVEF wynosi 50%). *British Society of Echocardiography* zaleca przerwanie terapii trastuzumabem, jeśli nastąpi spadek LVEF o co najmniej 10% punktów procentowych i poniżej progu 50% [94].

Ewer i wsp. [118] w 2007 r. zaproponowali zalecenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu w terapii uzupełniającej raka piersi. W tych zaleceniach także przyjęto, że istotna dysfunkcja skurczowa, to każdy spadek LVEF o więcej niż 15 punktów procentowych lub spadek LVEF o więcej niż 10 punktów procentowych i jednocześnie poniżej poziomu 50%. Stosowanie trastuzumabu należy bezwzględnie przerwać, jeśli spadek LVEF osiągnie wartość  $< 40\%$ . W przypadku bezobjawowego obniżenia LVEF do wartości mieszczących się w zakresie 40–50%, mimo braku dowodów na bezpieczeństwo takiego postępowania, można zachowując częstsze kontrole funkcji serca, utrzymać stosowanie trastuzumabu [118]. Po odstawieniu leku należy kontrolować LVEF co 3–4 tygodnie. Zaleca się wznowienie leczenia, jeśli LVEF osiągnie  $\geq 50\%$  w następstwie odstawienia trastuzumabu i zastosowanej standardowej terapii krążeniowej (ACE-I, beta-adrenolityki). Jeżeli objawy lub niska LVEF utrzymują się (zwykle przyjmuje się okres 2 miesięcy), nie zaleca się ponownego stosowania trastuzumabu. Dalsze postępowanie powinno być indywidualnie wypracowane przez onkologa z uwzględnieniem stanu serca pacjenta ocenionego przez kardiologa [119].

Inne wartości progowe LVEF stosuje się dla przerwania terapii trastuzumabem w przypadku pacjentek z uogólnionym rakiem piersi. U tych chorych trastuzumab jest lekiem przedłużającym życie, potencjalnie korzyści z jego stosowania w znacznej mierze przewyższają negatywne następstwa ewentualnych, raczej długoterminowych działań niepożądanych. Nawet znaczne uszkodzenie serca w tej grupie może nie mieć negatywnego wpływu na rokowanie pacjentki. W tym przypadku za istotny efekt kardiotoksyczny wymagający

odstawienia trastuzumabu uważa się wystąpienie objawów (III/IV klasa wg NYHA) lub każdy spadek LVEF o więcej niż 20 punktów procentowych i poniżej wartości LVEF 40% oraz każdy spadek LVEF poniżej 30%. Oceny LVEF powinno się dokonywać co 3–4 tygodnie. Jeśli wartości LVEF wzrosną powyżej 44%, można wznowić terapię trastuzumabem. U chorych z objawami HF lub z utrzymującą się LVEF < 30% nie powinno się wracać do leczenia trastuzumabem [119].

Istnieje wątpliwość, czy ocena tylko funkcji skurczowej i tylko na podstawie LVEF jest wystarczająca dla analizy kardiotoksycznego działania trastuzumabu. Proponuje się wykorzystanie innych, bardziej czułych metod echokardiograficznych w ocenie uszkodzenia serca.

### **NOWE METODY ECHOKARDIOGRAFICZNE — PROPOZYCJA WYKORZYSTANIA W MONITOROWANIU KARDIOTOKSYCZNOŚCI TYPU 1 LUB TYPU 2**

Niewątpliwie bardziej doskonałą metodą monitorowania bezpieczeństwa terapii antracyklinami lub trastuzumabem byłby model z zastosowaniem nowych technik obrazowania echokardiograficznego.

W wyjściowym badaniu echokardiograficznym należałoby wyliczyć początkową LVEF, najlepiej za pomocą echokardiografii 3D. (Jeśli jest ona niedostępna, to LVEF trzeba wyliczyć jako średnią z projekcji 4- i 2-jamowej 2D, używając metody Simpsona). W przypadku obrazu złej jakości i trudności w zdefiniowaniu granic wsierdzia w echokardiografii 2D należałoby rozważyć użycie kontrastu w celu poprawy obrazowania granic wsierdzia. Kontrastową echokardiografię 2D zaleca się zwłaszcza wtedy, gdy nie można dokładnie zobrazować granic wsierdzia dla więcej niż 2 segmentów ścian LV [53]. Nie zaleca się stosowania kontrastowej echokardiografii 3D, ponieważ charakteryzuje się ona mniejszą czułością i swoistością w porównaniu z badaniami 3D bez kontrastu z powodu artefaktów powodowanych przez za-kontrastowaną podstawę serca [57]. Jeśli pracownia echokardiograficzna dysponuje możliwością i ma doświadczenie w ocenie odkształcenia miokardium (*strain/strain rate*), należy rozważyć wyjściową ocenę parametrów dla GLS metodą STE, a następnie powtórzyć to badanie po podaniu pierwszych kilku dawek antracykliny lub trastuzumabu. Korzystne wydaje się także wyjściowe oznaczenie stężenia troponiny metodą wysokoczułą i następnie okresowe oznaczanie tego markera podczas leczenia przeciwnowotworowego [121, 122]. Nie ma jednoznacznie określonego czasu wykonania badań monitorujących. W badaniach klinicznych czas ten był bardzo różny — bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku, po zakończonym wlewie, w różnym czasie między kolejnymi podaniami leku.

Autorzy zdają sobie jednak sprawę, że nowe techniki echokardiograficzne (3D, echokardiografia kontrastowa, analiza odkształcenia i tempa odkształcenia miokardium, STE) są

w Polsce nie zawsze dostępne, nadal kosztowne i wymagające czasu, co wydłuża trwanie badania. Trudno będzie zastosować taki schemat w najbliższej przyszłości u wszystkich pacjentów stosujących leki przeciwnowotworowe, chociaż obecnie umożliwia on bardzo wczesne wykrycie bezobjawowego uszkodzenia miokardium.

Pozostaje jednak wiele pytań praktycznych:

- Czy stwierdzenie nieprawidłowych wartości odkształcenia miokardium przy zachowanej wartości LVEF powinno się wiązać z modyfikacją leczenia przeciwnowotworowego (zmiana leku, dawki, sposobu i częstości podawania)?
  - Czy należy zastosować wówczas metody prewencji kardiotoksyczności? Jeśli tak, to jakie?
  - Czy należy zastosować farmakoterapię krążeniową zanim dojdzie do spadku LVEF (ACE-I, ARB, beta-adrenolityki)? Jeżeli tak, to w którym momencie i który z leków powinien być wdrożony jako pierwszy?
  - Do jakiego poziomu obniżenie LVEF można zaakceptować i przy jakim należy rozpocząć farmakoterapię krążeniową?
  - Czy leki hemodynamiczne należy stosować podobnie jak zaleca się w HF — stopniowo zwiększając dawkę co 2 tygodnie?
  - Czy wczesne, proponowane interwencje zapobiegną późniejszej dysfunkcji skurczowej?
  - Czy wczesne, bezobjawowe zmiany „nowych” parametrów echokardiograficznych będą przepowiadały późne formy kardiotoksyczności (spadek LVEF, objawową HF)?
- Odpowiedzi na te pytania wymagają przeprowadzenia dalszych badań nad zjawiskiem kardiotoksyczności leków przeciwnowotworowych.

### **MONITOROWANIE PÓŹNEJ KARDIOTOKSYCZNOŚCI**

Istotnym problemem jest późna kardiotoksyczność po lekach wykorzystywanych w onkologii. Dość dobrze znana jest częstość HF występującej po antracyklinach. Kardiomiopatia po antracyklinach może wystąpić po 10–20 latach od zakończenia chemioterapii, praktycznie ryzyko jej rozwoju istnieje do końca życia i wzrasta z czasem. Według pierwszych obserwacji von Hoffa i wsp. sprzed 40 lat [106], spośród osób wyleczonych z raka piersi lub chłoniaków, u których zastosowano doksorubicynę w dawce 200–300 mg/m<sup>2</sup>, objawowe uszkodzenie serca występuje u 2–3% pacjentów. W późniejszych badaniach, uwzględniających zarówno postać objawową, jak i bezobjawową kardiotoksyczności (spadek LVEF o  $\geq 10$  punktów procentowych i poniżej granicy dolnej normy), uszkodzenie serca po doksorubicynie występowało znacznie częściej: przy dawce 250 mg/m<sup>2</sup> — u 9%, a przy dawce 550 mg/m<sup>2</sup> — u 65% populacji [20]. Uszkodzenie serca przez długi okres pozostaje bezobjawowe. Zapoczątkowana przez antracykliny lub rzadziej inne leki przeciwnowotworowe przebudowa LV postępuje przez lata, a z czasem przechodzi w objawową HF, która bardzo źle rokuje [41]. Z retrospek-

tywnych analiz prowadzonych w ostatnich latach wynika, że chorzy leczeni antracyklinami charakteryzują się 5-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju przewlekłej HF lub dysfunkcji skurczowej LV w porównaniu z pacjentami nieleczonymi antracyklinami [123].

Możliwe jest wystąpienie późnych efektów kardiotoksycznych po lekach przeciwnowotworowych ukierunkowanych molekularnie. Ze względu na fakt, że są to leki stosunkowo nowe, nie ma jeszcze tak długich obserwacji ich odległych następstw jak w przypadku antracyklin. Po zakończeniu terapii trastuzumabem i po jej przedwczesnym przerwaniu u większości pacjentek obserwuje się poprawę funkcji skurczowej [26, 124, 125]. Jest jednak niewielka grupa chorych, u których LVEF nie powraca do prawidłowych wartości [1, 29]. Istnieje także stosunkowo duża grupa, w której LVEF poprawia się, ale nie osiąga wartości porównywalnych z wyjściowymi obserwowanymi przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej [30]. Analizy retrospektywne wskazują, że po 5 latach od zakończenia uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trastuzumabem chorych na raka piersi, z poprzedzającym zastosowaniem antracyklin, cechy kardiomiopatii lub HF występowały u ponad 20% pacjentek [126]. Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy przejściowe obniżenie LVEF podczas chemioterapii ustępujące po jej zaprzestaniu i zastosowaniu leczenia krążeniowego prognozuje późniejsze wystąpienie odległego, trwałego uszkodzenia serca i rozwoju przewlekłej HF [20, 127–129]. Brakuje także danych dotyczących roli innych niż LVEF parametrów echokardiograficznych w przewidywaniu pojawienia się późnej kardiotoksyczności.

Jeszcze mniej wiadomo na temat odległych efektów inhibitorów kinaz tyrozynowych, takich jak sunitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib. Większość z nich, oprócz bezpośredniego negatywnego wpływu na miokardium (co ma miejsce raczej rzadko), może pośrednio uszkadzać funkcję serca poprzez efekt hipertensyjny [130]. Nadzorując bezpieczeństwo tych leków, należy monitorować ciśnienie tętnicze i oceniać echokardiograficznie serce w aspekcie zmian zachodzących pod wpływem nadciśnienia tętniczego [131].

Po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego zaleca się okresową kontrolę echokardiograficzną z oceną LVEF. Nie ma jednoznacznych i jednolitych zaleceń u kogo i z jaką częstością należy wykonać badanie echokardiograficzne.

Po zastosowaniu antracyklin u chorych bez objawów klinicznych, którzy należą do grupy wysokiego ryzyka, echokardiografię z oceną LVEF, zastawek i osierdzia powinno się wykonywać co 1–2 lata [132]. W zaleceniach ESMO rekomenduje się ocenę funkcji serca 4 i 10 lat po zakończeniu chemioterapii z użyciem antracyklin [17].

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka to osoby, które przeżyły terapię przed 15. rz., osoby starsze, osoby po napromienieniu śródpiersia (najczęściej w chłoniakach), po radioterapii obejmującej klatkę piersiową, zwłaszcza po lewej stronie

(w raku piersi), osoby, które otrzymały całkowitą dawkę doksorubicyny > 240 mg/m<sup>2</sup> lub epirubicyny > 360 mg/m<sup>2</sup> [17].

W innym opracowaniu rekomenduje się ocenę funkcji skurczowej LV 6 miesięcy po zakończeniu terapii antracyklinami, raz w roku przez kolejne 2–3 lata i następnie raz w roku co 3–5 lat. Częściej należy wykonywać kontrolne badania serca, jeśli współistnieje choroba serca lub jeśli dawka doksorubicyny przekroczyła 300 mg/m<sup>2</sup> (lub jej równoważnik dla innej antracykliny) [110].

Nie ma także zgodnego stanowiska ekspertów dotyczącego wskazań i częstości monitorowania czynności serca po zakończeniu terapii trastuzumabem [40] lub inhibitorami kinaz tyrozynowych. W zaleceniach ESMO rekomenduje się ocenę czynności serca u wszystkich pacjentek 6 miesięcy po zakończeniu stosowania trastuzumabu [17].

Pacjenci z dysfunkcją skurczową LV, zarówno po terapii antracyklinami, jak i trastuzumabem, po przerwaniu/zmodyfikowaniu leczenia oraz podczas stosowania leków krążeniowych (ACE-I, ARB, beta-adrenolityków, antagonistów aldosteronu) powinni zostać poddani przedłużonemu okresowemu monitorowaniu funkcji serca, nawet po osiągnięciu prawidłowych wartości LVEF i przerwaniu farmakoterapii krążeniowej. Nie ma zgodności dotyczącej czasu trwania leczenia krążeniowego oraz częstości i długości prowadzenia badań kontrolnych czynności serca. W tych kwestiach należy zachować zdrowy rozsądek i kierować się obrazem klinicznym. U pacjentów, u których doszło do przemijającego uszkodzenia serca podczas terapii, powinno się częściej wykonywać kontrolne badania echokardiograficzne [119], ponieważ są oni obciążeni większym ryzykiem niekorzystnej przebudowy serca i rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej.

## PODSUMOWANIE

1. Wszystkie zalecenia dotyczące monitorowania kardiotoksyczności terapii przeciwnowotworowej są zgodne co do tego, że należy zawsze wykonać wyjściowe badanie echokardiograficzne przed rozpoczęciem leczenia choroby nowotworowej.
2. Pomiary w kolejnych badaniach echokardiograficznych powinny być wykonywane najlepiej przez tego samego i doświadczonego echokardiografistę, z wykorzystaniem echokardiografu o najwyższej dostępnej jakości obrazowania. Zachowanie tych warunków pozwoli poprawić powtarzalność pomiarów w badaniach seryjnych.
3. Pomiary w badaniach echokardiograficznych powinny być wykonywane na podstawie najdokładniejszej metody dostępnej w danym ośrodku. Minimalny standard dla obliczenia LVEF stanowi metoda dwupłaszczyznowa Simpsona z użyciem projekcji 4- i 2-jamowej. W miarę dostępności mogą być wykorzystane bardziej powtarzalne metody obliczania LVEF — echokardiografia 3D lub, w przypadku niedostatecznej jakości badania, zastosowanie kontrastu w celu poprawy definicji wsierdzia.

- Najdokładniejszą i najbardziej powtarzalną metodą echokardiograficzną obliczania LVEF jest echokardiografia 3D, chociaż wiadomo, że nie jest obecnie możliwe, aby była ona stosowana rutynowo u wszystkich pacjentów wymagających monitorowania bezpieczeństwa kardjologicznego terapii nowotworowej.
- Nie powinno się podejmować ostatecznych decyzji o przerwaniu terapii przeciwnowotworowej tylko na podstawie jednego pomiaru i zmiany jednego parametru. Do oceny należy używać kilku parametrów lub kilku różnych metod (echokardiografia, MUGA, EKG, stężenia biomarkerów). Istotne uszkodzenie serca powinno zostać potwierdzone w co najmniej dwóch oznaczeniach parametru potwierdzających efekt kardiotoxyczny.
- W wykrywaniu wczesnej dysfunkcji miokardium bardziej czułe niż spadek LVEF są zmiany parametrów odkształcenia miokardium i jego tempa (*strain/strain rate*) wyliczane metodą STE. Nie wiadomo, czy to zjawisko prognozuje spadek LVEF, rozwój fenotypu kardiomiopatii rozstrzeniowej i objawowej HF w okresie długoterminowym.
- Wydaje się, że oznaczanie odkształcenia miokardium i jego tempa jest metodą przyszłości, choć obecnie nie można jednoznacznie zalecić rutynowego jej stosowania, chociażby ze względów ekonomicznych. Nie ma także jednoznacznego przełożenia stwierdzanych późnych i wczesnych zaburzeń w zakresie odkształcenia miokardium na konkretne decyzje kliniczne. Wykrycie zaburzenia odkształcenia miokardium i jego tempa podczas leczenia nowotworów lub po jego zakończeniu powinno prowadzić do bardziej intensywnego nadzoru nad potencjalnie zagrożonym pacjentem.
- Należy monitorować bezpieczeństwo terapii podczas stosowania leków cytotoxycznych (szczególnie antracyklin) oraz ukierunkowanych molekularnie (zwłaszcza

podczas terapii trastuzumabem, lapatinibem). Monitorowanie dotyczy zarówno czasu stosowania leków, jak i odległych następstw, które mogą się ujawnić wiele lat po zakończeniu leczenia.

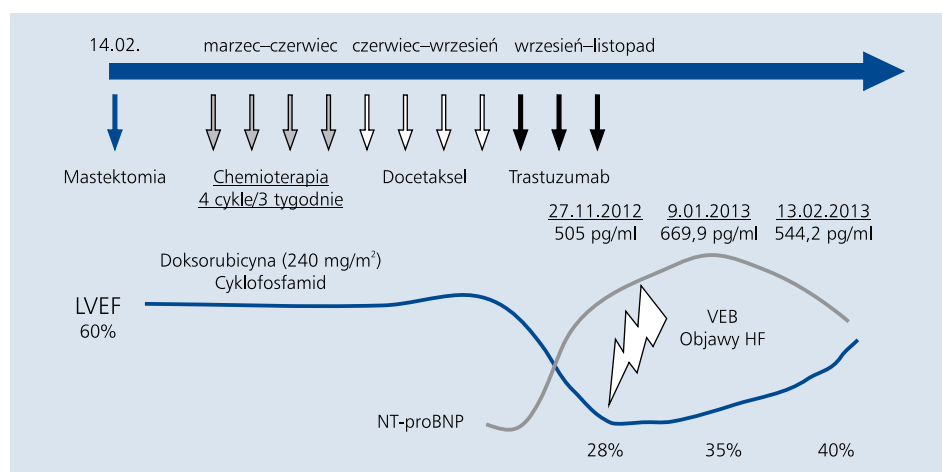
### PRZYPADKI KLINICZNE

Poruszaną w niniejszym artykule problematykę w ujęciu praktycznym przedstawiają przypadki kliniczne 1, 2 i 3 zilustrowane obrazami echokardiograficznymi (ryc. 1–11; obrazy przed wystąpieniem kardiotoxyczności — ryc. 2–4; obrazy po wystąpieniu kardiotoxyczności — ryc. 5–11).

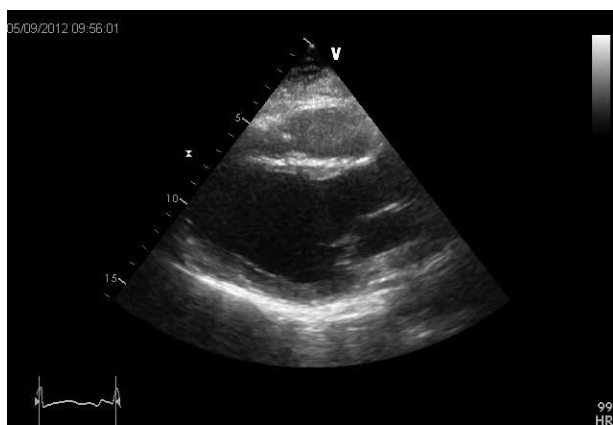
**Przypadek 1:** Chora BK, lat 45. W 2012 r. rozpoznano raka prawej piersi. Mastektomia: 14.02.2012. Wynik badania histopatologicznego: *Carcinoma lobulare invasivum* (G3), HER2 — odczyn pozytywny. Badania obrazowe — bez przerzutów odległych, CA15.3 niepodwyższony. Zakwalifikowana do leczenia uzupełniającego chemioterapią. Do tej pory nie leczyla się z powodu przewlekłych chorób układu sercowo-naczyniowego. W wywiadzie rak tarczycy — strumektomia i leczenie J131 w 2003 r.

**Przypadek 2:** Chora GE, lat 66. W 2009 r. rozpoznano mięsaka gładkokomórkowego macicy (*leiomyosarcoma uteri*). W 2009 r. — leczenie doksorubicyną i cisplatyną (dawka kumulacyjna doksorubicyny 423 mg/m<sup>2</sup>). W 2012 r. — nawrót choroby, zastosowano: doksorubicynę z dakarbazyną (ADIC) (dawka kumulacyjna doksorubicyny 734 mg/m<sup>2</sup>). W 2013 r. — IV klasa wg NYHA; echokardiografia *M-mode* z sierpnia 2013 r. — poszerzenie lewej komory, nasilona hipokineza przegrody międzykomorowej, frakcja wyrzutowa 34%. Później poddana pełnemu leczeniu krążeniowemu (ACE-I, beta-adrenolityk), poprawa frakcji wyrzutowej do 45%, II klasa wg NYHA (ryc. 10).

**Przypadek 3:** Chora AH, lat 31. W 2007 r. rozpoznano raka piersi. W 2007 r. po mastektomii leczona uzupełniająco schematem AT (adriamycyna + taxotere). Już po drugim kursie



**Rycina 1.** Przebieg leczenia i wystąpienie objawów kardiotoxyczności; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; HF — niewydolność serca; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; VEB — komorowe pobudzenia dodatkowe



**Rycina 2.** Projekcja przymostkowa w osi długiej — prawidłowy wymiar lewej komory (dzięki uprzejmości dr. Rafała Dankowskiego)



**Rycina 3.** Projekcja koniuszkowa 4-jamowa (dzięki uprzejmości dr. Rafała Dankowskiego)



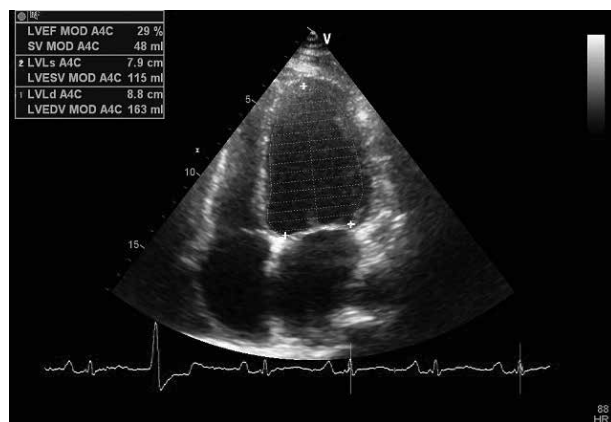
**Rycina 4.** Projekcja koniuszkowa 4-jamowa — prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory (dzięki uprzejmości dr. Rafała Dankowskiego)



**Rycina 5.** Projekcja przymostkowa w osi długiej — powiększenie lewej komory (dzięki uprzejmości dr. Rafała Dankowskiego)



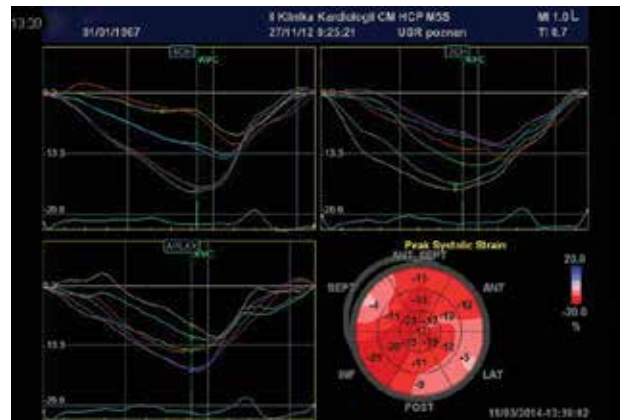
**Rycina 6.** Projekcja przymostkowa w osi krótkiej — powiększenie lewej komory (dzięki uprzejmości dr. Rafała Dankowskiego)



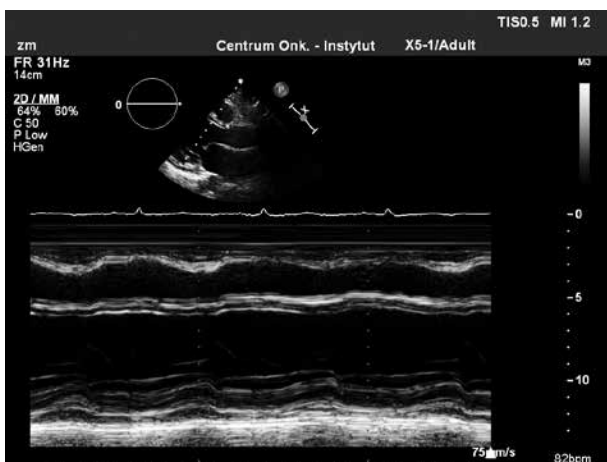
**Rycina 7.** Projekcja koniuszkowa 4-jamowa — obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (dzięki uprzejmości dr. Rafała Dankowskiego)



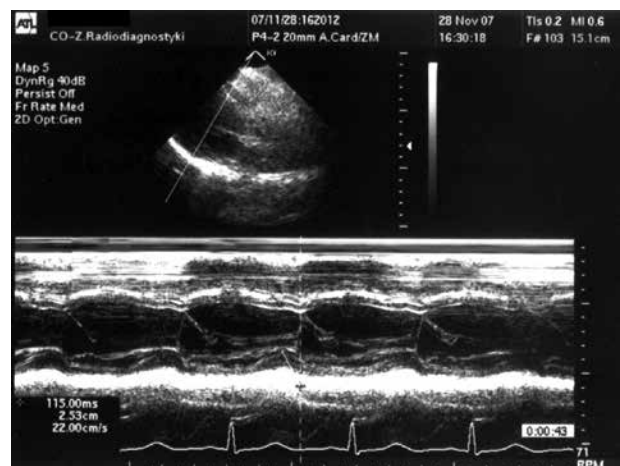
**Rycina 8.** Projekcja koniowska 4-jamowa — niedomykalność zastawki mitralnej po chemioterapii (dzięki uprzejmości dr. Rafała Dankowskiego)



**Rycina 9.** Obniżenie parametrów odkształcenia dwuwymiarowego jako efekt kardiotosyczości (dzięki uprzejmości dr. Rafała Dankowskiego)



**Rycina 10.** Projekcja przymostkowa w osi długiej — M-mode — hipokineza przegrody międzykomorowej



**Rycina 11.** Projekcja przymostkowa w osi długiej — M-mode — opóźnienie ruchu skurczowego przegrody międzykomorowej

nastąpiło opóźnienie ruchu skurczowego przegrody międzykomorowej o 115 ms. Bardzo wczesna kardiotosyczość dokorubicyny w trakcie leczenia. W wyjściowej echokardiografii wykonanej przed leczeniem — prawidłowy obraz, bez zmian. Chora dokończyła chemioterapię 6 × AT. Zaburzenie skurczu przegrody międzykomorowej utrzymywało się przez 1,5 roku obserwacji mimo leczenia ACE-I i beta-adrenolitykiem; EKG — bez zmian (ryc. 11).

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

#### Piśmiennictwo

- Carver JR, Shapiro CL, Ng A et al. ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3991–4008.
- Ning Y, Shen Q, Herrick K et al. Cause of death in cancer survivors. Program and abstracts of the American Association for Cancer Research (AACR) 103<sup>rd</sup> Annual Meeting; March 31–April 4, 2012; Chicago, Illinois (abstract LB-339).
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001; 3: 315–322.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*, 2007; 8: 784–796.
- Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*, 2010; 10: 105–112.
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2009. *CA. Cancer J Clin*, 2009; 59: 225–249.
- National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- Brian RJ, Healey B, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 14–24.
- Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, Pathogenesis, Diagnosis and Management. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 2231–2247.
- Cardinale D, Colombo A, Cipolla CM. Prevention and treatment of cardiomyopathy and heart failure in patients receiving cancer chemotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2008; 10: 486–495.

11. Verma S, Ewer MS. Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer? *Ann Oncol*, 2011; 22: 1011–1018.
12. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*, 2008; 14: 14–24.
13. National Cancer Institute. Cancer therapy evaluation program [on-line]. [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4e30e992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4e30e992.pdf).
14. Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1215–1221.
15. 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.
16. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> Accessed May 2012.
17. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2012; Suppl. 7: vii155–vii166.
18. Guglin M, Hartlage G, Reynolds C et al. Trastuzumab-induced cardiomyopathy: not as benign as it looks? A retrospective study. *J Card Fail*, 2009; 15: 651–657.
19. Tarantini L, Cioffi G, Gori S et al. Italian Cardio-Oncologic Network. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail*, 2012; 18: 113–119.
20. 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.
21. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1998; 339: 900–905.
22. 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.
23. Saletan S. Mitoxantrone: an active, new antitumor agent with an improved therapeutic index. *Cancer Treat Rev*, 1987; 14: 297–303.
24. Altena R, Hummel YM, Nuver J et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol*, 2011; 22: 2286–2293.
25. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol*, 1991; 9: 1215–1223.
26. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 7820–7826.
27. Szmít S, Jędrzejczak WW, Torbicki A. Targeted therapies for chronic myeloid leukemia and cardiovascular system. *OnCOReview*, 2013; 3:163–176.
28. McArthur HL, Chia S. Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice. *N Engl J Med*, 2007; 357: 94–95.
29. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat*, 2009; 117: 357–364.
30. Piotrowski G. Powikłania sercowe leczenia uzupełniającego trastuzumabem raka piersi z nadekspresją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2. Rozprawa habilitacyjna. Wydział Wojskowo-Lekarski, Uniwersytet Medyczny, Łódź 2012.
31. Perez EA, Koehler M, Byrne J et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 679–686.
32. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol*, 2009; 20: 1535–1542.
33. Richards CJ, Je Y, Schutz FA et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 3450–3456.
34. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2666–2676.
35. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007; 370: 2011–2019.
36. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2011; 13: 1–10.
37. 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.
38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013; 128: e240–e327.
39. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 1.2012. <http://www.nccn.org>. Published January 20, 2012. Accessed April 28, 2012.
40. Mackey JR, Clemons M, Cote MA et al. Cardiac management adjuvant trastuzumab therapy: recommendation of the Canadian Working Group. *Curr Oncol*, 2008; 15: 24–35.
41. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1077–1084.
42. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1440–1446.
43. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 2900–2902.
44. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med*, 1987; 82: 1109–1118.
45. Strohm O, Schulz-Menger J, Pilz B et al. Measurement of left ventricular dimensions and function in patients with dilated cardiomyopathy. *J Magn Reson Imag*, 2001; 13: 367–371.
46. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 2263–2270.
47. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 477–484.
48. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 472–477.
49. Mc Gowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J*, 2003; 146: 388–397.
50. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multicentre comparison of cine ventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J*, 2005; 26: 607–616.
51. Malm S, Frigstad S, Sagberg E et al. Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1030–1035.
52. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time



- three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation*, 2006; 114: 654–661.
53. Senior R, Becher H, Monaghan M et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 194–212.
  54. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007; 20: 1351–1358.
  55. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol*, 2008; 97: 318–326.
  56. Stapleton GE, Stapleton SL, Martinez A et al. Evaluation of longitudinal ventricular function with tissue Doppler echocardiography in children treated with anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007; 20: 492–497.
  57. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 6: 77–84.
  58. Mor-Avi V, Lang RM. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 85–87.
  59. McManus DD, Shah SJ, Fabi MR et al. Prognostic value of left ventricular end-systolic volume index as a predictor of heart failure hospitalization in stable coronary artery disease: Data from the heart and soul study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 190–197.
  60. Plana JC. Chemotherapy and the heart. *Rev Esp Cardiol*, 2011; 64: 409–415.
  61. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: Report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. *Pediatrics*, 1992; 89: 942–949.
  62. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991; 266: 1672–1677.
  63. 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.
  64. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 2629–2636.
  65. Cameron EH, Lipshultz SE, Tarbell NJ et al. Cardiovascular disease in long term survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Prog Pediatr Cardiol*, 1998; 8: 139–144.
  66. Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. Redefining normal reference ranges for echocardiography: a major new individual person data meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2013; 14: 347–348.
  67. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 1201–1203.
  68. Ganz PA, Hussey MA, Moynour CM et al. Late cardiac effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors treated on Southwest Oncology Group protocol s8897. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 1223–1230.
  69. Ocal B, Oguz D, Karademir S et al. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol*, 2002; 23: 522–527.
  70. Karakurt C, Koçak G, Ozgen U. Evaluation of the left ventricular function with tissue tracking and tissue Doppler echocardiography in pediatric malignancy survivors after anthracycline therapy. *Echocardiography*, 2008; 25: 880–887.
  71. Baysal T, Koksall Y, Oran B et al. Cardiac functions evaluated with tissue Doppler imaging in childhood cancers treated with anthracyclines. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010; 27: 13–23.
  72. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004; 17: 630–633.
  73. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*, 2002; 105: 1503–1508.
  74. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 165–193.
  75. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M et al. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 1504–1509.
  76. Pellerin D, Sharma R, Elliott P, Peyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart*, 2003; 89: iii89.
  77. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imag*, 2009; 5: 356–364.
  78. Plana JC. Cardiovascular side effects of cancer drugs. Oral Presentation. European Society Cardiology Congress 2013, Amsterdam, Netherlands.
  79. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21: 1283–1289.
  80. Hare JL, Brown JK, Leano R et al. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J*, 2009; 158: 294–301.
  81. Stoodley PW, Richards DA, Hui R et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*, 2011; 12: 945–952.
  82. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*, 2011; 107: 1375–1380.
  83. Negishi K, Negishi T, Hare JL et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013; 26: 493–498.
  84. Bi X, Deng Y, Zeng F et al. Evaluation of epirubicin-induced cardiotoxicity by two-dimensional strain echocardiography in breast cancer patients. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2009; 29: 391–394.
  85. Ganame J, Claus P, Eyskens B et al. Acute cardiac functional and morphological changes after anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 974–977.
  86. Ho E, Brown A, Barrett P et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*, 2010; 96: 701–707.
  87. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013; 26: 185–191.
  88. 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 Imag*, 2012; 5: 596–603.
  89. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK et al. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25: 733–740.
  90. Stoodley PW, Richards DA, Meikle SR et al. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart Lung Circ*, 2011; 20: 3–9.
  91. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE et al. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 20: 62–69.
  92. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*, 1989; 118: 92–98.
  93. Piotrowski G, Gawor R, Banasiak M et al. Left ventricle diastolic function during adjuvant trastuzumab treatment in women with human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) positive breast cancer (abstract). Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 26–28.09.2013, Wrocław, Polska.

94. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*, 2009; 100: 684–692.
95. Piotrowski G, Gawor R, Strzelecki P et al. Left atrium in women with positive human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) breast cancer treated with trastuzumab adjuvant setting. Abstract. Heart Failure Congress, 25–28 May, 2013, Lisbon, Portugal.
96. Nagy AC, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Cardiotoxicity of anthracycline in young breast cancer female patients: the possibility of detection of early cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma*, 2006; 53: 511–517.
97. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*, 2006; 7: 141–146.
98. Maiello M, Sharma RK, Ciccone MM et al. Early diagnosis of cardiac toxicity related to antineoplastic treatment. *J Cancer Ther*, 2011; 2: 161–166.
99. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2013; 14: 228–234.
100. Banchs J, Jefferies JL, Plana JC, Hundley WG. Imaging for cardiotoxicity in cancer patients. *Tex Heart Inst J*, 2011; 38: 268–269.
101. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1750–1757.
102. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ et al. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 2009; 11: 855–862.
103. Singh R, Murphy JJ, Brennan G et al. Long term outcome in heart failure: do patients with reduced and preserved ejection fraction differ? The Darlington Retrospective Outpatient Study (DROPSY). European Cardiology Society Congress 25–29.08.2012, Monachium, Germany.
104. El-Said EM, Roelandt JRTC, Fioretti PM et al. Abnormal left ventricular Early diastoli filling Turing dobutamine stress Doppler echocardiography is a sensitive indicato of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 24: 1618–1624.
105. Wind BE, Snider RA, Buda AJ et al. Pulsed Doppler assessment of left ventricular diastolic filling in coronary artery disease before and immediately after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 1041–1046.
106. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979; 91: 710–717.
107. Martín M, Esteve FJ, Alba E et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*, 2009; 14: 1–11.
108. Limat S, Demesmay K, Voillat L et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2003; 14: 277–281.
109. Jurczak W, Szmít S, Sobociński M et al. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen: a national multicenter study. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 5212–5217.
110. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*, 2012; 34: 1102–1111.
111. Kalay N, Basar E, Osdogry I et al. Protective effects of carvedilol against anthracyclines-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2258–2262.
112. 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 (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2355–2362.
113. 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.
114. van Dalen EC, Caron HM, Dickinson HO et al. Cardioprotective interventions for cancer patient receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 6: CD003917.
115. 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.
116. Fox KF. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer*, 2006; 95: 1454.
117. 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. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 520–530.
118. Ewer MS, Perez EA, Baselga J et al. The Cardiac Guidelines Consensus Committee. Cardiac safety guidelines for the adjuvant use of trastuzumab (Herceptin) in HER2-positive early breast cancer. *Breast*, 2007; 16 (suppl. 1): S63.
119. Carver JR. Management of trastuzumab-related cardiac dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010; 53: 130–139.
120. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
121. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of Troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004; 109: 2749–2754.
122. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 3910–3916.
123. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*, 2010; 10: 337.
124. Piotrowski G, Gawor R, Stasiak A et al. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2: a prospective study. *Arch Med Sci*, 2012; 8: 227–235.
125. Procter M, Suter TM, de Azambuja E et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 3422–3428.
126. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *Pharmacovigilance Study Team. J Natl Cancer Inst*, 2012; 104: 1293–1305.
127. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiography in the current era. *J Nucl Cardiol*, 2003; 10: 132–139.
128. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE et al. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 3777–3784.
129. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*, 2002; 13: 699–709.
130. Maitland ML, Bakris GL, Black HR et al. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*, 2010; 102: 596–604.
131. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J*, 2012; 163: 156–163.
132. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol*, 2012; 30: 3657–3664.