

Received: 2013.05.14
Accepted: 2014.01.27
Published: 2014.05.08

Kardiotoksyczność jako niepożądane działanie w terapii raka piersi*

Cardiotoxicity as undesired side effect in the treatment of breast cancer

Michalina Gramatyka

Pracownia Bioinżynierii, Fundacja Rozwoju Kardiologii im. prof. Zbigniewa Religi, Zabrze

Streszczenie

Udoskonalenie metod stosowanych w terapii raka piersi podniosło skuteczność leczenia oraz wydłużyło czas przeżycia pacjentów po zakończeniu terapii. Towarzyszy jednak temu wzrost częstotliwości występowania działań niepożądanych, w tym kardiotoksyczności, które stają się poważnym problemem wpływającym na jakość życia i przeżywalność pacjentów onkologicznych. Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych zależy m.in. od rodzaju i dawki zastosowanego środka terapeutycznego. Najwyższe ryzyko kardiotoksyczności wiąże się z wykorzystaniem antracyklin. Ze względu na swoją dużą skuteczność są one bardzo często wykorzystywane w terapii, wykazując jednak zależną od dawki kardiotoksyczność. Kardiotoksyczność obserwuje się również przy innych związkach stosowanych w chemioterapii raka piersi: antymetabolitach, inhibitorach mikrotubul, czynnikach alkilujących oraz substancjach wykorzystywanych w terapiach celowanych. Uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego stwierdza się także jako następstwo radioterapii. Łączenie potencjalnie kardiotoksycznych czynników terapeutycznych, częste z powodu coraz powszechniejszego leczenia skojarzonego, może nasilać toksyczne działania. Mechanizmy uszkodzenia serca różnią się w przypadku różnych czynników kardiotoksycznych, zazwyczaj obejmują jednak niewydolność serca, chorobę niedokrwienną, zaburzenia rytmu, nadciśnienie, choroby zastawek czy zapalenie osierdza i mięśnia sercowego. Do przyjętych sposobów postępowania mających na celu ograniczenie ryzyka kardiotoksycznych następstw terapii onkologicznej należy ocena funkcji serca przed rozpoczęciem leczenia i jego stały monitoring w czasie i po jego zakończeniu. Ponadto stosuje się ograniczenie dawki czy modyfikację schematów podawania czynników przeciwnowotworowych, jak i jednocześnie zastosowanie środków kardioprotekcyjnych. Poznanie mechanizmów kardiotoksyczności różnych czynników stosowanych w leczeniu raka piersi pozwoli na opracowanie skutecznych substancji kardioprotekcyjnych. Ponieważ dużą rolę w toksyczności terapii onkologicznej odgrywa stres oksydacyjny duże nadzieje wiąże się ze związkami o właściwościach antyoksydacyjnych.

Słowa kluczowe: antracykliny • kardiotoksyczność • promieniowanie jonizujące • rak piersi • terapie celowane

Summary

Improvement of methods used in breast cancer therapy resulted in increased treatment effectiveness and prolonged survival of patients. However, this is accompanied by increased frequency of adverse side effects, including cardiac toxicity, which is becoming a serious problem affecting the quality of life and overall survival of cancer patients. The risk of developing cardiovascular complications depends on the type and dose of therapeutic agent used. The

*Praca została zrealizowana w ramach projektu: „Porównanie kardioprotekcyjnego działania metforminy i resweratrolu na komórki mięśnia sercowego poddane działaniu epirubicyny i trastuzumabu” finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, zgodnie z umową: UMO2012/0 5/N/NZ7/01936.

highest risk of cardiotoxicity is associated with anthracyclines. They are used frequently in cancer therapy due to their high efficiency but show a dose-dependent toxicity to the cardiovascular system. Cardiotoxicity can also occur with other substances used in breast cancer chemotherapy, as well as with radiotherapy. Combining potentially cardiotoxic therapeutic agents, commonly used in combination therapy, may result in escalation of toxic side effects. Mechanisms of heart damage are different for various cardiotoxic agents, but symptoms usually involve heart failure, ischemic heart disease, arrhythmias, hypertension, valvular diseases or pericarditis and myocarditis. The practices used to reduce the risk of cardiotoxic effects of cancer therapy include evaluation of cardiac functions before treatment and constant monitoring during and after treatment. Furthermore, limited doses and modifications of anticancer agent administration patterns are employed, as well as simultaneous application of cardioprotective agents. Understanding of cardiotoxic mechanisms of agents used in breast cancer treatment can help to develop efficient cardioprotective substances. Because oxidative stress plays an important role in the toxicity of cancer therapy, compounds with antioxidant properties are a very promising target of research.

Keywords: anthracyclines • breast cancer • cardiotoxicity • ionizing radiation • targeted therapies

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1101581>

Word count: 6596
Tables: 2
Figures: 1
References: 76

Adres autorki: mgr inż. Michalina Gramatyka, Fundacja Rozwoju Kardiologii im. prof. Zbigniewa Religi, Pracownia Bioinżynierii, ul. Wolności 345A, 41-800 Zabrze; e-mail: mgramatyka@frk.pl

Wykaz skrótów: **Wykaz stosowanych skrótów:** **5-FU** – 5-fluorouracyl; **AKT** – serynowo-treoninowa kinaza białkowa; **AMPK** – kinaza aktywowana 5'AMP (5'AMP-activated protein kinase); **ANGII** – angiotensyna II; **ATP** – adenylozotryfosforan; **BAX/Bcl-X_L/Bcl-X_S/Bcl-2** – białka apoptotyczne z grupy Bcl; **BCR-ABL** – kinaza tyrozynowa będąca produktem fuzji genów *Bcr* i *Abl*; **BNP** – mózgowy peptyd natriuretyczny (brain natriuretic peptide); **c-KIT** – onkogenna kinaza tyrozynowa; **CD20** – receptor obecny na powierzchni limfocytów B; **CHF** – zastoinowa niewydolność serca (congestive heart failure); **CHK2** – kinaza zaangażowana w naprawę DNA; **DSB** – podwójne pęknięcia nici DNA (double-strand breaks); **EDTA** – kwas edetynowy (ethylenediaminetetraacetic acid); **EGFR** – receptor czynnika wzrostu naskórka (epidermal growth factor receptor); **ER** – receptor estrogenowy; **FAK** – kinaza adhezyjna (focal adhesion kinase); **HER** – białka z rodziny receptorów ludzkiego czynnika wzrostu naskórka; **HER2/ERBB2** – receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (human epidermal growth factor receptor 2/v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog); **LHRH** – hormon uwalniający hormon luteinizujący (luteinizing-hormone-releasing hormone); **LVEF** – frakcja wyrzutowa lewej komory (left ventricle ejection fraction); **MAPK/ERK** – grupa kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases); **mtDNA** – DNA mitochondrialny; **NADPH** – zredukowana forma dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego; **NRG-1** – neuregulina-1; **NT_{pro}-BNP** – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide); **PgR** – receptor progesteronowy; **PI3K** – kinaza fosfoinozytolu (phosphatidylinositol 3-kinase); **RNS** – reaktywne formy azotu (reactive nitrogen species); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **SERCA-1 (ATP2A2)** – ATPaza retikulum sarkoplazmatycznego aktywowana wapniem (sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase-2); **SRC** – kinaza tyrozynowa Src; **TKI** – inhibitory kinaz tyrozynowych (tyrosine kinase inhibitors); **TnI** – troponina I; **TnT** – troponina T; **TOPO2** – topoizomeraza II; **TOP2A** – gen kodujący topoizomerazę II; **VEGFR** – receptor czynnika wzrostu śródbłónki naczyń (vascular endothelial growth factor receptor).

WSTĘP

Wśród wszystkich chorób cywilizacyjnych dominującą grupę, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, stanowią choroby nowotworowe – w Polsce w ostatnich latach nowotwory złośliwe diagnozuje się u 150-160 tysięcy osób rocznie. W ostatnich dekadach na całym świecie wzrasta znaczenie badań mających na celu zarówno udoskonalanie istniejących, jak i szukanie nowych metod leczenia. Wraz z ciągłym rozwojem terapii onkologicznych wprowadzanych do praktyki klinicznej poszerza się również zakres możliwych działań niepożądanych o różnym nasileniu, począwszy od nudności, osłabienia organizmu i zaburzeń pracy układu pokarmowego, aż po uszkodzenie komórek szpiku kostnego, nerek, wątroby czy układu nerwowego [52]. Ponieważ skuteczność leczenia onkologicznego jest coraz lepsza, wydłuża się czas przeżycia pacjentów leczonych i wyleczonych z choroby nowotworowej. Konsekwencją jest coraz częstsze ujawnianie się długoterminowych negatywnych skutków chemioterapii czy radioterapii. Jednym z późnych skutków toksyczności terapii onkologicznej, ujawniających się wiele lat po zakończeniu leczenia, są zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, tzw. kardiotoksyczność. Defekty układu sercowo-naczyniowego mogą w istotny sposób wpływać na długoterminowe przeżycie osób wyleczonych z choroby nowotworowej.

Jednym z najpowszechniejszych nowotworów złośliwych jest rak piersi, diagnozowany prawie u 1,5 miliona osób rocznie na całym świecie. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (prawie 18% wszystkich nowotworów), jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwór złośliwy u kobiet oraz stanowi najważniejszą pojedynczą przyczynę zgonu w grupie 40-50-latek [41]. W zależności od stopnia zaawansowania choroby (cech biologicznych i klinicznych nowotworu) stosuje się obecnie różne schematy leczenia chorych na raka piersi. Leczenie opiera się przeważnie na zabiegu chirurgicznym (operacje oszczędzające lub mastektomie) w połączeniu z leczeniem uzupełniającym (radioterapia, hormonoterapia i/lub chemioterapia) [2,41]. Rodzaj leczenia uzupełniającego dobiera się indywidualnie, uwzględniając m.in. stopień złośliwości nowotworu czy ekspresji/nadekspresji receptorów komórkowych. Jeśli komórki raka piersi wykazują ekspresję receptorów steroidowych (estrogenowych, ER i progesteronowych, PgR), standardem leczenia jest terapia hormonalna. Najczęściej wykorzystuje się wówczas tamoksyfen, rzadziej związki z grupy inhibitorów aromataz i analogów LHRH [41]. Nadekspresja receptorów z grupy HER2 kwalifikuje do zastosowania terapii celowanej z wykorzystaniem przede wszystkim przeciwciał monoklonalnych (głównie trastuzumabu) lub rzadziej inhibitorów kinaz tyrozynowych (np. lapatinibu). Innym związkiem stosowanym w terapii celowanej raka piersi jest przeciwciało bewacizumab, które jest wykorzystywane w nadekspresji receptora VEGFR [2]. Przy braku ekspresji ER stosuje się

chemioterapię bez hormonoterapii, przy czym program jest wybierany w zależności od stopnia ekspresji HER2 [41]. Pooperacyjna chemioterapia z użyciem antracyklin (m.in. doksorubicyny i epirubicyny) jest najbardziej skutecznym leczeniem uzupełniającym, jednak wiąże się z najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi (związanymi głównie z powstawaniem reaktywnych form tlenu), zwłaszcza w połączeniu z radioterapią lub trastuzumabem [3]. Oprócz antracyklin w leczeniu uzupełniającym raka piersi wykorzystuje się także związki alkilujące (cyklofosfamid, cisplatynę), antymetabolity (fluorouracyl, metotreksat) oraz inhibitory mikrotubul (paklitaksel, docetaksel, winkrystynę), często w połączeniu z trastuzumabem (tab. 1) [41].

Większość czynników (m.in. chemioterapeutyki czy promieniowanie jonizujące) stosowanych w terapii raka piersi wpływa niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Mechanizm kardiotoksyczności, częstość jej występowania, intensywność i objawy różnią się jednak w zależności od zastosowanej metody leczenia [46].

Zjawisko kardiotoksyczności, po raz pierwszy zaobserwowano i opisano w końcu lat 70 ub.w. u osób, którym podawano antracykliny [57]. Kardiotoksyczność jest stosunkowo często występującą komplikacją terapii nowotworowej, mogącą istotnie zmniejszyć kliniczną skuteczność leczenia niezależnie od początkowych prognoz. Kardiotoksyczność najczęściej objawia się przez zaburzenia parametru LVEF (frakcji wyrzutowej lewej komory), które mogą świadczyć o rozwijającej się dysfunkcji lewej komory i doprowadzić do zastoinowej niewydolności serca. Inne częste objawy, to m.in. zaburzenia rytmu serca, zmiany ciśnienia tętniczego czy kardiomiopatia [34,46,53]. Ze względu na czas wystąpienia i rodzaj objawów, kardiotoksyczność związaną z leczeniem onkologicznym podzielono na cztery typy (tab. 2) [10,57,63,64]:

- Toksyczność ostra – pojawia się u mniej niż 1% pacjentów już po pierwszym podaniu leku i nie jest zależna od dawki. Objawia się głównie przez niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych i przemijające zaburzenia rytmu serca. Mogą się pojawić również bradykardia i niedokrwienie mięśnia sercowego. Ten rodzaj toksyczności jest często odwracalny po kilku tygodniach od zaprzestania terapii, a jego wystąpienie nie określa prawdopodobieństwa wykształcenia toksyczności przewlekłej.
- Toksyczność podprzewlekła – występuje bardzo rzadko, przy stosowaniu dużych dawek leków (obserwowana przede wszystkim w pierwszych badaniach z wykorzystaniem wysokich dawek antracyklin). Rozwija się w ciągu 1-3 dni od rozpoczęcia terapii i objawia się przede wszystkim zapaleniem osierdzia lub mięśnia sercowego.
- Toksyczność wczesna przewlekła – pojawia się u 1,5-2% pacjentów po kilku tygodniach od zakończenia tera-

Tabela 1. Rodzaje terapii przeciwnowotworowych i ich kardiotoxyczność.

Rodzaj terapii	Czynnik terapeutyczny	Główny mechanizm działania	Główne objawy kardiotoxyczności	Częstość występowania kardiotoxyczności [%]
Chemioterapia	antracykliny	inhibicja aktywności topoiizomerazy II i indukowanie powstawania uszkodzeń DNA prowadzących do apoptozy komórki	zastoinowa niewydolność serca, obniżenie parametru LVEF, kardiomiopatia	3-28
	czynniki alkilujące	chemiczna modyfikacja DNA (alkilacja) prowadząca do zaburzeń parowania zasad i zatrzymania cyklu komórkowego	zastoinowa niewydolność serca, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego	7-28
	antymetabolity	blokada syntezy kwasów nukleinowych prowadząca do zahamowania replikacji DNA i zatrzymania cyklu komórkowego	arytmia, niedokrwienie serca, niewydolność serca	1-12,5
	inhibitory mikrotubul	stabilizacja i zaburzenie polimeryzacji mikrotubul z zatrzymaniem cyklu komórkowego	dysfunkcje lewej komory, bradykardia, arytmia	5-30
Radioterapia	promieniowanie jonizujące	uszkodzenie DNA i struktur komórkowych na skutek bezpośredniej jonizacji lub pośrednio przez indukowanie powstawania wolnych rodników reagujących z DNA	choroby naczyń wieńcowych, choroby zastawek, zaburzenia parametru LVEF	4-29
Terapie celowane	przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz	blokada szlaków sygnałowych, których nadmierna aktywacja prowadzi do niekontrolowanego wzrostu komórek nowotworowych (głównie szlaki aktywowane przez kinazy tyrozynowe)	zaburzenia parametru LVEF, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia ciśnienia	1,5-5

pii (najczęściej po około 3 miesiącach). Przy wystąpieniu tej toksyczności obserwuje się rozstrzeniową (rzadziej restrykcyjną) kardiomiopatię z możliwym późniejszym rozwojem zaburzeń kurczliwości lewej komory i zastoinowej niewydolności serca.

• Toksyczność późna przewlekła – obserwuje się ją prawie u 5% pacjentów po upływie co najmniej roku od zakończenia leczenia onkologicznego (nawet do 30 lat po ukończeniu terapii). Podobnie jak w toksyczności wczesnej przewlekłej, toksyczność późna przewlekła prowadzi przede wszystkim do kardiomiopatii i zastoinowej niewydolności serca.

Kardiotoxyczność może się ujawniać nie tylko niewydolnością serca z jednoczesnym wystąpieniem objawów klinicznych, ale też np. przez zmiany obrazu histologicznego miokardium lub zmiany LVEF bez wyraźnych wczesnych objawów klinicznych [57]. Zjawisko kardiotoxyczności terapii stanowi bardzo istotny problem kliniczny przede wszystkim w przypadku raka piersi i chłoniaków. W pracy będzie ono omówione na przykładzie pacjentek onkologicznych leczonych z powodu raka piersi, gdzie ma szczególnie istotne znaczenie ze

względu na: (i) bardzo dużą grupę chorych, (ii) długi czas przeżycia po zakończeniu leczenia oraz (iii) wykorzystanie w terapii czynników o udowodnionej aktywności kardiotoxycznej.

KARDIOTOXYCZNOŚĆ LEKÓW Z GRUPY ANTRACYKLIN

Antybiotyki antracyklinowe są grupą związków stosowanych w wielu chorobach nowotworowych, w tym raka piersi, żołądka czy mięśniaków [57]. Pierwsze antracykliny, daunorubicyna oraz doksorubicyna, wyizolowano w latach 60 ub.w. z komórek bakterii *Streptomyces peucetius*. Innymi dostępnymi antracyklinami stosowanymi w leczeniu nowotworów są epirubicyna i idarubicyna [57,64], przy czym obecnie stosuje się przede wszystkim doksorubicynę i epirubicynę.

PRZECIWNOWOTWOROWY MECHANIZM DZIAŁANIA ANTRACYKLIN

Początkowo uważano, że przeciwnowotworowy mechanizm działania antracyklin polega na interkalacji leku między pary zasad w DNA, co prowadzi do zatrzymania replikacji szybko dzielących się komórek nowotworu [64]. Dokładniejsze badania wskazały, że głównym celem

działania antracyklin jest topoizomeraza II (TOPO2) [49]. TOPO2 jest enzymem likwidującym naprężenia w DNA powstające w czasie replikacji czy transkrypcji: łączy się z DNA, tworzy podwójne pęknięcia nici (DSB), przemieszcza nici względem siebie i ponownie łączy końce [66,72]. Antracykliny, będące tzw. truciznami TOPO2, łączą się z enzymem stabilizując jego kompleksy z DNA, a następnie uniemożliwiają ponowne połączenie rozrywanych nici DNA. W ten sposób utrwalane są uszkodzenia typu DSB, co zahamowuje transkrypcję i replikację oraz uruchamia proces apoptozy [49,72]. Mechanizm ten potwierdzono przez wykazanie, że komórki nowotworowe o obniżonym poziomie ekspresji lub zaburzonej aktywności TOPO2 są bardzo często odporne na traktowanie antracyklinami [27]. Sugeruje się, że antracykliny oddziałując z TOPO2 generują uszkodzenia DNA w specyficznych miejscach, odmiennych niż w przypadku innych trucizn TOPO2. Pęknięcia DNA powstające w tych właśnie miejscach miałyby być bardziej podatne na przekształcanie się w śmiertelne dla komórki uszkodzenia nieodwracalne, a więc uszkodzenie tych miejsc w genomie staje się bardziej istotne dla przeciwnowotworowego działania antracyklin niż masowe uszkodzenia DNA w losowych miejscach [27].

Liczne badania wskazują, że TOPO2 nie jest jedynym celem antracyklin [27,49]. Dokсорubicyna w stężeniach zbliżonych do stężenia osiągalnego w surowicy po podaniu leku (około 1 μM) działa jako trucizna TOPO2, jednak w większych i mniejszych stężeniach istotne stają się także inne mechanizmy. W stężeniach submikromolarnych dokсорubicyna może zaburzać rozplatanie i rozdzielanie się nici DNA przez zaburzanie aktywności helikazy DNA. W stężeniach powyżej 4 μM dokсорubicyna powoduje powstawanie nieprawidłowych wiązań poprzecznych w DNA (sieciowanie DNA) oraz indukuje generowanie reaktywnych form tlenu (co prowadzi do uszkodzeń DNA i peroksydacji lipidów) [27,66].

Mimo dużej skuteczności terapii onkologicznych wykorzystujących antracykliny, zastosowanie związków z tej grupy nie zawsze przynosi oczekiwane skutki. Obecnie poszukuje się genów, które mogłyby zostać wykorzystane jako markery odporności na terapię antracyklinową. Liczne badania wskazują, że nadekspresja genu *HER2* (*ERBB2*) zwiększa odpowiedź pacjenta na antracykliny [34,49,51,54], a w przypadku braku amplifikacji

HER2 również wydajne (przy tym mniej toksyczne) stają się schematy leczenia niezawierające antracyklin [54]. Według Arriola i wsp. poziom ekspresji *HER2* może zostać wykorzystany jako marker wrażliwości na terapię antracyklinową, ponieważ bardzo często nadekspresja/amplifikacja *HER2* wiąże się ze zmianami w ekspresji *TOP2A*, genu kodującego TOPO2-alfa [5]. TOPO2 jest głównym celem antracyklin, nowotwory ze zwiększoną ekspresją *TOP2A* stają się więc dobrymi kandydatami do programów leczenia wykorzystujących antracykliny. Zarówno *HER2* jak i *TOP2A* leżą na tym samym chromosomie 17q, jednak na innym amplikonie. Oznacza to, że w przypadku amplifikacji *HER2*, gen *TOP2A* z takim samym prawdopodobieństwem może być zamplifikowany lub ulec delecji [49,54]. Delecja *TOP2A* nie zawsze wiąże się jednak z brakiem odpowiedzi na terapię antracyklinową – czasami przy braku *TOP2A* również obserwuje się pozytywną odpowiedź na leczenie [49]. Wśród innych czynników o potencjalnym znaczeniu dla oceny wrażliwości na antracykliny znajdują się m.in. inhibitory metaloproteiny 1 macierzy zewnątrzkomórkowej (TIMP-1) [20,33] oraz białka p53 i CHK2 [49].

KARDIOTOKSYCZNE DZIAŁANIE ANTRACYKLIN

Stosowanie schematów chemioterapii zawierających leki z grupy antracyklin wiąże się ze znacznie większym ryzykiem wykształcenia kardiotoksyczności niż w przypadku schematów pozbawionych antracyklin [63]. Kardiotoksyczność wywołana antracyklinami (ACT) wiąże się ze zmianami ciśnienia tętniczego, zaburzeniami rytmu serca, a także wykształceniem zastoinowej niewydolności serca i kardiomiopatii poantracyklinowej [34,44,45,53]. Co więcej kardiomiopatia powstała na skutek toksycznego działania antracyklin wiąże się ze znacznie gorszym rokowaniem i przeżywalnością niż kardiomiopatia niedokrwienne [64].

W zależności od zastosowanej skumulowanej dawki leku ryzyko kardiotoksyczności zmienia się. Zastoinowa niewydolność serca (CHF) przy podaniu skumulowanej dawki dokсорubicyny równej 400 mg/m^2 pojawia się u 4,7% pacjentów. Przy podaniu 500 mg/m^2 zastoinowa niewydolność serca może wystąpić u 26% pacjentów, przy dawce 600 mg/m^2 – u 48% pacjentów, a przy dawce przekraczającej 800 mg/m^2 – nawet u 100% pacjentów [57]. Liczby te są różne według różnych źródeł, jednak

Tabela 2. Typy kardiotoksyczności występujące podczas leczenia onkologicznego

Typ kardiotoksyczności	Czas wystąpienia	Częstość wystąpienia [%]	Główne objawy
Ostra	po pierwszym podaniu leku	< 1%	niedociśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych
Podprzewlekła	1-3 dni po rozpoczęciu terapii	bardzo rzadka	zapalenie osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego
Wczesna przewlekła	po kilku tygodniach od rozpoczęcia terapii	1,5 – 2%	kardiomiopatia rozstrzeniowa
Późna przewlekła	1-30 lat po zakończeniu terapii	1,5 – 5%	kardiomiopatia rozstrzeniowa, zastoinowa niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory

wszyscy autorzy zgadzają się, że ryzyko rozwoju CHF zwiększa się wraz ze zwiększaniem skumulowanej dawki antracyklin. Co więcej, kardiotoksyczne skutki terapii onkologicznej mogą się ujawnić nawet wiele lat po zakończeniu leczenia [57]. Badania dowodzą, że brak wczesnych, wykrywalnych klinicznie objawów uszkodzenia serca nie wyklucza późniejszego rozwinięcia się chorób serca [11,34], a pierwsze uszkodzenia kardiomiocytów pojawiają się już po pierwszym podaniu antracykliny [57]. Po 30 latach od zakończenia terapii antracyklinowej nawet u 73% pacjentów istnieje ryzyko wykształcenia przynajmniej jednej choroby związanej z układem sercowo-naczyniowym, z czego aż 42% będzie chorobami ciężkimi, zagrażającymi życiu [63].

Zaproponowano kilka mechanizmów kardiotoksycznego działania antracyklin (ryc. 1). Może być za nie odpowiedzialny ten sam mechanizm, który jest podstawowy dla działania przeciwnowotworowego, czyli indukcja uszkodzeń DNA przez stabilizację kompleksów TOPO2-DNA [23,63]. Uszkodzenia DNA powstające pod wpływem działania antracyklin pojawiają się również w komórkach kardiomiocytów (wykazano, że proces ten jest hamowany przez inhibitor TOPO2, deksrazoksan) [49]. Jednak w rozwoju kardiotoksyczności mechanizmy inne niż inhibicja topoizomeryazy II odgrywają bardziej istotną rolę [7]. Uważa się, że kardiotoksyczność antracyklin jest związana przede wszystkim ze stresem oksydacyjnym [7,10,23,27,46,63,64]. Obecność antracyklin powoduje nadmierne wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS), a także w mniejszym stopniu reaktywnych form azotu (RNS), które następnie uszkodzają tkankę serca. Powstawanie reaktywnych form tlenu, a przede wszystkim rodnika hydroksylowego OH[•], jest związane z obecnością jonów żelaza. Ze względu na zdolność żelaza do katalizowania reakcji, w wyniku których powstają szkodliwe dla komórek ROS, organizmy żywe wykształciły mechanizmy umożliwiające kontrolowanie stężeń i magazynowanie jonów żelaza, m.in. w ferrytynie. Wykazano, że obecność antracyklin hamuje uwalnianie żelaza związanego z ferrytyną, jednak jednocześnie indukuje jego wzmożone uwalnianie z białek innych niż ferrytyna (m.in. z akonitazy). Uwolnione żelazo może być wykorzystane jako katalizator w reakcjach prowadzących do powstania OH[•] [64,66]. Inny mechanizm powstawania stresu oksydacyjnego w tkankach traktowanych antracyklinami wiąże się z tworzeniem kompleksów antracyklina-żelazo. Reakcja ta możliwa jest dzięki obecności grup chinonowych w cząsteczce antracykliny [38,64]. Obecność kompleksu antracyklina-żelazo może prowadzić do powstania ROS w sposób zależny od NADPH i reduktazy cytochromu p450, redukującymi kompleks antracyklina-Fe³⁺ do antracyklina-Fe²⁺, który może uczestniczyć w reakcjach skutkujących powstaniem rodników OH[•] [23,64,66]. Koncepcję, według której za kardiotoksyczność antracyklin odpowiada stres oksydacyjny związany z obecnością jonów żelaza potwierdzają eksperymenty, w których podanie jonów żelaza szczurom traktowanym dokсорubicyną zwiększa śmiertelność zwierząt [64]. Niezależnie od mechanizmu powstania rodnika hydroksylowego jest sil-

nie toksycznym i reaktywnym związkiem uszkodzającym błony lipidowe, białka i kwasy nukleinowe [64]. Serce jest bardziej wrażliwe na stres oksydacyjny niż inne narządy. Wynika to m.in. z jego ograniczonych zdolności antyoksydacyjnych. Tkanki serca mają niewiele enzymów odpowiedzialnych za przemiany ROS (brak w nich np. katalazy) [64,75]. Obecność antracyklin dodatkowo zaburza aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Wykazano, że dokсорubicyna zmniejsza aktywność np. peroksydazy glutationowej i dysmutazy ponadtlenkowej [6,7,45,63]. Peroksydacja lipidów błonowych, jako bezpośredni skutek akumulacji ROS, jest ważnym mechanizmem kardiotoksyczności antracyklin [7,23,45,57,63,66]. Proces ten prowadzi do degradacji błon i uszkodzenia komórki, a same produkty końcowe peroksydacji lipidów mogą być mutagenne i rakotwórcze.

Ekspozycja serca na antracykliny może zaburzać również homeostazę jonów wapnia [7,23,45,57,64]. Na skutek działania antracyklin następuje uwalnianie jonów Ca²⁺ do cytosolu, co wywołuje jego deficyt w retikulum sarkoplazmatycznym. Przywrócenie równowagi stężeń jest dodatkowo utrudnione przez obniżenie transkrypcji genu *ATP2A2* (*SERCA-2*), odpowiedzialnego za transfer Ca²⁺ z cytosolu do retikulum [46]. Antracykliny mogą również zaburzać ekspresję wielu innych białek, podstawowych dla funkcjonowania serca [64]. Upośledza to energetykę kardiomiocytów przez zmiany transkrypcyjne w wytwarzaniu ATP oraz zaburzeniami metabolizmu prostaglandyn [23,63]. Antracykliny zaburzają ekspresję kinaz regulujących szlaki komórkowe odpowiedzialne za przeżycie [64]. Apoptoza kardiomiocytów narażonych na działanie antracyklin odbywa się w sposób zależny od aktywacji białka p53, powodującej wzrost ekspresji proapoptotycznego białka BAX i aktywacji kaspazy 9 [46]. Ponadto antracykliny powodują degradację białek cytoszkieletu oraz mogą zaburzać działanie polimerazy DNA [23,64,66]. Antracykliny wpływają również negatywnie na mitochondria kardiomiocytów, uszkodzając mtDNA, m.in. na skutek nagromadzenia adduktów 8 hydroksyguanozyny [10,57,63,64]. Zaburzają także funkcjonowanie łańcucha oddechowego przez silne, swoiste wiązanie się z obecną w błonach sercowych mitochondriów kardiolipiną, mającą duże znaczenie w prawidłowym funkcjonowaniu oksydazy cytochromu c [23,27,64,66]. Kardiotoksyczność antracyklin może wynikać również z tego, że ich cząsteczki są metabolizowane w bardziej toksyczne dla komórek pochodne, przede wszystkim alkohole (dokсорubicynol i epirubicynol) [7,23,64]. Aglikonowe pochodne antracyklin (pozbawione części cukrowej) łączą się z błonami lipidowymi komórek, zwiększając przez to wytwarzanie reaktywnych form tlenu, co wiąże się ze zjawiskiem peroksydacji błon lipidowych [46,66].

Wskutek działania antracyklin w kardiomiocytach obserwuje się wiele zmian na poziomie struktury i ultrastruktury komórki. Zmiany morfologiczne obejmują przede wszystkim wakuolizację cytoplazmy, obrzęk siateczki sarkoplazmatycznej oraz uszkodzenie i utratę

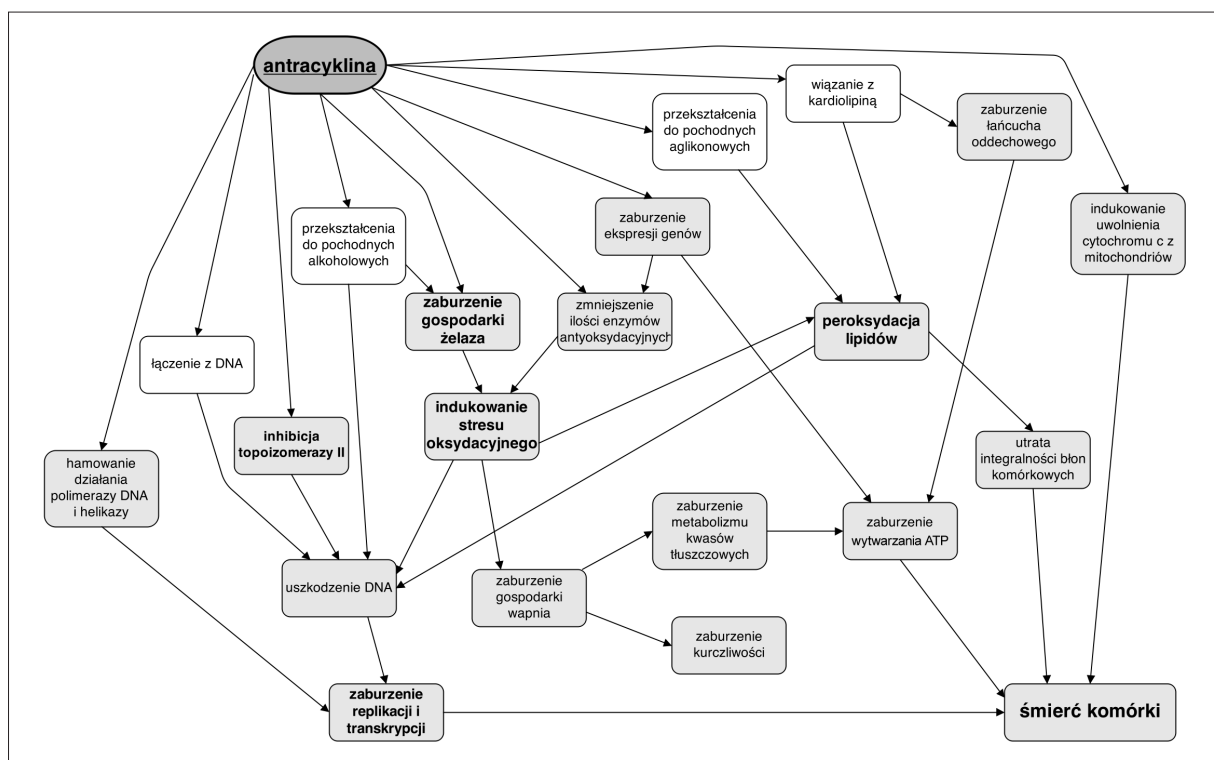
miofibrili [7,34,46,57]. Dodatkowo obserwuje się zmiany dotyczące mitochondriów: obrzęk, wakuolizację, zwiększenie odstępów między grzebieniami mitochondrialnymi i ich nieregularne kontury [7,23,46,66]. Ponieważ kardiomiocyty są bogate w mitochondria (stanowią prawie 50% ich masy całkowitej), zmiany te są bardzo istotne dla ich funkcjonowania [64]. Uszkodzenia kardiomiocytów zaburzają kurczliwość mięśnia sercowego [7,57,75]. Wynika to m.in. z zakłócenia bilansu energetycznego komórki: obniżenia ekspresji ATP-azy i ogólnego deficytu ATP [57,63]. Niedobór ATP w komórkach serca narażonych na antracykliny wynika również z zaburzeń metabolizmu kwasów tłuszczowych – inhibicji beta-oksydacji z jednoczesnym nagromadzeniem toksycznych form przejściowych [7,23].

Ekspozycja serca na antracykliny powoduje także uszkodzenia sercowych komórek progenitorowych [46]. Wywołane obecnością antracyklin wytwarzanie ROS uaktywnia białko p53 i apoptozę tych komórek. Stwierdzono, że traktowanie szczurów doksorubicyną przez 6 tygodni powoduje niemal całkowity zanik komórek progenitorowych serca [15]. W następstwie utraty tych komórek następuje nagromadzenie zeszarych kardiomiocytów i zaburzenie mechanizmów naprawy uszkodzeń mięśnia sercowego, co prowadzi do dysfunkcji serca [46]. Wykazano, że wstrzyknięcie komórek macierzystych do serc uszkodzonych na skutek działania doksorubicyny niweluje działanie kardiotoksyczne i przywraca funkcjonowanie i struktury serca [15].

Można więc uznać, że późna kardiotoksyczność antracyklin jest po części następstwem utraty sercowych komórek macierzystych.

KLINICZNE IMPLIKACJE KARDIOTOKSYCZNEGO DZIAŁANIA ANTRACYKLIN

Ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z defektami układu sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych antracyklinami, dla poszczególnych związków z tej grupy wyznaczono maksymalne dawki kumulacyjne, których przekroczenie wiąże się z drastycznym wzrostem ryzyka kardiotoksyczności. Dla doksorubicyny maksymalna dawka kumulacyjna nie powinna przekroczyć wartości 450-500 mg/m² [8,23,70,75], natomiast dla epirubicyny wartość ta wynosi na ogół 900 mg/m² [8,59]. Podane dawki są wartościami maksymalnymi, które należy dopasować indywidualnie do pacjenta, w zależności od wystąpienia innych czynników mających wpływ na toksyczność terapii. Czynniki wpływające na zwiększenie ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności, oprócz wielkości dawki antracykliny, to przede wszystkim wiek pacjentek (zwłaszcza powyżej 70 lat) i łączenie z innymi czynnikami o potencjalnej kardiotoksyczności (m.in. radioterapia). Ponadto czynnikami ryzyka są wcześniej zdiagnozowane choroby serca i nadciśnienie, sposób podania leku, leczenie hormonalne, cukrzyca i hiperlipidemia [10,57,59,64,75]. Znajomość czynników ryzyka umożliwia identyfikację pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia kardiotoksyczności oraz podjęcie



Ryc. 1. Mechanizm działania związków z grupy antracyklin w komórce (na przykładzie kardiomiocytów)

wczesnych działań mających na celu zminimalizowanie negatywnego wpływu terapii.

W związku ze znaną aktywnością kardiotoxyczną doksorubicyny poszukiwano innych leków z grupy antracyklin, wykazujących mniejszą toksyczność dla systemu sercowo-naczyniowego. Epirubicyna została po raz pierwszy wprowadzona do terapii nowotworowych w latach osiemdziesiątych ub.w. [37]. Jest to epimer doksorubicyny, a różnica budowy cząsteczki tych dwóch związków polega na przemieszczeniu (epimeryzacji) grupy hydroksylowej w pozycji 4' w pierścieniu dauno-zaminy. Zmiana taka obniża toksyczność epirubicyny bez znacznego wpływu na efektywność przeciwnowotworową, a więc stosując taką samą dawkę epirubicyny i doksorubicyny można osiągnąć podobny skutek terapeutyczny przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych (m.in. mielosupresji i kardiotoxyczności) [13,34,37,50,66,75]. Zmniejszona kardiotoxyczność epirubicyny względem doksorubicyny wynika przede wszystkim z mniejszego wytwarzania ROS oraz ograniczenia zaburzeń związanych z gospodarką wapnia [13]. Ponadto epirubicyna ma znacznie mniej toksycznych metabolitów wtórnych [34].

Epirubicyna wykorzystywana jest w leczeniu przede wszystkim chorych z rakiem piersi, płuc, trzustki, stercza, gruczołu tarczowego oraz chłoniaków i mięsaków. Ponieważ jej kardiotoxyczność zależna jest od zastosowanej dawki kumulacyjnej przyjmuje się, że maksymalna dawka nie powinna przekroczyć 900 mg/m². Częstość wystąpienia zastoinowej niewydolności serca jest mniejsza niż w przypadku doksorubicyny i przy podaniu dawki skumulowanej epirubicyny równej 550 mg/m² wynosi 0,9%. Po zwiększeniu dawki do 700 mg/m² CHF może się pojawić u 1,6% pacjentów, a przy 900 mg/m² – u 3,3%. Po przekroczeniu dawki 900 mg/m² ryzyko wykształcenia zastoinowej niewydolności serca gwałtownie rośnie, natomiast poniżej dawki 300 mg/m² nie obserwuje się przypadków CHF wywołanych epirubicyną [34,37].

KARDIOTOXICZNOŚĆ TERAPII CELOWANEJ

W ostatnich latach do praktyki klinicznej wprowadzono wiele leków nakierowanych na swoje cele molekularne, m.in. białonowe kinazy receptorowe uczestniczące w podstawowych dla rozwoju nowotworu szlakach sygnałowych; leczenie wykorzystujące takie leki nazywamy terapią celowaną. Wykorzystuje się tutaj związki działające zewnątrzkomórkowo (przeciwciała monoklonalne) lub wewnątrzkomórkowo (najczęściej inhibitory kinaz tyrozynowych). Przeciwciała monoklonalne łącząc się swoiście z receptorami na powierzchni komórki blokują szlaki sygnałowe regulowane przez te receptory. W zależności od receptora, z którym łączą się przeciwciała i od szlaków komórkowych, które blokują, różne przeciwciała monoklonalne stosowane w terapii onkologicznej wykazują różny stopień toksyczności. Podstawowymi czynnikami stosowanymi w terapii celowanej raka

piersi są przeciwciała i drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz swoistych dla receptora HER2.

MOLEKULARNE PODŁOŻE KARDIOTOXICZNOŚCI TERAPII NAKIEROWANEJ NA HER2

Receptor naskórkowego ludzkiego czynnika wzrostu 2 (HER2/ERBB2) jest transmembranową glikoproteiną z wewnątrzkomórkową częścią o aktywności kinazy tyrozynowej [54]. Wraz z innymi białkami z rodziny HER jest odpowiedzialny za interakcje między komórkami, ich proliferację i różnicowanie [75]. HER2 jest receptorem aktywowanym przez neuregulinę 1 (NRG-1), a szlaki które aktywuje są istotne dla przeżycia komórki [75]. Nadekspresja HER2 w komórkach raka piersi występuje w 25-30% przypadków tej choroby. Wzmoczona aktywacja szlaków sygnałowych promujących przeżycie i proliferację komórki nowotworowej wiąże się z bardziej agresywnym fenotypem raka i gorszym rokowaniem [24,70,75]. Ze względu na taką aktywność receptor HER2 stał się obiecującym celem terapeutycznym w raku piersi.

Trastuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu HER2. Jego działanie polega na wiązaniu z HER2, co uniemożliwia dimeryzację receptora, jego fosforylację (aktywację) i blokuje dalsze przekazywanie sygnału, uwrażliwiając komórkę na sygnały proapoptotyczne [75]. Trastuzumab został dopuszczony do terapii raka piersi pod koniec lat dziewięćdziesiątych i obecnie stał się standardem leczenia w przypadkach nadekspresji HER2 [24,75]. Mimo znacznej poprawy efektów leczenia na skutek zastosowania trastuzumabu okazuje się, że przeciwciało to może spowodować wykształcenie dysfunkcji serca, szczególnie w połączeniu z antracyklinami [75]. W terapii raka piersi z nadekspresją HER2 stosuje się również lapatinib, drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz HER2 i EGFR.

Prawidłowa aktywacja HER2 jest niezwykle istotna dla właściwego funkcjonowania serca. W kardiomiocytach aktywacja HER2 hamuje proces apoptozy, inicjuje proprzeżyciowe szlaki sygnałowe, m.in. MAPK/ERK i PI3K/AKT, a także aktywuje białko FAK, które w komórkach serca działa kardioprotekcyjnie, zapobiegając kardiomiopatii [26,75]. Wysoka ekspresja HER2 jest również istotna w samym procesie rozwoju serca. Myszy pozbawione genu *ERBB2* umierają podczas życia płodowego, natomiast knock-out genu *ERBB2* jedynie w komórkach serca prowadzi do rozwoju ciężkiej kardiomiopatii rozstrzeniowej jeszcze przed ukończeniem drugiego miesiąca życia [34]. Inhibicja szlaków komórkowych aktywowanych przez HER2 zaburza wzrost i mechanizmy naprawcze w kardiomiocytach, co przekłada się na zaburzenia pracy całego mięśnia sercowego [63]. Następuje zmniejszenie ekspresji antyapoptotycznych białek Bcl-X_L przy jednoczesnym zwiększeniu ekspresji proapoptotycznych Bcl-X_s, utrata potencjału błonowego mitochondriów z uwolnieniem cytochromu c, a w końcu aktywacja kaskady kaspaz, wywołująca apop-

tożę komórki [46,75]. Co więcej w kardiomiocytach stres komórkowy wywołany działaniem trastuzumabu zwiększa stężenia angiotensyny II (ANG II). Angiotensyna II działa jako inhibitor wiązania neureguliny 1 do receptorów HER, blokując aktywację antyapoptotycznych szlaków komórkowych. Dodatkowo ANG II prowadzi do aktywacji oksydazy NADPH i zwiększa wytwarzanie ROS w komórce [75].

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ LECZENIA Z WYKORZYSTANIEM TRASTUZUMABU

Mechanizm kardiotoksyczności trastuzumabu różni się od antracyklinowego. Z tego powodu wyodrębniono dwa typy toksyczności: typ 1, związany z działaniem antracyklin oraz typ 2, wywołany m.in. przez trastuzumab. Wykształcenie kardiotoksyczności typu 1 powoduje pojawienie się anomalii morfologicznych w komórkach i ich śmierć oraz zaburza strukturę serca (kardiomiopatia). Ten typ toksyczności jest zależny od dawki leku i jest nieodwracalny. Toksyczność typu 2 jest związana raczej z dysfunkcją kardiomiocytów niż z ich śmiercią i najczęściej się objawia bez zmian ultrastruktury miokardium. Kardiotoksyczność typu 2 jest niezależna od dawki leku i w większości przypadków jest odwracalna [24,34,37,44].

Kardiotoksyczność trastuzumabu zidentyfikowano dopiero w 3 fazie badań klinicznych, gdyż we wcześniejszych próbach nie powiązano wystąpienia rzadkich przypadków zdarzeń sercowych z toksycznym działaniem przeciwciała [24]. Obecnie dane literaturowe wskazują, że monoterapia raka piersi z wykorzystaniem trastuzumabu wiąże się z wykształceniem pewnego stopnia kardiotoksyczności u 2-5% pacjentów [24,34]. Kardiotoksyczność ta najczęściej objawia się obniżeniem wartości parametru LVEF (poniżej wartości 50%), rzadziej występuje zastoinowa niewydolność serca. Bardzo często obserwowane objawy dysfunkcji serca wywołanej trastuzumabem są nieswoiste (przypominają te związane z chorobami płuc), a ponadto nawet 35% przypadków może przebiegać bezobjawowo [44]. Cechą charakterystyczną kardiotoksyczności typu 2 jest jej odwracalność po przerwaniu leczenia. Badania dowodzą jednak, że u pacjentów, u których przerwano leczenie trastuzumabem i podjęto leczenie kardiologiczne (inhibitory konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityki), nie zawsze obserwuje się poprawę. Kontynuacja leczenia trastuzumabem jest możliwa tylko wtedy, gdy uda się przywrócić prawidłową pracę serca, natomiast u około 22% pacjentów wymagane jest przerwanie leczenia, ze względu na brak poprawy [44,71].

Prawdopodobieństwo wykształcenia kardiotoksyczności u pacjentów poddanych terapii z trastuzumabem zależy od kilku czynników, które można podzielić na dwie grupy: związane oraz niezwiązane z układem sercowo-naczyniowym. Do pierwszej grupy czynników ryzyka należą nadciśnienie, dysfunkcja lewej komory serca, arytmie, wrodzone wady zastawek oraz choroba niedokrwienna serca (także przypadki jej wystąpienia w rodzinie). Czynniki niezwiązane z układem sercowo-

-naczyniowym to przede wszystkim wiek (powyżej 60 lat), jednoczesne narażenie na działanie antracyklin czy wcześniejsze napromieniowanie klatki piersiowej. Cukrzyca, otyłość (BMI>25), palenie papierosów oraz diuretyki są również wymieniane jako czynniki ryzyka kardiotoksyczności leczenia trastuzumabem, jednak nie zostały w pełni potwierdzone klinicznie [24,44,71]. Znaczenie ma również czas trwania terapii, ponieważ im dłużej podaje się trastuzumab, tym ryzyko wykształcenia kardiotoksyczności jest większe [47].

Zastosowanie terapii łączącej przeciwnowotworowe działanie antracyklin z trastuzumabem, pozwoliło na znaczną poprawę wyników leczenia raka piersi, zwiększając o 50% przeżycie pacjentów bez choroby i o 33% całkowitą przeżywalność (względem terapii bez trastuzumabu) [24,48]. Niestety, łączenie tych leków zwiększa również ryzyko wystąpienia zaburzeń pracy układu sercowo-naczyniowego, w tym ryzyko ciężkiej niewydolności serca [10,34,44,57,70,71]. Zastosowanie trastuzumabu w terapii wykorzystującej doksorubicynę znacznie zwiększa wytwarzanie ROS, przy jednoczesnym zmniejszeniu ilości antyoksydantów (zwiększenie stresu oksydacyjnego w sercu), a także pogłębiają się zaburzenia układu miofibryli, wywołane działaniem doksorubicyny [34,75]. Narażenie komórek serca na antracykliny zwiększa ekspresję HER2, aktywującego wewnątrzkomórkowe szlaki naprawcze. Obecność trastuzumabu uniemożliwia aktywację proprzeżyciowych szlaków, powodując śmierć komórki i zwiększając kardiotoksyczność antracyklin [24].

Według danych literaturowych w przypadku połączenia trastuzumabu z antracyklinami u jednego chorego na cztery wykształca się dysfunkcja lewej komory serca, wymagająca przerwania leczenia [71]. O ile toksyczność terapii trastuzumabem wiąże się z pojawieniem kardiotoksyczności w 2-4% przypadków, a terapii antracyklinowej – w 8% przypadków, to połączenie tych dwóch metod leczenia zwiększa ryzyko kardiotoksyczności do 28% [24,44,46,63]. Terapie wykorzystujące połączenie trastuzumabu z antracyklinami, prócz zwiększonej kardiotoksyczności, charakteryzują się również brakiem odwracalności uszkodzeń serca, typowej dla kardiotoksyczności samego trastuzumabu [11]. Tylko wyniki nielicznych badań wskazują na brak istotnego zwiększenia ryzyka kardiotoksyczności w schematach, gdzie trastuzumab włączony był do leczenia bazującego na antracyklinach czy taksanach [48]. Z klinicznego punktu widzenia bardzo ważne są wyniki analiz badań z grupy HERA (Herceptin Adjuvant Trials), które wykazały, że ryzyko pojawienia się kardiotoksyczności zmniejsza się nawet do około 4% w przypadku wydłużenia czasu między podaniem doksorubicyny i trastuzumabu [24,46].

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ INNYCH CZYNNIKÓW STOSOWANYCH W TERAPII CELOWANEJ RAKA PIERSI

Drobnocząsteczkowe związki będące inhibitorami kinaz tyrozynowych po związaniu z kinazą tyrozykową unie-

możliwiają fosforylację reszt tyrozynowych i aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych. W terapii raka piersi stosuje się m.in. lapatynib (inhibitor kinaz HER2 i EGFR), sunitynib (inhibitor kinaz receptorów czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGFR) czy dasatynib (inhibitor kinaz BCR-ABL, SRC i c-KIT). Działanie inhibitorów kinaz tyrozynowych wiąże się z wystąpieniem kardiotoxyczności tylko wtedy, jeśli celem działania inhibitora są kinazy o działaniu istotnym dla funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, jednak wywołana przez nie kardiotoxyczność nie zawsze jest odwracalna [46,63].

Leczenie lapatynibem wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych ze strony układu krążenia niż w przypadku trastuzumabu. Jest to prawdopodobnie związane z różnym oddziaływaniem tych dwu czynników ze szlakiem AMPK, regulującym utrzymanie homeostazy energetycznej w kardiomiocytach. W przypadku leczenia lapatynibem niewydolność serca i spadek LVEF wykształca się prawie u 1,5% pacjentek, a zmiany te są odwracalne i przeważnie nie są przyczyną trwałego zaprzestania leczenia [14]. Lek ten zwiększa jedną toksyczność terapii wykorzystującej trastuzumab i antracykliny [22,46]. Sunitynib, stosowany w leczeniu nowotworów nerek i układu pokarmowego, w komórkach miokardium wywołuje zaburzenia strukturalne mitochondriów. Jego użycie wiąże się z ryzykiem wykształcenia niewydolności serca (8%), spadkiem parametru LVEF (28%) i nadciśnieniem [22]. W przypadku stosowania dasatynibu kardiotoxyczność może wykształcić się u 2-4% pacjentów [63]. Inne inhibitory kinaz tyrozynowych mające wpływ na wystąpienie kardiotoxyczności to imatinib (zmniejsza poziom ATP w komórkach i aktywuje kaskady proapoptotyczne) oraz erlotynib (zwiększający ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej i kardiotoxyczność gemcytybiny) [22,46].

Poza trastuzumabem również inne przeciwciała stosowane w terapii celowanej mogą działać kardiotoxycznie. Bewacizumab (przeciwciało skierowane przeciw receptorowi VEGFR, stosowane m.in. w rakach piersi, jelita grubego, nerki i płuc) przez inhibicję angiogenezy w mięśniu sercowym może powodować powstanie zastoinowej niewydolności serca u 1,6% pacjentów i dysfunkcji lewej komory u 4% pacjentów, a także zwiększenie ciśnienia u 50% pacjentów [12,46,65]. Jego toksyczność jest niezależna od dawki i w dużej mierze odwracalna [12,33]. Innymi przeciwciałami monoklonalnymi o udowodnionym działaniu kardiotoxycznym są cetuksymab (skierowany przeciw EGFR) oraz rytuksymab (przeciwciało przeciw CD20). Mogą wywołać ostrą hipotonię ortostatyczną [46].

KARDIOTOXYCZNOŚĆ INNYCH CZYNNIKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU ONKOLOGICZNYM

Czynniki alkilujące

W chemioterapii nowotworów powszechnie są wykorzystywane związki alkilujące, m.in. cyklofosfamid, ifos-

famid i cisplatyna. Ich działanie polega na chemicznej modyfikacji łańcucha DNA (przez przyłączenie grup alkilowych), co zaburza parowanie zasad wywołując blokadę replikacji i zatrzymanie podziału komórki. Cyklofosfamid, działający immunosupresyjnie i przeciwnowotworowo, jest wykorzystywany w terapii nowotworów układu krwiotwórczego, piersi, jajnika i płuc [22,31]. Jest nieaktywnym prolekiem, który w organizmie przekształcany jest przez cytochrom p450 w hydroksylowane, aktywne metabolity. Metabolity te mają toksyczne właściwości i są odpowiedzialne za sieciowanie DNA i białek [68]. Mechanizm kardiotoxyczności cyklofosfamidu nie został dokładnie poznany, jednak wiele hipotez zakłada, że jego toksyczny wpływ na kardiomiocyty i komórki śródbłonkowe prowadzi do wysięku krwi z naczyń, krwotoków i obrzęku śródmiąższu [18,65,68]. Sugeruje się, że cyklofosfamid indukuje powstawanie ROS, a także obniża stężenie peroksydazy ponadtlenkowej i glutationu, wywołując peroksydację lipidów [18,42,46,68]. U pacjentów, którzy otrzymują ten lek mogą wystąpić tachykardia, hipotensja, niewydolność serca oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia [18,68]. Cisplatyna jest wykorzystywana w terapii raka jądra, jajnika, szyi, pęcherza moczowego i płuc, a jej działanie polega na sieciowaniu DNA i hamowaniu podziału komórek [21]. Cisplatyna wykazuje działanie kardiotoxyczne, neurotoksyczne, nefrotoksyczne i ototoksyczne, a także powoduje mielosupresję. U chorych leczonych cisplatyną obserwuje się zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu i zmniejszone stężenie enzymów antyoksydacyjnych, co prowadzi do peroksydacji lipidów. Uszkodzenia błony mitochondrialnej oraz uszkodzenia mtDNA przez cisplatynę uwolniają cytochrom c i prowadzą do apoptozy komórki [21]. Toksyczność cisplatyny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żyłnej i powikłań zatorowych, a także nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, arytmii, zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii [10,21,46].

Związki z grupy leków alkilujących charakteryzują się kardiotoxycznością typu 1, a więc ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych rośnie wraz ze zwiększaniem dawki leku [22]. Jednocześnie przyjmuje się, że dla kardiotoxyczności związków alkilujących większe znaczenie ma pojedyncza dawka leku niż wielkość całkowitej dawki skumulowanej [22]. Innymi czynnikami ryzyka wykształcenia kardiotoxyczności leków alkilujących są wiek pacjenta (powyżej 50 lat), wcześniejsza radioterapia i/lub leczenie antracyklinami, a także zdiagnozowana dysfunkcja lewej komory serca [18,36]. W przypadku stosowania cyklofosfamidu kardiotoxyczność występuje zazwyczaj po około 10 dniach od pierwszego podania leku (u 7-28% pacjentów) [36,63]. W ciągu 2-3 tygodni może się także rozwinąć zastoinowa niewydolność serca (u 28% pacjentów przy dawce cyklofosfamidu równej 180 mg/kg) oraz kardiomiopatia (u 20-22% pacjentów otrzymujących dzienną dawkę 1,55 g/m²) [31,68]. Podanie wysokich dawek ifosfamidu wiąże się z ryzykiem wykształcenia niewydolności serca u 17% pacjentów [46].

Antymetabolity

Antymetabolity są grupą związków, których działanie przeciwnowotworowe polega na blokowaniu wytwarzania prekursorów kwasów nukleinowych niezbędnych do replikacji DNA. Najczęściej wykorzystywaną substancją z tej grupy jest 5-fluorouracyl (5-FU), pierwszy raz wprowadzony do terapii nowotworów w 1957 r. [16]. 5-FU i produkty jego metabolizmu mają toksyczny wpływ na miokardium oraz mogą indukować procesy autoimmunologiczne [16,65,73]. Pod wpływem działania 5-FU uszkodzona zostaje struktura endotelium [16,35,73], następuje również skurcz naczyń krwionośnych zmniejszający perfuzję serca i prowadzący do choroby niedokrwiennej [22,42,65,73]. Kardiotoksyczne działanie 5-FU może również wynikać z generowania reaktywnych form tlenu [73].

W wyniku kardiotoksycznego działania antymetabolitów mogą się wykształcić arytmie, niedokrwienie serca prowadzące do wstrząsu kardiogenego oraz niewydolność serca z hipotensją, dusznościami i często śmiercią pacjenta [35,65,73]. Istotnym czynnikiem wpływającym na kardiotoksyczność 5-FU jest jego dawka i schemat podania leku [16,73]. Symptomy kardiotoksyczności rozwijają się u 1-12,5% pacjentów leczonych 5-FU, a toksyczność jednorazowego podania dożylnego jest mniejsza niż w przypadku ciągłych wlewów (1-3%) [16,25,35]. W przypadku kapecytabiny, proleku 5-FU, kardiotoksyczność może się rozwinąć u 6,5% pacjentów [46].

Inhibitory mikrotubul

Wykorzystywane w onkologii inhibitory mikrotubul to przede wszystkim taksany – paklitaksel i docetaksel. Paklitaksel wyizolowano w 1971 r. z cisu krótkolistnego, a docetaksel w latach 80 ub.w. z cisu pospolitego. Oba związki są stosowane w leczeniu raka piersi, płuc, jajnika i układu trawiennego [30]. Przeciwnowotworowe działanie taksanów opiera się na ich zdolności do zaburzania organizacji mikrotubul – związki te łącząc się z beta-tubuliną stabilizują ją i utrudniają polimeryzację, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego [30,67,69]. Różnice działania między paklitakselem i docetaksalem wynikają z ich swoistości do różnego typu mikrotubul. Paklitaksel wiąże się z wrzecionem podziałowym, działając toksycznie na komórkę w fazie G_2 i M (a więc nie działa na komórkę w fazie S), natomiast docetaksel wykazuje powinowactwo do beta-tubuliny, zaburzając organizację centrosomu i działając na komórkę w fazach M, G_2 i S [30,67]. Dodatkowo docetaksel indukuje aktywację białka Bcl-2, co może doprowadzić do śmierci apoptotycznej komórki [30].

W kardiotoksycznym działaniu taksanów najważniejsza jest ich toksyczność w połączeniu z antracyklinami [34,46]. Taksany są modulatorami allosterycznymi reduktaz cytoplazmatycznych, które stymulują przekształcanie cząsteczki antracykliny w jej alkoholową pochodną w sposób zależny od reduktazy NADPH

[30,28,60]. Powstałe w ten sposób doksorubicynol i epirubicynol zaburzają homeostazę żelaza i wapnia znacznie intensywniej niż macierzysta doksorubicyna i epirubicyna. Są silnymi inhibitorami białek związanych z gospodarką wapnia w komórce (m.in. zaburzają funkcjonowanie jonowej pompy wapniowej) oraz nasilają uwalnianie żelaza z białek magazynujących i zwiększają wytwarzanie wolnych rodników [60]. Badania wykazują, że jednoczesne podanie paklitakselu z doksorubicyną powoduje dwukrotny wzrost stężenia doksorubicynolu w porównaniu z jego stężeniem w nieobecności paklitakselu [28,60]. Duże stężenie taksanów (wyższe niż występujące w surowicy podczas terapii) nie wpływa na powstawanie antracyklinowych alkoholi (przy paklitakselu stymulacja następuje w stężeniach 0,25-2,5 μ M, przy docetakselu w stężeniach 1,0-2,5 μ M) [60].

U chorych leczonych taksanami obserwuje się dysfunkcję lewej komory serca [46]. Paklitaksel wywołuje również bezobjawową bradykardię u 30% pacjentów oraz arytmie u 5% pacjentów [34]. Taksany w połączeniu z antracyklinami powodują wykształcenie zastoinowej niewydolności serca przy stężeniach antracyklin niższych niż uznane za bezpieczne – przy dawce kumulacyjnej doksorubicyny 360 mg/m² CHF może się pojawić u 20% pacjentów [60,69]. Limitowanie toksyczności taksanów polega na zmniejszeniu dawki jednorazowej przy częstszym podaniu, a także na ograniczeniu dawki antracykliny oraz rozdzieleniu w czasie podania antracykliny oraz taksanu (optymalnie powyżej 4 godzin) [28,30]. Badania wskazują również, że podanie taksanu przed antracykliną jest bardziej kardiotoksyczne niż odwrotna kolejność [30].

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO

W uzupełniającej terapii raka piersi bardzo dużą rolę pełni radioterapia, która wykorzystuje promieniowanie jonizujące do eliminowania komórek rakowych przez mechanizmy związane z uszkodzeniami DNA [55]. Szkodliwość radioterapii dla tkanek tworzących układ sercowo-naczyniowy wynika z dwóch mechanizmów: bezpośredniej jonizacji i uszkodzania składników komórki przez promieniowanie oraz uszkodzania składników komórki przez produkty radiolizy wody [56]. Produktem końcowym radiolizy wody są reaktywne formy tlenu, będące przyczyną stresu oksydacyjnego i powodujące powstawanie uszkodzeń DNA oraz peroksydację lipidów. W następstwie peroksydacji lipidów w komórkach pojawiają się nadtlenki lipidów oraz toksyczne aldehydy [42,56], co może spowodować uszkodzenie komórek (w tym endotelium), naczyń włosowatych i skurcz tętnicy wieńcowej [22,25,56].

Przez wiele lat serce uważane było za organ radiooporny [4]. Jednak wiele danych epidemiologicznych wskazuje na związek między ekspozycją nawet na małe dawki promieniowania a późniejszą niewydolnością serca [61]. Dane potwierdzające kardiotoksyczne skutki radioterapii pochodzą m.in. z analizy, w której porównywano

skutki radioterapii stosowanej u pacjentek z rakiem lewej bądź prawej piersi oraz chorych leczonych bez udziału radioterapii [32].

Głównymi objawami kardiotoxyczności radioterapii, szczególnie w przypadku „historycznych” technik napromieniowania, są ostre zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy. Mogą również wystąpić arytmie, choroby zastawek serca, zaburzenia układu przewodzenia, zwłóknienie serca i kardiomiopatia (na skutek niedokrwienia miocytów), przyspieszenie procesów miażdżycowych (w wyniku uszkodzenia endotelium i zmniejszenia dostępności tlenu azotu) oraz bardzo rzadko wtórne nowotwory serca [22,25,29,34,42,56,76]. Czynniki ryzyka mogące wpływać na częstość i intensywność kardiotoxyczności radioterapii to przede wszystkim dawka promieniowania oraz objętość serca narażona na promieniowanie (ryzyko powikłań drastycznie wzrasta po przekroczeniu 50% objętości serca napromieniowanego). Znaczenie ma również zastosowana technika napromieniania, wcześniejsza chemioterapia, wiek pacjenta (ryzyko zwiększone u pacjentów poniżej 20 roku życia) oraz czas jaki upłynął od zakończenia terapii (ryzyko rośnie wraz z upływem czasu) [22,25,55,76]. Jako czynniki ryzyka wymienia się również cukrzycę, otyłość, nadciśnienie i palenie papierosów [25,55,76]. W przeszłości stosowanie prostych technik radioterapii (np. technika pól naprzemiennych) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych z powodu raka lewej piersi (w porównaniu do chorych leczonych z powodu raka prawej piersi) [22,34,55]. Począwszy od lat 70 i 80 ub.w., dzięki rozwojowi konformalnych technik napromieniowania, ryzyko kardiotoxyczności zmniejszyło się i obecnie nie obserwuje się różnic w częstości występowania powikłań sercowych u pacjentów leczonych radioterapią z powodu guza z lewej lub prawej strony klatki piersiowej [3,22,29].

Stare techniki radioterapii wiązały się z częstymi zmianami popromiennymi w osierdziu. Ostre zapalenie osierdzia występowało u 20-40% pacjentów przy dawkach powyżej 40 Gy na więcej niż 50% objętości serca [76]. Obecnie najczęstszym późnym powikłaniem radioterapii są choroby naczyń wieńcowych, objawiające się dopiero po 10-15 latach od zakończenia leczenia [25,42,76]. Długoletnia obserwacja pacjentów (10-15 lat) wskazuje również na częste zaburzenia pracy zastawek serca, pojawiające się u 29% pacjentów [42,76]. Sam mięsień sercowy, ze względu na małą aktywność mitotyczną komórek, jest stosunkowo promieniooporny. U 4% pacjentów po dawce promieniowania 35 Gy obserwuje się jednak zaburzenia parametru LVEF, może również wystąpić późny odczyn popromienny, wiążący się ze zwłóknieniem serca i kardiomiopatią [25,56,76].

Łączenie radioterapii z innymi lekami o potencjalnym działaniu kardiotoxycznym może nasilać niepożądane działania kardiologiczne, zwłaszcza w przypadku wykorzystania antracyklin [22,25,42]. Połączenie nowoczesnych technik radioterapii konformalnej z leczeniem

wykorzystującym trastuzumab wiąże się z ryzykiem wystąpieniem niewydolności serca u około 5% pacjentów [62].

SPOSOBY ZAPOBIEGANIA I MINIMALIZACJI SKUTKÓW KARDIOTOXYSZCZNOŚCI LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

Wczesna detekcja i monitorowanie dysfunkcji serca są podstawą do podjęcia działań mających na celu ograniczenie kardiotoxyczności leczenia onkologicznego, szczególnie u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka [11,34,65]. Techniki wykorzystywane przy pomiarze funkcji serca to przede wszystkim elektrokardiografia i rezonans magnetyczny serca, a także mniej popularna angiografia radionuklidów [24,34,65]. Do najczęściej kontrolowanych parametrów serca należy frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), jednak zmiany w LVEF pojawiają się zazwyczaj dopiero wtedy, gdy uszkodzenie serca już nastąpiło [11,24]. Alternatywą może być wykorzystanie markerów molekularnych pozwalających na bardzo wczesne wykrycie uszkodzeń serca. Są to przede wszystkim troponiny sercowe T oraz I, a także peptydy natriuretyczne BNP i NT-pro-BNP [11,22,46,65]. Podwyższone stężenia tych markerów mogą wskazać na zwiększone ryzyko wykształcenia niewydolności serca w przyszłości. Troponina I (TnI) jest często wykorzystywanym markerem uszkodzenia miokardium. W badaniach dotyczących kardiotoxyczności trastuzumabu wykazano, że u pacjentów z podwyższonym poziomem TnI istnieje 72% ryzyko pojawienia się zaburzeń pracy serca, natomiast u pacjentów z prawidłowym poziomem TnI ryzyko to wynosi tylko 7% [24]. Co więcej, zwiększenie stężenia TnI w surowicy po terapii trastuzumabem może wskazywać na zwiększone ryzyko nieodwracalności uszkodzeń serca [11]. Wzrost stężenia NT-pro-BNP po 72 godzinach od podania chemioterapeutyku utrzymujący się przez kolejne godziny wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym [11]. Wiele prac wskazuje jednak, że pomiar stężeń markerów molekularnych nie zawsze pozwala na wiarygodną ocenę ryzyka uszkodzeń serca [34,65].

Istnieje kilka sposobów minimalizowania negatywnego wpływu chemioterapii na układ sercowo-naczyniowy. Należą do nich zmniejszenie całkowitej dawki leku tak, aby nie przekroczyła zalecanej dawki maksymalnej (np. 450 mg/m² dla doksorubicyny), stosowanie mniej toksycznych analogów (np. epirubicyna zamiast doksorubicyny) oraz ograniczenie łączenia leków o potencjalnym działaniu kardiotoxycznym [22,64,75]. W przypadku antracyklin korzystniejsze może się również okazać stosowanie ciągłych wlewów niż pojedynczych podań, gdyż pozwala to na osiągnięcie bardziej równomiernego w czasie stężenia leku w organizmie [22,34,63,64]. Jedną z obiecujących metod ograniczenia kardiotoxyczności antracyklin jest zastosowanie tzw. antracyklin III generacji, czyli antracyklin w postaci liposomalnej [8,22,34,63,64,66]. Wiadomo, że liposomy opuszczają przestrzeń naczyniową w miejscach luźniejszych połączeń międzykomórkowych (czyli przede wszystkim

w obrębie zmian nowotworowych), natomiast nie mają możliwości opuszczenia naczyń tam, gdzie połączenia są ścisłe (m.in. w sercu czy w przewodzie pokarmowym). Wykazano, że mimo zbliżonej toksyczności ogólnej doxorubicyny liposomalnej i tradycyjnej, stosowanie tej pierwszej wiąże się z mniejszymi objawami ostrymi i pięciokrotnie zmniejszonym poziomem kardiotoxyczności [8,57]. Postaci liposomalne antracyklin mają zmniejszoną kardiotoxyczność również w skojarzeniu z trastuzumabem [44].

Nowa strategia w redukcji działań kardiotoxycznych podczas leczenia onkologicznego polega na zastosowaniu kardioprotektantów. Jedynym kardioprotektantem zatwierdzonym obecnie do użycia klinicznego jest cykliczna pochodna EDTA – deksrazoksan [11,22,38,64]. Kardioprotekcyjny mechanizm działania deksrazoksanu nie jest znany, jednak ma on prawdopodobnie związek ze zdolnością do chelatowania jonów żelaza [8,38,64,75]. Deksrazoksan jest również inhibitorem TOPO2, co może wpływać na ograniczenie uszkodzeń DNA wywołanych antracyklinami [38]. Zastosowanie deksrazoksanu w terapii zawierającej dawkę kumulacyjną epirubicyny równą 720 mg/m² zmniejsza ryzyko wykształcenia kardiomiopatii z 23,1 do 7,3% [34]. Mimo udowodnionego działania kardioprotekcyjnego deksrazoksan jest stosowany tylko u pacjentów z dużym ryzykiem powikłań sercowych, gdyż może zmniejszać efektywność terapii antracyklinowej [11,34,38,58]. Ponadto, ze względu na niedostateczną ilość danych, nie zaleca się stosowania deksrazoksanu u dzieci [42].

Prowadzone są również badania mające na celu ocenę przydatności antyoksydantów jako czynników kardioprotekcyjnych. Wiele danych sugeruje ochronne działanie tzw. fitozwiązków: resweratrolu, likopenu, kurkuminy, katechiny, rutyny, melatoniny czy witaminy E [7,27,39,53,58], a także probukolu [8,23,75] i statyn [1]. Niestety, bardzo często mimo obiecujących wyników w badaniach *in vitro* antyoksydanty nie wykazują aktywności ochronnej w badaniach *in vivo* [64], czasami nawet zwiększając toksyczność terapii antracyklinowej [46,64]. Inne związki o sugerowanej roli kardioprotekcyjnej to np. karwedilol, telmisartan i metformina. Podanie karwedilolu zapobiega wykształceniu się dysfunkcji lewej

komory oraz polepsza rokowanie pacjentów leczonych antracyklinami [8,11]. Podanie telmisartanu zmniejsza stężenie cytokin zapalnych oraz markerów stresu oksydacyjnego w sercu [17]. Metformina jest lekiem stosowanym u chorych z cukrzycą typu 2 [9,74]. Liczne badania wskazują, że przez wpływ na szlaki komórkowe związane z AMPK metformina może zarówno zmniejszać kardiotoxyczność terapii onkologicznej i redukować uszkodzenia serca [6,7,40], jak i zwiększać skuteczność tej terapii [6,9,19,40,43].

PODSUMOWANIE

Udoskonalanie metod terapii przeciwnowotworowej w ciągu ostatnich dekad skutkuje znacznym wzrostem wyleczalności i przeżywalności pacjentów onkologicznych. Osiągnięciom tym towarzyszy jednak wzrost częstości występowania różnorodnych działań niepożądanych, w tym kardiotoxyczności. Uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego mogą zniwelować wyniki zakończonego powodzeniem leczenia onkologicznego, prowadząc do śmierci pacjenta nawet wiele lat po zakończeniu terapii. W przypadku terapii pacjentek z rakiem piersi jest to obserwowane szczególnie w schematach leczenia zawierających leki z grupy antracyklin, a ryzyko niepożądanych działań na układ sercowo-naczyniowy zwiększa się w terapii łączącej kilka czynników o potencjalnym działaniu kardiotoxycznym (np. antracykliny, radioterapia i trastuzumab). Optymalne postępowanie terapeutyczne powinno zapewnić dużą skuteczność leczenia przeciwnowotworowego połączoną ze zminimalizowaniem niekorzystnych działań niepożądanych. Obecnie stosuje się zróżnicowane metody ograniczenia kardiotoxyczności leczenia onkologicznego, w tym ograniczenie dawki i zmianę schematu podania leku, stosowanie mniej kardiotoxycznych analogów leków, czy wykorzystanie związków kardioprotekcyjnych. Dobra ocena wstępna ryzyka i stały monitoring pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności jest czynnikiem umożliwiającym wczesne wykrycie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego związanych z terapią onkologiczną i podjęcie odpowiedniego leczenia kardiologicznego. Tak więc długoterminowy sukces terapeutyczny leczenia onkologicznego jest w dużej mierze zależny od współpracy onkologów i kardiologów.

PIŚMIENICTWO

- [1] Acar Z., Kale A., Turgut M., Demircan S., Durna K., Demir S., Meric M., Agac M.T.: Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011; 58: 988-989
- [2] Adamowicz K., Jassem J.: Kojarzenie radioterapii z hormonoterapią i leczeniem celowanym u chorych na raka piersi. *Onkol. Prak. Klin.*, 2010; 6: 1-6
- [3] Adamowicz K., Marczevska M., Jassem J.: Kojarzenie radioterapii i chemioterapii u chorych na raka piersi. *Onkol. Prak. Klin.*, 2008; 4: 127-134

- [4] Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S., Lipschultz S.E.: Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2003; 45: 55-75
- [5] Arriola E., Rodriguez-Pinilla S.M., Lambros M.B., Jones R.L., James M., Savage K., Smith I.E., Dowsett M., Reis-Filho J.S.: Topoisomerase II alpha amplification may predict benefit from adjuvant anthracyclines in HER2 positive early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2007; 106: 181-189
- [6] Asensio-Lopez M.C., Lax A., Pascual-Figal D.A., Valdes M., Sanchez-Mas J.: Metformin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity: involvement of the adiponectin cardiac system. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011; 51: 1861-1871

- [7] Ashour A.E., Sayed-Ahmed M.M., Abd-Allah A.R., Korashy H.M., Maayah Z.H., Alkhalidi H., Mubarak M., Alhaider A.: Metformin rescues the myocardium from doxorubicin-induced energy starvation and mitochondrial damage in rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2012; 2012: 434195
- [8] Balsam P., Szmit S.: Diagnostyka i monitorowanie sercowo-naczyniowych powikłań chemioterapii. *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2010; 12: 219-224
- [9] Bednar F., Simeone D.M.: Metformin and cancer stem cells: old drug, new targets. *Cancer Prev. Res.*, 2012; 5: 351-354
- [10] Błażejowski J., Sinkiewicz W., Karasek D.: Sercowo-naczyniowe powikłania chemioterapii. *Pol. Przegl. Kardiol.*, 2010; 12: 301-305
- [11] Cardinale D., Colombo A., Torrisi R., Sandri M.T., Civelli M., Salvatici M., Lamantia G., Colombo N., Cortinovis S., Dessanai M.A., Nole F., Veglia F., Cipolla C.M.: Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 3910-3916
- [12] Choueiri T.K., Mayer E.L., Je Y., Rosenberg J.E., Nguyen P.L., Azzi G.R., Bellmunt J., Burstein H.J., Schutz F.A.: Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J. Clin. Oncol.*, 2011; 29: 632-638
- [13] Cottin Y., Touzery C., Dalloz F., Coudert B., Toubeau M., Riedinger A., Louis P., Wolf J.E., Brunotte F.: Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography. *Clin. Cardiol.*, 1998; 21: 665-670
- [14] Czerepińska A.: Wpływ terapii celowanej opartej na lapatinibie na czynność serca. Implikacje kliniczne. *Onkol. Prak. Klin.*, 2011; 7: E6-E10
- [15] De Angelis A., Piegari E., Cappetta D., Marino L., Filippelli A., Berrino L., Ferreira-Martins J., Zheng H., Hosoda T., Rota M., Urbanek K., Kajstura J., Leri A., Rossi F., Anversa P.: Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation*, 2010; 121: 276-292
- [16] Deboever G., Hiltrop N., Cool M., Lambrecht G.: Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil or capecitabine-induced cardiotoxicity. *Clin. Colorectal Cancer*, 2013; 12: 8-14
- [17] Dessi M., Madeddu C., Cadeddu C., Piras A., Mercurio G., Mantovani G.: Cardioprotective effect of telmisartan in cancer patients treated with epirubicin. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 2010; 27: e20671
- [18] Dhesi S., Chu M., Blevins G., Paterson I., Larratt L., Oudit G., Kim D.: Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a case report, review, and recommendations for management. *J. Investig. Med. High Impact Case Reports*, 2013; 1: 1-7
- [19] Dowling R.J., Zakikhani M., Fantus I.G., Pollak M., Sonenberg N.: Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 2007; 67: 10804-10812
- [20] Ejlersen B., Jensen M.B., Nielsen K.V., Balslev E., Rasmussen B.B., Willemoe G.L., Hertel P.B., Knoop A.S., Mouridsen H.T., Brunner N.: HER2, TOP2A, and TIMP-1 and responsiveness to adjuvant anthracycline-containing chemotherapy in high-risk breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 984-990
- [21] El-Adawy el-S.E., Moustafa Y.M., Abo-Elmatty D.M., Radwan A.: Cisplatin-induced cardiotoxicity: mechanisms and cardioprotective strategies. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011; 650: 335-341
- [22] Ewer M.S., Ewer S.M.: Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2010; 7: 564-575
- [23] Ferreira A.L., Matsubara L.S., Matsubara B.B.: Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.*, 2008; 6: 278-281
- [24] Fiuza M., Magalhaes A.: Trastuzumab and cardiotoxicity. W: *Cardiotoxicity of Oncologic Treatments*, red.: M. Fiuza. InTech, 2012, 131-152
- [25] Gaya A.M., Ashford R.F.: Cardiac complications of radiation therapy. *Clin. Oncol.*, 2005; 17: 153-159
- [26] Gennari A., De Tursi M., Carella C., Ricevuto E., Orlandini C., Frassoldati A., Conte P., Bruzzi P., Iacobelli S.: Epirubicin plus low-dose trastuzumab in HER2 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009; 115: 131-136
- [27] Gewirtz D.A.: A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem. Pharmacol.*, 1999; 57: 727-741
- [28] Gianni L., Salvatorelli E., Minotti G.: Anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: synergism with trastuzumab and taxanes. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2007; 7: 67-71
- [29] Giordano S.H., Kuo Y.F., Freeman J.L., Buchholz T.A., Hortobagyi G.N., Goodwin J.S.: Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005; 97: 419-424
- [30] Gligorov J., Lotz J.P.: Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist*, 2004; 9: 3-8
- [31] Goldberg M.A., Antin J.H., Guinan E.C., Rapoport J.M.: Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*, 1986; 68: 1114-1118
- [32] Harris E.E., Correa C., Hwang W.T., Liao J., Litt H.I., Ferrari V.A., Solin L.J.: Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 4100-4106
- [33] Hawkes E.A., Okines A.F., Plummer C., Cunningham D.: Cardiotoxicity in patients treated with bevacizumab is potentially reversible. *J. Clin. Oncol.*, 2011; 29: e560-e562
- [34] Healey Bird B.R., Swain S.M.: Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 14-24
- [35] Jensen S.A., Sorensen J.B.: 5-Fluorouracil-based therapy induces endovascular injury having potential significance to development of clinically overt cardiotoxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2012; 69: 57-64
- [36] Katayama M., Imai Y., Hashimoto H., Kurata M., Nagai K., Tamita K., Morioka S., Frukawa Y.: Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J. Cardiol.*, 2009; 54: 330-334
- [37] Khasraw M., Bell R., Dang C.: Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast*, 2012; 21: 142-149
- [38] Kik K., Szmigiero L.: Dekszazosan (ICRF-187) – czynnik kardioochronny i modulator działania niektórych leków przeciwnowotworowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 584-590
- [39] Kopeć A., Piątkowska E., Leszczyńska T., Biezanowska-Kopeć R.: Prozdrowotne właściwości resweratrolu. *Żywność Nauka Technologia Jakość*, 2011; 5: 5-15
- [40] Kourelis T.V., Siegel R.D.: Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med. Oncol.*, 2011; 29: 1314-1327
- [41] Krzakowski M., Jassem J., Olszewski W., Pieńkowski T., Steffen J., Tchórzewska H., Towpik E., Wesołowska E.: Rak piersi. W: *Zalecenia postępowania diagnostycznego-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*, red. Krzakowski M. PUO, Warszawa 2003, 107-140
- [42] Kucharska W., Negrusz-Kawecka M., Gromkowska M.: Cardiotoxicity of oncological treatment in children. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2012; 21: 281-288
- [43] Liu B., Fan Z., Edgerton S.M., Yang X., Lind S.E., Thor A.D.: Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle*, 2011; 10: 2959-2966

- [44] Martin M., Esteva F.J., Alba E., Khandheria B., Perez-Isla L., Garcia-Saenz J.A., Marquez A., Sengupta P., Zamorano J.: Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*, 2009; 14: 1-11
- [45] Mokni M., Hamlaoui-Guesmi S., Amri M., Marzouki L., Limam F., Aouani E.: Grape seed and skin extract protects against acute chemotherapy toxicity induced by doxorubicin in rat heart. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2012; 12: 158-165
- [46] Monsuez J.J., Charniot J.C., Vignat N., Artigou J.Y.: Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int. J. Cardiol.*, 2010; 144: 3-15
- [47] Morabito A., Piccirillo M.C., De Maio E., Di Maio M., Perrone F.: Trastuzumab beyond progression: is the risk of cardiac toxicity really not increased? *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: e123
- [48] Morris P.G., Hudis C.A.: Trastuzumab-related cardiotoxicity following anthracycline-based adjuvant chemotherapy: how worried should we be? *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 3407-3410
- [49] Nitiss J.L.: Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2009; 9: 338-350
- [50] Okura Y., Kawasaki T., Kanbayashi C., Sato N.: A case of epirubicin-associated cardiotoxicity progressing to life-threatening heart failure and splenic thromboembolism. *Intern. Med.*, 2012; 51: 1355-1360
- [51] O'Malley F.P., Chia S., Tu D., Shepherd L.E., Levine M.N., Bramwell V.H., Andrulis I.L., Pritchard K.I.: Topoisomerase II alpha and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009; 101: 644-650
- [52] Partridge A.H., Burstein H.J., Winer E.P.: Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2001; 30: 135-142
- [53] Piasek A., Bartoszek A., Namieśnik J.: Substancje pochodzenia roślinnego przeciwdziałające kardiotoksyczności towarzyszącej chemioterapii nowotworów. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 142-158
- [54] Pritchard K.I., Messersmith H., Elavathil L., Trudeau M., O'Malley F., Dhesy-Thind B.: HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2008; 26: 736-744
- [55] Prosnitz R.G., Hubbs J.L., Evans E.S., Zhou S.M., Yu X., Blazing M.A., Hollis D.R., Tisch A., Wong T.Z., Borges-Neto S., Hardenbergh P.H., Marks L.B.: Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer*, 2007; 110: 1840-1850
- [56] Przybyszewski W., Widel M., Rzeszowska-Wolny J.: Kardiotoksyczne następstwa promieniowania jonizującego i antracyklin. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 397-405
- [57] Rahman A.M., Yusuf S.W., Ewer M.S.: Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *Int. J. Nanomedicine*, 2007; 2: 567-583
- [58] Rezk Y.A., Balulad S.S., Keller R.S., Bennett J.A.: Use of resveratrol to improve the effectiveness of cisplatin and doxorubicin: study in human gynecologic cancer cell lines and in rodent heart. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194: e23-e26
- [59] Ryberg M., Nielsen D., Cortese G., Nielsen G., Skovsgaard T., Andersen P.K.: New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008; 100: 1058-1067
- [60] Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S., Liberi G., Calafiore A.M., Gianni L., Minotti G.: Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2006; 318: 424-433
- [61] Senkus-Konefka E., Jassem J.: Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat. Rev.*, 2007; 33: 578-593
- [62] Shaffer R., Tyldesley S., Rolles M., Chia S., Mohamed I.: Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother. Oncol.*, 2008; 90: 122-126
- [63] Shaikh A.Y., Shih J.A.: Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2012; 9: 117-127
- [64] Simunek T., Sterba M., Popelova O., Adamcova M., Hrdina R., Gersl V.: Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol. Rep.*, 2009; 61: 154-171
- [65] Sinkiewicz W., Banach J.: Powikłania sercowo-naczyniowe u chorych na raka piersi - aspekty diagnostyczne. *Onkol. Prak. Klin.*, 2010; 6: 171-180
- [66] Szulawska A., Czyż M.: Molekularne mechanizmy działania antracyklin. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 78-100
- [67] Tabaczar S., Koceva-Chyla A., Matczak K., Gwoździński K.: Molekularne mechanizmy aktywności przeciwnowotworowej taksanów. I. Oddziaływanie docetakselu na microtubule. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 568-581
- [68] Todorova V., Vanderpool D., Blossom S., Nwokedi E., Hennings L., Mrak R., Klimberg V.S.: Oral glutamine protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in experimental rats through increase of cardiac glutathione. *Nutrition*, 2009; 25: 812-817
- [69] Trudeau M., Pagani O.: Epirubicin in combination with the taxanes. *Semin. Oncol.*, 2001; 28 (4 Suppl. 12): 41-50
- [70] Untch M., Muscholl M., Tjulandin S., Jonat W., Meerpohl H.G., Lichinitser M., Manikhas A.G., Coumbos A., Kreinberg R., du Bois A., Harbeck N., Jackisch C., Muller V., Pauschinger M., Thomssen C.: First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2 - positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the herceptin, cyclophosphamide, and epirubicin (HERCULES) Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 1473-1480
- [71] Wadhwa D., Fallah-Rad N., Grenier D., Krahn M., Fang T., Ahmadie R., Walker J.R., Lister D., Arora R.C., Barac I., Morris A., Jassal D.S.: Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009; 117: 357-364
- [72] Willmore E., Frank A., Padget K., Tilby M.J., Austin C.A.: Etoposide targets topoisomerase II α and II β in leukemic cells: isoform-specific cleavable complexes visualized and quantified *in situ* by a novel immunofluorescence technique. *Mol. Pharmacol.*, 1998; 53: 78-85
- [73] Wysocki P., Hutka M.: Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in a young colorectal cancer patient - case report and review of literature. *Arch. Med. Sci.*, 2009; 5: 277-280
- [74] Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G., Sonenberg N., Pollak M.: Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.*, 2006; 66: 10269-10273
- [75] Zeglinski M., Ludke A., Jassal D.S., Singal P.K.: Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: a 'dual-hit'. *Exp. Clin. Cardiol.*, 2011; 16: 70-74
- [76] Ziółkowska E., Woźniak-Wiśniewska A., Wiśniewski T., Makarewicz R., Sinkiewicz W.: Wpływ radioterapii na zaburzenia pracy serca. *Współczesna Onkologia*, 2009; 13: 16-21

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów