

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

lekarz Katarzyna Szymała

**Wykorzystanie wybranych biomarkerów
do oceny wpływu antracyklin na mięsień sercowy
u chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej
leczonych chemioterapią indukującą remisję**

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Komarnicki

Poznań, 2020

PODZIĘKOWANIA:

Panu prof. dr. hab. n. med. Mieczysławowi Komarnickiemu za opiekę naukową, wsparcie, poświęcony czas, sugestie i uwagi udzielone w trakcie powstawania pracy

Kardiologom - dr n. med. Annie Miczke oraz dr n. med. Kindze Tomaszewskiej za badania echokardiograficzne i życzliwość

Pielęgniarkom Oddziału Hematologii za wykonywanie EKG w weekendy

Pracownikom Laboratorium za wykonywanie badań krwi

Statystykowi za opracowanie wyników

Córce za mobilizację i cenne wskazówki

Wszystkim za wyrozumiałość

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	8
1.1. Ostra białaczka szpikowa - charakterystyka choroby	8
1.2. Epidemiologia	10
1.3. Leczenie indukujące remisję	12
1.3.1. Intensyfikacja dawki antracyklin	13
1.4. Kardiotoksyczność	14
1.4.1. Mechanizmy kardiotoksyczności	15
1.4.2. Zapobieganie kardiotoksyczności i leczenie	16
1.4.3. Obrazy kliniczne kardiotoksyczności	17
1.4.4. Leki kardiotoksyczne stosowane w onkologii	18
1.4.5. Czynniki ryzyka powikłań kardiotoksycznych	19
1.5. Metody oceny kardiotoksyczności	21
1.5.1. Biomarkery	24
1.6. Uzasadnienie celu pracy	29
2. CEL PRACY	30
3. MATERIAŁ I METODY	31
3.1. Grupa badana	31
3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia do udziału w badaniu	31
3.3. Metodyka badań	32
3.4. Analiza statystyczna	35

4. WYNIKI	36
4.1. Analiza czynników w grupie badanej	38
4.1.1. Analiza czynników obciążających dla serca	38
4.1.2. Analiza objawów kardiologicznych	42
4.1.3. Analiza biomarkerów	46
4.2. Analiza zależności	58
4.2.1. Zależności pomiędzy stężeniem cTnI a wybranymi czynnikami obciążającymi dla serca	58
4.2.2. Zależności pomiędzy stężeniem NT-proBNP a wybranymi czynnikami obciążającymi dla serca	59
4.2.3. Zależności pomiędzy stężeniem cTnI a objawami i stanami klinicznymi, zmianami w EKG i w obrazach ECHO	62
4.2.4. Zależność pomiędzy stężeniem NT-proBNP a wybranymi objawami i stanami klinicznymi, zmianami w EKG i ECHO	63
5. DYSKUSJA	67
6. WNIOSKI	79
7. STRESZCZENIE	80
8. SUMMARY	82
9. BIBLIOGRAFIA	84
ZAŁĄCZNIKI	96
Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej	97
Załącznik 2. Formularz Informacyjny dla Pacjenta	98
Załącznik 3. Formularz Zgody Pacjenta	99

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- ACC - Amerykańskie Kolegium Kardiologii (ang. American College of Cardiology)
- ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors)
- AFM - mikroskop atomowy (ang. an atomic force microscope)
- AHA - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. American Heart Association)
- AML - ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukaemia)
- ANP - przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ang. atrial natriuretic peptide)
- ATP - adozynotrójfosforan (ang. adenosine triphosphate)
- BNP - mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. brain natriuretic peptide), lub peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
- BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
- BSA - powierzchnia ciała (ang. body surface area)
- CDIC - kardi toksyczność indukowana lekami (ang. cancer drug-induced cardiotoxicity)
- CHNS - choroba niedokrwienna serca
- CHPL - charakterystyka produktu leczniczego
- CPK-MB - izoenzym MB kinazy kreatynowej (ang. creatine phosphokinase)
- CMML - przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. chronic myelomonocytic leukemia)
- CNP - śródłonkowy peptyd natriuretyczny (ang. C natriuretic peptide)
- CRCD - uszkodzenie kardiomiocytów po chemioterapii (ang. chemotherapy-related cardiac disfunction)
- cTnI - sercowa troponina I (ang. cardiac troponin I)
- cTnT - sercowa troponina T (ang. cardiac troponin T)
- CTRCD - dysfunkcja serca związana z chemioterapią nowotworów (ang. cancer therapeutics-related cardiac disfunction)
- CMR - rezonans magnetyczny serca (ang. cardiac magnetic resonance)
- DES - stent uwalniający lek (ang. drug eluting stent)
- df - stopień swobody (ang. degree of freedom) w testach Q Cochrańa i chi-kwadrat
- DHM - cyfrowy mikroskop holograficzny (ang. digital holographic microscope)
- DNA - kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)
- ECHO - echokardiografia (ang. echocardiography)
- ECOG - Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
- EDV - objętość końcoworozkurczowa (ang. ejection diastolic volume)

EKG - elektrokardiogram

ELN - Europejska Sieć Białaczkowa (ang. European Leukemia Net)

ESMO - Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. European Society of Medical Oncology)

ESV - objętość końcowoskurczowa (ang. ejection systolic volume)

FAB - klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska ostrych białaczek (ang. French-American-British system of classification)

FAP - napadowe migotanie przedsionków (łac. fibrillatio atriorum paroxysmalis)

FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

GDF-15 - czynnik wzrostu i różnicowania 15 (ang. growth differentiation factor 15)

HDL - lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. high-density lipoproteins)

GLS - globalne skurczowe odkształcenie podłużne mięśnia sercowego

HFMRREF - niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową (ang. heart failure with mid-range ejection fraction)

HFPEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with proper ejection fraction)

HFREF - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction)

hsCRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (ang. high sensitivity C-reactive protein)

IFG - nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. impaired fasting glycaemia)

IM - niedomykalność zastawki mitralnej (łac. insufficiencia valvulae mitralis)

IT - niedomykalność zastawki trójdzielnej (łac. insufficiencia valvulae tricuspidalis)

IO - przeładowanie żelazem (ang. iron overload)

KKCz - koncentrat krwinek czerwonych

KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów

LCx - lewa tętnica okalająca (ang. left circumflex artery)

LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low-density lipoproteins)

LV - lewa komora (ang. left ventricle)

LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)

MDS - zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes)

MD Anderson Cancer Center - Centrum Leczenia Raka MD Anderson w Texasie

MPN - nowotwory mieloproliferacyjne (ang. myeloproliferative neoplasms)

MRD - minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)

MUGA - wielobramkowa angiografia radioizotopowa (ang. multigated acquisition scan)

NCI - Narodowy Instytut Raka (ang. National Cancer Institute)

NT-proBNP - N-końcowy fragment prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego, N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. N-terminal pro-brain natriuretic peptide; N-terminal proB-type natriuretic peptide)

NSTEMI - zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. non elevation ST myocardial infarction)

OIOM - Oddział Intensywnej Opieki Medycznej

OS - całkowite przeżycie (ang. overall survival)

OZW - ostry zespół wieńcowy

PALG - Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. Polish Adult Leukemia Group)

PCI - przezskórna koronaroplastyka (ang. percutaneous coronary intervention)

PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)

Q - wynik testu Q Cochrana

SEER - Program Monitorowania, Epidemiologii i Dokumentacji Wyników (ang. Surveillance, Epidemiology and End Results Program)

sST2 - rozpuszczalna forma (ang. soluble) białka tłumienia rakotwórczości (ang. suppression of tumorigenicity 2)

TP C - troponina C

TKI - inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitors)

TRM - śmiertelność związana z leczeniem (ang. treatment related mortality)

TSH - tyreotropina (ang. thyroid-stimulating hormone)

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Wsp. - współautorzy

1. WSTĘP

1.1. Ostra białaczka szpikowa - charakterystyka choroby

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest chorobą nowotworową. Powstaje w wyniku transformacji prekursorowych komórek mieloidalnych szpiku, które ulegają klonalnej proliferacji i kumulacji. Są one niedojrzałymi morfologicznie i czynnościowo komórkami białaczkowymi, zwanymi mieloblastami. Gromadzą się w szpiku, we krwi i mogą naciekać narządy. Choroba nieleczona prowadzi do śmierci na skutek powikłań. Następstwami wyparcia prawidłowej hematopoezy są niedokrwistość, małopłytkowość oraz neutropenia, a w konsekwencji - postępujące osłabienie, objawy skazy krwotocznej i zakażenia. Mogą pojawić się nacieki skórne, zmiany śluzówkowe, hepato- i splenomegalia, limfadenopatia oraz zaburzenia neurologiczne ¹.

Przyczyna AML nie została dokładnie ustalona. Promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne, wcześniejsza chemioterapia i radioterapia, palenie tytoniu, mogą predysponować do jej powstawania, ale kluczową rolę przypisuje się zaburzeniom genetycznym. Za czynniki inicjujące uważa się mutacje punktowe, rearanżacje, amplifikacje lub fuzje genów, które aktywują szlaki przekazywania sygnałów i modyfikują czynniki transkrypcyjne. Ich następstwem jest zwiększenie podziałów komórkowych i zahamowanie różnicowania. Za istotne uważa się też zmiany w genach, które zaburzają procesy adhezji, angiogenezy i apoptozy. Ujawnieniu choroby sprzyja osłabienie układów kontroli immunologicznej oraz upośledzenie mechanizmów naprawczych DNA. Zdarza się wtórna AML, diagnozowana jako progresja zespołów mielodysplastycznych (MDS), transformacja nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN) lub w przebiegu wrodzonych schorzeń uwarunkowanych genetycznie ^{2,3}.

Do rozpoznania AML konieczne jest stwierdzenie w szpiku lub we krwi co najmniej 20% mieloblastów. Poza kryterium odsetkowym, rozpoznanie choroby można postawić przy stwierdzeniu określonych aberracji cytogenetycznych: t(8;21), inv16, t(16;16) lub t(15;17) ⁴.

Europejska Sieć Białaczkowa (ELN) w wykazie badań niezbędnych podczas diagnostyki i leczenia AML wymienia analizę cytologiczną rozmazu krwi, cytologiczną rozmazu szpiku lub ocenę histologiczną, badania immunofenotypu, cytogenetyczne i molekularne blastów. W nakazanej ocenie kardiologicznej zalecane jest wyłącznie badanie elektrokardiograficzne (EKG) ⁵. W wykazie nie ujęto biochemicznych testów krwi stężenia sercowej troponiny I lub T (cTnI, cTnT) i N-końcowego fragmentu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP).

Tabela 1. Klasyfikacja WHO ostrych białaczek szpikowych, 2016

<p>I. Nowotwory mieloidalne uwarunkowane predyspozycją genetyczną</p>
<p>II. Ostra białaczka szpikowa i nowotwory pokrewne</p>
<p>1. Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi</p> <p>-AML z t(8:21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1</p> <p>-AML z inv(16) (p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</p> <p>-ostra białaczka promielocytowa -APL z t(15;17)(q22;q12); PML-RARA</p> <p>-AML z t(9:11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</p> <p>-AML z t(6:9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</p> <p>-AML z inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3:3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM</p> <p>-AML megakarioblastyczna z t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1</p> <p>-AML z BCR/ABL1</p> <p>-AML mutacją NPM1</p> <p>-AML z bialleliczną mutacją CEBPA</p> <p>-AML z mutacją RUNX1</p> <p>2. AML związana ze zmianami mielodysplastycznymi</p> <p>3. Nowotwory mieloidalne związane z wcześniejszym leczeniem</p> <p>4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna, nieokreślona– NOS</p> <p>-AML z minimalnym różnicowaniem (wg FAB –M0)</p> <p>-AML bez dojrzewania (wg FAB M1)</p> <p>-AML z dojrzewaniem (wg FAB M2)</p> <p>-ostra białaczka mielomonocytowa (wg FAB M4)</p> <p>-ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (wg FAB M5)</p> <p>-białaczka czystoczerwonokrwinkowa (mała część z FAB M6)</p> <p>-ostra białaczka megakarioblastyczna (wg FAB M7)</p> <p>-ostra białaczka bazofilowa</p> <p>-ostra panmieloza z włóknieniem szpiku</p> <p>5. Mięsak mieloidalny</p> <p>6. Proliferaacje mieloidalne związane z zespołem Downa</p>
<p>III. Nowotwór z komórek dendrytycznych blastycznych plazmocytoidalnych</p>
<p>IV. Ostre białaczki o niejednoznacznym pochodzeniu liniowym</p>
<p>-ostra białaczka niezróżnicowana</p> <p>-ostra białaczka o mieszanym fenotypie (MPAL) z t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1</p> <p>-MPAL z t(v;11.q23.3; z rearanżacjami KMT2A</p> <p>-MPAL, B/mieloidalna, NOS</p> <p>-MPAL, T/mieloidalna, NOS</p>

Stale modyfikowane systemy klasyfikacyjne dowodzą postępu w diagnostyce i obrazują heterogenność AML. Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB) z 1976 roku wyróżnia 8 subtypów (M0-M7). Została opracowana na bazie oceny morfologicznej i cytochemicznej blastów. Rozszerzona systematyka nowotworów układu krwiotwórczego WHO z 2008 roku uwzględnia charakterystykę kliniczną i histologiczną oraz cechy molekularne, genetyczne i immunofenotypowe komórki nowotworowej⁴. Klasyfikacja z 2016 roku została zmodyfikowana na podstawie jeszcze dokładniejszej diagnostyki, m.in. analizy ekspresji genów w oparciu o nowe techniki sekwencjonowania (Tabela 1)⁶.

Rokowanie w AML zależne jest od kariotypu klonu białaczkowego oraz cech molekularnych. Na tej podstawie ELN wyróżniła grupy ryzyka korzystnego, pośredniego i niekorzystnego. Stratyfikacja pozwala przewidzieć odpowiedź na leczenie oraz określić odsetek nawrotów choroby. Ponadto zaburzenia cytogenetyczne i rearanżacje genów NPM1, FLT3, CEBPA, RUNX1, ASXL1 i TP53, stwierdzane przed leczeniem, wykorzystywane są w monitorowaniu choroby resztkowej⁵. Poza biologią komórki białaczkowej, rokowanie jest uwarunkowane stanem ogólnym chorego w chwili rozpoznania, jego wiekiem oraz obecnością chorób współistniejących. Te czynniki prognostyczne mają wpływ na tolerancję chemioterapii i śmiertelność związaną z leczeniem (TRM)¹.

Leczenie AML polega na chemioterapii, a zależnie od czynników rokowniczych, kojarzy się ją z przeszczepieniem komórek hematopoetycznych. W pierwszym etapie dąży się do uzyskania remisji całkowitej, a w kolejnym - do wyleczenia chorego. Chemioterapia indukująca remisję ma na celu zmniejszenie liczby komórek blastycznych (brak w rozmazie krwi, poniżej 5% w rozmazie szpiku), a leczenie poremisyjne zmierza do wyeliminowania choroby resztkowej (MRD)^{2,3}.

1.2. Epidemiologia

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce zwiększyła się ponad dwukrotnie w ciągu ostatnich trzech dekad. Stanowią one drugą przyczynę zgonów w Polsce, a białaczki były wśród nich na 8 pozycji u mężczyzn i na 10 u kobiet w 2013 roku⁷.

Dane z Programu Monitorowania, Epidemiologii i Dokumentacji Wyników (SEER) prowadzonego przez Narodowy Instytut Raka (NCI) z lat 2010-2014 określają współczynnik zachorowalności na AML w populacji amerykańskiej na 4,2/100000/rok, a liczbę nowych przypadków zachorowań w 2017 roku na 21380⁸.

W Polsce, raport Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych w latach 2004–2010, prowadzony przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy do spraw Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), określił współczynnik zachorowalności na AML osób powyżej 18 roku życia na 2,17/100000/rok. W 2014 roku zapadalność rejestrowana na AML w Polsce wynosiła 1,6 tysięcy, a współczynnik zapadalności rejestrowanej (liczba nowych chorych sprawozdanych w ramach systemu ochrony zdrowia finansowanego ze środków publicznych w przeliczeniu na 100000 mieszkańców w ciągu roku) - 4,1/100000. Na podstawie chorobowości rejestrowanej (liczba chorych sprawozdanych w danym roku po raz pierwszy i w latach poprzednich, którzy nadal żyją) oszacowano liczbę osób z rozpoznaniem AML w 2014 roku na 4,2 tysiące (53% mężczyzn i 47% kobiet). Średnia ich wieku wynosiła 65 lat (18-101) ⁹.

Ostre białaczki szpikowe u dzieci stanowią około 15% ostrych białaczek, natomiast u dorosłych - około 80% ³. Zapadalność na AML wzrasta z wiekiem. Według statystyk nowotworów SEER, w latach 1975-2007 częstość zachorowań po 60 roku życia wynosiła 10/100000/rok, a po 80 - 25/100000/rok. W Rejestrze Zachorowań na Ostre Białaczki u Dorosłych w Polsce największy współczynnik zachorowalności stwierdzono w grupie chorych w wieku 70 i więcej lat - 4,59/100000 ¹⁰.

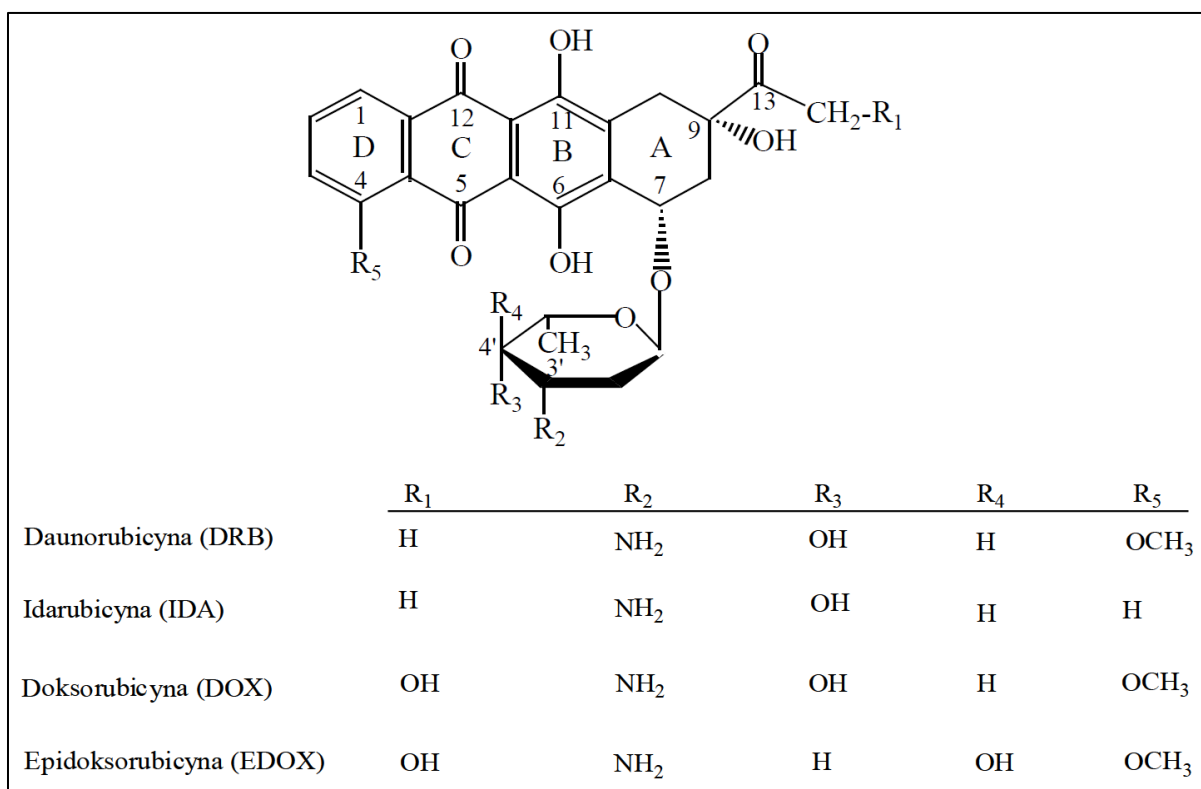
Częstość nowotworów wzrasta, ale wczesne rozpoznanie i udoskonalane terapie zwiększają liczbę osób, które zostają wyleczone. Oceniono, że w 2016 roku żyło ponad 15,5 miliona Amerykanów z wywiadem nowotworu, a w 2026 roku ich liczba przewidywana jest na 20 milionów ¹¹. Pojawił się problem następstw chemioterapii, która jak się okazało, jest kolejnym czynnikiem ryzyka dla układu krążenia ¹². U chorych poddanych takiemu leczeniu ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest większe niż ryzyko nawrotu nowotworu. Analiza grupy, która przeżyła wiele lat po terapii nowotworu (Childhood Cancer Survivor Study), wykazała 15-krotnie częstsze występowanie niewydolności serca, 10-krotnie częstsze rozpoznawanie chorób naczyń wieńcowych oraz 9-krotnie częstsze występowanie udaru mózgu w porównaniu z grupą kontrolną ^{13,14}. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Kolegium Kardiologii (ACC) i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA) chorzy otrzymujący chemioterapię należą do grupy z niewydolnością serca w stadium A, czyli są obciążeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji lewej komory (LV) ¹⁵. W czasach standardowego stosowania w niewydolności serca digoksyny i leków moczopędnych, kardiomiopatia polekowa była oporna na konwencjonalne leczenie i charakteryzowała się szczególnie złym rokowaniem. Umieralność odnotowywana w ciągu 2 lat sięgała około 60% ¹⁶. Zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)

i beta-adrenolityków zmieniło te statystyki, ale czynnikiem warunkującym efekt leczenia jest czas, jaki upłynął od zakończenia chemioterapii do ich włączenia po wystąpieniu dysfunkcji serca^{17,18}. Dlatego tak istotne stało się jak najwcześniejsze wykrywanie uszkodzenia mięśnia sercowego u pacjentów, u których w leczeniu zastosowano leki kardi toksyczne¹². W Polsce żyje ponad 700000 chorych z niewydolnością serca, jest ona najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród osób po 65 roku życia, a rocznie liczbę zgonów z jej powodów oszacowano na 60000, co stanowi 11,3% wszystkich zgonów¹⁹.

1.3. Leczenie indukujące remisję

Standardem chemioterapii od ponad 40 lat u wcześniej nieleczonych chorych z AML jest kombinacja antracykliny z cytarabiną.

Aktualne rekomendacje ELN zalecają schemat „3+7” - trzy dni daunorubicyny w dawce co najmniej 60 mg/m² lub idarubicyny 10-12 mg/m², lub mitoksantronu 10-12 mg/m² w połączeniu z 7 dniowym ciągłym wlewem cytarabiny 100-200 mg/m². Takie leczenie pozwala osiągnąć całkowitą remisję u 60-80% chorych na AML poniżej 60 roku życia²⁰.



Rycina 1. Chemiczna struktura antracyklin²¹

Pierwsze antracykliny - doksorubicyna i daunorubicyna, zostały zsyntetyzowane w latach 60-tych XX wieku z bakterii *Streptomyces peuceitius*, produkujących czerwony barwnik²². Antracykliny są antybiotykami. W ich strukturze chemicznej (Rycina 1) wyróżniamy 4 pierścienie aglikonu (A, B, C, D) i resztę cukrową. Dodatkowe grupy - aminowa, karbonylowa i hydroksylowa, różniące poszczególne antracykliny, warunkują reakcje wewnątrzkomórkowe²¹.

Daunorubicyna została wprowadzona do leczenia AML w 1972 roku. Randomizowane badanie NCI porównało leczenie daunorubicyną 60 mg/m² przez 3 dni (u 22 chorych) ze schematem POMP - prednison, vincrystyna, 6-merkaptopuryna, metotreksat (u 21 chorych) uzyskując w badanych grupach całkowitą remisję odpowiednio 50% i 28%²³. Podobne częstości odpowiedzi 25% - 50% obserwowano z zastosowaniem cytarabiny. Kolejne badania randomizowane oceniały skojarzone stosowanie antracykliny z cytarabiną, modyfikując dawki i czas podawania tych leków. Schemat leczenia „3+7” został opublikowany w 1973 roku²⁴. The Cancer and Leukemia Group B (CALGB 1981) ustaliła, że jest efektywniejszy niż zastosowanie daunorubicyny i cytarabiny w schemacie „2+5”, natomiast wydłużenie cytarabiny do 10 dni nie skutkuje lepszym efektem terapii²⁵. Dawka 60 mg/m² daunorubicyny dawała częstość odpowiedzi 67% i toksyczność porównywalną do niższych dawek²⁶.

Odnosnie cytarabiny, badania wykazały wzrost toksyczności bez zwiększenia skuteczności leczenia przy zastosowaniu dużych dawek 2-3 g/m²^{27,28}. Uważa się, że dawka powyżej 1 g cytarabiny nie powinna być stosowana w indukcji²⁹. Porównując dawki 100 mg/m² 7 dni i 3 g/m² cytarabiny co 12h w dniach 1, 3, 5, 7, zaledwie 1 randomizowane badanie wykazało wydłużony czas przeżycia pacjentów leczonych wyższymi dawkami (OS 52% versus 43% w obserwacji 6 lat) wyłącznie u chorych poniżej 46 roku życia³⁰.

1.3.1. Intensyfikacja dawki antracyklin

Randomizowane badanie prowadzone przez Wschodnią Grupę Współpracy Onkologicznej (ECOG) dowiodło, że intensyfikacja chemioterapii indukującej poprzez eskalację dawki dobowej daunorubicyny do 90 mg/m² przez 3 dni, w porównaniu z dawką 45 mg/m², zwiększa zarówno częstość całkowitych remisji (70,6% versus 57,3%), jak i długość przeżycia (23,7 versus 15,7 miesięcy). Korzyści te są ograniczone do grupy poniżej 50 roku życia z niskim i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym³¹. Podobne rezultaty potwierdzono w badaniu prowadzonym na grupie 383 Koreańczyków z AML poniżej 60 roku życia, porównując powyższe dawki daunorubicyny podawanej 3 dni, ale dawka cytarabiny

była zwiększona do 200 mg/m² (ECOG - 100 mg/m²), a wlew dożylny antracykliny był ciągły (ECOG - 10 do 15min). Korzyść wysokich dawek daunorubicyny była ewidentna w grupie chorych z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, a profil toksyczności był podobny w obu ramionach ³². Dla aktualnych standardów leczenia istotne są wyniki kolejnego randomizowanego badania 1206 pacjentów z AML, w którym porównano dawkę 60 mg/m² daunorubicyny z dawką 90 mg/m² i nie wykazano wyższości dawki eskalowanej ³³.

1.4. Kardiotoksyczność

Kardiotoksyczność, jako najgroźniejsze powikłanie chemioterapii, stała się wyzwaniem hematologów i kardiologów. Uszkodzenie mięśnia sercowego w następstwie zastosowania antracyklin może mieć istotny wpływ na jakość życia i przeżywalność wyleczonych pacjentów, a w konsekwencji ograniczyć skuteczność leczenia onkologicznego. Zagadnienia te, dotyczące nowej i stale zwiększającej się populacji chorych, dały podstawę rozwoju kolejnej gałęzi medycyny zwanej kardioonkologią.

Problem kardiotoksyczności pojawił się we wczesnych latach 70-tych XX wieku. Wówczas okazało się, że antracykliny wywołują dysfunkcję serca zależną od dawki. W jednym z badań oceniono 399 pacjentów leczonych adriamycyną. Niewydolność serca wystąpiła zaledwie raz wśród 366 chorych leczonych dawką antracykliny mniejszą niż 550 mg/m² (0,27%), natomiast odnotowano aż 10 przypadków wśród 33 chorych (30%), którzy otrzymali większe dawki leku ³⁴. Późniejsze analizy grupy 2000 pacjentów dowiodły bezpieczeństwa niskich dawek antracyklin i dramatycznie większe ryzyko incydentów niewydolności serca w przypadku wyższych dawek skumulowanych. Wartość poniżej 550 mg/m² dla doksorubicyny, została uznana za akceptowalnie bezpieczną granicę dawki, wyważając korzyści leczenia przeciwnowotworowego i ryzyko powikłań kardiologicznych ³⁵.

Kardiotoksyczność indukowana lekami (CDIC) definiowana jest na wiele sposobów. Zależnie od metod jej wykrywania, dotychczas zostały ustalone określenia kliniczne - na podstawie objawów sercowo-naczyniowych, echokardiograficzne - na podstawie oceny frakcji wyrzutowej LV (LVEF) oraz histopatologiczne - na podstawie obrazu kardiomiocytu w mikroskopie elektronowym. Badania biomarkerów dążą do wypracowania nowej definicji CDIC - subklinicznej. Celem jest wykrycie uszkodzenia mięśnia sercowego w łatwy, nieinwazyjny sposób, wcześniej niż za pomocą dotychczas wykorzystywanych metod.

Najwięcej publikacji na temat kardiotoksyczności antracyklin dotyczy nowotworów niehematologicznych, głównie terapii stosowanych w raku piersi. W dziedzinie hematologii większość badań ocenia szkodliwe działanie tych leków u dzieci z ostrymi białaczkami

limfoblastycznymi, natomiast u dorosłych pacjentów, w ostatnich latach temat jest szeroko badany w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.

1.4.1. Mechanizmy kardiotoksyczności

Antracykliny wykazują działania cytostatyczne i cytotoksyczne poprzez wpływ na procesy transkrypcji, replikacji, naprawy DNA i apoptozy.

Bezpośrednie uszkodzenie DNA jest indukowane przez kompleksy interkalacyjne, które zniekształcają strukturę helisy.

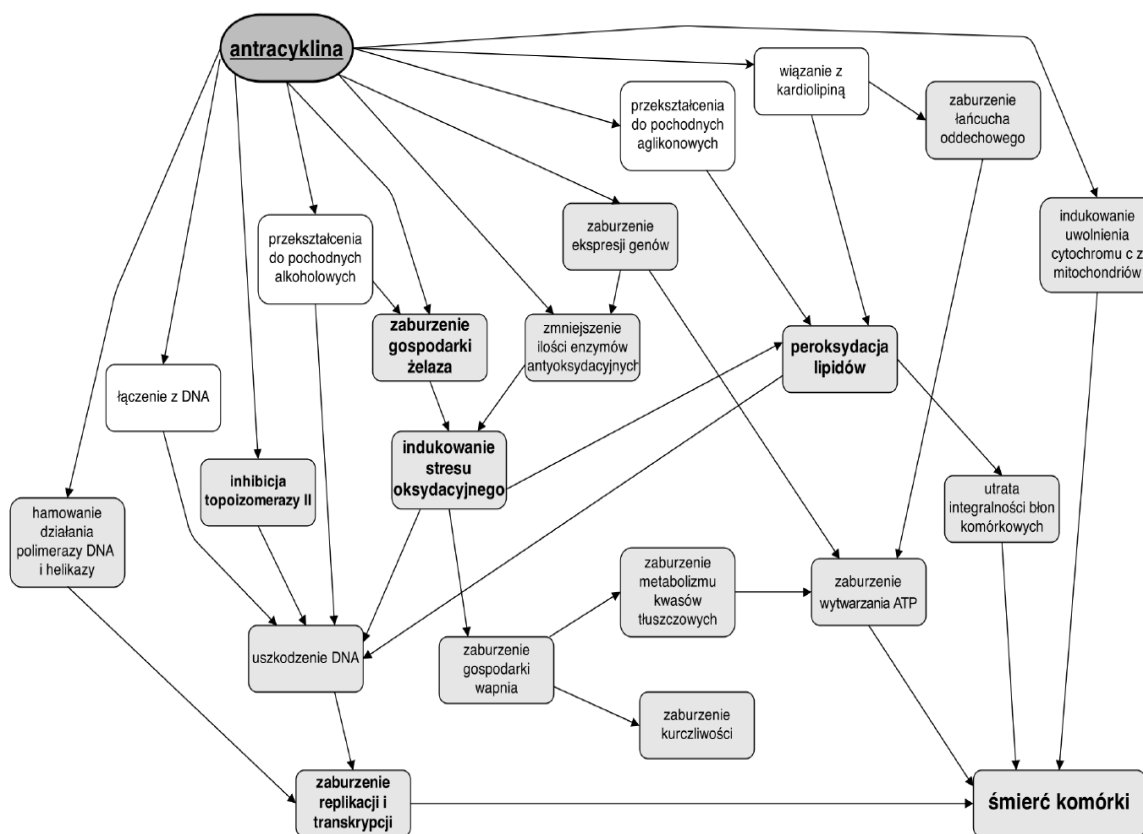
Generacja wolnych rodników jest najpowszechniejszą teorią niszczenia. Reaktywne formy tlenu, powstałe w reakcjach redoks z układem chinonu antracyklin, prowadzą do modyfikacji zasad azotowych i rozrywania nici DNA, ale wpływają również na inne struktury komórkowe - lipidy, białka i węglowodany²¹. W konsekwencji stres oksydacyjny jest odpowiedzialny za śmierć komórek. Kardiomiocyty są bardziej podatne na działanie wolnych rodników, niż komórki innych organów, ze względu na duży metabolizm tlenowy i słabe możliwości obrony antyoksydacyjnej. W porównaniu do innych tkanek w komórkach mięśnia sercowego występuje większa gęstość mitochondriów na jednostkę objętości. Antracykliny mają bardzo duże powinowactwo do fosfolipidów wewnętrznej błony mitochondrialnej - kardiolipiny, a specyficzna dehydrogenaza NADH w sercu predysponuje do zwiększonej produkcji wolnych rodników w cyklu redukcyjnym antracyklin³⁶.

Wśród mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża powikłań po antracyklinach opisywane są zmiany w syntezie wewnątrzkomórkowych związków wysokoenergetycznych, zmniejszenie aktywności ATPazy wapniowej w siateczce sarkoplazmatycznej, obniżenie aktywności peroksydazy glutationu, a także zaburzenia oddechowe w następstwie uszkodzenia mitochondrialnego DNA i apoptoza kardiomiocytów poprzez uwalnianie cytochromu c z mitochondriów³⁷.

Do innych mechanizmów szkodliwości antracyklin należą uszkodzenia za pośrednictwem długotrwałych wtórnych metabolitów alkoholu³⁸.

Za kardiotoksyczność odpowiada także interferencja z aktywnością topoizomerazy II beta. Topoizomerazy odgrywają istotną rolę w transkrypcji³⁹. Topoizomeraza II alfa występuje jedynie w komórkach aktywnie dzielących się oraz nowotworowych, natomiast topoizomeraza II beta jest obecna we wszystkich komórkach, także w kardiomiocytach.

Różnorodne mechanizmy uszkodzenia kardiomiocytu zostały zebrane na Rycinie 2.



Rycina 2. Mechanizmy działania antracyklin w kardiomiocytach ⁴⁰

1.4.2. Zapobieganie kardiotoxyczności i leczenie

Na podstawie powyższych mechanizmów stale poszukuje się środków zapobiegających kardiotoxyczności. Wykryto wiele substancji redukujących toksyczność antracyklin. Część z nich pozostała w sferze badań na modelach zwierzęcych i nie znalazła zastosowania w praktyce.

Najbardziej znanym lekiem kardioprotekcyjnym jest dextrazoksan. Potwierdzono jego skuteczność u dzieci i dorosłych bez zmniejszenia efektów przeciwnowotworowego działania antracyklin ⁴¹. Dextrazoksan obniża kardiotoxyczność antracyklin poprzez chelację żelaza przez EDTA-podobne produkty hydrolizy, co zmniejsza produkcję wolnych rodników. Poza tym jest inhibitorem topoizomerazy II beta poprzez ścieżkę zależną od proteasomów ³⁹.

Standardem leczenia kardiomiopatii poantracyklinowej jest zastosowanie ACEI i/lub beta-adrenolityków. Na podstawie badania grupy 201 chorych z niewydolnością skurczową serca w następstwie terapii kardiotoxycznej, u których podawano enalapril i carvedilol w najwyższych tolerowanych dawkach, okazało się, że istotne jest nie tylko ich zastosowanie, ale czas, w jakim zostaną włączone do leczenia po wystąpieniu symptomów uszkodzenia

serca. Dla korzystnego efektu muszą być użyte jak najszybciej¹⁷. Skojarzone leczenie może być skuteczniejsze niż zastosowanie tych leków oddzielnie⁴².

Badanie ICOS-ONE przeprowadzone na 273 pacjentach z włoskich klinik (głównie kobiety z rakiem piersi), u których zastosowano terapię z antracyklinami wykazało, że bardziej zasadne wydaje się zastosowanie enalaprilu po wzroście troponin niż w prewencji pierwotnej. Objawy kardiomiopatii wystąpiły u 3 pacjentów - 2 w grupie, gdzie ACEI włączano przed chemioterapią i u 1 w grupie, gdzie zastosowano lek dopiero po wzroście troponiny⁴³.

Opcją ochrony przed kardiotoxycząnością w nowotworach piersi i chłoniakach może być stosowanie postaci liposomalnej antracykliny. Liposomy ograniczają przechodzenie leku z krwi do tkanek zdrowych. Antracyklina jest uwalniana w obrębie guza, gdzie uszkodzone naczynia są lepiej przepuszczalne⁴⁴. W próbach klinicznych w leczeniu AML testowana jest anamycyna, antracyklina o znacznie mniejszej kardiotoxycząności i właściwościach przełamania wcześniejszej lekooporności.

1.4.3. Obrazy kliniczne kardiotoxycząności

Szkodliwość leczenia onkologicznego przejawia się w różnorodnych postaciach działań niepożądanych. Może być wykryta, jako kardiomiopatia bezobjawowa lub ujawnić się w postaci objawów sercowo-naczyniowych. W raporcie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 roku dotyczącego toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy eksperci wyróżniają 9 kategorii powikłań:

- dysfunkcję mięśnia sercowego i niewydolność serca
- chorobę wieńcową
- wady zastawkowe
- zaburzenia rytmu
- nadciśnienie tętnicze
- powikłania zakrzepowo- zatorowe
- udar mózgu, choroby naczyń obwodowych
- nadciśnienie płucne
- powikłania osierdziowe

Antracykliny są wyróżnione w grupie leków, które mogą być przyczyną niewydolności serca i wymieniane w grupie czynników etiologicznych zaburzeń rytmu serca, powikłań zakrzepowo-zatorowych i chorób osierdza⁴⁵.

Kardiomiopatia to według definicji AHA z 2006 roku choroba serca charakteryzująca się pierwotnym bądź wtórnym zaburzeniem funkcji mechanicznej lub elektrycznej myocardium⁴⁶. Jest jednym z najczęstszych powikłań stosowania antracyklin w onkologii. Nawet, jeżeli przebiega bezobjawowo, zwykle staje się problemem. Może utrudnić leczenie chorych wymagających podania kolejnej chemioterapii z powodu nawrotu nowotworu. Ogranicza wybór metod leczenia do mniej agresywnych, a przez to mniej skutecznych¹².

W zależności od czasu pojawienia się objawów kardiologicznych po ekspozycji na antracykliny wyróżniono typy kardiotoxyczności - ostrą, podostrą i przewlekłą. Ostra występuje w trakcie chemioterapii, podostra po jej zakończeniu, a granice czasowe są określane w publikacjach na dni do kilkunastu tygodni. Ostra i podostra kardiotoxyczność zazwyczaj manifestuje się zmianami odstępu QT w EKG, arytmia w postaci skurczów dodatkowych komorowych i nadkomorowych, ostrym zespołem wieńcowym (OZW), niewydolnością serca w postaci obrzęku płuc, bądź obrazem zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia. Występuje u mniej niż 1% pacjentów i zazwyczaj jest odwracalna⁴⁵. Nie zależy od dawki antracyklin. W typie kardiotoxyczności przewlekłej objawy wczesne ujawniają się do roku, późne - ponad rok po zakończeniu leczenia⁴⁷. Ostra kardiotoxyczność nie pozwala przewidzieć rozwoju niewydolności serca w przyszłości. Kardiotoxyczność przewlekła, zarówno rozpoczynająca się wcześnie jak i późno, może prowadzić do kardiomiopatii rozstrzeniowej^{48,49}. Oszacowano, że kardiotoxyczność wczesna pojawia się po leczeniu antracyklinami u 1,6-2,1% chorych^{50,51}, a późna - u 1,6-5%^{37,48}. Włoscy badacze Cardinale i wsp. (2015)⁴² w grupie 2625 pacjentów leczonych antracyklinami stwierdzili objawy kardiotoxyczności u 9%. W średnim czasie obserwacji 5,2 lat 98% zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszego roku.

1.4.4. Leki kardiotoxyczne stosowane w onkologii

Znajomość leków wykorzystywanych w onkologii o szkodliwym wpływie na serce (Tabela 2) jest bardzo istotna. Wtórna AML może się pojawić, jako przełom blastyczny MPN. Tacy chorzy zwykle przez wiele lat są leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Rozpoznanie AML zdarza się też u pacjentów z wywiadem chłoniaka. U tych zazwyczaj stosowane są cykle chemioterapii zawierające w zestawie leków antracykliny, cyklofosfamid, czasami kojarzone z radioterapią. Naświetlanie śródpiersia dawką 1 Gy odpowiada 10 mg/m² doksorubicyny⁵². U pacjentek z AML nierzadko bywa w wywiadzie nowotwór piersi. Częstość kardiomiopatii bezobjawowej i niewydolności serca w leczeniu raka piersi doksorubicyną, idarubicyną i epirubicyną wynosi 3-26%⁵³. Powikłania sercowo-naczyniowe,

poza samym nowotworem, są główną przyczyną śmierci, a zgony z ich przyczyn sięgają 44%⁵⁴. Zwiększone ryzyko śmierci na skutek powikłań sercowych obserwowane jest po 7 latach od rozpoznania nowotworu⁵⁵. Wcześniejsze terapie onkologiczne u wszystkich takich pacjentów ograniczają możliwości włączenia antracyklin.

Tabela 2. Leki stosowane w chemioterapii nowotworów powodujące dysfunkcję lewej komory i (lub) niewydolność serca^{45,48}

Chemioterapeutyki		Częstość występowania dysfunkcji lewej komory i niewydolności serca (%)
Rodzaj	Nazwa leku	
Antracykliny	Dokсорubicyna	3-26 dla dawki do 550 mg/m ²
	Epirubicyna	0,9-3,3 wg informacji w CHPL
	Idarubicyna	5-18
	Mitoksantron	2,2-15
Lek alkilujący	Cyklofosfamid	7-28
	Ifosfamid <10 g/m ²	0,5
	Ifosfamid 12,5-16 g/m ²	17
Taksoidy	Paklitaksel	5-15
	Docetaksel	2,3-8
Przeciwciała o aktywności inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI)	Bewacyzumab	0,8-2,2
	Pertuzumab	3,4-6,9 w monoterapii lub z innymi lekami
	Trastuzumab	2-28
Drobnocząsteczkowe TKI	Dazatynib	2-4
	Lapatynib	1,6
	Imatynib	0,5-1,7
	Sunitynib	4-28
	Nilotynib	1
Inhibitory proteasomu	Bortezomib	7-15 wg informacji podanych w CHPL
	Karfilzomib	11-25

1.4.5. Czynniki ryzyka powikłań kardiotoxycznych

Efekt kardiotoxyczności antracyklin zależy od dawki, ale jest trudny do przewidzenia. Wśród pacjentów istnieje różna wrażliwość na antracykliny. Jedni tolerują je bez odległych powikłań, u innych po pierwszej dawce pojawiają się objawy kardiotoxyczności¹⁶. Nie ma bezpiecznej dawki antracykliny⁵⁶. Ryzyko kardiotoxyczności

zaczyna się z pierwszym podaniem leku i wzrasta zależnie od dawki skumulowanej. Każda kolejna ekspozycja jest dodatkowym stresem dla serca⁵⁷.

Odsetek chorych z niewydolnością serca w następstwie stosowania doksorubicyny oceniono na 3-5% dla skumulowanej dawki 400 mg/m², 7-26% dla dawki 550 mg/m² oraz 18-48% dla skumulowanej dawki 700 mg/m²^{35,56}. Mniejsze efekty kardi toksyczne wykazały farmakologiczne pochodne doksorubicyny^{37,58}. Równoważność dawek antracyklin w odniesieniu do doksorubicyny w szybkim wlewie przedstawia Tabela 3⁵⁹.

Tabela 3. Porównanie kardi toksyczności zależnie od zastosowanego leczenia⁵⁹

Lek	Index kardio- toksyczności	Rekomendowana dawka maksymalna w mg/m²
Dokсорubicyna w szybkim wlewie	1	400
Dokсорubicyna w 24h wlewie	0,62	550
Dokсорubicyna + dextrazoksan	0,5	800-1000
Dokсорubicyna >300mg/m² + dextrazoksan	0,73	500
Epirubicyna	0,44	900
Daunorubicyna	0,5	800
Mitoksantron	2,5	160
Idarubicyna	2,67	150

Na częstość powikłań kardiologicznych chemioterapii, oprócz toksyczności zastosowanego leku, mogą mieć wpływ inne czynniki (Tabela 4). Do tych, związanych z pacjentem, które nie podlegają modyfikacji, należą starszy wiek, płeć żeńska, obciążony wywiad kardiologiczny i radioterapia obszaru klatki piersiowej. Wśród czynników związanych z leczeniem, poza dawką antracykliny, istotna jest długość wlewu dożylnego oraz kombinacja z innymi lekami kardi toksycznymi^{60,61}. Obecność kardiologicznych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość i hipercholesterolemia, może predysponować do wystąpienia zdarzeń sercowych u pacjentów leczonych antracyklinami³⁵. Dodatkowe ryzyko stanowi choroba układu sercowo-naczyniowego przed 50 rokiem życia w wywiadzie rodzinnym. Czynnikiem obciążającym jest także palenie tytoniu i duże spożycie alkoholu⁴⁵. Bywa, że osoby, u których rozpoznano chorobę nowotworową, zmieniają nawyki

żywieniowe, zaprzestają aktywności fizycznej i mają skłonność do rozwoju depresji - to także czynniki ryzyka dla układu krążenia ^{12,62}.

Chorzy przed włączeniem chemioterapii wymagają czasem częstych przetoczeń krwi. Liczne transfuzje grożą przeładowaniem organizmu żelazem (IO). Przetoczenie 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) dostarcza około 200 mg żelaza ⁶³. Ryzyko IO stanowi ponad 20 jednostek KKCz, a jego wykładnikiem jest stężenie ferrytyny ponad 2000 ng/ml ⁶⁴. Skutkiem IO może być hemochromatoza z objawami niewydolności serca i zaburzeniami rytmu ⁶⁵. Pojawia się po przetoczeniu ponad 23 g żelaza, przy stężeniu żelaza w sercu powyżej 600 ugFe/g masy. IO wykrywane jest za pomocą badania CMR z oceną T2 mięśnia sercowego. Skrócenie T2<10ms wiąże się ze spadkiem EF i arytmia ^{64,66,67}.

Tabela 4. Czynniki ryzyka kardiotoxyczności antracyklin ^{48,49}

Czynnik ryzyka	Komentarz
wiek	poniżej 4 lat, powyżej 65 lat
pleć	bardziej zagrożone kobiety
długość okresu obserwacji	im dłuższy, tym częstsze występowanie i większe nasilenie dysfunkcji serca
dawka skumulowana	większa niż 550 mg/m ² - ryzyko kardiotoxyczności jest 5x większe niż dla mniejszych dawek
większa pojedyncza dawka	częstsza późna toksyczność większych pojedynczych dawek antracyklin
taktyka podawania leku	podawanie we wstrzyknięciu dożylnym - większe zagrożenie niż długotrwały wlew kroplowy
radioterapia	napromienianie śródpiersia w wywiadzie
inna kardiotoxyczna chemioterapia	leki m.in. cyklofosfamid, trastuzumab i paklitaxel zwiększają ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego
stwierdzona choroba serca	nadciśnienie tętnicze, CHNS, wada zastawkowa
czynniki genetyczne	trisomia chromosomu 21, pochodzenie afroamerykańskie

1.5. Metody oceny kardiotoxyczności

Diagnostyka kardiotoxyczności bazowała początkowo wyłącznie na obserwacji objawów klinicznych niewydolności serca, ale okazało się, że one u większości chorych nie występują przez lata ⁵⁶.

Obecnie powszechnie używanymi, nieinwazyjnymi, szeroko dostępnymi i mało kosztownymi metodami do oceny kardiotoxyczności antracyklin są EKG i ECHO.

W zapisach EKG można obserwować zmiany w trakcie infuzji antracyklin lub po jej zakończeniu. W jednej z prób, w grupie 399 pacjentów leczonych adriamycyną, ocena elektrokardiograficzna wykazała je u 45 (11%). Pojawiały się przy zastosowaniu różnych dawek skumulowanych antracyklin. W zapisach była stwierdzana tachykardia zatokowa, obniżenie odcinka ST, spłaszczenie załamka T lub skurcze dodatkowe komorowe. Żaden z pacjentów, którzy prezentowali zmiany w EKG, nie rozwinął w przyszłości niewydolności serca. Jeden z 7 monitorowanych pacjentów wykazywał uniesienie ST 3 h po podaniu leku, ale 2 h później zapis EKG powrócił do normy. Ten stan nie miał żadnych konsekwencji klinicznych w podaniu całkowitej dawki adriamycyny 500 mg/m². Wśród 399 badanych 11 pacjentów bez wcześniejszego wywiadu kardiologicznego rozwinęło ciężką niewydolność krążenia i 8 z nich zmarło w ciągu 3 tygodni od początku objawów. EKG u tych chorych wykazywało we wszystkich odprowadzeniach wyraźne zmniejszenie woltażu zespołów QRS w porównaniu do poprzednich zapisów ³⁴. W innym badaniu analiza EKG grupy 147 dorosłych, którzy w dzieciństwie byli leczeni antracyklinami, wykazała w zapisach wydłużenie odstępu QT u osób, które w przyszłości wykazali upośledzenie funkcji LV ⁶⁸.

Od połowy lat 80-tych kardiotoxyczność oceniana jest w ECHO na podstawie LVEF. Ten parametr wyraża w procentach, jaka część objętości LV pod koniec rozkurczu wyrzucana jest na obwód. Do stwierdzenia tego potrzeba określić objętość końcoworozkurczową (EDV) i końcowoskurczową (ESV) LV ⁶⁹.

W aktualnej klasyfikacji ECHO wyróżnia się niewydolność serca

- ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFREF), gdy LVEF wynosi <40%
- z pośrednią frakcją wyrzutową (HFMRREF), gdy LVEF wynosi 40-50%
- z zachowaną frakcją wyrzutową (HFPEF), gdy LVEF wynosi >50%

W każdej z powyższych może występować dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa z dominacją jednej z nich ⁷⁰. U chorych poddawanych chemioterapii dysfunkcję skurczową LV poprzedza pogorszenie czynności rozkurczowej ⁷¹. Najłagodniejszą manifestacją dysfunkcji rozkurczowej LV są zaburzenia relaksacji. Występują przed pojawieniem się objawów klinicznych niewydolności serca ⁷².

Ocena LVEF w ECHO, jako metoda oceny kardiotoxyczności zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), znajduje się w klasie zaleceń I z poziomem wiarygodności A. Jest zatem metodą obowiązkową w diagnostyce ⁴². Spadek LVEF o 15% i więcej od wartości wyjściowej, przy LVEF ponad

50% nie warunkuje przerwania leczenia onkologicznego. Przy LVEF poniżej 50% należy powtórzyć badanie po 3 tygodniach. Przy utrzymującej się frakcji poniżej 50% konieczne jest przerwanie chemioterapii i zastosowanie leczenia niewydolności serca. W przypadku LVEF poniżej 40% konieczne jest zakończenie leczenia cytostatykami ⁷³.

Eksperci Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiografii (American Society of Echocardiography) i Europejskiego Towarzystwa Obrazowania Sercowo - Naczyniowego (European Association of Cardiovascular Imaging) w 2014 roku zdefiniowali kardiotoksyczność w obrazie ECHO (CTRCD), jako obniżenie LVEF o ponad 10% i do wartości poniżej 53%. Spadek powinien być potwierdzony powtórным badaniem wykonanym po 2-3 tygodniach ⁷⁴.

Kolejna publikacja grupy ekspertów, z 2015 roku, podaje normy EF określone w ECHO dwuwymiarowej, jako wartości w przedziale 53% - 73%. Ten parametr nie jest zależny od płci, wieku i powierzchni ciała (BSA). W ECHO trójwymiarowej trudno ustalić wartość dla dolnej granicy normy. Eksperci przytaczają publikacje wielu autorów, którzy wykonywali badania w różnych grupach etnicznych - skandynawskiej, hinduskiej, japońskiej i białych Europejczyków i podawali dolną prawidłową EF, jako 49-54% u mężczyzn i 49-57% u kobiet. Grupa ekspertów w rekomendacjach z 2015 roku uznała EF poniżej 52% u mężczyzn i poniżej 54% u kobiet za wartości poniżej normy ⁷⁵.

Obecnie zwraca się uwagę na nowe parametry czynnościowe. Interesującą metodą jest dopplerowskie obrazowanie prędkości ruchu i regionalnych odkształceń mięśnia sercowego, które także pozwalają przewidzieć dysfunkcję LV ^{76,77}. Kardiotoksyczność sugeruje względny spadek globalnego skurczowego odkształcenia podłużnego mięśnia sercowego (GLS) o ponad 15% w stosunku do wartości początkowej ⁴⁵.

Do oceny kardiotoksyczności wykorzystywana jest wielobramkowa angiografia radioizotopowa (MUGA), zwana także wentrykulografią radioizotopową techniką bramkowaną. Jej wadą jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące, a zaletą niewielka zmienność w interpretacji obrazów między poszczególnymi oceniającymi (<5%) ⁷⁸.

Innymi użytecznymi technikami medycyny nuklearnej są scyntygrafia z metajodobenzylguanidyną znakowaną jodem 123, obrazowanie serca za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) oraz scyntygrafia z użyciem przeciwciał przeciw miozynie znakowanych indem 111 ⁷⁹.

Coraz bardziej powszechną, przydatną metodą w ocenie kardiotoksyczności jest rezonans magnetyczny serca (CMR) ^{48,80}. Umożliwia dokładną ocenę budowy i czynności serca, pozwala ocenić osierdzie, wykryć nieprawidłowe masy i nacieki zapalne w sercu ⁴⁵.

Uszkodzenie kardiomiocytów można uwidocznić w mikroskopie elektronowym. Na tej podstawie zdefiniowano histopatologiczne cechy kardiomiopatii. Antracykliny powodują wakuolizację cytoplazmy, wprowadzają nieład miofibryli, utratę ich aktywności i nekrozę miocytów - uszkodzenie kardiomiocytów po chemioterapii typ I (I CRCD). Występuje od pierwszej dawki leku, jest nieodwracalne i długotrwałe, może się ujawniać po latach po zastosowaniu antracyklin. Z kolei toksyczne działanie trastuzumabu (przeciwciało monoklonalne używane w leczeniu raka piersi) jest odwracalne, krótsze i nie zależy od dawki leku - uszkodzenie kardiomiocytów typ II (II CRCD) ⁸¹.

PET oraz CMR są kosztownymi metodami oceny serca. Poza tym są czasochłonne. Badanie PET oraz MUGA, narażają chorego na promieniowanie. Inne opisane techniki są mało dostępne. Przydatność EKG i ECHO do monitorowania pacjentów podczas leczenia ogranicza fakt, że w momencie obrazowanej manifestacji dekompensacji serca występują już nieodwracalne uszkodzenia na poziomie komórkowym ⁸². Współczesne mikroskopy - holograficzny mikroskop cyfrowy (DHM) i mikroskop atomowy (AFM) dają możliwości obrazowania kardiomiocytu i śledzenia zmian w czasie. Pozwalają poznać mechanizmy dysfunkcji tkanki, pomóc ustalić optymalną dawkę antracykliny oraz sprawdzić efekt terapii kardioprotekcyjnej ⁸³. Biopsja mięśnia sercowego jest jednak metodą inwazyjną i niebezpieczną w warunkach pancytopenii. Dlatego ciągle poszukuje się nowych metod do jak najwcześniejszego wykrycia szkodliwości chemioterapii na serce. Od wielu lat w tym temacie eksplorowany jest potencjał różnych biomarkerów.

1.5.1. Biomarkery

Biomarker jest definiowany, jako obiektywnie mierzalny wskaźnik biologiczny. Może nim być substancja, właściwość fizjologiczna lub gen. Dostarcza informacji o prawidłowych lub patologicznych procesach biologicznych organizmu ⁸⁴. Grupa Ekspertów ds. Biomarkerów oceniających kardiotoxyczność indukowaną chemioterapią zdefiniowała cechy idealnych biomarkerów. Określa je swoistość/specyficzność, czułość/wrażliwość, łatwość testu, stabilność w badaniach przedklinicznych i łatwość uzyskania materiału do analizy ^{47,85}. Wszystkie te właściwości są wykorzystywane do określania ryzyka, potwierdzania diagnozy, monitorowania przebiegu choroby i odpowiedzi na zastosowane leczenie. W powszechnym zastosowaniu klinicznym biomarkerów brane są pod uwagę takie cechy, jak dokładność testu, jego powtarzalność, szybkość uzyskiwania wyników, a także koszty badań ⁸⁶.

Stowarzyszenie Niewydolności Serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaleca w programowaniu wszelkich prób klinicznych z lekami kardi toksycznymi wykorzystanie dostępnych biomarkerów - troponin i peptydów natriuretycznych⁸⁷. Jednakże rola biomarkerów w terapii hematologicznej ostatecznie nie została określona. Zaleca się przeprowadzenie oceny kardiologicznej przed leczeniem, a następnie regularne badania kontrolne. Monitorowanie biomarkerów ma szereg korzyści - są sercowo specyficzne i bardzo czułe, ich badanie jest minimalnie inwazyjne, są tańsze niż ECHO, pomiar jest wystandaryzowany i mają wysoce negatywną wartość prognostyczną. Nie powinno się lekceważyć ich podwyższonego stężenia. Badacze włoscy⁸⁸ uważają, że obecna definicja kardi toksyczności, która bazuje na objawach klinicznych lub obniżeniu LVEF, powinna zostać zmieniona, przeniesiona z klinicznej do subklinicznej definicji, opartej na wcześniejszych detektorach, bardziej czułych i specyficznych biomarkerach.

Troponiny

Troponiny sercowe stanowią część kompleksu troponiny I, T oraz C zlokalizowanego na filamentach aktyny i mają udział w skurczu mięśnia sercowego. Troponiny I oraz T (cTnI, cTnT) są czułymi i specyficznymi biomarkerami uszkodzenia serca. Troponina C nie jest sercowo specyficzna - dotyczy także mięśni szkieletowych. Troponiny sercowe cTnI oraz cTnT są dobrze poznanymi biomarkerami choroby niedokrwiennej serca i ustalonymi testami w diagnostyce zawału serca⁸⁹. W ostrych zespołach wieńcowych (OZW) mają wartość diagnostyczną i prognostyczną⁹⁰. W ostatniej dekadzie ich wykorzystanie rozszerzyło się także na inne stany kliniczne, m.in. przerost lewej komory serca, niewydolność krążenia, zapalenie mięśnia sercowego, zatorowość płucną, uraz klatki piersiowej z urazem serca, wstrząs septyczny, udar, niewydolność nerek i kardi toksyczność związaną z chemioterapią⁹¹⁻⁹³.

W 2004 roku raport ekspertów FDA uznał cTnI i cTnT, jako czuły, specyficzny i mocny biomarker, pozwalający na wykrywanie i ocenę stopnia uszkodzenia komórkowego mięśnia sercowego, mogący być wykorzystywany do testowania nowych leków⁸⁵.

Temat wykorzystania biomarkerów w ocenie kardi toksyczności antracyklin był szeroko badany w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Lipshultz i wsp.⁹⁴ przedstawił, że cTnT wzrasta u około 30% przypadków dzieci leczonych doxorubicyną z powodu ALL, a wzrost cTnT koreluje z rozstrzeniem LV i grubością jej ściany. Badania tej samej populacji przez 5 lat dowiodły, że przynajmniej jednorazowy wzrost cTnT podczas chemioterapii, daje odzwierciedlenie w późnych anomaliach w obrazie ECHO^{95,96}.

Najwięcej prac potwierdzających tezę, że wzrost troponin poprzedza zmiany w ECHO dotyczy monitorowania kardiotoksycznego leczenia chorych z rakiem piersi ⁹⁷. Wzrost troponin pozwala przewidzieć dysfunkcję LV z 3 miesięcznym wyprzedzeniem ^{98,99}. CTnI może przepowiadać ciężkość uszkodzenia LV. Ocena jej piku po chemioterapii wysoce koreluje ze stopniem redukcji LVEF ^{98,100}. Włoscy badacze ocenili, że 29% grupy otrzymującej antracykliny z dodatnimi wartościami troponiny I (cTnI+) w przyszłości w ocenie ECHO prezentowali frakcję wyrzutową poniżej 50%. Grupa pacjentów z ujemnymi troponinami I (cTnI-), również wykazywała obniżenie LVEF w 3 miesiącu obserwacji, ale nie tak znaczną jak grupa z pozytywnymi wynikami, a obniżenie EF było przemijające - uległo normalizacji do frakcji wyjściowej w 4 i 7 miesiącu obserwacji ¹⁰¹. Podwyższone stężenia cTnI korelowały z większym ryzykiem zdarzeń sercowych w ciągu roku od zakończenia terapii oraz ze spadkiem LVEF ⁹⁸. Po roku obserwacji stwierdzono redukcję LVEF o 18,2% u chorych cTnI+ i o 2,5% u chorych cTnI- ¹⁰². Badanie na grupie 703 pacjentów z nowotworem piersi wykazało, że ci wśród nich, którzy wykazują przetrwale podwyższone stężenia cTnI miesiąc po zakończeniu chemioterapii, mają większe prawdopodobieństwo (84%) wystąpienia powikłań sercowych w okresie pierwszego roku obserwacji w porównaniu z przemijającym ich podwyższeniem lub bez ¹⁰⁰.

Korelację spadku LVEF ze wzrostem cTnT u dorosłych chorych z nowotworami hematologicznymi wykazał Auner i wsp. (redukcja 10% LVEF vs 2% u chorych cTnT-) ¹⁰³.

Do całkiem odmiennych wniosków doszedł Lenihan. W jego badaniach troponiny nie okazały się wartościowym czynnikiem prognostycznym. Ich wzrost występował zaledwie u części chorych, u których pojawiły się zdarzenia sercowe ¹⁰⁴. Także kilka prac, w których autorzy oceniali kardiotoksyczność późną u dzieci leczonych antracyklinami nie wykazało istotnej korelacji troponin ze zmianami LVEF ^{105,106}.

Peptydy natriuretyczne

PrzedSIONKOWY peptyd natriuretyczny (ANP) jest uwalniany przez kardiomiocyty przedSIONKA serca. Ze względu na bardzo krótki okres półtrwania nie jest wykorzystywany w praktyce klinicznej. MÓZGOWY peptyd natriuretyczny lub inaczej peptyd natriuretyczny typu B (BNP) jest uwalniany przez kardiomiocyty komór i komórki lewej półkuli mózgu w odpowiedzi na objętość krążenia i ciśnienie wewnątrzsercowe ¹⁰⁷. ANP i BNP są neurohormonami. W wyniku proteolizy ich prekursorów wydzielane są równoważnie N-końcowe fragmenty prohormonów NT-proANP i NT-proBNP. NT-proBNP jest wolniej eliminowany z krwi, dlatego stężenie jego jest wyższe niż BNP ¹⁹. Peptydy natriuretyczne regulują w organizmie gospodarkę wodno-elektrolitową. Zwiększają filtrację kłębkową,

zmniejszając zwrotne wchłanianie sodu w kanalikach nerkowych oraz hamują produkcję reniny i aldosteronu. Podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych obserwuje się w niewydolności serca, zawale mięśnia sercowego, zatorowości płucnej, nadciśnieniu płucnym, niewydolności wątroby przebiegającej z wodobrzuszem, pierwotnym hiperaldosteronizmie i nadciśnieniu tętniczym. Stężenie peptydu natriuretycznego może być podwyższone w starszym wieku, w niewydolności nerek oraz u chorych z migotaniem przedsionków¹⁰⁸. Natomiast u pacjentów z otyłością stężenie jego bywa nieproporcjonalnie niskie¹⁰⁹.

Wytyczne zalecają pomiar peptydów natriuretycznych u chorych z niewydolnością krążenia. Dostarczają one informacji diagnostycznych i prognostycznych¹¹⁰. Ich stężenie wzrasta nie tylko w zaawansowanej niewydolności serca, lecz także u pacjentów z bezobjawową lub minimalnie wyrażoną dysfunkcją LV¹¹¹.

NT-proBNP wzrasta po ekspozycji na antracykliny. Tłumaczone jest to stresem ściany miokardium lub neurohormonalną odpowiedzią na katecholaminy lub angiotensynę. Ten efekt wymaga nieco czasu, dlatego stężenie NT-proBNP nie zmienia się natychmiast po chemioterapii (w ciągu 4 h), jakkolwiek wzrasta w kolejnych 24 h¹¹². W pracy oceniającej chorych leczonych z powodu raka piersi de Iuliis i wsp.¹¹³ wykazał większą czułość NT-proBNP od ECHO w ocenie kardiotoxyczności. Obserwował wzrost NT-proBNP bez znaczących zmian w LVEF. Biomarker okazał się też czynnikiem prognostycznym śmiertelności w ciągu roku od chemioterapii¹¹³.

Lenihan i wsp. oceniali kardiotoxyczność u 109 chorych z rozpoznaniem chłoniaka i mięsaka. Badania wykonywano przed i po każdym cyklu leczenia antracyklinami. Wyższe stężenia NT-proBNP korelowały z wystąpieniem zdarzeń sercowych - OZW, arytmia, bezobjawową dysfunkcją LV lub niewydolnością serca oraz nagłą śmiercią sercową. U chorych, u których wystąpiły objawy kardiologiczne, w końcowej ocenie stwierdzano także obniżenie LVEF¹¹⁴.

Wykazano, że w porównaniu z troponinami, wzrost stężenia NT-proBNP bardziej koreluje z późną kardiotoxycznością ocenianą zmianami parametrów w ECHO^{105,106,115}.

Inne biomarkery

Markerami wykorzystywanymi do oceny szkodliwego wpływu antracyklin na serce są także galectin-3 (gal-3), rozpuszczalna forma białka ST2, receptora interleukiny 33 (sST2) oraz białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (hsCRP). Badania jednak nie wykazały ich znaczącej roli.¹¹⁶ Kinaza kreatynowa MB (CPK-MB) okazała się także

mało efektywna, ze względu na krótki czas ujawnienia po uszkodzeniu mięśnia sercowego, niedostateczną czułość i specyficzność⁴⁷.

Kopeptyna, C końcowa część prowazopresyny, jest miarą stresu endogennego na różne sytuacje kliniczne¹¹⁷. Wykazano jej znaczenie w ocenie śmiertelności u chorych z pozawałową niewydolnością serca. Jej wartość prognostyczna wzrasta w korelacji z oznaczeniami innych biomarkerów. W niektórych badaniach stwierdzono wyższą wartość prognostyczną kopeptyny C niż BNP i NT-proBNP^{118,119}. Kopeptyna wzrasta w surowicy u szczurów leczonych doxorybicyną¹²⁰.

Mieloperoksydaza jest uwalniana przez neutrofile podczas stresu oksydacyjnego. U chorych z rakiem piersi leczonych trastuzumabem i antracykliną wzrost jej stężenia w ciągu 3 miesięcy po chemioterapii był związany z wyższym ryzykiem zdarzeń sercowych⁹⁷.

MikroRNA (miRs) są cząsteczkami regulującymi ekspresję genów. MiR-208 i miR-499 są specyficzne dla uszkodzenia kardiomiocytów¹²¹, a miR-1 są związane z włóknieniem, hipertrofią i niewydolnością serca¹²². MikroRNA wykorzystuje się także, jako biomarkery w ocenie kardiotosyczości¹¹⁶. W badaniu grupy 33 dzieci leczonych antracyklinami badano miR-29b oraz miR-499. Ich zwiększona ekspresja 6-24 h po chemioterapii korelowała z dawką antracykliny i stężeniem cTnT¹²³. U 56 kobiet z rakiem piersi leczonych doxorubicyną badano miR-1 i cTnI w korelacji ze spadkiem LVEF. W tym badaniu mikroRNA okazał się czulszym biomarkerem kardiotosyczości¹²⁴.

W innym badaniu oceniano NT-proBNP, cTnT, sST2 i cząsteczki mikroRNA związane z niewydolnością serca - miR-126-3p, miR-199a-3p, miR-423-5p, miR-34a-5p. Nie wykazano ich znaczącej korelacji i przydatności, jako markerów służących do przewidywania dysfunkcji serca po chemioterapii¹²⁵.

Czynnik wzrostu i różnicowania 15 (GDF-15) to biomarker, na którego zmiany stężenia wpływa stan zapalny i stres oksydacyjny. Wzrost GDF-15 wykazano w badaniu 38 dzieci po chemioterapii z antracyklinami w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób. GDF-15 okazał się dobrym markerem kardiotosyczości ocenianej w ECHO parametrami funkcji rozkurczowej serca¹²⁶.

1.6. Uzasadnienie celu pracy

Stosowanie antracyklin obarczone jest ryzykiem toksycznego wpływu na mięsień sercowy, ale efekt ten jest trudny do przewidzenia. Monitorowanie czynności serca jest istotne, gdyż powikłania kardiologiczne mogą obniżyć skuteczność leczenia hematologicznego i czas przeżycia pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby. Do diagnostyki działań niepożądanych chemioterapii powszechnie stosowane są badania EKG i ECHO. Ciągłe poszukuje się metod, które pozwolą wcześniej przewidzieć szkodliwy wpływ antracyklin na mięsień sercowy, zanim dysfunkcja serca ujawni się w stanie zaawansowanym lub utrwalonym. W tej kwestii, do subklinicznej oceny kardiotoxyczności, analizowane są różne biomarkery, a wśród nich troponiny sercowe i NT-proBNP. Ich rola nie została ostatecznie zweryfikowana u pacjentów z AML.

2. CEL PRACY

Cel główny:

Określenie przydatności wybranych biomarkerów - troponiny I (cTnI) i N-końcowego fragmentu prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) do oceny wpływu antracyklin na mięsień sercowy w leczeniu indukującym remisję u chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Cele pomocnicze:

1. Ocena częstości wybranych czynników obciążających dla serca przed włączeniem chemioterapii
2. Analiza zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie wyszczególnionych objawów i stanów klinicznych
3. Wyłonienie zmian w zapisach EKG oraz w obrazach ECHO
4. Zbadanie zależności między obecnością wybranych czynników obciążających dla serca, wystąpieniem objawów i stanów klinicznych, zmian w zapisach EKG i ECHO a stężeniami biomarkerów

3. MATERIAŁ i METODY

Praca miała charakter prospektywny.

Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej 13.06.2013 (Uchwała nr 522/13) (Załącznik1).

Badania były prowadzone w Szpitalu Klinicznym im. Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w ramach hospitalizacji pacjentów w Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku.

3.1. Grupa badana

Grupą wybraną do analizy byli chorzy z rozpoznaniem AML, którzy po zapoznaniu się z Formularzem Informacyjnym (Załącznik 2), zadeklarowali chęć udziału w programie badawczym przez podpisanie Formularza Świadomej Zgody (Załącznik 3).

Wstępnej analizie poddano 56 chorych leczonych w Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku w latach 2013-2018, jednak u kilku z nich stwierdzono kryteria wyłączenia. Ostatecznie kryteria włączenia do udziału w badaniu spełniła grupa 50 chorych - 23 kobiety i 27 mężczyzn w wieku 18-60 lat.

3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia do udziału w badaniu

Kryteria włączenia:

1. Chorzy z nowo rozpoznaną AML pierwotną lub wtórną
2. Chorzy zakwalifikowani do chemioterapii indukującej remisję według schematu „3+7”, u których w leczeniu zastosowano daunorubicynę w dawce 60 mg/m^2 w 3 kolejnych dniach, to jest sumarycznie 180 mg/m^2
3. Pacjenci w wieku do 60 roku życia

Kryteria wyłączenia:

1. Chorzy, u których w leczeniu indukującym remisję według schematu „3+7” zastosowano zredukowaną dawkę daunorubicyny
2. Chorzy, u których w chemioterapii zastosowano inny rodzaj antracykliny
3. Chorzy, którzy otrzymywali II kurację indukującą remisję według schematu „3+7”
4. Chorzy z rozpoznaniem ostrej białaczki promielocytowej ze względu na inny standard chemioterapii tego podtypu AML
5. Wiek >60 roku życia
6. Zgon w trakcie chemioterapii lub przed +1 dobą po zakończeniu leczenia indukującego remisję „3+7”
7. Niewydolność nerek lub wątroby

8. Choroby wirusowe wątroby WZW typ B lub C
9. Choroby autoimmunologiczne i przewlekła steroidoterapia
10. Współistniejący nowotwór

3.3. Metodyka badań

W badaniu zanalizowano liczebności grupy pod względem płci, wieku i typu AML. Pacjentów klasyfikowano według aktualnych kryteriów WHO. Ze względów praktycznych, przed otrzymaniem wyników badań cytogenetycznych i molekularnych, celem wyodrębnienia jednolitych grup, posłużono się klasyfikacją FAB, która nadal była stosowana w praktyce klinicznej.

Przed włączeniem leczenia u każdego chorego **określono czynniki obciążające dla serca**. Przed rozpoczęciem chemioterapii indukującej remisję przeprowadzono z pacjentem **wywiad**, w którym pytano o aktywność fizyczną, wykonywaną pracę z oceną czynników toksycznych, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, choroby współistniejące, stosowane leki oraz wywiad rodzinny dotyczący chorób serca. Każdego chorego **zważono** celem pomiaru masy ciała i **zmierzone wzrost** celem obliczenia powierzchni ciała (BMS) i wskaźnika masy ciała (BMI). U każdego pacjenta wykonano **badanie krwi** z oceną morfologii i badań biochemicznych. Na podstawie stężenia hemoglobiny oceniono nasilenie niedokrwistości. Badano stężenie glukozy w surowicy na czczo oraz jednorazowo wykonywano profil dobowy glikemii z pomiarem stężenia glukozy we krwi włosniczkowej, około godzin 7.00, 11.00, 16.00 i 20.00, celem wyłonienia, poza zadeklarowanymi diabetykami, chorych z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG). Dla określenia profilu lipidowego analizowano stężenia trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji ciężkiej (HDL) i lekkiej (LDL). Zbadano także stężenie tyreotropiny (TSH) i stężenie ferrytyny w surowicy na czczo. Normy analizowanych parametrów krwi są podane w rozdziale 4. celem ułatwienia interpretacji wyników.

Po wyszczególnieniu czynników obciążających dla serca, u każdego chorego oceniano **aktualny stan serca w 5 punktach czasowych**:

1. **Przed** włączeniem chemioterapii
2. **W 3 dobie** chemioterapii indukującej remisję według schematu „3+7”
3. **W +1 dobie** po chemioterapii indukującej remisję
4. **Między +8 a +12 dobą** po chemioterapii
5. **Między +23 a +27 dobą** po chemioterapii

W każdym punkcie czasowym wykonywano:

- A. Badanie podmiotowe - pytano o uczucie kołatania serca, pogorszenie tolerancji wysiłku, duszność, bóle zamostkowe, omdlenia
- B. Badanie przedmiotowe - sfingomanometrem wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego, z pomocą stetoskopu osłuchiowano czynność serca i zmiany nad polami płucnymi, palpacyjnie badano obecność obrzęków kończyn dolnych. W razie zmian nad polami płucnymi wykonywano badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, tomografię komputerową, także z programem naczyniowym) oraz gazometrię krwi włosniczkowej.
- C. Zapis EKG - oceniano częstość pracy serca, miarowość i zmiany ST-T. Zwracano uwagę na tachykardię zatokową, zaburzenia rytmu komorowe i nadkomorowe, migotanie przedsionków, spłaszczenie załamków T, deniwelacje ST, obniżenie voltażu QRS, wydłużenie odstępu QT.
- D. Badanie krwi - testowano stężenia biomarkerów: **hsCRP** (oznaczenia hsCRP 0-4), **NT-proBNP** (oznaczenia pro BNP 0-4), **cTnI** (oznaczenia trop 0-4).

Pacjentowi pobierano krew w ilości 2,7 ml. Próbkę były analizowane aparatami firmy SIEMENS ze zintegrowanym systemem LOCI - Dimension EXL integrated chemistry system LOCI Module w Laboratorium przy ul. Szamarzewskiego w Poznaniu lub Dimension RXL - w Laboratorium przy ul. Długiej. Stosowano testy ilościowe - do oceny stężenia w surowicy cTnI - Flex reagent cartridge TNI, do oceny stężenia NT-proBNP - Flex reagent cartridge NTP, a stężenia hsCRP - Flex reagent cartridge RCRP. Metoda tych testów oparta jest na chemiluminescencyjnym oznaczeniu immunologicznym. Normy wyszczególniono w rozdziale Wyniki.

Wyłącznie w pierwszym i piątym punkcie czasowym wykonywano:

- E. ECHO - analizowano zaburzenia relaksacji LV, zaburzenia funkcji skurczowej, przerost ścian LV, spadek LVEF poniżej normy, niedomykalność zastawki mitralnej, niedomykalność zastawki trójdzielnej, odczyn osierdziowy.

Badania obrazowania serca były przeprowadzone przez kardiologów z wykorzystaniem aparatów echokardiograficznych SONOS 2000 i VIVID S5.

Czas obserwacji pacjentów wynosił około 35 dni, ostatnie badania wykonywano w okresie do 4 tygodni po chemioterapii. Badanie umożliwiało ocenę **wyłącznie kardiotoxyczności ostrej i podostrej**. Ocena wczesnych objawów kardiotoxyczności przewlekłej wymagałaby dłuższego okresu obserwacji.

Analizowana grupa chorych nie otrzymywała leczenia kardioprotekcyjnego. Pacjenci z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym kontynuowali leczenie hypotensyjne, a wśród stosowanych przez nich leków występowały ACEI i beta adrenolityki. Modyfikowano ich dawkowanie zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

W raporcie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 roku dotyczącego toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy eksperci wymieniają 9 kategorii powikłań, a antracykliny są wyróżnione w grupie leków, które mogą być przyczyną niewydolności serca i wymieniane w grupie czynników etiologicznych zaburzeń rytmu serca, powikłań zakrzepowo-zatorowych i chorób osierdzia ⁴⁵. Według tego raportu, możliwy **wpływ antracyklin na mięsień sercowy** oceniono ilością i częstością wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zanalizowanych na podstawie **objawów klinicznych, zmian w zapisie EKG oraz obrazu kontrolnego ECHO** w 5 punkcie czasowym w porównaniu do badania wykonanego przed chemioterapią.

Kardiotoksyczność oceniono na podstawie opinii Ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiografii (American Society of Echocardiography) i Europejskiego Towarzystwa Obrazowania Sercowo - Naczyniowego (European Association of Cardiovascular Imaging) z 2014 roku, którzy zdefiniowali kardiotoksyczność w obrazie ECHO (CTRCD), jako **obniżenie LVEF o ponad 10% i do wartości poniżej 53%**. Spadek powinien być potwierdzony powtórным badaniem wykonanym po 2-3 tygodniach ⁷⁴. Czas obserwacji pacjentów nie obejmował tego okresu. Ponieważ tematem pracy była ocena wpływu antracyklin (nie zakładano z góry wystąpienia kardiotoksyczności), wykonując badania ECHO przed leczeniem i między +23 a +27 dobą po zakończeniu chemioterapii, zaplanowano ocenić **spadek LVEF poniżej normy** pod wpływem chemioterapii. Do tej analizy posłużono się wytycznymi z 2015 roku. Grupa ekspertów w rekomendacjach z tego roku uznała **EF poniżej 52% u mężczyzn i poniżej 54% u kobiet za wartości poniżej normy** ⁷⁵.

Założono, że poza antracyklinami **różne stany kliniczne** mogą wpływać na objawy kardiologiczne prezentowane przez chorych, zmiany w zapisie EKG i w obrazach ECHO. Zdecydowano dodatkowo przeanalizować w badanej grupie częstość gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc, biegunki, neutropenicznego zapalenia jelit, wstrząsu septycznego i zatorowości płucnej potwierdzonej w badaniu angiograficznym. Ze względu na wpływ powikłań infekcyjnych na stężenie hsCRP z dalszej analizy wykluczono ten biomarker.

W pracy badawczej przeanalizowano liczebność podwyższonych stężeń cTnI i NT-proBNP w poszczególnych oznaczeniach. Określono punkty czasowe, w których liczba pacjentów z podwyższonym stężeniem obu biomarkerów była największa. Z czynników obciążających dla serca stwierdzonych przed chemioterapią wyłoniono te, którym towarzyszyły podwyższone stężenia cTnI i NT-proBNP. Sprawdzone, czy istnieją zależności między podwyższonym stężeniem każdego z biomarkerów a objawami i stanami klinicznymi, zmianami w zapisach EKG lub w kontrolnym obrazie ECHO. Szczególnie zwrócono uwagę na spadek LVEF poniżej normy w kontrolnym ECHO z wyróżnieniem grupy chorych, u której stwierdzono cechy kardiotoxyczności. W analizie obrazów ECHO opisano nie tylko zmiany, które pojawiły się w kontrolnym obrazie ECHO, ale także te, które występowały przed leczeniem, a ustąpiły w badaniu kontrolnym.

3.4. Analiza statystyczna

Zmienne jakościowe opisano za pomocą liczebności (n) i częstości (%), a zmienne ilościowe opisano za pomocą podstawowych parametrów: średnia arytmetyczna (\bar{X}), odchylenie standardowe (Odch. Std.), mediana (Me) oraz wartość minimalna i maksymalna (Min. i maks.).

Do porównania proporcji osób o podwyższonym stężeniu cTnI i NT-proBNP w trzech, czterech i pięciu punktach czasowych zastosowano test Q Cochra.

Test chi-kwadrat z poprawką Yatesa zastosowano do zbadania zależności między liczebnością i częstością pacjentów z określonymi czynnikami obciążającymi dla serca, objawami i stanami klinicznymi, zmianami w zapisie EKG i obrazie ECHO, a podwyższonym stężeniem NT-proBNP oraz cTnI, a także do oceny zależności między wystąpieniem kardiotoxyczności w obrazie ECHO, a podwyższonym stężeniem NT-proBNP we wszystkich 5 punktach czasowych.

Test Fishera zastosowano do zbadania zależności między czynnikami obciążającymi dla serca a podwyższonymi stężeniami cTnI i NT-proBNP dla tabel kontyngencji o rozmiarze 2x2, gdy liczebność badanej grupy była nie większa niż 40. Dla tabel kontyngencji o rozmiarze większym niż 2x2 (np. BMI, niedokrwistość) zastosowano test chi-kwadrat NW (największej wiarygodności).

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA 10 PL. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Moc użytych testów została zweryfikowana przez biostatystyka (biuro STATIS).

4. WYNIKI

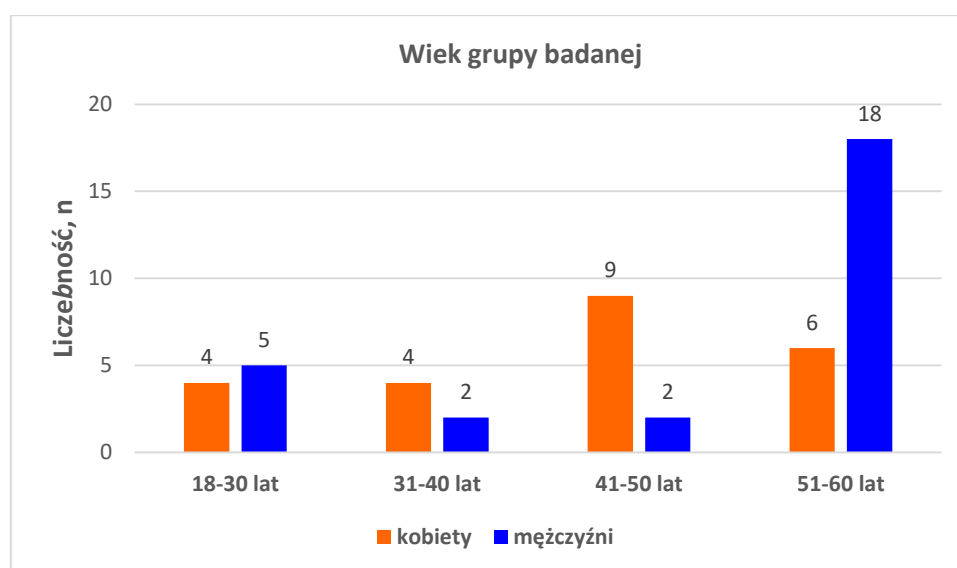
Charakterystyka grupy badanej

W badanej grupie 50 pacjentów były 23 kobiety i 27 mężczyzn w wieku 18-60 lat (Tabela 5, Wykres 1). Mediana wieku analizowanej grupy wynosiła 50 lat, w grupie kobiet była niższa - 46 lat, a w grupie mężczyzn wyższa - 53 lata. Wśród mężczyzn 2/3 (66,6%) liczyło więcej niż 50 lat, a wśród kobiet 65,2% - powyżej 40 lat. Średni wzrost u mężczyzn był ok 4 cm niższy niż średni wzrost mężczyzn w Polsce a wzrost u kobiet nie odbiegał od średniej wzrostu w populacji Polek. Pomiary wzrostu i masy ciała służyły do obliczenia BMI i BMS.

Tabela 5. Statystyki opisowe wieku, wzrostu i masy ciała grupy badanej

Parametr		Kobiety n=23	Mężczyźni n=27	Ogółem n=50
Wiek [lata]	Śr.±Odch. std.	43,4±11,3	48,3±12,3	46,1±12,0
	Me (Min.-Maks.)	46 (18-58)	53 (25-60)	50 (18-60)
Wzrost [cm]	Śr.±Odch. std.	164,5±5,6	175,9±4,9	170,7±7,7
	Me (Min.-Maks.)	166 (155-176)	174 (168-187)	172 (155-187)
Masa ciała [kg]	Śr.±Odch. std.	70,5±13,8	81,6±10,6	76,5±13,3
	Me (Min.-Maks.)	70 (46-105)	82 (60-104)	75 (46-105)

Śr. - średnia, Odch. std. - odchylenie standardowe, Me - mediana, Min. - wartość minimalna, Maks. - wartość maksymalna



Wykres 1. Histogram wieku grupy badanej

Podtypy ostrej białaczki szpikowej w grupie badanej

AML M2 i AML M4 wg FAB były najczęstszymi rozpoznaniem w badanej grupie, a najrzadziej diagnozowano AML M0, AML M6 i AML M7 (Tabela 6). AML na podłożu MDS stwierdzono u 5 chorych. Dodatkowo wyraźne cechy mielodysplazji prezentował 1 chory w grupie pacjentów z rozpoznaniem AML M6, a w grupie 13 chorych z AML M4, 2 chorych rozwinęło AML na podłożu przewlekłej białaczki mielomonocytowej (CMML) zaliczanej w starszych klasyfikacjach do MDS. U jednego spośród 7 chorych z rozpoznaniem AML M5 choroba rozwinęła się na podłożu zespołu mieloproliferacyjnego Ph ujemnego. U 1 pacjentki zdiagnozowano AML jako przełom blastyczny przewlekłej białaczki szpikowej (CML).

Tabela 6. Podtypy ostrej białaczki szpikowej w grupie badanej

Rozpoznanie	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
AML M0	1	4,3	1	3,7	2	4,0
AML M1	2	8,7	1	3,7	3	6,0
AML M2	7	30,4	9	33,3	16	32,0
AML M4	8	34,8	5	18,5	13	26,0
AML M5	2	8,7	5	18,5	7	14,0
AML M6	1	4,3	1	3,7	2	4,0
AML M7	0	0,0	2	7,4	2	4,0
MDS/AML	1	4,3	4	14,8	5	10,0

Dawka antracykliny

Dawka antracykliny była obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BMS). Powierzchnia ciała w grupie badanej wahała się od 1,54 - 2,27 m². Dlatego dawka skumulowana daunorubicyna wynosiła 277,2 mg - 408,6 mg. Brak informacji o wcześniej zastosowanej dawce antracykliny u chorego leczonego z powodu chłoniaka Hodgkina.

Efekt leczenia i zgony

Remisję całkowitą po leczeniu indukującym uzyskało 60% chorych - 14 mężczyzn i 16 kobiet. W analizowanej grupie zmarły po zakończeniu chemioterapii 4 osoby (8%) - 1 kobieta i 3 mężczyzn, przed ukończeniem 4 tygodniowej obserwacji.

4.1. Analiza czynników w grupie badanej

4.1.1. Analiza czynników obciążających dla serca

Ocena BMI

Wyniki pomiaru BMI zebrano w Tabeli 7. W analizowanej grupie zaledwie 34% badanych wykazała prawidłową masę ciała. Ponad połowa (54%) miała nadwagę, a wśród nich przewagę stanowili mężczyźni. W grupie kobiet jedna wykazała niedowagę, ok. 40% miała prawidłową masę ciała. Wśród mężczyzn tylko 30% wykazało prawidłową masę ciała. Nadwagę i otyłość I stopnia prezentowała ponad połowa kobiet i ponad 2/3 mężczyzn.

Tabela 7. BMI w grupie badanej

BMI	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	N	%	n	%
Niedowaga	1	4,3	0	0,0	1	2,0
Prawidłowa masa ciała	9	39,1	8	29,6	17	34,0
Nadwaga	10	43,5	17	63,0	27	54,0
Otyłość	3	13,0	2	7,4	5	10,0

BMI wg WHO:

niedowaga: 17-18,49; masa ciała prawidłowa: 18,5-24,99; nadwaga: 25-29,99; otyłość I stopnia: 30-34,99

Styl życia, leki, używki i narażenie na środki toksyczne

W badanej grupie ocenie poddano dotychczasowy styl życia chorych i czynniki środowiskowe (Tabela 8).

Wśród 50 badanych, 42% deklarowało codzienną aktywność ruchową. W tej grupie było dwukrotnie więcej mężczyzn. Aktywność ze zwiększonym wydatkiem energetycznym nie wiązała się jednak z aktywnością podejmowaną dla zdrowego trybu życia, tylko z fizyczną pracą zawodową. W grupie kobiet przeważały niepalące (78,3%), natomiast w grupie mężczyzn ponad połowę stanowili palacze (55,6%). Wśród 5 (21,7%) kobiet z nikotynizmem 3 paliły 5 papierosów na dobę przez okres ostatniego roku, 2 i 19 lat, a 2 - 10 papierosów na dobę przez poprzednie 18 i 43 lata. Mężczyzn z nikotynizmem było 3 razy więcej niż kobiet i palili oni znacznie więcej - 12 z nich 15-20 papierosów/dobę przez 10-42 lata, a 3 - więcej

niż 1 paczkę/dobę, tj. 30-40 papierosów/dobę przez okres 24-39 lat. Nadużywanie alkoholu dotyczyło 70% mężczyzn i żadnej z kobiet. Wśród 19 (70,4%) mężczyzn, 1 w wywiadzie zgłosił chorobę alkoholową, spożywał 800 g alkoholu/tydzień przez 14 lat, 1 spożywał codziennie kieliszek rakii - 140 g alkoholu/tydzień, a 17 piło piwo w ilości 20-80 g alkoholu/tydzień. Hormonalne leki antykoncepcyjne stosowało 6 (26,1%) kobiet. Trójpierścieniowe leki antydepresyjne w przeszłości stosowało 3 (6%) chorych w grupie badanej (2 kobiety i 1 mężczyzna). U 5 (10%) chorych w wywiadzie stwierdzono narażenie na czynniki toksyczne - wieloletnia praca w drukarni, zawód związany z użyciem farb, rak sutka po chemioterapii, rak sutka po radioterapii i chłoniak Hodgkina po chemioterapii.

Tabela 8. Styl życia i czynniki środowiskowe w grupie badanej

Parametr	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
Aktywność ruchowa	7	30,4	14	51,9	21	42,0
Palenie papierosów	5	21,7	15	55,6	20	40,0
Alkohol	0	0,0	19	70,4	19	38,0
Hormonalne leki antykoncepcyjne	6	26,1	-	-	-	-
Leki antydepresyjne	2	8,7	1	3,7	3	6,0
Narażenie na czynniki toksyczne	4	17,4	1	3,7	5	10,0

Choroby i zaburzenia metaboliczne

W grupie badanej zanalizowano choroby i zaburzenia metaboliczne, które mogą wpływać na zdarzenia sercowe (Tabela 9).

Wśród 50 chorych u 4% (2 mężczyzn) rozpoznana była w wywiadzie cukrzyca, a dodatkowo u 10% (2 kobiety i 3 mężczyzn) stwierdzono IFG. Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie w całej grupie badanej zgłosiło 24% osób (2 kobiety i 10 mężczyzn). Choroba niedokrwienna serca (CHNS) występowała u 6%, tj. 3 chorych, w tym 2 mężczyzn, u których jednocześnie rozpoznane było nadciśnienie tętnicze. Jedna kobieta w wywiadzie zgłosiła częstoskurcz nadkomorowy leczony zabiegiem ablacji.

Przeanalizowano także gospodarkę lipidową ze względu na jej istotność w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (Tabela 10). Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego stwierdzono u zaledwie 6% pacjentów (2 kobiety i 1 mężczyzny). U wszystkich

współwystępowało z obniżonym stężeniem HDL i podwyższonym stężeniem trójglicerydów, a u kobiet również z podwyższonym stężeniem LDL. U 1 z tych kobiet stwierdzono upośledzoną tolerancję glukozy, a u mężczyzny była zdiagnozowana cukrzyca. Niemal połowa grupy (46%) (11 kobiet i 12 mężczyzn) wykazała stężenie cholesterolu całkowitego poniżej normy. W analizie 50 chorych aż 84% miało obniżone stężenie HDL. Stężenie LDL powyżej normy stwierdzono u 6% chorych. W grupie 50 chorych hipertriglicydemię wykazano u 40% badanych (1/3 kobiet i połowa mężczyzn), ale u 3 osób (2 kobiet i 1 mężczyzny) oznaczenia nie wykonano.

Tabela 9. Choroby i zaburzenia metaboliczne w grupie badanej

Choroba/zaburzenia metaboliczne	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
Cukrzyca	0	0,0%	2	7,4%	2	4,0%
IFG	2	8,7%	3	11,1%	5	10,0%
Nadciśnienie tętnicze	2	8,70%	10	37,0%	12	24,0%
CHNS	1	4,3%	2	7,4%	3	6,0%

IFG - glikemia na czczo 100-125mg/dl; 5,6-6,9mmol/l

Tabela 10. Gospodarka lipidowa w grupie badanej

Lipid	Stężenie	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
		N	%	n	%	n	%
Cholesterol całkowity	obniżone	11	47,8	12	44,4	23	46,0
	w normie	10	43,5	14	51,9	24	48,0
	podwyższone	2	8,7	1	3,7	3	6,0
HDL	obniżone	17	73,9	25	92,6	42	84,0
	w normie	6	26,1	2	7,4	8	16,0
LDL	w normie	21	91,3	26	96,3	47	94,0
	podwyższone	2	8,7	1	3,7	3	6,0
Trójglicerydy	w normie	14	60,9	13	48,1	27	54,0
	podwyższone	7	30,4	13	48,1	20	40,0
	brak danych	2	8,7	1	3,7	3	6,0

Normy: Cholesterol całkowity 3,6-5,2 mmol/l, HDL>1 mmol/l, LDL<3,6 mmol/l, Trójglicerydy 0,3-1,7 mmol/l

Wśród zaburzeń hormonalnych, poza cukrzycą, wpływ na serce ma zarówno nadczynność jak i niedoczynność tarczycy. W związku z tym, sprawdzono także w grupie stężenie TSH (norma 0,55-4,78 uIU/ml) (Tabela 11). Podwyższone stężenie (6,29 uIU/ml) wykazała 1 chora (Tabela 13). Obniżone stężenie TSH stwierdzono u 6% chorych, wśród których u 1 kobiety wynik TSH wynosił 0,49 uIU/ml, a u 2 mężczyzn - 0,42 i 0,52 uIU/ml.

Tabela 11. Stężenie TSH w grupie badanej

Stężenie TSH	Kobieta n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
Obniżone	1	4,3	2	7,4	3	6,0
W normie	21	91,3	25	92,6	46	92,0
Podwyższone	1	4,3	0	0,0	1	2,0

Norma TSH 0,55-4,78 uIU/ml

Istotnym czynnikiem ryzyka choroby serca może być stężenie ferrytyny (norma 22-322 ng/ml). W grupie badanej 72% chorych (13 kobiet i 23 mężczyzn) wykazało stężenie ferrytyny powyżej normy przed włączeniem chemioterapii (Tabela 12). Stężenie powyżej 1500 ng/ml wykazały 3 kobiety i 1 mężczyzn, a powyżej 2000 ng/ml - 4 mężczyzn. U 2 osób (1 kobiety i 1 mężczyzn) zabrakło oznaczenia.

Tabela 12. Stężenie ferrytyny w grupie badanej

Stężenie ferrytyny	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	N	%	n	%
W normie	9	39,1	3	11,1	12	24,0
Podwyższone	13	56,5	23	85,2	36	72,0
Brak danych	1	4,3	1	3,7	2	4,0

Norma ferrytyny 22-322 ng/ml

Ocena niedokrwistości w grupie badanej

Na podstawie oceny morfologii krwi w momencie rozpoczęcia chemioterapii większość chorych miała umiarkowaną niedokrwistość (Tabela 13). Stanowili oni ponad połowę w badanej grupie - 62%. Blisko ¼ chorych prezentowała ciężką niedokrwistość. Zaledwie 2 chorych rozpoczynało leczenie ze stężeniem hemoglobiny w normie.

Tabela 13. Stężenia hemoglobiny w grupie badanej

Hemoglobina	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
Prawidłowe stężenie	0	0,0	2	7,4	2	4,0
Niedokrwistość łagodna	3	13,0	1	3,7	4	8,0
Niedokrwistość umiarkowana	15	65,2	16	59,3	31	62,0
Niedokrwistość ciężka	4	17,4	8	29,6	12	24,0
Niedokrwistość zagrażająca życiu	1	4,3	0	0,0	1	2,0

Niedokrwistość wg WHO:

łagodna: Hb 10-12 g/dl, 6,2-7,4 mmol/l; umiarkowana: Hb 8,0-9,9 g/dl, 5,0-6,1 mmol; ciężka: Hb 6,5-7,9 g/dl, Hb<5 mmol/l; zagrażająca życiu: Hb<6,5 g/dl, Hb<4,0 mmol/l

Wywiad rodzinny

Obciążony wywiad rodzinny występował u ponad połowy chorych (56%). W grupie kobiet, wśród 9 z nich (39,1%), u 5 stwierdzono CHNS u matki (w 3 przypadkach z zawałem serca), u 4 - CHNS u ojca (w 3 przypadkach z zawałem serca). U 2 z tych kobiet CHNS występowała u obojga rodziców. Otyłość, zarówno u matki i u ojca, zgłosiła tylko 1 chora. Nadciśnienie tętnicze w rodzinie podały 2 kobiety, 1 z nich u obojga rodziców. W grupie mężczyzn obciążony wywiad rodzinny miało 19 z nich (70,4%). U 3 występowała CHNS u matki (w 2 przypadkach z zawałem serca), u 11 CHNS u ojca (u 10 z incydentem zawału serca), u 1 udar mózgu u ojca, u 3 cukrzyca u matki, u 7 nadciśnienie tętnicze u matki, u 5 nadciśnienie tętnicze u ojca (u 2 chorych u obojga rodziców).

4.1.2. Analiza objawów kardiologicznych

W grupie 50 badanych objawy kardiologiczne o różnych postaciach można było stwierdzić u 50% chorych - 10 kobiet i 15 mężczyzn. Analizowano je na podstawie objawów i stanów klinicznych (Tabela 14), zmian w zapisach EKG (Tabela 15) i w obrazach ECHO (Tabela 16).

Objawy i stany kliniczne

Trzeszczenia u podstawy płuc stwierdzano u 9 pacjentów, tj. u 18% w grupie badanej. U 7 chorych dodatkowo występowały obrzęki kończyn dolnych, a u 5 objawy te współwystępowały z klinicznymi cechami zapalenia płuc. Wykładniki wstrząsu septycznego stwierdzono u 16% badanych - 3 kobiet i 5 mężczyzn, zatorowość płucną u 8% chorych - 2 kobiet i 2 mężczyzn, a kardiomiopatię u 1 kobiety. Objawy duszności z wykładnikami niewydolności oddechowej w gazometrii stwierdzono u 12% badanych (2 kobiet i 4 mężczyzn). Powikłania sercowe w postaci ostrego zespołu wieńcowego (OZW) lub zaburzeń rytmu w postaci napadowego migotania przedsionków (FAP) zaobserwowano u 3 mężczyzn po upływie 35 dni obserwacji.

Tabela 14. Objawy i stany kliniczne

Objaw	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
Obrzęki kończyn dolnych	4	17,4	3	11,1	7	14,0
Zmiany nad polami płucnymi	5	21,7	4	14,8	9	18,0
Duszność	2	8,7	4	14,8	6	12,0
Wstrząs septyczny	3	13,0	5	18,5	8	16,0
Zatorowość płucna	2	8,7	2	7,4	4	8,0
Kardiomiopatia	1	4,3	0	0,0	1	2,0
OZW lub FAP*	0	0,0	3	11,1	3	6,0

*po upływie 35 dni obserwacji

Zmiany w zapisach EKG

Zmiany zaobserwowane w zapisach EKG zebrano w Tabeli 15.

Tachykardię zatokową (czynność serca powyżej 100/min) w przynajmniej jednym zapisów EKG odnotowano w całej grupie u 30% chorych - 8 kobiet i 7 mężczyzn. Współwystępowały one z gorączką neutropeniczną, objawami wstrząsu septycznego zapalenia płuc lub z innymi powikłaniami infekcyjnymi. U 1 chorego tachykardię zatokową wykazywały wszystkie zapisy EKG. W kontrolnym ECHO stwierdzono u tego pacjenta zaburzenia relaksacji LV i graniczny przerost mięśnia LV, a w grupie czynników obciążających serce - nadwagę (BMI 27,47), podwyższone stężenie ferrytyny (1213 µg/l) i trójglicerydów (2,3 mmol/l). W całej grupie badanej zaledwie u 6% chorych zaobserwowano inne zmiany w zapisach EKG

- u kobiety spłaszczenie załamków T w V4-V6, u 1 mężczyzny deniwelacje ST, u kolejnego ujemne załamki T. Zmiany te wystąpiły epizodycznie.

W żadnym zapisie EKG w grupie badanej nie zaobserwowano uniesienia odcinka ST, obniżenia woltażu QRS, wydłużenia odstępu QT, ani zaburzeń rytmu w postaci skurczów dodatkowych komorowych i nadkomorowych. U 1 chorego w okresie wykraczającym poza wyznaczony w badaniu czas obserwacji wystąpiły epizody FAP.

Tabela 15. Zmiany w zapisach EKG

Objaw	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
Tachykardia zatokowa	8	34,8	7	25,9	15	30,0
Deniwelacje odcinka ST	0	0,0	1	3,7	1	2,0
Płaskie lub ujemne załamki T	1	4,3	1	3,7	2	4,0

Zmiany w obrazach ECHO

U 3 osób (1 kobiety i 2 mężczyzn) nie wykonano kontrolnej oceny ECHO z powodu zgonu. Zmiany w obrazach ECHO zebrano w tabeli 16.

Niewydolność rozkurczową LV stwierdzono u 38% badanych (6 kobiet, 13 mężczyzn), ale w całej grupie zaledwie u 4% pacjentów (1 kobiety, 1 mężczyzny) niewydolność rozkurczowa nie występowała przed włączeniem chemioterapii, a pojawiła się dopiero w kontrolnym obrazie ECHO. Z kolei u 4% w grupie (2 mężczyzn) w pierwszym badaniu ECHO stwierdzono niewydolność rozkurczową LV, których nie opisywano już w badaniu kontrolnym. U 4% (2 mężczyzn), u których w pierwszym badaniu ECHO występowała niewydolność rozkurczowa, nie wykonano kontrolnego badania z powodu zgonu.

Wszyscy chorzy przed leczeniem mieli prawidłową funkcję skurczową LV. W kolejnej analizie ECHO zmiany obserwowano u 6% chorych (1 kobieta, 2 mężczyzn). U kobiety były to odcinkowe zaburzenia kurczliwości, hypokineza przegrody międzykomorowej i spadek frakcji o 6%, do wartości EF 54%. U 1 mężczyzny stwierdzono odcinkowe zaburzenia kurczliwości i spadek frakcji o 10% do LVEF 55%, a drugi mężczyzna wykazywał akinezę koniuszka i przylegających segmentów ściany bocznej i przegrody ze spadkiem EF z 60% do 40%.

Większość w grupie wykazywała w obu badaniach ECHO dysfunkcję zastawkową - niedomykalność zastawki mitralnej lub trójdzielnej (IM, IT) w postaci fali zwrotnej,

od śladowej do II stopnia. Zaledwie u 6% badanych, zarówno w pierwszym jak i kontrolnym badaniu ECHO, nie obserwowano niedomykalności zastawki mitralnej, a zaledwie u 8% - nie obserwowano niedomykalności zastawki trójdzielnej. IM w kontrolnym ECHO, nieobserwowana w pierwszym badaniu, wystąpiła u 16% chorych (3 kobiet i 5 mężczyzn), a IT w kontrolnym ECHO - u 14% (3 kobiet i 4 mężczyzn). Kobieta, która zmarła przed wykonaniem kontrolnego ECHO, nie miała IM ani IT w pierwszym badaniu. U 4% badanych (1 kobieta, 1 mężczyzna) w kontrolnym ECHO nie stwierdzono IT, którą opisano w pierwszym badaniu.

Przerost ścian LV w obu obrazach ECHO wykazało w badanej grupie 20% chorych - 7 mężczyzn i 3 kobiety. U połowy z nich, tj. u 5 chorych (2 kobiet i 3 mężczyzn), obraz współwystępował z wywiadem nadciśnienia tętniczego. Dodatkowo u 1 chorego w kontrolnym ECHO stwierdzono graniczny przerost ścian LV, którego nie opisywano w pierwszym badaniu. Chory ten nie miał nadciśnienia tętniczego, ale w każdym z kolejnych zapisów EKG stwierdzano u niego tachykardię.

Odczyn osierdziowy obserwowano u ponad połowy pacjentów (52%) - 14 kobiet i 12 mężczyzn w pierwszym lub w końcowym badaniu. U 16% chorych (5 kobiet, 3 mężczyzn) płyn opisywano w obu badaniach, u 24% (5 kobiet, 7 mężczyzn) płynu nie było w pierwszym badaniu, a stwierdzano go w kolejnym, natomiast u 12% chorych (4 kobiety, 2 mężczyzn) odczyn osierdziowy występował w pierwszym badaniu, a nie było go już w kontrolnym ECHO.

Grupa ekspertów w rekomendacjach z 2015 roku uznała frakcje wyrzutowe poniżej 52% u mężczyzn i poniżej 54% u kobiet za wartości poniżej normy⁷⁵. Według tych rekomendacji istotny spadek LVEF w kontrolnym badaniu ECHO wykazało 20% chorych - 5 kobiet i 5 mężczyzn.

W grupie 22 kobiet, 3 wykazały spadek EF o ponad 10% i do wartości 50%, a 2 wykazywały EF 50-55% ze spadkiem frakcji o 3-8%. Tylko te wyniki ujęto w tabeli 16. Dodatkowo 1 kobieta wykazała EF 50% w badaniu końcowym, ale u niej frakcja nie uległa zmianie w porównaniu do badania początkowego sprzed chemioterapii. Ponadto u 1 kobiety w końcowym badaniu stwierdzono frakcję równą 54%, uznawaną za graniczną dla kobiet, przy początkowej EF 60%.

W grupie 25 mężczyzn, 1 w końcowej ocenie wykazał EF 40% ze spadkiem o 20% w porównaniu z pierwszym badaniem. Chory zmarł przed upływem 4 tygodni po chemioterapii. W końcowym badaniu 3 mężczyzn wykazało frakcję 50% (1 spadek EF równy 10%, 1 o ok. 5%, 1 o 2 %). Kończącą EF poniżej 53%, ze spadkiem w porównaniu

z wartością wyjściową o 11%, wykazał 1 mężczyzna. Dodatkowo 1 chory, którego nie ujęto w tabeli 16, wykazał spadek frakcji o równe 10%, z końcową wartością EF 55% i z towarzyszącymi odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości.

Kardiotoksyczność w obrazie ECHO (CTRCD) Eksperci Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiografii (American Society of Echocardiography) i Europejskiego Towarzystwa Obrazowania Sercowo - Naczyniowego (European Association of Cardiovascular Imaging) zdefiniowali w 2014 roku, jako obniżenie LVEF o ponad 10% i do wartości poniżej 53%⁷⁴. Kryteria te spełniły 3 kobiety i 2 mężczyzn – 10% chorych w grupie badanej. Spadek frakcji powinien być potwierdzony powtórным badaniem ECHO po 2-3 tygodniach, co wykraczało poza czas obserwacji chorych.

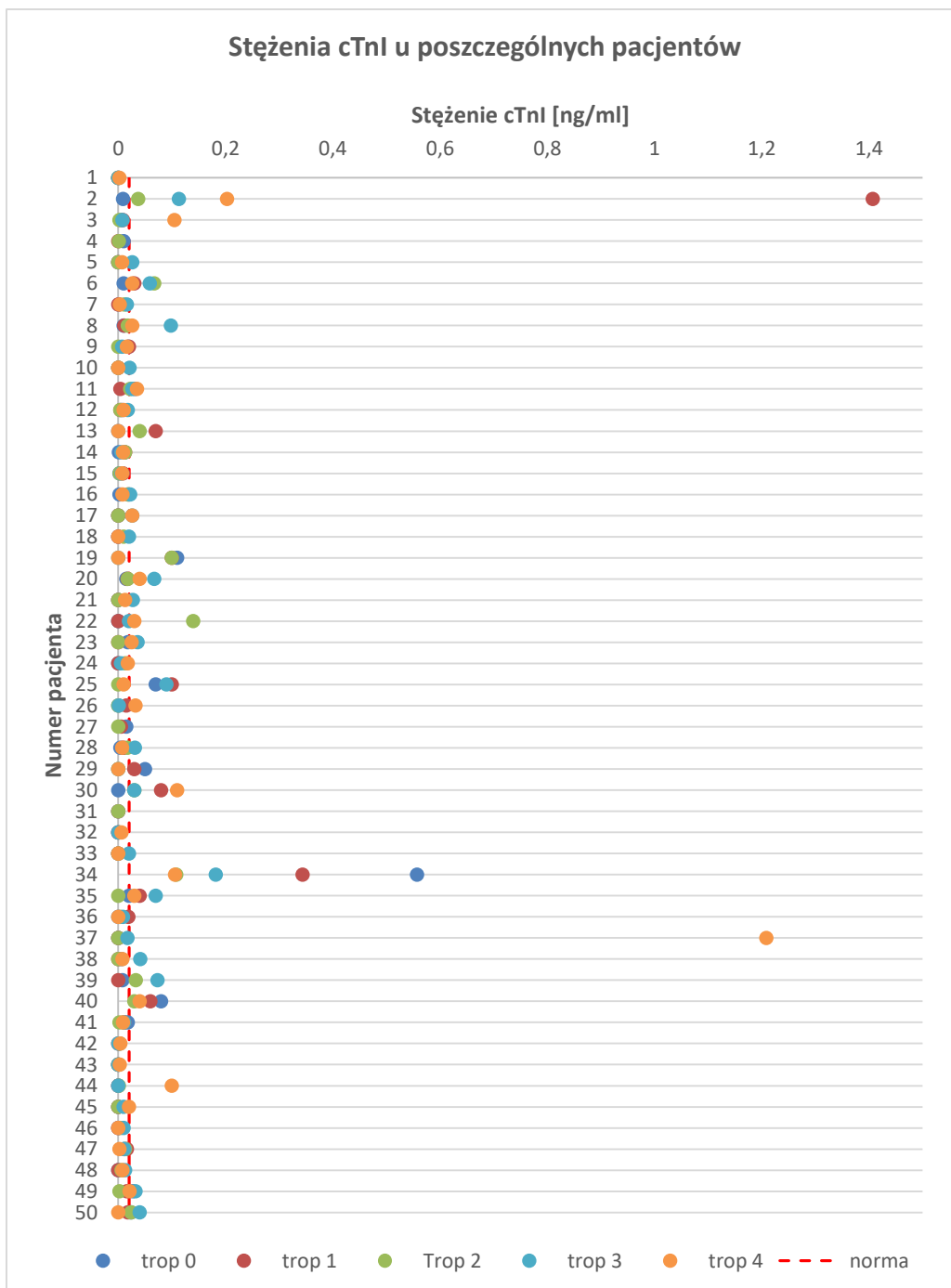
Tabela 16. Zmiany w obrazach ECHO

Objaw	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
Dysfunkcja rozkurczowa LK	6	26,1	13	48,1	19	38,0
Niedomykalność IM	21	91,3	26	96,3	47	94,0
Niedomykalność IT	21	91,3	25	92,6	46	92,0
Przerost ścian LK	3	13,0	7	25,9	10	20,0
Zaburzenia funkcji skurczowej	1	4,3	2	7,4	3	6,0
Odczyn osierdziowy	14	60,9	12	44,4	26	52,0
Spadek EF poniżej normy	5	21,7	5	18,5	10	20,0

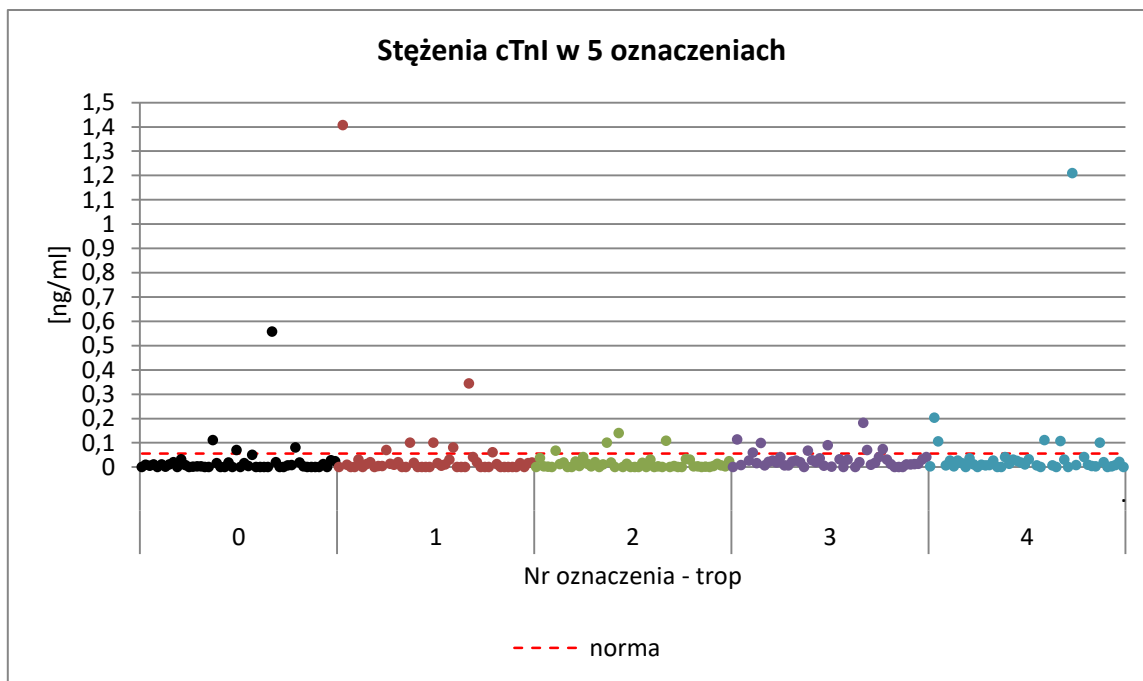
4.1.3. Analiza biomarkerów

Analiza stężenia cTnI

Jednym z ocenianych biomarkerów w pracy badawczej była cTnI. Norma stężenia cTnI wynosi 0,0-0,056 ng/ml. Na Wykresie 2. przedstawiono wyniki oznaczeń stężenia cTnI u każdego z 50 badanych chorych. Natomiast stężenia cTnI w kolejnych 5 punktach czasowych dla całej grupy badanej, tj. wyniki oznaczeń przed leczeniem (trop 0) i uzyskane w kolejnych badaniach w trakcie i po chemioterapii - tj. w 4 dobie leczenia (trop1), w +1 dobie po kuracji (trop 2), między +8 a +12 dobą (trop 3) oraz między +23 a +27 dobą (trop 4) obrazuje Wykres 3.



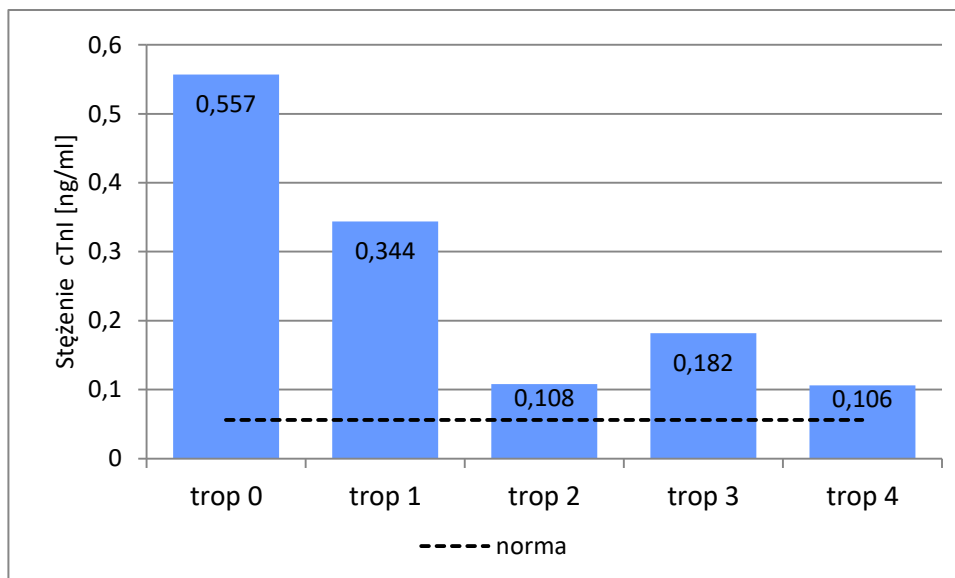
Wykres 2. Stężenia cTnI w grupie badanej. Na wykresie pominięto wartość stężenia cTnI u pacjenta Nr 4. w oznaczeniu 4 (trop 3), w którym stężenie cTnI wyniosło 299,8 ng/ml. Norma cTnI 0,0-0,056 ng/ml



Wykres 3. Stężenia cTnI w 5 oznaczeniach (trop 0-4). Na wykresie pominięto wartość stężenia u jednego pacjenta w oznaczeniu 4 (trop 3), w którym stężenie cTnI wyniosło 299,8 ng/ml. Norma cTnI 0,0-0,056 ng/ml

Ocena stężenia cTnI w grupie badanej przed rozpoczęciem chemioterapii (trop 0)

Przed rozpoczęciem chemioterapii stężenie cTnI u 8% badanych (1 kobieta i 3 mężczyzn) było powyżej normy. U 3 z tych chorych w ostatnich punktach kontrolnych stężenia cTnI uległy normalizacji. U 1 pacjenta we wszystkich oznaczeniach stwierdzono podwyższone cTnI (Wykres 4), ale stężenie w pierwszym punkcie czasowym było najwyższe, a w ostatnim - najniższe. Pacjent ten w chwili rozpoznania (AML M2 wg FAB) w wywiadzie zgłosił wieloletnie nadciśnienie tętnicze oraz trwającą około 10 lat CHNS, przez 38 lat palił 10-15 papierosów/dobę. Jego ojciec przeżył zawał serca. Przed chemioterapią odnotowano u niego wysokie stężenie ferrytyny 1439,5 ng/ml oraz NT-proBNP 1241 ng/ml. W ECHO stwierdzano przerost ścian LV z rozstrzenią, zaburzenia relaksacji LV, EF=58% w pierwszym badaniu, a w kolejnym EF 55-60%. W zapisie EKG nie rejestrowano istotnych odchyłeń. W czasie przekraczającym okres obserwacji tego badania, 4 miesiące po chemioterapii indukującej remisję, wystąpiły u niego objawy niestabilnej dławicy piersiowej, rozpoznano OZW w postaci zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI typ 2). Koronarografia wykazała zwężenie lewej tętnicy okalającej w 30%. Wykonano przezskórną angioplastykę wieńcową z implantacją stentu uwalniającego lek (PCI LCx z implantacją DES).



Wykres 4. Stężenie cTnI u wyszczególnionego pacjenta w kolejnych oznaczeniach

Ocena stężenia cTnI w grupie badanej w 4 dobie chemioterapii (trop 1)

W 4 dobie chemioterapii odnotowano podwyższone stężenia troponiny u 14% pacjentów - u 3 kobiet i 4 mężczyzn. U 3 z tych osób - 1 kobiety i 2 mężczyzn, jednocześnie stwierdzono podwyższone stężenie NT-proBNP.

Ocena stężenia cTnI w grupie badanej w +1 dobie po chemioterapii (trop 2)

W +1 dobie po chemioterapii zaobserwowano podwyższone stężenia cTnI u 8% chorych - 3 kobiet i 1 mężczyzny, a wśród nich 3 miało jednocześnie podwyższone stężenie NT-proBNP. U 1 kobiety podwyższone stężenie cTnI wystąpiło jednorazowo i nie zostało odnotowane w innych pomiarach, a jednocześnie współwystępowało w tym punkcie czasowym z najwyższym stężeniem NT-proBNP z wszystkich jego 5 oznaczeń.

Ocena stężenia cTnI między +8 a +12 dobą po chemioterapii (trop 3)

Analizując wyniki w 4 punkcie czasowym, tj. między +8 a +12 dobą (trop 3), w grupie 48 pacjentów (u 2 osób brak oznaczenia z powodu zgonu), podwyższone stężenia cTnI obserwowano u 18,75% - 5 kobiet i 4 mężczyzn. U 3 z tej grupy nie występowało podwyższone stężenie NT-proBNP w tym punkcie czasowym, jednak u 2 z nich występowało podwyższone NT-proBNP w innych oznaczeniach. U 5 pacjentów w tej grupie wzrost stężenia cTnI był jednorazowy, z prawidłowymi oznaczeniami w pozostałych pomiarach, ale u 2 z nich, 1 kobiety i 1 mężczyzny, skok poprzedzał zgon z powodu niewydolności wielonarządowej. U kobiety (AML M1) stwierdzano otyłość (BMI 33,9), podwyższone

stężenie ferrytyny (693,9 ng/ml), hipertriglicydemię, nadciśnienie tętnicze i przerost ścian LV, a w badaniu przedmiotowym cechy niewydolności krążenia. U mężczyzny (AML M5) stwierdzano w wywiadzie CHNS i nadciśnienie tętnicze. Chory palił 40 papierosów/dobę przez 24 lata. W badaniu przedmiotowym obserwowano obrzęki kończyn dolnych i wysłuchiwno nad płucami zmiany charakterystyczne dla niewydolności krążenia. Stężenie ferrytyny przed chemioterapią było podwyższone (426,7 ng/ml). W EKG stwierdzano deniwelacje ST. Frakcja EF spadła z 60% do 40%. Przed zgonem odnotowano skok stężenia NT-pro BNP do wartości 146068 pg/ml (norma wynosi 0-125,0 pg/ml).

Ocena stężenia cTnI między +23 a +27 dobą po chemioterapii (trop 4)

Analizując wyniki w 5 punkcie czasowym, tj. między +23 a +27 dobą (trop 4), w grupie 46 badanych (4 osoby zmarłe), podwyższone stężenia cTnI odnotowano u 13% - 2 kobiet i 4 mężczyzn. U wszystkich, poza 1 z mężczyzn, w tym punkcie czasowym odnotowano jednocześnie podwyższone stężenie NT-proBNP. W tej grupie 2 mężczyzn utrzymało EF 60%, a u pozostałych zaobserwowano istotny spadek LVEF w kontrolnym ECHO. Jeden z tych mężczyzn, którzy zachowali frakcję 60%, miał we wszystkich punktach czasowych stężenia cTnI i NT-proBNP powyżej normy. U 1 chorej poza oznaczeniem w + 24 dobie (trop 4-0,203 ng/ml), jeszcze dwa inne pomiary cTnI wykazały wyniki powyżej normy - w 4 dobie (trop 1-1,407 ng/ml) i w +10 dobie (trop 3 - 0,113 ng/ml) i jednocześnie w tych punktach czasowych odnotowano znaczny wzrost stężenia NT-proBNP. U pacjentki stwierdzono objawy zatorowości płucnej z niewydolnością oddechową oraz objawy wstrząsu kardiogenego i rozpoznano u niej kardiomiopatię poantracyklinową. Kolejne badania ECHO wykazały spadek EF do 36%, z globalnymi zaburzeniami kurczliwości, a badanie po 5 miesiącach po chemioterapii indukującej remisję - uogólnioną łagodną hypokinezę z EF 50%. U 2 chorych, u których stężenia cTnI powyżej normy odnotowano w 3 innych punktach czasowych i jeszcze u 2, u których takie wyniki cTnI wystąpiły w 2 innych punktach czasowych, stężenia cTnI w końcowym oznaczeniu (trop 4) uległy normalizacji i chorzy utrzymywali $EF \geq 60\%$.

Analiza stężenia cTnI w 3 pierwszych oznaczeniach (trop 0-2) w grupie badanej

Test Q Cochrańa dla 50 osób, które miały pełny udział w 3 pierwszych oznaczeniach cTnI, nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w proporcji osób o podwyższonym stężeniu cTnI w tych oznaczeniach (Tabela 17). Najwięcej osób o podwyższonym stężeniu cTnI było w 4 dobie leczenia (trop 1) - 14%.

Tabela 17. Wyniki testu Q Cochрана dla cTnI w 3 pierwszych oznaczeniach

Liczba ważnych przyp.: 50			
Q=2,57; df=2; p=0,2765			
Zmienna	Suma	% 0	% 1
trop 0	4	92,0	8,0
trop 1	7	86,0	14,0
trop 2	4	92,0	8,0

Suma - liczebność osób o podwyższonym stężeniu cTnI; % 0 – odsetek osób o stężeniu cTnI w normie; % 1 – odsetek osób o podwyższonym stężeniu cTnI

Analiza stężenia cTnI w grupie badanej w 4 oznaczeniach (trop 0-3)

Przed trop 3 zanotowano 2 zgony, dlatego liczebność grupy badanej zmalała do 48 osób. Test Q Cochрана dla 48 osób, które miały pełny udział w 4 pierwszych oznaczeniach cTnI, nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w proporcji osób o podwyższonym stężeniu cTnI w tych oznaczeniach (p=0,1616).

Analiza stężenia cTnI w grupie badanej we wszystkich 5 oznaczeniach

Pełen udział w we wszystkich 5 oznaczeniach cTnI miało 46 z 50 osób grupy badanej (4 zgony). Test Q Cochрана nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w proporcji osób o podwyższonym stężeniu cTnI w tych oznaczeniach (p=0,6082).

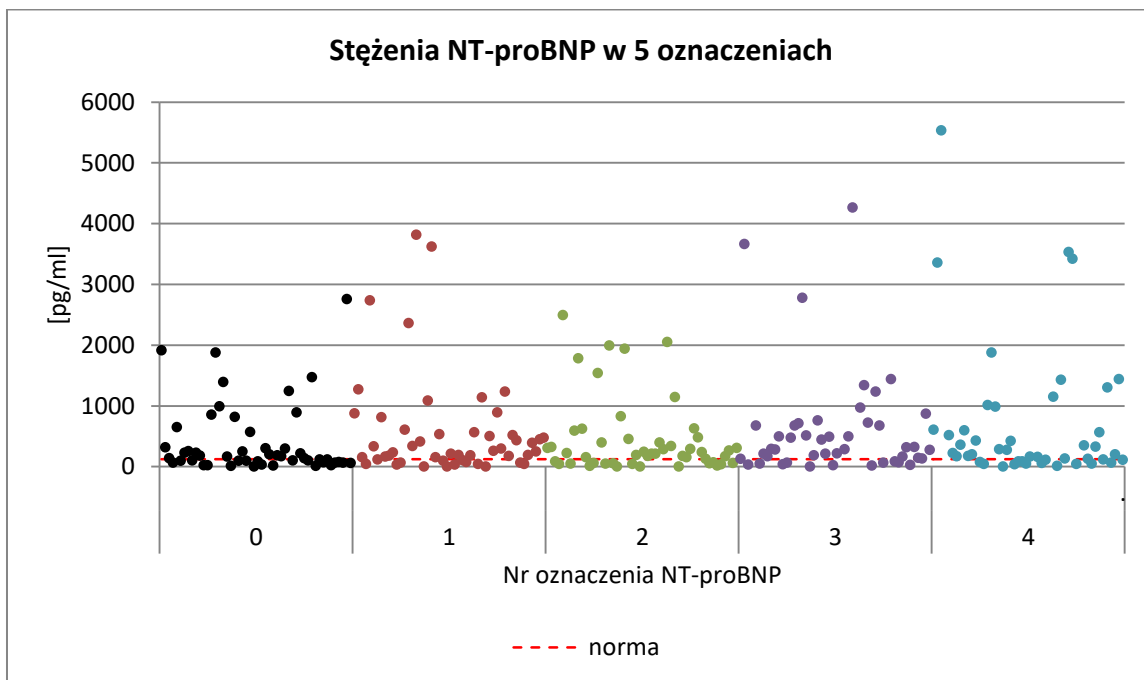
Stężenie cTnI powyżej normy we wszystkich 5 oznaczeniach wykazał zaledwie 1 chory w całej grupie badanej (Wykres 4). Nie było chorych, u których odnotowano stężenia cTnI powyżej normy w 4 oznaczeniach, natomiast w 3 oznaczeniach taki wynik cTnI prezentowały 3 osoby (2 kobiety i 1 mężczyzna), w 2 oznaczeniach - 3 osoby (1 kobieta i 2 mężczyzn), a w 1 oznaczeniu - 10 osób (6 kobiet i 4 mężczyzn). Około 1/3 grupy badanej (34%), tj. 33 osoby (14 kobiet i 19 mężczyzn) nie wykazały wzrostu stężenia cTnI powyżej normy w żadnym z 5 oznaczeń.

Analiza stężenia NT-proBNP

NT-proBNP było kolejnym biomarkerem analizowanym w pracy badawczej. Jego oznaczenia wykonywano w 5 punktach czasowych razem z cTnI.

W badanej grupie 50 chorych 10% (3 kobiety, 2 mężczyzn) nie wykazało wzrostu stężenia NT-proBNP w żadnym punkcie czasowym, ale u 1 z kobiet zabrakło dwóch ostatnich

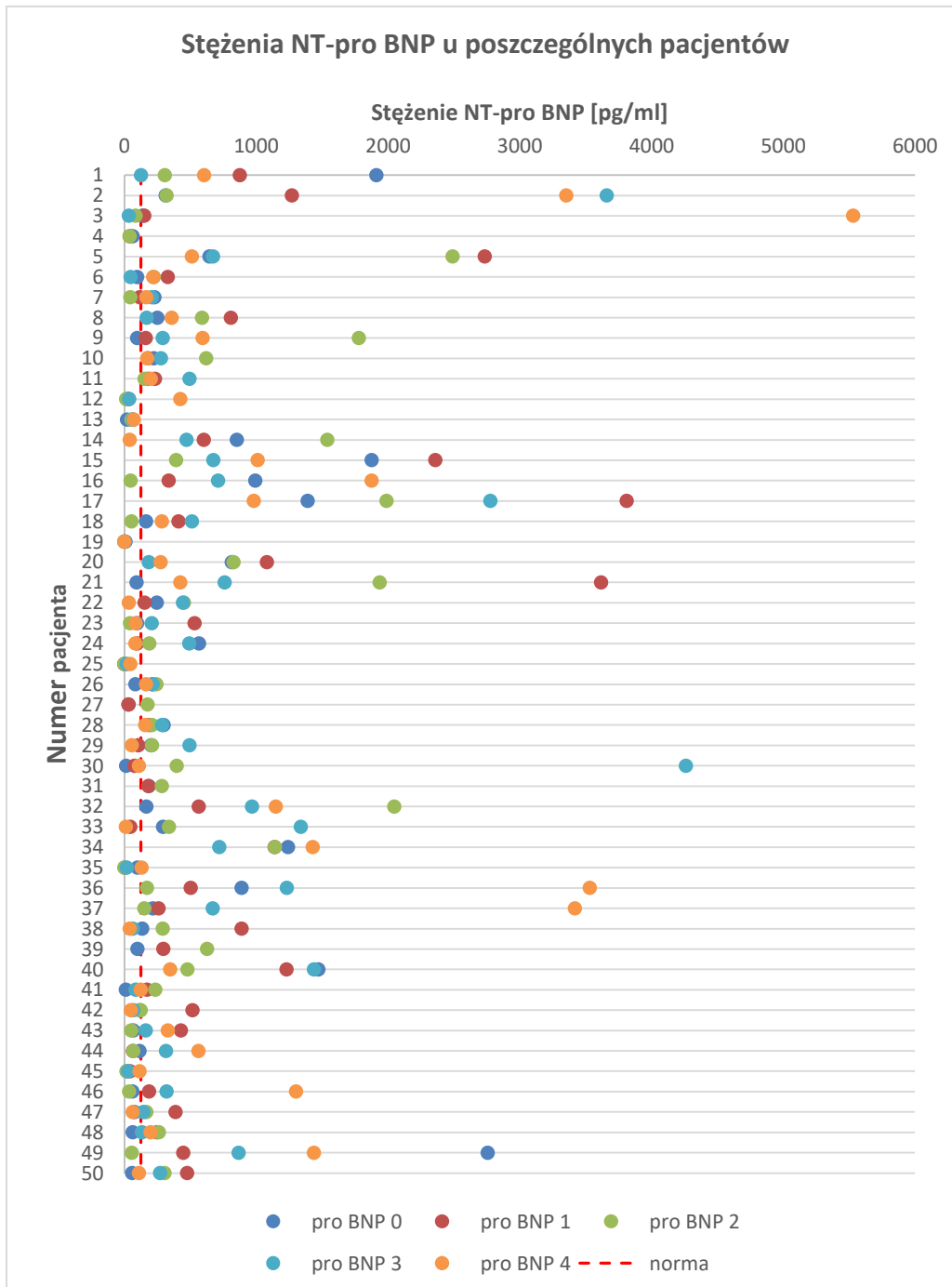
oznaczeń - zgon po przekazaniu na Oddział Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM). W tej grupie nie wykazano też wzrostu stężenia cTnI w żadnym z 5 oznaczeń u 1 z mężczyzn. Podwyższone stężenia NT-proBNP we wszystkich 5 punktach czasowych wykazało 32% osób w grupie badanej (9 kobiet, 7 mężczyzn), w 4 - 18% (6 kobiet, 3 mężczyzn), w 3 - 22% (3 kobiety, 8 mężczyzn; dodatkowo jeszcze 2 chorych, których ze względu na zgon przed zakończeniem obserwacji nie włączono ich z tej grupy), w 2 - 8% badanych (1 kobieta, 3 mężczyzn). U 8% badanych (1 kobieta, 3 mężczyzn) odnotowano podwyższone stężenie NT-proBNP tylko w 1 punkcie czasowym. U 1 z tych mężczyzn skok stężenia NT-proBNP poprzedzał zgon. W badanej grupie u 2 mężczyzn, u których stwierdzono zgon, w 3 poprzedzających oznaczeniach obserwowano podwyższone stężenia NT-proBNP, natomiast u 1 kobiety, która zmarła, w 3 poprzedzających oznaczeniach stężenia NT-proBNP były w normie. Stężenia NT-proBNP w 5 kolejnych punktach czasowych w całej grupie badanej obrazuje Wykres 5. Wyniki pomiarów stężenia NT-proBNP u każdego z 50 pacjentów, poza wynikiem pro BNP 3 146068 pg/ml u 1 z nich przed zgonem przedstawiono na Wykresie 6.



Wykres 5. Stężenia NT-proBNP w kolejnych punktach czasowych. Na wykresie pominięto wynik u 1 pacjenta, w którym stężenie NT-proBNP wyniosło 146068 pg/ml.

Norma NT-proBNP 0,0-125,0 pg/ml

Aż u 54% badanych (15 kobiet i 12 mężczyzn) oznaczenia NT-proBNP przed chemioterapią (pro BNP 0) wykazały stężenia powyżej normy. U 6 z tych chorych były to wartości najwyższe, które zmniejszały się w kolejnych punktach czasowych.



Wykres 6. Stężenia NT-proBNP w grupie badanej. Na wykresie pominięto wynik u pacjenta Nr 39. w oznaczeniu 4 (pro BNP 3), w którym stężenie NT-proBNP wyniosło 146068 pg/ml. Norma NT-proBNP 0,0-125,0 pg/ml

Analiza stężenia NT-proBNP w 3 pierwszych oznaczeniach (pro BNP 0-2), 4 pierwszych oznaczeniach (pro BNP 0-3) oraz we wszystkich 5 oznaczeniach

Pełen udział we wszystkich 5 oznaczeniach stężenia NT-proBNP miało 46 pacjentów z 50-osobowej grupy badanej (4 zgony). Test Q Cochrańa dla tej grupy nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w proporcji osób o podwyższonym stężeniu NT-proBNP w 5 okresach jego oznaczania ($p=0,1101$). Także dla całej grupy 50 osób, które miały pełen udział w 3 pierwszych oznaczeniach NT-proBNP, test Q Cochrańa nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w proporcji osób o podwyższonym jego stężeniu w tych oznaczeniach, choć wyznaczony poziom $p=0,0646$ był bliski granicy istotności. Uwzględniając 4 pierwsze oznaczenia (pro BNP 0-3) z 47 osobami, które miały w nich pełen udział, test Q Cochrańa wykazał istotną statystycznie różnicę w proporcji osób z podwyższonym stężeniem NT-proBNP w tych oznaczeniach ($p=0,0256$) (Tabela 18). U największej liczby badanych - 36 osób, tj. u 76,6% grupy, wykazano podwyższone stężenie NT-proBNP w 4 oznaczeniu (pro BNP 3), tj. między +8 a +12 dobą.

Tabela 18. Wyniki testu Q Cochrańa dla NT-proBNP w 4 pierwszych oznaczeniach

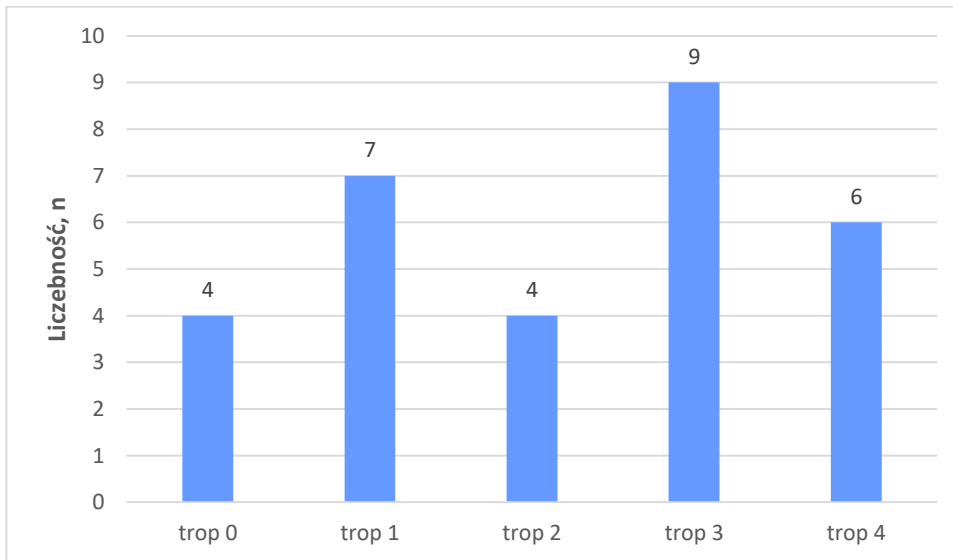
Liczba ważnych przyp.: 47			
Q=9,30; df=3; p=0,0256*			
Zmienna	Suma	% 0	% 1
pro BNP 0	26	44,7	55,3
pro BNP 1	35	25,5	74,5
pro BNP 2	31	34,0	66,0
pro BNP 3	36	23,4	76,6

Suma - liczebność osób o podwyższonym stężeniu NT-proBNP; % 0 - odsetek osób o stężeniu NT-proBNP w normie; % 1 - odsetek osób o podwyższonym stężeniu NT-proBNP; * - istotny statystycznie, $p<0,05$

Analiza liczebności osób z podwyższonym stężeniem cTnI i NT-proBNP w kolejnych oznaczeniach

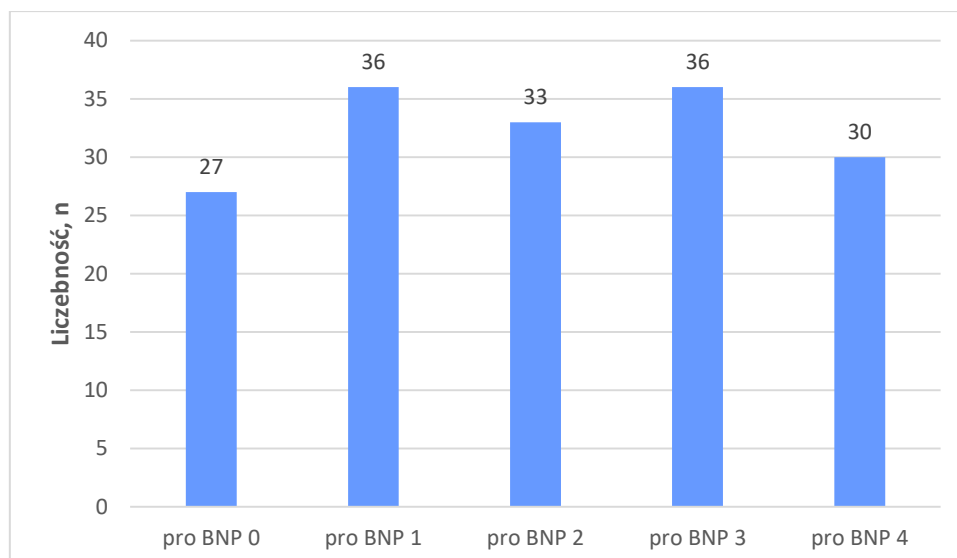
Chociaż testy Q Cochrańa dla grupy 46 osób, które miały pełny udział we wszystkich 5 punktach kontrolnych, nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w proporcji osób o podwyższonym stężeniu cTnI i NT-proBNP w 5 okresach ich oznaczania, to liczby pokazują, że najwięcej osób ze stężeniem biomarkerów cTnI i NT-proBNP powyżej normy

było w 4 dobie chemioterapii, tj. w 2 punkcie czasowym (trop 1, pro BNP 1) oraz między +8 a +12 dobą, tj. w 4 punkcie czasowym (trop 3, pro BNP 3) - Wykres 7 i Wykres 8. Testem Q Cochra na wykazano istotną statystycznie zależność w proporcji osób badanych tylko dla oznaczenia stężenia NT-pro BNP między +8 a +12 dobą (pro BNP 3).



Wykres 7. Liczebność osób ze stężeniem cTnI powyżej normy w kolejnych oznaczeniach.

Ogółem stężenie cTnI zbadano u 50 osób (trop 0-2), 47 osób (trop 3), 46 osób (trop 4)

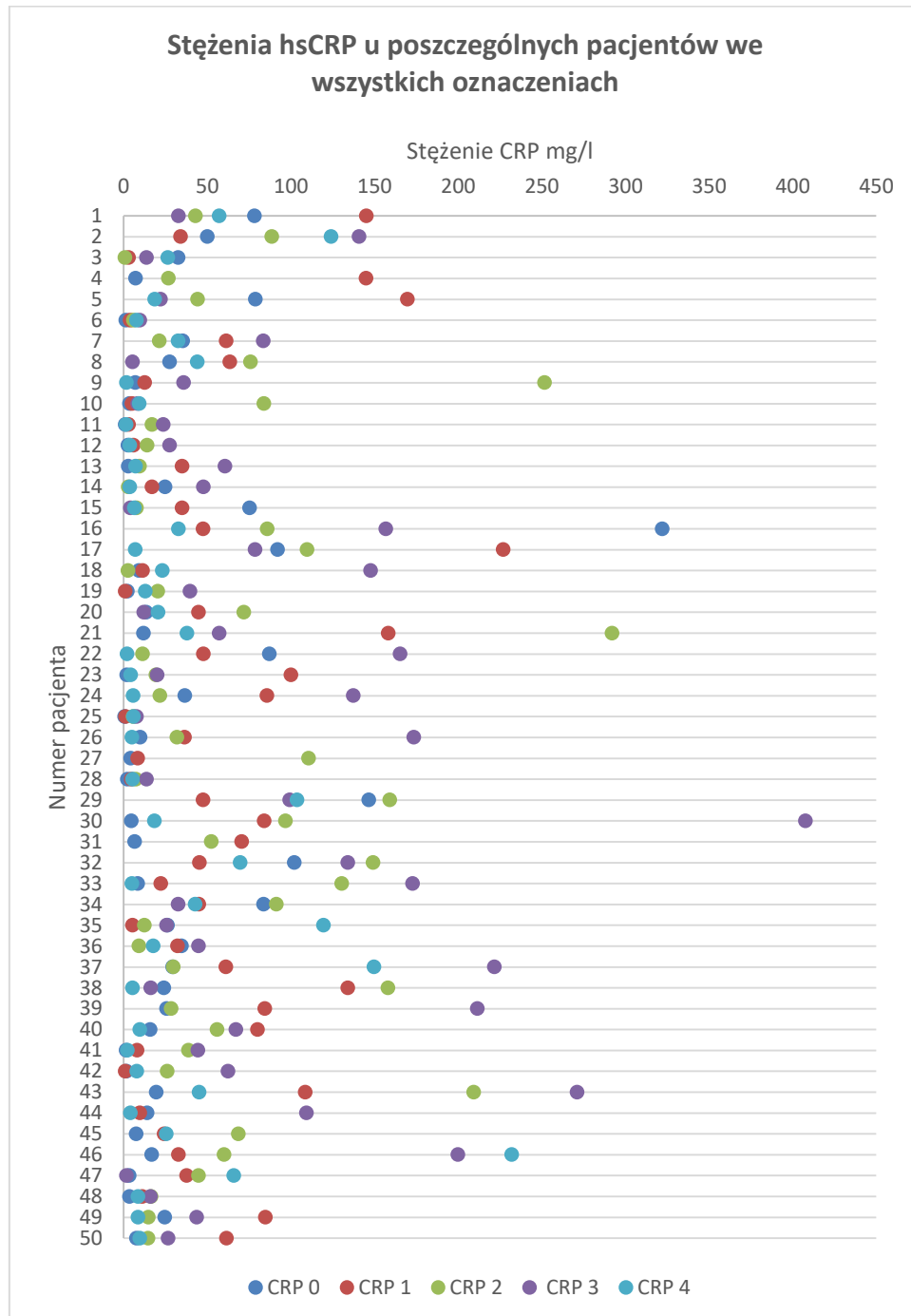


Wykres 8. Liczebność osób ze stężeniem NT-proBNP powyżej normy w kolejnych oznaczeniach.

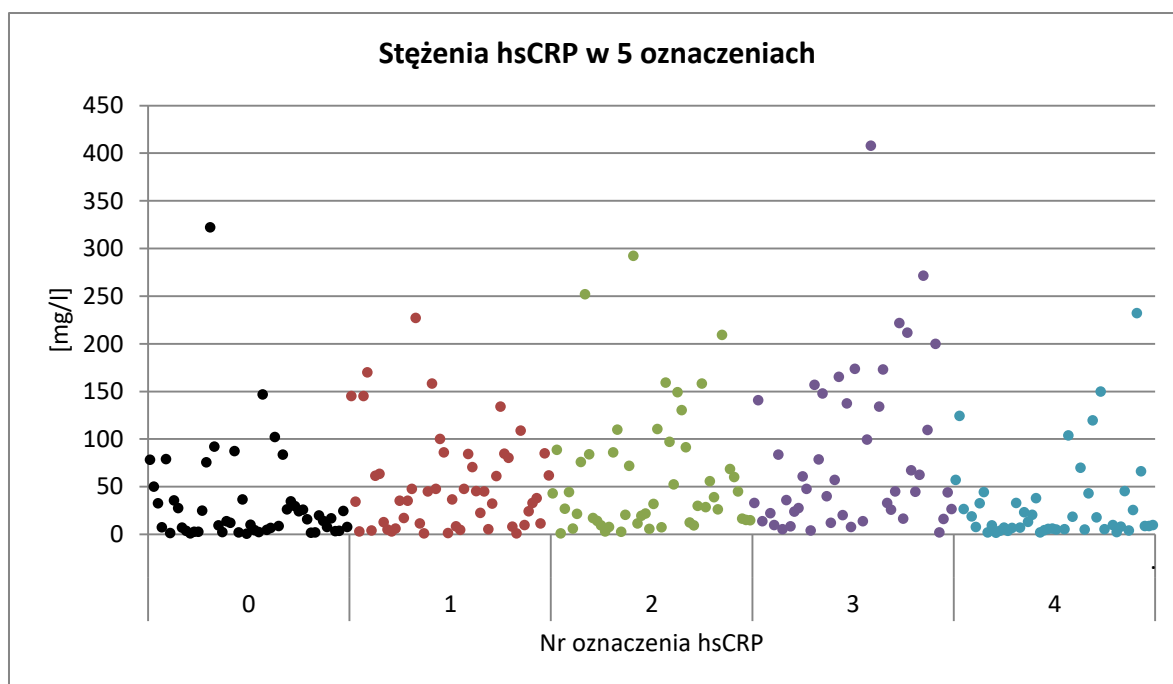
Ogółem stężenie NT-proBNP zbadano u 50 osób (pro BNP 0-2), 47 osób (pro BNP 3), 46 osób (pro BNP 4)

Analiza stężenia hsCRP

Biomarkerem analizowanym w pracy badawczej poza cTnI i NT-proBNP było hsCRP. Jego oznaczenia wykonywano w tym samym punkcie czasowym, co pozostałych biomarkerów. Na Wykresie 9 przedstawiono wyniki pomiarów stężenia hsCRP u każdego z 50 pacjentów, natomiast na Wykresie 10 - stężenia hsCRP w kolejnych punktach czasowych w całej grupie badanej. Norma dla stężenia hsCRP wynosiła 0-9 mg/ml.



Wykres 9. Stężenia hsCRP u każdego pacjenta. Norma hsCRP 0-9 mg/l



Wykres 10. Stężenia hsCRP w grupie badanej w kolejnych punktach czasowych
 Norma hsCRP 0-9 mg/l

We wszystkich oznaczeniach dominuje liczba wyników hsCRP powyżej normy. Biomarker hsCRP jest białkiem ostrej fazy i wzrasta w stanach zapalnych. W Tabeli 19 przedstawiono objawy kliniczne infekcji w badanej grupie chorych. Zaledwie 4 pacjentów (3 kobiety, 1 mężczyzna) w okresie po chemioterapii nie zagorączkowało. U 92% chorych w czasie neutropenii występowały epizody gorączki. W grupie badanej u 24% rozpoznano objawy zapalenia płuc, u 20% chorych występowały biegunki, u 6% stwierdzono neutropeniczne zapalenie jelit.

Tabela 19. Infekcje w grupie badanej

Objaw	Kobiety n=23		Mężczyźni n=27		Ogółem n=50	
	n	%	n	%	n	%
Gorączka	20	87,0	26	96,3	46	92,0
Zapalenie płuc	8	34,8	4	14,8	12	24,0
Biegunka	5	21,7	5	18,5	10	20,0
Neutropeniczne zapalenie jelit	2	8,7	1	3,7	3	6,0

4.2. Analiza zależności

4.2.1. Zależności pomiędzy stężeniem cTnI a wybranymi czynnikami obciążającymi dla serca

Wśród czynników obciążających dla serca istotne statystycznie zależności ze stężeniem cTnI wystąpiły dla BMI ($p=0,0023$), doustnych środków antykoncepcyjnych ($p=0,0298$) i obniżonego stężenia HDL ($p=0,0236$) (Tabela 20).

CTnI a BMI

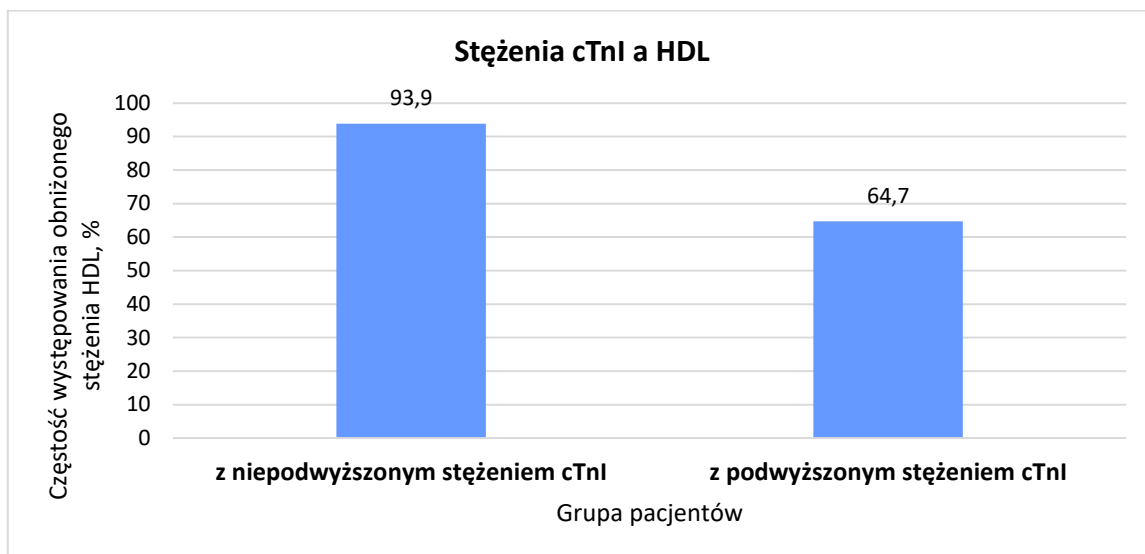
Wśród osób ze stężeniem cTnI powyżej normy (16 pacjentów) największy był odsetek pacjentów z prawidłową masą ciała a najmniejszy był odsetek pacjentów z otyłością. W analizowanej grupie nie uwzględniono jednej osoby z niedowagą.

CTnI a doustne leki antykoncepcyjne

Wśród kobiet z podwyższonym stężeniem cTnI większy był odsetek pacjentek, które nie stosowały doustnych leków antykoncepcyjnych. Pacjentek zażywających te leki nie było w grupie kobiet z podwyższonym stężeniem cTnI. Czynnikiem ten dotyczy wyłącznie grupy kobiet (14 z niepodwyższonym stężeniem cTnI, 9 z podwyższonym stężeniem cTnI).

CTnI a HDL

Wśród osób z podwyższonym stężeniem cTnI większość badanych wykazało obniżone stężenie HDL (64,7%), ale odsetek ten był jeszcze większy w grupie badanych bez podwyższonego stężenia cTnI (93,9%) (Wykres 11).



Wykres 11. Częstość występowania obniżonego stężenia HDL w grupie osób z niepodwyższonym i podwyższonym stężeniem cTnI

Tabela 20. Zależności pomiędzy stężeniem cTnI a wybranymi czynnikami obciążającymi dla serca - wyniki testu chi-kwadrat z poprawką Yatesa

Grupa	Czynnik		Stężenie troponiny				p	
			niepodwyższone n=33		podwyższone n=17			
			n	%	n	%		
Czynniki obciążające dla serca	BMI	prawidłowa masa ciała	6	18,2	11	68,8	0,0023*(¹)	
		nadwaga	23	69,7	4	25,0		
		otyłość	4	12,1	1	6,3		
		Brak aktywności fizycznej		19	57,6	10	58,8	0,8276
		Palenie papierosów		15	45,5	5	29,4	0,4282
		Alkohol		14	42,4	5	29,4	0,5549
		Narażenie na czynniki toksyczne		3	9,1	3	17,6	0,6726
		Doustne leki antykoncepcyjne		6	42,9	0	0,0	0,0298*(²)
		Antydepresanty		1	3,0	3	17,6	0,2097
		Nadciśnienie tętnicze		7	21,2	5	29,4	0,7691
		CHNS		1	3,0	2	11,8	0,5462
		Cukrzyca		2	6,1	0	0,0	0,7839
		Wysoka glikemia na czczo		5	15,2	0	0,0	0,2324
		Podwyższony cholesterol całkowity		3	9,1	0	0,0	0,5133
		Podwyższone stężenie LDL		3	9,1	0	0,0	0,5133
		Obniżone stężenie HDL		31	93,9	11	64,7	0,0236
		Podwyższone stężenie trójglicerydów		15	48,4	5	31,3	0,4153
		Obniżone stężenie TSH		3	9,1	0	0,0	0,5133
		Podwyższone stężenie TSH		1	3,0	0	0,0	0,7330
		Podwyższone stężenie ferrytyny		26	81,3	10	62,5	0,2888
		Niedokrwistość	brak lub łagodna	4	12,1	2	11,8	0,5947(¹)
			umiarkowana	19	57,6	12	70,6	
			ciężka lub zagrażająca życiu	10	30,3	3	17,6	
		Dodatni wywiad rodzinny		19	57,6	9	52,9	0,9904

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

(¹) – wynik testu chi-kwadrat NW (największej wiarygodności)

(²) – wynik dokładnego testu Fishera

4.2.2. Zależności pomiędzy stężeniem NT-proBNP a wybranymi czynnikami obciążającymi dla serca

Wśród czynników obciążających dla serca istotne statystycznie zależności ze stężeniem NT-proBNP wystąpiły wyłącznie dla HDL ($p=0,0005$) oraz ferrytyny ($p=0,0141$) (Tabela 21).

Tabela 21. Zależność pomiędzy stężeniem NT-proBNP a wybranymi czynnikami obciążającymi dla serca - wyniki testu chi-kwadrat z poprawką Yatesa

Grupa	Czynnik		Stężenie NT-proBNP				p	
			niepodwyższone n=5		podwyższone n=45			
			n	%	n	%		
Czynniki obciążające dla serca	BMI	prawidłowa masa ciała	3	60,0	14	31,8	0,2354 ⁽¹⁾	
		nadwaga	1	20,0	26	59,1		
		otyłość	1	20,0	4	9,1		
		Brak aktywności fizycznej		3	60,0	26	57,8	0,7024
		Palenie papierosów		2	40,0	18	40,0	0,6304
		Alkohol		2	40,0	17	37,8	0,6977
		Narażenie na czynniki toksyczne		1	20,0	5	11,1	0,8847
		Doustne leki antykoncepcyjne		0	0,0	6	30,0	0,3840 ⁽²⁾
		Antydepresanty		0	0,0	4	8,9	0,8621
		Nadciśnienie tętnicze		1	20,0	11	24,4	0,7405
		CHNS		0	0,0	3	6,7	0,6914
		Cukrzyca		0	0,0	2	4,4	0,4705
		Wysoka glikemia na czczo		0	0,0	5	11,1	1,0000
		Podwyższony cholesterol całkowity		0	0,0	3	6,7	0,6914
		Podwyższone stężenie LDL		0	0,0	3	6,7	0,6914
		Obniżone stężenie HDL		1	20,0	41	91,1	0,0005*
		Podwyższone trójglicerydy		1	20,0	19	45,2	0,5481
		Obniżone stężenie TSH		0	0,0	3	6,7	0,6914
		Podwyższone stężenie TSH		0	0,0	1	2,2	0,1780
		Podwyższone stężenie ferrytyny		1	20,0	35	81,4	0,0141*
		Niedokrwistość	brak lub łagodna	0	0,0	6	13,3	0,4418 ⁽¹⁾
			umiarkowana	3	60,0	28	62,2	
			ciężka lub zagrażająca życiu	2	40,0	11	24,4	
		Dodatni wywiad rodzinny		1	20,0	27	60,0	0,2170

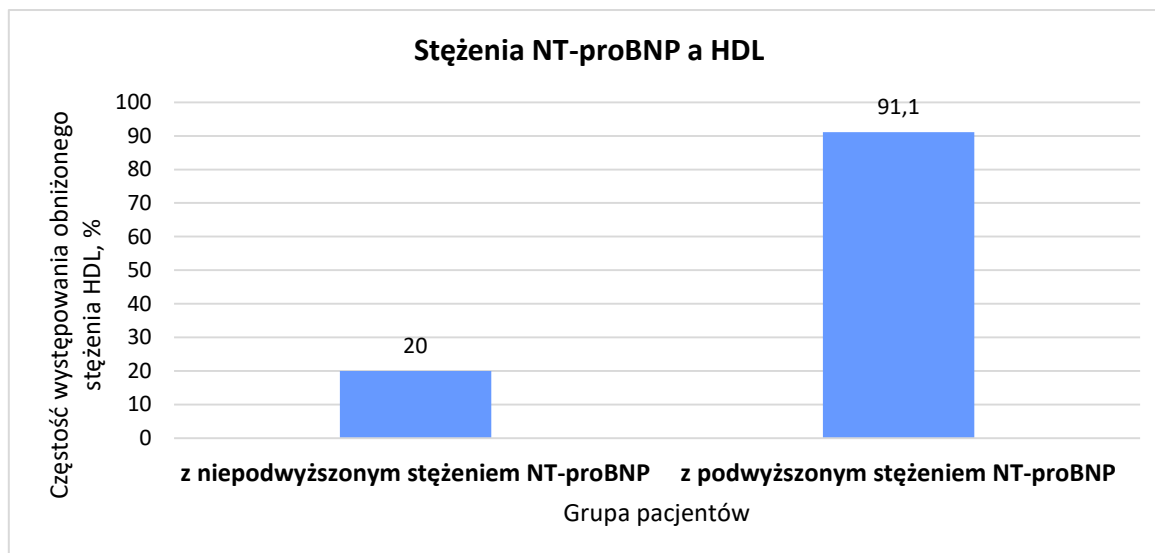
* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

⁽¹⁾ – wynik testu chi-kwadrat NW (największej wiarygodności)

⁽²⁾ – wynik dokładnego testu Fishera

NT-proBNP a HDL

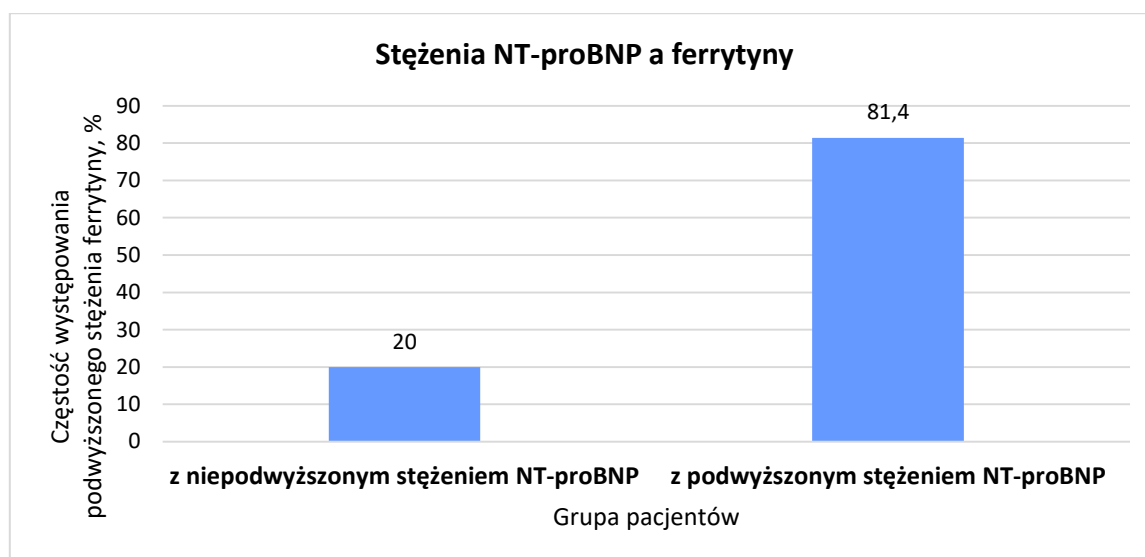
Wśród osób z podwyższonym stężeniem NT-proBNP odsetek osób z obniżonym stężeniem HDL był istotnie większy (91,1%) niż w grupie badanych bez podwyższonego stężenia NT-proBNP (Wykres 12).



Wykres 12. Częstość występowania obniżonego stężenia HDL w grupie osób z niepodwyższonym i podwyższonym stężeniem NT-proBNP

NT-proBNP a ferrytyna

W grupie badanych z podwyższonym stężeniem NT-proBNP było znacznie więcej osób z podwyższonym stężeniem ferrytyny (81,4%) niż wśród pozostałych pacjentów (20%) (Wykres 13). W analizie nie uwzględniono 2 pacjentów, u których nie oznaczono ferrytyny (5 pacjentów bez podwyższonego stężenia NT-proBNP, 43 pacjentów z podwyższonym stężeniem NT-proBNP).



Wykres 13. Częstość występowania podwyższonego stężenia ferrytyny w grupie osób z niepodwyższonym i podwyższonym stężeniem NT-proBNP

4.2.3. Zależności pomiędzy stężeniem cTnI a objawami i stanami klinicznymi, zmianami w EKG i w obrazach ECHO

Powyższe zależności zebrano w Tabeli 22.

Tabela 22. Zależności pomiędzy stężeniem cTnI a objawami i stanami klinicznymi, zmianami w EKG i w obrazach ECHO - wyniki testu chi-kwadrat z poprawką Yatesa

Grupa	Czynnik	Stężenie troponiny				p
		niepodwyższone n=33		podwyższone n=17		
		n	%	n	%	
Objawy i stany kliniczne	Obrzęki kończyn dolnych	4	12,1	3	17,6	0,9178
	Zmiany osłuchowe nad płucami	5	15,2	4	23,5	0,7324
	Wstrząs septyczny	1	3,0	7	41,2	0,0021*
	Zatorowość płucna	2	6,1	2	11,8	0,8776
	Kardiomiopatia poantracyklinowa	0	0,0	1	5,9	0,7330
Zapis EKG	Tachykardia zatokowa	10	30,3	5	29,4	0,7944
	Splaszczenie załamek T	2	6,1	0	0,0	0,7839
	Deniwelacje ST	0	0,0	1	5,9	0,7330
Zmiany w ECHO	Zaburzenia relaksacji LK	13	39,4	6	35,3	0,9804
	Zaburzenia funkcji skurczowej	1	3,2	2	12,5	0,5466
	Przerost ścian LK	7	21,2	3	17,6	0,9405
	Spadek LVEF poniżej normy	4	12,9	6	37,5	0,1150
	Niedomykalność IM	31	93,9	16	94,1	0,5462
	Niedomykalność IT	30	90,9	16	94,1	0,8776
	Odczyn osierdziowy	14	45,2	12	75,0	0,1010

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

W grupie badanej podwyższone stężenie cTnI przynajmniej w jednym oznaczeniu wykazało 17 chorych. Część z nich miała podwyższone stężenia cTnI także w innych punktach czasowych. U chorej z kardiomiopatią poantracyklinową podwyższone stężenia cTnI odnotowano w 3 oznaczeniach. Jednakże wśród objawów i stanów klinicznych istotna statystycznie zależność ze stężeniem cTnI wystąpiła tylko dla wstrząsu septycznego ($p=0,0021$). W grupie osób z podwyższonym stężeniem cTnI obserwowano częściej wstrząs septyczny niż w grupie bez podwyższonego stężenia cTnI (Wykres 14, Tabela 22).

Dla żadnych zmian w zapisie EKG i zmian w obrazie ECHO nie wykazano istotnych statystycznie zależności ze stężeniem cTnI ($p > 0,05$) (Tabela 22).

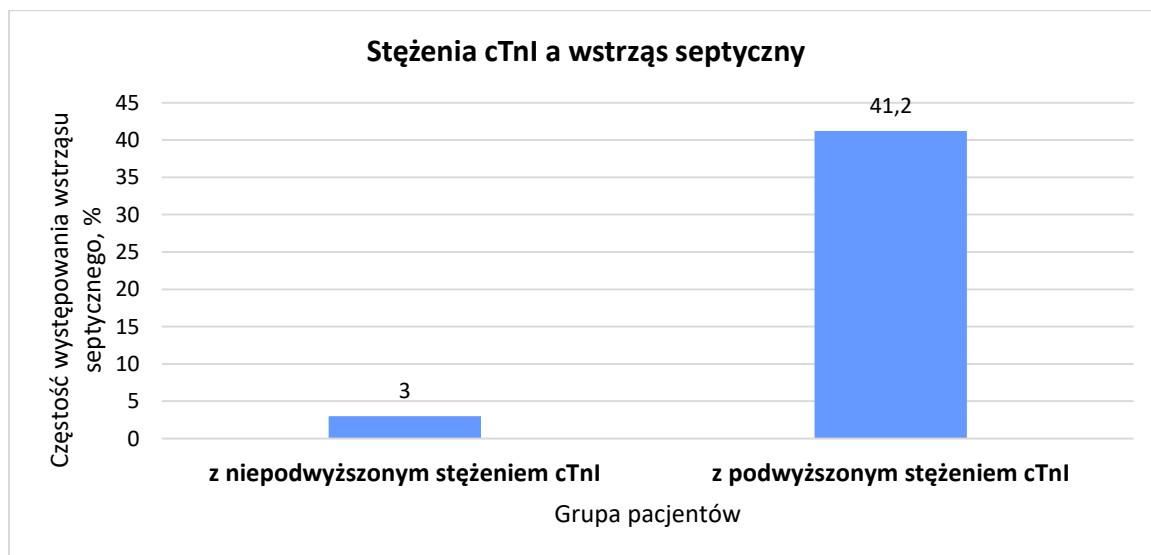
cTnI a LVEF

W grupie 50 badanych zaledwie 1 chory miał podwyższone stężenie cTnI we wszystkich 5 punktach czasowych (Wykres 4). Nie wykazał on cech kardiotoxyczności

ani spadku LVEF poniżej normy w kontrolnym ECHO. Z 3 osób (2 kobiety i 1 mężczyzna), u których stężenia cTnI powyżej normy stwierdzono w 3 punktach czasowych, 2 zachowały prawidłową EF 60-65%, a u 1 z kobiet wystąpiła kardiomiopatia poantracyklinowa.

LVEF a cTnI

Jeszcze u 2 kobiet poza wyszczególnioną powyżej rozpoznano cechy kardiotoksyczności w ECHO i u nich stężenia cTnI we wszystkich 5 punktach czasowych były w normie, natomiast u 2 kobiet ze spadkiem LVEF poniżej normy, cTnI było podwyższone zaledwie w 1 punkcie czasowym. U 2 mężczyzn z kardiotoksycznością w obrazie ECHO, stężenie cTnI powyżej normy także odnotowano tylko w 1 punkcie czasowym. Były to ostatnie oznaczenia, u jednego - trop 4, u drugiego - trop 3, przed zgonem. U 3 mężczyzn ze spadkiem LVEF poniżej normy, u 2 stężenia cTnI we wszystkich punktach czasowych były prawidłowe, a u 1 oznaczenia powyżej normy wystąpiły w 2 punktach czasowych.



Wykres 14. Częstość wstrząsu septycznego w grupie osób z niepodwyższonym i podwyższonym stężeniem cTnI

4.2.4. Zależność pomiędzy stężeniem NT-proBNP a wybranymi objawami i stanami klinicznymi, zmianami w EKG i ECHO

W badanej grupie chorych, inaczej niż dla cTnI, nie wykazano istotnie statystycznej zależności między podwyższonym stężeniem NT-proBNP i objawami wstrząsu septycznego. Także dla wszystkich innych objawów i stanów klinicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności. Podobnie jak w przypadku analizy pomiarów cTnI, badania stężeń

NT-proBNP także nie wykazały istotnych statystycznie zależności ze zmianami w zapisach EKG i obrazach ECHO (Tabela 23).

Tabela 23. Zależności pomiędzy stężeniem NT-proBNP a wybranymi objawami i stanami klinicznymi, zmianami w EKG i i w obrazach ECHO - wyniki testu chi-kwadrat z poprawką Yatesa

Grupa	Czynnik	Stężenie NT-proBNP				p
		niepodwyższone n=5		podwyższone n=45		
		n	%	n	%	
Objawy i stany kliniczne	Obrzęki kończyn dolnych	1	20,0	6	13,3	0,7858
	Zmiany osłuchowe nad polami płucnymi	1	20,0	8	17,8	0,6236
	Wstrząs septyczny	0	0,0	8	17,8	0,6997
	Zatorowość płucna	0	0,0	4	8,9	0,8621
	Kardiomiopatia poantracyklinowa	0	0,0	1	2,2	0,1780
Zapis EKG	Tachykardia zatokowa	2	40,0	13	28,9	1,0000
	Spłaszczenie załameków T i ujemne T	0	0,0	2	4,4	0,4705
	Deniwelacje ST	0	0,0	1	2,2	0,1780
Zmiany w ECHO	Zaburzenia relaksacji LK	1	20,0	18	40,0	0,6977
	Zaburzenia funkcji skurczowej	0	0,0	3	7,0	0,6008
	Przerost ścian LK	2	40,0	8	17,8	0,5557
	Spadek LVEF poniżej normy	1	25,0	9	20,9	0,6539
	Niedomykalność IM	5	100,0	42	93,3	0,6914
	Niedomykalność IT	5	100,0	41	91,1	0,8621
	Odczyn osierdziowy	2	50,0	24	55,8	0,7626

NT-proBNP a LVEF

Wśród 9 kobiet, które we wszystkich 5 oznaczeniach wykazały podwyższone stężenia NT-proBNP, ponad połowa (55,6%) zachowała prawidłową EF w końcowej ocenie ECHO, a pozostałe 44,4% miały frakcję poniżej normy określonej w wytycznych ekspertów w 2015 roku (poniżej 54%), z tym, że u jednej chorej frakcja równa 50% występowała już w pierwszym badaniu ECHO i nie zmieniła się w kolejnym. Kryterium kardiotoxyczności wśród kobiet, które we wszystkich punktach czasowych wykazały podwyższone stężenia NT-proBNP, spełniły tylko 2 z nich (22,2%).

W grupie 6 mężczyzn, którzy we wszystkich oznaczeniach mieli podwyższone stężenia NT-proBNP, tylko 1 z nich (16,6%) spełniał w końcowym obrazie ECHO kryteria

kardiotoksyczności, u 1 frakcja spadła do 50%, ale zmieniła się tylko o <5% w porównaniu z pierwszym badaniem ECHO, a u 1 chorego obserwowano wzrost EF.

Test chi-kwadrat z poprawką Yatesa nie wykazał istotnej statystycznie zależności między kardiotoksycznością w końcowym obrazie ECHO a podwyższonym stężeniem NT-proBNP we wszystkich 5 oznaczeniach u badanych pacjentów ($p>0,05$) (Tabela 24). Kardiotoksyczność należałoby potwierdzić w kolejnej ocenie ECHO, a to wykraczało poza czas obserwacji niniejszego badania.

Tabela 24. Kardiotoksyczność w końcowym obrazie ECHO a podwyższone stężenie NT-proBNP we wszystkich 5 oznaczeniach

EF - kardiotoksyczność	Stężenie NT-proBNP				Test chi-kwadrat z poprawką Yatesa	
	niepodwyższone n=31		podwyższone n=15		χ^2	p
	n	%	n	%		
nie	29	93,5	12	80,0	0,77	0,3796
tak	2	6,5	3	20,0		

Analizując chorych z wynikami stężenia NT-proBNP ponad normę w 4 oznaczeniach, spośród 9 chorych zaledwie u 1 osoby (kobieta) w kontrolnym obrazie ECHO stwierdzono cechy kardiotoksyczności (spadek EF o ponad 10% do wartości 50-55%). U tej chorej stężenie NT-proBNP w ostatnim punkcie czasowym było prawidłowe.

LVEF a NT-proBNP

W grupie 5 kobiet z istotnym spadkiem LVEF (poniżej 54%) 3 z nich, tj. 60%, wykazały we wszystkich punktach kontrolnych stężenie NT-proBNP powyżej normy, 1 w 4 oznaczeniach, a 1, mimo EF=50% (ze spadkiem o 5% w porównaniu z wyjściową EF), miała wszystkie 5 wyników NT-proBNP w normie. Dodatkowo u 1 kobiety z EF 50% w pierwszym i końcowym badaniu ECHO, również odnotowano we wszystkich 5 oznaczeniach podwyższone stężenie NT-proBNP. U 1 chorej, u której EF w końcowej ocenie wynosiła równe 54% z odcinkowymi zaburzeniami kurczliwości i hypokinezą przegrody, NT-proBNP wzrosło w ostatnim oznaczeniu do 5531 pg/ml.

W grupie 5 mężczyzn z istotnym spadkiem LVEF w kontrolnym ECHO, tylko u 2, tj. 40%, wykazano stężenia NT-proBNP powyżej normy we wszystkich 5 oznaczeniach,

u 1 chorego były one podwyższone w 3 oznaczeniach, a u 1 zaledwie w dwóch. Dodatkowo, u 1 chorego, u którego frakcja zmniejszyła się o równe 10% do EF 55%, ale występowały odcinkowe zaburzenia kurczliwości, niewielki wzrost stężenia NT-pro BNP do 515 pg/ml odnotowano zaledwie w jednym z 5 oznaczeń. U 3 chorych mimo EF 50% w kontrolnym badaniu ECHO, NT-proBNP w ostatnim punkcie czasowym wykazało stężenie w normie.

5. DYSKUSJA

Badania biomarkerów są metodą czułą, tanią i nieobciążającą chorego, ale ich wartość diagnostyczna w wykrywaniu powikłań po chemioterapii indukującej remisję w AML pozostaje ograniczona. Praca wykazała, że bywają pacjenci, którzy prezentowali objawy kardiologiczne, zmiany w zapisach EKG lub w ECHO, a stężenia biomarkerów pozostawały w normie. Nie zawsze też wzrost stężenia cTnI i NT-proBNP skutkowało wystąpieniem powyższych objawów i zmian. Nie okazały się one zatem jednoznacznie markerami w przewidywaniu szkodliwego działania antracykliny. Tylko u tej części pacjentów, u których wykazano współzależność wzrostu ich stężenia z wystąpieniem objawów klinicznych lub spadkiem LVEF poniżej normy okazały się istotnym narzędziem diagnostycznym, choć nie wykazano ich wartości prognostycznej.

Efekt szkodliwego wpływu antracyklin pozostaje trudny do oceny i do przewidzenia. Analizowana grupa chorych była jednorodna pod względem zastosowanej dawki i rodzaju chemioterapii. Pacjenci w leczeniu indukującym remisję otrzymywali 60 mg/m² daunorubicyny 3 dni i, w zależności od BMS, cała dawka wynosiła 277,2 - 408,6 mg. Zatem dawka skumulowana antracykliny była dużo mniejsza niż dawka maksymalna, która dla daunorubicyny jest określona na 800 mg/m². Wiadomo jednak, że nie ma bezpiecznej dawki antracykliny⁵⁶, a wśród pacjentów istnieje różna na nią wrażliwość. Jedni tolerują antracykliny bez odległych powikłań, u innych już po pierwszej dawce mogą się pojawić objawy kardiotoxyczności¹⁶.

Na częstość występowania powikłań w trakcie i po chemioterapii, oprócz toksyczności zastosowanego leku, mogą mieć wpływ inne czynniki. Należą do nich starszy wiek, płeć żeńska i obciążony wywiad kardiologiczny. Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość i hipercholesterolemia mogą predysponować do wystąpienia zdarzeń sercowych³⁵. Dodatkowe ryzyko stanowi choroba układu sercowo-naczyniowego przed 50 rokiem życia w wywiadzie rodzinnym. Czynnikiem obciążającym jest także palenie tytoniu i duże spożycie alkoholu⁴⁵. U każdego chorego przed włączeniem chemioterapii analizowano czynniki obciążające dla serca. W badanej grupie byli pacjenci, u których stwierdzono przed chemioterapią współistnienie kilku czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Niektóre z tych czynników mają udokumentowany w publikacjach wpływ na stężenia biomarkerów. Mediana wieku w analizowanej grupie wynosiła 50 lat, a ponad 70% badanych liczyło więcej niż 40 lat. Wśród ocenianych chorych 64% stanowili pacjenci z nadwagą i otyłością. W grupie mężczyzn ponad połowę stanowili palacze tytoniu. Nadciśnienie

tętnicze występowało u prawie $\frac{1}{4}$ pacjentów (24%). Stężenia peptydów natriuretycznych mogą być podwyższone w starszym wieku i u chorych z nadciśnieniem tętniczym¹⁰⁸, natomiast u pacjentów z otyłością stężenia bywają nieproporcjonalnie niskie¹⁰⁹. Wiadomo też, że stężenie cTnI wzrasta w niedoczynności tarczycy¹²⁷, co nie potwierdziło się w analizowanej przez mnie grupie. Podwyższone stężenie TSH stwierdzono u jednej pacjentki, ale u niej wszystkie wyniki cTnI w każdym punkcie czasowym wykazały stężenia w normie. Wobec współistnienia kilku czynników obciążających dla serca u wielu chorych w badanej grupie, nie można wnioskować, że wzrost stężenia biomarkerów wynikał wyłącznie z zastosowania antracyklin.

Uwzględniając coraz większe znaczenie profilaktyki, należy rozważyć, czy nie zastosować jej w pewnej grupie chorych jeszcze wcześniej, po analizie czynników obciążających dla serca, przed włączeniem chemioterapii. Niniejsza rozprawa doktorska oceniająca stężenia cTnI i NT-proBNP miała na celu wyłonić czynnik, który mógłby wzmacniać czujność odnośnie ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych. Istotne statystycznie zależności stwierdzono pomiędzy stężeniem cTnI a BMI, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi oraz stężeniem HDL. Publikacje na ten temat wykazują współzależności podwyższonego stężenia cTnI ze zwiększonym stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL oraz trójglicerydów¹²⁸. Natomiast stężenia HDL są odwrotnie związane ze stężeniem cTnI, niezależnie od wieku, płci i innych lipidów¹²⁹. Wzrost BMI jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych¹³⁰. Publikacje podają, że otyłość jest związana z podwyższonymi troponinami^{131,132}. Paradoksalnie w niniejszej pracy, większy odsetek podwyższonego stężenia cTnI wystąpił w grupie z prawidłową masą ciała. Stosowanie doustnej antykoncepcji zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, choć częstość zakrzepicy tętniczej nie jest wysoka¹³³. W mojej analizie wśród osób z nadwagą, z obniżonym stężeniem HDL oraz u kobiet stosujących doustne leki antykoncepcyjne większy był odsetek pacjentów z prawidłowym stężeniem cTnI. Takich samych zależności nie wykazano w analizie powyższych czynników ze stężeniem NT-proBNP. Zależność stężenia ciężkiej frakcji lipidowej z NT-proBNP była odwrotna niż w badaniach z cTnI. Wśród osób z podwyższonym stężeniem NT-proBNP większy był odsetek pacjentów z obniżonym stężeniem HDL. W grupie 10 osób (20%), u których stwierdzono spadek LVEF poniżej normy w kontrolnym ECHO, zaledwie dwie kobiety nie miały obniżonego stężenia HDL. Natomiast wśród 5 osób (10%), które spełniły kryteria kardi toksyczności w ECHO, obniżone stężenie HDL przed leczeniem miały wszystkie z nich. U mężczyzny, u którego stwierdzono największy spadek EF (z 60 do 40%), stężenie HDL było najniższe w grupie -

0,29 mmol/l. Wobec faktu, że w całej grupie 50 chorych aż 84% miało obniżone stężenie HDL, warto by w przyszłości skonstruować badanie, które będzie analizowało zależności stężenia tego elementu gospodarki lipidowej z kardiotoxycnością w ECHO potwierdzoną w dłuższym okresie obserwacji. Publikacje dotyczące zależności NT-proBNP z metabolicznymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych podają związek jego podwyższonego stężenia z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego i odwrotną zależność ze stężeniem HDL, LDL i trójglicerydów¹³⁴.

Odnosnie pozostałych czynników obciążających dla serca, stwierdzono, że w grupie z podwyższonym stężeniem NT-proBNP istotnie statystycznie więcej osób wykazało podwyższone stężenie ferrytyny przed chemioterapią. Trzeba jednak zaznaczyć, że ferrytyna, podobnie jak oceniane w pracy hsCRP, jest białkiem ostrej fazy i wzrasta we wszelkich stanach zapalnych i chorobach nowotworowych¹³⁵. Nie można jednak być obojętnym dla bardzo wysokich stężeń tego parametru, sugerujących przeładowanie organizmu żelazem⁶⁴. W takich przypadkach może to być dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych⁶⁵. Wartości powyżej normy powinny motywować do ograniczania przetoczeń KKCz do niezbędnego minimum i rozważenia skojarzenia transfuzji z deferoksamina. W grupie badanej prawie $\frac{3}{4}$ chorych wykazało stężenie ferrytyny powyżej normy przed włączeniem chemioterapii (Tabela 12), ale stężenia powyżej 2000 ng/ml obserwowano zaledwie u 4 mężczyzn i u połowy z nich frakcja w końcowym ECHO spadła $\geq 10\%$ do EF 50%. Ocena takich zależności musiałyby być przeprowadzona na większej grupie chorych, by wysnuć istotne wnioski.

Analizując wybrane objawy i stany kliniczne należy wspomnieć chorą z rozpoznaną kardiomiopatią poantracyklinową, u której 3 pomiary - trop 1, trop 3 i trop 4 wykazały stężenia cTnI powyżej normy i we wszystkich 5 oznaczeniach stężenia NT-pro BNP były powyżej normy. Jednakże istotnej statystycznie zależności podwyższonego stężenia cTnI i NT-proBNP nie wykazano dla żadnego ze stanów klinicznych, poza wstrząsem septycznym. Wśród osób z podwyższonym stężeniem cTnI znacznie większy był odsetek pacjentów z objawami wstrząsu septycznego. Oczywiście jest jednak, że nie należy uznawać wstrząsu septycznego za efekt wyłącznie toksycznego wpływu antracyklin. Do rozwoju wstrząsu może predysponować sama choroba nowotworowa¹³⁶, a w badanej grupie chorych z AML wystąpienie wstrząsu septycznego było konsekwencją ciężkiej infekcji w przebiegu neutropenii.

Spostrzeżenia uzyskane na podstawie analizy zgonów w grupie badanej również potwierdzają różnorodność wyników obu biomarkerów w kolejnych punktach czasowych.

U wszystkich 3 zmarłych mężczyzn obserwowano podwyższone stężenia NT-proBNP w oznaczeniu poprzedzającym zgon, natomiast u zmarłej kobiety stężenia NT-proBNP we wszystkich 3 poprzednich oznaczeniach były w normie, ale w ostatnim punkcie czasowym odnotowano znaczny wzrost stężenia cTnI (299,8 ng/ml). Podwyższone stężenie cTnI (0,073 ng/ml) w oznaczeniu poprzedzającym zgon wystąpiło też u 1 mężczyzny, ale u niego, inaczej niż u kobiety, obserwowano podwyższone i wzrastające stężenia NT-proBNP w 3 poprzednich punktach czasowych a wynik przed zgonem - pro BNP 3 wyniósł 146068 pg/ml. U pozostałych 2 mężczyzn wszystkie oznaczenia cTnI wykazały stężenia w normie.

Na podstawie oceny zapisów EKG w grupie badanej można stwierdzić, że zmiany występowały rzadko i epizodycznie. Wobec takich wyników, choć nie odbiegają one od przeanalizowanych publikacji³⁴, należy się zastanowić, czy nie powinno się u chorych w trakcie i po leczeniu antracyklinami oceniać pracy serca za pomocą badania Holtera. Być może całodobowe monitorowanie EKG wykazałoby znacznie więcej zaburzeń.

Porównując obrazy ECHO przed chemioterapią oraz w ostatnim punkcie czasowym, na podstawie oceny frakcji wg norm określonych przez grupę ekspertów w 2015 roku, w całej grupie badanej istotny spadek LVEF stwierdzono u 20% chorych. Kryteria kardi toksyczności spełniało 10% badanych, ale należałoby to potwierdzić kolejną oceną ECHO za 2-3 tygodnie, co wykraczało poza czas obserwacji niniejszego badania. Wobec indeksu kardi toksyczności daunorubicyny 0,5 w porównaniu z doxorubicyną - Tabela 3⁵⁹, uzyskany wynik nie odbiega od danych z publikacji^{45,48}. Istotnym spostrzeżeniem jest fakt, że u części chorych frakcja wyrzutowa nie zmieniła się, a u 10% badanych uległa nawet poprawie. Niewykluczone, że wiązało się to z pierwotnym nacieczeniem serca przez komórki białaczkowe, które ustąpiło pod wpływem leczenia. W badanej grupie odnotowano pacjenta, który we wszystkich punktach czasowych wykazał wzrost stężenia obu biomarkerów, a zachował frakcję wyrzutową 60%. Ale byli też tacy, u których w żadnym z 5 oznaczeń nie stwierdzono wzrostu stężenia cTnI lub NT-proBNP, a frakcja w końcowej ocenie ECHO spadła poniżej normy. Nie było jednak w grupie badanych ani jednego pacjenta, u którego stwierdzono istotny spadek LVEF, a stężenia obu biomarkerów we wszystkich punktach czasowych wykazały normę.

Analiza wszelkich zależności zebranych w Tabeli 21, 22 i 23 pozwala sformułować bardzo istotny dla klinicystów wniosek. Pomimo występowania czynników obciążających dla serca przed chemioterapią, pojawienia się objawów i stanów klinicznych, zmian w EKG i w ECHO, stężenia biomarkerów mogą utrzymywać się w zakresie normy.

U większości pacjentów nie wykazano wzrostu stężenia cTnI po włączeniu chemioterapii. Chociaż największa liczba chorych (18,75%, tj. 9 osób) miała stężenia cTnI powyżej normy między +8 a +12 dobą, u 4 osób w badanej grupie (8%), podwyższone stężenie cTnI występowało jeszcze przed zastosowaniem leczenia antracyklinami (Wykres 7). Według danych z literatury, tacy pacjenci z nowotworem mogą być predysponowani do uszkodzenia mięśnia sercowego podczas chemioterapii ¹³⁷. W grupie 4 chorych z podwyższonym stężeniem cTnI przed rozpoczęciem leczenia, aż u 3 chorych wyniki w kolejnych oznaczeniach uległy normalizacji. Istotny natomiast wydaje się przypadek mężczyzny, u którego we wszystkich badaniach laboratoryjnych stale utrzymywały się podwyższone stężenia cTnI. Pierwsze oznaczenie, przed włączeniem chemioterapii wykazało najwyższy wynik cTnI, a ostatnie - najniższy (Wykres 4). Także wszystkie oznaczenia NT-proBNP wykazały stężenia powyżej normy, przy czym pierwsze oznaczenie (pro BNP 1 - 1241 pg/ml), było wyższe niż trzy kolejne wyniki, a ostatnie - było najwyższe (pro BNP 4 - 1429 pg/ml). U pacjenta po 4 miesiącach po chemioterapii indukującej remisję, po I konsolidacji, wystąpiły objawy niestabilnej dławicy piersiowej. Rozpoznano wówczas OZW w postaci zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI typ 2). Koronarografia wykazała zwężenie lewej tętnicy okalającej w 30%. Wykonano przezskórną angioplastykę wieńcową z implantacją stentu uwalniającego lek (PCI LCx z implantacją DES). Podwyższone stężenia biomarkerów przed chemioterapią budzą niepokój i pozostają niewyjaśnionym problemem. W kontekście uzyskanych wyników, należy się zastanowić, jak diagnozować przyczyny podwyższonego stężenia cTnI i NT-proBNP przed włączeniem leczenia antracyklinami. Być może należałoby wykonać koronarografię albo biopsję miokardium. Zabiegi inwazyjne w warunkach neutropenii i małopłytkowości są jednak bardzo niebezpieczne. Nie można też zakładać, że uszkodzenie lub nacieczenie komórkami białaczkowymi jest rozłożone równomiernie w mięśniu sercowym. Być może należałoby pokusić się o badanie CRM. Jest to jednak ciągle mało dostępna metoda, kosztowna i obciążona dodatkowym ryzykiem powikłań w przypadku zastosowania środków kontrastowych. Wszystkie te procedury nie zmieniałyby decyzji o konieczności leczenia AML, a znacznie opóźniłyby włączenie chemioterapii, co mogłoby obniżyć jej efekty.

Przypadek wyszczególnionego z grupy pacjenta sugeruje zachowanie szczególnej czujności u chorych, u których oba biomarkery pozostają podwyższone. Potwierdzeniem tej tezy może być inny przykład - kobiety, która wprawdzie miała wyjściowe oznaczenie cTnI - trop 0 w normie, ale badania w 3 punktach czasowych - trop 1, trop 3, trop 4, wykazały podwyższone stężenia cTnI i także stężenia NT-proBNP powyżej normy wykazano

we wszystkich 5 oznaczeniach. U tej chorej rozpoznano kardiomiopatię poantracyklinową ze spadkiem EF do 36%. Do takiego wyniku, poza możliwym wpływem antracyklin, z pewnością przyczyniły się także powikłania infekcyjne - zapalenie płuc, wstrząs kardiogeny i zatorowość płucna.

W grupie 50 badanych objawy kardiologiczne o różnych postaciach można było stwierdzić u 50% chorych. Analizowano je na podstawie objawów i stanów klinicznych (Tabela 14), zmian w zapisach EKG (Tabela 15) i w obrazach ECHO (Tabela 16). Wiele z nich było przemijających, bez poważnych konsekwencji. Jednakże oba przykłady chorych wyszczególnionych z grupy badanej są dowodem na to, że kontrolne badania biomarkerów bywają działaniem przydatnym do stratyfikacji pacjentów. Mogą posłużyć dla wyodrębnienia osób, które będą wymagały intensywnego nadzoru kardiologicznego^{73,100}. Pozwalają wyselekcjonować tych, u których powinno się rozważyć terapię kardioprotekcyjną, jak również grupę, która nie wymaga kontynuowania monitorowania kardiologicznego^{73,138}. Zwracają na to uwagę inni badacze ze względu na aspekt społeczny i ekonomiczny. Wczesne wdrożenie profilaktyki u pacjentów zagrożonych uszkodzeniem mięśnia sercowego lub zmiana dalszego postępowania leczniczego może zminimalizować następstwa kardiotoksyczności, co w konsekwencji ma poprawić jakość życia chorych na AML lub wyleczonych z nowotworu i wydłużyć ich przeżycie. Natomiast zaniechanie stałego monitorowania pacjentów o niskim ryzyku powikłań kardiologicznych może minimalizować koszty.

Wyniki niniejszej pracy, która nie wykazała znaczącego wzrostu stężenia cTnI w kolejnych punktach czasowych ani wartości tego biomarkera w przewidywaniu powikłań kardiotoksycznych w leczeniu antracyklinami, nie odbiegają od szeregu publikacji. Badania w tym temacie są ograniczone a rezultaty niejednoznaczne. Niektóre prace wykazały, że stosowanie leczenia antracyklinami nie powoduje żadnego wzrostu troponiny sercowej (Horacek i wsp.)¹³⁹, a kilka innych wykazało ich zwiększone stężenie podczas leczenia i korelacje z objawami kardiotoksyczności (Cardinale D. i wsp.)^{98,100}. Abhidha Malik i wsp.¹⁴⁰ zaledwie u 21,2% badanych obserwowali wzrost cTnT w ciągu 24 h po chemioterapii (p=0,5). Włoscy badacze Cardinale i wsp.¹⁰⁰ w badaniu na grupie 703 pacjentów otrzymujących antracykliny wykazali zdarzenia kardiologiczne u 16% pacjentów - 0,4% nagła śmierć, 0,4% obrzęk płuc, 5% bezobjawowa dysfunkcja LK, 2% zaburzenia rytmu, 0,3% arytmia wymagająca założenia stymulatora serca, 7% niewydolność krążenia. Prawie 60% pacjentów wykazało wczesny wzrost cTnI, a zaledwie 7,5% z nich nie miało podwyższonych wyników. U 22,6% w grupie badanej

stwierdzono spadek LVEF o co najmniej 15% i wśród nich 1/3 wykazywała wzrost stężenia cTnI. W powyższym i w kolejnych badaniach Cardinale i wsp. wykazali, że wzrost stężenia cTnI stwierdzanych po miesiącu od podania antracyklin korelował ze spadkiem LVEF. Natomiast badania Feola i wsp.^{36,141} na grupie chorych z rakiem piersi nie potwierdziły tego związku. Hipotezy, że taki późny wzrost pozwala przewidzieć asymptotyczną dysfunkcję LV lub wystąpienie arytmii, zostały odrzucone. Trzeba jednak podkreślić, że badania tej grupy dotyczyły pacjentów, którzy otrzymywali niższe dawki antracyklin (540mg/m² epirubicyny, co odpowiada 270 mg/m² doxorubicyny vs >480 mg/m² u badaczy włoskich). Prognostyczną rolę cTnT u chorych z nowotworami hematologicznymi leczonymi antracyklinami opisał Auner i wsp.^{36,103}. Wzrost cTnT obserwowano u 15% pacjentów i średnio w okresie 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Pacjenci z podwyższonymi cTnT wykazywali większy spadek LVEF, niż cTnT negatywni. Również według badań Kilickap i wsp.^{36,99} po zakończeniu leczenia cTnT były wyższe, niż przed chemioterapią i po I cyklu. Jednak LVEF nie zmieniła się u żadnego pacjenta. Obserwowano tylko zmniejszenie funkcji rozkurczowej po zakończeniu leczenia. Brak roli prognostycznej troponin w obniżeniu LVEF wykazał też Dodos i wsp.^{36,142}. Tylko u 7% pacjentów stwierdzono niewielki wzrost stężenia cTnT a wśród nich tylko 1 wykazał obniżenie LVEF. W niniejszej pracy większość pacjentów, którzy wykazali istotny spadek LVEF w kontrolnym badaniu ECHO, miała przynajmniej w jednym oznaczeniu podwyższone stężenie cTnI, ale nie była to istotna statystycznie różnica w porównaniu z pozostałą grupą (Tabela 22).

Wobec niejednoznacznej wartości prognostycznej troponin sercowych, należy rozważyć, czy NT-proBNP jest bardziej wartościowym biomarkerem w ocenie wpływu antracyklin na mięsień sercowy. W niniejszej pracy nie wykazano istotnie statystycznej zależności między objawami i stanami klinicznymi, zmianami w zapisie EKG i obrazach ECHO a podwyższonym stężeniem NT-proBNP u badanych osób. Także test chi-kwadrat z poprawką Yatesa nie wykazał istotnej statystycznie korelacji między kardiotoksycznością w końcowym obrazie ECHO a podwyższonym stężeniem NT-proBNP we wszystkich 5 oznaczeniach. Trzeba zaznaczyć, że liczebność grup z podwyższonym i niepodwyższonym stężeniem NT-proBNP znacznie się różniła. Brak podwyższonego stężenia NT-proBNP w każdym z oznaczeń odnotowano zaledwie u 5 osób w grupie, natomiast u pozostałych 45 przynajmniej jedno oznaczenie wykazało stężenie powyżej normy. Jeżeli liczba osób w grupie jest tak mała - 5, osłabia to moc analizy statystycznej. Przed włączeniem chemioterapii stężenie NT-proBNP powyżej normy wykazała ponad połowa badanej grupy (54%) - 15 kobiet i 12 mężczyzn. U 6 z tych chorych były to wartości najwyższe,

które zmniejszały się w kolejnych oznaczeniach. Na tak dużą liczbę osób z podwyższonym stężeniem NT-proBNP przed leczeniem wpłynął być może fakt, że ponad połowa z tych chorych (51,8%) była w wieku 50 i więcej lat, a ponad ¼ (25,9%) miała wywiad nadciśnienia tętniczego.

Publikacje dotyczące stężenia NT-proBNP po zastosowaniu antracyklin nie określają jednoznacznie ich roli prognostycznej odnośnie kardiotoksyczności. W pracy Sandri i wsp.¹⁴³ u części pacjentów po leczeniu antracyklinami nie wykazano zmian stężenia NT-proBNP, u części odnotowano przejściowy wzrost z normalizacją po 72 h, a u części - stały wzrost jego stężenia. Tylko w tej ostatniej grupie podczas 12 miesięcy obserwacji stwierdzono pogorszenie funkcji skurczowej i rozkurczowej serca. Dalsze badania wykazały, że niekoniecznie stały wzrost, ale utrzymujące się zwiększone stężenie NT-proBNP w trakcie chemioterapii przemawia za toksycznością antracyklin^{48,79}. Podobne wyniki otrzymali Abhidha Malik i wsp.¹⁴⁰. W grupie 33 badanych chorych stężenie NT-proBNP nieprzerwanie wzrastało u 9,09% z każdą kolejną dawką antracyklin. U 42,42% obserwowano wartości fluktuujące powyżej górnej granicy normy, a u 45,45% stężenia wzrastały i normalizowały się. Jedynie w grupie chorych ze stałym wzrostem NT-proBNP, stwierdzono w ECHO upośledzenie funkcji rozkurczowej LV ($p \leq 0.0000001$). Ich badania dowiodły, że nieprzerwany wzrost NT-proBNP, jako markera kardiotoksyczności antracyklinowej, dobrze koreluje z oceną ECHO, podczas gdy stale ujemne biomarkery mogą wyodrębnić grupę pacjentów z najniższym ryzykiem kardiotoksyczności, którzy z nieznanym prawdopodobieństwem mogą rozwinąć powikłania sercowe w ciągu 6 miesięcy od początku chemioterapii. Lenihan i wsp.¹⁰⁴ oceniali kardiotoksyczność u 109 chorych z rozpoznaniami chłoniaka, mięsaka i raka piersi. Wyższe stężenia NT-proBNP korelowały z wystąpieniem zdarzeń sercowych - OZW, arytmia, bezobjawową dysfunkcją LV i niewydolnością serca lub nagłą śmiercią sercową. U tych chorych, u których wystąpiły objawy kardiologiczne, w końcowej ocenie ECHO stwierdzano obniżenie LVEF. W porównaniu do tego badania, w niniejszej pracy nie odnotowano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy podwyższonym stężeniem NT-proBNP a objawami kardiologicznymi, zmianami w zapisie EKG lub w obrazie ECHO. Jednakże u osób, u których EF w kontrolnym ECHO spadła na tyle istotnie, by rozpoznać cechy kardiotoksyczności, większość miała stężenia NT-proBNP powyżej normy w przynajmniej trzech oznaczeniach.

Należy zwrócić uwagę, że wiele publikacji na temat wykorzystania biomarkerów do oceny kardiotoksyczności antracyklin cechuje bardzo duża rozbieżność dotycząca prowadzenia badań u pacjentów z różnymi nowotworami - raki piersi, mięsaki, chłoniaki,

ostre białaczki limfoblastyczne i szpikowe. Niniejsza analiza dotyczy jednorodnej grupy chorych, wyłącznie z rozpoznaniem AML.

Inną rozbieżnością, utrudniającą porównywanie wyników, są różnice w rodzaju i dawkach zastosowanej antracykliny. W niniejszej pracy do grupy badanej włączono wyłącznie chorych, u których w leczeniu indukującym remisję zastosowano daunorubicynę w dawce 60 mg/m^2 przez 3 dni. Z badania wyłączono pacjentów, u których w schemacie „3+7” zastosowano inną niż daunorubicyna antracyklinę oraz pacjentów, którzy od 2017 roku do leczenia indukującego remisję mieli dołączoną Cladrybinę - kuracja DAC wg Programu PALG.

Publikacje dotyczące toksycznego wpływu antracyklin różnią się także liczebnością grup badanych. Największe grupy pacjentów analizowali w tym temacie badacze włoscy (Cardinale i wsp. ^{98,100}) i to oni wykazali istotną wartość prognostyczną cTnI. Być może, gdyby grupa badana w niniejszej pracy była liczniejsza, szansa na wykrycie istotnych zależności mogłaby być większa. Liczba wybranych pacjentów była jednak ograniczona wiekiem, gdyż chorzy powyżej 60 roku życia zazwyczaj leczeni są mniej agresywnymi schematami chemioterapii. Ponadto, poza okresową niedostępnością daunorubicyny, liczbę analizowanych chorych limitował czas prowadzenia badania.

Kolejną różnorodnością w publikacjach, na którą zwrócono uwagę, jest pobieranie próbek krwi w różnym czasie trwania chemioterapii i w różnie ustalonych odstępach czasowych po zakończeniu chemioterapii. W badaniu Cardinale i wsp. ¹⁰⁰ badania cTnI były wykonywane przed, zaraz po zakończeniu podawania antracyklin, a następnie po 12, 24, 36, 72 h oraz po miesiącu. Żaden z innych badaczy nie badał troponin tak często. W niniejszej pracy badawczej częstość oznaczeń została wybrana na podstawie kinetyki i metabolizmu daunorubicyny oraz zdeterminowana okresem rekonstytucji hematopoezy i czasem hospitalizacji podczas leczenia indukującego remisję w AML. Najwięcej osób z podwyższonym stężeniem cTnI i NT-proBNP zaobserwowano w 4 dobie chemioterapii oraz między +8 a +12 dobą po chemioterapii. Można rozważyć, czy nie ograniczyć pomiarów biomarkerów wyłącznie do tych punktów kontrolnych i zwrócić szczególną uwagę na chorych, którzy w obu badaniach mają podwyższone stężenia. Teza ta jednak nie znajduje uzasadnienia, gdy wyjaśnimy, że okres między +8 a +12 dobą to okres pancytopenii, kiedy zazwyczaj pojawiają się powikłania infekcyjne, które z pewnością mogą wpływać na stężenie biomarkerów ⁹¹⁻⁹³.

Znaczącą rozbieżnością w publikacjach, która także utrudnia porównywanie wyników badań, jest użycie w diagnostyce różnych troponin. Jedni badacze wykorzystują cTnI, inni

cTnT. W pracy grupy czeskiej (Horacek i wsp.)⁴⁷ w grupie 23 pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki w wieku 47 ± 11 lat dawką antracyklin $472,1 \pm 115 \text{ mg/m}^2$, cTnI wzrosło ponad normę u 17,4% pacjentów podczas chemioterapii i u 26,1% w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu. W opinii tej grupy cTnI wydaje się efektywniejszym biomarkerem wczesnego uszkodzenia mięśnia sercowego niż cTnT ze względu na ciężar molekularny i kinetykę.

Kolejnym stwierdzonym faktem, na który zwrócono uwagę przy ocenie wyników uzyskanych przez innych badaczy, jest wykorzystywanie w ocenie kardiotoxyczności niejednakowych metod diagnostycznych. Badanie ECHO, jako narzędzie do wczesnego wykrywania kardiomiopatii wykazuje małą czułość i różnorodną powtarzalność obrazu. Już ponad 30 lat temu, na podstawie biopsji, stwierdzono, że LVEF może nadal pozostawać prawidłowa, pomimo uszkodzenia miokardium¹⁴⁴. Wynik oznaczeń LVEF może być obarczony błędem. Na precyzję wyniku istotny wpływ ma nie tylko jakość echokardiografu, ale doświadczenie badacza. Literatura podaje, że różnice w pomiarach między diagnostami wynoszą 5-15%¹⁴⁵. Istotny dla wyniku pomiaru jest stan kliniczny pacjenta. LVEF zależy od obciążenia wstępnego i następczego oraz częstości rytmu serca. Zmienia się w stresie, w gorączce, w posocznicy, w niedokrwistości¹⁴⁵. W niniejszej analizie badawczej pacjenci, mimo tego samego rozpoznania i leczenia, byli w bardzo różnym stanie klinicznym, o różnym nasileniu niedokrwistości, z obecnością lub bez powikłań infekcyjnych i w różnym stanie zaadoptowania do stresu. W związku z tym, nie można wnioskować, że spadek LVEF zaobserwowany w ECHO, czasami skojarzony ze wzrostem biomarkerów, zależał tylko od wpływu antracyklin. Swain i wsp.⁵⁶ oraz Harris i wsp.¹⁴⁶ oceniali w swoich badaniach funkcję skurczową serca metodą radioizotopową. Taką technikę diagnostyczną wykorzystywał także Limat i wsp.¹⁴⁷, który uważał wentrikulografię radioizotopową za najlepszą nieinwazyjną metodę w subklinicznej ocenie kardiotoxyczności antracyklin.

Inną rozbieżnością, na którą nie sposób nie zwrócić uwagi przy porównywaniu wyników prac badawczych, jest używanie różnych parametrów do definiowania kardiotoxyczności w ECHO. Swain i wsp.⁵⁶ kardiotoxyczność definiowali, jako spadek $EF \geq 20\%$ od wartości wyjściowej, lub spadek ponad 10% od wartości wyjściowej do wartości poniżej normy przyjętej dla pracowni lub spadek $\geq 5\%$ w stosunku do wartości przyjętej za normę w danej pracowni. Harris i wsp.¹⁴⁶ rozpoznawali kardiotoxyczność przy spadku EF o co najmniej 20% przy frakcji $\geq 50\%$ lub o co najmniej 10% przy frakcji poniżej 50%. Z kolei Seidman i wsp.^{145,148} - jako spadek o co najmniej 5% do wartości poniżej 55% z towarzyszącymi objawami niewydolności serca lub bezobjawowy spadek

o co najmniej 10% i do wartości poniżej 55%. Limat i wsp.¹⁴⁷ w grupie chorych z agresywnym chłoniakiem non-Hodgkina leczonych dokсорubicyną definiował kardiotoxycznosc, jako spadek EF o ponad 10% lub spadek do wartosci rownej lub ponizej 50%. W tej rozprawie doktorskiej kardiotoxycznosc w ECHO definiowano wg wytycznych Amerykanskiego Towarzystwa Echokardiografii (American Society of Echocardiography) i Europejskiego Towarzystwa Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (European Association of Cardiovascular Imaging) z 2014 roku.

Porownanie obrazu ECHO po zakonczeniu okresu leczenia indukujacego remisje z badaniem poczatkowym i analiza spadku LVEF moze miec znaczenie prognostyczne. U chorych ze stwierdzona kardiotoxycznoscia na podstawie ECHO slusnym wydaje sie zastosowanie profilaktyki. W badaniu prospektywnym Cardinale i wsp.⁴² na populacji chorych leczonych antracyklinami w dawce $252 \pm 86 \text{ mg/m}^2$, 30-900mg, ocena LVEF w ECHO co 3 miesiace przez rok po zakonczeniu chemioterapii, pozwolila na szybkie wykrycie przypadkow kardiotoxycznosci (98%), a wczesne leczenie enalapilem ($10 \pm 6 \text{ mg}$) i carvedilolem ($16 \pm 9 \text{ mg}$) lub bisoprololem ($2 \pm 1 \text{ mg}$) doprowadzilo do normalizacji EF w 82% przypadkow. Tylko 11% pacjentow odzyskalo frakcje rowna tej sprzed leczenia, u pozostalych LVEF pozostawala nizsza niz wyjsciowa⁴². Badanie dowiodlo, ze wczesne wykrywanie i wlaczenie leczenia kardiotoxycznosci maja ogromne znaczenie dla istotnego odzyskania funkcji serca, lecz nie pozwalaja w wielu przypadkach na calkowite jej przywrócenie. To z kolei sugeruje strategie bardziej ukierunkowane na profilaktyke. Ich rozwój bedzie znacznie bardziej efektywny, niz interwencja w przeciwdzialanie istniejacej dysfunkcji, ktora moze byc progresywna i nieodwracalna⁸⁸.

W publikacjach dotyczacych oceny kardiotoxycznosci antracyklin bardzo rozny jest czas monitorowania chorych po chemioterapii. W wiekszosci cytowanych prac oceniano kardiotoxycznosc przewlekla, wczesna, w pierwszym roku po zastosowaniu leczenia antracyklinami. Niniejsza praca dotyczy wylaczenie kardiotoxycznosci ostrej i podostrej, ktora wystepuje w trakcie i krótko po zakonczeniu chemioterapii. O ile nie stwierdzono roli biomarkerow w przewidywaniu wystapienia objawow kardiotoxycznosci w badanej grupie chorych, o tyle trudno przesadzac o braku wplywu ich podwyzszonego stzenia na kardiotoxycznosc przewlekla, gdz badanie obejmowalo zbyt krótki czas obserwacji.

Chociaz monitorowania biomarkerow podczas leczenia AML nie mozna ustanowic konieczna praktyka lekarska, wykorzystywanie cTnI i NT-proBNP w panelu badan diagnostycznych jest godne polecenia. Na podstawie analizy wynikow niniejszej pracy sugerowana jest ocena tych biomarkerow przed wlaczeniem chemioterapii, a nastepnie

w 4 dobie oraz między +8 a +12 dobą. Podwyższone stężenia obu biomarkerów w tych pomiarach powinny uwrażliwiać klinicystę na wystąpienie u pacjenta objawów sercowych, natomiast prawidłowe wartości, absolutnie nie pozwalają zmniejszyć jego czujności.

6. WNIOSKI

Przeprowadzone badania wykazały, że analiza stężeń biomarkerów - troponiny I i N-końcowego fragmentu prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego nie ma aplikacyjnego potencjału w predykcji powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej leczonych chemioterapią indukującą remisję. Wniosek dotyczy jednego rodzaju antracykliny i odnosi się wyłącznie do kardiotoksyczności ostrej i podostrej.

Należy nadal poszukiwać lepszych metod, które odpowiednio wcześnie i w łatwy sposób pozwolą przewidzieć toksyczny wpływ antracyklin na mięsień sercowy.

Wnioski szczegółowe:

1. U chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej występują różne czynniki obciążające dla serca, u niektórych współistnieje wiele z nich.
2. Objawów kardiologicznych i stanów klinicznych stwierdzonych podczas chemioterapii i po jej zakończeniu nie można wiązać wyłącznie z działaniem antracyklin.
3. Zmiany w EKG w trakcie i po leczeniu indukującym remisję obserwowane są rzadko i epizodycznie. Należy rozważyć potwierdzenie tego wniosku z użyciem 24-godzinnego monitorowania metodą Holtera.

Obraz ECHO może ulec poprawie pod wpływem leczenia indukującego remisję.

Objawy kardiotoksyczności w obrazach ECHO należy potwierdzić w dłuższej obserwacji chorego.

4. Istnieje współzależność niektórych czynników obciążających dla serca oraz stanów klinicznych z podwyższonym stężeniem biomarkerów.

Pomimo występowania czynników obciążających dla serca przed chemioterapią, pojawienia się objawów i stanów klinicznych, zmian w EKG lub w ECHO, nawet z objawami kardiotoksyczności, stężenia biomarkerów mogą utrzymywać się w zakresie normy.

W przypadku podwyższenia obu biomarkerów w kilkakrotnych badaniach krwi czujność odnośnie wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych powinna być zwiększona.

7. STRESZCZENIE

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest hematologiczną chorobą nowotworową, której częstość zachorowań z roku na rok wzrasta. Nowoczesna diagnostyka, dobór strategii leczenia w oparciu o kwalifikację do grup ryzyka, monitorowanie choroby resztkowej, a także udoskonalona terapia wspomagająca dają szansę całkowitego jej wyleczenia. Wykorzystanie antracyklin w kuracji indukującej remisję w AML niesie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w echokardiografii (ECHO) lub pojawienie się objawów klinicznych niewydolności serca bywa obrazem zaawansowanego i nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Powikłanie to może istotnie wpływać na jakość życia i przeżywalność wyleczonych pacjentów, a w konsekwencji ograniczyć skuteczność leczenia hematologicznego. Dlatego istotne jest jak najwcześniejsze wykrywanie objawów kardiotoxyczności poantracyklinowej, kiedy subkliniczna kardiomiopatia może być odwracalna poprzez odpowiednio szybkie wdrożenie leczenia protekcyjnego. Skutkuje to także korzyściami ekonomicznymi. U chorych bez wykrytego ryzyka powikłań sercowych umożliwia zaniechanie kosztownego monitorowania, a w grupie ze stwierdzonym uszkodzeniem mięśnia sercowego po leczeniu antracyklinami pozwala wcześniej minimalizować następstwa chemioterapii. Tanimi, czułymi i swoistymi markerami kardiotoxyczności wykorzystywanymi w praktyce klinicznej są troponiny I i T (cTnI, cTnT) oraz peptydy natriuretyczne - mózgowy peptyd natriuretyczny (brain natriuretic peptide, BNP) i N-końcowy fragment prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP). Badania oceniające ich przydatność w przewidywaniu powikłań sercowych dotyczą przede wszystkim dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej, a u dorosłych zagadnienie analizowane jest głównie w leczeniu raka piersi i chłoniaków. Celem niniejszej pracy doktorskiej była analiza wybranych biomarkerów - sercowej troponiny I (cTnI) i NT-proBNP w ocenie wpływu antracyklin na mięsień sercowy u dorosłych chorych z rozpoznaniem AML leczonych chemioterapią indukującą remisję. Badano 50 pacjentów w wieku 18-60 lat przed i po zastosowaniu chemioterapii „3+7” z daunorubicyną w dawce $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{dobę}$ przez 3 dni w okresie obserwacji 35 dniowej. U chorych mierzono stężenia biomarkerów przed, w trakcie i po chemioterapii oraz wykonywano ocenę EKG i echokardiograficzną. Największą liczbę pacjentów ze stężeniem biomarkerów powyżej normy stwierdzono w oznaczeniu między +8 a +12 dobą po chemioterapii. U 4 chorych (8%) stężenie cTnI było podwyższone przed leczeniem.

Stężenie NT-proBNP powyżej normy przed chemioterapią wykazano u 27 osób (54%). Pomimo występowania czynników obciążających dla serca przed chemioterapią, pojawienia się objawów i stanów klinicznych, zmian w zapisach EKG i w obrazie ECHO, stężenia biomarkerów mogą utrzymywać się w zakresie normy. Wśród czynników obciążających dla serca, wykryto istotną statystycznie zależność między podwyższonym stężeniem NT-proBNP i podwyższonym stężeniem ferrytyny oraz podwyższonym stężeniem NT-proBNP i obniżonym stężeniem HDL. Wśród obserwowanych stanów klinicznych, u pacjentów z podwyższonym stężeniem cTnI częściej rozpoznawano wstrząs septyczny. Dla zmian w zapisach EKG i w obrazach ECHO nie wykazano istotnych statystycznie zależności ani dla cTnI, ani dla NT-proBNP.

Mimo, że biomarkery NT-proBNP i troponiny, wydają się wartościową metodą oceny subklinicznej kardiotoxyczności po zastosowaniu antracyklin, czego dowiodły kilkunastoletnie prace prowadzone w wielu ośrodkach onkologicznych na całym świecie, użyteczność ich wykorzystania podczas leczenia AML nadal nie uzyskała konsensusu w aktualnych rekomendacjach. Wynika to z faktu, że dotychczasowe wyniki badań z wykorzystaniem biomarkerów do oceny kardiotoxyczności nie są jednoznaczne. Analizy przeprowadzono na grupach pacjentów z różnorodnymi diagnozami chorób, nie zawsze używano dokładnie tych samych testów laboratoryjnych, pomiarów dokonywano w różnym czasie po chemioterapii, a także niejednako definiowano kardiotoxyczność w obrazach ECHO. Pilnie potrzebne są dalsze badania z ominięciem powyższych różnic. Należy znaleźć testy, które wcześniej, w łatwy i bezpieczny dla chorego sposób pozwolą przewidzieć poantracyklinowe uszkodzenie mięśnia sercowego i umożliwią wypracowanie wzoru klinicznego postępowania.

8. SUMMARY

Acute myeloid leukaemia (AML) is a haematological disease, with yearly increasing morbidity. Modern diagnostic, choice of treatment strategy based on the prognostic factors, monitoring of the residual disease, as well as better supportive therapy, gives the chance to achieve the complete remission of this cancer. The application of anthracycline in the remission-inducing treatment of AML, brings the risk of cardiovascular complications. Clinical revealing cardiac effects, changes in electrocardiography (EKG) or low left ventricular ejection fraction (LVEF) in echocardiography (ECHO), often can ensue on advanced and permanent heart muscle damage. This complication has a grave influence on the quality of life and survival of the cured patients, hence, reduces the effects of haematological treatment. Therefore, it is crucial to recognize symptoms of anthracycline cardiotoxicity as early as possible, when the subclinical cardiomyopathy can be reversible by rapid application of the preventive and supportive therapy. Moreover, early detection results in economic benefits. For patients without detected cardiovascular risk factors, the expensive monitoring can be withdrawn, while for the group with diagnosed myocardial injury after anthracycline therapy it is possible to minimize severe consequences of the chemotherapy early on time. Troponins - cardiac troponin I (cTnI) and cardiac troponin T (cTnT) and natriuretic peptides - brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal fragment of prohormone brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) are the cheap, sensitive, specific and thus routinely used cardiotoxicity biomarkers. Up to date, research evaluating the usefulness of these biomarkers was focused mainly on acute lymphoid leukaemia in children or breast cancer and lymphomas in adults. Therefore, this doctoral thesis aimed to evaluate cTnI and NT-proBNP for the analysis of anthracyclines induced cardiotoxicity in adult AML patients. For that, 50 patients, aged 18-60 years, with diagnosed AML, were examined before and after "3+7" chemotherapy with daunorubicin, 3 days 60 mg/m²/day, within the period of 35-days- observation after chemotherapy. For each patient, the concentrations of biomarkers - cTnI and NT-pro BNP were analysed at time points before, during and after chemotherapy. Additionally, ECHO imaging was performed. The biggest number of patients showed the biomarkers concentrations above the norm values between day +8 and +12 after chemotherapy. While 4 (8%) of the patients had elevated cTnI concentration already before the treatment, even 27 patients (54%) showed increased NT-proBNP concentration prior to chemotherapy. In spite of the occurrence cardiac risk factors before chemotherapy, clinical symptoms and statements, EKG and ECHO abnormalities,

cTnI or NT-proBNP concentrations may stay in normal level. Among the cardiac risk factors, significant correlation between increased ferritin and NT-proBNP concentrations and correlation between decreased HDL and NT-proBNP concentrations were detected. Among clinical statements there was a highly significant correlation between increased cTnI concentrations and occurrence of septic shock. No further correlations between cTnI or NT-proBNP concentrations and EKG or ECHO abnormalities were observed in this study. Although cTnI and NT-proBNP as biomarkers seem to be an attractive method for evaluating subclinical cardiotoxicity which was proven by studies in multiple oncological centres all over the world, the recent AML treatment recommendations did not reach the consensus about their application. It is due to the fact that, the research on the biomarkers in evaluation of the anthracycline cardiotoxicity is not univocal. The studies were carried out on patients with different diagnosis, the samples were diagnosed using varying laboratory tests, the biomarkers concentrations were evaluated in different time points during and after chemotherapy, and distinct definitions of cardiotoxicity were used in ECHO. Further research with unified methods is urgently needed to establish effective, easy and early-applicable tests for anthracycline cardiotoxicity forecast, and to create clear guidelines for the clinical practice.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. In: *Hematologia*. Robak T, Warzocha K. *VIA MEDICA Gdańsk*; 2016:759-779.
2. Wierzbowska A, Robak T. Ostra białaczka szpikowa. In: *Wielka Interna - Hematologia*. Dmoszyńska A. *MEDICAL TRIBUNE Polska*. ; 2011:431-445.
3. Hołowiecki J. Białaczki ostre. In: *Interna Szczeklika. Mdyцина Praktyczna Kraków*; 2017:1737-1752.
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
5. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
7. onkologia.org.pl. Krajowy Rejestr Nowotworów.
8. <https://seer.cancer.gov/>.
9. Budziszewska B., Więckowska B, Lech-Marańda E, Mikołajczyk T, et al. Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009-2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie “Mapy potrzeb zdrowotnych-baza analiz systemowych i wdrożeniowych.” *Hematologia*. 2017;8(2):89-104.
10. Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia*. 2014;5(2):162-172.
11. Miller K, Siegel R, Lin C, Mariotto A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-289.
12. Daniela C, Bacchiani G, Beggiato M, Colombo A, et al. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients. *Semin Oncol*. 2013;40(2):186-198.
13. Menna P, Salvatorelli E MG. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(5):978-989.

14. Oeffinger K, Mertens A, Sklar C, Kawashima T, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1572– 1582.
15. Bonow R, Benett S, Casey J DE, Ganiats T, et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With Chronic Heart Failure A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measu. *Circulation.* 2005;112(12):1853-1887.
16. Felker G, Thompson R, Hare J, Hruban R, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342(15):1077-1084.
17. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-220.
18. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;55(3):213-220.
19. Nessler J, Straburzyńska-Migaj E, Windak A, Solnica B, et al. Stanowisko Grupy Ekspertów dotyczące oceny przydatności oznaczeń peptydów natriuretycznych w niewydolności serca. *Kardiologia polska*. 2018;76(1):215-224.
20. Döhner H, Estey E., Amadori S, Appelbaum F., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453-474.
21. Szuławska A, Czyż M. Molekularne mechanizmy działania antracyklin * Molecular mechanisms of anthracyclines action. *Postępy Hig Med Dosw.* 2006;60:78-100.
22. Wallace KB. Doxorubicin-Induced Cardiac Mitochondrionopathy. *Pharmacol Toxicol.* 2003;93(3):105-115.
23. Wiernik PH, Serpick AA. A Randomized Clinical Trial of Daunorubicin and a Combination of Prednisone, Vincristine, 6-Mercaptopurine, and Methotrexate in Adult Acute Nonlymphocytic Leukemia1. *Cancer Res.* 1972;32(10):2023-2026.
24. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother reports.* 1973;57(4):485-488.
25. Rai. Treatment of acute myelocytic leukemia: A study by Cancer and Leukemia Group B. *Blood.* 1981;58(6):1203.

26. Padron E, Fernandez H. Anthracycline dose intensification in young adults with acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(1):17-27.
27. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, et al. Optimization of Chemotherapy for Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results of the Medical Research Council AML15 Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360-3368.
28. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, et al. Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1027-1036.
29. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(1):26-28.
30. Willemze R, Suciú S, Meloni G, Labar B, et al. High-Dose Cytarabine in Induction Treatment Improves the Outcome of Adult Patients Younger Than Age 46 Years With Acute Myeloid Leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):219-228.
31. Fernandez H, Sun Z, Yao X, Litzow M, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-1259.
32. Lee J, Joo Y, Kim H, Bae S, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3832-3841.
33. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125(25):3878-3885.
34. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, JA G. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302-314.
35. Von Hoff D., Layard M., Basa P, Davis HJ, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-717.
36. Stachowiak P, Konacewicz-Jach Z, Safranow K, Kornacewicz-Jach Z, et al. Prognostic role of troponin and natriuretic peptides as biomarkers for deterioration of left ventricular ejection fraction after chemotherapy. *Arch Med Sci*. 2014;10(5):1007-1018.
37. Wouters K., Kremer L., Miller TL, Herman E, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol*. 2005;131(5):561–578.
38. Menna P, Paz O, Chello M, Covino E, et al. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(Suppl. 1):21-36.
39. Lyu I., Kerrigan J., Lin C., Azarova A, et al. Topoisomerase II beta mediated DNA

- double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839-8846.
40. Gramatyka M. Cardiotoxicity as undesired side effect in the treatment of breast cancer. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68:483-498.
 41. Reichardt P, Tabone M-D, Mora J, Morland B, et al. Risk–benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. *Futur Oncol.* 2018;14(25):2663-2676.
 42. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-1988.
 43. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer.* 2018;94:126-137.
 44. Tardi P, Boman N, Cullis P. Liposomal Doxorubicin. *J Drug Target.* 1996;4(3): 129-140.
 45. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, et al. Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania. *Kardiologia Pol.* 2016;74(11):1193-1233.
 46. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation.* 2006;113(14):1807-1816.
 47. Horacek JM, Vasatova M, Pudil R, Tichy M, et al. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: Current status. *Biomed Pap.* 2014;158(4): 511-517.
 48. Bonita R, Pradhan R. Toksyczny wpływ chemioterapii przeciwnowotworowej na układ krążenia. *Semin Oncol.* 2013;40:156-167.
 49. Lipshulz S., Alvarez J., Scully R. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart.* 2008;94(4):525-533.
 50. Krischer J, Epstein S, Cuthbertson D, Goorin A, et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1544-1552.
 51. Kremer L, van Dalen E, Offringa M, Ottenkamp J, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long term follow up study. *J Clin Oncol.*

- 2001;19(1):191-196.
52. Azria D, Magné N, Zouhair A, Castadot P, et al. Radiation recall: A well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(7):555-570.
 53. Yeh ET., Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy. Incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-2247.
 54. Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of Death From Breast Cancer and Other Causes Among Female Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2004;96(17):1311-1321.
 55. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, et al. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology.* 2016;27(1):6-13.
 56. Swain S, Whaley F, Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-2879.
 57. Yau T. Cardiotoxicity after adjuvant anthracycline-based chemotherapy and radiotherapy for breast cancer. *Hong Kong J Radiol.* 2005;8:26-29.
 58. Pai V, Nahata M. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22(4):263-302.
 59. Kim H, Chung W-B, Cho KI, Kim B-J, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Cardiovascular Toxicity Related to Anti-Cancer Treatment in Clinical Practice: An Opinion Paper from the Working Group on Cardio-Oncology of the Korean Society of Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2018;26(1):1.
 60. Sinkiewicz W, Banach J. Powikłania sercowo-naczyniowe u chorych na raka piersi - aspekty diagnostyczne. *Onkol w Prakt Klin.* 2010;6(4):171-180.
 61. Jones L, Haykowsky M, Swartz J, Douglas P, et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1435-1441.
 62. Menezes A, Lavie C, Milani R, O'Keefe J, et al. Psychological risk factors and cardiovascular disease: is it all in your head? *Postgrad Med.* 2011;123(5):165-176.
 63. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol.* 2001;115(2):239-252.
 64. Dwilewicz-Trojaczek J, Waszczuk-Gajda A. Znaczenie terapii chelatującej u pacjentów z przeładowaniem żelaza w wyniku częstych transfuzji krwi. *Hematologia.* 2016;7(1):1-13.
 65. Jaeger M, Aul C, Söhngen D, Germing U, et al. [Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes]. *Beitr Infusionsther.*

- 1992;30:464-468.
66. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Otto-Duessel M, et al. Physiology and Pathophysiology of Iron Cardiomyopathy in Thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054(1):386-395.
 67. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11(S1):O2.
 68. Markman TM, Ruble K, Loeb D, Chen A, et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11):e26556.
 69. Gołba K, Biernat J, Płońska-Gościński E. Elementarz echokardiograficzny standardów: przewlekła niewydolność sercaw świetle wytycznych ESC 2008. *Kardiol po Dyplomie.* 2010;9(8):32-43.
 70. Nessler J, Windak A, Oleszczyk M, Golińska-Grzybała. Zasady postępowania w niewydolności serca. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Med Prakt Spec.* 2017;2.
 71. Pudil R, Horacek J, Strasova A, Jebavy L, et al. Monitoring of the very early changes of left Ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol.* 2008;30(2):160-162.
 72. Kosmala W. Elementarz echokardiograficzny standardów: funkcja rozkurczowa lewej komory serca. *Kardiol po Dyplomie.* 2010;9(4):40-44.
 73. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl.7):155-166.
 74. Plana J, Galderisi M, Barac A, Ewer M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;15(9):1063-1093.
 75. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-271.
 76. Proterucha J, Kutty S, Lindquist R, Li L, et al. Changes in left ventricular longitudinal

- strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(7):733-740.
77. Savaya H, Sebag I, Plana J, Januzzi J, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):596-603.
 78. Skrypniuk J, Bailey D, Cosgriff P, Fleming J, et al. UK audit of left ventricular ejection fraction estimation from equilibrium ECG gated blood pool images. *Nucl Med Commun.* 2005;26(3):205-215.
 79. Cardinale D, Sandri MT. Role of Biomarkers in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):121-129.
 80. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study. *Am Heart J.* 2001;141(6):1007-1013.
 81. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: Time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2900-2902.
 82. Ewer S, Ewer M. Anthracycline Cardiotoxicity: Why Are We Still Interested? *Oncol J.* 2009;23(3).
 83. Yue T, Park KH, Reese BE, Zhu H, et al. Quantifying Drug-Induced Nanomechanics and Mechanical Effects to Single Cardiomyocytes for Optimal Drug Administration to Minimize Cardiotoxicity. *Langmuir.* 2016;32(7):1909-1919.
 84. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
 85. Wallace KB, Hausner E, Herman E, Holt GD, et al. Serum Troponins as Biomarkers of Drug-Induced Cardiac Toxicity. In: *Toxicologic Pathology.* Vol 32. SAGE Publications Inc.; 2004:106-121.
 86. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation.* 2007;115(8):949-952.
 87. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(1):1-10.
 88. Cardinale D, Cipolla CM. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(12):1297-1299.

89. Antman E, Bassand J-PJ, Klein W, Ohman M, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-969.
90. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
91. Appel JJM, Nielsen D, Zerahn B, Jensen BB V, et al. Anthracycline-induced chronic cardiotoxicity and heart failure. *Acta Oncol (Madr)*. 2007;46(5):576-580.
92. Newby L, Jesse R, Babb J, Christenson R, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2427-2463.
93. O'Brien P. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology*. 2008;245(3):206-218.
94. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96(8):2641-2648.
95. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: Long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):950-961.
96. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042-1049.
97. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809-816.
98. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13(5):710-715.
99. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2005;16(5):798-804.

100. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-2754.
101. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):517-522.
102. Sandri MMT, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem*. 2003;49(2):248-252.
103. Auner H, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82(4):218-222.
104. Lenihan DJ, Massey MR, Baysinger K, Steinert D, et al. Early detections of cardiotoxicity during chemotherapy using biomarkers. *J Clin Oncol*. 2007;25:19521.
105. Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, Venkatramani R, et al. Screening for Cardiac Dysfunction in Anthracycline-Exposed Childhood Cancer Survivors. *Clin Cancer Res*. 2014;20(24):6314-6323.
106. Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, et al. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology*. 2012;17(3):151-156.
107. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol*. 2006;33(3 Suppl. 8):2-7.
108. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-839.
109. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):611-617.
110. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
111. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimal symptomatic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 1999;20(24):

- 1799-1807.
112. Broeyer FJF, Osanto S, Ritsema Van Eck HJ, Van Steijn AQMJ, et al. Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracyclin-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(9):961-968.
 113. De Iuliis F, Salerno G, Taglieri L, De Biase L, et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumor Biol*. 2016;37(3):3379-3387.
 114. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, et al. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Card Fail*. 2016;22(6):433-438.
 115. Mavinkurve-Groothuis AMC, Groot-Loonen J, Bellersen L, Pourier MS, et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):631-636.
 116. Tan L-L, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(7):55.
 117. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):60-68.
 118. Morawiec B, Kawecki D. Copeptin. *J Cardiovasc Med*. 2013;14(1):19-25.
 119. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med*. 2012;10(1):7.
 120. Aydin S, Eren M, Kuloglu T, Aydin S, et al. Alteration of serum and cardiac tissue adropin, copeptin, irisin and TRPM2 expressions in DOX treated male rats. *Biotech Histochem*. 2015;90(3):197-205.
 121. Wang G-K, Zhu J-Q, Zhang J-T, Li Q, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659-666.
 122. Vegter EL, van der Meer P, de Windt LJ, Pinto YM, et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):457-468.
 123. Leger KJ, Leonard D, Nielson D, de Lemos JA, et al. Circulating microRNAs: Potential Markers of Cardiotoxicity in Children and Young Adults Treated With Anthracycline Chemotherapy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4).
 124. Rigaud VO-C, Ferreira LRP, Ayub-Ferreira SM, Ávila MS, et al. Circulating miR-1

- as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(4):6994-7002.
125. Frères P, Bouznad N, Servais L, Josse C, et al. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1):102.
 126. Arslan D, Cihan T, Kose D, Vatansev H, et al. Growth-differentiation factor-15 and tissue doppler imaging in detection of asymptomatic anthracycline cardiomyopathy in childhood cancer survivors. *Clin Biochem*. 2013;46(13-14):1239-1243.
 127. Niedoczynność tarczycy a układ sercowo-naczyniowy • Postępy Nauk Medycznych 11/2012 • Czytelnia Medyczna BORGIS.
 128. Kumar A, Sathian B. Correlation between lipid profile and troponin I test results in patients with chest pain in Nepal. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013;3(6):487-491.
 129. Lippi G, Cascio C Lo, Brocco G, Danese E, et al. High-density lipoprotein cholesterol values independently and inversely predict cardiac troponin T and I concentration. *Ann Transl Med*. 2016;4(10).
 130. Li C, Engström G, Hedblad B, Calling S, et al. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: A population-based cohort study. *Int J Obes*. 2006;30(12):1775-1781.
 131. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;304(22):2503-2512.
 132. Saunders JT, Nambi V, De Lemos JA, Chambless LE, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2011;123(13):1367-1376.
 133. Lalude OO. Risk of cardiovascular events with hormonal contraception: Insights from the Danish cohort study. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(7):1-9.
 134. Zhu WH, Chen LY, Dai HL, Chen JH, et al. Correlation between B type natriuretic peptide and metabolic risk factors. *Arch Med Sci*. 2016;12(2):334-340.
 135. Izabela Korczowska PHJKŁ. Application of acute phase proteins in modern medical diagnostics. *Postępy Nauk Med*. June 2011.
 136. Williams MD, Braun L, Cooper LM, Johnston J, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8(5):R291.

137. Missov E, Calzolari C, Davy JM, Leclercq F, et al. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis.* 1997;8(8-9):537-541.
138. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clin Biochem.* 2015;48(4-5):223-235.
139. Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, Tichy M, et al. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol.* 2007;29(4):309-313.
140. Malik A, Jeyaraj P, Calton R, Uppal B, et al. Are Biomarkers Predictive of Anthracycline-Induced Cardiac Dysfunction? *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(4):2301-2305.
141. Feola M, Garrone O, Ocelli M, Francini A, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: Effects on left ventricular ejection fraction, troponin i and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol.* 2011;148(2):194-198.
142. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(5):318-326.
143. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: A marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem.* 2005;51(8):1405-1410.
144. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol.* 1984;2(2):112-117.
145. Szmit S. Kardiotoxyczność antracyklin - Nie tylko dysfunkcja skurczowa lewej komory. *Kardiologia Pol.* 2013;71(7):691-694.
146. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2002;94(1):25-36.
147. Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14(2):277-281.
148. Seidman A, Hudis C, Kathryn Pierri M, Shak S, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215-1221.

ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej

Załącznik 1. Zgoda Komisji Bioetycznej

Załącznik 2. Formularz Informacyjny dla Pacjenta

FORMULARZ INFORMACYJNY DLA PACJENTA

Chciałabym zaproponować Pani/Panu udział w programie badawczym mającym na celu monitorowanie serca podczas leczenia indukującego remisję w ostrej białaczce.

Badanie przeprowadzone będzie w Szpitalu Klinicznym przy ulicy Szamarzewskiego 84 w ramach hospitalizacji na Oddziale Hematologii, z wykorzystaniem tutejszego Laboratorium, Pracowni EKG i Pracowni Echokardiografii.

Przed rozpoczęciem chemioterapii Lekarz odbędzie z Panią/Panem rozmowę- wywiad kardiologiczny z pomiarem masy ciała i ciśnienia tętniczego oraz zostaną wykonane badania krwi z oceną gospodarki żelaza, profilem lipidowym i glikemii oraz hormonem TSH, których celem jest wyłonienie czynników obciążających dla serca. Aktualny stan serca będzie określony za pomocą analizy zapisu EKG oraz w badaniu echokardiograficznym wykonanym przez kardiologa.

Monitorowanie serca podczas leczenia indukującego remisję ostrej białaczki będzie polegało na kilkakrotnej ocenie EKG, ciśnienia tętniczego i biomarkerów (troponiny I, NT-proBNP i CRP) we krwi. Dla tego celu przed chemioterapią i kilkakrotnie po jej rozpoczęciu (czterokrotnie w ostrej białaczce szpikowej i cztero- lub pięciokrotnie w ostrej białaczce limfoblastycznej, zależnie od schematu leczenia) zostanie pobrana krew w ilości około 2,7ml.

Na zakończenie chemioterapii indukującej zaplanowano ponowną ocenę kardiologiczną z wykorzystaniem EKG oraz echokardiografii.

Istotą badania jest wykorzystanie biomarkerów - troponiny I i NT-proBNP dla oceny wpływu na serce chemioterapii indukującej remisję w ostrych białaczkach. Celem badania jest monitorowanie tych parametrów biochemicznych i korelacja ich wartości z ewentualnym wystąpieniem klinicznych objawów sercowych, z pojawieniem się zmian w zapisie EKG lub obrazie echokardiograficznym. Badanie powinno odpowiedzieć na pytanie, czy biomarkery-troponina I, NT-proBNP mogą być czułymi i wczesnymi markerami pozwalającymi przewidzieć powikłania kardiologiczne. Jeżeli okaże się, że te biomarkery mają określoną wartość diagnostyczną korzyścią z badania będzie szybkie wyłonienie chorych zagrożonych uszkodzeniem mięśnia sercowego, u których możliwe będzie zastosowanie profilaktyki, bądź zmiana dalszego postępowania leczniczego. A zatem badanie, w którym zgodzi się Pani/Pan uczestniczyć ma wartość diagnostyczną i prognostyczną.

Pragnę poinformować, że dane z Pani/Pana dokumentacji medycznej wykorzystane zostaną anonimowo w badaniu naukowym.

Dołożę wszelkich starań, aby Pani/Pana udział w programie badawczym był jak najmniej uciążliwy.

Jeżeli ma Pani/Pan jakiegokolwiek pytania dotyczące przedstawionego projektu, z przyjemnością na nie odpowiem i wyjaśnię wątpliwości.

Żywię nadzieję, iż Pani/Pana udział w badaniach umożliwi nam zgłębienie wiedzy na temat wpływu chemioterapii indukującej remisję na serce, a otrzymane z nich informacje pozwolą pomagać zarówno Państwu jak i naszym przyszłym Pacjentom.

Dziękuję za pomoc

Katarzyna Szymała

Załącznik 3. Formularz Zgody Pacjenta

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU

Temat badania:

Wykorzystanie wybranych biomarkerów do oceny wpływu antracyklin na mięsień sercowy u chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej leczonych chemioterapią indukującą remisję

Ja niżej podpisany/a.....oświadczam, że zostałem/am szczegółowo poinformowany/a przez Lekarza o sposobie przeprowadzania badania, stosowanych procedurach medycznych, czasie trwania badania, oczekiwanych korzyściach, ewentualnym ryzyku i wszelkich niedogodnościach związanych z uczestnictwem w tym badaniu. Przeczytałem/am i zrozumiałem/am treść Formularza Informacyjnego dla Pacjenta. Miałem/am możliwość zadawania pytań i zastanowienia się przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu. Otrzymałem/am wyczerpujące, satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania.

Wyrażam pełną, świadomą i dobrowolną zgodę na udział w tym badaniu oraz na przetwarzanie danych, udostępnianie i publikację wyników moich badań w obrębie Europy jak i poza nią, z zapewnieniem, że moje dane będą analizowane i dostępne jedynie w postaci anonimowej, zgodnie z Ustawą o Ochronie Danych Osobowych z dnia 29.08.1997r.

Jestem świadomy/a przysługującego mi prawa do odstąpienia od udziału w badaniu na każdym jego etapie, bez podania przyczyny. Wiem również, że skorzystanie z tego prawa nie wpłynie na dalszy przebieg mojego leczenia.

Zostałem/am poinformowany/na, iż w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu, zgromadzone do tej pory dane mogą zostać wykorzystane i przetwarzane jako część bazy danych badania.

Otrzymałem/am kopię niniejszego formularza z podpisami i datą.

.....
imię i nazwisko pacjenta (drukowanymi literami)

.....
podpis pacjenta

.....
data

Oświadczenie osoby odbierającej Formularz Świadomej Zgody

Oświadczam, że wyjaśniłem/am Pacjentce/Pacjentowi szczegóły proponowanego badania, zgodnie z opisem w Formularzu Informacyjnym dla Pacjenta. Omówiłem/am Jej/Jego udział w programie badawczym używając zrozumiałych i prostych sformułowań celem wyjaśnienia istoty i znaczenia badania. Udzieliłem /am odpowiedzi na wszystkie zadane mi pytania. Przekazałem/am do rąk własnych Pacjenta/Pacjentki kopię niniejszego formularza.

.....
imię i nazwisko lekarza (drukowanymi literami)

.....
podpis i pieczęć lekarza

.....
data