

Wstępna analiza przydatności biomarkera NT-proBNP w ocenie kardiotoksyczności chemio-i radioterapii pooperacyjnej u chorych na raka piersi

Jacek Gałęcki¹, Janina Kamińska², Zbigniew Miśkiewicz³,
Maria Kowalska², Alicja Siedlecka², Małgorzata Grudzień-Kowalska¹,
Joanna Hicer-Grzenkiewicz¹, Wojciech Michalski⁴

Wstęp. Marker NT-proBNP wykrywa wczesną dysfunkcję serca. Celem pracy jest wstępna ocena przydatności markera NT-proBNP w diagnostyce wczesnej kardiotoksyczności u chorych na raka piersi po operacji oraz uzupełniającej chemio- i radioterapii, jak również ocena popromiennego uszkodzenia serca poprzez porównanie stężeń NT-proBNP po radioterapii chorych na raka umiejscowionego w piersi lewej (część przedniej ściany serca w sposób niezamierzony znajduje się w obszarze napromienia) i prawej (serce jest poza obszarem napromieniania).

Materiał i metoda. Badaniami objęto 77 kolejnych kobiet chorych na wczesnego raka piersi, u których po mastektomii (43% chorych) lub operacji oszczędzającej (57%) zastosowano kardiotoksyczną chemioterapię (antracykliny lub/i taksany), a następnie radioterapię. W rok po zakończeniu napromieniania u wszystkich chorych oznaczono w surowicy krwi stężenie markera NT-proBNP. W pracy zbadano związek stężeń biomarkera NT-proBNP z wiekiem chorych, umiejscowieniem raka w piersi prawej względnie lewej i rodzajem napromieniania: elektrony versus fotony. Do analizy materiału wykorzystano model regresji logitowej.

Wyniki. Stężenie biomarkera NT-proBNP powyżej normy stwierdzono u 21/77 (27%) chorych. Zakresy stężeń u chorych napromienianych na stronę prawą i lewą były podobne i wynosiły odpowiednio: od 25 do 570 (mediana 83,9 pg/ml) i od 29,5 do 877,8 (mediana 81,1 pg/ml) ($p=0,5$ – różnice nieistotne statystycznie). Chore nie zgłaszały w czasie rocznej obserwacji nasilenia dolegliwości ze strony serca. Jedyнным istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka podwyższenia biomarkera NT-proBNP okazał się wiek powyżej 52 roku życia ($p=0,014$). Szansa wystąpienia podwyższonego stężenia NT-proBNP dla grupy chorych powyżej 52 roku życia była 6,2 razy wyższa niż dla grupy referencyjnej – poniżej 45 roku życia. Po 2 latach od zakończenia leczenia u części chorych stwierdzano dalszy wzrost stężenia NT-proBNP, niezależnie od wieku (przy jednoczesnym braku objawów klinicznych ze strony serca i przy prawidłowych echokardiogramach).

Wnioski. Pomimo nieobecności objawów klinicznych kardiotoksyczności u chorych na wczesnego raka piersi, po 1 i 2 roku od zakończenia pooperacyjnej chemio-i radioterapii, utrzymujące się podwyższone stężenia biomarkera NT-proBNP wymagają bardzo ostrożnej interpretacji i wnikliwej oceny stanu układu krążenia, natomiast nie nakazują wdrożenia leczenia. Niezamierzone napromienianie przedniej ściany serca u chorych otrzymujących radioterapię po stronie lewej, nie spowodowało po roku istotnie wyższych poziomów markera NT-proBNP, w porównaniu z chorymi otrzymującymi napromienianie po stronie prawej. Chore te wymagają dłuższych obserwacji.

Preliminary analysis of utility of the cardiac biomarker NT-proBNP in assessing the cardiotoxicity of adjuvant chemo-radiotherapy in breast cancer patients

Introduction. The NT-proBNP biomarker allows to detect early heart dysfunction. The aim of this paper is to present a preliminary assessment of NT-proBNP for the detection of early cardiotoxicity in breast cancer patients receiving adjuvant chemo-radiotherapy and the comparison of its levels after left (a small part of the anterior heart wall is unintentionally irradiated) or right (the heart remains outside of the irradiation volume) breast cancer irradiation.

Material and method. The study was performed on 77 consecutive early breast cancer patients treated after radical mastectomy (43%) or after breast conserving surgery (57%) with adjuvant cardiotoxic chemotherapy (anthracyclines and/or

¹ Zakład Teleradioterapii

² Zakład Markerów Nowotworowych

³ Zakład Radiodiagnostyki

⁴ Zakład Biostatystyki

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

taxanes) and irradiation. One year after the end of the treatment the serum level of the NT-proBNP biomarker was measured. We analysed with the logit regression model the relationship between serum NT-proBNP concentration and 3 clinical factors (age, laterality of breast cancer and method of irradiation, i.e. electrons versus photon beams).

Results. Increased levels of NT-proBNP were observed in 21/77 (27%) patients. The range of NT-proBNP concentrations in patients irradiated to the right or to the left chest wall were similar and ranged from 25 to 570 pg/ml (median 83.9 pg/ml) and from 29.5 to 877.8 pg/ml (median 81.1 pg/ml) respectively, $p=0.5$. During the first year of follow-up none of the patients had complained of symptoms of heart disease. The logit regression model has shown that only patient age of over 52 years was significantly (relative risk 6.2, 95% confidence interval, $p=0.014$) associated with increased levels of NT-proBNP. Method of irradiation was not significant, $p=0.1$. After two years of follow-up we observed further increments of NT-proBNP concentrations in some patients. These patients reported no symptoms of heart disease nor did they have any abnormalities in their echocardiograms.

Conclusions. In spite of the lack of clinical cardiotoxic symptoms in early breast cancer patients over a period of one and two years after adjuvant chemo-radiotherapy, increased NT-proBNP levels demand very careful interpretation and meticulous assessment of the cardiovascular system, although there is no direct obligation to start cardiac treatment.

Unintended irradiation of a small part of the anterior heart wall in patients receiving radiotherapy to the left side did not cause statistically significant differences in the serum levels of NT-proBNP, as compared to patients irradiated to the right side of the chest. These patients require a longer follow-up.

Słowa kluczowe: rak piersi, uzupełniająca chemio- i radioterapia, biomarker NT-proBNP

Key words: breast cancer, adjuvant chemo-radiotherapy, NT-proBNP

Wstęp

W ciągu ostatnich kilkunastu lat dość dobrze poznana została przez kardiologów rola natriuretycznych hormonów peptydowych, wydzielanych przez komórki mięśnia sercowego. Pojawiło się dużo badań i publikacji na ten temat [1-4]. Ostatnio jednym z bardziej uznanych biomarkerów stosowanych we wczesnej diagnostyce niewydolności serca jest NT-proBNP (N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B). Jest on wygodny do oznaczeń, gdyż po pobraniu zachowuje trwałość w temperaturze minus 20°C do 12 miesięcy. NT-proBNP jest wydzielany głównie przez miocyty lewej komory w odpowiedzi na jej rozciąganie, np. przy zwiększaniu objętości krwi zalegającej w lewej komorze [5]. Przyczyną takich sytuacji klinicznych może być w onkologii uszkodzenie serca u chorych na raka piersi, otrzymujących pooperacyjną chemio- i radioterapię. Coraz lepiej poznane są odmiennie mechanizmy uszkadzające mięsień sercowy przez chemioterapię i radioterapię. Kardiotoksyczne działanie cytostatyków polega głównie na bezpośrednim oddziaływaniu na struktury i funkcję miocytów, natomiast napromienianie uszkadza przede wszystkim bezpośrednio komórki międzybłonka osierdzia i śródbłonek naczyń wieńcowych z ich najdrobniejszymi odgałęzieniami, dochodzącymi do wszystkich włókien mięśniowych, tkanki podsierdziowej oraz podnasierdziowej. Stąd też, przy skojarzeniu chemio- i radioterapii należy się liczyć z ich addytywnym działaniem [6]. Efekty kardiotoksyczności mogą być obserwowane już w trakcie leczenia lub od kilku miesięcy do kilkunastu lat po leczeniu. Zgodnie z obowiązującymi obecnie standardami coraz więcej chorych leczonych jest po operacji antracyklinami, taksanami i herceptyną, a po zakończeniu chemioterapii napromienianiem na ścianę klatki piersiowej [7]. W takim przypadku, zwłaszcza chore otrzymujące radioterapię na stronę lewą, narażone są na wyższe ryzyko kardiotoksyczności. Niejednokrotnie

wyleczenie choroby nowotworowej i wieloletnie przeżycia mogą łączyć się z ciężkimi powikłaniami kardiologicznymi. Istnieje grupa chorych, u których po leczeniu uzupełniającym nie stwierdza się objawów niewydolności serca, a którzy w rzeczywistości mogą wykazywać skurczową dysfunkcję lewej komory. Taką wczesną bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory, na którą może wskazywać podwyższone stężenie biomarkera NT-proBNP, potwierdza badanie echokardiograficzne. Ponieważ wyniki obu tych badań wykazują pewną zbieżność, niektórzy autorzy zalecają w pierwszym rzędzie oznaczenie stężenia biomarkera NT-proBNP i dopiero jeśli jest ono wysokie, dążenie do wykonania trudniej zwykle dostępnego echokardiogramu [5, 8]. W piśmiennictwie mało jest publikacji oceniających przydatność oznaczania hormonów peptydowych wydzielanych przez mięsień serca, zwłaszcza NT-proBNP, do oceny wczesnego uszkodzenia serca u chorych na nowotwory, otrzymujących kardiologiczną chemio- i radioterapię.

Wykrycie kardiotoksyczności w okresie bezobjawowym i wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania nefarmakologicznego i farmakologicznego (np. inhibitory konwertazy i β -adrenolityczne) być może pozwoli na uniknięcie postępu choroby serca i lepszą jakość życia chorych po leczeniu onkologicznym.

Celem pracy jest wstępna ocena przydatności markera NT-proBNP do diagnostyki:

- wczesnej kardiotoksyczności u chorych na raka piersi po operacji i uzupełniającej chemio- i radioterapii,
- popromiennego uszkodzenia serca poprzez porównanie jego stężeń po radioterapii u chorych na raka umiejscowionego w piersi lewej (część przedniej ściany serca w sposób niezamierzony znajduje się w obszarze napromieniania) i prawej (serce jest poza obszarem napromieniania).

Tab. I. Charakterystyka wybranych czynników klinicznych u 77 kobiet chorych na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, u których rok po leczeniu oznaczono stężenie NT-proBNP

Czynnik	Liczba chorych (%)
Wiek: min. 27, max 71, mediana 50 lat	
≤55	59 (77)
>55	18 (13)
Rak piersi:	
prawej	39 (51)
lewej	38 (49)
Rodzaj promieniowania:	
wiązka elektronów na ścianę klatki piersiowej po mastektomii	33 (43)
fotony X 6 MeV na piersz po tumorektomii	44 (57)

Material i metody

Badanie ma charakter pilotowy i zostało przeprowadzone u 77 kobiet kolejno leczonych z powodu wczesnego raka piersi w Centrum Onkologii w Warszawie w latach 2003-2004. Kryterium wyboru było zastosowanie pooperacyjnej kardiotoksycznej chemioterapii z następową radioterapią u chorych bez choroby serca w wywiadzie i z prawidłowym echokardiogramem, z frakcją wyrzutową lewej komory powyżej 55%. Do badania zakwalifikowano także 3 chore, które w wywiadzie zgłaszały epizody choroby wieńcowej, jednakże w czasie kwalifikacji do leczenia nie stwierdzano aktywnej choroby serca, ani odchyłań w echokardiografii. Najmłodsza chora miała 27, a najstarsza 71 lat; mediana wieku wynosiła 50 lat. U 33-43% chorych wykonano mastektomię radykalną, a u 44-57% chorych operację oszczędzającą (tumorektomia + lymphangiectomia pachowa). Po operacji chore otrzymywały 4 lub 6 miesięczne leczenie cytostatykami, w skład których wchodziły antracykliny i/lub taksany. Po zakończeniu chemioterapii chore po mastektomii napromieniano na obszar ściany klatki piersiowej wiązką elektronów. Stosowano napromienianie 5 razy w tygodniu po 225 cGy na frakcję do dawki całkowitej 4500 cGy w czasie 4 tygodni. U chorych po operacjach oszczędzających gruczoł piersiowy napromieniano fotonami X o energii 6 MeV techniką izocentryczną na dwa pola styeczne do ściany klatki piersiowej. Stosowano napromienianie 5 razy w tygodniu w dawkach frakcyjnych po 250 cGy do dawki całkowitej 4250 cGy w czasie 3,5 tygodnia. U wszystkich chorych po operacjach oszczędzających podwyższono dawkę na łożę po tumorektomii wiązką elektronów, tzw. *boost*, stosując 250 cGy na frakcję do dawki całkowitej 1000-1500 cGy, obliczanej w izodozie 90%.

Radioterapię planowano w oparciu o tomografię komputerową obszaru napromienianego, w systemie trójwymiarowym HELAX. Chore, u których stwierdzano przerzuty w więcej niż w 3 węzłach pachowych, otrzymały napromienianie również na węzły chłonne regionalne.

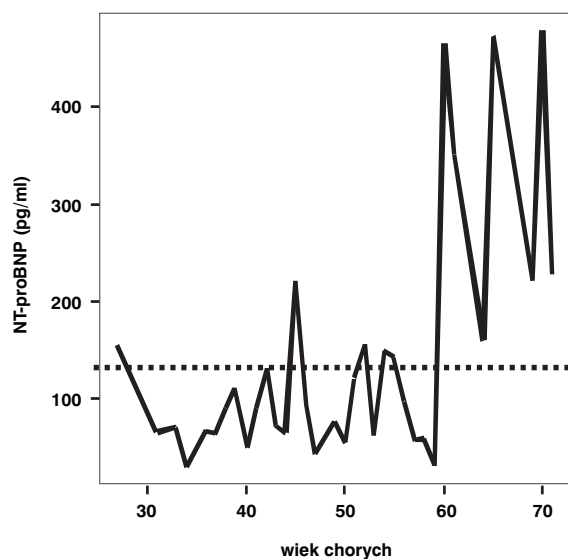
Po roku od zakończenia napromieniania u wszystkich chorych oznaczono w surowicy krwi stężenie markera NT-proBNP. Oznaczenia wykonywano na analizatorze MODULAR E170 metodą elektrochemiluminescencji zestawami firmy Roche Diagnostics. Zgodnie z zaleceniami producenta zestawów przyjęto normę dla kobiet ≤144 pg/ml.

W pracy analizowano związek stężeń biomarkera NT-proBNP z trzema czynnikami klinicznymi: wiek chorych, umiejscowienie raka w piersi prawej albo lewej, rodzaj napromieniania: elektrony *versus* fotony (po mastektomii chore napromieniane były wiązką elektronów, a po operacji oszczędzającej stosowano radioterapię fotonami X o energii 6 MeV) (Tab. I). W analizie statystycznej wykorzystano model regresji logitowej. Binarna zmienna zależna przyjmowała wartość 1 w przypadku przekroczenia przez biomarker poziomu 144 pg/ml i wartość zero w przeciwnym wypadku. Wiek analizowano jako zmienną kategoriową, przyjmującą wartości 1-3 odpowied-

nie dla grup wiekowych: poniżej 46, pomiędzy 46-52 i powyżej 52 roku życia. Pozostałe dwa czynniki reprezentowane były przez zmienne binarne. Przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha = 0,05$. Spośród 21 chorych, u których po roku od zakończenia leczenia stwierdzono podwyższone stężenie biomarkera NT-proBNP, ponowne badanie po dwóch latach wykonano u 9 chorych. U pozostałych 12 chorych nie oznaczono ponownie NT-proBNP z następujących powodów: 5 chorych odmówiło przyjazdu na badanie z przyczyn osobistych, u 3 rozpoznano progresję choroby nowotworowej, a 4 chore zginęły z obserwacji.

Wyniki

Spośród 77 chorych na wczesnie zaawansowanego raka piersi, u których po roku od zakończenia leczenia oznaczono we krwi biomarker NT-proBNP, jego stężenie powyżej normy stwierdzono u 21 (27%) chorych. Zakresy stężeń u chorych napromienianych na stronę prawą i lewą były podobne i wynosiły odpowiednio: od 25 do 570 (mediana 83,9 pg/ml) i od 29,5 do 877,8 (mediana 81,1 pg/ml) ($p=0,5$ – różnice nieistotne statystycznie). Jednakże najwyższe stężenia biomarkera NT-proBNP stwierdzono u chorych po 60 roku życia (Ryc. 1). Chore



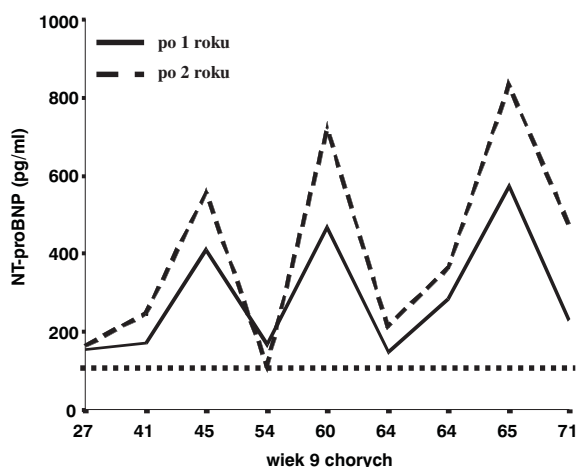
Ryc. 1. Stężenie NT-proBNP względem wieku u 77 chorych na raka piersi, oznaczone 1 rok po zakończeniu chemio- i radioterapii pooperacyjnej (górna granica normy 144 pg/ml, zaznaczona przerywaną linią)

Tab. II. Wpływ badanych czynników klinicznych na stężenie NT-proBNP.
Parametry modelu regresji logitowej

Czynniki kliniczne	B	Błąd standardowy	p	Iloraz szans
Pierś prawa vs lewa	0,499	0,582	0,391	0,607
Rodzaj promieniowania: – wiązka elektronów na ścianę klatki piersiowej po mastektomii – fotony X 6 MeV na pierś po tumorektomii	-0,961	0,592	0,104	0,382
Wiek [27-45] – ref			0,038	
[46-52]	0,894	0,754	0,236	2,444
[53-71]	1,825	0,739	0,014	6,205
Stała	-1,086	0,286	<0,001	0,338

te nie zgłaszały w czasie rocznej obserwacji nasilenia dolegliwości ze strony serca pomimo to zostały skierowane na badanie echokardiograficzne i konsultację kardiologiczną.

W analizie z zastosowaniem modelu regresji logitowej jedynym istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka podwyższenia biomarkera NT-proBNP okazał się wiek powyżej 52 roku życia ($p=0,014$). Szansa wystąpienia podwyższonego stężenia NT-proBNP dla grupy chorych powyżej 52 roku życia była 6,2 razy wyższa niż dla grupy referencyjnej – poniżej 46 roku życia. Nie stwierdzono podobnej, statystycznie istotnej różnicy dla pośredniej grupy wiekowej: chore pomiędzy 46 a 52 rokiem życia ($p=0,236$). Spośród 9 chorych, u których po 2 latach oznaczono ponownie stężenie biomarkera NT-proBNP, tylko u jednej stężenie powróciło do normy, natomiast u pozostałych 8 nastąpił wyraźny jego wzrost, niezależnie od wieku (Ryc. 2). Żadna z 9 chorych badanych po dwóch latach nie zgłaszała dolegliwości ze strony serca, a w kontrolnym echokardiogramie serca frakcja wyrzutowa (EF) pozostawała w granicach normy (65-70%). Chore te zostały skierowane na konsultację kardiologiczną.



Ryc. 2. Stężenie NT-proBNP względem wieku u 9 chorych na raka piersi, oznaczone po 1 i 2 roku od zakończenia chemo- i radioterapii pooperacyjnej (górną granicę normy 144 pg/ml, zaznaczoną przerywaną linią)

Dyskusja

Przeprowadzone pilotowe badanie stanowi próbę oceny przydatności biomarkera NT-proBNP do wczesnego (w okresie przedklinicznym) wykrycia powikłań w sercu po leczeniu onkologicznym u chorych na raka piersi. W badaniu potwierdzono, że głównym czynnikiem istotnie statystycznie związanym z ryzykiem kardiotoksyczności i podwyższeniem stężenia biomarkera NT-proBNP był wiek. Wykazano, że chore po 52, a zwłaszcza po 60 roku życia, wymagają szczególnej obserwacji kardiologicznej, gdyż ryzyko podwyższonego stężenia biomarkera NT-proBNP było u nich około 6-krotnie wyższe niż u chorych poniżej 46 roku życia. Podobnie wykazano po 10-letnich obserwacjach, w badaniach grupy oxfordzkiej, że szczególnie narażone na ryzyko zgonu z powodu późnych powikłań sercowo-naczyniowych, związane z radioterapią ściany klatki piersiowej po stronie lewej, były chore po 60 roku życia [9]. Dane te zostały potwierdzone przez populacyjne badania epidemiologiczne [10]. Uważa się jednak za wielce prawdopodobne, że podwyższenie stężenia biomarkera NT-proBNP jest zjawiskiem fizjologicznym u chorych starszych i można je tłumaczyć wyłącznie wpływem wieku, a nie leczeniem. Dyskusyjną sprawą jest też przyjęcie właściwej normy badanego biomarkera. W pracy przyjęto normę ≤ 144 pg/ml, zalecaną przez producenta zestawów. Jednakże wielu autorów przyjmuje znacznie wyższe granice normy, a zakres 400-800 pg/ml nazywany jest często tzw. „szarą strefą” o nieustalonym znaczeniu klinicznym.

Te podwyższone wartości mogą, ale nie muszą wskazywać na ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego u konkretnych chorych, nawet jeśli mają dość dużą wartość predycyjną w podgrupach pacjentów [11]. U chorych z wysokim ryzykiem kardiotoksyczności po radio-chemioterapii, interpretacja podwyższonych wartości markera NT-proBNP powinna być szczególnie ostrożna, albowiem dysfunkcja serca związana z leczeniem występuje rzadko (2-4%), toteż poziomy NT-proBNP, wskazujące z wysokim prawdopodobieństwem (powyżej 90%) na uszkodzenie serca, musiałyby być kilkakrotnie wyższe od górnej granicy zakresu normy [12].

Powszechnie wiadomo, że połączenie trzech czynników, takich jak: stosowanie wysokich dawek antracy-

klin, napromienianie znacznej objętości serca zwłaszcza wysokimi dawkami frakcyjnymi i starszy wiek chorych, przyczynia się do ryzyka późnych powikłań sercowych [13, 14]. W naszym badaniu nie analizowano zależności stężenia NT-proBNP od dawek antracyklin i taksanów. Taka ocena jest planowana w następnym etapie. Natomiast, nie potwierdzono różnic w stężeniach biomarkera NT-proBNP w zależności od strony napromienianej ściany klatki piersiowej. Jedną z możliwych przyczyn jest krótki okres obserwacji, jeden rok od zakończenia radioterapii. Drugą przyczyną może być stosowanie nowoczesnych i bezpiecznych technik napromieniania, które zmniejszają znacznie objętość napromienianego serca [15]. Trzecią przyczyną może być brak wpływu napromieniania serca na poziom biomarkera we krwi. Na podobnej grupie chorych na raka piersi, otrzymujących kardiotoxyczną chemio- i radioterapię pooperacyjną, przeprowadzili badanie Hall i wsp., oznaczając przedsiolkowy peptyd natriuretyczny NT-proANP, zaliczany do tej samej rodziny hormonów natriuretycznych co NT-proBNP. Stwierdzili oni istotny statystycznie wzrost stężenia biomarkera NT-proANP u chorych z eskalacją dawki epirubicyny. Jednocześnie wykazali wyższe średnio o 12% stężenia NT-proANP u chorych napromienianych na ścianę klatki piersiowej po stronie lewej, w porównaniu z prawą (różnica była istotna statystycznie) [16].

Zastosowanie leków zmniejszających kardiotoxyczność cytostatyków i wprowadzenie specjalistycznych technik radioterapii, według wielu autorów, zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [17]. Jednakże brak jest długoletnich obserwacji chorych leczonych według nowych standardów. Obecnie wykazano, że zmiany w sercu, zwłaszcza przy skojarzeniu chemio- i radioterapii można wykryć znacznie wcześniej niż objawy kliniczne. Do tego celu służy wiele metod, między innymi elektrokardiogram uśredniony, elektrokardiografia obciążeniowa, a także scyntygrafia serca [18, 19].

W naszym materiale po dwóch latach od zakończenia leczenia stwierdzano, u części chorych, dalszy wzrost stężenia NT-proBNP, niezależnie od wieku, przy jednoczesnej nieobecności objawów klinicznych ze strony serca i prawidłowym echokardiogramie. Uważamy, że rola tego markera w przewidywaniu kardiotoxyczności wymaga dalszych badań w ramach zaplanowanego badania klinicznego.

Wnioski

1. Pomimo braku objawów klinicznych kardiotoxyczności u chorych na wcześniej zaawansowanego raka piersi, po 1 i 2 roku od zakończenia pooperacyjnej chemio- i radioterapii, utrzymujące się podwyższone stężenia biomarkera NT-proBNP wymagają bardzo ostrożnej interpretacji i wnikliwej oceny stanu układu krążenia, natomiast nie nakazują wdrożenia leczenia.
2. Niezamierzone napromienianie przedniej ściany serca u chorych otrzymujących radioterapię po stronie lewej nie spowodowało po roku statystycznie istotnie różniących się poziomów markera NT-proBNP, w porówna-

niu z chorymi otrzymującymi napromienianie po stronie prawej. Chore te wymagają dłuższych obserwacji.

Dr med. Jacek Galecki

Zakład Teleradioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH i wsp. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
2. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM i wsp. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
3. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH i wsp. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
4. Mark DB, Felker GM. B-Type Natriuretic Peptide – A Biomarker for All Seasons? *N Engl J Med* 2004; 350: 718-20.
5. Piechota Wiesław, Piechota Wiktor. N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B – nowy marker niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2004; 8: 86-92.
6. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM i wsp. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1205-11.
7. Jassem J, Krzakowski M, Olszewski W i wsp. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. Rak piersi. *Nowotwory J Oncol* 2003; 53: 300-24.
8. Mark DB, Felker GM. B-Type Natriuretic Peptide – A Biomarker for All Seasons? *N Engl J Med* 2004; 350: 718-20.
9. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 20: 1757-70.
10. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA i wsp. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 43: 755-61.
11. Crawford MH. Komentarz do pracy: Blankenberga S i wsp. *Circulation* 2006; 114: 208-210. *Nowości kardiologiczne* 2006; 6: 4-5.
12. Kremer LCM, Van Dalen EC, Offringa M i wsp. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002; 13: 503-12.
13. Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Registry. *BRJ Cancer* 1990; 61: 866-8.
14. Nixon AJ, Manola J, Gelman R i wsp. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998; 20: 359-63.
15. Niwińska A, Pieńkowski T, Tacikowska M i wsp. Late cardiopulmonary complications in breast cancer patients following combined adjuvant treatment. *Nowotwory J Oncol* 2002; 52: 25-32.
16. Hall KS, Wiklund T, Erikstein B i wsp. Effects of dose-intensive chemotherapy and radiotherapy on serum n-terminal proatrial natriuretic peptide in high-risk breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 235-44.
17. Recht A, Edge SB, Solin LJ i wsp. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-69.
18. Seddon B, Cook A, Gothard L i wsp. Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy. *Radiation Oncol* 2002; 64: 53-63.
19. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG i wsp. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 214-23.

Otrzymano: 9 lutego 2007 r.

Przyjęto do druku: 26 marca 2007 r.