

Kardiotoksyczność leczenia przeciwnowotworowego

Cardiotoxicity of anticancer treatments

Dominika Neumann, Katarzyna Korzeniowska, Jerzy Jankowski, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Kardiotoksyczność chemioterapii lub radioterapii ma istotny wpływ na jakość życia oraz przedwczesny zgon pacjentów onkologicznych. Pacjenci przyjmujący chemioterapię stanowią grupę podwyższonego ryzyka zdarzeń sercowych — wśród nich najczęściej pojawiającym się powikłaniem jest dysfunkcja lewej komory z niewydolnością serca lub bez niej. W zależności od zastosowanej terapii toksyczność ta może być przemijająca lub trwała. Najlepiej poznane są powikłania kardiologiczne indukowane antracyklinami i trastuzumabem, lecz ich diagnostyka, prewencja i leczenie pozostają przedmiotem dalszych badań. W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący definicji, czynników ryzyka oraz diagnostyki powikłań kardiologicznych terapii przeciwnowotworowej.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 434–444

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, leczenie przeciwnowotworowe, diagnostyka kardiotoksyczności

ABSTRACT

Cardiotoxicity of chemotherapy or radiation therapy has a significant impact on quality of life and premature death of cancer patients. Patients receiving chemotherapy are at a higher risk of cardiac events, most commonly left ventricular dysfunction with or without heart failure. Depending on the applied therapy, toxicity may be transient or permanent. Cardiac complications induced by anthracyclines and trastuzumab are the best known ones but their diagnosis, prevention and treatment remain the subject of further research. This paper presents the current state of knowledge concerning the definition, risk factors and diagnosis of cardiac complications of cancer therapy.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 434–444

Key words: cardiotoxicity, anticancer treatment, diagnosis of cardiotoxicity

Adres do korespondencji:

lek. med. Dominika Neumann
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Długa 1, 61–848 Poznań
e-mail: d.neumann@wp.pl

WPROWADZENIE

Nowoczesna diagnostyka i metody leczenia onkologicznego istotnie poprawiają skuteczność terapii i przedłużają przeżycie chorych. Niestety, w dłuższym horyzoncie czasowym leczenie przeciwnowotworowe może skutkować wystąpieniem późnych powikłań kardiologicznych. Toksyczność chemioterapii lub radioterapii istotnie wpływa zarówno na jakość życia, jak i przedwczesny zgon pacjentów. Kardiotoxyczność obserwuje się w populacji pacjentów z wieloletnim, 5–10-letnim przeżyciem, szczególnie u kobiet chorych na raka piersi [1, 2]. Pierwsze doniesienia o zaburzeniach czynnościowych serca były związane z terapią antracyklinami. Już w latach 70. ubiegłego wieku Lefrak i wsp. [3] opisali dysfunkcję skurczową mięśnia sercowego po leczeniu dokсорubicyną. Powikłanie to uznano za najniebezpieczniejszy efekt poantracyklinowy [3–5].

Powszechność chorób nowotworowych, które wymagają skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii, przyczyniła się do powstania nowej dziedziny medycyny — kardiionkologii.

DEFINICJA KARDIOTOKSYCZNOŚCI LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO

Eksperti *The National Cancer Institute* (NCI; Stany Zjednoczone) definiują kardiotoxyczność leczenia przeciwnowotworowego jako powikłanie dotyczące serca [6]. Przedstawiciele *European Society for Medical Oncology* (ESMO; Europa) oraz członkowie polskiej Grupy Roboczej Konsultantów Krajowych w Dziedzinie Kardiologii i Onkologii Klinicznej ds. opracowania re-

komendacji postępowania kardiologicznego u chorych na raka piersi rozszerzają tę definicję o inne powikłania sercowo-naczyniowe, które mogą wystąpić podczas leczenia przeciwnowotworowego: dysfunkcję lewej komory, niewydolność serca, zawał serca, zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia, ostre zapalenie mięśnia sercowego lub osierdzia, nadciśnienie tętnicze lub hipotonię, a w przypadku radioterapii — chorobę wieńcową [4, 7]. Zgodnie ze stanowiskiem grupy ekspertów *American Society of Echocardiography* oraz *The European Association of Cardiovascular Imaging* kardiotoxyczność indukowaną leczeniem onkologicznym rozpoznaje się, gdy wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) zostaje zredukowana o więcej niż 10 punktów procentowych do wartości poniżej 53%, czyli poniżej wartości referencyjnej w echokardiografii 2D [8].

Na podstawie czasu wystąpienia i rodzaju objawów klinicznych można wyróżnić cztery typy kardiotoxyczności związanej z leczeniem onkologicznym (tab. 1) [9].

CZYNNIKI RYZYKA

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy uznaje się, że wszyscy pacjenci przyjmujący chemioterapię znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka zdarzeń sercowych [10]. Do oceny tego ryzyka podczas terapii trastuzumabem i antracyklinami stosuje się algorytm *Cardiac Risk Score*. Czynniki, które uwzględniono w tym modelu, to leczenie nadciśnienia tętniczego, wiek powyżej 49. roku życia oraz wartość LVEF poniżej 54% [11]. Podsumowanie najistotniejszych czynników ryzyka kardiotoxyczności

Tabela 1. Cztery typy kardiotoxyczności towarzyszącej terapii onkologicznej zależne od czasu wystąpienia i rodzaju objawów (źródło [9])

	Typ kardiotoxyczności			
	Ostry	Podostry	Wczesny przewlekły	Późny przewlekły
Częstość występowania	< 1%	Bardzo rzadko	1,5–2%	1,5–5%
Czas wystąpienia	Po pierwszym podaniu chemioterapii	1–3 dni od rozpoczęcia chemioterapii	Kilka tygodni od rozpoczęcia chemioterapii	Co najmniej rok od zakończenia chemioterapii (nawet do 30 lat)
Objawy kliniczne	Niedociśnienie tętnicze, wazodylatacja, przemiłające zaburzenia rytmu serca, bradykardia, niedokrwienie mięśnia sercowego	Zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego	Kardiomiopatia rozstrzeniowa z możliwym późniejszym rozwojem zaburzeń kurczliwości lewej komory i zastoinowej niewydolności serca	Kardiomiopatia rozstrzeniowa, zastoinowa niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory serca
Cechy	Niezależna od dawki, często odwracalna po kilku tygodniach od zaprzestania terapii	–	–	–

Tabela 2. Najistotniejsze czynniki ryzyka kardiotoxyczności antracyklin, trastuzumabu, radioterapii, cyklofosfamidu i 5-fluorouracylu (5-FU)

Antracykliny	Trastuzumab	Radioterapia	Cyklofosamid	5-fluorouracyl
Czynniki demograficzne				
Wiek > 65. rż. lub dzieci [12–14], bardzo niska lub bardzo wysoka masa ciała [15], płeć żeńska [11]	Wiek > 70. rż. [9, 22]	Młody wiek w momencie ekspozycji [4]	Wiek > 50. rż. [16, 17]	–
Choroby towarzyszące				
Schorzenia kardiologiczne, np. obniżona frakcja wyrzutowa serca [12–14], cukrzyca* [15], hiperlipidemia* [9]	Choroba wieńcowa, migotanie lub trzepotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze*, cukrzyca*, upośledzona funkcja nerek [22], otyłość* [11]	Cukrzyca*, nadciśnienie tętnicze*, dyslipidemia*, otyłość* [4]	Współistniejące czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca [16]	Choroba niedokrwien na serca, niewydolność serca, upośledzona funkcja nerek [18]
Sposób prowadzenia terapii				
Duża dawka skumulowana antracyklin [12–14]	Dawkowanie w krótkich interwałach czasowych [23], długotrwałe podawanie [9], krótki interwał czasowy między podaniem doksorubicyny i trastuzumabu [9]	Dawka > 30–35 Gy, dawka frakcyjna > 2 Gy, duża powierzenia napromieniowania serca [4]	Dawka całkowita w pojedynczym cyklu chemioterapii [16]	Schematy o wydłużonym czasie infuzji [18]
Przebyte leczenie				
Radioterapia w obszarze klatki piersiowej [12–14], leczenie hormonalne [9], taksany [9]	Antracykliny [19], radioterapia [11]	–	Antracykliny, radioterapia śródpiersia lub lewej strony klatki piersiowej [16, 17]	Stosowanie 5-FU z odnotowanymi objawami kardiotoxyczności, radioterapia klatki piersiowej, inne leki kardiotoxyczne [18]
Leczenie towarzyszące				
Inne leki przeciwnowotworowe, np. cyklofosamid, trastuzumab, lapatynib [9, 12–14]	Antracykliny [22], leki hipotensyjne [19], lapatynib [9]	Terapia hormonalna trastuzumab [4]	Antracykliny [16]	–
Inne				
Synonimiczny polimorfizm genu <i>SLC28A3</i> , polimorfizm genów reduktazy karbonylowej <i>CBR1</i> i <i>CBR3</i> [20, 21]	Spożywanie alkoholu podczas terapii [19], polimorfizm <i>HER2</i> Ile-655Val [19]	Dłuższy czas od ekspozycji [4]	Rodzaj nowotworu (względem raka piersi ryzyko wzrasta w przypadku nowotworów krwi) [16]	–

*Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, które można modyfikować i eliminować [11]

wybranych terapii przeciwnowotworowych przedstawiono w tabeli 2 [4, 9, 11–23].

Ważną rolę w ocenie ryzyka odgrywają dodatkowo markery biochemiczne. Wykazano, że ich oznaczenie, szczególnie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) oraz troponiny I, stanowi istotne uzupełnienie oceny klinicznej i dostarcza dodatkowych informacji o ryzyku rozwoju lub zaawansowaniu uszkodzenia serca [24]. W polskich rekomendacjach zaleca się, aby przed włączeniem leczenia przeciwnowotworowego o potencjalnej lub udowodnionej kardiotoxyczności oznaczyć wyjściowo stężenie peptydów natriuretycznych oraz troponin sercowych [7].

TYPY ORAZ MECHANIZMY KARDIOTOXYSZCZNOŚCI

Zdefiniowano dwa podstawowe typy kardiotoxyczności indukowanej chemioterapią, oba są związane z redukcją LVEF. Typ I dotyczy nieodwracalnego uszkodzenia i utraty komórek mięśnia sercowego, natomiast typ II obejmuje przemijającą dysfunkcję komórek mięśnia sercowego, na przykład mitochondriów czy białek. Kardiotoxyczność typu I jest charakterystyczna przede wszystkim dla antracyklin (doksorubicyna, epirubicyna, daunorubicyna, idarubicyna), leków alkilujących (cyklofosamid, ifosfamid, cisplatyna) oraz docetakselu, natomiast typu II — dla trastuzumabu [5, 9]. Zaproponowany podział, choć jest niedoskonały, pozwala

jednak klasyfikować leki ze względu na podstawowy mechanizm kardiotoxyczności oraz formułować ogólne zasady postępowania zależnie od przynależności do jednej z grup.

Kardiotoxyczność typu I

Uszkodzenie serca jest wynikiem nadprodukcji wolnych rodników, nadmiernego wytwarzania reaktywnych form azotu, stresu oksydacyjnego indukowanego chemioterapią oraz uszkodzenia błon komórkowych. Podczas terapii antracyklinami obserwuje się zaburzenia pomp sodowo-wapniowych, adenozyntrifosfatazy (ATP-azy) Na^+/K^+ , co prowadzi do przeładowania kardiomiocytów jonami wapnia i obniżenia stężenia ATP. W następstwie apoptozy i/lub martwicy kardiomiocytów dochodzi do dysfunkcji lewej komory, kardiomiopatii, niewydolności serca, zawału serca lub zakrzepicy [2, 9, 11, 25]. Dodatkowymi objawami kardiotoxyczności poantracyklinowej są zmiany ciśnienia tętniczego oraz zaburzenia rytmu serca [9]. Toksyczność typu I zależy od dawki skumulowanej i jest zazwyczaj nieodwracalna [4]. Może wystąpić późno, nawet 10–20 lat po rozpoczęciu chemioterapii (ok. 2% przypadków) [26–30].

Antracykliny są lekami przeciwnowotworowymi o dużej skuteczności klinicznej [13], są powszechnie wykorzystywane w terapii guzów litych (m.in. raka piersi, jajnika, pęcherza moczowego, żołądka) oraz nowotworów szpiku [31]. Niestety, ich stosowanie ogranicza kardiotoxyczność, która w głównej mierze zależy od dawki skumulowanej. Pierwotnie uważano, że ryzyko uszkodzenia serca gwałtownie wzrasta po przekroczeniu dawki skumulowanej 550 mg/m^2 [12]. W nowszych badaniach obserwowano kardiotoxyczność poantracyklinową u 5% leczonych po podaniu dawki skumulowanej 400 mg/m^2 , u 26% przy dawce skumulowanej 550 mg/m^2 i u 48% po zastosowaniu dawki skumulowanej 700 mg/m^2 . Oszacowano, że w populacji chorych na raka piersi leczonych doksorubicyną jawna klinicznie niewydolność serca występuje u co najmniej 2,2% chorych leczonych dawką skumulowaną 390 mg/m^2 [1]. W kolejnych badaniach wykazano, że niższe dawki również niekorzystnie wpływają na funkcje lewej komory i rokowanie. Stwierdzono, że antracykliny podawane w dawce $250\text{--}350 \text{ mg/m}^2$ indukują zdarzenia sercowe u 9–18% pacjentów [32], a chemioterapia oparta na antracyklinach w dawce poniżej 375 mg/m^2 powoduje redukcję wartości LVEF do wartości poniżej 50% u 26% pacjentów [33]. W związku z tymi doniesieniami eksperci *American Society of Echo-*

cardiography oraz *The European Association of Cardiovascular Imaging* rekomendują obserwację pacjentów po zakończeniu podawania antracyklin również w dawkach mniejszych niż 240 mg/m^2 [8].

Kardiomiopatia poantracyklinowa wiąże się ze znacznie gorszym rokowaniem i przeżywalnością niż kardiomiopatia niedokrwienna [9]. W 2-letniej obserwacji śmiertelność spowodowana kardiomiopatią poantracyklinową wynosi około 60% [1]. Postać podostra charakteryzuje się zapaleniem mięśnia serca i osierdzia, prowadzi do wysięku w worku osierdziowym, co czasami, w ciągu kilku tygodni od podania leku, prowadzi do istotnej dysfunkcji serca, natomiast w około 20% przypadków — do zgonu. Największym zagrożeniem dla pacjentów jest późna kardiotoxyczność przewlekła, która jest nieodwracalna. W populacji pediatrycznej, w przedziale wiekowym 10–20 lat, częstość kardiotoxyczności przewlekłej o późnym początku wynosi około 20% [26], jednak ryzyko dotyczy całej populacji, niezależnie od wieku, i objawia się przede wszystkim redukcją LVEF oraz zastoinową niewydolnością serca [13, 29].

Toksyczność leczenia związkami alkilującymi — cyklofosfamidem, ifosfamidem oraz cisplatyną — jest stonkowo częsta i zależna od dawki, przy czym większe znaczenie ma dawka pojedyncza niż skumulowana — objawy obserwuje się zazwyczaj w ciągu 3 tygodni od podania [4, 9, 34]. Przypuszcza się, że cyklofosfamid uszkadza komórki śród błonkowe, powoduje wysięk toksycznych metabolitów, uszkodzenie kardiomiocytów i obrzęk śródmiąższu [34]. Ponadto sugeruje się, że przez indukcję reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i obniżenie stężenia enzymów antyoksydacyjnych terapia cyklofosfamidem prowadzi do peroksydacji lipidów [9]. Zaburzenia te mogą prowadzić do arytmii, zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia, wysięku osierdziowego, tachykardii, hipotensji, niewydolności serca, tamponady serca, a nawet zgonu. Szacuje się, że dysfunkcja lewej komory serca dotyczy 7–28% pacjentów leczonych cyklofosfamidem [4, 9, 17], a jego powikłania kardiologiczne u około 40% pacjentów mogą prowadzić do zgonu [17]. Podobny mechanizm kardiotoxyczności przypisuje się cisplatynie, która zwiększa ryzyko zakrzepicy żyłnej, powikłań zatorowych, nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, arytmii, zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii [9]. Terapia ifosfamidem obarczona jest zwiększonym ryzykiem migotania przedsionków oraz niewydolności serca [2], lecz dokładny mechanizm tej toksyczności nie został wyjaśniony.

Kardiotoksyczność typu II

Kardiotoksyczność typu II nie zależy od dawki skumulowanej. Wiąże się z blokowaniem ścieżki sygnałowej ErbB2 i hamowaniem mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost, naprawę i przeżycie kardiomiocytów [1, 5]. Nie prowadzi do uszkodzenia komórek mięśniowych serca, lecz do upośledzenia ich funkcji w wyniku zmian w mitochondriach i białkach. Manifestuje się przejściowym zaburzeniem funkcji skurczowej lewej komory, nadciśnieniem tętniczym lub dusznicą naczynioskurczową [1, 4, 5, 25]. Jest powikłaniem zazwyczaj odwracalnym, krótkotrwałym i poddającym się skutecznej terapii w ciągu 2–4 miesięcy. Wyjątek mogą stanowić pacjenci ze współistniejącymi, poważnymi schorzeniami kardiologicznymi lub z uprzednio rozwiniętą kardiotoksycznością typu I [1, 4, 5]. Trastuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*). Lek jest szczególnie skuteczny u chorych z nadekspresją tego receptora, występującą w wielu postaciach raka (piersi, żołądka, przełyku, jajnika, trzonu macicy, płuca, pęcherza moczowego) [35, 36]. Nadekspresja receptora HER2 zazwyczaj wiąże się z gorszym rokowaniem [37].

W retrospektywnej analizie 7 badań klinicznych wykazano, że pacjenci leczeni trastuzumabem stanowią grupę podwyższonego ryzyka chorób serca. Szacuje się, że odsetek powikłań wynosi 3–7% w przypadku monoterapii, wzrasta do 13% w terapii skojarzonej z paklitakselem oraz do 27% w terapii skojarzonej z antracyklinami i cyklofosfamidem [38]. W innej metaanalizie 8 randomizowanych badań klinicznych, obejmującej ponad 10 tysięcy chorych na raka piersi we wczesnym stadium, stwierdzono, że niewydolność serca wystąpiła u ponad 2% chorych leczonych trastuzumabem, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 0,4%. Redukcję LVEF stwierdzono u około 11% pacjentów w grupie trastuzumabu oraz u blisko 6% pacjentów w grupie kontrolnej [39]. Balduzzi i wsp. [40], analizując wyniki 7 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentek z przerzutowym rakiem piersi, stwierdzili niewydolność serca u blisko 5% leczonych trastuzumabem i u około 1% grupy kontrolnej. Redukcja LVEF wystąpiła u 6% pacjentów leczonych trastuzumabem i u 2% chorych w grupie kontrolnej [40].

Zazwyczaj po odstawieniu trastuzumabu, średnio w ciągu 1,5 miesiąca, u wszystkich pacjentów występuje poprawa LVEF: u 16% badanych bez zastosowania leczenia, natomiast u pozostałych po wdrożeniu odpowiedniej terapii [35].

Kardiotoksyczność innych terapii przeciwnowotworowych

Leczenie antymetabolitami, prolekami 5-fluorouracylu, cytarabiną i kapecytabiną, wiąże się z ryzykiem jatrogennych incydentów niedokrwiennych, zapalenia osierdzia, zastoinowej niewydolności serca oraz wstrząsu kardiogenego. Przyjmuje się, że profil kardiotoxyczności tych proleków jest zbliżony do ich terapeutycznego metabolitu, 5-fluorouracylu. Długo sądzono, że toksyczne działanie 5-fluorouracylu jest bezpośrednio związane z jego aktywnością w obrębie śródbłonka naczyniowego, lecz w późniejszych badaniach wykazano, że istotną rolę odgrywa w nim również kardiomiopatia. Za potencjalny efekt kardiotoxyczny odpowiada prawdopodobnie jeden z metabolitów leku — fluoroacetat. Możliwe są udział reakcji immunologicznej, uszkodzenie endotelium oraz działanie prozakrzepowe [2, 41]. Wskazuje się także na mechanizm generowania ROS [9]. Kardiotoksyczność może manifestować się skurczem naczyń wieńcowych, incydentami niedokrwiennymi, zaburzeniami rytmu, a nawet nagłym zgonem. Inne poznane powikłania to niewydolność serca, zaburzenia przewodzenia oraz nadciśnienie lub niedociśnienie [2, 41]. Powikłania sercowe oraz elektrokardiograficzne zmiany niedokrwienne obserwuje się u około 70% pacjentów [4].

Bradykardia zatokowa, arytmia, blok przedsionkowo-zatokowy, częstoskurcz komorowy, niedociśnienie, zastoinowa niewydolność serca czy incydenty niedokrwienne to powikłania kardiologiczne występujące podczas leczenia paklitakselem, lekiem z grupy taksanów, inhibitorów mikrotubul [2, 9]. Szacuje się, że sercowe incydenty niedokrwienne występują u 5% leczonych [4]. Inny lek z tej grupy — docetaksel — zwiększa z kolei ryzyko wystąpienia migotania przedsionków [2]. Częstość występowania jatrogennej niewydolności serca jest relatywnie niska, u chorych na raka piersi wynosi około 2% podczas terapii docetakselem w skojarzeniu z innymi lekami kardiotoxycznymi: cyklofosfamidem i doksorubicyną [42]. Przypuszcza się, że kardiologiczne powikłania taksanów powstają w mechanizmie gwałtownego wyrzutu histaminy [43]. Prawdopodobnie za toksyczność paklitakselu odpowiada jedna z substancji pomocniczych — polioksyetylowany olej rycynowy, indukuje ona uwalnianie tego mediatora i neuroprzebieżnika [44].

Leki biologiczne zwiększają ryzyko wystąpienia: nadciśnienia lub niedociśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu, dysfunkcji lewej komory, niewydolności serca lub obrzęku naczynioruchowego [14]. W badaniach klinicznych z bewacyzumabem stwierdzono niemal 5-krotny wzrost

ryzyka ciężkiej zastoinowej niewydolności serca w populacji chorych na raka piersi [45], podczas gdy u pacjentów onkologicznych z innym rozpoznaniem ryzyko ciężkiej zastoinowej niewydolności serca było niemal podwójne. Wskazuje to, że najwyższe, istotne klinicznie ryzyko powikłań bewacyzumabu dotyczy populacji pacjentów z rakiem piersi [46].

W związku z niepomyślną oceną bezpieczeństwa bewacyzumabu w leczeniu raka piersi w 2010 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała decyzję o cofnięciu zgody na stosowanie leku w tym typie nowotworu [47]. Ograniczenie to nie ma zastosowania w krajach europejskich [48]. Lek przez hamowanie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i angiogenezy w mięśniu sercowym zwiększa ryzyko niedokrwienia oraz zastoinowej niewydolności serca [9, 49]. W obrębie śródbłonka VEGF uczestniczy w procesach przeciwapoptycznych, przeciwzapalnych oraz w innych mechanizmach odpowiedzialnych za przeżycie komórek endotelium. Bewacyzumab może także zwiększać ekspresję cytokin prozapalnych, powodując uszkodzenie w niedokrwionym mięśniu sercowym [49]. Innymi przeciwciałami monoklonalnymi o podobnym działaniu kardiotoxycznym są cetuksymab oraz rytuksumab [9].

Większość mutacji w genomie nowotworu dotyczy genów kinaz białkowych, dlatego hamowanie aktywności tych enzymów jest częstym celem terapeutycznym. Niestety, wybrane inhibitory kinaz białkowych zwiększają ryzyko powikłań kardiologicznych, również nieodwracalnych, ponieważ enzymy te mogą równocześnie pełnić ważne funkcje w układzie sercowo-naczyniowym. Kardiotoxyczność terapii celowanych molekularnie można podzielić na toksyczność *on-target* oraz *off-target*. Toksyczność *on-target* stwierdza się wówczas, gdy jest wynikiem działania leku na zdefiniowany cel terapeutyczny, na przykład określoną kinazę. Kardiotoxyczność *off-target* dotyczy uszkodzenia mięśnia sercowego, które jest konsekwencją nieselektywnego działania leku na inny cel molekularny niż oczekiwany, między innymi hamowanie aktywności kinazy innej niż cel terapeutyczny. Kardiotoxyczność *on-target* wywołują sorafenib oraz sunitynib indukujący także kardiotoxyczność *off-target* [9, 49, 50]. Oba leki mogą indukować nadciśnienie tętnicze [45], które stwierdza się u blisko 50% osób leczonych sunitynibem. U 8% pacjentów rozwija się zastoinowa niewydolność serca. Przypuszcza się, że uszkodzenie mięśnia sercowego jest wynikiem apoptozy miocytów i zaburzeń struktu-

ralnych mitochondriów [50]. Podobnie imatynib, który przez redukcję ATP i aktywację kaskady apoptozy, prowadzi do dysfunkcji lewej komory i niewydolności serca [51]. Lapatynib, który wchodzi w interakcję ze szlakiem kinazy białkowej aktywowanej 5'AMP (AMPK, *5'AMP-activated protein kinase*), regulującym utrzymanie homeostazy energetycznej w kardiomiocytach, może indukować niewydolność serca u blisko 1,5% pacjentów [9]. Do innych kardiotoxycznych inhibitorów kinaz zalicza się dasatynib oraz erlotynib. Toksyczność pierwszego z nich manifestuje się: niewydolnością serca, arytmia, wydłużeniem odcinka QT, retencją płynów, nadciśnieniem czy zakrzepicą. Erlotynib zwiększa ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym udaru mózgu i zawału serca [52].

Powikłania kardiologiczne radioterapii są najczęściej odległe w czasie i rozpoznawane nawet 10 lat po napromieniowaniu, zwłaszcza u pacjentów leczonych w młodości, lecz mogą wystąpić również pod postacią toksyczności ostrej. Mediatorami fazy ostrej są czynnik martwicy nowotworu (TNE, *tumor necrosis factor*) oraz interleukiny (IL): IL-1, IL-6, IL-8, których aktywność prowadzi do nacieku neutrofilowego. Toksyczność ostra może przebiegać bezobjawowo lub pod postacią ostrego zapalenia osierdzia. Kardiotoxyczność przewlekła wiąże się z włóknieniem indukowanym czynnikami zapalnymi, takimi jak IL-4, IL-13 oraz transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor beta*). W patohistologicznym obrazie zmian poradiacyjnych w sercu obserwuje się komórki zapalne, fibroblasy i kolagen. Włóknienie miokardium prowadzi następnie do redukcji LVEF i niewydolności serca. W mechanizmie naczyniowym dochodzi do nasilenia miażdżycy, zwłóknienia śródbłonka, uszkodzenia drobnych naczyń i zaburzenia przewodzenia [53]. Kardiotoxyczność indukowana radioterapią występuje najczęściej pod postacią chorób tętnic wieńcowych, zastawek, miokardium i układu przewodzącego serca oraz zaburzeń funkcji rozkurczowej [4, 7], lecz znane są również przypadki zwłóknienia mięśnia sercowego [54].

DIAGNOSTYKA KARDIOTOXYSZCZNOŚCI

W rozpoznawaniu kardiotoxyczności decydującą rolę odgrywają techniki obrazowe, które umożliwiają ocenę LVEF. W diagnostyce wykorzystuje się następujące badania: echokardiografię, wielobramkową angiografię radioizotopową (MUGA, *multi-gated acquisition scan*), wentrykulografię radioizotopową (RVG, *radionuclide ventriculography*), pozytonową tomografię emisyjną (PET,

positron emission tomography) oraz rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) [4, 55].

W wytycznych ESMO z 2012 roku określono algorytm diagnostyki dla pacjentów leczonych antracyklinami — częstość badań echokardiograficznych uzależniona jest w nim od wartości oznaczonej troponiny. U chorych, u których nie monitoruje się troponiny, LVEF oceniona w echokardiografii pozostaje podstawowym badaniem diagnostycznym. W przypadku terapii trastuzumabem częstość oceny LVEF uzależniono od jej wartości [4]. Monitorowanie funkcji serca prowadzone przed terapią, w jej trakcie oraz po zakończeniu leczenia umożliwia nie tylko modyfikację farmakoterapii przeciwnowotworowej, ale także włączenie odpowiedniego leczenia kardiologicznego [56, 57].

Echokardiografia dwuwymiarowa jest łatwo dostępna, względnie tania i bezpieczna (bez ekspozycji na promieniowanie i środki kontrastowe). Istotnymi ograniczeniami tej metody są trudności w uzyskaniu dobrej jakości obrazu u każdego pacjenta oraz subiektywna ocena wyniku badania [23]. W populacji pacjentów onkologicznych na jakość obrazu dodatkowo mogą wpływać: zmiany po mastektomii, obrzęk i zwłóknienia po radioterapii, implanty piersi oraz nacieki nowotworowe [4].

Rozszerzenie echokardiografii 2D o ocenę globalnego odkształcenia podłużnego (GLS, *global longitudinal strain*) umożliwia lepszą ocenę funkcji skurczowej serca niż frakcja wyrzutowa. Określenie tego parametru u pacjentów podczas chemioterapii ułatwia identyfikację subklinicznej dysfunkcji lewej komory (przed obniżeniem frakcji wyrzutowej) i niedokrwienia serca [58]. Konsensus *American Society of Echocardiography* i *The European Association of Cardiovascular Imaging* z 2014 roku rekomenduje, aby we wczesnym wykrywaniu kardiotoxyczności stosować GLS łącznie z oznaczeniem troponiny i LVEF [8].

Najnowocześniejsze metody diagnostyki obrazowej, takie jak rezonans magnetyczny, umożliwiają ocenę mięśnia serca i wykrywanie wczesnych wykładników jego uszkodzenia. Rezonans lepiej niż badanie echokardiograficzne ocenia wielkości jam serca i ich funkcje [59]. Metoda ta ze względu na wysokie koszty i ograniczoną dostępność jest nadal rzadko stosowana w diagnostyce kardiotoxyczności [4].

Zaletą PET jest obrazowanie przepływu krwi oraz zmian metabolicznych serca. Inne metody diagnostyki obrazowej (MUGA, angiografia radioizotopowa, RTG klatki piersiowej) również znajdują zastosowanie w diagnostyce kardiotoxyczności, jednak ich czułość jest cią-

gle zbyt mała. Za bardzo czułe badanie, które pozwala na wczesną ocenę kardiotoxyczności poantracyklinowej, uznaje się ocenę ultrastruktury materiału pobranego podczas biopsji serca [29], jednak ze względu na inwazyjność procedury jej rutynowe stosowanie jest trudne do wdrożenia [2].

Cennym uzupełnieniem diagnostyki obrazowej jest oznaczenie stężenia markerów biochemicznych. Jest to bardzo czuła, specyficzna, a ponadto łatwo dostępna metoda wykrywania kardiotoxyczności [56], która może być bardzo przydatna we wczesnej (zwłaszcza na etapie, gdy uszkodzenie serca nie manifestuje się objawami klinicznymi, redukcja LVEF zaś nie jest widoczna w badaniu echokardiograficznym) [60–62] i późnej diagnostyce kardiotoxyczności, na przykład w populacji pacjentów dorosłych leczonych onkologicznie w dzieciństwie [59].

Obecnie w badaniach ocenia się przydatność wielu markerów wskazujących na różne potencjalne mechanizmy kardiotoxyczności: troponiny I — wykrywa uszkodzenie kardiomiocytów, białka C-reaktywnego — wskazuje na proces zapalny, N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B — świadczy o aktywacji neurohormonalnej, czynnika różnicowania wzrostu 15 — wykrywa stan zapalny i stres oksydacyjny, mieloperoksydazy — używana do oznaczania stresu oksydacyjnego, łożyskowego czynnika wzrostu — wskazuje na angiogenezę, galektyny-3 — wykrywa zwłóknienie [63, 64].

Najlepiej przebadanymi markerami kardiotoxyczności różnych leków onkologicznych są troponiny sercowe i peptydy natriuretyczne, a ich niewątpliwą zaletą są ustalone wartości referencyjne [59].

Troponiny najczęściej oznacza się w diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego, jednak sugeruje się, że również wiele innych zmian w mięśniu sercowym (uszkodzenie lub śmierć komórek mięśnia sercowego, zwiększona przepuszczalność błony komórkowej) może spowodować zwiększenie jej stężenia [65]. U pacjentów leczonych wysokodawkowymi [66], jak i standardowymi schematami chemioterapii, zawierającymi w swoim składzie antracykliny, podwyższone stężenie troponiny I wiąże się z późniejszymi powikłaniami sercowymi [67, 68]. W najnowszych badaniach opisuje się ją jako biomarker przydatny w optymalizacji leczenia kardioprotekcyjnego u chorych otrzymujących terapię antracyklinami [69].

W populacji chorych leczonych trastuzumabem odnotowywano dysfunkcję lewej komory serca u pacjentów z podwyższonym stężeniem troponiny I [56, 70]. Doniesienia o zastosowaniu troponin sercowych w monitorowaniu

leczenia sunitynibem, sorafenibem, czy lapatynibem są niespójne, choć część z nich jest obiecująca [8, 59]. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami ESMO zaleca się oznaczenie stężenia troponin sercowych przed kardiotoxyczną chemioterapią, w jej trakcie oraz po jej zakończeniu [4].

Peptydy natriuretyczne są standardowo stosowane w diagnostyce niewydolności serca. Wyniki badań nad ich zastosowaniem w diagnostyce kardiotoxyczności leczenia onkologicznego nie są jednoznaczne [8, 59], niemniej część doniesień potwierdza ich wartość diagnostyczną u pacjentów onkologicznych. Wskazuje się na zależność między podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych a dysfunkcją lewej komory serca. U pacjentów leczonych antracyklinami podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych może być czynnikiem predykcyjnym kardiotoxyczności [71–73] oraz śmiertelności ogólnej [72].

PODSUMOWANIE

Terapia chorób nowotworowych wymaga bardzo uważnej oceny ryzyka i korzyści. W związku z wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów onkologicznych problem kardiotoxyczności — działania niepożądanego często pojawiającego się nawet kilka lat po zakończeniu terapii onkologicznej — zyskał na znaczeniu. Podejmowany wspólny wysiłek onkologów i kardiologów umożliwia zastosowanie odpowiedniej prewencji, diagnostyki i leczenia, zachowanie możliwie najwyższej jakości życia pacjentów oraz zapobieganie przedwczesnym zgonom.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Lancellotti P., Anker S.D., Donal E. i wsp. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry) — EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 16: 466–470.
- Albini A., Pennesi G., Donatelli F. i wsp. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 14–25.
- Lefrak E., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J.A. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302–314.
- Ewer M.S., Lippman S.M. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2900–2902.
- Curigliano G., Cardinale D., Suter T. i wsp. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): vii155–vii166.
- National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. Dostępne na: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44004>. Data dostępu: 27.08.2016 r.
- Opolski G., Krzakowski M., Szmít S. i wsp. Rekomendacje Krajowego Zespołu Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bez-

pieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi. Zapobieganie i postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Grupa Robocza Konsultantów Krajowych w Dziedzinie Kardiologii i Onkologii Klinicznej ds. opracowania rekomendacji postępowania kardiologicznego u chorych na raka piersi. *Kardiolog. Pol.* 2011; 69: 520–530.

- Plana J.C., Galderisi M., Barac A. i wsp. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014; 27: 911–939.
- Gramatyka M. Kardiotoxyczność jako niepożądane działanie w terapii raka piersi *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2014; 68: 483–497.
- Eschenhagen T., Force T., Ewer M.S. i wsp. 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.
- Kawecka-Jaszcz K., Bednarek A., Styczkiewicz K. Postępowanie u chorych onkologicznych obciążonych wywiadem kardiologicznym. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 83–91.
- Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. i wsp. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 710–717.
- Aapro M., Bernard-Marty C., Brain E.G. i wsp. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 257–267.
- Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. i wsp. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122–3131.
- Lotrionte M., Biondi-Zoccai G., Abbate A. i wsp. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 1980–1984.
- Dhesi S., Chu M.P., Blevins G. i wsp. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a case report, review, and recommendations for management. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2013; 1: 1–7.
- Atalay F., Gulmez O., Ozsancak Ugurlu A. An unusual presentation of an intraosseous epidermoid cyst of the anterior maxilla: a case report. *J. Med. Case Reports* 2014; 8: 252.
- Sorrentino M.F., Kim J., Foderaro A.E., Truesdell A.G. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol. J.* 2012; 19: 453–458.
- Onitilo A.A., Jessica M., Stankowski R.V., Stankowski E. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2014; 5: 154–166.
- Visscher H., Ross C.J., Rassekh S.R. i wsp. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1422–1428.
- Blanco J.G., Sun C.L., Landier W. i wsp. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes — a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1415–1421.
- Ezaz G., Long J.B., Gross C.P., Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3: e000472.
- Bhave M., Shah A.N., Akhter N., Rosen S.T. An update on the risk prediction and prevention of anticancer therapy-induced cardiotoxicity. *Curr. Opin. Oncol.* 2014; 26: 590–599.
- Ky B., Putt M., Sawaya H. i wsp. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 809–816.
- Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1102–1111.
- Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C.T., Heller G., Murphy M.L. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672–1677.

27. Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6–19 years after anthracycline therapy: a series of patients. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995; 24: 352–361.
28. Shan K., Lincoff A.M., Young J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 47–58.
29. Dudka J., Burdan F., Korga A. i wsp. Diagnostyka uszkodzeń i dysfunkcji mięśnia sercowego wywołanych antracyklinami. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2009; 63: 225–233.
30. Barrett-Lee P.J., Dixon J.M., Farrell C. i wsp. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 816–827.
31. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56: 185–229.
32. Korinek J., Kjaergaard J., Sengupta P.P. i wsp. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007; 20: 165–170.
33. Drafts B.C., Twomley K.M., D'Agostino R. i wsp. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2013; 6: 877–885.
34. Morandi P., Ruffini P.A., Benvenuto G.M., Raimondi R., Fosse V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: 323–334.
35. Ewer M.S., Vooletich M.T., Durand J.B. i wsp. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7820–7826.
36. ChPL Herceptin. European Medicines Agency. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf. Data dostępu: 27.08.2016 r.
37. Iqbal N., Iqbal N. Human Epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. *Mol. Biol. Int.* 2014; 2014: 852748.
38. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. i wsp. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1215–1221.
39. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S. i wsp. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD006243.
40. Balduzzi S., Mantarro S., Guarneri V. i wsp. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 6: CD006242.
41. Ang C., Kornbluth D., Thirlwell M.P., Rajan R.D. Capecitabine-induced cardiotoxicity: case report and review of the literature. *Curr. Oncol.* 2010; 17: 59–63.
42. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. i wsp. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2302–2313.
43. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Guchelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30: 181–191.
44. Dudziak J., Słomczyński M., Torliński L. Powikłania kardiologiczne po chemioterapii — patomechanizm, diagnostyka, leczenie i zapobieganie. *Chor. Serca i Naczyń* 2009; 6: 73–81.
45. Choueiri T.K., Mayer E.L., Je Y. i wsp. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 632–638.
46. Qi W.X., Fu S., Zhang Q., Guo X.M. Bevacizumab increases the risk of severe congestive heart failure in cancer patients: an up-to-date meta-analysis with a focus on different subgroups. *Clin. Drug Investig.* 2014; 34: 681–690.
47. U.S. Food and Drug Administration. Summary Minutes on the Oncologic Drugs Committee July 20, 2010. Dostępne na: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM224753.pdf>. Dostęp: 27.08.2016 r.
48. European Medicines Agency. European Medicines Agency completes its review of Avastin used in breast cancer treatment. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099929.pdf. Dostęp: 27.08.2016 r.
49. Chen X.L., Lei Y.H., Liu C.F. i wsp. Angiogenesis inhibitor bevacizumab increases the risk of ischemic heart disease associated with chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e66721.
50. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. i wsp. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–2019.
51. Kerkela R., Grazette L., Yacobi R. i wsp. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat. Med.* 2006; 12: 908–916.
52. Hedhli N., Russell K.S. Cardiotoxicity of molecularly targeted agents. *Curr. Cardiol. Rev.* 2011; 7: 221–233.
53. Madan R., Benson R., Sharma D.N., Julka P.K., Rath G.K. Radiation induced heart disease: pathogenesis, management and review literature. *J. Egypt Natl. Canc. Inst.* 2015; 27: 187–193.
54. Veinot J.P., Edwards W.D. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum. Pathol.* 1996; 27: 766–773.
55. Bacchiani G., Cardinale D. Using biomarkers and early prophylactic treatment to prevent cardiotoxicity in cancer patients on chemotherapy. *SA Heart J.* 2012; 9: 250–262.
56. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. i wsp. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2012; 5: 596–603.
57. Colombo A., Cardinale D. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol.* 2013; 9: 105–118.
58. Smiseth O.A., Torp H., Opdahl A., Haugaa K.H., Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur. Heart J.* 2016; 37: 1196–1207.
59. Yu A.F., Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart* 2016; 102: 425–430.
60. O'Brien P.J. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology* 2008; 245: 206–218.
61. Kosmala W. Postępy w echokardiografii. Stan na 2002 rok. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003; 12: 341–347.
62. Batist G., Ramakrishnan G., Rao C.S. i wsp. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1444–1454.
63. Lenihan D.J., Stevens P.L., Massey M. i wsp. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J. Card. Fail.* 2016; 22: 433–438.
64. Ky B., Putt M., Sawaya H. i wsp. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 809–816.
65. Witteles R.M. Biomarkers as predictors of cardiac toxicity from targeted cancer therapies. *J. Card. Fail.* 2016; 22: 459–464.
66. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. i wsp. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–2754.
67. Feola M., Garrone O., Occeci M. i wsp. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int. J. Cardiol.* 2011; 148: 194–198.
68. Mackay B., Ewer M.S., Carrasco C.H., Benjamin R.S. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct. Pathol.* 1994; 18: 203–211.
69. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N., Fitzgibbon M.C. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann. Clin. Biochem.* 2017; 54: 149–157.

70. Skovgaard D., Hasbak P., Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography. *PLoS One* 2014; 9: e96736.
71. Romano S., Fratini S., Ricevuto E. i wsp. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br. J. Cancer* 2011; 105: 1663–1668.
72. Zsáry A., Szücs S., Keltai K. i wsp. Endothelin-1 and cardiac function in anthracycline-treated patients: a 1-year follow-up. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 44 (supl. 1): S372–S375.
73. Zsáry A., Szücs S., Schneider T. i wsp. Role of endothelin-1 in the development of a special type of cardiomyopathy. *Clin. Sci. (Lond.)* 2002; 103 (supl. 48): 272S–275S.

