

UNIWERSYTET MEDYCZNY W POZNANIU
WYDZIAŁ LEKARSKI I

Lek. Joanna Kufel-Grabowska

Katedra i Klinika Onkologii

**Powikłania kardiologiczne u pacjentek
z niezaawansowanym rakiem piersi
po leczeniu uzupełniającym trastuzumabem**

Rozprawa doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk

POZNAŃ 2015

*Serdecznie dziękuję Pani dr hab. n. med. Marii Litwiniuk
za okazaną życzliwość, pomoc, zaangażowanie oraz
cenne uwagi udzielone w trakcie powstawania
niniejszej pracy*

*Niniejszą pracę dedykuję Mężowi oraz Dzieciom,
dziękując za okazaną miłość oraz wsparcie*

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AC	schemat chemioterapii doksorubicyna-cyklofosfamid (<i>doxorubicin-cyclofosfamide</i>)
ALTTO	<i>The Adjuvant Lapatinib And/Or Trastuzumab Treatment Optimisation</i>
AMPK	kinaza adenozyjno-monofosforanu
ANP	przedsionkowy czynnik natriuretyczny (<i>atrial natriuretic peptide</i>)
ATAC	<i>Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination</i>
ATP	adenozyjno-trójfosforan
aTTom	<i>adjuvant Tamoxifen Treatment offers more?</i>
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
BCIRG 006	<i>Breast Cancer International Research Group 006</i>
BIG 1 - 98	<i>Breast International Group 1 - 98</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (<i>body mass index</i>)
BNP	mózgowy czynnik natriuretyczny (<i>brain natriuretic peptide</i>)
CEF	schemat chemioterapii cyklofosfamid-epirubicyna-fluorouracyl (<i>cyclofosfamide-epirubicin-fluoruracil</i>)
CISH	chromogeniczna hybrydyzacja in situ (<i>chromogenic in situ hybridization</i>)
CK-MB mass	izoenzym MB kinazy kreatynowej (<i>creatine kinase – MB mass</i>)
CMF	schemat chemioterapii cyklofosfamid-metotreksat-fluorouracyl (<i>cyclofosfamide-metothrexate-fluoruracil</i>)
CHNS	choroba niedokrwienna serca
CTCAE	kryteria działań niepożądanych (<i>common terminology criteria for adverse events</i>)
CTH	chemioterapia
DCIS	rak przewodowy in situ (<i>ductal carcinoma in situ</i>)
DFS	czas wolny od choroby (<i>disease free survival</i>)
EC	schemat chemioterapii epirubicyna-cyklofosfamid (<i>epirubicin-cyclofosfamide</i>)
ECHO	badanie echokardiograficzne
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu

	<i>(epidermal growth factor receptor)</i>
EKG	badanie elektrokardiograficzne
ER	receptor estrogenowy (<i>estrogen receptor</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>(European Society for Medical Oncology)</i>
EUSOMA	Europejskie Towarzystwo Specjalistów Raka Piersi <i>(European Society for Breast Cancer Specialists)</i>
FAC	schemat chemioterapii fluorouracyl-doksorubicyna- cyklofosfamid <i>(fluorouracil-doxorubicin-cyclofosfamide)</i>
FinHer	<i>Finnish Herceptin</i>
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacji <i>in situ</i> (<i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (<i>follicle-stimulating hormone</i>)
GLS	podłużne odkształcenie (<i>global longitudinal strain</i>)
HERA	<i>HERceptin Adjuvant</i>
IHC	badanie immunohistochemiczne (<i>immunohistochemistry</i>)
IMRT	radioterapia metodą modulacji intensywności wiązki <i>(intensity modulated radiotherapy)</i>
KT+	grupa z powikłaniami kardiologicznymi
KT-	grupa bez powikłań kardiologicznych
LCIS	rak zrazikowy <i>in situ</i> (<i>lobular carcinoma in situ</i>)
LH	hormon luteinizujący (<i>luteinizing hormone</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (<i>left ventricular ejection fraction</i>)
LVIDD	wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory <i>(left ventricular internal dimension-diastole)</i>
LVIDS	wymiar końcowo-skurczowy lewej komory <i>(left ventricular internal dimension in systole)</i>
MUGA	angiografia radioizotopowa (<i>multi gated acquisition scan</i>)
NCCTG N9831	<i>North Central Cancer Treatment Group, N9831 trial</i>
NOS	rak bez specjalnego typu (<i>non special type carcinoma</i>)
NPLD	niepegylowana doksorubicyna liposomalna <i>(nonpegylated liposomal doxorubicin)</i>

NSABP B-31	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31</i>
NT-proBNP	N-końcowy fragment peptydu natiuretycznego typu B
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
OS	czas całkowitego przeżycia (<i>overall survival</i>)
PgR	receptor progesteronowy (<i>progesterone receptor</i>)
pTNM	patologiczny system klasyfikacji wielkości guza, zajęcia węzłów chłonnych, przerzutów odległych (<i>pathological tumor-node-metastasis</i>)
RFS	czas wolny od nawrotu (<i>relapse free survival</i>)
SERM	selektywny modulator receptora estrogenowego (<i>selective estrogen receptor modulator</i>)
TAC	schemat chemioterapii docetaksel-doksorubicyna-cyklofosfamid (<i>docetaxel-doxorubicin-cyclofosfamide</i>)
Tnt I	troponina I (<i>troponin I</i>)

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	4
1. WSTĘP	10
1.1. Epidemiologia.....	10
1.2. Etiologia.....	10
1.3. Patomorfologia.....	11
1.4. Leczenie.....	12
1.4.1. Lokoregionalne leczenie radykalne.....	12
1.4.2. Leczenie uzupełniające.....	13
1.4.2.1. Uzupełniające leczenie systemowe.....	13
1.4.2.2. Terapia anty-HER2.....	19
1.4.2.3. Radioterapia pooperacyjna.....	24
1.4.2.4. Leczenie hormonalne.....	26
1.5. Kardiotoxyczność leczenia uzupełniającego.....	28
1.5.1. Podział kardiotoxyczności.....	28
1.5.2. Typy kardiotoxyczności.....	29
1.5.2.1. Typ I kardiotoxyczności – kardiotoxyczność poantracyklinowa.....	29
1.5.2.2. Typ II kardiotoxyczności – kardiotoxyczność po leczeniu trastuzumabem.....	30
1.6. Kwalifikacja do chemioterapii uzupełniającej.....	31
1.7. Ocena stanu układu krążenia w trakcie leczenia uzupełniającego.....	32
1.8. Rola biomarkerów (troponiny oraz peptydu natriuretycznego).....	34
1.8.1. Troponina I.....	34
1.8.2. Peptyd natriuretyczny typu B.....	34
1.9. Niewydolność serca.....	35
1.9.1. Leczenie niewydolności serca.....	37
2. CELE PRACY	38

3. MATERIAŁ I METODY.....	39
3.1. Charakterystyka grupy badanej.....	39
3.2. Metody badawcze.....	45
3.3. Analiza statystyczna.....	49
3.3.1. Narzędzia analizy statystycznej.....	49
3.3.2. Metody analizy statystycznej.....	50
3.3.2.1. Elementy statystyki opisowej.....	50
3.3.2.2. Porównania wartości średnich.....	50
3.3.2.3. Porównania wskaźników struktury (procentów).....	50
3.3.2.4. Zależności (korelacje) pomiędzy wartościami (wariantami) cech statystycznych.....	50
4. WYNIKI.....	52
4.1. Ocena stanu układu krążenia u chorych, u których przerwano leczenie trastuzumabem.....	52
4.2. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) u pacjentów leczonych trastuzumabem.....	52
4.2.1. Frakcja wyrzutowa lewej komory po zakończonym leczeniu onkologicznym – w trakcie wizyt kontrolnych.....	54
4.3. Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory/ <i>Left ventricular internal dimension - diastole (LVIDD)</i>	55
4.4. Wymiar końcowo – skurczowy lewej komory/ <i>Left ventricular internal dimension in systole (LVIDS)</i>	56
4.5. Badanie elektrokardiograficzne (EKG).....	57
4.6. Analiza czynników ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych.....	57
4.6.1. Wiek.....	57
4.6.2. Wskaźnik masy ciała (BMI, <i>body mass index</i>).....	58
4.6.3. Zastosowane leczenie.....	60
4.6.3.1. Trastuzumab.....	60
4.6.3.2. Chemioterapia.....	60
4.6.3.3. Hormonoterapia.....	61
4.6.3.4. Radioterapia.....	62
4.6.4. Choroby towarzyszące i nałogi.....	62
4.7. Biomarkery.....	65
4.8. Test 6-minutowego marszu.....	67

5. Korelacje między danymi.....	68
6. DYSKUSJA.....	75
6.1. Ostra niewydolność serca.....	75
6.2. Przewlekła niewydolność serca.....	79
6.3. Czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych.....	81
6.4. Rola biomarkerów w określeniu ryzyka powikłań kardiologicznych.....	86
6.5. Diagnostyka i leczenie powikłań kardiologicznych.....	90
7. WNIOSKI.....	95
8. STRESZCZENIE.....	96
9. SUMMARY.....	98
10. PIŚMIENNICTWO.....	100
11. ZAŁĄCZNIKI.....	111
12. SPIS TABEL I WYKRESÓW.....	122

1. WSTĘP

W ostatnich latach poprawiły się wyniki leczenia raka piersi. W wielu krajach, pomimo wzrostu zachorowalności, udało się uzyskać spadek umieralności z powodu tego nowotworu [1]. Ta poprawa wynika z wcześniejszego wykrywania raka piersi jak i z bardziej agresywnego leczenia. Wprowadzenie leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny (radioterapii, chemioterapii oraz hormonoterapii) spowodowało zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz wydłużenie czasu całkowitego przeżycia pacjentów z wczesnym rakiem piersi. Sukces ten jest jednak zawiązany ze wzrostem ryzyka wystąpienia wczesnych i późnych powikłań. Stosowanie antracyklin – cytostatyków o dużej skuteczności w leczeniu raka piersi – wiąże się nierozdzielnie z problemem kardiotoxyczności, która może się nasilać po zastosowaniu trastuzumabu, monoklonalnego przeciwciała ludzkiego skierowanego przeciwko receptorowi HER2. Dlatego bardzo ważne jest prawidłowe kwalifikowanie do różnych metod leczenia, stosowanie możliwej profilaktyki oraz monitorowanie stanu chorego podczas leczenia przeciwnowotworowego i po jego zakończeniu. Takie postępowanie ma na celu skuteczne leczenie choroby nowotworowej z jak najmniejszą ilością powikłań.

1.1. Epidemiologia

W 2012 r. zdiagnozowano ponad 1 676 000 nowych przypadków raka piersi na świecie, co czyniło go najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet oraz drugim, po raku płuca, najczęstszym nowotworem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Najwięcej przypadków zachorowania na raka piersi notuje się w Europie Zachodniej, najmniej w Środkowej Afryce. Co roku w Europie stwierdza się ponad 460 000 nowych zachorowań. W Polsce w 2012 r. zdiagnozowano 17 000 nowych przypadków raka piersi [2].

Pod koniec lat 80. pomimo wzrostu zachorowalności, zarejestrowano spadek umieralności. Zjawisko to wiązało się bezpośrednio z wprowadzeniem zarówno badań przesiewowych, jak i leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym [3].

1.2. Etiologia

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest płeć – rak piersi występuje sto razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Drugim ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka piersi jest wiek. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 30. r. ż.,

około 50% przypadków stwierdza się w grupie wiekowej między 50. a 64 r.ż., czyli w grupie objętej przesiewowej mammografią [4].

Pozostałe czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka piersi to rak piersi w wywiadzie, występowanie rodzinne raka piersi (szczególnie u krewnych w pierwszym stopniu pokrewieństwa) [5], mutacje w obrębie genów, przede wszystkim – *BRCA 1* i *BRCA 2* [6], wczesny wiek pierwszej miesiączki [7], późna menopauza [8], stymulacje hormonalne [7], wieloletnia hormonalna terapia zastępcza [7], bezdzietność [8], późny wiek urodzenia pierwszego dziecka [8], narażenie na promieniowanie jonizujące [9], otyłość oraz spożywanie dużej ilości tłuszczów zwierzęcych [5], regularne spożywanie alkoholu [10].

Do czynników zmniejszających ryzyko zachorowania na raka piersi należą: pierwszy poród przed 25. r.ż. [8], karmienie piersią przez minimum 12 miesięcy [10], regularna aktywność fizyczna [11].

Mutacje w genach *BRCA 1* i *BRCA 2* zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi około 10-krotnie. Występują z częstością około 0,5–1% w ogólnej populacji kobiet w Polsce i u około 5–10% chorych na raka piersi. Rozpoznanie tych mutacji u pacjentki z rakiem piersi jest ważne, gdyż może wpłynąć na sposób leczenia i wskazuje na konieczność rozszerzonych badań profilaktycznych celem wczesnego wykrycia kolejnych nowotworów [12].

1.3. Patomorfologia

Podstawą rozpoznania raka jest wynik badania histopatologicznego. Bez prawidłowego rozpoznania nie można rozpocząć leczenia choroby nowotworowej [13].

Około 70–80% raków naciekających stanowi rak naciekający bez specjalnego typu (NOS), około 10% rak zrazikowy. Postaciami o lepszym rokowaniu są raki: cewkowy, sitowy, śluzowy i rdzeniasty [14]. Na podstawie badania mikroskopowego powinien zostać określony stopień zaawansowania wg klasyfikacji pTNM, gdzie T oznacza wielość guza, N zajęcie węzłów chłonnych, a M obecność lub brak odległych przerzutów [15].

Do czynników prognostycznych u chorych na raka piersi zalicza się: stan regionalnych pachowych węzłów chłonnych, wielkość zmiany pierwotnej, podtyp raka, stopień histologicznej złośliwości, markery proliferacji (Ki 67), obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych (ER, PgR), HER2 oraz molekularne czynniki prognostyczne [16].

Ekspresję ER i PgR powinno się oceniać w rakach naciekających, jak i DCIS oraz w przerzutach raka piersi. Około 20–25% nowotworów piersi wykazuje nadekspresję receptora HER2. Stan HER2 powinien być oznaczany w każdym naciekającym raku piersi, jak i w jego

nawrocie [17].

Dzięki badaniom profilu genetycznego wprowadzono nowy podział raka piersi na pięć typów: luminalny A, luminalny B, HER2 dodatni, bazalopodobny i „typu normalnej piersi”. Ponieważ określenie poszczególnych podtypów wymagało wykonania drogich i mało dostępnych badań genetycznych, w 2013 r. na konferencji w St. Gallen zmodyfikowano podział raków piersi oraz wskazano cechy, na podstawie których przyporządkowuje się raki do określonych podtypów. Do cech tych należą: stan receptorów ER, PgR, HER2, wskaźnik proliferacji Ki 67 [16].

Okolo 50% wszystkich raków stanowi typ luminalny A o dobrym rokowaniu, wykazujący ekspresję receptorów steroidowych, brak nadekspresji receptora HER2 oraz niski wskaźnik proliferacji. Typ luminalny B występuje w 10% przypadków, wiąże się z gorszym rokowaniem niż typ A. Wykazuje ekspresję receptorów steroidowych, wyższy wskaźnik proliferacji, cecha HER2 może być dodatnia lub ujemna. Typ HER2 „nieluminalny” wykazuje dodatnią cechą HER2 oraz brak ekspresji ER i PgR. Tak zwany rak potrójnie ujemny (nie wykazuje obecności ER, PgR, HER2) odpowiada w znacznym procencie rakowi podstawnemu i dlatego określenia te używane są zamiennie, choć nie są tożsame. Typy HER2 dodatni oraz potrójnie ujemny wiążą się z gorszym rokowaniem [16].

1.4. Leczenie

Zgodnie z zaleceniami II Rezolucji Parlamentu Europejskiego leczenie raka piersi powinno się odbywać w jednostkach zajmujących się rozpoznaniem i leczeniem raka piersi (*breast cancer units*). Takie jednostki powinny leczyć rocznie przynajmniej 150 nowo zdiagnozowanych chorych na raka piersi. Aby uzyskać status *breast cancer unit* ośrodek musi uzyskać certyfikat przyznawany m.in. przez ośrodki akredytacyjnego danego kraju, bądź przez Międzynarodowe Towarzystwo Senologiczne lub Europejskie Towarzystwo Specjalistów Raka Piersi (EUSOMA) [18].

1.4.1. Lokoregionalne leczenie radykalne

Podstawą leczenia raka piersi jest miejscowe leczenie chirurgiczne – mastektomia lub leczenie oszczędzające z wycięciem zmiany nowotworowej w granicach zdrowych tkanek z radioterapią. Wskazania do leczenia oszczędzającego stanowią: I lub II stopień zaawansowania raka, możliwość uzyskania dobrego efektu estetycznego oraz brak innych

przeciwwskazań medycznych [16].

U chorych, u których w badaniu przedmiotowym i/lub w badaniach obrazowych podejrzewa się w przerzuty w węzłach chłonnych pachy wykonuje się biopsję cienkoigłową. Po potwierdzeniu przerzutu wykonuje się limfadenektomię pachowych węzłów chłonnych. Natomiast w przypadku stwierdzenia w badaniach obrazowych braku przerzutów w węzłach chłonnych pachy wykonuje się biopsję węzła wartowniczego. Obecność przynajmniej makroprzerzutów w węzłach chłonnych pachy jest wskazaniem do limfadenektomii. Można odstąpić od limfadenektomii pachowej, jeżeli stwierdza się przerzuty w 1 – 2 węzłach wartowniczych u chorej z cechą kliniczną N0 i chora ma być poddana zabiegowi oszczędzającemu z radioterapią z pól tangencjalnych obejmujących całą pierś oraz uzupełniającemu leczeniu systemowemu [16].

1.4.2. Leczenie uzupełniające

Zastosowanie leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny zmniejsza ryzyko nawrotu oraz wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych z rakiem piersi. W zależności od wskazań stosuje się radioterapię, chemioterapię, hormonoterapię oraz terapię anti-HER2 [16].

1.4.2.1. Uzupełniające leczenie systemowe

Celem chemioterapii uzupełniającej jest zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego oraz wydłużenie życia chorych. Decyzję o pooperacyjnym leczeniu systemowym podejmuje się, jeżeli korzyści wynikające z zastosowanej terapii przewyższają możliwe działania niepożądane. Indywidualne ryzyko nawrotu określa się na podstawie znanych czynników rokowniczych (wielkości guza, zajęcia węzłów chłonnych, ekspresji ER, PgR, HER2, stopnia proliferacji, stopnia histologicznej złośliwości). Zawsze bierze się pod uwagę stan ogólny pacjentki, choroby współistniejące, wiek, stan menopauzalny i wolę chorej [16].

Według zaleceń konferencji z St. Gallen z 2013 r. wyboru metody leczenia uzupełniającego dokonuje się na podstawie biologicznych podtypów raka określonych na podstawie wyników badań immunohistochemicznych: stanu receptorów steroidowych ER i PgR, stanu HER2 oraz wskaźnika proliferacji Ki 67 [16].

Tabela I. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013)[16]

Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	HTH	CTH w nielicznych przypadkach masywnego zajęcia węzłów lub innych czynników ryzyka
Luminalny B, HER-	HTH±CTH (większość chorych)	Zastosowanie CTH i jej rodzaj w zależności od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER +	CTH + trastuzumab + HTH	Brak danych na temat leczenia bez użycia CTH
HER+ nie „luminalny”	CTH + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5mm) i u chorych z pN+
Rak „potrójnie ujemny” bez specjalnego typu	CTH	
ER+	HTH	
ER-	CTH	W przypadku N0 można nie stosować CTH w raku rdzeniastym i gruczołowo-torbielowatym
Specjalne typy histologiczne ER+ (sitowy, cewkowy, śluzowy) ER – (apokrynowy, rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty, metaplastyczny)	HTH CTH	

(HTH – hormonoterapia, CTH - chemioterapia)

Tabela II. Czynniki decydujące o zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii (CTH) u chorych ER+ HER2- (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013)[16]

Cechy kliniczno-patologiczne	Za CTH	Czynniki bez wpływu na wybór	Przeciw CTH
Ekspresja ER/PgR	Niska		Wysoka
Stopień złośliwości	3	2	1
Prolifercja	Wysoka	Pośrednia	Niska
Węzły chłonne	≥4 N +	1-3 N +	N -
pT	> 5 cm	2,1 – 5 cm	≤ 2 cm
Wybór chorej	Użycie wszystkich dostępnych metod leczenia		Uniknięcie niepożądanych objawów CTH
Ryzyko na podstawie profilu molekularnego	Wysokie	Pośrednie	Niskie

W sytuacjach wątpliwych co do konieczności stosowania uzupełniającej chemioterapii możliwe jest zastosowanie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint), które szacują indywidualne ryzyko nawrotu raka oraz skuteczność chemioterapii [16].

1.4.2.1.1. Antracykliny

Antracykliny są antybiotykami o dużej skuteczności przeciwnowotworowej. Pierwsze antracykliny (doksorubicyna i daunorubicyna) zostały zsyntetyzowane z grzybów produkujących czerwony barwnik *Streptomyces pneucetius*. Antracykliny modyfikują strukturę DNA m.in. przez powstawanie wolnych rodników tlenowych w reakcjach redoks [19].

Początkowo w leczeniu uzupełniającym stosowano pojedyncze leki, później wprowadzono schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl). W 2005 r. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* opublikowała wyniki metaanalizy obejmującej 194 badania z udziałem chorych leczonych uzupełniająco schematem opartym o antracykliny, cytostatykami wg schematu CMF i/lub tamoksyfenem. Metaanaliza dotyczyła badań prowadzonych między 1985–2000 r., nie było jeszcze wówczas w leczeniu taksanów, trastuzumabu, raloksifenu oraz inhibitorów aromatazy nowej generacji.

Udowodniono, że polichemioterapia miała przewagę nad leczeniem jednym chemioterapeutyką. Schematy zawierające antracykliny miały przewagę nad schematem

CMF i redukowały ryzyko zgonu o 38% u chorych <50. r. ż. oraz o 20% u chorych między 50.–69. r.ż., niezależnie od stanu receptorów steroidowych, użycia tamoksyfenu, wielkości guza oraz zajęcia węzłów chłonnych. W przypadków guzów ER dodatnich 5-letnia terapia tamoksyfenem miała przewagę na 1–2 letnim leczeniem i zmniejszyła ryzyko zgonu o 31%, niezależnie od stanu PgR, wielkości guza i wcześniejszej chemioterapii.

W przypadku kobiet w średnim wieku z rakiem piersi ER dodatnim, zastosowanie półroczej chemioterapii opartej o antracykliny oraz 5-letniej terapii tamoksyfenem zmniejszyło ryzyko zgonu o około połowę [20].

W 2005 r. opublikowano wyniki 10-letniej obserwacji badania MA 5 przeprowadzonego przez Narodowy Instytut Raka w Kanadzie dotyczącej porównania chemioterapii uzupełniającej wg schematu dożylnego-doustnego CMF ze schematem opartym o antracykliny – CEF. Badanie przeprowadzono między 1989-1993 r. w grupie 710 przed- i okołomenopauzalnych kobiet z rakiem piersi i cechą N+. Po 10 latach czas wolny od nawrotu dla ramienia CEF wynosił 52% vs. 45% w porównaniu z ramieniem CMF, a czas całkowitego przeżycia wynosił dla ramienia chemioterapii opartej o antracykliny 62% vs. 58% dla ramienia CMF. U czterech (1,1%) pacjentek pojawiły się objawy niewydolności serca w ramieniu CEF, u jednej (0,3%) w ramieniu CMF. Profil toksyczności był akceptowalny w obu ramionach [21].

W 2012 r. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* opublikowała wyniki metaanalizy porównującej skuteczność schematów chemioterapii zawierających taksany, 4 kursów według schematu AC, schematów opartych o antracykliny w wyższej dawce (CAF, CEF) oraz tradycyjnego schematu CMF. Stosowanie połączenia taksanów z wcześniejszą chemioterapią opartą o antracykliny oraz chemioterapii z wyższą dawką antracyklin miało przewagę nad standardową chemioterapią CMF oraz nad 4 kursami AC. Podczas 10-letniej obserwacji redukowało ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej o jedną trzecią. Niewielki wpływ na redukcję ryzyka miały: wiek, wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych, stopień zróżnicowania raka, status ER oraz stosowanie tamoksyfenu [22].

Pod koniec lat 60. pojawiły się pierwsze prace na temat kardiotoxyczności daunorubicyny zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Kardiotoxyczność u pacjentów pediatrycznych była ściśle związana z wysoką dawką leku, podczas gdy u dorosłych objawy kardiotoxyczności pojawiały się mimo nieprzekraczania tzw. dawki bezpiecznej < 200mg/m² [23].

W 1973 r. Lefrak opublikował wyniki pierwszej analizy dotyczącej kardiotoxyczności doksorubicyny, opisując objawy niewydolności serca u 30% pacjentów leczonych dawką >550mg/m² [24]. Badanie von Hoffa potwierdziło kluczową rolę dawki kumulacyjnej

doksorubicyny, ważny okazał się także wiek, u starszych pacjentek częściej pojawiały się objawy kardiotoxyczności. Natomiast płeć, rasa, wielkość guza oraz ogólny stan zdrowia nie wpływały na ryzyko powikłań kardiologicznych [25].

Wprowadzenie taksanów (paklitakselu i docetakselu) do leczenia uzupełniającego raka piersi z przerzutami w węzłach chłonnych pachy wydłużyło czas wolny od choroby oraz czas całkowitego przeżycia [26].

1.4.2.1.2. Paklitaksel

Paklitaksel jest alkaloidem terpenowym o działaniu cytotoksycznym. Po raz pierwszy został wyizolowany z kory cisa zachodniego (*Taxus brevifolia*). Jego działanie polega na hamowaniu depolimeryzacji mikrotubul, co w konsekwencji prowadzi do nierozejścia się chromatyd siostrzanych i zahamowaniu wędrówki chromosomów w fazie podziału komórki. Takie zaburzenia mitozy prowadzą do śmierci komórki [27].

W 2003 r. w *Journal of Clinical Oncology* opublikowano wyniki badania, które miało odpowiedzieć na pytania, czy dawka antracyklin wyższa niż standardowa oraz dodanie do schematu AC paklitakselu poprawi wyniki leczenia uzupełniającego chorych z zajętymi węzłami chłonnymi pachy. Do badania zakwalifikowano 3 121 pacjentek oraz zrandomizowano je do leczenia 4 kursami według schematu AC z dawkami doksorubicyny 60, 70 i 90 mg/m² co 21 dni, następnie do leczenia 4 kursami paklitakselu w dawce 175mg/m² co 21 dni lub placebo. Wyższe dawki doksorubicyny nie wykazały przewagi nad standardową dawką 60 mg/m². Dodanie paklitakselu do schematu AC zmniejszyło ryzyko nawrotu o 17% i ryzyko zgonu o 18%. Po 5 latach DFS oraz OS były dłuższe dla ramienia AC + paklitaksel w porównaniu z ramieniem AC niezależnie od dawki doksorubicyny. W ramieniu z paklitakselem czas wolny od choroby wynosił 70%, a czas całkowitego przeżycia 80%, natomiast w ramieniu bez paklitakselu odpowiednio 65% i 77% [28].

Zwrócono jednak uwagę na powikłania kardiologiczne, Rowinsky opisał przypadki bezobjawowej bradykardii aż u 29% chorych leczonych maksymalnymi dobrze tolerowanymi dawkami paklitakselu z powodu raka jajnika w ramach II fazy badania klinicznego. U 5% pacjentek stwierdzono także: blok przedsionkowo-komorowy, blok lewej odnogi pęczka Hissa, tachykardię komorową oraz epizody niedokrwienia mięśnia sercowego. U większości pacjentek ww. zaburzenia miały charakter przemijający [29].

W opublikowanym przez *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer* badaniu, porównującym schematy chemioterapii 6 kursów AT z 6 kursami AC u pacjentek z

przerzutowym rakiem piersi, nie było istotnych różnic w ilości przypadków niewydolności serca między obiema grupami, natomiast bezobjawowy spadek LVEF pojawiał się zdecydowanie częściej w grupie leczonej schematem AT (33%) w porównaniu z grupą leczoną schematem AC (19%). Od tego czasu przyjęto niższą dawkę kumulacyjną doksorubicyny (360 mg/m²) w przypadku skojarzenia terapii doksorubicyny z paklitakselem [30].

Gianni dowiódł, że w obecności paklitakselu powstaje zbyt duża ilość toksycznego metabolitu doksorubicyny – doksorubicynolu, który jest odpowiedzialny za powikłania kardiologiczne [31].

1.4.2.1.3. Docetaksel

Docetaksel jest lekiem cytotoksycznym o mechanizmie działania podobnym do paklitakselu, jednak silniejszym działaniu przeciwnowotworowym związanym m.in. z większym powinowactwem do tubuliny. Docetaksel hamuje mitozę oraz wpływa na ekspresję genów bcl-2 i bcl-xl [32].

W 2005 r. opublikowano wyniki badania porównującego dwa schematy chemioterapii: TAC (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid) i FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) w leczeniu uzupełniającym raka piersi z przerzutami w węzłach chłonnych pachy. Spośród 1 491 pacjentek 745 otrzymywało TAC, a 746 FAC. U pacjentek leczonych wg schematu TAC zaobserwowano spadek ryzyka nawrotu o 28% i ryzyka zgonu o 30%. Po 55 miesiącach obserwacji DFS wynosił 75% w ramieniu TAC i 68% w ramieniu FAC, natomiast OS wynosił odpowiednio 87% i 81%. Neutropenia w stopniu 3. i 4. wystąpiła u 65,5 % pacjentek leczonych schematem TAC oraz u 49,3% schematem FAC. Gorączka neutropeniczna była diagnozowana zdecydowanie częściej u pacjentek leczonych docetaksel w porównaniu ze schematem bez taksanów (24,7% vs. 2,5%). W żadnym ramieniu nie stwierdzono zgonów spowodowanych infekcją. Niewydolność serca oraz ostra białaczka wystąpiły u mniej niż 2% chorych [33].

W badaniu II fazy zastosowano połączenie doksorubicyny z docetaksel u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. Spadek LVEF obserwowano u 28% pacjentek, a objawy niewydolności serca wystąpiły u 6% przy średniej dawce doksorubicyny 395 mg/m² (zakres od 60 do 480 mg/m²) [34].

Badania *in vitro* udowodniły, że zarówno paklitaksel, jak i docetaksel są odpowiedzialne za powstawanie toksycznego metabolitu doksorubicyny – doksorubicynolu. W obecności

docetakselu enzymy cytozolu są w stanie zmetabolizować doksorubicynol, podczas gdy przy łącznej terapii paklitakselu z doksorubicyną konieczna jest redukcja dawki doksorubicyny celem uniknięcia powikłań kardiologicznych [35].

1.4.2.2. Terapia anty-HER2

U około 20-25% pacjentek z rakiem piersi stwierdza się nadekspresję receptora HER2, co wiąże się z gorszym rokowaniem. Receptor HER2 należy do rodziny receptorów EGFR. W skład tej rodziny wchodzi receptory od HER1 do HER4. Receptor HER2 zbudowany jest z domeny zewnątrz błonowej, przez błonową i wewnątrz błonową o aktywności kinazy tyrozynowej. Na powierzchni domeny zewnątrz błonowej znajduje się miejsce wiążące ligand oraz miejsce dimeryzacji. Receptor HER2 ulega aktywacji poprzez dimeryzację z innym receptorem z rodziny EGFR. W wyniku aktywacji następuje zmiana konformacji receptora oraz przekazywanie sygnału do wnętrza komórki, co powoduje pobudzenie o charakterze regeneracji, naprawy i proliferacji komórki. Receptor fizjologicznie pojawia się na powierzchni uszkodzonych komórek m.in. kardiomiocytów celem ich naprawy [36].

Obecnie w Polsce w leczeniu HER2 dodatniego raka piersi stosowany jest trastuzumab oraz lapatynib. Niedawno zarejestrowany został pertuzumab, lecz nie jest refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

1.4.2.2.1. Trastuzumab

Trastuzumab, monoklonalne przeciwciało ludzkie skierowane przeciwko domenie zewnątrz błonowej receptora HER2, hamuje jego dimeryzację, a tym samym aktywację i przekazywanie sygnału naprawczego do wnętrza komórki [37].

W badaniu Slamona z 2001r. chore na zaawansowanego raka piersi zostały zrandomizowane do 2 ramion, w jednym otrzymywały chemioterapię, w drugim chemioterapię z trastuzumabem. Chore, które nigdy nie otrzymywały antracyklin zostały zakwalifikowane do schematu opartego o doksorubicynę (60mg/m² iv. co 21 dni, 6 kursów) lub epirubicynę (75mg/m² iv. co 21 dni, 6 kursów) z trastuzumabem (4mg/kg m.c., następnie 2mg/kg m.c. iv. co 7 dni do progresji choroby) lub bez, natomiast pacjentki leczone w przeszłości antracyklinami otrzymywały paklitaksel (175mg/m² iv. co 21 dni) z trastuzumabem lub sam paklitaksel. Wcześniej stwierdzone choroby układu krążenia nie stanowiły kryterium wyłączenia z badania. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii wiązało się z dłuższą

odpowiedzią na zastosowane leczenie (9,1 vs. 6,1 miesiąca), dłuższym czasem do nawrotu choroby (7,4 vs. 4,6 miesiąca), dłuższym czasem całkowitego przeżycia (25,1 vs. 20,3 miesiąca) oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu o 20%. Objawy niewydolności serca w klasie III/IV według klasyfikacji NYHA pojawiły się u 27% pacjentek leczonych schematem AC w połączeniu z trastuzumabem, u 8% leczonych samym schematem AC, u 13% leczonych paklitakselem w połączeniu z trastuzumabem oraz u 1% pacjentek leczonych samym paklitakselem. Objawy miały najczęściej charakter przemijający [38].

W badaniu HERA pacjentki po zakończonym leczeniu uzupełniającym (radioterapii, chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej) były randomizowane do leczenia trastuzumabem (8mg/kg m.c., następnie 6mg/kg m.c. iv. co 21 dni) przez rok lub przez dwa lata. Wstępne wyniki obejmowały analizę korzyści ze stosowania trastuzumabu przez rok w porównaniu z grupą kontrolną nieotrzymującą trastuzumabu. Kryteria wyłączenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego stanowiły: niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (>180/100 mmHg), arytmie dużego ryzyka oraz poważne wady zastawkowe. W grupie leczonej trastuzumabem obserwowano spadek ryzyka nawrotu o 46% oraz mniejszą liczbę zgonów, ale OS nie różnił się statystycznie w obu badanych grupach [39]. Tylko 4,3% pacjentek w ramieniu z trastuzumabem przedwcześnie zakończyło leczenie z powodu objawów niewydolności serca, punkty końcowe związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego (śmierć z powodu chorób układu krążenia, znaczny spadek LVEF o minimum 10% od wartości wyjściowej lub do wartości poniżej 50%, objawowa niewydolność serca) występowały częściej w ramieniu z trastuzumabem: ciężka niewydolność serca (0,6% vs. 0,0%), objawowa niewydolność serca (2,15% vs. 0,12%), znaczny spadek LVEF (3,04% vs. 0,53%). U większości pacjentek po 6 miesiącach obserwowano powrót LVEF do normy oraz brak objawów niewydolności serca. W badaniu HERA pacjentki, u których wystąpiły objawy niewydolności serca miały niższą wartość LVEF przed leczeniem oraz wyższy indeks masy ciała (BMI) [40].

Po zachęcających wynikach badania HERA [39], wyniki dwóch amerykańskich badań NSABP B-31 [41] oraz NCCTG N9831 [42] opublikowanych łącznie w *New England Journal of Medicine* potwierdziły skuteczność trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym raka piersi. W badaniu NSABP B-31 w jednym ramieniu pacjentki otrzymywały sekwencyjnie 4 kursy chemioterapii AC (doksorubicyna 60mg/m², cyklofosfamid 600mg/m² iv. co 21 dni) z 4 kursami paklitaselu (175mg/m² iv. co 21 dni lub 80mg/m² iv. co 7 dni), a w drugim ten sam schemat z trastuzumabem (4mg/kg m.c., a następnie 2mg/kg m.c. iv. co 7 dni) podawanym łącznie z paklitakselem z kontynuacją przez 52 tygodnie. W ramieniu z trastuzumabem

częstość zdarzeń sercowych wynosiła 4,1%, natomiast w ramieniu chemioterapii tylko 0,8%. Zdarzenia sercowe występowały częściej u starszych pacjentek z graniczną wartością LVEF mierzoną przed rozpoczęciem leczenia. U 14% pacjentek zakończono przedwcześnie leczenie trastuzumabem z powodu bezobjawowego spadku LVEF oraz u 4% z powodu objawowego spadku LVEF [41].

W badaniu NCCTG N9831 pacjentki zostały podzielone na 3 grupy: A, B i C. W grupie A pacjentki otrzymywały chemioterapię wg schematu AC (doksorubicyna 60mg/m², cyklofosfamid 600mg/m² iv. co 21 dni), następnie paklitaksel (80mg/m² iv. co 7 dni), w grupie B chemioterapię AC, następnie paklitaksel, a po jego zakończeniu trastuzumab przez 52 tygodnie i w grupie C chemioterapię AC, następnie paklitaksel z trastuzumabem, który kontynuowano do roku terapii. U 5% pacjentek nie rozpoczęto leczenia trastuzumabem z powodu spadku LVEF mierzonej po zakończeniu leczenia chemioterapią. W ramieniu A wystąpiły 3 zdarzenia sercowe oraz po 19 w ramionach B i C. Po 3 latach obserwacji w ramieniu A zanotowano u 0,3% pacjentek zdarzenia sercowe, w ramieniu B u 2,8% oraz w ramieniu C u 3,3% pacjentek. Czynnikiem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych w ramionach z trastuzumabem były starszy wiek, niższa wartość LVEF przed rozpoczęciem leczenia oraz nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia. Kryteria wyłączenia stanowiły: źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, poważna wada zastawkowa, zawał serca, dławica piersiowa lub arytmia wymagające leczenia, znaczna ilość płynu w worku osierdziowym, kardiomegalia stwierdzona na podstawie badania radiograficznego klatki piersiowej, przerost mięśnia sercowego potwierdzony w badaniu echokardiograficznym, kardiomiopatia i niewydolność serca [42].

Ostatecznie porównano łącznie wyniki badań NSABP B-31 oraz NCCTG N9831: w grupie 1 i w grupie A z wynikami w grupach 2 i C, gdzie trastuzumab był stosowany łącznie z paklitakselem. Tylko chemioterapię otrzymywało 1 679 pacjentek, chemioterapię z trastuzumabem 1 672. Mediana obserwacji wynosiła 10 lat, czas wolny od choroby uległ wydłużeniu o 40%, natomiast czas całkowitego przeżycia o 37% [43].

Do badania BCIRG 006 włączono chore na raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych lub bez przerzutów, ale z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Pacjentki zostały zrandomizowane do 3 ramion, w pierwszym ramieniu – kontrolnym otrzymywały 4 kursy chemioterapii według schematu AC, a następnie 4 kursy docetakselu (AC-T), w drugim ramieniu do takiego samego zestawu dołączono trastuzumab, który był początkowo podawany łącznie z docetakselem co tydzień, a potem co 3 tygodnie do roku (AC-TH). W trzecim ramieniu pacjentki były leczone karboplatyną z docetakselem oraz trastuzumabem do

roku (TCH). Pięcioletni czas wolny od choroby w ramieniu AC-T wynosił 75%, w ramieniu AC-TH 84% oraz w ramieniu TCH 81%. Natomiast 5-letni czas całkowitego przeżycia wynosił odpowiednio 87%, 92% i 91%. Wyniki badania BCIRG 006 były zachęcające ze względu na podobną skuteczność schematów chemioterapii opartej o antracykliny i bez antracyklin przy niższym ryzyku powikłań kardiologicznych schematu TCH (0,4%). W ramieniu AC-TH kardiotoxyczność była na poziomie 2%, a w ramieniu AC-T na poziomie 0,7% [44].

Do fińskiego badania FinHer, przeprowadzonego w latach 2000–2003 r., zakwalifikowano pacjentki z wczesnym rakiem piersi po zabiegu operacyjnym. Chore były leczone uzupełniająco cytostatykami wg schematu: docetaksel (100mg/m² iv. co 21 dni, 3 kursy) , oraz 3 kursami winorelbiny (25mg/m² iv. w dniu 1., 8., 15. co 21 dni), następnie 3 kursami FEC (fluorouracyl 600mg/m², epirubicyna 60mg/m², cyklofosfamid 600mg/m² iv. co 21 dni). Pacjentki z HER2 dodatnim rakiem piersi (232) randomizowano do leczenia uzupełniającego trastuzumabem (4mg/kg m.c., następnie 2 mg/kg m.c. iv. co 7 dni od pierwszego dnia podania docetakselu lub winorelbiny) przez 9 tygodni (116 pacjentek) lub placebo (11 pacjentek). Kryteria wyłączenia stanowiły: nadciśnienie tętnicze niepoddające się leczeniu, ciężka arytmia, zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy, niewydolność serca oraz arytmia wymagająca stałego leczenia. Czas obserwacji wynosił 62 miesiące. U pacjentek leczonych docetakselem stwierdzono mniej nawrotów raka piersi, mniej raków w drugiej piersi i dłuższy czas całkowitego przeżycia w porównaniu z pacjentkami leczonymi uzupełniająco winorelbina. W grupie pacjentek z HER2 dodatnim rakiem piersi schemat z docetakselem oraz trastuzumabem miał przewagę nad samą chemioterapią opartą o docetaksel oraz nad chemioterapią zawierającą winorelbina, FEC oraz trastuzumab. Niewydolność serca stwierdzono u 1 pacjentki leczonej trastuzumabem oraz u 2 pacjentek z HER2 dodatnim rakiem piersi nieleczonych trastuzumabem. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca była nieznacznie wyższa w grupie nieleczonej trastuzumabem. Istotny spadek LVEF > 15% od wartości wyjściowej zanotowano u 3,5% pacjentek leczonych trastuzumabem i u 6% nieleczonych. Wyniki te były bardzo ciekawe ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa w grupie leczonej trastuzumabem, co wynikało z kwalifikacji pacjentek z wyjściowo wyższą wartością LVEF do grupy leczenia trastuzumabem, a także krótkiego czasu stosowania trastuzumabu [45].

W 2007 r. McArthur przeprowadził ocenę kliniczną stanu układu krążenia u pacjentek z wczesnym HER2 dodatnim rakiem piersi leczonych chemioterapią oraz trastuzumabem poza badaniami klinicznymi. Sto dwie pacjentki otrzymały 4 cykle AC, 4 cykle paklitakselu co 3

tygodnie, a następnie trastuzumab przez 52 tygodnie, średnia wartość LVEF przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 60,8%. Natomiast 53 pacjentkom podano taką samą chemioterapię oraz trastuzumab łącznie z paklitakselem i terapię kontynuowano do roku, LVEF przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 62,3%. Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w wartości LVEF w obu grupach w 3., 6. i 9. miesiącu leczenia trastuzumabem [46].

Pojawienie się objawów kardiotoxyczności związane jest z czynnikami ryzyka określającymi danego chorego (np. wiek, wskaźnik masy ciała) [47], współistniejącymi chorobami (np. choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby nerek) [47,48], nałogami (np. alkohol papierosy)[49] oraz wyjściowym stanem układu krążenia (np. wielkość lewej komory, frakcja wyrzutowa lewej komory) [50,51], a także z sumaryczną dawką antracyklin zastosowaną w leczeniu [52].

1.4.2.2.2. Lapatynib

Lapatynib to inhibitor kinazy tyrozynowej receptora EGFR oraz HER2, który hamuje przekazywanie sygnału do wnętrza komórki. Obecnie stosowany jest z kapecytabiną w leczeniu zaawansowanego HER2 dodatniego raka piersi po wcześniejszej terapii trastuzumabem [53].

Na corocznym spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2014 r. przedstawiono wyniki III fazy badania ALTTO dotyczącego leczenia uzupełniającego raka piersi z zastosowaniem podwójnej blokady receptora HER2 za pomocą lapatynibu i trastuzumabu. Do badania zakwalifikowano 8 381 pacjentek z wczesnym rakiem piersi w 44 krajach. Pacjentki były leczone chirurgicznie, napromienianiem i schematami cytostatyków opartymi o antracykliny lub cisplatynę. Po zakończeniu chemioterapii lub łącznie z taksanami podawanymi po kursach opartych o antracykliny pacjentki randomizowano do 4 ramion: L+T (lapatynib + trastuzumab), T→L (lapatynib po zakończeniu terapii trastuzumabem), L (lapatynib), T (trastuzumab). Celem badania było wykazanie przewagi połączenia L+T nad T oraz brak niższości kombinacji T→L vs. T. Po okresie obserwacji trwającym 4,5 roku nie wykazano statystycznie znamiennej wyższości w czasie wolnym od choroby ramienia L+T nad ramieniem T (88% vs. 86%) oraz braku niższości ramienia T→L vs. T (87% vs. 86%) [54].

Dużo lepszy profil bezpieczeństwa terapii lapatynibem w porównaniu z terapią trastuzumabem związany jest z różnym wpływem obu ww. leków na zasoby energetyczne

komórki. W warunkach stresu kardiomiocyty produkują duże ilości kinazy adenozynomonofosforanu (AMPK), która zmniejsza zużycie ATP oraz zwiększa jego produkcję. Lapatynib powoduje aktywację AMPK i zwiększa produkcję ATP niezbędnego do mechanizmów naprawczych komórki [55]. Blokowanie dimeryzacji receptora HER2 z innym receptorem z rodziny EGFR powoduje uruchomienie mechanizmów prowadzących komórkę do apoptozy. Trastuzumab zwiększa ekspresję pro-apoptycznego białka BCL-xS oraz zmniejsza ekspresję białka anti-apoptycznego BCL-xL, które znajduje się w dużych ilościach w nieuszkodzonym kardiomiocycie [56].

1.4.2.3. Radioterapia pooperacyjna

Po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym stosuje się radioterapię, zazwyczaj w dawkach 50 Gy w 25 frakcjach lub 40 Gy w 15 frakcjach. W większości przypadków na łożę po wyciętym guzie podaje się dodatkową dawkę (*boost*) 10–15 Gy. Zalecane są fotony o energii 4-6 MeV. Coraz częściej w wybranych przypadkach stosuje się napromienianie piersi metodą modulacji intensywności wiązki (IMRT) z jednoczasowym dodatkiem na łożę po usuniętym guzie (*partial breast irradiation*) [16].

Wskazania do radioterapii po mastektomii obejmują zajęcie przynajmniej 4 węzłów chłonnych pachy, cechę T4 guza lub T3 z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych pachy. Dyskusyjne jest napromienianie chorych z guzem T3 bez zajęcia węzłów chłonnych lub z przerzutami w 1–3 węzłach chłonnych pachy [16].

Zadaniem radioterapii uzupełniającej jest zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego raka piersi, jednak niekiedy korzyści odniesione przez pacjentkę mogą być niwelowane poprzez nasilone działania niepożądane.

Napromienianie, poprzez akumulację wolnych rodników tlenowych, powoduje uszkodzenie DNA komórek m.in. endotelium, co wtórnie prowadzi do procesu zapalnego i włóknienia. Włóknienie jest szczególnie nasilone w mięśniu sercowym. Z czasem także tkanka tłuszczowa otaczająca serca może zostać zastąpiona warstwą kolagenu i fibryny, upośledzając funkcję rozkurczową komór [57].

Zmiany popromienne mogą prowadzić m.in. do choroby niedokrwiennej serca, poprzez przyspieszenie powstawania blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, kardiomiopatii [57], zmian na zastawkach najczęściej po lewej stronie serca [58], a także zaburzeń rytmu poprzez uszkodzenie dróg przewodzenia w układzie bodźco-przewodzącym [59]. Ciężkość powstałych zaburzeń jest uzależniona od dawki promieniowania, a także od

obszaru napromienionego. Stare techniki radioterapii dostarczały większą dawkę promieniowania na serce niż obecnie stosowane, co wiązało się z większą ilością powikłań. Jednakże, nadal nie jest jasne, czy istnieje tzw. bezpieczna dawka, której nieprzekroczenie pozwoli uniknąć powikłań kardiologicznych [60].

Metaanaliza opracowana przez *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*, badająca przyczyny zgonu pacjentek leczonych uzupełniająco napromienianiem przed 1990 r. dotyczyła 19 582 kobiet w 40 randomizowanych badaniach klinicznych. Wśród pacjentek leczonych napromienianiem ryzyko zgonu z powodu raka piersi zmniejszyło się o 13%, natomiast aż o 21% wzrosło ryzyko zgonu z innych przyczyn. Dominującą przyczyną śmierci były choroby układu sercowo-naczyniowego. Większość pacjentek, które doświadczyły powikłań kardiologicznych była napromieniana przed 1975 r., co wiązało się to ze starymi, mniej bezpiecznymi dla serca technikami napromieniania [61].

Badanie przeprowadzone w Szwecji oraz w Danii między 1958 r., a 2001 r. dotyczyło 2 168 pacjentek z rakiem piersi, które były leczone chirurgicznie oraz napromienianiem. Dziewięćset sześćdziesiąt dwie pacjentki, u których wystąpiły zdarzenia sercowe (zawał serca, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych lub śmierć z powodu choroby niedokrwiennej serca) porównano z 1 205 pacjentkami, które otrzymały podobne leczenie onkologiczne i u których nie wystąpiły ww. powikłania kardiologiczne. Okazało się, że radioterapia lewej strony klatki piersiowej zwiększała ryzyko zdarzeń sercowych, bo dawka promieniowania na serce była większa w przypadku leczenia raka lewej piersi, a zdarzenia sercowe występowały częściej u pacjentek chorujących na choroby układu krążenia, cukrzycę, a także leczonych z powodu lewostronnego raka piersi [62].

Pierwsze amerykańskie badanie *Surveillance, Epidemiology, and End Results* dotyczyło pacjentek naświetlanych uzupełniająco z powodu raka piersi między 1973 r., a 2001 r. Wśród pacjentek napromienianych przed 1983 r. większa częstość zgonów z powodów sercowych była związana z naświetlaniem lewej strony klatki piersiowej i rosła z czasem trwania obserwacji. Wśród pacjentek naświetlanych między 1983 r., a 1992 r. różnica w ilości zgonów z powodu chorób układu krążenia była mniej nasiloną między pacjentkami napromienianymi na lewą lub na prawą stronę klatki piersiowej. Natomiast po 1992 r. nie obserwowano różnic w ilości zgonów z powodu powikłań kardiologicznych między pacjentkami z lewo- lub prawostronnym rakiem piersi, co wiązano m.in. z krótkim czasem obserwacji, a także z udoskonaleniem technik napromieniania [63].

Drugie badania *Surveillance, Epidemiology, and End Results* dotyczyło 27 283 pacjentek leczonych uzupełniająco napromienianiem z powodu wczesnego raka piersi między 1973 r., a

1989 r. W przypadku napromieniania przed 1980 r., po 15 latach obserwacji, wyższe ryzyko śmierci z powodu choroby niedokrwiennej serca występowało u pacjentek leczonych z powodu raka lewej piersi. U pacjentek naświetlanych później nie występowały różnice w częstości zgonów z przyczyn kardiologicznych, co ponownie wiązano z unowocześnieniem technik radioterapii [64].

Zastosowanie nowych technik napromieniania poprawiło jakość życia pacjentek, zmniejszając działania niepożądane, a także chroniąc krytyczne dla życia organy – serce oraz płuca, a korzyści, które chore zaczęły odnosić z radioterapii zdecydowanie przewyższały działania toksyczne [65].

1.4.2.4. Leczenie hormonalne

U pacjentek z guzami wykazującymi ekspresję receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych stosuje się leczenie hormonalne. Jeżeli występują wysokie czynniki ryzyka nawrotu raka stosuje się również wcześniej chemioterapię [16].

Tamoksyfen jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego, wywołuje efekt zarówno agonistyczny, jak i antagonistyczny. Jego działanie antyestrogenowe odpowiada za efekt przeciwnowotworowy, natomiast jego działanie agonistyczne utrzymuje mineralizację kości oraz zwiększa ryzyko zachorowania na raka endometrium [66].

Protekcynny wpływ tamoksyfenu na układ sercowo-naczyniowy związany jest ze zmniejszeniem poziomu cholesterolu całkowitego oraz LDL we krwi, z działaniem antyoksydacyjnym oraz przeciwzapalnym. McDonald i Stewart wykazali 50% redukcję ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego u kobiet z wczesnym rakiem piersi leczonych uzupełniająco tamoksyfenem przez 5 lat [67].

Metaanaliza z 2003 r. obejmująca 25 000 kobiet leczonych tamoksyfenem wykazała zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu zawału mięśnia sercowego o 30-40% oraz ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego w nieco mniejszym zakresie. Związane to było przede wszystkim z hamowaniem powstawania zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [68].

Inhibitory aromatazy są stosowane w leczeniu raka piersi u kobiet po menopauzie, u których głównym źródłem estrogenów jest tkanka tłuszczowa. Aromataza powoduje aromatyzację androgenów do estrogenów w tkance tłuszczowej. Blokowanie tego enzymu przez inhibitory aromatazy znacznie obniża poziom endogennych estrogenów w okresie pomenopauzalnym [69].

Zarówno anastrozol, jak i letrozol stosowane w leczeniu uzupełniającym przez 5 lat wydłużały czas do progresji, ale nie miały wpływu na czas całkowitego przeżycia w porównaniu z tamoksyfenem stosowanym przez 5 lat u kobiet po menopauzie. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej aktualnie zaleca sekwencyjne leczenie inhibitorami aromatazy przez 5 lat po 2-3- letnim lub 5-letnim okresie stosowania tamoksyfenu u kobiet po menopauzie [70].

W 5-letniej obserwacji badania ATAC, porównującego 5-letnią terapię tamoksyfenem i/lub anastrozolem u kobiet pomenopauzalnych z wczesnym rakiem piersi, nie wykazano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego, zawału mięśnia sercowego, objawów dławicy piersiowej, czy obecności miażdżycy między pacjentkami leczonymi anastrozolem lub tamoksyfenem (4% vs. 3%). Nie było także różnicy w ryzyku wystąpienia zgonu sercowego zarówno po 5-latach (2% vs. 1%) jak i po 100 miesiącach (2% w obu grupach) obserwacji między pacjentkami leczonymi tamoksyfenem lub anastrozolem [65,66]. Wśród pacjentek leczonych anastrozolem częściej diagnozowano nadciśnienie tętnicze (13% vs. 11%), natomiast wśród pacjentek leczonych tamoksyfenem częściej miały miejsce epizody udaru mózgu oraz zakrzepowo-zatorowe (5% vs. 3%) [71].

W 2007 r. opublikowano wyniki badania BIG 1- 98 porównującego skuteczność letrozolu i tamoksyfenu u pomenopauzalnych kobiet z wczesnym rakiem piersi. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań kardiologicznych, nadciśnienia tętniczego i epizodów niedokrwienych w ośrodkowym układzie nerwowym między ramionami (5,5% vs. 5%). W ramieniu z letrozolem częściej występowały powikłania kardiologiczne w stopniach 3.-5. (3% vs. 1,4%), natomiast w ramieniu z tamoksyfenem częściej miały miejsce powikłania zakrzepowo-zatorowe w stopniach 3.-5. (2,2% vs. 1,3%). Podobne wnioski wyciągnięto po okresie przedłużonej obserwacji (76 miesięcy) [72,73].

Badanie *The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17* po 30-miesięcznym okresie obserwacji nie wykazało istotnych różnic (5,8% vs. 5,6%) w częstości występowania powikłań kardiologicznych między pacjentkami leczonymi letrozolem lub placebo po 5-letnim okresie terapii tamoksyfenem [74].

Badanie *The Intergroup Exemestane Study* oceniało bezpieczeństwo terapii egzemestanem po 2-3-letniej terapii tamoksyfenem. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania powikłań kardiologicznych oraz zawałów serca między obiema grupami po okresie obserwacji, gdzie mediana wynosiła 55,7 miesiąca [75]. W grupie leczonej tamoksyfenem częściej występowały powikłania zakrzepowo-zatorowe [76].

Zastosowanie analogów gonadoliberyny (goserelina, leuproleina) u młodych kobiet przed

menopauzą to leczenie o udowodnionej skuteczności. Hamuje wydzielanie gonadotropin z przysadki, a także hamuje funkcję jajników [77].

Stosowanie analogów gonadoliberyn u pacjentek z wczesnym rakiem piersi zmniejszało ryzyko nawrotu i zgonu w porównaniu z pacjentkami nie leczonymi systemowo. Natomiast łączne stosowanie analogów gonadoliberyn z tamoksyfenem nie wpływało na wydłużenie czasu wolnego od nawrotu oraz czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z terapią samym tamoksyfenem [78].

1.5. Kardiotoksyczność leczenia uzupełniającego

Leczenie uzupełniające raka piersi zmniejsza ryzyko nawrotu choroby nowotworowej oraz wydłuża czas całkowitego przeżycia, ważne jest zatem monitorowanie działań niepożądanych terapii. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych można podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do niemodyfikowalnych zalicza się: płeć żeńską, wiek < 4 r.ż. i > 65 r.ż., a także choroby współistniejące. Czynniki modyfikowalne bezpośrednio związane są z leczeniem choroby nowotworowej: zastosowanymi cytostatykami oraz lekami biologicznymi, z radioterapią śródpiersia, a także ze stylem życia: nadwagą, nałogami, dietą bogatą w tłuszcze zwierzęce [79].

Kardiotoksyczność zdefiniowano jako [80]:

1. Zaburzenia rytmu serca
2. Skurcz naczyń wieńcowych objawiający się jako dławica piersiowa lub zawał serca
3. Kardiomiopatia rozstrzeniowa
4. Choroby osierdzia
5. Bezobjawowy spadek frakcji wyrzutowej lewej komory do wartości $< 50\%$
6. Niewydolność serca.

1.5.1. Podział kardiotoksyczności

Kardiotoksyczność w onkologii dzieli się na ostrą, kiedy objawy pojawiają się najczęściej jeszcze w trakcie leczenia lub krótko po jego zakończeniu - w ciągu kilku tygodni oraz przewlekłą. Forma ostra przebiega najczęściej pod postacią ostrego zespołu wieńcowego, choroby niedokrwiennej serca, arytmii komorowych i nadkomorowych, ostrej niewydolności serca. Kardiotoksyczność przewlekła może być wczesna – do roku od zakończonego leczenia oraz późna, powyżej roku. Późne powikłania prowadzą do objawowej lub bezobjawowej

dysfunkcji lewej komory, która w konsekwencji prowadzi do zastoinowej niewydolności serca. W przypadku antracyklin i trastuzumabu najczęściej występuje kardiotoksyczność późna pod postacią dysfunkcji skurczowej i/lub rozkurczowej lewej komory [81].

1.5.2. Typy kardiotoksyczności

W onkologii wyróżnia się 2 typy kardiotoksyczności.

1.5.2.1. Typ I kardiotoksyczności – kardiotoksyczność poantracyklinowa

Antracykliny powodują powstanie powikłań kardiologicznych poprzez produkcję wolnych rodników tlenowych na drodze utleniania jonów żelaza lub w łańcuchu oddechowym w mitochondriach. Wolne rodniki tlenowe powodują utlenianie białek, lipidów, DNA, a ostatecznie trwałe uszkodzenia struktury komórki. Kardiotoksyczność poantracyklinowa ma charakter nieodwracalny ze względu na trwałe zmiany w strukturze kardiomiocytu [82]. Często rozpoczyna się jako bezobjawowy spadek LVEF. Z czasem może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii. Kardiotoksyczność poantracyklinowa zależna jest od dawki kumulacyjnej antracyklin, przy dawce dokсорubicyny $> 550 \text{ mg/m}^2$ wynosi 30%, a przy dawce $> 601 \text{ mg/m}^2$ – 36% [83]. Obecnie zaleca się, by maksymalna dawka kumulacyjna nie przekraczała 450 mg/m^2 , a w przypadku łącznego stosowania z paklitakselem 360 mg/m^2 . W obecności paklitakselu enzymy cytozolu nie są w stanie zmetabolizować aktywnego metabolitu dokсорubicyny – dokсорubicynolu [31]. W badaniu Shapiro z 1998r. u pacjentek leczonych 5 kursami AC (dokсорubicyna 45 mg/m^2 , cyklofosfamid 500 mg/m^2 iv. co 21 dni), niezależnie od leczenia napromienianiem, nie wykazano większego ryzyka występowania powikłań kardiologicznych w porównaniu do zdrowych kobiet. Pacjentki, które otrzymały 10 kursów AC miały 3–4-krotnie większe ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych niż zdrowe kobiety, szczególnie, jeśli stosowano u nich radioterapię na lewą stronę klatki piersiowej [84].

Ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności w trakcie leczenia epirubicyną wynosiło 4% przy dawce kumulacyjnej 900 mg/m^2 , oraz 15% przy dawce 1000 mg/m^2 . Od 1999 r. zaleca się, by dawka kumulacyjna epirubicyny nie przekraczała 900 mg/m^2 [85].

Bezpieczniejsze dla serca są antracykliny liposomalne. Zastosowanie niepegyłowanej dokсорubicyny liposomalnej (NPLD) w połączeniu z cyklofosfamidem łączyło się z mniejszą o 80% częstością powikłań kardiologicznych niż w przypadku stosowania standardowego

schematu: dokсорubicyna + cyklofosfamid. Objawy kardiотоксyczne pojawiały się przy łącznej dawce kumulacyjnej NPLD 2 200mg/m² oraz przy dawce 480mg/m² klasycznej dokсорubicyny [86].

W badaniu O'Briena ryzyko wystąpienia kardiотоксyczności przy stosowaniu pegylowanej dokсорubicyny liposomalnej przy dawce 500–550mg/m² wynosiło 11%, a dla klasycznej dokсорubicyny 40,5% [87].

Według analizy Cochrane opublikowanej w 2009 r. wlew dokсорubicyny trwający minimum 6 godzin zmniejszał ryzyko wystąpienia subklinicznych i klinicznych uszkodzeń mięśnia sercowego. Nie wykazano różnicy w ilości powikłań kardiologicznych między grupami leczonymi dawkami dokсорubicyny: < 60mg/m² i ≥ 60mg/m² [88].

1.5.2.2. Typ II kardiотоксyczności – kardiотоксyczność po leczeniu trastuzumabem

Na powierzchni uszkodzonych przez antracykliny kardiomiocytów następuje fizjologiczna nadekspresja receptora HER2. Trastuzumab, monoklonalne przeciwciało ludzkie, łączy się z domeną zewnątrzłonową receptora HER2 nie tylko na powierzchni komórek nowotworowych, lecz także na powierzchni m.in. kardiomiocytów, i hamuje jego dimeryzację z innym receptorem z rodziny receptorów naskórkowego czynnika wzrostu, blokując tym samym przekazywanie sygnału naprawczego do wnętrza komórki [37]. Receptor HER2 odgrywa ważną rolę w prawidłowym rozwoju serca u myszy. Delecja jego genu powodowała powstanie kardiomiopatii rozstrzeniowej [89].

Typ II kardiотоксyczności najczęściej powoduje przejściowe zmiany funkcjonalne w komórkach mięśnia sercowego, przez co ma zazwyczaj charakter odwracalny, nie zależy od dawki kumulacyjnej trastuzumabu i najczęściej prowadzi do bezobjawowego spadku LVEF. Po zaprzestaniu leczenia oraz zastosowaniu standardowej terapii niewydolności serca, dochodzi do wzrostu LVEF [90].

Choro na wczesnego raka piersi leczone sekwencyjnie antracyklinami i trastuzumabem narażone są na kardiотоксyczne działanie obu tych leków, co w literaturze anglojęzycznej zwane jest zjawiskiem „dual hit”. Trastuzumab blokuje naprawę uszkodzonego przez antracykliny kardiomiocytu [90].

W badaniu HERA, w grupie chorych randomizowanych do leczenia trastuzumabem po chemioterapii i radioterapii ilość zdarzeń sercowych wynosiła 4,3% i była wyższa niż w grupie poddanej obserwacji (ciężka niewydolność serca 0,6% vs. 0,0%; objawowa niewydolność serca 2,15% vs. 0,12%; bezobjawowy spadek LVEF 3,04% vs. 0,53%). U

większość chorych z powikłaniami kardiologicznymi obserwowano ustąpienie objawów niewydolności serca oraz wzrost LVEF w ciągu 6 miesięcy. Pacjenci ci otrzymali wyższą dawkę kumulacyjną antracyklin (doksorubicyna 287mg/m² vs. 257mg/m²; epirubicyna 480mg/m² vs. 422mg/m²), mieli niższą LVEF przed rozpoczęciem leczenia oraz wyższy wskaźnik BMI [40].

W badaniu NCCTG N9831 chore były randomizowane do trzech ramion. W ramieniu A otrzymywały 4 kursy AC, w ramieniu B otrzymywały 4 kursy AC, paklitaksel i trastuzumab po zakończeniu leczenia chemioterapią, a w ramieniu C 4 kursy AC oraz paklitaksel i trastuzumab łącznie. Terapię trastuzumabem kontynuowano do roku po zakończeniu terapii paklitakselem. Jednoczesowe stosowanie chemioterapii i trastuzumabu wiązało się z większym ryzykiem bezobjawowego spadku LVEF w porównaniu z terapią sekwencyjną (7,0% vs. 4,5%) oraz z wyższym ryzykiem objawowej niewydolności serca (2,2% vs. 1,7%) [42].

W badaniu GeparQuattro w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi stosowano łącznie chemioterapię opartą o antracykliny i trastuzumab. Chore otrzymywały 4 kursy EC, następnie były randomizowane do 3 ramion chemioterapii: w jednym ramieniu otrzymywały docetaksel, w drugim docetaksel z kapecytabiną, w trzecim sekwencyjnie docetaksel, a następnie kapecytabinę. Łącznie z chemioterapią otrzymywały trastuzumab, który kontynuowano przez rok po operacji. Mimo iż trastuzumab był stosowany łącznie z chemioterapią, nie stwierdzono objawów niewydolności serca, zgonów sercowych, czy spadku LVEF poniżej 45% u żadnej pacjentki [91].

1.6. Kwalifikacja do chemioterapii uzupełniającej

U wszystkich chorych kwalifikowanych do chemioterapii potencjalnie kardiotoksycznej powinna zostać przeprowadzona konsultacja kardiologiczna z uwzględnieniem badania podmiotowego, przedmiotowego oraz oceny LVEF za pomocą badania echokardiograficznego, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego lub metod radioizotopowych (MUGA) [92].

Przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego niezbędna jest ocena stanu układu krążenia, wyeliminowanie czynników ryzyka uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego (np. nadwagi, palenia papierosów, picia alkoholu), a także profilaktyka pierwotna lub leczenie schorzeń internistycznych (m.in. cukrzycy) [92]. U każdej chorej rozpoczynającej leczenie potencjalnie kardiotoksyczne ważną wydaje się ocena wskaźnika masy ciała (BMI, *body*

mass index). BMI oblicza się, dzieląc masę ciała (w kilogramach) przez kwadrat wzrost (w metrach). Używa się go do określenia ryzyka wystąpienia chorób związanych z otyłością i nadwagą [93].

Cytostatyki zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych, dlatego każdy chory w trakcie chemioterapii, kwalifikowany jest do klasy A wg klasyfikacji *American Heart Association*. Do tej klasy przypisywani są pacjenci bez zdiagnozowanej choroby układu krążenia, natomiast z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, wymagający profilaktyki schorzeń kardiologicznych [94]. Dlatego też u każdej chorej na raka piersi rozpoczynającej leczenie napromienianiem i/lub cytostatykami należy rozważyć leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny. Terapia powinna być stosowana przewlekłe w dawkach maksymalnych dobrze tolerowanych przez pacjentkę [92].

W przypadku chorych z chorobą serca (niska LVEF przed rozpoczęciem leczenia, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia kurczliwości lewej komory, stan po epizodzie wieńcowym) należy rozważyć podwójne leczenie inhibitorem receptora angiotensyny oraz beta-blokerem i kontynuować je do końca życia pacjentki [92].

1.7. Ocena stanu układu krążenia w trakcie leczenia uzupełniającego

Przezskłatkowa echokardiografia dwuwymiarowa jest podstawowym badaniem pozwalającym wykryć uszkodzenie mięśnia sercowego w trakcie i po zakończeniu leczenia cytostatykami i trastuzumabem [95].

Według zaleceń ESMO doświadczony kardiolog powinien wykonywać badanie echokardiograficzne przed rozpoczęciem chemioterapii, po 3, 6, 9 miesiącach w trakcie leczenia, po 12,18 miesiącach od momentu rozpoczęcia terapii oraz w momencie pojawienia się dolegliwości wskazujących na niewydolność serca. Należy także wykonywać badanie echokardiograficzne po 4 i 10 latach u chorych, którzy w trakcie terapii mieli poniżej 15 lat lub byli starsi, ale otrzymali dawkę kumulacyjną doksorubicyny >240 mg/m² lub epirubicyny >360 mg/m² [92]. Niestety, w rzeczywistości bardzo trudno jest wykonywać badanie echokardiograficzne z taką częstością ze względu na małą jego dostępność. Najczęściej wykonuje się badanie echokardiograficzne przed rozpoczęciem chemioterapii, po dawce 200 mg/m² doksorubicyny, po zakończeniu leczenia, po roku, następnie co kilka lat lub w razie pogorszenia stanu układu krążenia.

Oznaczenie poziomu nowych biomarkerów: troponiny I oraz pro-BNP (peptydu natriuretycznego B) może pomóc wyodrębnić grupę pacjentek narażonych na większe ryzyko

powikłań kardiologicznych. Podwyższony poziom biomarkerów w trakcie pomiarów wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia oraz przy każdym kursie chemioterapii może wskazać chore wymagające dalszej diagnostyki kardiologicznej.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, w przypadku leczenia trastuzumabem, wykonuje się badanie echokardiograficzne przy kwalifikacji do leczenia (LVEF powinno wynosić minimum 55%), co 3 miesiące w ciągu rocznej terapii, następnie co 6 miesięcy przez 2 lata obserwacji [92]. Frakcja wyrzutowa lewej komory uzależniona jest od kurczliwości mięśnia sercowego, objętości wstępnej, następczej oraz częstości pracy serca, jest parametrem obrazującym funkcję skurczową lewej komory. Frakcja wyrzutowa stanowi różnicę objętości końcowo-rozkurczowej i końcowo-skurczowej podzieloną przez objętość końcowo-rozkurczową. Najczęściej stosowaną metodą do obliczania objętości lewej komory w echokardiografii dwuwymiarowej jest zmodyfikowana metoda Simsona (metoda biplane). Pomiaru dokonuje się poprzez obrys endokardium w skurczu i w rozkurczu w projekcji 4-komorowej i/lub koniuszkowej. Aparat automatycznie wylicza objętość komory poprzez sumowanie eliptycznych cylindrów powstałych przy obrysach komory [96].

Spadek LVEF o 15% i więcej od wartości wyjściowej, przy LVEF >50% nie jest wskazaniem do zakończenia leczenia cytostatykami, natomiast przy spadku LVEF <50% należy powtórzyć badanie echokardiograficzne po 3 tygodniach, przy utrzymującej się wartości LVEF <50% konieczne jest wdrożenie leczenia niewydolności serca i przynajmniej okresowe zaprzestanie chemioterapii. Przy spadku do wartości LVEF <40% konieczne jest zakończenie leczenia cytostatykami [92].

W przypadku leczenia trastuzumabem spadek LVEF do wartości poniżej 50% wymaga powtórzenia badania echokardiograficznego po 3 tygodnia. Jeśli w badaniu kontrolnym LVEF nadal utrzymuje się poniżej 50%, należy rozpocząć terapię niewydolności serca i kontynuować leczenie trastuzumabem. Jeżeli LVEF spadnie poniżej wartości 40% należy zakończyć leczenie [92].

Chorych leczonych antracyklinami, a następnie trastuzumabem, u których pojawią się objawy niewydolności serca, należy traktować i leczyć jak chorych z typem I kardiotoxyczności – kardiotoxycznością nieodwracalną. Natomiast jeśli bezobjawowy spadek LVEF pojawi się u chorych leczonych trastuzumabem bez wcześniejszej terapii antracyklinami, można ich pozostawić w obserwacji, jeśli LVEF wynosi przynajmniej 40% i nie stwierdza się klinicznych objawów niewydolności serca [92].

1.8. Rola biomarkerów (troponiny oraz peptydu natriuretycznego)

1.8.1. Troponina I

Troponina I (Tnt I), obok troponiny T i C, stanowi jedno z 3 białek regulacyjnych biorących udział w skurczu mięśnia sercowego. Wzrost stężenia powyżej 99 perycentyla wraz z objawami klinicznymi jest niezbędnym elementem diagnostyki niedokrwienia mięśnia sercowego. Podwyższony poziom troponiny I stwierdza się także w niewydolności serca, kardiomiopatii, zatorowości płucnej, niewydolności nerek, zapaleniu mięśnia sercowego i osierdza. W diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego charakterystyczny jest dynamiczny wzrost poziomu troponiny w trakcie kolejnych pomiarów. Natomiast przewlekłe utrzymujący się podwyższony poziom troponiny powyżej górnej granicy normy może wskazywać na niewydolność serca [97].

Pomiar poziomu troponiny odgrywa rolę w próbie określenia ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych u chorych onkologicznych poddanych terapii potencjalnie kardi toksycznej. W badaniach Cardinale podwyższony poziom troponiny korelował z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych w ciągu roku od zakończenia terapii oraz ze spadkiem LVEF [98]. Natomiast do odmiennych wniosków doszedł Lenihan, poziom troponiny powyżej 99 perycentyla występował tylko u części chorych z powikłaniami kardiologicznymi i nie był dobrym czynnikiem prognostycznym wystąpienia zdarzeń sercowych [99].

1.8.2. Peptyd natriuretyczny typu B (pro-BNP)

W wyniku zwiększonego obciążenia wstępnego lub następczego dochodzi do rozciągnięcia kardiomiocytów, które w odpowiedzi wydzielają ANP (przedsionkowy peptyd natriuretyczny) oraz BNP (peptyd natriuretyczny B). Okres półtrwania ANP jest bardzo krótki, wynosi około 2 min. i jego stężenie we krwi zmienia się bardzo dynamicznie. Peptyd natriuretyczny typu B produkowany jest głównie przez kardiomiocyty lewej komory i utrzymuje się we krwi przez około 20 minut. Kolejne oznaczenia poziomu peptydu natriuretycznego lub jego N końcowego fragmentu mogą służyć ocenie dynamiki zmian w układzie krążenia [100].

Rolą peptydów natriuretycznych jest zwiększenie filtracji kłębuszkowej, zmniejszenie zwrotnego wchłaniania sodu w kanalikach nerkowych oraz hamowanie produkcji reniny i aldosteronu [101].

Podwyższenie poziomu peptydów natriuretycznych obserwuje się w przypadku m.in. niewydolności serca, zawału mięśnia sercowego, zatorowości płucnej, przewlekłego serca płucnego, niewydolności nerek, niewydolności wątroby przebiegającej z wodobrzuszem, pierwotnego hiperaldosteronizmu czy nadciśnienia tętniczego [101].

Znane są także badania próbujące określić rolę peptydu natriuretycznego w diagnostyce powikłań kardiologicznych u pacjentów onkologicznych. W badaniach Sandriego [102] i Lenihana [99] podwyższony poziom pro-BNP korelował z zaburzeniami kurczliwości lewej komory, natomiast w badaniu Eksteina [103] pomimo podwyższenia poziomu peptydu natriuretycznego nie obserwowano zaburzeń funkcji lewej komory.

Aktualnie rola biomarkerów nie jest ostatecznie określona. Należy na pewno zwrócić uwagę na ich podwyższony poziom i u tych pacjentów przeprowadzić bardziej wnikliwą ocenę kardiologiczną przed leczeniem oraz regularne badania kontrolne w czasie obserwacji.

1.9. Niewydolność serca

Jednym z powikłań leczenia onkologicznego jest kardi toksyczność, która najczęściej manifestuje się jako bezobjawowy spadek LVEF, jednak u części pacjentów rozwija się objawowa niewydolność serca. Z punktu widzenia onkologa bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie niewydolności serca, określenie stopnia jej ciężkości celem modyfikacji lub zakończenia leczenia onkologicznego oraz wdrożenie terapii kardiologicznej.

Zgodnie z definicją niewydolność serca to stan, kiedy z powodu zaburzenia w strukturze lub funkcji, serce nie jest w stanie zapewnić odpowiedniego przepływu krwi w organizmie zgodnie z jego zapotrzebowaniem. Do typowych objawów niewydolności serca należą: męczliwość, uczucie duszności, kołatanie serca, obrzęki wokół kostek, tachykardia, tachypnoe, rzężenia nad polami płucnymi, wysięk w jamie opłucnej, podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, obrzęk wątroby, powiększenie serca, szmery nad sercem, nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym, podwyższenie poziomu peptydu natriuretycznego czy troponiny [101].

Ze względu na swą prostotę skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne jest najbardziej rozpowszechnioną skalą określającą ciężkość niewydolności serca na świecie [104].

Tabela III. Skala NYHA [104]

Klasa I	Chorzy z niewydolnością serca, która nie powoduje ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykle codzienne czynności nie powodują nadmiernego zmęczenia, kołatania serca, duszności ani bólu dławicowego.
Klasa II	Chory z niewielkim upośledzeniem aktywności. Codzienne czynności powodują pojawienie się powyższych objawów. Dolegliwości nie występują w spoczynku.
Klasa III	Chorzy ze znacznie ograniczoną aktywnością, wskutek pojawienia się dolegliwości przy małym wysiłku, takim jak mycie, czy ubieranie się. Dolegliwości nie występują w spoczynku.
Klasa IV	Chorzy, u których najmniejszy wysiłek powoduje pojawienie się duszności, zmęczenia, kołatania serca lub bólu dławicowego, a dolegliwości pojawiają się także w spoczynku.

W codziennej praktyce klinicznej opieramy się na kryteriach działań niepożądanych zaproponowanych dla onkologów (CTCAE) [105].

Tabela IV. Objawy niewydolności serca wg CTCAE 4.0 [105]

STOPIEŃ NIEWYDOLNOŚCI SERCA	OBJAWY
Stopień I	Brak objawów klinicznych. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (np. BNP) lub obrazowych.
Stopień II	Objawy kliniczne przy średnim lub małym wysiłku lub zmęczenie.
Stopień III Ciężki	Objawy w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku lub zmęczenie. Wskazane leczenie.
Stopień IV	Stan zagrożenia życia. Konieczna niezwłoczna interwencja (np. leczenie dożylnie lub mechaniczne wspomaganie układu krążenia).
Stopień V	Śmierć

W ocenie funkcji skurczowej lewej komory pomocna jest 5-stopniowa skala, która w najnowszej (4. wersji) CTCAE nie zawiera wartości liczbowych LVEF, lecz w pełni opiera się na ocenie klinicznej dokonanej przez lekarza [105].

Tabela V. Objawy dysfunkcji skurczowej lewej komory wg CTCAE 4.0 [105]

FUNKCJA SKURCZOWA LEWEJ KOMORY	OBJAWY
Stopień I	-
Stopień II	-
Stopień III	Objawy związane ze spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory. Poprawa po zastosowanym leczeniu.
Stopień IV	Słabo kontrolowana lub oporna na leczenie niewydolność serca. Konieczne zastosowanie dożylnych wazopresorów, urządzenia wspomagającego lewą komorę lub przeszczep serca.
Stopień V	Śmierć

1.9.1. Leczenie niewydolności serca

Według aktualnych zaleceń towarzystw kardiologicznych do leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca zalicza się: inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny (sartany), beta-blokery, diuretyki, digoksynę oraz wazodylatatory. W terapii niewydolności serca indukowanej leczeniem onkologicznym stosuje się wszystkie ww. leki [101].

Leczenie niewydolności serca jest procesem długotrwałym, a osiągnięcie zakładanego efektu terapeutycznego można niejednokrotnie zaobserwować dopiero po kilku tygodniach. Podstawową leczenia jest ścisła współpraca między pacjentem i lekarzem oraz przestrzeganie zaleceń dotyczących diety, wysiłku fizycznego oraz terapii. Pacjenci z rakiem piersi po 65. r.ż. leczeni cytostatykami są bardziej narażeni na rozwój powikłań kardiologicznych niż ich rówieśnicy nigdy nieleczeni onkologicznie [106]. Pacjenci w trakcie leczenia uzupełniającego powinni ściśle kontrolować masę ciała i nie dopuścić do jej nadmiernego wzrostu, powinni także regularnie uprawiać sport, co zmniejsza nie tylko ryzyko nawrotu raka, ale także zmniejsza ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Najważniejszym czynnikiem warunkującym powrót do zdrowia w przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca wydaje się być czas od pojawienia się objawów do rozpoczęcia leczenia, dlatego ważna jest ścisła kontrola kardiologiczna w trakcie leczenia onkologicznego oraz po jego zakończeniu.

2. CELE PRACY

2.1. Główny cel pracy

Ocena stanu układu krążenia u chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2 po leczeniu uzupełniającym trastuzumabem.

2.2. Cele szczegółowe

1. Ocena stanu układu krążenia u pacjentek, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu powikłań kardiologicznych.
2. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych w zależności od zastosowanej w leczeniu uzupełniającym sumarycznej dawki antracyklin.
3. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych w zależności od chorób współistniejących, nałogów, ogólnego stanu zdrowia oraz zastosowanego leczenia onkologicznego.
4. Próba określenia przydatności nowych biomarkerów w diagnostyce wczesnych i późnych powikłań kardiologicznych.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Charakterystyka grupy badanej

Badania zostały przeprowadzone od stycznia 2012 r. do lutego 2014 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu przy ul. Garbary 15, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej.

Grupę badaną stanowili chorzy leczeni z powodu wczesnego HER2 dodatniego raka piersi, którzy w ramach leczenia uzupełniającego otrzymywali trastuzumab i którzy zgłosili się do poradni chemioterapii celem kontroli po zakończonym leczeniu. Przyjęto założenie, że grupa badana będzie liczyła 100 chorych, byli to kolejni pacjenci, którzy zgłaszali się do poradni chemioterapii na wcześniej zaplanowane badania kontrolne w określonym dniu tygodnia (czwartek). Tylko w tym dniu kardiolog wykonywał badania echokardiograficzne.

Wszyscy pacjenci (100 – 99 kobiet i 1 mężczyzna), którym zaproponowano udział w badaniu wyrazili zgodę i wzięli w nim udział. U żadnego z chorych nie stwierdzono w trakcie trwania badania nawrotu raka piersi.

Jeżeli pacjent wyraził zgodę na udział w badaniu otrzymywał formularz świadomej zgody w dwóch egzemplarzach, jeden po podpisaniu oddawał badaczowi, drugi z dokładną informacją o badaniu oraz z numerem kontaktowym badacza zatrzymywał (załącznik 2).

Grupa 100 chorych obejmowała 89 pacjentów, którzy zakończyli leczenie uzupełniające trastuzumabem (chorzy bez powikłań kardiologicznych – KT-) oraz 11 chorych, u których w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem wystąpiły objawy niewydolności serca lub w trakcie kontrolnego badania echokardiograficznego stwierdzono bezobjawowy spadek LVEF poniżej 50% i z tego powodu przedwcześnie przerwano leczenie trastuzumabem (chorzy z powikłaniami kardiologicznymi – KT+). Powikłania kardiologiczne w trakcie leczenia trastuzumabem przedstawiono w tabeli VI.

Tabela VI. Powikłania kardiologiczne w trakcie leczenia trastuzumabem

Pacjenci leczeni trastuzumabem (N=100)	Liczba (%)
Pacjenci, którzy ukończyli leczenie trastuzumabem (grupa bez powikłań kardiologicznych – KT-)	89 (89)
Pacjenci, u których przerwano leczenie trastuzumabem (grupa z powikłaniami kardiologicznymi – KT+)	11 (11)
z powodu bezobjawowego spadku wartości LVEF	9 (9)
z powodu objawów niewydolności serca	2 (2)

Zgłaszającym się pacjentom proponowano udział w badaniu, co oznaczało rozszerzenie badań kontrolnych o badania: elektrokardiograficzne, echokardiograficzne, badania laboratoryjne oraz badanie ankietowe w trakcie pierwszej wizyty. U części pacjentów (39 osób) badania zostały powtórzone w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych po 3 i 6 miesiącach. Chorych, u których przerwano leczenie trastuzumabem z powodu powikłań kardiologicznych, dodatkowo pytano o zgodę na przeprowadzenie testu 6-minutowego marszu. Wszyscy chorzy ukończyli test.

Okres rekrutacji wynosił 2 lata. U pacjentów zakwalifikowanych w pierwszej kolejności przeprowadzono większą ilość ww. badań kontrolnych niż u pacjentów włączonych pod koniec okresu rekrutacji. U wszystkich (100 pacjentów) wykonano ww. badania przynajmniej jeden raz.

Średnia wieku w badanej populacji wynosiła $55,71 \pm 9,71$.

Wskaźnik masy ciała w badanej populacji wynosił $27,88 \pm 4,28$ w grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania kardiologiczne oraz $26,64 \pm 5,04$ u pacjentów bez powikłań kardiologicznych.

Informacje o rozpoznaniu histopatologicznym, stopniu zaawansowania nowotworu oraz wcześniejszym leczeniu uzyskano z dokumentacji medycznej.

U 96% chorych rozpoznano „raka naciekającego bez specjalnego typu”, pozostałe 4% stanowiły inwazyjne raki: zrazikowy, apokrynowy i cewkowy. Połowę stanowiły raki o wysokim stopniu złośliwości (G3), 39% raki o stopniu złośliwości G2 i 3% o stopniu złośliwości G1. Trzydzieści sześć procent stanowiły guzy wielkości do 2 cm, 54% - pT2 oraz

2% - pT3. U 36% chorych nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych pachy, u 48% stwierdzono cechę pN1, u 15% pN2 oraz u 1% pN3. Większość raków wykazywała nadekspresję receptorów steroidowych (61% ER, 44% PgR), u 39% nie stwierdzono nadekspresji ER i u 56% PgR.

Wszyscy chorzy byli leczeni operacyjnie.

Spośród 100 przebadanych chorych 95 (95%) otrzymało w ramach leczenia uzupełniającego chemioterapię opartą o antracykliny. Wszyscy chorzy z grupy z powikłaniami kardiologicznymi (11) i 94% pacjentów (84) z grupy bez powikłań kardiologicznych. Schematy leczenia i ilość zastosowanych kursów leczenia przedstawiono w tabeli VIII.

Spośród 100 przebadanych chorych 61 było leczonych uzupełniająco napromienianiem. Siedmiu pacjentów z grupy z powikłaniami kardiologicznymi (63,64%) oraz 54 z grupy bez powikłań kardiologicznych (60,67%). Naświetlania na lewą stronę klatki piersiowej zastosowano u: 3 pacjentów z grupy z powikłaniami kardiologicznymi (27,27%) oraz u 28 pacjentów z grupy bez powikłań kardiologicznych (31,46%). Naświetlania na prawą stronę klatki piersiowej zastosowano u 4 pacjentów z grupy z powikłaniami kardiologicznymi (36,36%) oraz u 26 pacjentów z grupy bez powikłań kardiologicznych (29,21%).

Leczenie hormonalne stosowano u 53 chorych (46 tamoksyfen, 7 inhibitory aromatazy) (tabela IX).

Pacjenci otrzymywali trastuzumab w dawce nasycającej 8mg/kg masy ciała i.v., a następnie w dawce podtrzymującej 6mg/kg masy ciała i.v. co 21 dni.

U wszystkich 100 pacjentów dokonano pomiaru NT-proBNP oraz hs-Tnt w trakcie pierwszej wizyty kontrolnej. Kolejnych pomiarów poziomu NT-proBNP i hs-Tnt dokonano w trakcie drugiej i trzeciej wizyty kontrolnej. Następnie porównano wartości NT-proBNP oraz hs-Tnt, oznaczane w trakcie badań kontrolnych po zakończonym uzupełniającym leczeniu onkologicznym, między pacjentami z powikłaniami kardiologicznymi i bez powikłań kardiologicznych.

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli nr VII.

Tabela VII. Charakterystyka grupy badanej

Cecha	Liczba pacjentów (%)
Płeć	
kobiety	99 (99%)
mężczyźni	1 (1%)
Wiek	N= 100
średnia (zakres)	55,71±9,71 (34-77) lat
wiek <40 lat	N= 7 (7%)
średnia (zakres)	35,28 (34-37) lat
wiek 40-60 lat	N= 60 (60%)
średnia (zakres)	52,48 (40-60) lat
wiek 61-80	N= 33 (33%)
średnia (zakres)	65,91 (61-77) lat
Typ histologiczny	
inwazyjny rak przewodowy	96 (96%)
inwazyjny rak zrazikowy	2 (2%)
inny	
apokrynowy	1 (1%)
cewkowy	1 (1%)
Stopień złośliwości histologicznej	
G1	3 (3%)
G2	39 (39%)
G3	50 (50%)
Gx	8 (8%)
Wielkość guza	
T1	36 (36%)
T2	54 (54%)
T3	2 (2%)
Tx	8 (8%)

Zajęcie węzłów chłonnych	
N0	36 (36%)
N1	48 (48%)
N2	15 (15%)
N3	1 (1%)
Ekspresja receptorów steroidowych (ER, PgR)	
ER(+)	61 (61%)
ER(-)	39 (39%)
PgR(+)	44 (44%)
PgR(-)	56 (56%)

Tabela VIII. Rodzaj stosowanej chemioterapii i ilość kursów leczenia

Chemioterapia uzupełniająca	Liczba (%) N= 100
AC x 6	24 (24%)
AC x 6 + docetaksel	3 (3%)
AC x 4	52 (52%)
AC x 4 + paklitaksel	11 (11 %)
TAC lub FAC x 6	5 (5%)

AC-(doksorubicyna, cyklofosfamid); FAC- (fluorouracil, doksorubicyna, cyklofosfamid); TAC (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid)

Tabela IX. Zastosowane leczenie uzupełniające

Rodzaj leczenia	Liczba 100 (%)
Radioterapia	61 (61%)
strona lewa	31 (31%)
strona prawa	30 (30%)
Uzupełniające leczenie hormonalne	53 (53%)
tamoksyfen	46 (46%)
inhibitory aromatazy	7 (7%)

Pacjenci byli kwalifikowani do leczenia uzupełniającego trastuzumabem na podstawie kryteriów kwalifikacji opracowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia [107].

Kryteria kwalifikacji do leczenia uzupełniającego trastuzumabem wg Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia stanowiły:

1. Histologiczne rozpoznanie raka piersi;
2. Nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu FISH lub CISH);
3. Nowotwór pierwotnie operacyjny (wyjściowy stopień zaawansowania (IC – T1c N0, II – T0-2 N0-1 lub IIIA – T3 N1);
4. Zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym w stopniu IIIA (T0-3 N2);
5. Leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:
 - a. amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych
 - b. wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające);
6. Czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego obejmujące:
 - a. obecność przerzutów w węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha N+) lub
 - b. największą średnicę guza powyżej 1,0 cm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0);
7. Wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;
8. Wykluczenie ciąży.

Kryteria wyłączenia z leczenia uzupełniającego trastuzumabem wg Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia [107]:

1. Rozpoznanie przewodowego raka przedinwazyjnego
2. Zaawansowanie w stopniach IA oraz IIIB, IIIC i IV.
3. Progresja choroby w trakcie stosowania leku.
4. Niewydolność serca (klasa III lub IV wg klasyfikacji NYHA).
5. Niestabilność hemodynamiczna w przebiegu choroby wieńcowej lub zastawkowej wady serca oraz nadciśnienia tętniczego i innych sytuacji klinicznych (np. wieloletnia

lub niekontrolowana cukrzyca).

6. Frakcja wyrzutu lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA.
7. Niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi.
8. Współistnienie innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i podstawnokomórkowego raka skóry.
9. Okres ciąży i karmienia piersią.
10. Przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze.

Kryteria włączenia do badania:

1. Wczesny rak piersi z nadekspresją receptora HER2 potwierdzoną w badaniu immunohistochemicznym lub amplifikacją jego genu potwierdzoną w badaniu FISH, po leczeniu uzupełniającym trastuzumabem.
2. Zgoda na udział w badaniu.
3. Brak progresji choroby do czasu kwalifikacji do badania.

Kryteria wyłączenia:

1. Brak zgody na udział w badaniu.
2. Progresja choroby nowotworowej potwierdzona badaniami dodatkowymi.

3.2. Metody badawcze

Badanie miało charakter retrospektywny. Z historii chorób pacjentów z wczesnym HER2 dodatnim rakiem piersi po zakończonym (lub przerwany) leczeniu uzupełniającym trastuzumabem zebrano informacje dotyczące: stopnia zaawansowania nowotworu, zastosowanego leczenia (chemioterapia, radioterapia, hormonoterapia, terapia trastuzumabem) oraz stanu układu krążenia (wartość LVEF) przed leczeniem, w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia.

3.2.1. Badanie podmiotowe

W trakcie zbierania wywiadu z pacjentami pytano o: dolegliwości bólowe, niepokojące objawy dotyczące operowanej piersi i kończyny po tej samej stronie, obecność miesiączki,

rytm wypróżnień, ilość oddawanego moczu, apetyt, problemy ze wzrokiem, słuchem, równowagą, poruszaniem się, kaszel, chrypkę, zwrócono szczególną uwagę na objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego: duszność, tachykardię, zaburzenia rytmu serca, zmęczenie przy pokonywaniu dystansu 2 pięter, obrzęki wokół kostek itp.

3.2.2. Badanie kwestionariuszowe

Jednym z elementów pierwszego badania podmiotowego było badanie kwestionariuszowe. Było ono prowadzone przez lekarza i składało się z 11 pytań, na które odpowiadał pacjent. Pytano o: wiek, nałogi (alkohol, papierosy), choroby współistniejące (choroby tarczycy, nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, zawał/udar, cukrzycę, hipercholesterolemię), występowanie chorób internistycznych/nowotworowych w rodzinie oraz o przyjmowane na stałe leki (załącznik 3).

Choroby towarzyszące i nałogi definiowano jako:

Nadmierne spożywanie alkoholu definiowano jako spożycie > 3 jednostek alkoholu/dobę przez mężczyzn i >2 jednostek/ dobę przez kobiety; jedna jednostka alkoholu jest równa 10g etanolu [108].

Pacjentów stosujących leki hamujące produkcję lub skutki działania hormonów tarczycy uznano za chorych na nadczynność tarczycy.

Pacjentów stosujących hormony tarczycy uznano za chorych na niedoczynność tarczycy.

Nadciśnienie tętnicze jest przewlekłą chorobą układu krążenia charakteryzującą się stałym lub okresowym podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi – skurczowego >140mm/Hg i/lub rozkurczowego >90mm/Hg [109].

Choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa) to zespół objawów wywołany niedostateczną podażą tlenu i substancji odżywczych do komórek mięśnia sercowego, najczęściej spowodowany miażdżycą naczyń wieńcowych [110].

Hiperlipidemia to zespół zaburzeń metabolicznych objawiający się podwyższonym poziomem cholesterolu całkowitego >200 mg/dl i/lub trójglicerydów >150 mg/dl [111].

Pacjentów stosujących insulinę lub leki hipoglikemizujące uznano za chorych na cukrzycę.

3.2.3. Badanie przedmiotowe

W trakcie badania przedmiotowego zważono i zmierzono pacjentów, skontrolowano ciśnienie tętnicze automatycznym aparatem do pomiaru ciśnienia. Po 5 minutach odpoczynku, w

pozycji siedzącej zakładano opaskę gumową ciśnieniomierza na ramię przeciwległe do strony operowanej. Opaska znajdowała się na poziomie serca. Automatyczny aparat do pomiaru ciśnienia wykorzystywał metodę oscylometryczną. Wynik – wartość skurczową oraz rozkurczową ciśnienia tętniczego odczytywano z monitora aparatu.

W dalszej części badania przedmiotowego wykonywano internistyczne badanie lekarskie z elementami badania neurologicznego. W badaniu oceniono: stan ogólny, budowę ciała, skórę, węzły chłonne, głowę, szyję, klatkę piersiową, jamę brzuszną oraz układ kostno-stawowy. Serce, płuca i jamę brzuszną osłuchiwano w miejscach typowych. Badano palpacyjnie jamę brzuszną oraz okolice węzłowe. Ustalono zakres ruchu kończyn. Sprawdzone objaw Homansa.

W trakcie pierwszej wizyty kontrolnej miarą krawiecką dokonano pomiaru obwodu talii w połowie odległości między dolnym brzegiem żeber, a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej oraz obwodu bioder na wysokości największej wypukłości mięśni pośladkowych poniżej talerzy biodrowych.

3.2.4. Badanie elektrokardiograficzne (EKG)

Ocena EKG obejmowała:

1. długości odstępu PQ,
2. szerokości QRS,
3. wysokości i szerokości fali J,
4. uniesienia lub obniżenia odcinka ST ,
5. wysokości lub głębokości załamek T ,
6. długość odstępu QT ,
7. wysokości fali U,
8. częstości pracy serca.

Identyfikowano także obecność w EKG:

1. dodatkowych pobudzeń nadkomorowych i komorowych,
2. tachyarytmii nadkomorowych i komorowych,
3. rytmu węzłowego,

4. zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego.

3.2.5. Badanie echokardiograficzne (ECHO)

W ramach każdej wizyty kontrolnej dr n. med. Sławomir Katarzyński* wykonywał badanie echokardiograficzne w Poradni Internistyczno-Kardiologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii przy pomocy echokardiografu GE Vivid S6. Przeprowadzone zostało pełne, standardowe badanie przezklatkowe w projekcjach: przymostkowej, koniuszkowej, podmostkowej oraz nadmostkowej. W projekcji przymostkowej w osi długiej wykonano pomiary wielkości jam serca w skurczu i rozkurczu oraz dużych naczyń, a także grubość ścian lewej komory. W projekcjach koniuszkowych, na podstawie metody biplanarnej wyliczona została frakcja wyrzutowa lewej komory, przy wykorzystaniu tkankowego dopplera pulsacyjnego dokonano standardowych pomiarów ruchomości pierścienia mitralnego oraz określono funkcję skurczową miokardium lewej i prawej komory. Ponadto określona została, z wykorzystaniem dopplera kolorowego, funkcja zastawek oraz znaczenie hemodynamiczne ewentualnych nieprawidłowości. Badania były powtarzane w ściśle określonych interwałach czasu, każde z nich archiwizowane w postaci cyfrowych plików w formacie RAW DICOM, co umożliwiło precyzyjne porównania ilościowe analizowanych parametrów.

3.2.6. Test 6-minutowego marszu

Test 6-minutowego marszu wykonywano w trakcie pierwszej wizyty u pacjentek, u których wcześniej przerwano leczenie trastuzumabem z powodu powikłań kardiologicznych. Test wykonano u wszystkich 11 pacjentek.

Test wykonywano na odcinku o długości 30 m w korytarzu szpitalnym. Przed testem pacjentka przebywała przez 10 minut w pozycji siedzącej, następnie dokonywano pomiaru ciśnienia tętniczego automatycznym aparatem do pomiaru ciśnienia.

Pacjentka przez 6 minut maszerowała własnym tempem na wyznaczonym odcinku. W trakcie marszu możliwe było zatrzymanie się, odpoczynek i dalsze kontynuowanie do czasu ukończenia testu. Pacjentki instruowano o braku możliwości podbiegania w trakcie trwania testu.

* składam serdeczne podziękowania dr n. med. Sławomirowi Katarzyńskiemu za wykonywanie badań echokardiograficznych u badanych chorych

Pomiaru odległości dokonywano za pomocą koła pomiarowego (drogomierza) składającego się z: koła pomiarowego o obwodzie 0,5m, licznika elektronicznego oraz z uchwytu.

Po zakończonym teście wykonywano kolejny pomiar ciśnienia tętniczego za pomocą automatycznego ciśnieniomierza.

Przeciwwskazania do przeprowadzenia testu stanowiły: niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego miesiąca, ciśnienie skurczowe > 180 mmHg, tętno > 120 uderzeń/minutę.

Kryteria przerwania testu stanowiły: ból w klatce piersiowej, duszność uniemożliwiająca kontynuowanie testu, chromanie przestankowe [112].

3.2.7. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne (glukoza, cholesterol całkowity, TSH, hs-Tnt, NT-proBNP) zostały wykonane w laboratorium Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Metodykę, wartości referencyjne oraz pożądane przedstawiono w załączniku 1.

3.3. Analiza statystyczna

Opracowanie powstało na podstawie danych zebranych u 100 pacjentów z wczesnym HER2 dodatnim rakiem piersi leczonych uzupełniająco trastuzumabem w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu.

Grupę badaną podzielono na:

1. wszyscy pacjenci – grupa **RAZEM**
2. grupa 89 pacjentów bez powikłań kardiologicznych – grupa **KT -**
3. grupa 11 pacjentek, które nie ukończyły leczenia uzupełniającego trastuzumabem z powodu powikłań kardiologicznych – grupa **KT +**.

3.3.1. Narzędzia analizy statystycznej

Do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników wykorzystano pakiet statystyczny STATISTICA.PL ver. 10 oraz program EXCEL 2010 wchodzący w skład pakietu MICROSOFT OFFICE.

3.3.2. Metody analizy statystycznej

W trakcie dokonanej analizy statystycznej wyników wykorzystano następujące narzędzia statystyczne:

3.3.2.1. Elementy statystyki opisowej

W celu opisu analizowanej cechy statystycznej, w zależności od skali pomiarowej w jakiej była ona wyrażona, obliczano wartość następujących parametrów:

1. dla skali ilościowej: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediana, minimum, maksimum
2. dla skali jakościowej: wskaźnik struktury (procent) [113].

3.3.2.2. Porównania wartości średnich

W celu analizowania wartości średnich badanej cechy statystycznej (dla wartości cechy, której wyniki wyrażone są w skalach ilościowych) pomiędzy grupami wykorzystano następujące testy statystyczne:

- test istotności różnic dla dwóch wartości średnich (test t-Studenta dla zmiennych niepołączonych, model dla dużych prób),
- test istotności różnic dla wielu średnich – test analizy wariancji (ANOVA),
- w przypadku stwierdzenia w teście ANOVA istotnych różnic pomiędzy badanymi średnimi, w celu zbadania, gdzie one występują, przeprowadzano test wielokrotnych porównań średnich (test post-hoc) Tukey'a [113].

3.3.2.3. Porównania wskaźników struktury (procentów)

W celu analizowania wskaźników struktury (procentów) badanej cechy statystycznej pomiędzy grupami wykorzystano test istotności różnic dla dwóch wskaźników struktury [113].

3.3.2.4. Zależności (korelacje) pomiędzy wartościami (wariantami) cech statystycznych

Analizując zależności zachodzące pomiędzy wybranymi cechami statystycznymi, w celu

stwierdzenia istnienia zależności pomiędzy tymi cechami stosowano:

- Współczynnik korelacji liniowej r Pearsona – jeżeli wartości obu badanych wyrażone były w skali pomiarowej ilorazowej - następnie przeprowadzano test istotności tego współczynnika.
- W przypadku, gdy wartości przynajmniej jednej z cech wyrażone były w skali dychotomicznej (wartości 0 lub 1), przeprowadzano test niezależności χ^2 (chi-kwadrat) w celu stwierdzenia zależności pomiędzy badanymi cechami. Jeżeli stwierdzono zależność, określano siłę tej zależności. W tym celu wykorzystano:
 - współczynnik korelacji dwuseryjnej – jeżeli wartości jednej z cech wyrażone były w skali dychotomicznej, drugiej w skali ilorazowej,
 - współczynnik korelacji tetrachorycznej – jeżeli wartości obu cech wyrażone były w skali dychotomicznej [113].

Uwagi:

- w przypadku występowania statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wartościami badanej cechy podawano wartość p-value. Ponieważ testy statystyczne przeprowadzane były na poziomie istotności (poziom prawdopodobieństwa popełnienia błędu) 0,05 – istotność statystyczna występuje, gdy wartość p-value jest mniejsza od 0,05.
- Wielkości wyznaczonych współczynników korelacyjnych oceniano następująco:

0,0	$r < 0,2$	brak korelacji
0,2	$r < 0,4$	korelacja słaba
0,4	$r < 0,7$	korelacja średnia
0,7	$r < 0,9$	korelacja silna [113].

4. WYNIKI

4.1. Ocena stanu układu krążenia u chorych, u których przerwano leczenie trastuzumabem.

W badaniu przedmiotowym, przeprowadzonym w trakcie wizyt kontrolnych, u 11 pacjentów, u których przerwano leczenie uzupełniające trastuzumabem z powodu objawów niewydolności serca lub bezobjawowego spadku LVEF poniżej 50%, nie stwierdzono cech niewydolności krążenia.

U wszystkich tych chorych wartości LVEF powróciły do normy (tabela X).

Tabela X. Charakterystyka chorych, u których przerwano leczenie z powodu powikłań kardiologicznych (w %)

Pacjent	LVEF przed leczeniem	LVEF w trakcie leczenia	LVEF po leczeniu	Zastosowana CHTH	Radioterapia	Ilość podań trastuzumabu
1.	73	30	50	6 x AC + docetaksel	L	6
2.	65	20	68	4 x AC	P	4
3	71	25	50	4 x AC + paklitaksel	P	6
4	78	47	70	4 x AC	L	12
5	65	45	65	4 x AC	P	10
6	69	40	60	6 x AC	-	10
7	65	57	51	6 x AC + docetaksel	-	1
8	72	60	77	4 x AC	-	2
9	71	35	60	4 x AC	-	1
10	55	30	60	6 x AC	L	11
11	70	40	78	6 x AC	P	4

(L - lewostronna radioterapia, P - prawostronna radioterapia, AC – doksorubicyna, cyklofosfamid)

4.2. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) u pacjentów leczonych trastuzumabem.

W grupie bez powikłań kardiologicznych (89 pacjentów) średnie wartości LVEF przed leczeniem oraz w trakcie leczenia trastuzumabem były istotnie statystycznie wyższe niż w

grupie z powikłaniami kardiologicznymi (11 pacjentów) odpowiednio (73,21% vs. 68,55%; $p=0,0074$) i (64,58% vs. 40,27%; $p<0,0001$).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między średnimi wartościami LVEF w obu grupach po zakończeniu leczenia.

Tabela XI. Porównanie wartości LVEF między grupami z powikłaniami kardiologicznymi (11 pacjentów) i bez powikłań kardiologicznych (89 pacjentów) (w%)

LVEF			
Okres	kt-	kt+	Norma
przed leczeniem	73,21	68,55	50,00
w trakcie leczenia	64,58	40,27	50,00
po leczeniu	66,69	62,18	50,00

W grupie bez powikłań kardiologicznych istnieją istotne statystycznie różnice między średnimi wartościami LVEF przed leczeniem, w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia (73,21%; 64,58%; 66,69%; $p<0,0001$).

W grupie bez powikłań kardiologicznych występują także istotne statystycznie różnice między średnimi wartościami LVEF pomiędzy okresami:

przed leczeniem (73,21%) i w trakcie leczenia (64,58%) – $p<0,0001$;

jak i przed leczeniem (73,21%) i po leczeniu (66,69%) – $p<0,0001$.

Tabela XII. Rozkład wartości LVEF w grupie bez powikłań kardiologicznych (w %)

kt-	Tukey	73,21	64,58	66,69
test analizy wariancji	73,21	x	<0,0001	<0,0001
$p<0,0001$	64,58	<0,0001	x	0,06
	66,69	<0,0001	0,06	x

W grupie z powikłaniami kardiologicznymi istnieją istotne statystycznie różnice między średnimi wartościami LVEF przed leczeniem, w jego trakcie oraz po zakończeniu leczenia (68,55%; 40,27%; 62,18%; $p<0,0001$).

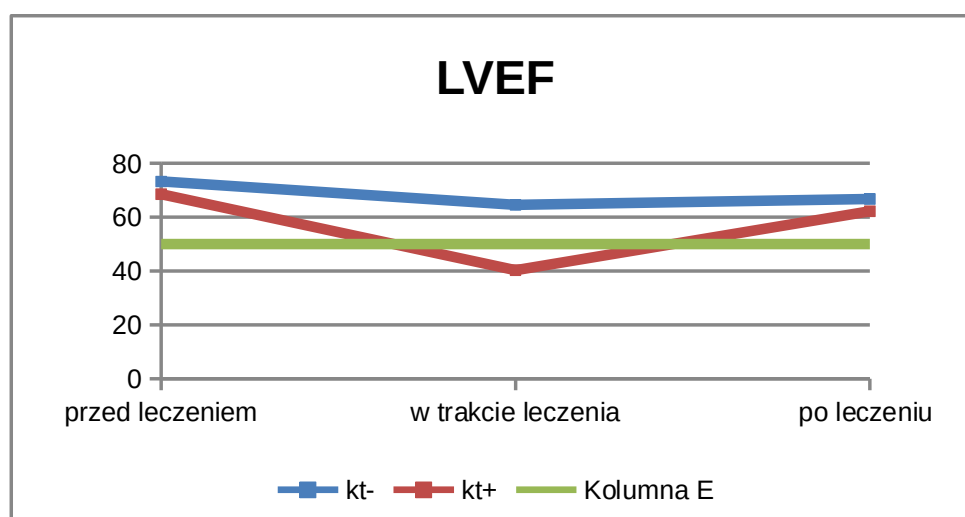
W grupie z powikłaniami kardiologicznymi występują także istotne statystycznie różnice między średnimi wartościami LVEF pomiędzy okresami:

przed leczeniem (68,55%) i w trakcie leczenia (40,27%); $p=0,0001$;

w trakcie leczenia (40,27%) i po leczeniu (62,18%); $p=0,0002$.

Tabela XIII. Rozkład wartości LVEF w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (w %)

kt+	Tukey	68,55	40,27	62,18
test analizy wariancji	68,55	x	0	0,34
p<0,0001	40,27	0	x	0
	62,18	0,34	0	x



Wykres 1. Średnie wartości LVEF w 2 grupach chorych przed, w trakcie i po leczeniu.

4.2.1. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) po zakończonym leczeniu onkologicznym – w trakcie wizyt kontrolnych

4.2.1.1. LVEF biplane

U wszystkich 100 pacjentów podczas pierwszej wizyty kontrolnej wykonano badanie echokardiograficzne dokonując pomiaru LVEF biplane i LVEF teich i porównano uzyskane wartości średnie w grupach KT + i KT-. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wartościami LVEF biplane oraz LVEF teich w trakcie pomiarów podczas kolejnych wizyt kontrolnych w grupach: z powikłaniami kardiologicznymi oraz bez powikłań kardiologicznych.

W grupie bez powikłań kardiologicznych (KT-) stwierdzono wyższą średnią wartość LVEF biplane (66,93%) niż w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (60,00%). Różnica ta była istotna statystycznie – $p=0,0337$.

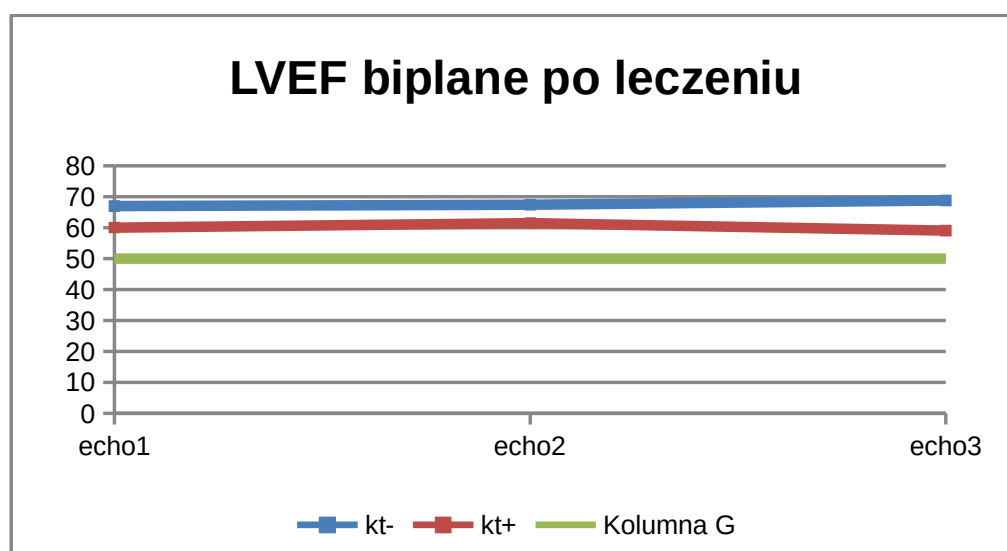
U 39 chorych wykonano drugie i u 13 trzecie badanie echokardiograficzne w trakcie

kolejnych wizyt kontrolnych (po 3 i 6 miesiącach). W grupie bez powikłań kardiologicznych wartość LVEF biplane rosła w trakcie trwania badań kontrolnych, choć nie uzyskano znaczącości statystycznej między poszczególnymi wartościami.

Natomiast w grupie z powikłaniami kardiologicznymi wartości LVEF biplane utrzymywały się na względnie stałym poziomie w trakcie trwania wizyt kontrolnych. Nie uzyskano znaczącości statystycznej między poszczególnymi wartościami.

Tabela XIV. Wartości LVEF biplane po zakończonym leczeniu (w %)

LVEF biplane					
Okres	kt-	liczba osób	kt+	liczba osób	Norma
echo1	66,93	89	60,00	11	50,00
echo2	67,34	32	61,43	7	50,00
echo3	68,75	8	59,00	5	50,00



Wykres 2. Wartości LVEF biplane po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych)

4.3. Wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory

Left ventricular internal dimension - diastole (LVIDD)

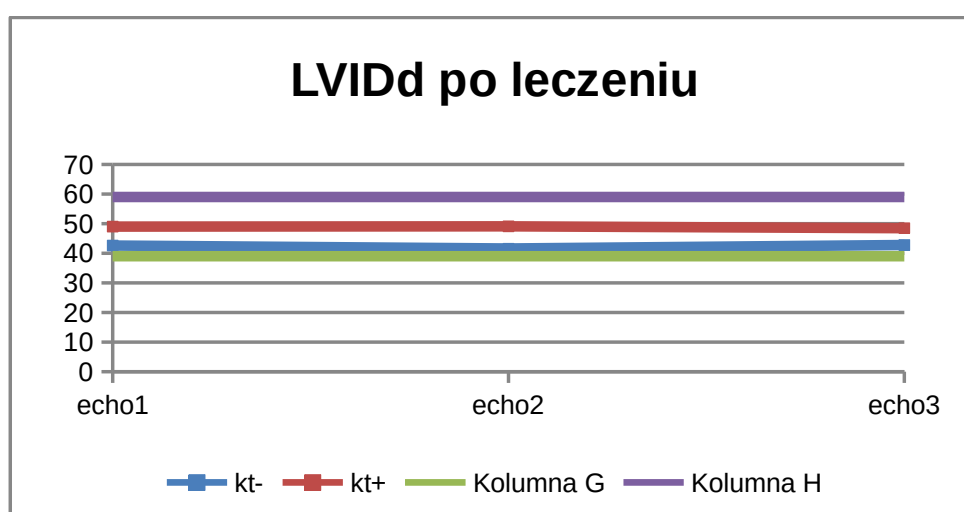
W grupie bez powikłań kardiologicznych średnia wartość wymiaru LVIDD była istotnie statystycznie mniejsza (42,59 mm) niż w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (48,95 mm) - na podstawie pierwszego badania echokardiograficznego; ($p=0,0065$) i drugiego badania echokardiograficznego (odpowiednio 41,55 mm, 49,05 mm; $p=0,0109$).

W grupach: bez powikłań kardiologicznych oraz z powikłaniami kardiologicznymi wartości

wymiaru LVIDD utrzymywały się na stałym poziomie w trakcie trwania badań kontrolnych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi pomiarami w każdej z grup.

Tabela XV. Wartości LVIDd po zakończonym leczeniu

LVIDd						
Okres	kt-	liczba osób	kt+	liczba osób	Norma od	Norma do
echo1	42,59	89	48,95	11	39,00	59,00
echo2	41,55	32	49,05	7	39,00	59,00
echo3	42,80	8	48,48	5	39,00	59,00



Wykres 3. Wartości LVIDd po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych)

4.4. Wymiar końcowo – skurczowy lewej komory

Left ventricular internal dimension in systole (LVIDS)

W grupie bez powikłań kardiologicznych średnia wartość wymiaru LVIDS była istotnie statystycznie mniejsza (27,28 mm) niż w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (35,74 mm) – na podstawie pierwszego badania echokardiograficznego; ($p=0,0055$).

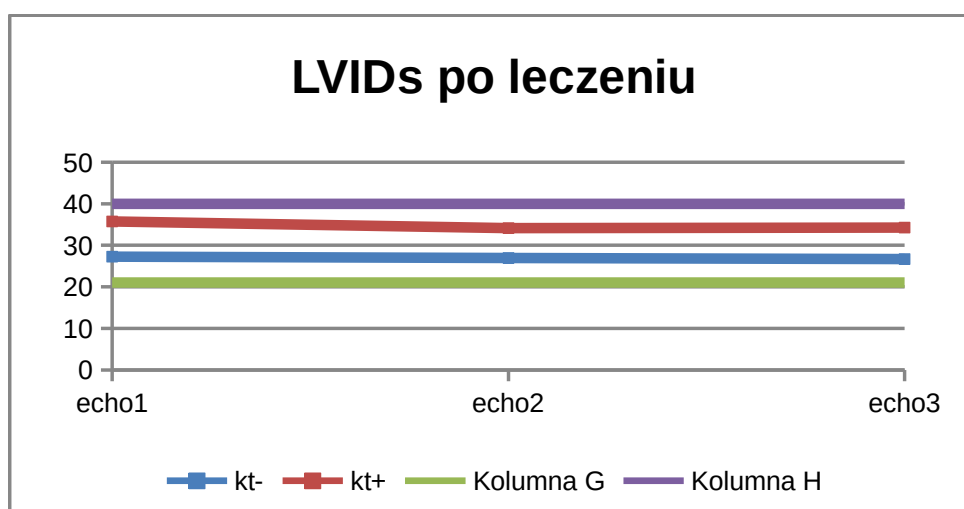
W grupie bez powikłań kardiologicznych średnia wartość wymiaru LVIDS była istotnie statystycznie mniejsza (26,96 mm) niż w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (34,15 mm) również w drugim badaniu echokardiograficznym; ($p=0,0160$).

W grupach: bez powikłań kardiologicznych oraz z powikłaniami kardiologicznymi wartości

LVIDS utrzymywały się na stałym poziomie w trakcie trwania badań kontrolnych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi pomiarami.

Tabela XVI. Wartości LVIDs po zakończonym leczeniu

LVIDs						
Okres	kt-	liczba osób	kt+	liczba osób	Norma od	Norma do
echo1	27,28	89	35,74	11	21,00	40,00
echo2	26,96	32	34,15	7	21,00	40,00
echo3	26,66	8	34,27	5	21,00	40,00



Wykres 4. Wartości LVIDs po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych)

4.5. Badanie elektrokardiograficzne (EKG)

U przebadanych chorych nie stwierdzono istotnych odchyleń w badaniu EKG.

4.6. Analiza czynników ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych

4.6.1. Wiek

Średnia wieku w badanej populacji wynosiła $55,71 \pm 9,71$ lat i była istotnie statystycznie wyższa w grupie, w której wystąpiły powikłania kardiologiczne niż w grupie pacjentów bez powikłań ($60,18 \pm 6,31$ vs. $55,16 \pm 9,94$ lat), mediana wieku 61 vs. 56 lat.

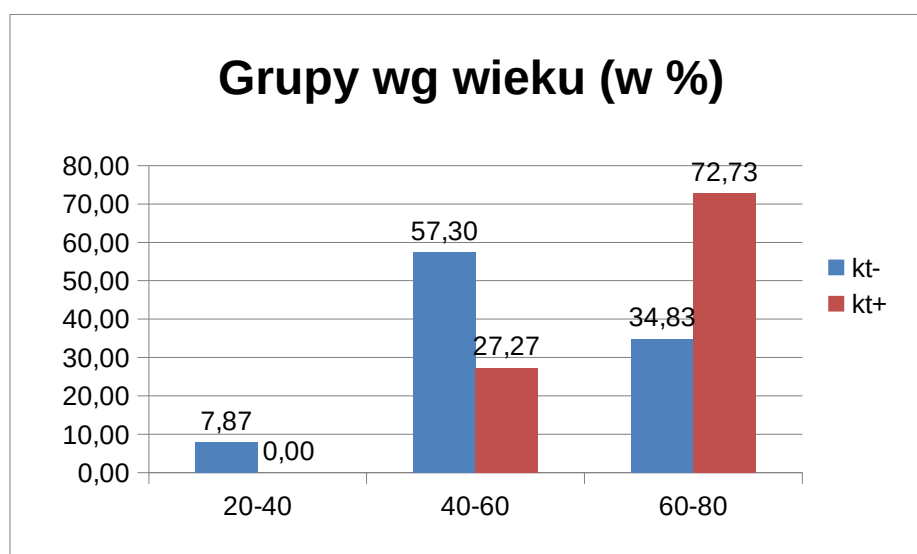
Pacjentów podzielono na trzy grupy wiekowe: 20-40, 40-60, 61-80 lat. Wśród pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi większość (72%) stanowili pacjenci w grupie wiekowej 61-

80 lat i 27% pacjenci w przedziale wiekowym 40-60 lat, natomiast nie było pacjentów młodych – przed 40. rokiem życia.

W grupie bez powikłań kardiologicznych 57% pacjentów znajdowało się w przedziale wiekowym 40-60 lat, 35% w przedziale wiekowym 61-80 lat oraz 8% miało poniżej 40 lat.

Tabela XVII. Rozkład wieku w badanej populacji

wiek	kt-	%	kt+	%
20-40	7	7,87	0	0,00
40-60	51	57,30	3	27,27
60-80	31	34,83	8	72,73
Razem	89	100	11	100
min	34		49	
max	77		70	
mediana	56		61	
średnia	55,16		60,18	
odch. standardowe	9,94		6,31	



Wykres 5. Rozkład wieku badanej populacji z podziałem na trzy grupy wiekowe w zależności od obecności lub nie powikłań kardiologicznych

4.6.2. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*)

W grupach: z powikłaniami kardiologicznymi i bez powikłań kardiologicznych nie wykazano znamienych statystycznie różnic względem wzrostu ($160,63 \pm 3,90$ cm vs. $163,98 \pm 5,52$ cm) i masy ciała ($71,91 \pm 11,20$ kg vs. $71,56 \pm 13,35$ kg), a także względem BMI ($27,88 \pm$

4,28 vs. 26,64 ± 5,04) pacjentów.

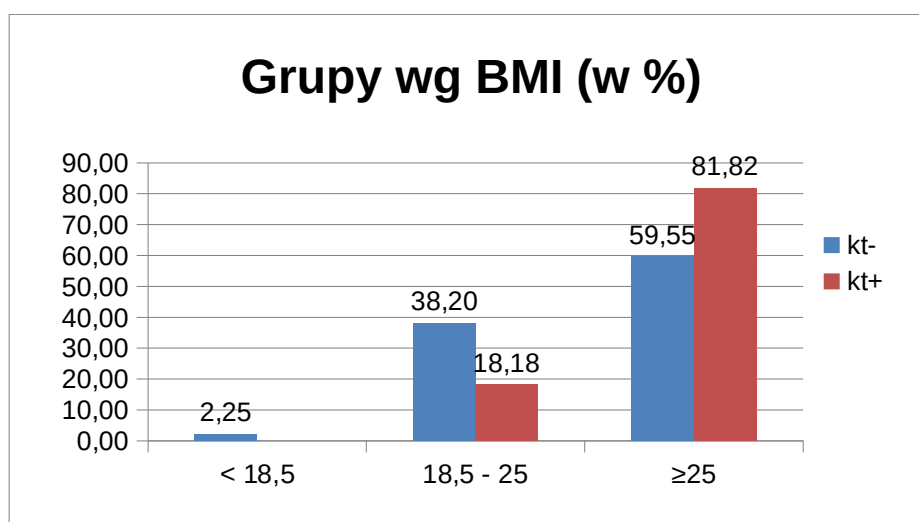
Pacjentów w obu badanych grupach podzielono wg trzech przedziałów BMI:

1. pacjentów z niedowagą (BMI <18,5),
2. pacjentów z prawidłową masą ciała (BMI 18,5 – 25) oraz
3. pacjentów z nadwagą (BMI ≥ 25).

W obu badanych grupach najczęściej było pacjentów otyłych (≥ 25), w grupie z powikłaniami kardiologicznymi było ich znacząco statystycznie więcej niż w grupie bez powikłań (81,8% vs. 59,6%). W grupie z powikłaniami kardiologicznymi było mniej pacjentów o prawidłowej masie ciała niż w grupie bez powikłań (18,2% vs. 38,2%). W grupie bez powikłań kardiologicznych były dwie osoby (2,3%) z niedowagą.

Tabela XVIII. Rozkład populacji badanej względem BMI

BMI	kt-	%	kt+	%
< 18,5	2	2,25	0	0,00
18,5 - 25	34	38,20	2	18,18
≥25	53	59,55	9	81,82
Razem	89	100	11	100
min	16,9		20,8	
max	44,4		35,1	
mediana	25,7		27,3	
średnia	26,64		27,88	
odch. standardowe	5,04		4,28	



Wykres 6. Rozkład populacji badanej w zależności od BMI i od obecności lub nie powikłań kardiologicznych

4.6.3. Zastosowane leczenie

4.6.3.1. Trastuzumab

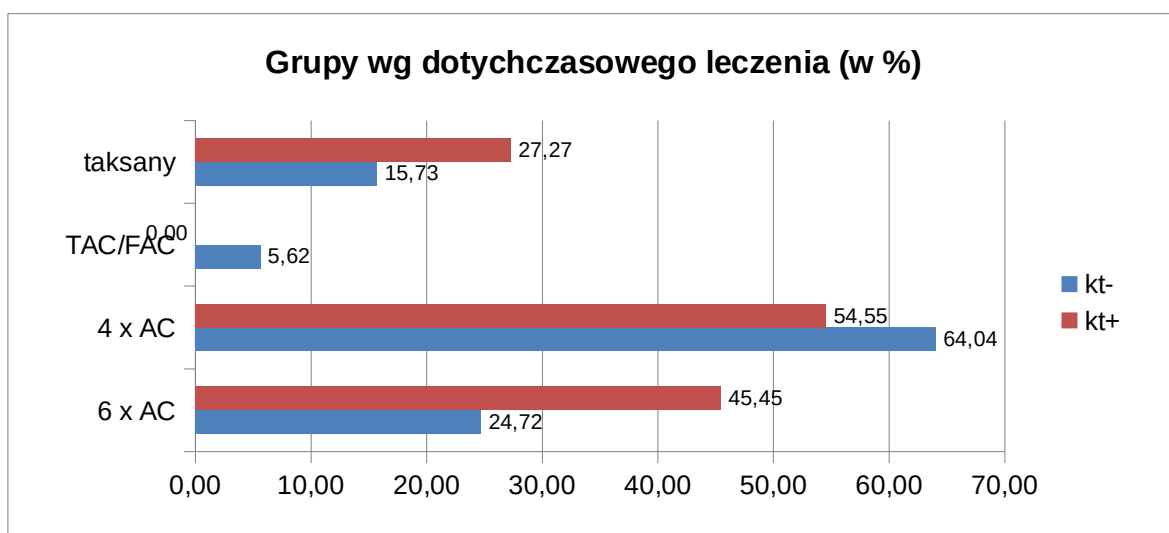
W grupie z powikłaniami kardiologicznymi średnia ilość podań trastuzumabu wynosiła 6 (zakres 1-12 podań), a w grupie bez powikłań kardiologicznych 17.

4.6.3.2. Chemioterapia

Pacjenci z powikłaniami kardiologicznymi otrzymali znamienne statystycznie wyższą dawkę antracyklin w porównaniu z grupą bez powikłań kardiologicznych (średnia dawka dokсорubicyny $441,82 \pm 94,00$ mg vs. $382,30 \pm 122,26$ mg; $p=0,0281$). W grupie bez powikłań kardiologicznych 5 pacjentów nie otrzymało chemioterapii uzupełniającej.

Tabela XIX. Zastosowane leczenie przeciwnowotworowe z podziałem na 2 grupy KT+ i KT-

Dotychczasowe leczenie	kt-	%	kt+	%
tamoksifen	41	46,07	5	45,45
inhibitory aromatazy	6	6,74	1	9,09
radioterapia	54	60,67	7	63,64
6 x AC	22	24,72	5	45,45
4 x AC	57	64,04	6	54,55
TAC/FAC	5	5,62	0	0,00
taksany	14	15,73	3	27,27



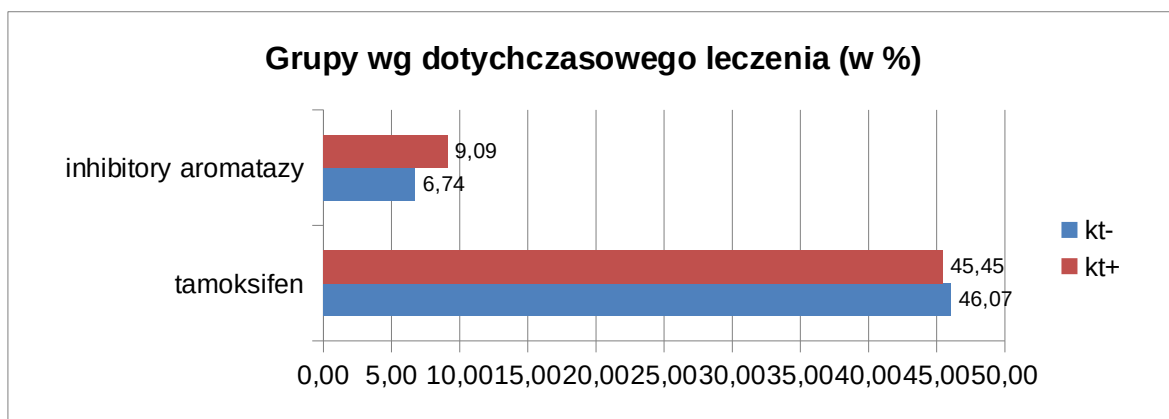
Wykres 7. Zastosowane leczenie cytostatykami z podziałem na 2 grupy KT+ i KT- (AC – dokсорubicyna, cyklofosfamid), FAC - fluorouracyl, dokсорubicyna, cyklofosfamid, TAC – docetaksel, dokсорubicyna, cyklofosfamid)

Tabela XX. Średnie dawki antracyklin z podziałem na 2 grupy KT+ i KT-

Antracykliny - dawka				
	KT-		KT+	
średnia	382,30		441,82	
odch. standardowe	122,26		94,00	

4.6.3.3. Hormonoterapia

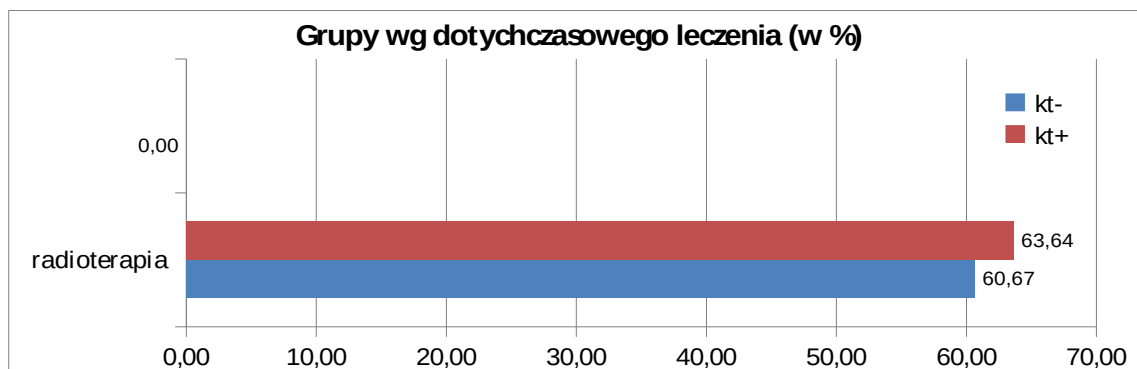
Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ilości chorych stosujących tamoksifen i inhibitory aromatazy w grupach z powikłaniami kardiologicznymi i bez powikłań kardiologicznych.



Wykres 8. Zastosowane leczenie hormonalne z podziałem na 2 grupy KT+ i KT-

4.6.3.4. Radioterapia

W obu grupach (KT+ i KT-) stwierdzono porównywalny odsetek chorych, u których zastosowano radioterapię.



Wykres 9. Radioterapia z podziałem na 2 grupy KT+ i KT-

4.6.4. Choroby towarzyszące i nałogi

4.6.4.1. Papierosy

Spośród 100 przebadanych pacjentów 15 deklarowało palenie papierosów:

1. 11 osób z grupy bez powikłań kardiologicznych ($12,36 \pm 16,40\%$)
2. 4 osoby z grupy z powikłaniami kardiologicznymi ($33,36 \pm 6,02\%$).

W grupie z powikłaniami kardiologicznymi było istotnie statystycznie więcej palaczy niż w grupie bez powikłań kardiologicznych ($p = 0,0177$).

4.6.4.2. Alkohol

Spośród 100 przebadanych pacjentów nikt nie deklarował nadmiernego spożywania alkoholu.

4.6.4.3. Nadczynność tarczycy

Spośród 100 przebadanych pacjentów 6 pacjentów chorowało na nadczynność tarczycy:

1. 1 pacjent z grupy powikłań kardiologicznych ($9,09 \pm 16,40\%$)
2. 5 pacjentów z grupy bez powikłań kardiologicznych ($5,62 \pm 6,02\%$).

Nie uzyskano znamienności statystycznej między liczbą pacjentów z nadczynnością tarczycy

w grupach: z powikłaniami kardiologicznymi i bez powikłań kardiologicznych.

4.6.4.4. Niedoczynność tarczycy

Spośród 100 przebadanych pacjentów 10 pacjentów chorowało na niedoczynność tarczycy:

1. 3 pacjentów z grupy z powikłaniami kardiologicznymi ($27,27 \pm 16,40\%$),
2. 7 pacjentów z grupy bez powikłań kardiologicznych ($7,87 \pm 6,02\%$).

W grupie z powikłaniami kardiologicznymi było znamienne statystycznie więcej pacjentów z niedoczynnością tarczycy niż w grupie bez powikłań kardiologicznych ($p = 0,0215$).

4.6.4.5. Nadciśnienie tętnicze

Spośród 100 przebadanych pacjentów 23 pacjentów chorowało na nadciśnienie tętnicze:

1. 6 pacjentów z grupy z powikłaniami kardiologicznymi ($54,55 \pm 16,40\%$),
2. 17 pacjentów z grupy bez powikłań kardiologicznych ($19,10 \pm 6,02\%$).

W grupie z powikłaniami kardiologicznymi było znamienne statystycznie więcej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie bez powikłań kardiologicznych ($p=0,0042$).

4.6.4.6. Choroba niedokrwienna serca (CHNS)

Spośród 100 przebadanych pacjentów 10 pacjentów chorowało na chorobę niedokrwienną serca:

1. 8 pacjentów z grupy z powikłaniami kardiologicznymi ($72,73 \pm 16,40\%$),
2. 2 pacjentów z grupy bez powikłań kardiologicznych ($2,25 \pm 6,02\%$).

W grupie z powikłaniami kardiologicznymi było znamienne statystycznie więcej pacjentów z chorobą niedokrwienną serca niż w grupie bez powikłań kardiologicznych ($p<0,0001$).

4.6.4.7. Zawał, udar

Spośród 100 przebadanych pacjentów u 1 chorej wystąpił ostry epizod naczyniowy (zawał/udar). Nie stwierdzono u niej powikłań kardiologicznych w trakcie leczenia trastuzumabem.

4.6.4.8. Hiperlipidemia

Spośród 100 przebadanych pacjentów u 61 pacjentów stwierdzono hiperlipidemię:

1. 5 pacjentów z grupy z powikłaniami kardiologicznymi (45,45%),
2. 56 pacjentów z grupy bez powikłań kardiologicznych (62,92%).

Nie uzyskano znamienności statystycznej między liczbą pacjentów z hiperlipidemią w grupach: z powikłaniami kardiologicznymi i bez powikłań kardiologicznych.

4.6.4.9. Cukrzyca

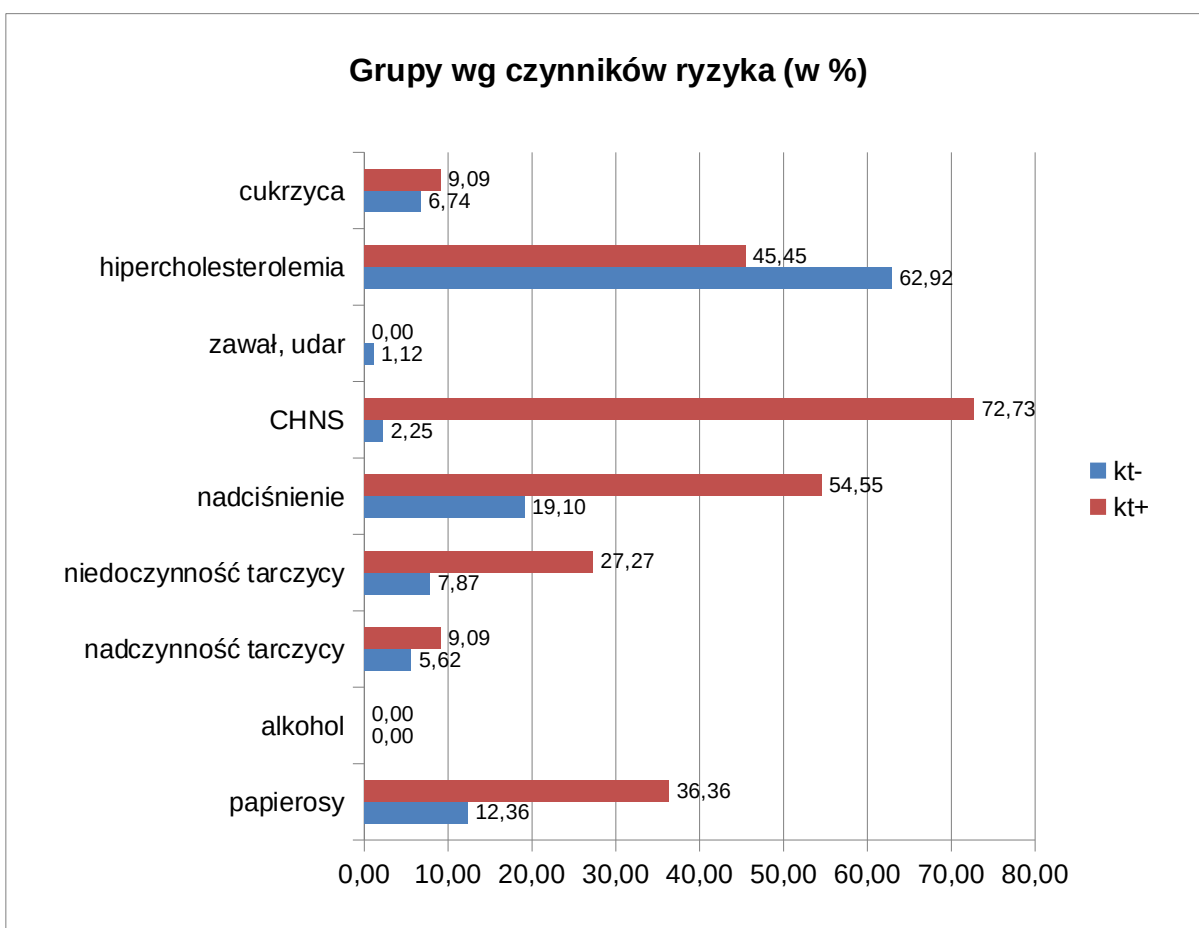
Spośród 100 przebadanych pacjentów 7 chorowało na cukrzycę insulinoniezależną:

1. 1 pacjent z grupy z powikłaniami kardiologicznymi (9,09%),
2. 6 pacjentów z grupy bez powikłań kardiologicznych (6,74%).

Nie uzyskano znamienności statystycznej między liczbą pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną w grupach: z powikłaniami kardiologicznymi i bez powikłań kardiologicznych.

Tabela XXI. Rozkład badanej populacji wg czynników ryzyka (w %)

Czynniki ryzyka	kt-	%	kt+	%
papierosy	11	12,36	4	36,36
alkohol	0	0,00	0	0,00
nadczynność tarczycy	5	5,62	1	9,09
niedoczynność tarczycy	7	7,87	3	27,27
nadciśnienie	17	19,10	6	54,55
CHNS	2	2,25	8	72,73
zawał, udar	1	1,12	0	0,00
hipercholesterolemia	56	62,92	5	45,45
cukrzyca	6	6,74	1	9,09
średnia	1,18		2,55	
odch. standardowe	0,95		1,44	



Wykres 10. Rozkład badanej populacji wg czynników ryzyka (w %)

4.7. Biomarkery

4.7.1. N-końcowy Peptyd Natriuretyczny Typu B (NT-proBNP)

W grupie bez powikłań kardiologicznych była istotnie statystycznie mniejsza średnia wartość NT-proBNP (154,28 pg/ml) niż w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (369,80 pg/ml), na podstawie wyników z pierwszego pomiaru ($p=0,0038$).

W grupie bez powikłań kardiologicznych była istotnie statystycznie mniejsza średnia wartość NT-proBNP (115,74 pg/ml) niż w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (283,66 pg/ml), na podstawie wyników drugiego pomiaru ($p=0,0085$).

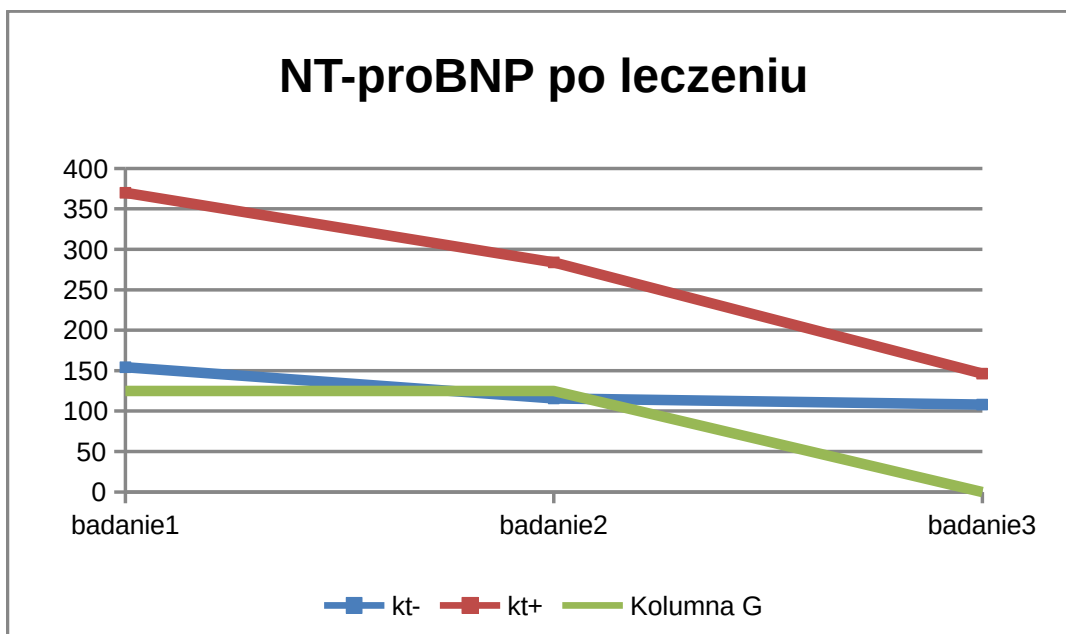
W obydwu grupach średnie wartości NT-proBNP miały tendencję spadkową. W grupie z powikłaniami kardiologicznymi spadek był silniej wyrażony.

W grupie bez powikłań kardiologicznych wartość NT-proBNP w drugim pomiarze (115,74 pg/mL) była istotnie statystycznie mniejsza niż w pierwszym pomiarze (154,28 pg/mL); $p < 0,0038$.

W grupie z powikłaniami kardiologicznymi wartość NT-proBNP w drugim pomiarze (283,66 pg/mL) była istotnie statystycznie mniejsza niż w pierwszym pomiarze (369,80 pg/mL); $p < 0,0085$.

Tabela XXII. Średnie wartości NT-proBNP po zakończonym leczeniu

NT-proBNP					
Okres	kt-	liczba osób	kt+	liczba osób	Norma
badanie1	154,28	89	369,80	11	125,00
badanie2	115,74	23	283,66	5	125,00
badanie3	108,02	6	146,37	3	125,00



Wykres 11. Średnie wartości NT-proBNP po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych)

4.7.2. Stężenie troponiny T oznaczone za pomocą testu wysokiej czułości - High Sensitive Troponin T (hs-Tnt)

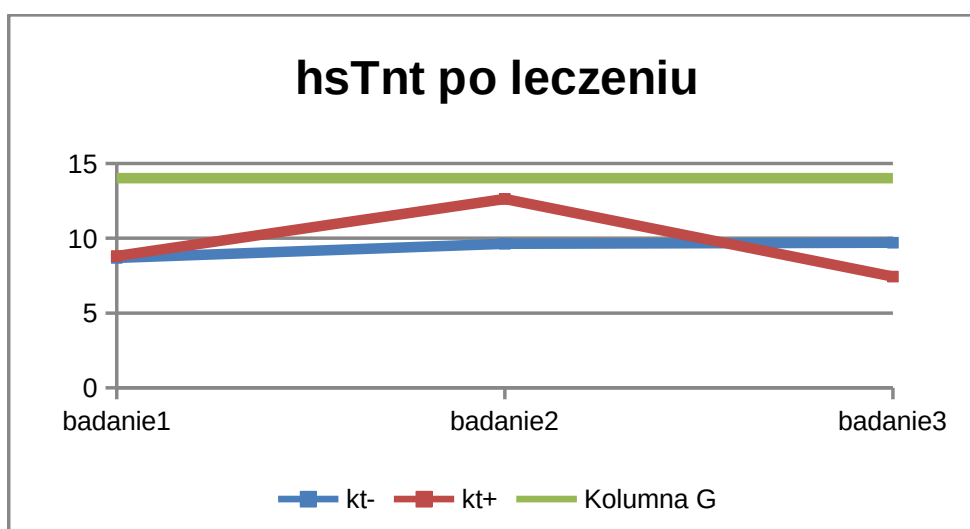
W grupie bez powikłań kardiologicznych obserwowano stały wzrost wartości hs-Tnt w trakcie trwania badań kontrolnych, nie wykazano znamienności statystycznej między

poszczególnymi pomiarami.

W grupie z powikłaniami kardiologicznymi obserwowano wzrost wartości hs-Tnt w drugim pomiarze, a następnie spadek poniżej wartości wyjściowej. Nie wykazano znamienności statystycznej między poszczególnymi wartościami.

Tabela XXIII. Średnie wartości hs-Tnt po zakończonym leczeniu

hsTnt					
Okres	kt-	liczba osób	kt+	liczba osób	Norma
badanie1	8,68	89	8,81	11	14,00
badanie2	9,63	23	12,62	5	14,00
badanie3	9,70	6	7,43	3	14,00



Wykres 12. Średnie wartości hs-Tnt po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych)

4.8. Test 6-minutowego marszu

Biorąc pod uwagę wiek tych chorych (od 49 do 70 lat), wyniki testu 6-minutowego marszu są w granicach normy – średni wynik wynosi 394 metry (zakres od 249 – 527m).

5. KORELACJE MIĘDZY DANYMI

Przeprowadzono test istotności różnic między wartościami średnimi parametrów LVEF biplane, LVEF teich, LVIDs, LVIDd vs. hs-Tnt oraz NT-proBNP [113]. Nie wykazano korelacji między danymi.

Uwagi: wartości: LVEF biplane, LVEF teich, LVIDd, LVIDs – skala ilorazowa wartości: hs-Tnt, NT-proBNP – skala ilorazowa obliczany współczynnik korelacji – współczynnik korelacji liniowej r Pearsona.

Tabela XXIV. Korelacja LVEF biplane vs. hs-Tnt/NT-proBNP

LVEFbiplane vs.		hsTnt		proBNP	
Grupa	liczba osób	współczynnik korelacji	p-value	współczynnik korelacji	p-value
Razem	100	-0,13	0,11	-0,08	0,22
kt-	89	-0,01	0,47	-0,03	0,39
kt+	11	-0,39	0,12	0,21	0,27

Przeprowadzono test istotności różnic między wartościami średnimi parametrów LVEF teich vs. hs-Tnt oraz NT-proBNP [113]. Wykazano słabą korelację między poszczególnymi wartościami. U wszystkich pacjentów spadek LVEF teich wiązał się ze wzrostem wartości hs-Tnt oraz NT-proBNP. Nie wykazano natomiast większego wzrostu parametrów hs-Tnt, NT-proBNP w żadnej z grup: z powikłaniami kardiologicznymi, czy bez powikłań kardiologicznych.

Tabela XXV. Korelacja LVEF teich vs. hs-Tnt/NT-proBNP

LVEFteich vs.		hsTnt		proBNP	
Grupa	liczba osób	współczynnik korelacji	p-value	współczynnik korelacji	p-value
Razem	100	-0,23	0,01	-0,21	0,02
kt-	89	-0,14	0,1	-0,16	0,07
kt+	11	-0,440	0,09	0,16	0,32

Przeprowadzono test istotności różnic między wartościami średnimi parametrów LVIDs vs. hs-Tnt oraz NT-proBNP [113]. Wykazano słabą korelację między poszczególnymi wartościami. U wszystkich pacjentów wzrost wymiaru lewej komory w skurczu wiązał się ze

wzrostem poziomu hs-Tnt oraz NT-proBNP we krwi. Wykazano także zależność między wzrostem wymiaru LVIDs a wzrostem poziomu hsTnt w grupie bez powikłań kardiologicznych.

Tabela XXVI. Korelacja LVIDs vs. hs-Tnt/NT-proBNP

LVIDs vs.		hsTnt		proBNP	
Grupa	liczba osób	współczynnik korelacji	p-value	współczynnik korelacji	p-value
Razem	100	0,21	0,02	0,21	0,02
kt-	89	0,18	0,05	0,13	0,12
kt+	11	0,337	0,16	-0,09	0,4

Przeprowadzono test istotności różnic między wartościami średnimi parametrów LVIDd vs. hs-Tnt oraz NT-proBNP [113]. Nie wykazano zależności pomiędzy poszczególnymi wartościami.

Tabela XXVII. Korelacja LVIDd vs. hs-Tnt/NT-proBNP

LVIDd vs.		hsTnt		proBNP	
Grupa	liczba osób	współczynnik korelacji	p-value	współczynnik korelacji	p-value
Razem	100	0,14	0,0870	0,15	0,07
kt-	89	0,120	0,1313	0,07	0,25
kt+	11	0,225	0,2530	-0,05	0,44

Uwagi: wartości: LVEF biplane, LVEF teich, LVIDd, LVIDs – skala dychotomiczna (0 - norma, 1 - poza normą)

wartości: hs-Tnt, NT-proBNP – skala dychotomiczna (0 - norma, 1 - poza normą)

badanie zależności – test niezależności chi-kwadrat

obliczany współczynnik korelacji – współczynnik korelacji tetrachorycznej

Przeprowadzono test niezależności chi-kwadrat między wartościami LVEF biplane, LVEF teich, LVIDs, LVIDd vs. hs-Tnt oraz NT-proBNP [113].

Nie wykazano zależności pomiędzy spadkiem LVEF biplane < 50%, a wzrostem wartości hs-Tnt oraz NT-proBNP we krwi powyżej górnej granicy normy.

Tabela XXVIII. Korelacja LVEF biplane vs. hs-Tnt/NT-proBNP

LVEFbiplane vs.		hsTnt		proBNP	
Grupa	liczba osób	test niezależności	wsp. korelacji	test niezależności	wsp. korelacji
Razem	100	p=0,5978		p=0,9544	
kt-	89	x		x	
kt+	11	p=0,4611		0,2	

Nie wykazano zależności pomiędzy spadkiem LVEF teich < 50%, a wzrostem wartości hs-Tnt oraz NT-proBNP we krwi powyżej górnej granicy normy.

Tabela XXIX. Korelacja LVEF teich vs. hs-Tnt/NT-proBNP

LVEFteich vs.		hsTnt		proBNP	
Grupa	liczba osób	test niezależności	wsp. korelacji	test niezależności	wsp. korelacji
Razem	100	p=0,0972		p=0,0740	
kt-	89	x		x	
kt+	11	p=0,1535		p=0,8865	

Wykazano słabą korelację pomiędzy wzrostem wymiaru lewej komory w skurczu, a podwyższeniem poziomu NT-proBNP u wszystkich pacjentów, a także w grupie bez powikłań kardiologicznych.

Tabela XXX. Korelacja LVIDs vs. hs-Tnt/NT-proBNP

LVIDs vs.		hsTnt		proBNP	
Grupa	liczba osób	test niezależności	wsp. korelacji	test niezależności	wsp. korelacji
Razem	100	p=0,9314		p=0,0101	0,59
kt-	89	p=0,4128		p=0,0092	0,63
kt+	11	p=0,6576		p=0,6576	

Nie wykazano zależności pomiędzy wzrostem wymiaru lewej komory w rozkurczu, a wzrostem wartości hs-Tnt oraz NT-proBNP powyżej górnej granicy normy.

Tabela XXXI. Korelacja LVIDs vs. hs-Tnt/NT-proBNP

LVIDd vs.		hsTnt		proBNP	
Grupa	liczba osób	test niezależności	wsp. korelacji	test niezależności	wsp. korelacji
Razem	100	p=0,0836		p=0,3929	
kt-	89	p=0,1029		p=0,4309	
kt+	11	p=0,6210		p=0,6210	

Uwagi:

wartości: LVEF biplane, LVEF teich – skala dychotomiczna (0 – norma, 1 – poza normą)

wartości: czynnik ryzyka – skala dychotomiczna (0 – tak, 1- nie)

badanie zależności – test niezależności chi-kwadrat

obliczany współczynnik korelacji – współczynnik korelacji tetrachorycznej

Przeprowadzono test niezależności chi-kwadrat między danymi LVEF biplane i LVEF teich vs. czynniki ryzyka/choroby [113].

Wykazano silną korelację pomiędzy spadkiem LVEF biplane < 50%, a obecnością choroby niedokrwiennej serca w całej przebadanej populacji.

Tabela XXXII. Korelacja LVEF biplane vs. czynniki ryzyka/choroby

LVEFbiplane vs.	Grupa	Razem	kt-	kt+
	Liczba osób	100	89	11
papierosy	test niezależności	p=0,1614	x	p=0,6576
	współczynnik korelacji			
nadczynność	test niezależności	p=0,8349	x	p=0,6210
	współczynnik korelacji			
niedoczynność	test niezależności	p=0,6339	x	p=0,3384
	współczynnik korelacji			
nadciśnienie	test niezależności	p=0,3594	x	p=0,8865
	współczynnik korelacji			
CHNS	test niezależności	p=0,0002	x	p=0,3384
	współczynnik korelacji	0,790		
zawał, udar	test niezależności	p=0,8858	x	x
	współczynnik korelacji			
hipercholesteremia	test niezależności	p=0,7473	x	p=0,8865
	współczynnik korelacji			
cukrzyca	test niezależności	p=0,6951	x	p=0,6210
	współczynnik korelacji			

Wykazano silną korelację pomiędzy spadkiem LVEF teich < 50%, a obecnością choroby niedokrwiennej serca w całej przebadanej populacji.

Tabela XXXIII. Korelacja LVEF teich vs. czynniki ryzyka/choroby

LVEFteich vs.	Grupa	Razem	kt-	kt+
	Liczba osób	100	89	11
papierosy	test niezależności	p=0,9061	x	p=0,1368
	współczynnik korelacji			
nadczynność	test niezależności	p=0,5233	x	p=0,2506
	współczynnik korelacji			
niedoczynność	test niezależności	p=0,5745	x	p=0,3869
	współczynnik korelacji			
nadciśnienie	test niezależności	p=0,5350	x	p=0,1217
	współczynnik korelacji			
CHNS	test niezależności	p<0,0001	x	p=0,6210
	współczynnik korelacji	0,797		
zawał, udar	test niezależności	p=0,7996	x	x
	współczynnik korelacji			
hipercholesterolom ia	test niezależności	p=0,1518	x	p=0,3765
	współczynnik korelacji			
cukrzyca	test niezależności	p=0,3385	x	p=0,3384
	współczynnik korelacji			

Uwagi:

wartości: LVEF biplane, LVEF teich – skala ilorazowa

wartości: czynnik ryzyka – skala dychotomiczna (0 – tak, 1- nie)

badanie zależności – test niezależności chi-kwadrat

obliczany współczynnik korelacji – współczynnik korelacji dwuseryjnej

Przeprowadzono test niezależności chi-kwadrat między danymi LVEF biplane i LVEF teich vs. czynniki ryzyka/choroby [113].

Wykazano słabą korelację pomiędzy wartościami LVEF biplane vs. choroba niedokrwienna serca. Im niższa wartość LVEF biplane tym większa korelacja z chorobą niedokrwieną serca w całej przebadanej populacji.

Tabela XXXIV. Korelacja LVEF biplane vs. czynniki ryzyka/choroby

LVEFbiplane vs.	Grupa	Razem	kt-	kt+
	Liczba osób	100	89	11
papierosy	współczynnik korelacji	0,08	0,13	0,04
	p=value	0,23	0,12	0,46
nadczynność	współczynnik korelacji	0,07	0,02	0,05
	p=value	0,25	0,43	0,44
niedoczynność	współczynnik korelacji	0,08	0,070	0,04
	p=value	0,2030	0,26	0,46
nadciśnienie	współczynnik korelacji	0,06	0,05	0,05
	p=value	0,2700	0,33	0,44
CHNS	współczynnik korelacji	0,17	0,05	0,01
	p=value	0,0435	0,33	0,49
zawał, udar	współczynnik korelacji	0	0,01	x
	p=value	0,49	0,45	
hipercholesterelomia	współczynnik korelacji	0,01	0,03	0
	p=value	0,48	0,4	0,5
cukrzyca	współczynnik korelacji	0,06	0,06	0
	p=value	0,29	0,28	0,5

Wykazano słabą korelację pomiędzy wartościami LVEF teich vs. choroba niedokrwienna serca. Im niższa wartość LVEF teich tym większa korelacja z chorobą niedokrwienną serca w całej przebadanej populacji.

Tabela XXXV. Korelacja LVEF teich vs. czynniki ryzyka/choroby

LVEFteich vs.	Grupa	Razem	kt-	kt+
	Liczba osób	100	89	11
papierosy	współczynnik korelacji	0,09	0,06	0,02
	p=value	0,18	0,3	0,48
nadczynność	współczynnik korelacji	0,06	0,13	0,02
	p=value	0,27	0,11	0,48
niedoczynność	współczynnik korelacji	0	0,02	0,03
	p=value	0,48	0,42	0,47
nadciśnienie	współczynnik korelacji	0,05	0,07	0,06
	p=value	0,33	0,27	0,44
CHNS	współczynnik korelacji	0,32	0,08	0,01
	p=value	0,0005	0,23	0,49
zawał, udar	współczynnik korelacji	0,110	0,13	x
	p=value	0,1380	0,1160	
hipercholesterelomia	współczynnik korelacji	0,01	0,120	0,01
	p=value	0,4450	0,13	0,49
cukrzyca	współczynnik korelacji	0,030	0	0,01
	p=value	0,38	0,49	0,49

Uwagi:

wartości: LVEF biplane, LVEF teich, LVIDs, LVIDd, hs-Tnt, NT-proBNP – skala ilorazowa

wartości: czynniki ryzyka – skala ilorazowa

obliczany współczynnik korelacji – współczynnik korelacji liniowej r Pearsona.

Wykonano test t-Studenta pomiędzy wartościami: LVEF biplane, LVEF teich, LVIDs, LVDD, hs-Tnt, NT-proBNP vs. ilość czynników ryzyka [113].

Wykazano średnią korelację, im niższa wartość LVEF biplane, tym więcej czynników ryzyka w grupie z powikłaniami kardiologicznymi.

Wykazano słabą korelację, im większy wymiar lewej komory w skurczu i w rozkurczu, tym więcej czynników ryzyka w grupie bez powikłań kardiologicznych.

Wykazano słabą korelację, im wyższa wartość NT-proBNP, tym więcej czynników ryzyka w całej przebadanej populacji.

Tabela XXXVI. Korelacja ilości czynników ryzyka vs. LVEF biplane/LVEF teich/LVIDs/LVIDd/hs-Tnt/NT-proBNP

Liczba czynników ryzyka vs.	Grupa	Razem	kt-	kt+
	Liczba osób	100	89	11
LVEFbiplane	współczynnik korelacji	-0,02	-0,04	0,54
	p=value	0,42	0,36	0,04
LVEFteich	współczynnik korelacji	-0,12	-0,06	0,37
	p=value	0,12	0,29	0,13
LVIDd	współczynnik korelacji	-0,08	-0,21	-0,280
	p=value	0,2030	0,02	0,2
LVIDs	współczynnik korelacji	-0,02	-0,19	-0,320
	p=value	0,44	0,03	0,17
hsTnt	współczynnik korelacji	-0,140	-0,07	-0,4
	p=value	0,0824	0,24	0,11
proBNP	współczynnik korelacji	0,180	-0,04	0,3
	p=value	0,04	0,34	0,19

6. DYSKUSJA

Nadekspresja receptora HER2 w raku piersi wiąże się ze złym rokowaniem, krótkim czasem do nawrotu choroby, a także krótkim czasem całkowitego przeżycia. Kiedy pod koniec XX w. wytworzono przeciwciało ludzkie skierowane przeciwko receptorowi HER2, początkowo wprowadzono je do terapii zaawansowanego, następnie wczesnego raka piersi. Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii opartej o antracykliny okazało się sukcesem. Wydłużenie czasu do progresji o 67% oraz zwiększenie odpowiedzi na leczenie o 50% w chorobie rozsiaanej, a także wydłużenie czasu wolnego od choroby o około 50% oraz czasu całkowitego przeżycia o około 30% we wczesnym raku piersi wiązało się jednak z ryzykiem wystąpienia powikłań kardiologicznych [41]. Dlatego też problem kardiotoxyczności stał się przedmiotem badań nie tylko onkologów, ale także kardiologów, dążących do znalezienia dobrych metod wczesnej diagnostyki powikłań, zabezpieczenia pacjentów lekami profilaktycznymi celem bezpiecznego przeprowadzenia terapii z jak największą korzyścią dla pacjenta, a także leczenia pojawiających się schorzeń. W ostatnim czasie rozwinęła się dziedzina nauki z pogranicza onkologii i kardiologii – kardioonkologia, której zadaniem jest holistyczne podejście do pacjenta, z uwzględnieniem wszystkich jego problemów i potrzeb.

6.1. Ostra niewydolność serca

Jednym z założeń niniejszej pracy jest określenie częstości występowania ostrych powikłań kardiologicznych u pacjentów leczonych trastuzumabem w Wielkopolskim Centrum Onkologii.

U chorych leczonych trastuzumabem w Wielkopolskim Centrum Onkologii z powodu wczesnego raka piersi wystąpiły następujące ostre powikłania kardiologiczne: objawowa niewydolność serca oraz spadek LVEF do wartości poniżej 50% (nie definiowano ilości punktów procentowych, o które obniżyła się LVEF od wartości wyjściowej).

Według definicji zaproponowanej przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej dysfunkcję lewej komory serca można stwierdzić w przypadku zmniejszenia LVEF spowodowanego upośledzeniem kurczliwości globalnej lub w obrębie przegrody międzykomorowej, wystąpienia objawów podmiotowych zastoinowej niewydolności serca, stwierdzenia w badaniu przedmiotowym objawów zastoinowej niewydolności serca: trzeciego tonu serca i rytmu cwałowego lub tachykardii, bądź obu tych objawów jednocześnie, objawowego spadku LVEF o co najmniej 5% do wartości poniżej 55% lub bezobjawowego

spadku LVEF o 10% do wartości poniżej 55% [92].

Pomimo ujednoczenia definicji niewydolności serca oraz dysfunkcji skurczowej lewej komory według kryteriów działań niepożądanych zaproponowanych dla onkologów (CTCAE) w wielu badaniach używano różnych kryteriów „znacznego spadku LVEF” będącego przyczyną przerwania leczenia trastuzumabem. W badaniach HERA [39], NSABP B-31 [41] oraz BCIRG 006 [44] za znaczny spadek LVEF przyjęto obniżenie LVEF o minimum 10% od wartości wyjściowej, w badaniu HERA do wartości LVEF poniżej 50%, a w badaniu NSABP B-31 do wartości poniżej 55%. Natomiast w badaniach NCCTG N9831 [48] oraz FinHer [45] przerywano leczenie trastuzumabem przy obniżeniu LVEF o minimum 15% od wartości wyjściowej lub przy spadku LVEF poniżej wartości prawidłowej. McArthur, bazując na kryteriach zaproponowanych w badaniach NSABP B-31 [41] oraz NCCTG N9831 [42], dokonał oceny stanu układu krążenia u chorych kwalifikowanych do leczenia trastuzumabem w codziennej praktyce klinicznej [46].

Według danych literaturowych objawowa niewydolność serca w klasie III/IV NYHA występowała z częstością od wartości bliskich zeru do kilku procent, natomiast „znacznego spadku LVEF” notowano u kilku do kilkudziesięciu procent chorych [41,42,43,44]. Tak znaczące różnice między poszczególnymi badaniami wynikały właśnie m.in. z różnych kryteriów wyłączenia z programu leczenia trastuzumabem. Z tego względu trudno było jednoznacznie porównać wyniki badań własnych z wynikami badań dotyczących roli trastuzumabu w leczeniu adjuwantowym raka piersi.

W badaniach własnych spośród 100 przebadanych chorych u 11 (11%) przedwcześnie zakończono leczenie trastuzumabem z powodu wystąpienia zdarzeń sercowych, u 2 (2%) chorych wystąpiły objawy niewydolności serca w klasie III/IV NYHA, u kolejnych 9 (9%) zdiagnozowano bezobjawowy spadek LVEF do wartości poniżej 50%. Dane te dobrze korelowały z częstością objawowej niewydolności serca obserwowanej w innych badaniach dotyczących leczenia uzupełniającego trastuzumabem (HERA 4,3%, NSABP B-31 4,1%, NCCTG N9831 6,1%, BCIRG 006 2,0% w grupie leczonej według schematu AC-TH, McArthur 4%)[40,41,42,44,46]. W badaniach własnych odsetek chorych które doświadczyły bezobjawowego spadku LVEF, będącego przyczyną przerwania terapii anty-HER2, był wyższy niż w badaniach: HERA (3,04%) oraz FinHer (3,5%) [39,51]. W badaniu FinHer niski odsetek kardiotoxyczności typu II wiązał się m.in. z zastosowaniem terapii trastuzumabem przed chemioterapią opartą o antracykliny oraz krótkim czasem stosowania trastuzumabu [45]. Innych spostrzeżeń dokonano na podstawie badań: NSABP B-31 [41], BCIRG 006 [44] oraz na podstawie badania McArthura [46] – w każdym z nich zdecydowanie częściej

dochodziło do „znacznego spadku LVEF” niż w badaniach własnych (14%, 26,6%, 18% vs. 9%).

Wyżej wymienione badania dotyczące leczenia wczesnego raka piersi różniły się nie tylko innymi definicjami kardiotoksyczności typu II, lecz także m.in. różnym profilem kwalifikowanych chorych, zastosowaną chemioterapią, schematem podawania trastuzumabu i czasem trwania terapii.

W badaniu HERA 96% chorych otrzymało chemioterapię opartą o antracykliny [40], natomiast w badaniu własnym 95%. Po jej zakończeniu 26% pacjentów kontynuowało leczenie taksanami w badaniu HERA [40] oraz 17% w badaniu własnym. W obu badaniach wartość LVEF przed rozpoczęciem chemioterapii była wysoka, w badaniu HERA wynosiła minimum 55%, [40] natomiast w badaniach własnych minimum 50%. W badaniu HERA średni czas pomiędzy zakończeniem chemioterapii a rozpoczęciem terapii trastuzumabem był dłuższy niż w badaniach własnych i wynosił 12 tygodni [40], podczas gdy w badaniach własnych wynosił średnio 3 tygodnie. Dwunastotygodniowy odstęp czasu między chemioterapią o terapią anti-HER2 obserwowano także w jednym z ramion badania NCCTG N9831 [42].

Badanie BCIRG 006 to jedyne badanie, w którym w jednym z ramion chore otrzymały trastuzumab bez leczenia antracyklinami (6 kursów TCH), pozostałe pacjentki były leczone sekwencyjnie schematem AC oraz docetakselem z trastuzumabem lub bez niego [44]. W badaniach własnych 5 chorych leczonych trastuzumabem nie otrzymało chemioterapii zawierającej antracykliny z powodu przeciwwskazań kardiologicznych lub wcześniejszej chemioterapii z powodu raka drugiej piersi. Warto zauważyć, że w badaniu BCIRG 006 wykazano podobną skuteczność chemioterapii opartej o antracykliny, jak i bez nich (schemat TCH), przy wyższym profilu bezpieczeństwa chemioterapii zawierającej karboplatynę i docetaksel [44].

Metaanalizie Chena obejmująca 11 882 pacjentek z wczesnym lub zaawansowanym rakiem piersi leczonych trastuzumabem, wykazała, że trastuzumab zwiększał ryzyko wystąpienia niewydolności serca oraz spadku LVEF u chorych leczonych chemioterapią zawierającą antracykliny, nie miał natomiast wpływu na wystąpienie powikłań kardiologicznych u chorych nieotrzymujących antracyklin [129].

W badaniu FinHer chore były leczone trastuzumabem łącznie z chemioterapią opartą o docetaksel lub winorelbinę, a następnie antracyklinami (FEC). Wyniki tego badania były bardzo ciekawe ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa w grupie leczonej trastuzumabem, co wynikało z kwalifikacji chorych z wyjściowo wyższą wartością LVEF do

grupy leczenia trastuzumabem, a także krótkiego czasu stosowania trastuzumabu [45]. Podobnych spostrzeżeń dokonano na podstawie badań własnych. U chorych z wyjściowo wysoką LVEF rzadziej dochodziło do powikłań kardiologicznych, ale średni czas terapii trastuzumabem był zdecydowanie dłuższy (48,29 tygodnia) niż w badaniu FinHer (9 tygodni) [45]. W pozostałych badaniach (HERA, NSAB B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006, McArthur) czas leczenia trastuzumabem wynosił rok [40,41,42,44,46].

Pomimo, iż do badań własnych kwalifikowano pacjentów bez ograniczeń związanych z ich wyjściowym stanem układu krążenia, wartość LVEF przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem była znamienne statystycznie wyższa niż w badaniu McArthura (60,8%) [46] i wynosiła 72,7% w całej badanej populacji.

W badaniu McArthura [46] częściej dochodziło do powikłań kardiologicznych niż w przytoczonych powyżej badaniach klinicznych (HERA, FinHer, NSABP B-31), co mogło się wiązać z lepszym stanem zdrowia pacjentek kwalifikowanych do badań klinicznych od tych spotykanych w codziennej praktyce klinicznej [40,41,45].

W badaniu McArthura [46] prawie dwukrotnie więcej pacjentek przerwało leczenie trastuzumabem w porównaniu z badaniami własnymi, co ponownie można wiązać z niższą wartością LVEF przed rozpoczęciem terapii. W badaniu McArthura w grupie z powikłaniami kardiologicznymi 4 pacjentki nie powróciły do leczenia trastuzumabem ze względu na utrzymującą się niską LVEF pomimo przerywania terapii anty-HER2 [46]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Amerykańskiego i Europejskiego Towarzystwa Onkologicznego po ustąpieniu objawów kardi toksyczności, możliwe jest kontynuowanie terapii trastuzumabem [92]. Żadna z chorych, biorąca udział w badaniach własnych, po wystąpieniu objawów niewydolności serca lub bezobjawowego spadku LVEF poniżej 50%, nie powróciła do programu terapeutycznego pomimo ustąpienia objawów niewydolności serca i wzrostu LVEF powyżej 50%.

W niniejszym badaniu u wszystkich chorych, u których wystąpiły powikłania kardiologiczne, po zaprzestaniu leczenia trastuzumabem i włączeniu leczenia kardiologicznego, LVEF powróciła do normy (LVEF>50%).

Tabela XXXVII. Ostre powikłania kardiologiczne w czasie adjuwantowej terapii trastuzumabem – porównanie wyników własnych z wybranymi badaniami

Badanie kliniczne	Pacjenci, u których zastosowano antracykliny (w %)	Średni czas od zakończenia chemioterapii do rozpoczęcia leczenia trastuzumabem	Bezobjawowy spadek LVEF	Niewydolność serca
Badania własne	95,00%	3 tygodnie	9,00%	2,00%
HERA	94,00%	12 tygodni	3,04%	4,30%
NSABP B-31	100,00%	4 tygodnie	14,00%	4,10%
NCCTG N9831	100,00%	12 tygodni/4 tygodnie	Nie opublikowano	6,10%
BCIRG 006	100%/0%	4 tygodnie	26,60%	2,00%

6.2. Przewlekła niewydolność serca

Kolejnym z założeń niniejszej pracy było określenie częstości występowania przewlekłej niewydolności serca, pojawiającej się u pacjentów leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii z powodu wczesnego raka piersi po ponad roku od zakończenia terapii trastuzumabem.

U żadnego z pacjentów biorących udział w badaniu, którzy zakończyli leczenie trastuzumabem przed minimum 12 miesiącami, nie stwierdzono objawów kardiotoxyczności zdefiniowanej powyżej. Pacjenci, u których wystąpiły ostre powikłania kardiologiczne w czasie terapii trastuzumabem, podczas wizyt kontrolnych nie prezentowali objawów niewydolności serca, a LVEF wynosiła minimum 50%. Średni czas obserwacji dla całej badanej populacji wynosił 18 miesięcy (1–46 miesięcy) i był dłuższy w grupie pacjentów bez powikłań kardiologicznych niż w grupie z powikłaniami (18,56 vs. 13,64 miesiąca). Trudno jednak wyciągnąć wnioski na temat częstości występowania przewlekłej niewydolności serca w badanej populacji ze względu na różnice między pacjentami dotyczące czasu od zakończenia leczenia trastuzumabem do rozpoczęcia obserwacji oraz samego czasu obserwacji, który dla jednych pacjentów wynosił 2 lata, a dla innych zaledwie miesiąc, co wiązało się z dwuletnim okresem rekrutacji do badania.

Większość autorów badań dotyczących późnych powikłań po leczeniu antracyklinami jest zgodna, iż im dłuższy czas obserwacji, tym częściej występują objawy niewydolności serca lub bezobjawowe powikłania, a głównym czynnikiem ryzyka jest dawka kumulacyjna antracyklin. Potwierdziły to, między innymi, przedstawione poniżej badania.

Badanie Kremera z 2001 r. obejmowało dużą populację 607 pacjentów pediatrycznych leczonych antracyklinami głównie z powodu mięsaków oraz białaczek i chłoniaków, między 1976 r., a 1996 r. Większość otrzymała doksorubicynę (352), 95 pacjentów otrzymało epirubicynę, 37 daunorubicynę oraz 118 kombinację wszystkich ww. leków. Średnia dawka antracyklin wynosiła 301 mg/m² doksorubicyny, a średni czas obserwacji 6,3 roku. Częstość powikłań kardiologicznych wynosiła 2% po 2 latach obserwacji oraz 5% po 15 latach obserwacji i była zdecydowanie wyższa dla pacjentów, którzy otrzymali dawkę kumulacyjną doksorubicyny większą niż 300 mg/m² [52].

W badaniu Peina z 2004 r. wzięło udział 229 pacjentów leczonych w przeszłości antracyklinami z powodu guzów litych, okres obserwacji wynosił minimum 15 lat. Objawy niewydolności serca pojawiły się u 10% badanych, natomiast jakiegokolwiek powikłania kardiologiczne stwierdzono aż u 39% pacjentów po okresie obserwacji równym 18 lat. Czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań były dawka kumulacyjna antracyklin oraz radioterapia śródpiersia [114].

Badanie Brouwer z 2006 r. dotyczyło 22 pacjentów po 22 latach obserwacji od zakończenia leczenia antracyklinami z powodu nowotworów kości. Wraz z czasem trwania obserwacji stwierdzono narastającą częstość dysfunkcji skurczowej, którą po 22 latach stwierdzono u 27% pacjentów oraz rozkurczową u 45% pacjentów [115].

Przytoczone badania dotyczyły pacjentów leczonych antracyklinami z powodów innych niż rak piersi, stanowiły one jednak ważne źródło informacji, ponieważ w przypadku pacjentów z wczesnym HER2 dodatnim rakiem piersi kwalifikowanych do leczenia uzupełniającego trastuzumabem, większość otrzymywała w przeszłości chemioterapię opartą o antracykliny, a głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych była dawka kumulacyjna antracyklin.

Badanie Patnaik z 2011 r. obejmujące 63 566 kobiet z wczesnym rakiem piersi oraz średnim okresem obserwacji wynoszącym 9 lat udowodniło, że główną przyczyną śmierci chorych po 65. r. ż. były choroby układu sercowo-naczyniowego. Pacjentki te miały większe ryzyko rozwoju chorób kardiologicznych niż ich rówieśniczki nigdy nieleczone onkologicznie [106]. Siedmioletnia obserwacja chorych z badania NSABP B-31 potwierdziła tylko niewielką różnicę (2,7%) w częstości występowania powikłań kardiologicznych w ramieniu

chemioterapii oraz w ramieniu chemioterapii i trastuzumabu [41]. Podobne wnioski wyciągnięto po 3-letnim okresie kontroli chorych leczonych w ramach badania NCCTG N9831, różnica w ilości zdarzeń sercowych wynosiła 3% i była wyższa w grupie leczonej cytostatykami i trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną tylko cytostatykami [42].

Wyniki przytoczonych badań korelują z wynikami niniejszego badania i można by przypuszczać, że wraz z czasem trwania obserwacji chorych na wczesnego HER2 dodatniego raka piersi rośnie ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych niezwiązane z samą terapią trastuzumabem, a raczej z innymi czynnikami ryzyka, przede wszystkim z wcześniejszą terapią antracyklinami.

Według badań własnych kardiotoxyczność II typu miała charakter odwracalny, u wszystkich chorych z powikłaniami kardiologicznymi objawy niewydolności serca minęły, a LVEF wróciła do normy po zaprzestaniu terapii trastuzumabem i włączeniu leczenia kardiologicznego. Można więc przypuszczać, że nie zostawiła trwałych zmian w mięśniu sercowym.

6.3. Czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych

Kolejnym z założeń niniejszej pracy było określenie czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych u chorych leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii oraz podjęcie próby opracowania modelu kwalifikacji do terapii z uwzględnieniem działań profilaktycznych, jej monitorowania oraz obserwacji pacjentów leczonych uzupełniająco trastuzumabem.

Wyniki badań dotyczących roli trastuzumabu w leczeniu raka piersi (HERA, Kremer, Pein) zwróciły uwagę na problem kardiotoxyczności terapii anty-HER2, która nierozdzielnie związana była z dawką kumulacyjną doksorubicyny [39,52,114]. W niniejszym badaniu średnia dawka kumulacyjna antracyklin była zdecydowanie wyższa od dawki, powyżej której rosło ryzyko powikłań kardiotoxycznych (doksorubicyna > 300 mg/m² według badania Kremera) i wynosiła 387 mg/m² [52]. Odwrotne były wyniki Naumann z 2013 r., w którym wzięło udział 388 chorych z HER2 dodatnim rakiem piersi, nie wykazano wpływu dawki kumulacyjnej antracyklin czy chorób współistniejących na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe [116].

Poza dawką kumulacyjną antracyklin ważny był moment rozpoczęcia terapii anty-HER2. W badaniu HERA jednym z czynników warunkujących niski poziom kardiotoxyczności był długi – 12-tygodniowy odstęp czasu pomiędzy zakończeniem chemioterapii, a rozpoczęciem terapii trastuzumabem [39]. Natomiast w badaniu GeparQuattro neoadjuwantowe leczenie

antracyklinami i trastuzumabem wiązało się z bardzo niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przemawiając za wysokim profilem bezpieczeństwa terapii przedoperacyjnej w porównaniu z leczeniem uzupełniającym [91].

Ponad 50% zachorowań na raka piersi diagnozuje się w Polsce między 50., a 69 r.ż., wtedy również rośnie częstość występowania chorób układu krążenia. W badaniu Slamona dotyczącym zaawansowanego raka piersi [38], a także w badaniu Russo [48] i w badaniu NSABP B – 31 [41] u starszych chorych leczonych trastuzumabem częściej diagnozowano powikłania kardiologiczne. W badaniu Serrano z 2011 r. dotyczącym leczenia uzupełniającego raka piersi u kobiet powyżej 70 r.ż starszy wiek oraz choroby internistyczne (choroby serca, cukrzyca) z nim związane zwiększały ryzyko chorób kardiologicznych u chorych leczonych trastuzumabem [47]. Potwierdził to Russo, dodając do listy czynników ryzyka nasilającą się z wiekiem upośledzoną filtrację kłębuszkową w nerkach [48].

Natomiast w wyżej wspomnianym badaniu Naumann wiek nie stanowił niezależnego czynnika wystąpienia zdarzeń sercowych, jednak w analizie podgrup chorych, które doświadczyły powikłań kardiologicznych (15,72%), obserwowano odwrotną korelację między wiekiem a czasem do wystąpienia powikłań [116]. Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie badań własnych, średni wiek pacjentów pozostawał bez wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe, jednak w analizie podgrup, wśród chorych z powikłaniami kardiologicznymi przeważały chore powyżej 60 r.ż. (72,73%). Wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczonych przez Seidmana wiek nie stanowił niezależnego czynnika ryzyka powikłań kardiologicznych, natomiast niska wartość LVEF zwiększała ryzyko zdarzeń sercowych [117]. W badaniu NSABP B–31 wartości LVEF przed leczeniem, a także po zakończeniu terapii antracyklinami korelowały z częstością powikłań kardiologicznych [41]. Podobne wnioski wyciągnięto na podstawie badań własnych, u chorych z powikłaniami kardiologicznymi obserwowano niższe wartości LVEF przez rozpoczęciem terapii trastuzumabem (68,55% vs. 73,21%; $p=0,0074$), a także po jej zakończeniu (62,18% vs. 66,69%) w porównaniu z pacjentami bez powikłań kardiologicznych. We wspomnianym badaniu Slamona wartość LVEF pozostawała bez wpływu na układ sercowo-naczyniowy [38].

Lemieux opisywał rolę alkoholu w rozwoju powikłań kardiologicznych w trakcie leczenia HER2 dodatniego raka piersi. Z jednej strony wiązał to z powstawaniem pod wpływem alkoholu wolnych rodników tlenowych i uszkodzaniem kardiomiocytu na drodze podobnej do działania antracyklin, z drugiej strony z indukcją powikłań internistycznych: nadciśnienia tętniczego, czy hiperlipidemii [49].

W niniejszym badaniu żaden z pacjentów nie deklarował nadmiernego spożywania alkoholu, natomiast częściej obserwowano powikłania kardiologiczne u palaczy papierosów (36,36%) w porównaniu z osobami nie palącymi (12,36%). U osób uzależnionych od palenia papierosów oba zaproponowane przez Lemieux [49] mechanizmy działania mogły być przyczyną powstania powikłań kardiologicznych. W badaniu Ho obserwowano korelację pomiędzy paleniem papierosów, a subklinicznymi zaburzeniami funkcji lewej komory diagnozowanymi w badaniu echokardiograficznym. Po standardowej chemioterapii uzupełniającej raka piersi (70 pacjentek) część chorych otrzymywała trastuzumab (17 pacjentek). Upośledzenie funkcji lewej komory stwierdzono tylko w grupie leczonej samą chemioterapią [51]. Natomiast we wspomnianym badaniu Serrano palenie papierosów nie stanowiło niezależnego czynnika ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności typu II [47].

U pacjentów Wielkopolskiego Centrum Onkologii, u których wystąpiły ostre powikłania kardiologiczne, częściej występowało nadciśnienie tętnicze. Odmienne wnioski zostały wyciągnięte na podstawie badań: Slamona [38], Seidmana [117] oraz badania NSABP B – 31 [41], nadciśnienie tętnicze nie korelowało z częstością powikłań kardiologicznych. Według badań własnych nie obserwowano różnic w odsetku napromienianych chorych w grupach: z powikłaniami i bez powikłań kardiologicznych, a żadna z napromienianych stron klatki piersiowej nie stanowiła niezależnego czynnika wystąpienia zdarzeń sercowych. W badaniach Slamona, Seidmana i NSABP B-31 radioterapia nie zwiększała ryzyka kardiotoxyczności [38, 41, 117].

Natomiast obecność choroby niedokrwiennej serca wiązała się ze zwiększonym ryzykiem spadku LVEF w trakcie leczenia onkologicznego u pacjentów zakwalifikowanych do badań własnych. Podobne wnioski wyciągnęli Serrano [47] i Russo [48], dodali także cukrzycę, jako chorobę internistyczną nie pozostającą bez wpływu na stan układu krążenia i tym samym zwiększającą ryzyko powikłań kardiologicznych. W badaniach własnych zaledwie 7% pacjentów chorowało na cukrzycę insulinoniezależną przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego: 6,74% w grupie bez powikłań kardiologicznych i 9,09% w grupie z powikłaniami kardiologicznymi, żaden z nich nie zgłaszał problemów z kontrolą poziomu glukozy przed leczeniem, jak i w trakcie terapii onkologicznej, a sama cukrzyca nie stanowiła niezależnego czynnika powikłań kardiologicznych. Zarówno w badaniach własnych, jak i w badaniu NSABP B- 31 [41] obecność hiperlipidemii u pacjentów z rakiem piersi leczonych uzupełniająco trastuzumabem nie korelowała ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W przebadanej populacji BMI pozostawało również bez wpływu na występowanie powikłań kardiologicznych, choć w analizie podgrup w grupie z powikłaniami

kardiologicznymi była przewaga pacjentek otyłych (81,82% pacjentów z BMI \geq 25).

Wyjściowy stan układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego jest niewątpliwie najważniejszym czynnikiem warunkującym ukończenie terapii potencjalnie kardi toksycznej z sukcesem. Choroby współistniejące, nałogi i nawyki kształtują ogólny stan zdrowia. Współwystępowanie niektórych cech u jednego pacjenta może zwiększać ryzyko kardi toksyczność w trakcie leczenia onkologicznego, podczas gdy te same cechy w innym połączeniu mogą nie mieć wpływu na układ krążenia.

W badaniach własnych dokonano oceny stanu układu krążenia m.in. na podstawie badania echokardiograficznego. W grupie chorych z powikłaniami kardiologicznymi obserwowano większe wymiary lewej komory zarówno w skurczu (35,77 mm vs. 27,28mm; $p < 0,0055$) jak i w rozkurczu (48,95mm vs. 42,59mm; $p < 0,0065$) w trakcie trwania obserwacji w porównaniu z grupą bez powikłań kardiologicznych. W badaniu Ho diagnozowano subkliniczne zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory do 6 lat od zakończenia standardowej chemioterapii [51]. W badaniu Piotrowskiego wzrost wymiaru skurczowego lewej komory już w trakcie trwania terapii trastuzumabem stanowił niezależny czynnik ryzyka rozwoju niewydolności serca, natomiast wymiar lewej komory w rozkurczu pozostawał bez wpływu na powikłania kardiologiczne [50].

Podjęto próby szacowania ryzyka rozwoju powikłań kardiologicznych i na tej podstawie kwalifikowania chorych do leczenia zarówno chemioterapią, jak i trastuzumabem. Nie znaleziono jednak prostego modelu, który by spełnił swoją rolę. Na podstawie powyższych badań trudno jednoznacznie określić, które czynniki ryzyka mogłyby pomóc wyselekcjonować grupę pacjentów szczególnie narażonych na działanie kardi toksyczne leczenia onkologicznego, a które wykluczyć ich z terapii. Nadal niezbędna jest całościowa ocena internistyczna oraz dalsze poszukiwanie markerów odzwierciedlających podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe.

Tabela XXXVIII. Czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych - porównanie wyników własnych z wybranymi badaniami klinicznymi

Czynniki ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności	Badania kliniczne
Wiek	Tak - Serrano et al. [47] Tak - Slamon et al. [38] Tak - NSABP B-31 [41] Tak – badania własne w wybranych podgrupach
nadciśnienie tętnicze	Tak - badania własne
cukrzyca	Tak - Serrano et al. [47] Tak - Russo et al. [48] Nie – badania własne
upośledzona funkcja nerek	Tak - Russo et al. [48] Nie badano – badania własne
choroba niedokrwienna serca	Tak - badania własne Tak - Serrano et al. [47] Tak - Russo et al. [48]
alkohol	Tak - Lemieux et al. [49] Nie - badania własne
papierosy	Tak - badania własne
wartość LVEF przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego	Tak - badania własne Tak - Ho et al. [51] Tak - Seidman et al. [117] Tak - NSABP B-31 [41]
wymiar lewej komory przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego	Tak - badania własne Tak -Piotrowski et al. [50]

sumaryczna dawka antracyklin	Tak - badania własne Tak - HERA [39] Tak - Kremer et al. [52] Tak - Pein et al. [114]
czas od zakończenia chemioterapii do rozpoczęcia leczenia trastuzumabem	Nie – badania własne Tak - HERA [39] Tak -GeparQuattro [91]

6.4. Rola biomarkerów w określaniu ryzyka powikłań kardiologicznych

Wydłużenie czasu całkowitego przeżycia dzięki coraz lepszym metodom terapeutycznym oraz unowocześnienie metod diagnostycznych miały wpływ na zwiększoną wykrywalność subklinicznych powikłań kardiologicznych u chorych na raka piersi. Z czasem pojawiły się prace, które skupiały się nie tylko na wykrywaniu bezobjawowych zaburzeń funkcji lewej komory w trakcie leczenia onkologicznego, lecz także próbowały wyselekcjonować pacjentów szczególnie narażonych na powikłania kardiologiczne przed ich wystąpieniem.

W badaniach własnych oznaczano poziom Tnt I w trakcie trwania obserwacji pacjentów z wczesnym HER2 dodatnim rakiem piersi po zakończonym leczeniu onkologicznym. Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic między wartościami Tnt I u chorych z grupy z powikłaniami kardiologicznymi i bez powikłań kardiologicznych na podstawie pierwszego pomiaru. W trakcie trwania badań kontrolnych poziom Tnt I utrzymywał się na względnie stałym poziomie w obu badanych grupach. Obserwowano niewielki wzrost Tnt I w grupie z powikłaniami kardiologicznymi w trakcie drugiego pomiaru, wartość Tnt I różniła się znamienne statystycznie od wartości uzyskanej w grupie bez powikłań kardiologicznych. Trudno jednak na tej podstawie wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski chociażby ze względu na małą liczebność obu badanych grup w drugim pomiarze.

W 2003r. zostały opublikowane wyniki włoskiego badania, w którym wzięło udział 211 pacjentek z rakiem piersi leczonych wysodawkową chemioterapią. Oznaczeń poziomu Tnt I dokonywano bezpośrednio przed chemioterapią oraz po zakończeniu wlewu, a następnie 12, 24, 36 i 72 godziny po każdym kursie. U jednej trzeciej chorych obserwowano przynajmniej jeden raz wzrost stężenia Tnt I powyżej górnej granicy normy. Wzrost stężenia Tnt I

korelował ze spadkiem LVEF. U chorych, u których nie zanotowano wzrostu stężenia Tnt I nie wystąpiły także echokardiograficzne objawy upośledzenia funkcji mięśnia sercowego [98].

W kolejnym badaniu Cardinale wykazała, jak niezwykle ważną rolę odgrywa Tnt I w wyselekcjonowaniu chorych obarczonych większym ryzykiem powikłań kardiologicznych. Nawet niewielki wzrost powyżej górnej granicy normy wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań kardiologicznych w przyszłości, przy dobrym stanie ogólnym pacjenta i braku echokardiograficznych cech uszkodzenia mięśnia sercowego. U 703 pacjentów poddanych chemioterapii opartej o antracykliny dokonano pomiarów poziomu Tnt I po zakończeniu chemioterapii (wczesna Tnt I) oraz po miesiącu (późna Tnt I), a także wykonano badanie echokardiograficzne przed chemioterapią, po jej zakończeniu oraz po 1, 3, 6 i 12 miesiącach, a następnie regularnie co pół roku obserwacji. Najniższe ryzyko (1%) wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu roku było w grupie chorych, u których nie obserwowano wzrostu troponiny (Tnt -/Tnt-), następnie w grupie, w której poziom Tnt I początkowo urósł, ale w kolejnym pomiarze już znajdował się w granicach normy (Tnt +/Tnt -) i wynosił 37%. Natomiast w grupie chorych, u których podwyższony poziom Tnt I utrzymywał się w kolejnym pomiarze powyżej 99 perycentyla ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiło aż 84%. Wszystkie zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły w ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia, co może świadczyć o roli Tnt I w wyselekcjonowaniu chorych obarczonych ryzykiem wczesnej kardiotoxyczności [118]. Nie upoważnia to jednak do zaprzestania monitorowania pacjentów z ujemnym wynikiem Tnt po roku od zakończenia terapii.

Dotychczasowe prace dotyczące określenia roli sercowych peptydów natriuretycznych (pro-BNP) w diagnostyce chorób układu krążenia u chorych onkologicznych również były niejednoznaczne.

W badaniach własnych dokonano seryjnych pomiarów poziomu NT-proBNP w trakcie trwania obserwacji. Podczas trzech kolejnych badań kontrolnych, które odbywały się co 3 miesiące, obserwowano wyższe wartości NT-proBNP w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (369,0; 283,66; 146,37 pg/mL) niż w grupie bez powikłań kardiologicznych (154,28; 115,74; 108,02 pg/mL), z czasem trwania obserwacji wartości te wróciły do normy. Co ciekawe, w grupie z powikłaniami kardiologicznymi początkowo wartości NT-proBNP utrzymywały się na podwyższonym poziomie mimo powrotu LVEF do wartości > 50%, mierzonej w tym samym czasie za pomocą badania echokardiograficznego.

W pracy Meinardiego pacjentki z rakiem piersi były leczone 5 cyklami FEC lub 4 kursami

FEC i chemioterapią wysokodawkową oraz radioterapią lokoregionalną. Dokonano oceny układu sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem chemioterapii, miesiąc po jej zakończeniu, miesiąc po zakończeniu radioterapii oraz po roku od rozpoczęcia chemioterapii. Wykonano badanie echokardiograficzne lub MUGA, 24-godzinne EKG, NT-ANP oraz BNP. U 17% pacjentek zaobserwowano spadek LVEF do wartości poniżej 50%, z czego u 28% pacjentów ten spadek był większy niż 10% od wartości wyjściowej. U żadnej chorej nie wystąpiły objawy niewydolności serca. Obserwowano podwyższony poziom peptydów natriuretycznych bez upośledzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory [119].

Do podobnych wniosków w swoim badaniu nad pacjentami pediatrycznymi doszedł Ekstein. Pomimo podwyższenia poziomu peptydów natriuretycznych, w badaniach obrazowych nie obserwowano zaburzeń funkcji skurczowej lewej komory [103].

Natomiast w innym badaniu z 2007 r. 26 dorosłych pacjentów z ostrą białaczką zostało poddanych chemioterapii opartej o antracykliny. Oceny stanu układu krążenia dokonano przed pierwszym i ostatnim kursem chemioterapii, a także po 6 miesiącach od zakończenia leczenia. Oznaczono sekwencyjnie poziom NT-proBNP, Tnt oraz CK-MBmass. W pierwszych dwóch pomiarach obserwowano podwyższony poziom NT-proBNP u 3 chorych, a po 6 miesiącach u 16. Podwyższony poziom NT-proBNP korelował z zaburzeniami skurczowymi i rozkurczowymi lewej komory. U 2 chorych rozwinęły się objawy niewydolności serca. Nie obserwowano znaczącego wzrostu Tnt ani CK-MB mass [120].

W badaniu Sandriego, u 52 chorych leczonych z powodu różnych nowotworów chemioterapią opartą o antracykliny, dokonano seryjnych pomiarów NT-proBNP przed każdym kursem, po jego zakończeniu oraz 12, 24, 36 i 72 h po zakończeniu wlewu. W pierwszym roku obserwacji wykonywano regularne badania echokardiograficzne. U 33% chorych obserwowano stałe podwyższenie poziomu NT-pro BNP, u 36% przejściowe, a u 31% poziom NT-proBNP utrzymywał się w granicach normy. Tylko u pacjentów z przewlekłe podwyższonym poziomem NT-proBNP stwierdzano zaburzenia kurczliwości lewej komory w badaniach echokardiograficznych przeprowadzonych w pierwszym roku obserwacji [102].

W 2007 r. Lenihan przedstawił wyniki prospektywnego badania, w którym wzięło udział 109 pacjentów z różnymi nowotworami kwalifikowanych do chemioterapii opartej o antracykliny. Okazało się, że poziom BNP lepiej korelował z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż poziom Tnt, czy echokardiograficzna ocena funkcji skurczowej lewej komory. Dwukrotny wynik BNP > 100 pg/mL w trakcie trwania terapii wiązał się z 18-krotnym wzrostem ryzyka powikłań. Spośród 109 przebadanych pacjentów u 11 wystąpiły powikłania kardiologiczne, u każdego z nich stwierdzono przynajmniej jeden raz poziom

BNP > 150 pg/mL. Tylko u 2 pacjentów obserwowano podwyższony poziom troponiny, u obu wystąpiły zdarzenia sercowe, natomiast diagnozowane w badaniu echokardiograficznym zaburzenia funkcji lewej komory nie korelowały z podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowych [99].

Trudno jednoznacznie określić rolę nowych biomarkerów, ze względu na różne wnioski płynące z przytoczonych prac. Według włoskich badań można przypuszczać, że podwyższony poziom TnT odgrywał ważną rolę w określeniu ryzyka wczesnych powikłań kardiologicznych [118]. Natomiast w badaniach Horaceka [120] i Lenihana [99], mimo prawidłowych wartości Tnt, to wzrost BNP korelował ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz upośledzeniem funkcji lewej komory. W niniejszym badaniu poziom Tnt w grupie pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi niewiele się różnił od poziomu w grupie bez powikłań. Podsumowując powyższe rozważania nad rolą Tnt, jej wzrost w trakcie trwania chemioterapii powinien być sygnałem alarmowym dla onkologa oraz kardiologa, gdyż może pomóc w wyselekcjonowaniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których należy zastosować metody profilaktyczne, a także ścisły nadzór kardiologiczny. Można także przypuszczać, że u części pacjentów po ustąpieniu czynników obciążających układ krążenia, powrót wartości Tnt do normy był związany z przejściowym upośledzeniem funkcji lewej komory, bez trwałego uszkodzenia struktury kardiomiocytu.

W badaniach Meinardiego [119], Eksteina [103], podobnie jak w badaniach własnych obserwowano podwyższony poziom peptydów natriuretycznych w trakcie trwania obserwacji pomimo prawidłowej funkcji lewej komory określonej w badaniu echokardiograficznym. Co ciekawe, w niniejszym badaniu nie u wszystkich pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi, a także u części pacjentów bez powikłań kardiologicznych, po zakończeniu leczenia trastuzumabem utrzymywał się wysoki poziom NT-proBNP. Należy więc zwrócić szczególną uwagę na tę populację pacjentów. W badaniach Horaceka [120], Sandriego [102] i Lenihana [99] wartości BNP powyżej górnej granicy normy korelowały z zaburzeniami funkcji skurczowej, rozkurczowej lewej komory oraz ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Sandri zwrócił uwagę, że przewlekle (w trakcie trwania leczenia onkologicznego, a także w trakcie badań kontrolnych) utrzymujący się wysoki poziom peptydów natriuretycznych mógł być dobrym czynnikiem prognostycznym zaburzeń kurczliwości lewej komory w pierwszym roku obserwacji [102].

Pomimo różnych wniosków płynących z badań prawdopodobnie warto kontrolować poziom biomarkerów nie tylko w trakcie leczenia, ale i po jego zakończeniu, a pacjentom z trwale podwyższonym ich poziomem zaproponować ścisły nadzór kardiologiczny.

6.5. Diagnostyka i leczenie powikłań kardiologicznych

Ze względu na różnice w zaleceniach dotyczących diagnostyki wczesnych i późnych powikłań kardiologicznych u pacjentów onkologicznych opracowanych przez towarzystwa naukowe: kardiologiczne bądź onkologiczne, trudno jednoznacznie określić, jak często oraz jakimi narzędziami monitorować pacjenta po zakończonym leczeniu onkologicznym. W badaniach własnych przeprowadzono badania kontrolne co 3 miesiące : elektrokardiograficzne, echokardiograficzne oraz badanie poziomu biomarkerów celem określenia ich roli we wczesnym wykryciu ewentualnych powikłań kardiologicznych oraz celem określenia dokładności oceny echokardiograficznej funkcji lewej komory u pacjentów, u których wystąpiły te powikłania w trakcie terapii trastuzumabem. W codziennej praktyce klinicznej celowe wydaje się wykonywanie wszystkich ww. badań jednak z mniejszą częstością.

W 2014 r. panel ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiografii oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego opracował zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego u pacjentów onkologicznych poddanych terapiom potencjalnie kardiotoxycznym. Za upośledzenie funkcji lewej komory uznano spadek LVEF o minimum 10% do wartości poniżej 53%, potwierdzonej w kontrolnym badaniu echokardiograficznym po 2 – 3 tygodniach [121].

Wstępna ocena kardiologiczna powinna być wykonana każdorazowo przed rozpoczęciem terapii onkologicznej i powinna obejmować: badanie elektrokardiograficzne z oceną rytmu serca oraz cech niedokrwienia, badanie obrazowe (zazwyczaj badanie echokardiograficzne), a także ocenę podłużnego odkształcenia i/lub ocenę poziomu troponiny, markera uszkodzenia mięśnia sercowego [121].

Badania kontrolne powinny być wykonywane po otrzymaniu dawki doksorubicyny równej 240mg/m² oraz przed każdym kolejnym kursem chemioterapii opartej o antracykliny, w przypadku trastuzumabu co 3 miesiące w trakcie leczenia oraz po 6 miesiącach od jego zakończenia. W przypadku pojawienia się objawów niewydolności serca w trakcie trwania terapii można rozważyć wykonanie rezonansu magnetycznego serca. Po zakończeniu terapii onkologicznej zaleca się coroczne wizyty kontrolne u lekarza pierwszego kontaktu celem wczesnego rozpoznania późnych powikłań kardiologicznych i wykonania określonych badań dodatkowych w zależności od indywidualnych wskazań [121].

Pomimo, iż już w 2006 r. przeprowadzono pierwsze badania nad profilaktyką powikłań kardiologicznych u pacjentów onkologicznych, żaden z chorych biorących udział w

badaniach własnych nie pobierał inhibitorów konwertazy angiotensyny ani beta-blokerów z przyczyn innych niż wcześniej zdiagnozowane choroby układu sercowo-naczyniowego. W badaniu Cardinale u 114 pacjentów spośród 473 poddanych chemioterapią wysokodawkowej opartej o antracykliny stwierdzono podwyższony poziom troponin po zakończeniu leczenia. Randomizowano ich do grupy otrzymującej 20 mg enalaprilu/dobę przez rok po zakończeniu leczenia chemioterapią oraz do grupy placebo. Wszystkie zdarzenia sercowe, bezobjawowy spadek LVEF i pogorszenie parametrów echokardiograficznych obserwowano tylko w grupie nieleczonej [122].

W badaniu Kalaya pacjenci leczeni antracyklinami byli randomizowani do ramienia otrzymującego karwedilol łącznie z chemioterapią w dawce 12,5mg/dobę przez 6 miesięcy oraz do grupy placebo. Spadek LVEF obserwowano u 1 pacjenta leczonego karwedilolem oraz u 5 nieleczonych, zmarł 1 pacjent z grupy karwedilolu, natomiast w grupie placebo czterech. W grupie placebo znacznie obniżyła się LVEF, a wymiary jam serca uległy powiększeniu [123].

W 2011 r. zaprezentowano wyniki badania obejmującego 197 chorych na raka piersi, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia uzupełniającego trastuzumabem. U żadnego z nich nie stwierdzono wcześniej niewydolności serca. Trzydziestu pacjentów przyjmowało beta-blokery z powodu nadciśnienia tętniczego lub innej choroby serca. W trakcie trwania terapii trastuzumabem u 14 pacjentów pojawiły się objawy niewydolności serca, natomiast u 72 stwierdzono bezobjawową dysfunkcję lewej komory. U żadnego z pacjentów przyjmujących beta-blokery nie rozwinęły się objawy niewydolności serca, rzadziej też diagnozowano dysfunkcję lewej komory w tej grupie pacjentów [124].

W 2013 r. Kalam dokonał przeglądu 14 artykułów, dotyczących zastosowania profilaktyki u pacjentów onkologicznych poddanych terapii potencjalnie kardiotoksycznej. U 2 015 pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych zastosowano: beta-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, statyny oraz deksrazoksan. Jako sercowe punkty kontrolne określono: niewydolność serca i/lub spadek LVEF. W grupie kontrolnej u 304 pacjentów stwierdzono objawy kardiotoksyczności, natomiast w grupie przyjmującej leki profilaktyczne u 83. Wszystkie wyżej wymienione leki miały podobny wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [125].

Podczas obserwacji 10 spośród 11 przebadanych pacjentek, u których stwierdzono powikłania kardiologiczne w trakcie terapii trastuzumabem, deklarowała przyjmowanie beta-blokerów i/lub inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz innych leków kardiologicznych. Nie wszystkie chore potrafiły sobie przypomnieć, które z leków zaczęły stosować w momencie

pojawienia się objawów niewydolności serca lub bezobjawowego spadku LVEF, a które przyjmowały wcześniej, dlatego niemożliwe było określenie roli poszczególnych grup leków w profilaktyce kardiotoxyczności.

Trudno także określić czas stosowania profilaktyki, w niektórych badaniach stosowano ją przez 6 miesięcy (Kalay) [123], w innych przez rok (Cardinale) [122]. U chorych z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć leczenie przewlekłe.

W przypadku pojawienia się powikłań kardiologicznych definiowanych jako objawy niewydolności serca lub bezobjawowy spadek LVEF należy jak najszybciej wdrożyć odpowiednie leczenie kardiologiczne. W niniejszym badaniu u wszystkich pacjentek (11), u których wystąpiły zdarzenia sercowe, przerwano leczenie trastuzumabem, u 10 (90,90%) włączono leczenie kardiologiczne, rutynowo stosowane w terapii niewydolności serca. Pomimo, że powikłania kardiologiczne minęły u wszystkich 11 pacjentek, te chore, które rozpoczęły leczenie kardiologiczne, kontynuowały je także w trakcie trwania wizyt kontrolnych. Dziesięć pacjentek (90,90%) przyjmowało beta-blokery, 6 (54,54%) inhibitory konwertazy angiotensyny, 5 (45,45%) diuretyki. W grupie bez powikłań kardiologicznych 25 (28,09%) chorych przyjmowało na stałe leki kardiologiczne z różnych powodów, wśród nich 5 (5,62%) było leczonych beta-blokerami, 8 (8,99%) inhibitorami konwertazy angiotensyny, 5 (5,62%) diuretykami.

W pracy Cardinale z 2010 r. 201 chorych leczonych chemioterapią opartą o antracykliny ze spadkiem LVEF do wartości równej lub niższej niż 45% poddano terapii niewydolności serca. Pacjenci otrzymywali enalapril i karwedilol, jeśli to było możliwe. Kontrolne badania echokardiograficzne były wykonywane przed leczeniem, co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, co 3 miesiące przez 2 lata, następnie co pół roku. Całkowitą odpowiedź – wzrost LVEF do wartości minimum 50% – obserwowano u 42% pacjentów, częściową odpowiedź – wzrost LVEF o minimum 10% od wartości wyjściowej, ale LVEF było nadal poniżej 50% – u 13% pacjentów, natomiast brak odpowiedzi u 45% pacjentów. Wyraźny spadek odpowiedzi na stosowane leczenie kardiologiczne korelował z czasem od zakończenia chemioterapii i rozpoczęcia terapii niewydolności serca, brak tej odpowiedzi stwierdzono po pół roku od zakończenia chemioterapii. U pacjentów, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie kardiologiczne, występowało mniej zdarzeń sercowych niż u pacjentów, u których stwierdzano częściową odpowiedź lub jej brak [126].

W podsumowaniu dwóch dużych badań NSABP B-31 oraz NCCTG N9831 dokonano przeglądu przypadków objawowej niewydolności serca, która pojawiła się w trakcie leczenia

uzupełniającego u pacjentek z wczesnym rakiem piersi. Częściową i całkowitą odpowiedź na leczenie kardiologiczne obserwowano u 86,1% pacjentów w ramieniu z trastuzumabem. Pacjentki te częściej były leczone beta-blokerami i digoksyną, natomiast u pacjentek z ramienia chemioterapii częściej stosowano dożylnie leki moczopędne. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowych były: wiek <50 lat, leczenie trastuzumabem oraz niska LVEF przed rozpoczęciem terapii paklitaksem [127].

W badaniu Guarneri z 2006 r. wzięło udział 218 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi leczonych paliatywnie trastuzumabem przez minimum rok (mediana czasu leczenia wynosiła 21,3 miesiąca). Średni czas obserwacji wynosił 32,6 miesiąca. U 3 chorych (1,7%) stwierdzono bezobjawowy spadek LVEF o przynajmniej 20%, u 27 (15,6%) kardiotoksyczność w stopniu drugim, u 19 (10,9%) kardiotoksyczność w stopniu trzecim. U wszystkich chorych, z wyjątkiem trzech, u których wystąpiły zdarzenia sercowe, stwierdzono powrót LVEF do normy lub ustąpienie objawów niewydolności serca po zaprzestaniu terapii trastuzumabem i włączeniu leczenia kardiologicznego (beta-blokery i/lub inhibitory konwertazy angiotensyny). Jeden pacjent zmarł z powodu powikłań kardiologicznych. U większości chorych, u których wystąpiły zdarzenia sercowe, możliwe było kontynuowanie terapii trastuzumabem łącznie z leczeniem kardiologicznym lub bez niego, po ustąpieniu objawów niewydolności serca lub powrocie wartości LVEF do normy. Wyjściowa wartość LVEF korelowała z częstością zdarzeń sercowych [128].

Warto zwrócić uwagę, że mimo udowodnionej roli profilaktyki powikłań kardiologicznych, żadnemu choremu, biorącemu udział w badaniach własnych, nie zaproponowano regularnego stosowania leków z grupy inhibitora konwertazy angiotensyny, ani beta-blokera. Ilość pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia sercowe wydaje się być dosyć duża, chociaż dane literaturowe bardzo się różnią (od wartości poniżej 1% do kilkudziesięciu procent), co można wiązać m.in. z różnymi kryteriami włączania do badań, a także różnymi protokołami leczenia. Można przypuszczać, że zastosowanie profilaktyki kardiologicznej u każdego pacjenta kwalifikowanego do leczenia antracyklinami, bądź trastuzumabem mogłoby obniżyć odsetek powikłań kardiologicznych.

Według badań własnych powrót LVEF do normy oraz ustąpienie objawów niewydolności serca u wszystkich pacjentek świadczą o odwracalności II typu kardiotoksyczności. Regularne badania echokardiograficzne w trakcie trwania terapii trastuzumabem są niezwykle ważne, szybkie wykrycie bezobjawowych i objawowych powikłań oraz natychmiastowe wdrożenie terapii kardiologicznej może zapobiec trwałemu uszkodzeniu serca. Niezwykle istotne wydaje się więc poszukiwanie nowych metod diagnostycznych pozwalających wyodrębnić grupę

pacjentów szczególnie narażonych na powikłania kardiologiczne, by bezpieczniej przeprowadzić leczenie onkologiczne.

7. WNIOSKI

1. Powikłania kardiologiczne w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem, które spowodowały przerwanie leczenia w badanej grupie, miały charakter przejściowy. Może to wskazywać na celowość kontynuacji leczenia uzupełniającego trastuzumabem.
2. W leczeniu uzupełniającym nie należy przekraczać zalecanej sumarycznej dawki antracyklin, gdyż wiąże się to ze wzrostem ryzyka powikłań kardiologicznych.
3. Zwiększone ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem stwierdzono u chorych na nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, niedoczynność tarczycy oraz u nałogowych palaczy papierosów – chorzy ci wymagają szczególnego nadzoru kardiologicznego.
4. Utrzymywanie się podwyższonego poziomu NT-proBNP w trakcie obserwacji po zakończonym leczeniu w grupie chorych z powikłaniami kardiologicznymi może wskazywać na przydatność tego markera w monitorowaniu kardiotoksyczności leczenia onkologicznego.

8. STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet w Polsce oraz na świecie. Dzięki przesiewowej mammografii wzrosła wykrywalność raków we wczesnych stadiach zaawansowania, a wprowadzenie leczenia uzupełniającego zabieg zdecydowanie poprawiło rokowanie pacjentek. Wraz z pojawieniem się nowych metod terapeutycznych m.in. leczenia ukierunkowanego – wydłużył się czas całkowitego przeżycia, ale także pojawiły się dotychczas nieznane działania niepożądane prowadzonego leczenia.

Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii stanowiło przełom w leczeniu agresywnego HER2 dodatniego raka piersi, ale od początku było związane z problemem kardi toksyczności.

Celem niniejszej pracy była próba oceny stanu układu krążenia u pacjentów Wielkopolskiego Centrum Onkologii leczonych uzupełniająco trastuzumabem z powodu raka piersi, u których przerwano leczenie z powodu powikłań kardiologicznych. A także określenie przydatności biomarkerów w diagnostyce wczesnych i późnych powikłań kardiologicznych, ocena ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych w zależności od zastosowanej w leczeniu uzupełniającym dawki antracyklin oraz czynników zwiększających ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych.

Do badania zakwalifikowano 100 chorych, którzy zakończyli roczną terapię trastuzumabem lub przerwali leczenie z powodu ostrych powikłań kardiologicznych. U każdego z nich przynajmniej jeden raz przeprowadzono kontrolne badanie onkologiczne, badanie kwestionariuszowe, w którym pytano o historię raka piersi, choroby współistniejące, nałogi oraz choroby internistyczne i nowotworowe występujące w rodzinie, a także oceniono stan układu krążenia, wykonując badanie elektrokardiograficzne, echokardiograficzne oraz badania laboratoryjne (glukoza, cholesterol, TSH, hs-Tnt, NT-proBNP).

Ostre powikłania kardiologiczne, które były przyczyną przerwania leczenia trastuzumabem, pojawiły się u 11 (11%) pacjentów, natomiast w trakcie trwania obserwacji nie stwierdzono objawów niewydolności serca lub bezobjawowego spadku frakcji wyrzutowej lewej komory u żadnego z pozostałych pacjentów.

Chorzy, u których wystąpiły powikłania kardiologiczne, częściej chorowali na nadciśnienie tętnicze (54,55% vs. 19,10%; $p=0,0042$), chorobę niedokrwienną serca (72,73% vs. 2,25%; $p<0,0001$), niedoczynność tarczycy (27,27% vs. 7,87%; $p=0,0215$), a także częściej palili papierosy (33,36% vs. 12,36%; $p=0,0177$) w porównaniu z grupą bez powikłań kardiologicznych. Stwierdzono u nich także niższą frakcję wyrzutową lewej komory (68,55% vs. 73,21%; $p=0,0074$) przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem, w trakcie jej trwania

(40,27% vs. 64,58%; $p < 0,0001$) oraz po jej zakończeniu (60,00% vs. 66,93%; $p = 0,0337$), a także większe wymiary lewej komory w skurczu (35,74mm vs. 27,28mm; $p = 0,0055$) i w rozkurczu (48,95mm vs. 42,59mm; $p = 0,0065$) po zakończeniu leczenia onkologicznego.

Pacjenci z powikłaniami kardiologicznymi otrzymali wyższą dawkę antracyklin w porównaniu z grupą bez powikłań (doksorubicyna $441,82 \pm 94,00$ mg vs. $382,30 \pm 122,26$ mg; $p = 0,0281$), żaden z pacjentów nie stosował profilaktycznego leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny i/lub beta-blokerami.

U wszystkich chorych, u których wystąpiły zdarzenia sercowe, kardiotoxyczność miała charakter odwracalny, po zaprzestaniu leczenia trastuzumabem i włączeniu leczenia kardiologicznego, wartość frakcji wyrzutowej lewej komory wróciła do normy (LVEF > 50%).

W trakcie trwania wizyt kontrolnych po zakończonym leczeniu onkologicznym, u pacjentów, u których stwierdzano powikłania kardiologiczne, wartość NT-proBNP utrzymywała się na podwyższonym poziomie, pomimo prawidłowych wartości LVEF mierzonych w tym samym czasie za pomocą badania echokardiograficznego i była znamienne statystycznie wyższa niż w grupie bez powikłań kardiologicznych ($369,80$ pg/ml vs. $154,28$ pg/ml; $p = 0,0038$). Nie stwierdzano znamienych statystycznie różnic w wartościach hs-Tnt między grupami z powikłaniami kardiologicznymi i bez powikłań kardiologicznych ($8,81$ mg/L vs. $8,68$ ng/L).

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że wcześniej rozpoznana oraz odpowiednio leczona kardiotoxyczność typu II ma charakter odwracalny. Stwierdzenie dużej częstości występowania ostrych powikłań kardiologicznych u przebadanych pacjentów, wskazuje na konieczność stosowania profilaktyki inhibitorami konwertazy angiotensyny i/lub beta-blokerami u każdego pacjenta leczonego uzupełniająco antracyklinami i/lub trastuzumabem. Warto także monitorować stan układu krążenia za pomocą badania echokardiograficznego oraz badać poziom nowych biomarkerów, szczególnie NT-proBNP, nie tylko w trakcie trwania terapii onkologicznej, ale także po jej zakończeniu celem wczesnego wykrycia ostrych oraz przewlekłych powikłań kardiologicznych. Pacjenci ze stwierdzonymi chorobami układu krążenia: nadciśnieniem tętniczymi i chorobą niedokrwienną serca, a także pacjenci z niedoczynnością tarczycy, nałogowi palacze oraz otyli powinni podlegać ścisłemu nadzorowi kardiologicznemu.

9. SUMMARY

Breast cancer is the most common cancer among women in Poland and around the world. Mammographic screening has increased breast cancer detection at early stages, and adjuvant therapy after surgery has improved patients' prognosis. A new therapeutic method molecular therapy has prolonged overall survival but has also caused new adverse effects.

Trastuzumab, a monoclonal antibody against external domain of HER2 receptor, an additive to standard chemotherapy has been a real breakthrough in therapy of aggressive HER2 positive breast cancer, but from the very beginning has been marked with cardiotoxicity.

The aim of this study was evaluation of cardiac status in early breast cancer patients treated with trastuzumab at the Wielkopolskie Centrum Onkologii, who discontinued a therapy due to carditoxic side effects. Also to establish the biomarkers' role in the detection of early and late carditoxic side effects and anthracycline dose's role in increased risk of cardiotoxicity and to select the risk factors, which increase the risk of cardiac events.

This study included 100 patients who finished one-year trastuzumab adjuvant therapy or discontinued the treatment programme due to carditoxic side effects. Every patient filled in a questionnaire and underwent at least one oncological examination, ECG, ECHO and laboratory tests (glucose and cholesterol blood levels, TSH, hs-Tnt, NT-proBNP). The questionnaire focussed on the history of breast cancer, concomitant diseases, bad habits as well as internal diseases and cancers in the family.

Eleven (11%) patients discontinued trastuzumab therapy due to acute heart failure. In the remaining ones, during observation time, there was no diagnosis of late cardiac disorder or left ventricular ejection fraction drop.

Patients with carditoxic complications were more often diagnosed with hypertension (54.55% vs. 19.10%; $p=0.0042$), with coronary artery disease (72.73% vs. 2.25%; $p<0.0001$), with hypothyroidism (27.27% vs. 7.87%; $p=0.0215$), they were more often smokers (33.36% vs. 12.36%; $p=0.0177$) than those without cardiac complications. Patients with cardiac side effects had lower left ventricular ejection fraction before (68.55% vs. 73.21%; $p=0.0074$), during (40.27% vs. 64.58%; $p<0.0001$) and after (60.00% vs. 66.93%; $p=0.0337$) trastuzumab therapy. They also had a bigger left ventricular internal diameter in systole (35.74mm vs. 27.28mm; $p=0.0055$) and in diastole (48.95mm vs. 42.59mm; $p=0.0065$) after trastuzumab therapy than those without cardiac events.

Patients with heart disorder received a higher anthracycline dose (doxorubicine 441.82 ± 94.00 mg vs. 382.30 ± 122.26 mg; $p=0.0281$) than those without any cardiac complications;

none of them received prophylactic angiotensin receptor inhibitor and/or beta-blocker.

In every patient with cardiac side effects, cardiotoxicity was reversible; after trastuzumab therapy was discontinued and heart failure therapy initiated, LVEF became normal (LVEF>50%). In patients with cardiac disorder during follow-up visits, NT-proBNP level was higher than in those without any complications (369.80 pg/ml vs. 154.28pg/ml; p=0.0038), but LVEF level measured at the same time in echo was normal. There was no statistically significant difference in hs-Tnt level between those two groups (8.81mg/L vs. 8.68ng/L).

The study shows, that early detected and properly treated trastuzumab-induced cardiotoxicity is fully reversible; in patients with cardiac side effects, trastuzumab therapy should be continued after LVEF level normalisation. Due to high frequency of cardiotoxic complications in the enrolled patients, every one of those qualified for anthracycline or trastuzumab therapy should receive prophylactic therapy: angiotensin receptor inhibitor and/or beta-blocker. Heart condition should be monitored by ECG, ECHO and blood biomarker levels, especially NT-proBNP, not only during therapy, but also after trastuzumab discontinuation due to early detection of acute and late cardiotoxicity. Patients with cardiac disorders: hypertension, coronary artery disease, those with hypothyroidism, overweight and smokers should be monitored more carefully.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
2. Didkowska J.: Epidemiologia nowotworów złośliwych piersi w Polsce 2013. [Www.korektorzrowia.pl](http://www.korektorzrowia.pl).
3. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al.: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
4. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2011.
5. Wisemann R.A.: Breast cancer hypothesis: a single cause for the majority of cases. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 851-58.
6. Atchley D., Albarracin C., Lopez A., et al.: Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA – positive and BRCA – negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4282-88.
7. Martin A.M., Weber B.L.: Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1126-35.
8. Garcia-Closas M., Brinton L.A., Lissowska J., et al.: Established breast cancer risk factors by clinically important tumour characteristics. *Br J Cancer* 2006; 95: 123-9.
9. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., et al.: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiation Research* 2007; 168: 1-64.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Breastfeeding: collaborative re-analysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
11. Lynch B.M., Neilsom H.K., Friedenreich C.M., et al.: Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2001; 186: 13-42.
12. Malone K.E., Daling J.R., Doody D.R., et al.: Prevalence and predictors of BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Research* 2006; 66: 8297-308.
13. Breast In: Egde S.B., Byrd D.R., Compton C.C., et al.: eds. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

14. Yeatman T.J., Cantor A.B., Smith T.J., et al.: Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995; 222: 549-59.
15. World Health Organisation Classification of Tumors. Tumor of breast and female genital organs. World Health Organisation, Geneva 2012.
16. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates AS. et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on The Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-23.
17. Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C., et al.: Hormonal receptor status, tumor characteristics and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007; 9:R6.
18. Wilson A.R.M., Marotti L., Bianchi S., et al.: The requirements of a specialist Breast Centre. *Europ J of Cancer* 2013, vol. 49 3579-87.
19. Chaires J.B., Satyanarayana S., Suh D., et al.: Parsing the free energy of anthracycline antibiotic binding to DNA. *Biochemistry*, 1996; 35: 2047–2053
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005; 365: 1687–717.
21. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, et al.: Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5166-70.
22. Early Breast Cancer Trailists' Collaborative Group (EBCTCG): Comparison between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-44.
23. Tan C., Tasaka H., Yu K.P., et al.: Daunomycic, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer* 1967; 20: 333-53.
24. Lefrak E.A., Pitha J., Rosenheim S., et al.: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302-14.
25. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., et al.: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710-17.
26. Ferguson T., Wilcken N., Vagg R., et al.: Taxanes for adjuvant treatment of early

- breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD004421.
27. Horwitz S.B.: Taxol (paclitaxel): mechanisms of action. *Ann Oncol.* 1994; 5 Suppl 6:S3-6.
 28. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D., et al.: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant regimen for patients with node positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976–83.
 29. Rowinsky E.K., McGuire W.P., Guarneri T., et al.: Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1704-12.
 30. Biganzoli L., Cufer T., Bruning P., et al.: Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer multicenter trial. *Cancer* 2003; 97: 40-45.
 31. Gianni L., Viganò L., Capri G., et al.: Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1906-15.
 32. Pienta K.J.: Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 3-7.
 33. Martin M., Pieńkowski T., Mackey J., et al.: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302–13.
 34. Sparano J.A., O'Neill A., Schaefer P.L., et al.: Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1196. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2369-77.
 35. Minotti G., Saponiero A., Licata S., et al.: Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium. *Cin Cancer Res* 2001; 7: 1511-15.
 36. Albanell J., Codony J., Roviva A., et al.: Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies: scientific update on trastuzumab and 2C4. *Adv Exp Med Biol* 2003; 532: 253-68.
 37. Vu T., Caret F.X.: Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol* 2012; 2: 62.
 38. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Eng J Med* 2001; 344: 783-92.

39. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., et al.: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
40. Suter T.M., Procter M., van Veldhuizen D.J. et al.: Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3859-65.
41. Tan-Chiu E., Youthers G., Romond E., et al.: Assessment of cardiac dysfunction in a randomised trial comparing doxorubicin and cyclofosfamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811-19.
42. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., et al.: Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclofosfamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1231-38.
43. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J., et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831; *J Clin Oncol* 2014; 55:5730; published online on October 20, 2014.
44. Slamon D., Eirmann W., Robert N., et al.: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83.
45. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Bono P., et al.: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-20.
46. McArthur H.J., Chia S.: Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357: 94-95.
47. Serrano C., Cortes J., de Mattos-Arruda L., et al.: Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012; 23: 897-902.
48. Russo G., Cioffi G., Do Lenarda A., et al.: Role of renal function on the development of cardiotoxicity. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 439-46.
49. Lemieux J., Diorio C., Cote M.A., et al.: Alcohol and HER2 polymorphisms as risk factors for cardiotoxicity in breast cancer treated with trastuzumab. *Anticancer Res* 2013; 33: 2569-76.
50. Piotrowski G., Gawor R., Bourge R.C., et al.: Clinical and echocardiographic predictors of early trastuzumab cardiotoxicity in adjuvant treatment of positive human

- epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) breast cancer. *Eur Heart J* (2013)34 suppl 1:doi:10.1093/eurheart/ eht 310.P5706.
51. Ho E., Brown A., Barrett P., et al.: Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a spectacle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010; 96: 701-7.
 52. Kremer L.C.M., Van Dalen E.C., Offringa M., et al.: Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 191-6.
 53. Geyer H.E., Foster J., Lindquist D., et al.: Lapatinib plus capecytabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 2733-43.
 54. Piccard-Gebhart M.J.: First results from the phase III ALTTO trial comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L), in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014; 35: 55, (suppl., abstr. LBA4).
 55. Shell S.A., Lyass L., Rusk P.B., et al.: Activation of AMPK is necessary for killing cancer cells and sparing cardiac cells. *Cell Cycle* 2008; 7: 1769-70.
 56. Grazette L.P., Boecker W., Matsui T., et al.: Inhibition of ErB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes. Implications for herceptin-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2231-38.
 57. Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L., et al.: Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-53.
 58. Hardenberg P.H., Murley M.T., Hu C., et al.: Doxorubicin-based chemotherapy and radiation increase cardiac perfusion changes in patients treated for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: S158.
 59. Orzan F., Brusca A., Gaita F., et al.: Associated cardiac lesion in patients with radiation-induced complete heart block. *Int J Cardiol* 1993; 3P: 151.
 60. Moslehi J. Cardiovascular Perils of cancer survivorship. *N Engl J Med* 2013; 368: 1055.
 61. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials Early Breast Cancer Trailists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
 62. Darby S.C., Ewartz M., McHale P., et al.: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 987-98.

63. Darby S.C., McHale P., Taylor C.W., et al.: Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557-65.
64. Giordano S.H., Kuo Y.F., Freeman J.L., et al.: Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 419-24.
65. Hooning M.J., Botha A., Alema B.M., et al.: Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365-75.
66. Cosman F., Lindsay R.: Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev* 1999; 20: 418-34.
67. McDonald C.C., Stewart H.J.: Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial: the Scottish Breast Cancer Committee. *BMJ* 1991; 303: 435-37.
68. Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lan J., et al.: Metaanalysis on vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 937-47.
69. Miller W.R.: Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 3-11.
70. Burstein H.J., Temin S., Anderson H., et al.: Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 2: 2255-69.
71. Forbes C.F., Cuzick J., Buzdar A., et al. (ATAC Trialists' Group): Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
72. Coates A.S., Keshaviah A., Thuerlimann B., et al.: Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-92.
73. Mouridsen H., Keshaviah A., Coates A.S., et al.: Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5715-22.
74. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S., et al.: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer; updated findings from NCIC CTG MA .17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262-71.
75. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J., et al.: (Intergroup Exemestane Study): A randomised trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-

92.

76. Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F., et al.: Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-70.
77. Sharpe R., Hamilton A., Beith J., et al.: LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Rev* 2008; CD004562.
78. Jonat W., Kaufmann M., Blamey R.W., et al.: A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A(2): 137-42.
79. Barrett-Lee P.J., Dixon J.M., Farrell C., et al.: Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol* 2009; 20: 816-27.
80. Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobind R.L., et al.: Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685-96.
81. Adao R., de Keulenaer G., Leite-Moreira A., et al.: Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:395-409.
82. Shi Y., Moon M., Dawood S., et al.: Mechanism and management of doxorubicin cardiotoxicity. *Herz* 2011; 36: 296-305.
83. Lefrak E.A., Pitha J., Rosenheim S., et al.: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302-14.
84. Shapiro C.L., Hardenbergh P.H., Gelman R., et al.: Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3493-501.
85. Ryberg M., Nielsen D., Skovsgaard T., et al.: Epirubicin cardiotoxicity; an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3502-08.
86. Batist G., Ramakrishnan G., Rao C.S., et al.: Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsuled doxorubicin and cyclofosfamide compared with conventional doxorubicin and cyclofosfamide in randomised, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1444-54.
87. O'Brien M.E.R., Wigler N., Inbar M., et al.: Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCL (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 440-49.

88. Von Dalen E.C., Van der Pal H.J., Caron H.N., et al.: Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity for cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005008.
89. Garcia-Rivello H., Taranda J., Said M. et al.: Dilated cardiomyopathy in Erb-b4-deficient ventricular muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1153-60.
90. Zeglinski M., Ludke A., Jassal D.S., et al.: Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A dual-hit. *Exp Clin Cardiol* 2011; 16: 70-4.
91. Untch M., Rezai M., Loibl S., et al.: Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2024-31.
92. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., et al.: Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice guidelines. *Ann Oncol*, 2012; 23: 155-66.
93. Chen Y., Copeland W.K., Vedanthan R., et al.: Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ* 2013; 347: f5446.
94. Classes of Heart Failure. American Heart Association. [Www.heart.org](http://www.heart.org). Updated Dec 17, 2014.
95. Bauer-Kosińska B., Miśkiewicz Z., Pieńkowski T: Kardiotoxyczność antracyklin. *Patofizjologia i prewencja. Kardiologia Pol* 2000; 52: 486-88.
96. Otterstad J. E.: Measuring left ventricular volume and ejection fraction with biplane Simpson's method. *Heart* 2002; 88: 559-60.
97. Wang T.J.: Significance of circulating troponins in heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1217-20.
98. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., et al.: Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 710-15.
99. Lenihan D.J., Massey M.R., Baysinger K et al.: Early detection of cardiotoxicity during chemotherapy using biomarkers. *J Clin Oncol* 2007 volume 25:19521.
100. Hall C.: Nt-proBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail* 2005; 11:S81-3.
101. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., et al.: Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. Grupa Robocza 2012 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds.

Rozpoznanie oraz Leczenie Ostrej i Przewlekłej Niewydolności Serca działająca we współpracy z Asocjacją Niewydolności Serca ESC (HFA): Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. II: 101–176 ISSN 0022–9032.

102. Sandri M.T., Salvatici M., Cardinale D., et al.: N-terminal-proB-type natriuretic peptide after high dose of chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005; 51: 1405-10.
103. Ekstein S., Nir A., Rein A.J., et al.: N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 440-44.
104. Raphael C., Briscoe C., Davies J., et al.: Limitations of the NYHA functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93: 476-82.
105. National Institute of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03.2010.
106. Patnaik J.L., Byers T., DiGiuseppe C., et al.: Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer – a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research* 2011; 13: R64.
107. www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe
108. Dietary guidelines for Americans, 2010. Office of Disease Prevention and Health Promotion, U.S. Department of Health and Human Services.
109. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., et al.: 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014, vol. 129; 25 suppl 2576-99.
110. Williams M.J., Restieux N.J., Low C.J., et al.: Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart* 1998, 79: 191-4.
111. Navar-Boggan A.M., Peterson E.D., D'Agostino R.B. Sr, et al.: Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation* 2015; 131: 451-8.
112. Stoch-Uczciwek A., Plewa M., Nowak Z.: Przydatność sześciominutowego testu marszu w ocenie tolerancji wysiłkowej pacjentów po pomostowaniu naczyń wieńcowych (CABG). *Fizjoterapia* 2006; 14: 3-10.
113. Lemańczyk A.: Statystyka w pigułce. UM Poznań. Poznań 2008, wyd. 1.

114. Pein F., Sakiroglu O., Dahan M., et al.: Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumor at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004; 91: 37-44.
115. Brouwer C.A.J., Giotema J.A., van der Beg M.P., et al: Long-term cardiac follow-up in survivors of a malignant bone tumour. *Ann Oncol*, Volume 17, Issue 10, 1586-91.
116. Naumann D., Russius V., Margiotta C., et al.: Factors predicting trastuzumab-related cardiotoxicity in a real-world population of women with HER2 breast cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 1717-20.
117. Seidman A., Hudis C., Pierii M., et al.: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-21.
118. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., et al.: Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification in cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-54.
119. Meinardi M.T., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., et al.: Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicine-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2746-53.
120. Horacek J.M., Pudil R., Jebavy L., et al.: Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol* 2007; 29: 309-13.
121. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1063–1093.
122. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T., et al.: Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474-8.
123. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., et al.: Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258-62.
124. Cook T.B.: Beta-blockers may prevent complications from breast cancer therapy. Abstract 13988 presented at American Heart Association Scientific Session; 12-26; Orlando 2011, Fla.
125. Kalam K., Marwich T.H.: Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2900-9.

126. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., et al.: Anthracycline-induced cardiomyopathy – clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 213-20.
127. Russell S.D., Blackwell K.L., Lawrence J., et al.: Independent Adjudication of Symptomatic Heart Failure With the Use of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Trastuzumab After Adjuvant Therapy: A Combined Review of Cardiac Data From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2010 Jun 7 [online].
128. Guarneri V., Lenihan D.J., Valero V., et al.: Long-term cardiac tolerability in metastatic breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4107-15.
129. Chen T., Xu T., Li T., et al.: Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 312-20.

11.ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1

BADANIA LABORATORYJNE

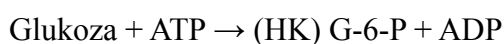
Krew pobrano z nakłucia żyły łokciowej, wszystkie badania zostały wykonane w dniu pobrania.

GLUKOZA

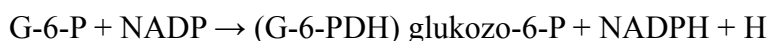
Zasada pomiaru:

TEST UV

Referencyjna metoda enzymatyczna z heksokinazą. Heksokinaza katalizuje fosforylację glukozy przez ATP do glukozy-6-fosforanu.



Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa utlenia glukozy-6-fosforan w obecności NADP do glukozy-6-fosforanu. Utlenieniu nie ulega żaden inny węglowodan. Tempo powstawania NADPH w trakcie reakcji jest bezpośrednio proporcjonalne do stężenia glukozy i mierzone jest metodą fotometryczną.



Odczynniki – roztwory robocze:

R1 Bufor MED: 5,0 mmol/L, pH 6,0; Mg²⁺: 24 mmol/L;

ATP ≥ 4,5 mmol/L; NADP ≥ 7,0 mmol/L; preservative

R2 Bufor HEPES: 200 mmol/L, pH 8,0; Mg²⁺: 4,0 mmol/L; HK (drożdże) ≥ 300 mikrokat/L;

G-6-PDH (E.coli): ≥ 300 mikrokat/L; preservative

R1 jest w pozycji B, a R2 w pozycji C.

Wartości referencyjne: 65,0 – 100,0 mg/dL.

Analiza została przeprowadzona w systemach Roche/Hitachi Cobas 600.

Cholesterol

Zasada pomiaru:

Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna.

Esteraza cholesterolowa (CE) hydrolizuje estry cholesterolu do wolnego cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Oksydaza cholesterolowa (CHOD) katalizuje następnie utlenianie cholesterolu do formy cholest-4-en-3-onu i nadtlenu wodoru. W obecności peroksydazy nadtlenu wodoru reaguje z 4-aminofenazonem i fenolem dając czerwony barwnik chinono-iminowy.

Estry cholesterolu + H₂O → (CE) cholesterol + RCOOH

Cholesterol + O₂ → (CHOD) cholest-4-en-3-on + H₂O₂

2 H₂O₂ + 4-AAP + fenol → (POD) barwnik chinono-iminowy + 4 H₂O

Intensywność powstałego zabarwienia jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu w próbce. Oznaczenie jest wykonane poprzez pomiar wzrostu absorbancji.

Odczynniki – roztwory robocze:

R1 Bufor PIPES: 225 mmol/L, pH 6,8; Mg²⁺: 10 mmol/L; cholan sodu: 0,6 mmol/L;

4-aminofenazon: 0,45 mmol/L; fenol: ≥ 12,6 mmol/L;

eter alkilowy glikolu polietylenowego: 3 %;

esteraza cholesterolowa (*Pseudomonas spec.*): ≥ 25 mikrokatal/L (≥ 1,5 U/mL);

oksydaza cholesterolowa (*E.coli*): ≥ 7,5 mikrokatal/L (0,45 U/mL);

peroksydaza (chrzan): ≥ 12,5 mikrokatal/L (≥ 0,75 U/mL); stabilizatory; konserwant

R1 znajduje się w pozycji B.

Wartości pożądane: 120,0 – 200 mmol/L.

Analiza została przeprowadzona w systemach Roche/Hitachi Cobas 600.

Tyreotropina (TSH)

Zasada pomiaru:

Sandwicz. Całkowity czas oznaczenia 18 min.

1 inkubacja: Antygen próbki (50 mikroL), biotynylowane monoklonalne przeciwciała

swoiste dla TSH oraz monoklonalne przeciwciała swoiste dla TSH znakowane kompleksem rutenu, tworzą kompleks sandwicz.

2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząsteczek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.

Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząsteczki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.

Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2-punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym odczynnika.

Odczynniki – roztwory robocze:

Statyw z odczynnikami oznakowany jest jako TSH.

M Mikrocząsteczki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek).

1 pojemnik, 12mL: Mikrocząsteczki opłaszczone streptawidyną 0,72 mg/mL, konserwant.

R1 Przeciwciała anty-TSH znakowane biotyną (szary korek).

1 pojemnik, 14 mL: Biotynylowane monoklonalne przeciwciała anty-TSH (mysie) 2,0 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L; pH 7,2; konserwant.

R2 Przeciwciała anty TSH znakowane Ru (bpy)₂₊₃ (czarny korek),

1 pojemnik, 12mL: Monoklonalne przeciwciała anty TSH (mysie/ludzkie), znakowane kompleksem rutenu 1,2 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 7,2; konserwant.

Wartości referencyjne: 0,27 – 4,20 mikroIU/mL.

Analiza została przeprowadzona w systemach Roche/Hitachi Cobas 600.

Troponina T hs STAT

Zasada pomiaru:

Zasada testu sandwich. Całkowity czas oznaczania 9 min.

Analizatory Elecsys 2010 i cobas e 411:

1. inkubacja: Na kompleks sandwich składa się antygen z 50 mikroL próbki, biotynylowane przeciwciało monoklonalne swoiste dla troponiny sercowej T oraz przeciwciało monoklonalne swoiste dla sercowej troponiny T znakowane kompleksem rutenu.
2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząsteczek opłaszczonych streptawidyną. Kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.

Analizatory cobas e 601 i cobas e 602:

Podczas 9 minutowej inkubacji antygen w próbce (50 mikroL), biotynylowane monoklonalne przeciwciała swoiste dla troponiny sercowej T, monoklonalne swoiste dla troponiny sercowej T przeciwciała znakowane rutenem i mikrocząsteczki opłaszczone streptawidyną tworzą kompleks typu sandwich, który wiąże się z fazą stałą.

Wszystkie analizatory:

Mieszanina reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząsteczki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.

Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2-punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym odczytnika.

Odczynniki – roztwory robocze:

Statyw z odczynnikiem oznakowany jest jako TNT-HSST.

- M** Mikrocząsteczki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik; 6,5 mL:
Mikrocząsteczki opłaszczone streptawidyną 0,72 mg/mL; konserwant.

R1 Przeciwciała przeciwko troponinie T znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 8 mL: Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (mysie) przeciwko troponinie sercowej T 2,5 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6,0; konserwant.

R2 Przeciwciała przeciwko troponinie T znakowane Ru(bpy)₂+3 (czarny korek), 1 pojemnik, 8mL: Monoklonalne przeciwciała (mysie) przeciwko troponinie sercowej T, znakowane kompleksem rutenu 2,5 mg/L; bufor fosforanowy 100 mmol/L, pH 6,0; konserwant.

Wartości referencyjne: < 14 ng/mL.

Pro BNP

Zasada pomiaru:

Zasada test sandwich. Całkowity czas oznaczenia 18 min.

1. inkubacja: Antygen próbki (15 mikroL), biotynylowane monoklonalne przeciwciała swoiste dla NT-proBNP oraz monoklonalne przeciwciała swoiste dla NT-proBNP znakowane kompleksem rutenu tworzą kompleks typu sandwich.
2. inkubacja: Po dodaniu mikrocząsteczek opłaszczonych streptawidyną, kompleks wiąże się z fazą stałą dzięki powinowactwu biotyny i streptawidyny.

Mieszanka reakcyjna przenoszona jest do komory pomiarowej, gdzie mikrocząsteczki przyciągane są do powierzchni elektrody za pomocą magnesu. Następnie niezwiązane substancje usuwane są za pomocą ProCell/ProCell M. Napięcie przyłożone do elektrody indukuje reakcję elektrochemiluminescencji i emisję fotonu, która jest mierzona za pomocą fotopowielacza.

Wyniki odczytywane są z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla danego analizatora w oparciu o kalibrację 2-punktową oraz krzywą wzorcową zawartą w kodzie kreskowym odczynnika.

Odczynniki – roztwory robocze:

M Mikrocząsteczki opłaszczone streptawidyną (przezroczysty korek), 1 pojemnik; 6,5 mL: Mikrocząsteczki opłaszczone streptawidyną 0,72 mg/mL; konserwant.

R1 Przeciwciała anty-NT-proBNP znakowane biotyną (szary korek), 1 pojemnik, 9 mL:

Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (mysie) anti-NT-proBNP 61,1 mikrog/mL:
bufor fosforanowy 40 mmol/L, pH 5,8; konserwant.

R2 Przeciwciała anti-NT-proBNP znakowane Ru(bpy)₂+3 (czarny korek), 1 pojemnik, 9mL:

Biotynylowane monoklonalne przeciwciała (owcze) anti-NT-proBNP znakowane
kompleksem rutenu 1,1 mikrog/mL; bufor fosforanowy 40 mmol/L, pH 5,8;
konserwant.

Wartości referencyjne: < 125 pg/mL

Analiza została przeprowadzona w systemach Roche/Hitachi Cobas e 411.

Załącznik 2

ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA UDZIAŁ W BADANIU KLINICZNYM

Tytuł badania:

Powikłania kardiologiczne u pacjentek z niezaawansowanym rakiem piersi leczonych uzupełniająco trastuzumabem

Ja niżej podpisany (a)oświadczam, że przeczytałem(am) i zrozumiałem(am) informacje dotyczące opisanego badania klinicznego oraz otrzymałem(am) wyczerpujące, satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania. Wyrażam zgodę na udział w tym badaniu klinicznym i jestem świadomy(a) faktu, że w każdej chwili mogę wycofać zgodę na udział w dalszej części badania klinicznego bez podania przyczyny. Otrzymałem (otrzymałam) kopię niniejszego formularza opatrzoną podpisem i datą.

Wyrażam zgodę, aby dla kontroli poprawności wykonania badania klinicznego, krajowe instytucje nadzorujące badanie, miały wgląd w moje dane osobowe oraz dokumentację medyczną pod warunkiem, że są one związane z badaniem. Zostałem(am) poinformowany(a), że administratorem danych będzie zakład opieki zdrowotnej, w którym prowadzone jest badanie. Podpisując ten dokument oświadczam, że swoje dane udostępniam dobrowolnie. Potwierdzam, że zostałem(am) poinformowany(a) o sposobie przetwarzania danych, o prawie wglądu do nich, złożenia wniosku o ich sprostowanie, weryfikowanie ich z moją dokumentacją medyczną oraz, że dane te są zbierane jedynie w celu naukowej analizy badania.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie danych w tym badaniu zgodnie z ustawą z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (tekst jednolity z 2002 r. Nr 101, poz. 926 z późn. zm.). Zgadzam się na przekazanie moich anonimowych danych do innych krajów, zarówno w obrębie Europy, jak i poza nią, przy czym dane analizowane przez odnośne władze, reprezentantów Ministerstwa Zdrowia i inne organizacje rządowe oraz komisje bioetyczne dostępne będą jedynie w postaci anonimowej. Zostałem(am) poinformowany(a), że w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu zgromadzone do tej pory dane mogą zostać wykorzystane i przetwarzane jako część bazy danych badania.

.....
Imię i nazwisko (drukowanymi literami) Podpis i data złożenie podpisu

Oświadczam, że omówiłam przedstawione badanie używając zrozumiałych, możliwie prostych sformułowań oraz udzieliłam wyjaśnień dotyczących istoty i znaczenia badania.

Osoba uzyskująca zgodę na badanie:

.....

Imię i nazwisko (drukowanymi literami)

Podpis i data złożenia podpisu

Szanowni Państwo!

Uprzejmie informujemy, że z uwagi na występujące powikłania kardiologiczne u pacjentów po leczeniu trastuzumabem z powodu raka piersi z nadekspresją receptora HER2 oraz ampilifacją jego genu, **wskazanim byłoby przeprowadzenie kontrolnego badania kardiologicznego po zakończonym leczeniu onkologicznym**. Pozwoli nam to, na podstawie badania echokardiograficznego, zapoznać się ze stanem Państwa układu krążenia i w razie konieczności na wdrożenie terapii zapobiegającej dalszej progresji zmian chorobowych.

Będziemy wykonywać rozszerzone badanie kardiologiczne, w skład którego wchodzi: ogólne badanie lekarskie, badanie elektrokardiograficzne, badanie echokardiograficzne, badania laboratoryjne oraz w niektórych przypadkach test 6-minutowego marszu. **Badania te odbywać się będą w Wielkopolskim Centrum Onkologii przy ul. Garbary 15, 61-866 w Poznaniu.**

Data badania, godz.....

Jeśli termin Państwu nie odpowiada prosimy o kontakt pod numerem telefonu

507-677-554.

Jeżeli mają Państwo pytania dotyczące udziału w tym badaniu z przyjemnością na nie odpowiemy i wyjaśnimy wątpliwości.

Mamy nadzieję, iż Państwa udział w badaniach umożliwi jak najszybsze zdiagnozowanie odchyleń kardiologicznych i wdrożenie odpowiedniej terapii.

Poznań

Z poważaniem

.....

podpis

Zgadzam się na wykorzystanie danych medycznych uzyskanych z dokumentacji medycznej w celach badania naukowego. Dane te wykorzystane będą anonimowo.

Wyrażam zgodę na wykonanie rozszerzonego badania kardiologicznego..

Zostałam przez lekarza poinformowana (y) na czym polega badanie, zrozumiałam(em) tę informację oraz wyrażam świadomą zgodę na udział w badaniach.

Zostałam(em) poinformowana(y), iż z badania mogę wycofać się w każdej chwili, bez żadnych konsekwencji.

.....
Czytelny podpis pacjenta

Poznań, dn.

Załącznik 3

KWESTIONARIUSZ

1. Ile ma pani/pan lat?
2. Czy pali pani/pan papierosy? Jeśli tak, ile na dobę?
3. Ile pije pani/pan alkoholu na dobę?
4. Czy choruje pani/pan na nadczynność lub niedoczynność tarczycy?
5. Czy choruje pani/pan na nadciśnienie tętnicze?
6. Czy choruje pani/pan na chorobę niedokrwienną serca (dławicę piersiową)?
7. Czy kiedykolwiek wystąpił u pani/pana zawał serca lub udar mózgu? Jeśli tak, kiedy?
8. Czy ktoś w pani/pana rodzinie chorował na nowotwór?
9. Czy u jakiegoś członka pani/pana rodziny wystąpił zawał serca lub udar mózgu?
10. Czy ktoś z pani/pana rodziny choruje na nadciśnienie tętnicze/chorobę niedokrwienną serca/ zaburzenia gospodarki lipidowej?
11. Czy przyjmuje pani/pan leki na stałe? Jeśli tak, to jakie?

12. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Tabela I. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013).

Tabela II. Czynniki decydujące o zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii (CTH) u chorych ER+ HER- (Wg zaleceń konferencji St. Gallen 2013).

Tabela III. Skala NYHA.

Tabela IV. Objawy niewydolności serca wg CTCAE 4.0.

Tabela V. Objawy dysfunkcji skurczowej lewej komory wg CTCAE 4.0.

Tabela VI. Powikłania kardiologiczne w trakcie leczenia trastuzumabem.

Tabela VII. Charakterystyka grupy badanej.

Tabela VIII. Rodzaj stosowanej chemioterapii i ilość kursów leczenia.

Tabela IX. Zastosowane leczenie uzupełniające.

Tabela X. Charakterystyka chorych, u których przerwano leczenie z powodu powikłań kardiologicznych (w %).

Tabela XI. Porównanie wartości LVEF między grupami z powikłaniami kardiologicznymi (89 pacjentów) i bez powikłań kardiologicznych (11 pacjentów) (w %).

Tabela XII. Rozkład wartości LVEF w grupie bez powikłań kardiologicznych (w %).

Tabela XIII. Rozkład wartości LVEF w grupie z powikłaniami kardiologicznymi (w %).

Tabela XIV. Wartości LVEF biplane po zakończonym leczeniu (w %).

Tabela XV. Wartości LVIDd po zakończonym leczeniu.

Tabela XVI. Wartości LVIDs po zakończonym leczeniu.

Tabela XVII. Rozkład wieku w badanej populacji.

Tabela XVIII. Rozkład populacji badanej względem BMI.

Tabela XIX. Zastosowane leczenie przeciwnowotworowe z podziałem na 2 grupy KT+ i KT-.

Tabela XX. Średnie dawki antracyklin z podziałem na 2 grupy KT+ i KT-.

Tabela XXI. Rozkład badanej populacji wg czynników ryzyka (w %).

Tabela XXII. Średnie wartości NT-proBNP po zakończonym leczeniu.

Tabela XXIII. Średnie wartości hs-Tnt po zakończonym leczeniu.

Tabela XXIV. Korelacja LVEF biplane vs. hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXV. Korelacja LVEF teich vs. hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXVI. Korelacja LVIDs vs. hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXVII. Korelacja LVIDd vs. hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXVIII. Korelacja LVEF biplane vs. hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXIX. Korelacja LVEF teich vs. hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXX. Korelacja LVIDs vs. hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXXI. Korelacja LVIDs vs. hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXXII. Korelacja LVEF biplane vs. czynniki ryzyka/choroby.

Tabela XXXIII. Korelacja LVEF teich vs. czynniki ryzyka/choroby.

Tabela XXXIV. Korelacja LVEF biplane vs. czynniki ryzyka/choroby.

Tabela XXXV. Korelacja LVEF teich vs. czynniki ryzyka/choroby.

Tabela XXXVI. Korelacja ilości czynników ryzyka vs. LVEF biplane/LVEF teich/LVIDs/LVIDd/hs-Tnt/NT-proBNP.

Tabela XXXVII. Ostre powikłania kardiologiczne w czasie adjuwantowej terapii trastuzumabem- porównanie wyników własnych z wybranymi badaniami klinicznymi.

Tabela XXXVIII. Czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych - porównanie wyników własnych z wybranymi badaniami klinicznymi.

Wykres 1. Średnie wartości LVEF w 2 grupach chorych przed, w trakcie i po leczeniu.

Wykres 2. Wartości LVEF biplane po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych).

Wykres 3. Wartości LVIDd po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych).

Wykres 4. Wartości LVIDs po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych).

Wykres 5. Rozkład wieku badanej populacji z podziałem na trzy grupy wiekowe w zależności od obecności lub nie powikłań kardiologicznych.

Wykres 6. Rozkład populacji badanej w zależności od BMI i od obecności lub nie powikłań kardiologicznych.

Wykres 7. Zastosowane leczenie cytostatykami z podziałem na 2 grupy KT+ i KT- (**AC** – doksorubicyna, cyklofosfamid), **FAC** - fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid, **TAC** – docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid).

Wykres 8. Zastosowane leczenie hormonalne z podziałem na 2 grupy KT+ i KT-.

Wykres 9. Radioterapia z podziałem na 2 grupy KT+ i KT-.

Wykres 10. Rozkład badanej populacji wg czynników ryzyka (w %).

Wykres 11. Średnie wartości NT-proBNP po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych).

Wykres 12. Średnie wartości hs-Tnt po zakończonym leczeniu (w trakcie wizyt kontrolnych).