

# Poantracyklinowe uszkodzenie mięśnia sercowego

**Krzysztof J. Filipiak**  
**I Katedra i Klinika Kardiologii**  
**Warszawski Uniwersytet Medyczny**



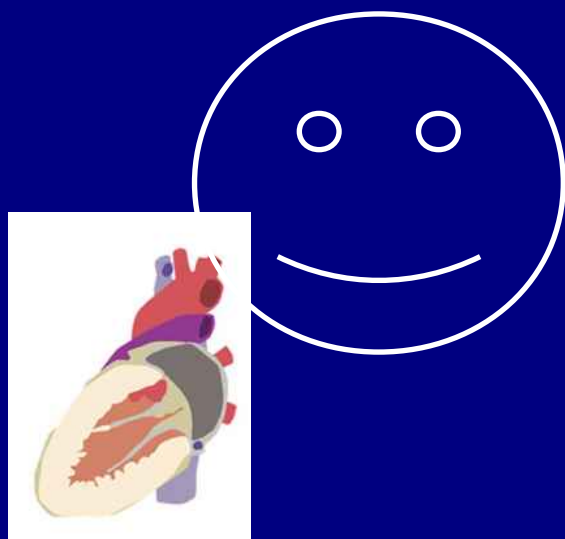
# Poantracyklinowe uszkodzenie mięśnia sercowego

*Deklaracja konfliktu interesów - KJF:*

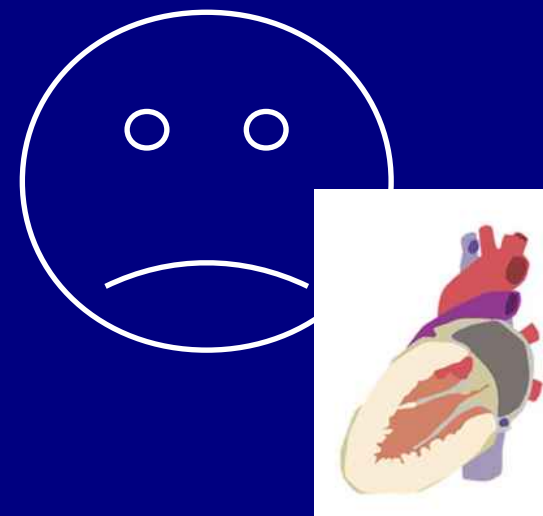
( - )

*Członek Polskiej Grupy Roboczej Konsultantów krajowych w dziedzinie kardiologii oraz onkologii, opracowującej zalecenia dotyczące prewencji i terapii powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia raka piersi*

# Pacjent onkologiczny intensywnie leczony



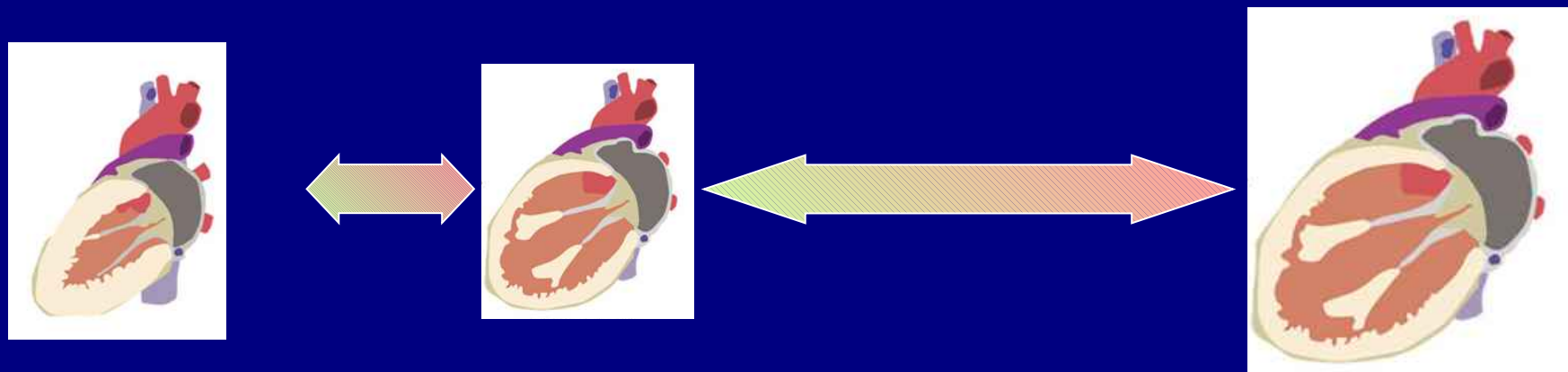
Serce prawidłowe



Serce uszkodzone  
chemioterapią  
radioterapią



# Zaburzenia czynności serca związane z leczeniem : niewydolność serca



Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca

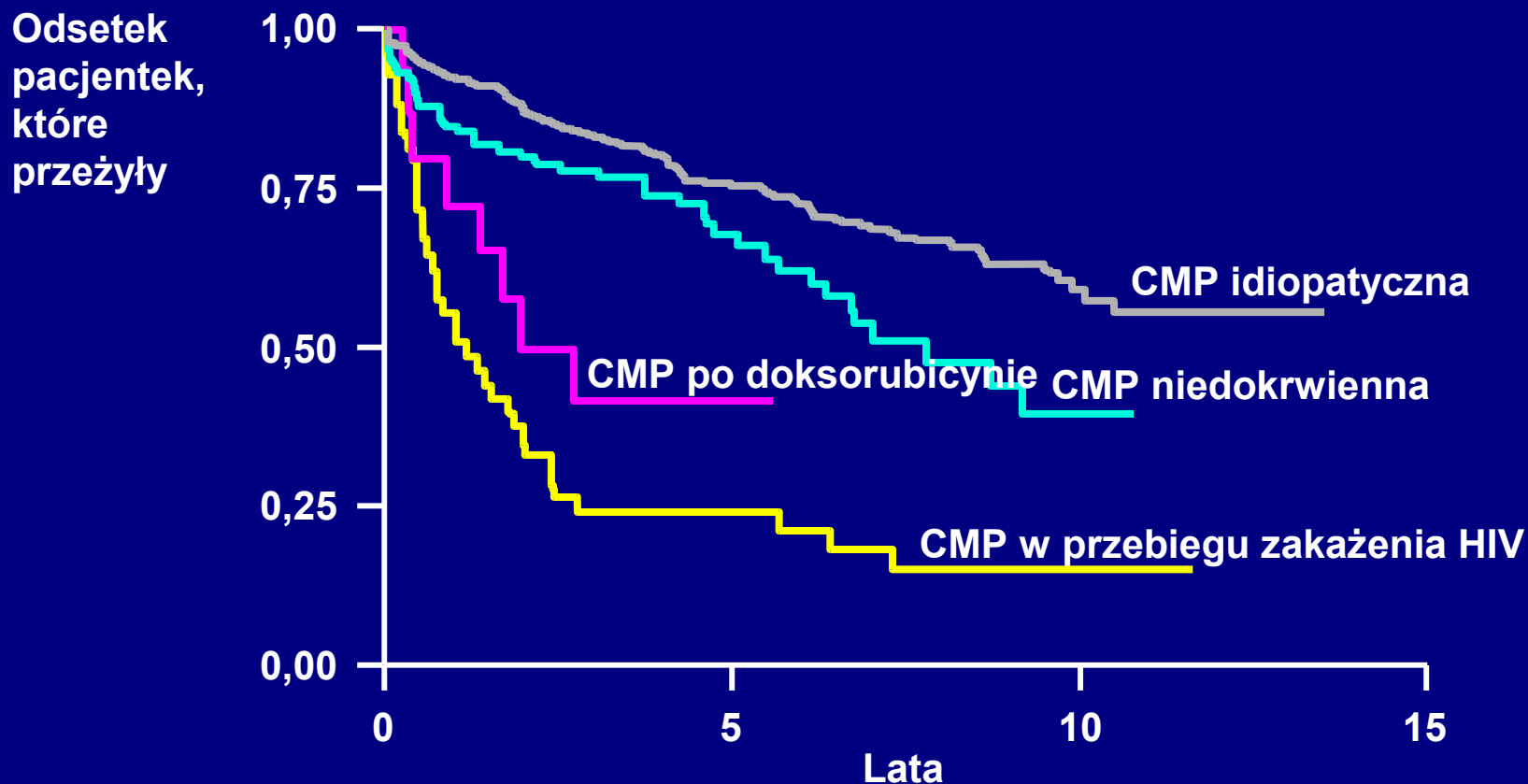
Niewydolność serca

Nieodwracalne o ile dojdzie do utraty komórek

Czas (miesiące)

Czas (lata)

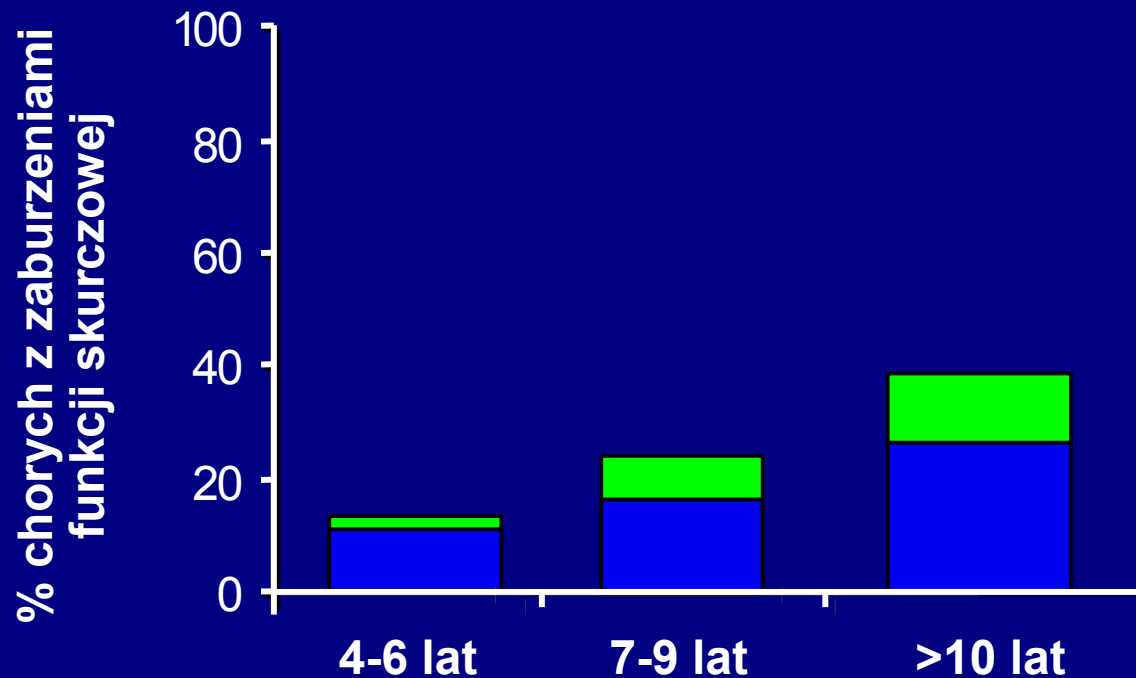
# Niewydolność serca związana z chemioterapią: złe rokowanie



CMP: kardiomiopatia (cardiomyopathy)

Felker et al 2000

# Upośledzenie funkcji serca po leczeniu antracyklinami



- ciężkie
- łagodne i umiarkowane

# Zaburzenia czynności serca związane z leczeniem raka: czynniki ryzyka

## Antracykliny

- Dawka skumulowana
- Chemioterapia skojarzona
- Wcześniejsza / równoczesna radioterapia
- Wiek
- Wcześniejsza choroba serca
- Nadciśnienie tętnicze

Singal et al 1998

**Skuteczne  
leczenie  
hipotensyjne oraz  
kardioprotekcyjne**



# Zaburzenia czynności serca związane z leczeniem raka: czynniki ryzyka

## Antracykliny

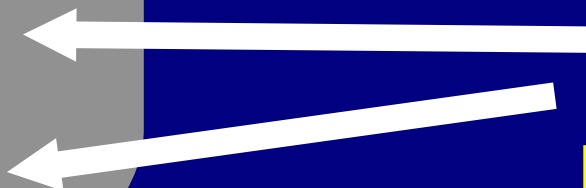
- Dawka skumulowana
- Chemioterapia skojarzona
- Wcześniejsza / równoczesna radioterapia
- Wiek
- Wcześniejsza choroba serca
- Nadciśnienie tętnicze

Singal et al 1998

Rodzaj zastosowanej antarczykliny:

**Doksorubicyna**  
**liposomalna / pegyłowana**  
**lizosomalna**

**Skuteczne**  
**leczenie**  
**hipotensyjne oraz**  
**kardioprotekcyjne**





# Szpiczak mnogi ...

Cancer 2006; 106: 848

- **Pegylowana liposomalna doksorubicyna (Caelyx) + winkrystyna + deksametazon**
- **doksorubicyna + winkrystyna + deksametazon**
- **NOWOZDIAGNOZOWANY SZPICZAK MNOGI – randomizacja**
- **Podobne wyniki leczenia**
- **Mniejsza toksyczność pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (mniej: neutropenii / gorączek neutropenicznych / spesy / zużycia antybiotyków / konieczności wkłuć centralnych / łysienia / **więcej: zespołu ręka-stop**)**
- **Mediana obserwacji – ok. 20 m-cy: obniżenie frakcji wyrzucania lewej komory zmuszające do przerwania terapii: 1% vs 4%**

# Szpiczak mnogi ...

J Clin Oncol 2007; 25: 3892

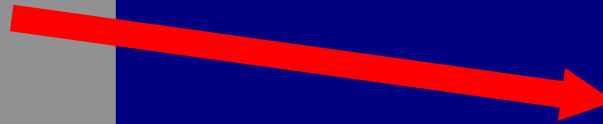
- **Pegylowana liposomalna doksorubicyna (Caelyx) + bortezomib**
- **Bortezomib**
- **SZPICZAK MNOGI oporny na leczenie / nawrotowy**
- **Lepsze skuteczność leczenia Caelyx + bortezomib**
- **Większa toksyczność (neutropenie / zespół ręka-stop)**
- **Toksyczność ze strony układu krążenia:**
  - **Niewydolność serca**                      **9 / 318 vs 10 / 318**
  - **Zaburzenia rytmu**                      **9 / 318 vs 4 / 318**

# MULTIPLE HIT hypothesis

## Czynniki ryzyka

- Nadciśnienie tętnicze
- Palenie papierosów
- Dyslipidemia
- Cukrzyca
- Chemioterapia
- Radioterapia
- Hormonoterapia

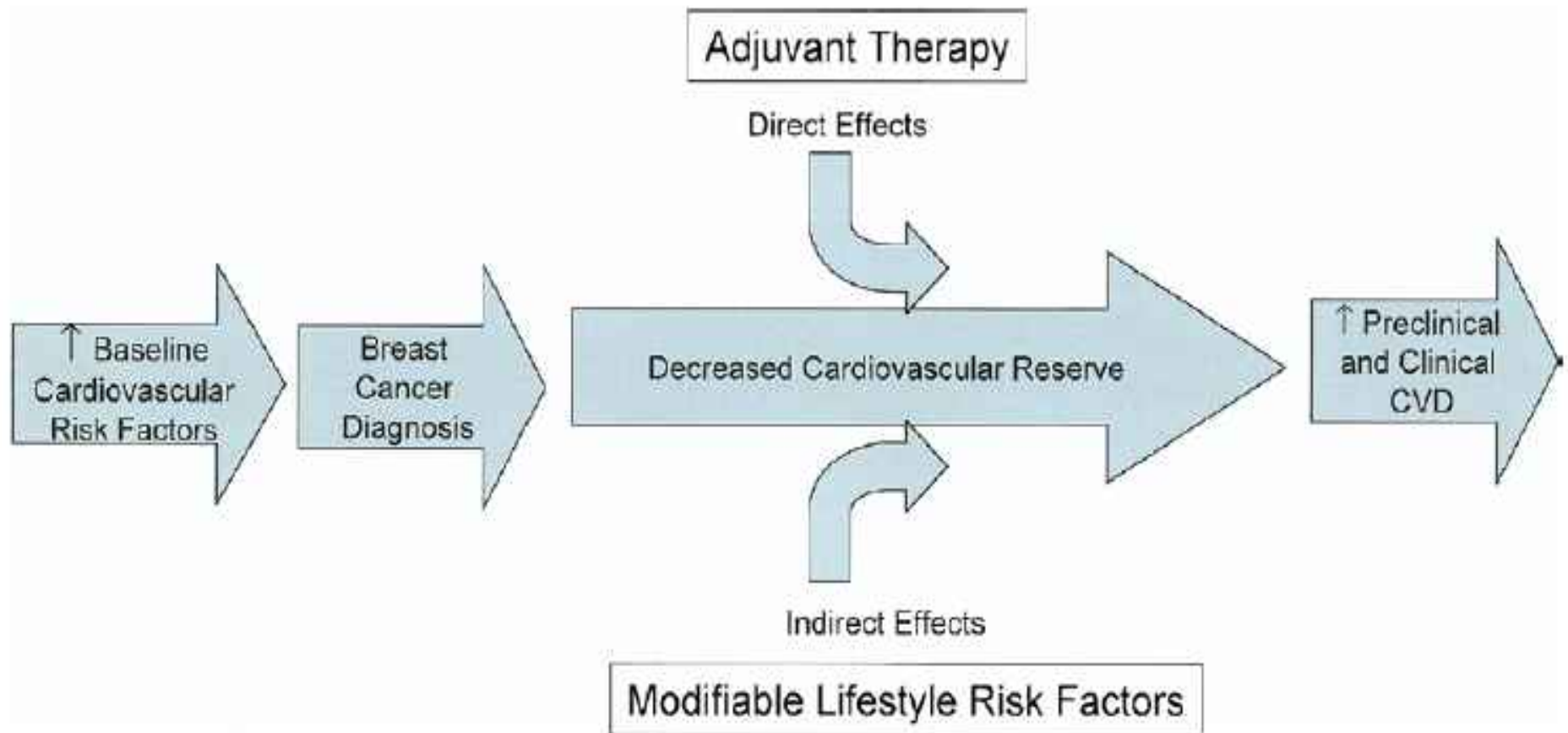
Jones et al 2007

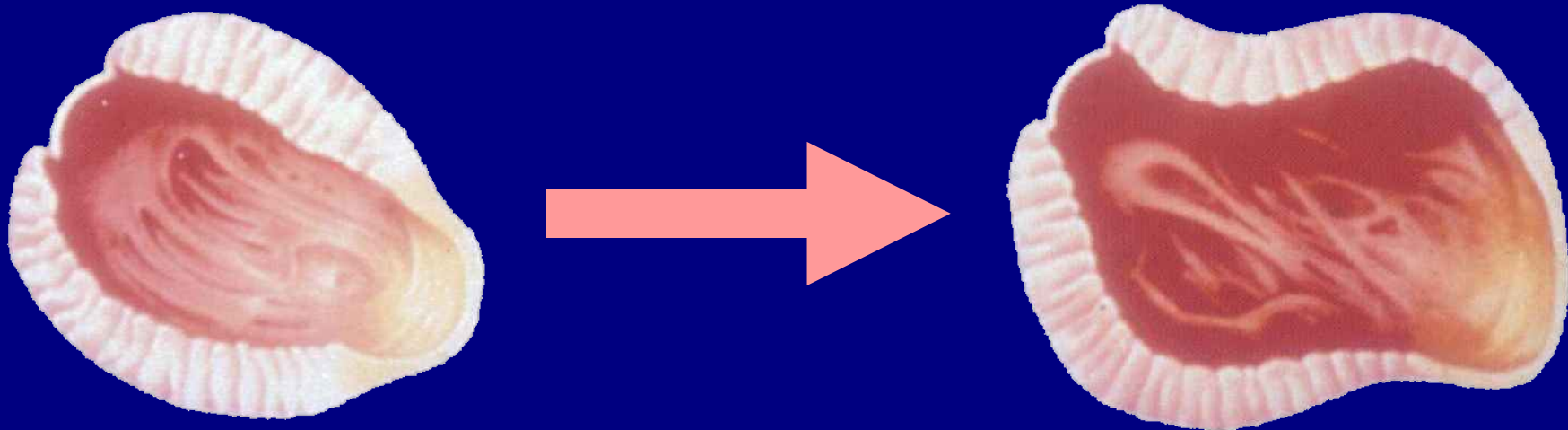


**NS**

**po leczeniu  
onkologicznym**

# MULTIPLE HIT hypothesis





**NIEWYDOLNOŚĆ  
SERCA –**

**nowa (?)  
klasyfikacja ...**

# Skala NYHA

Pacjent z NS;  
bez ograniczeń zwykłej  
niewydolności fizycznej

NYHA 1



Bez objawów spoczynkowych,  
wysiłki większe od zwykłych  
dają objawy NS

NYHA 2



Bez objawów spoczynkowych,  
zwykłe wysiłki dają objawy NS

NYHA 3



Objawy spoczynkowe

NYHA 4



**STAN A**

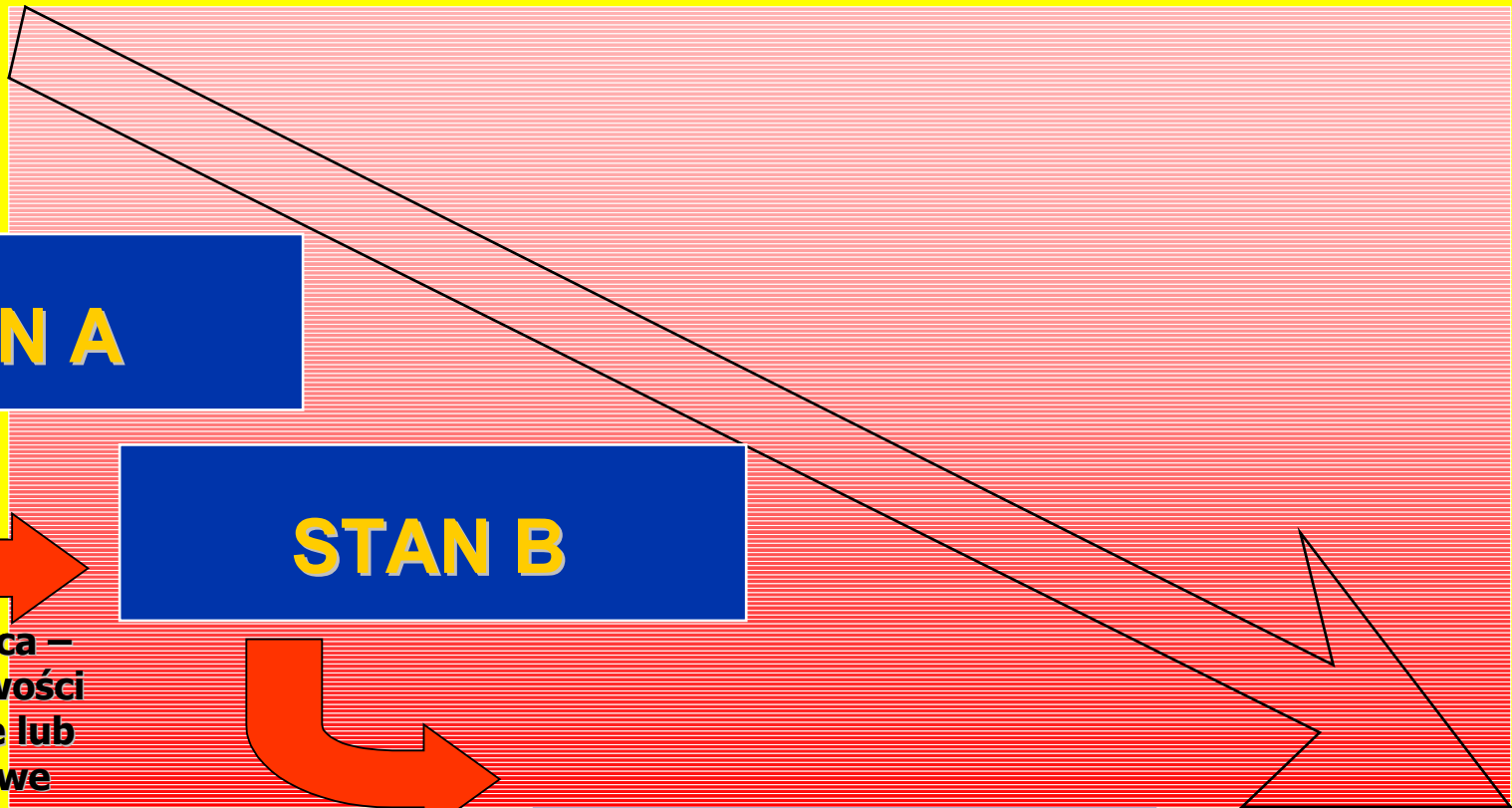
**STAN B**

**Choroba serca –  
nieprawidłowości  
anatomiczne lub  
czynnościowe**

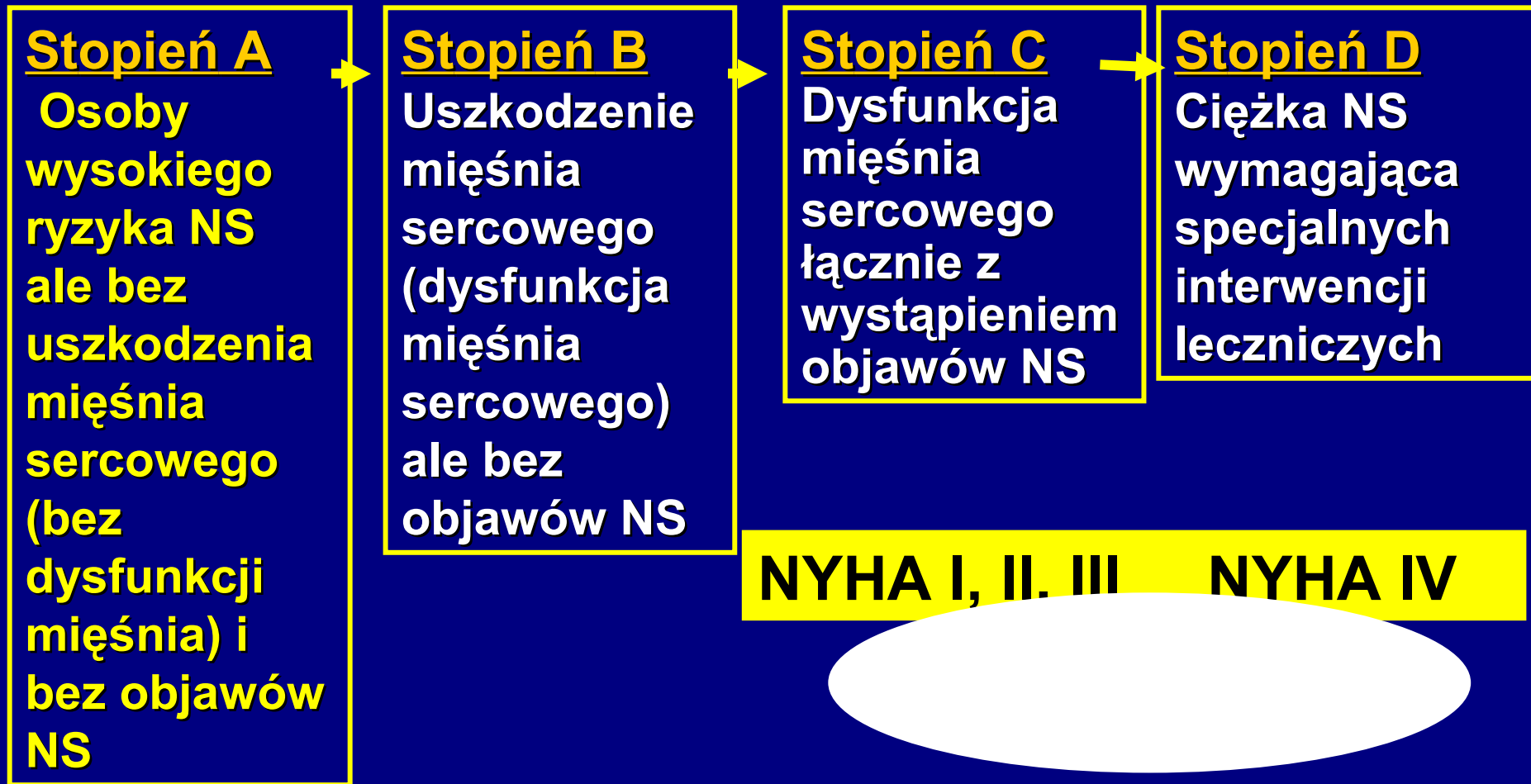
**Objawy  
niewydolności serca**

**Nawracające objawy  
niewydolności serca w  
spoczynku**

**STAN D**



# Klasyfikacja niewydolności serca ACC/AHA





# Klasyfikacja niewydolności serca ACC/AHA

## Stopień A

### Osoby z:

- nadciśnieniem tętniczym
- chorobą wieńcową
- cukrzycą
- **chorzy po chemioterapii / radioterapii**
- osoby z wywiadem kardiomiopatii rodzinnych

## Stopień B

### Osoby z:

- przebyłym zawałem serca
- dysfunkcją rozkurczową /skurczową lewej komory
- z bezobjawową wadą serca

## Stopień C

### Pacjenci z:

- poważnym uszkodzeniem mięśnia sercowego
- objawami klinicznymi NS

## Stopień D

Pacjenci z objawami w spoczynku – pomimo optymalnego leczenia, wymagający powtarzających się hospitalizacji

**NYHA I, II, III**

**NYHA IV**

# Klasyfikacja niewydolności serca ACC/AHA

## Stopień A

- Walka z czynnikami ryzyka rozwoju NS
- Inhibitory ACE w wybranych grupach pacjentów

## Stopień B

- Czynniki ryzyka - jak stopień A
- Inhibitory ACE
- Beta-adrenolityki

## Stopień C

- Czynniki ryzyka - jak stopień A
- Według wskazań i standardów leczenia:
  - diuretyki
  - Inhibitory ACE
  - Beta-adrenolityki
  - Digoksyna

## Stopień D

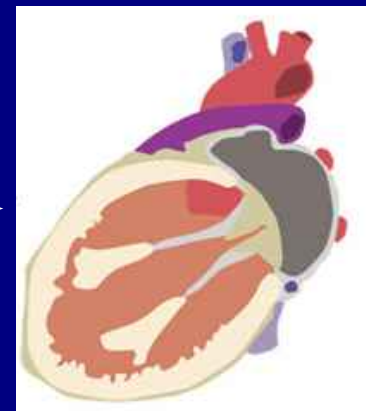
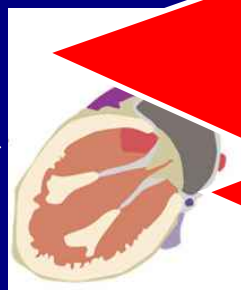
- Jak A,B,C
- Mechaniczne wspomaganie lewej komory
- Kwalifikacja do przeszczepu
- Doraźne stosowanie leków inotropowych dożylnie
- Stała opieka szpitalna

**NYHA I, II, III**

**NYHA IV**

# KARDIOPROTEKCJA ?

## inhibitor ACE



Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca



Czas  
(miesiące)



Czas  
(lata)

# Enalapril

- Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne – **Cardinale Daniela**, et al., *Circulation* 2006
- 473 pacjentów po antracyklinach, wybranych 114 ze wzrostem troponiny po chemioterapii, randomizowanych do enalaprilu 20 mg/24 h lub nie otrzymywania leku
- Leczenie rozpoczynano miesiąc po ostatniej dawce chemioterapii, kontynuowano przez rok
- Zmniejszenie frakcji wyrzucania, pogorszenie parametrów echokardiograficznych – tylko w grupie nieleczonej (**43% vs 0%**)



IER

International Journal of Cardiology 110 (2006) 378 – 385

---

---

International Journal of  
Cardiology

---

---

[www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)

## Effects of angiotensin II receptor blocker (candesartan) in daunorubicin-induced cardiomyopathic rats

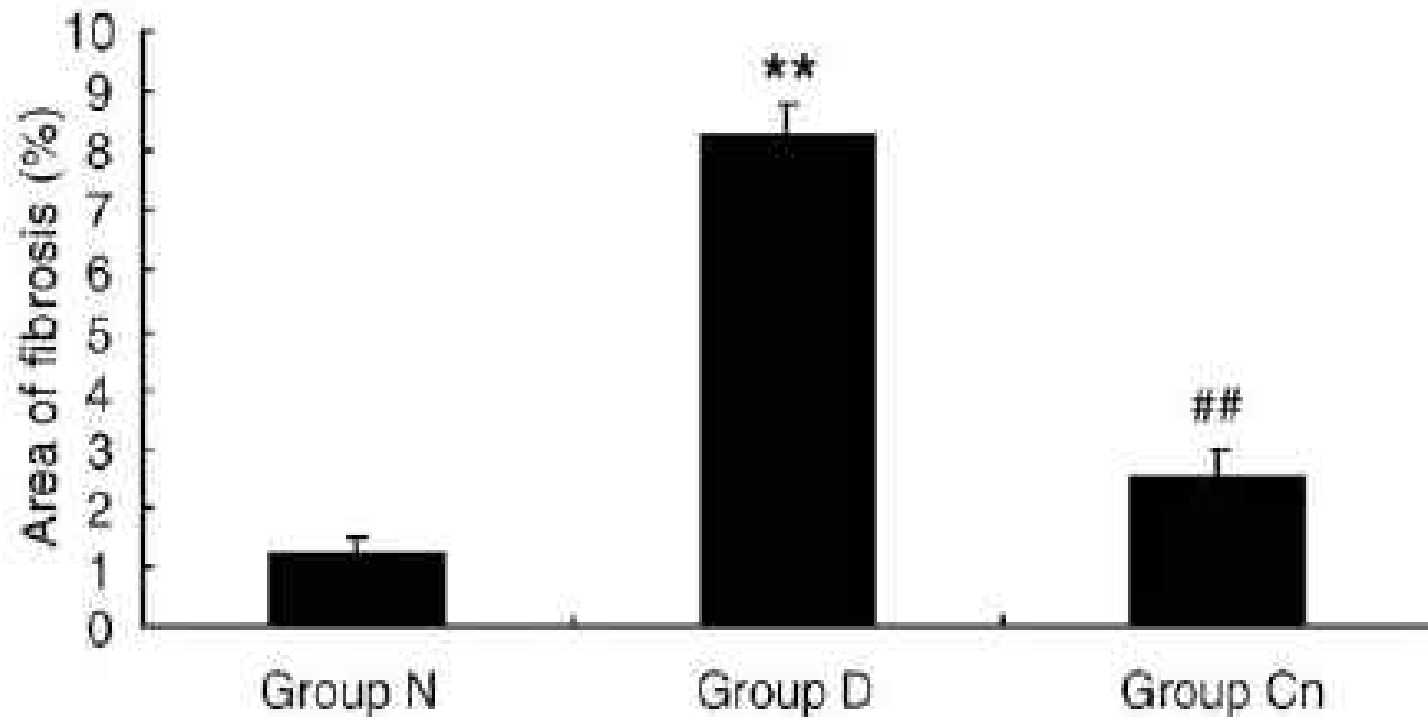
Makoto Soga<sup>a,1</sup>, Fadia A. Kamal<sup>a,1</sup>, Kenichi Watanabe<sup>a,\*</sup>, Meilei Ma<sup>a</sup>, Suresh Palaniyandi<sup>a</sup>,  
Paras Prakash<sup>a</sup>, Punniyakoti Veeraveedu<sup>a</sup>, Sayaka Mito<sup>a</sup>, Megumi Kunisaki<sup>a</sup>,  
Hitoshi Tachikawa<sup>b</sup>, Makoto Kodama<sup>b</sup>, Yoshifusa Aizawa<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Department of Clinical Pharmacology, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences, Niigata City, Japan*

<sup>b</sup> *First Department of Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata City, Japan*

Received 6 June 2005; received in revised form 23 August 2005; accepted 29 August 2005

Available online 1 December 2005

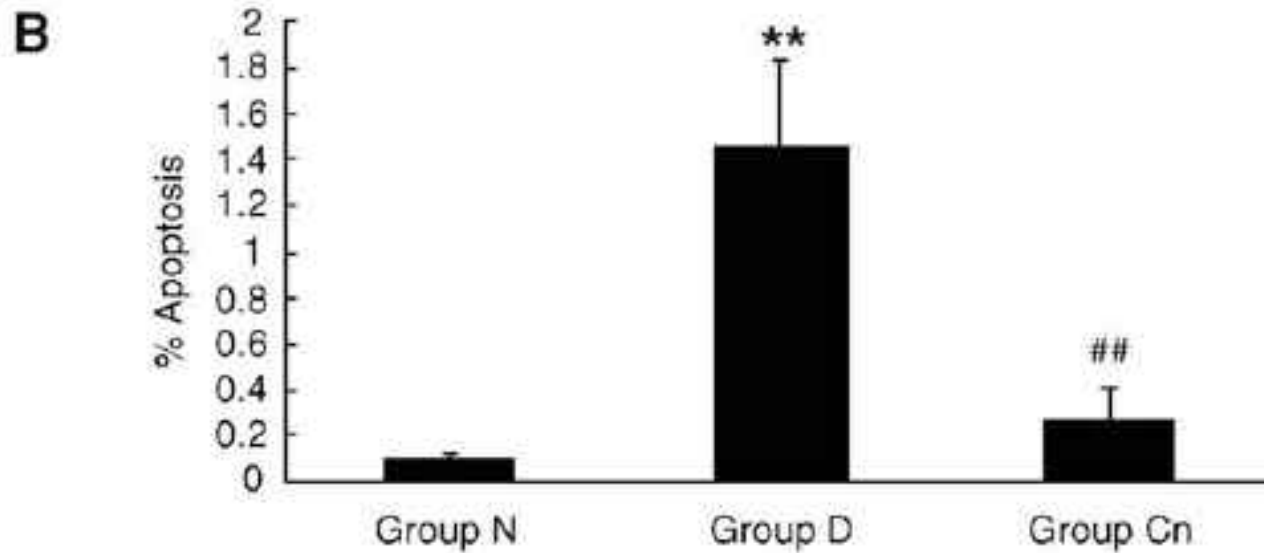
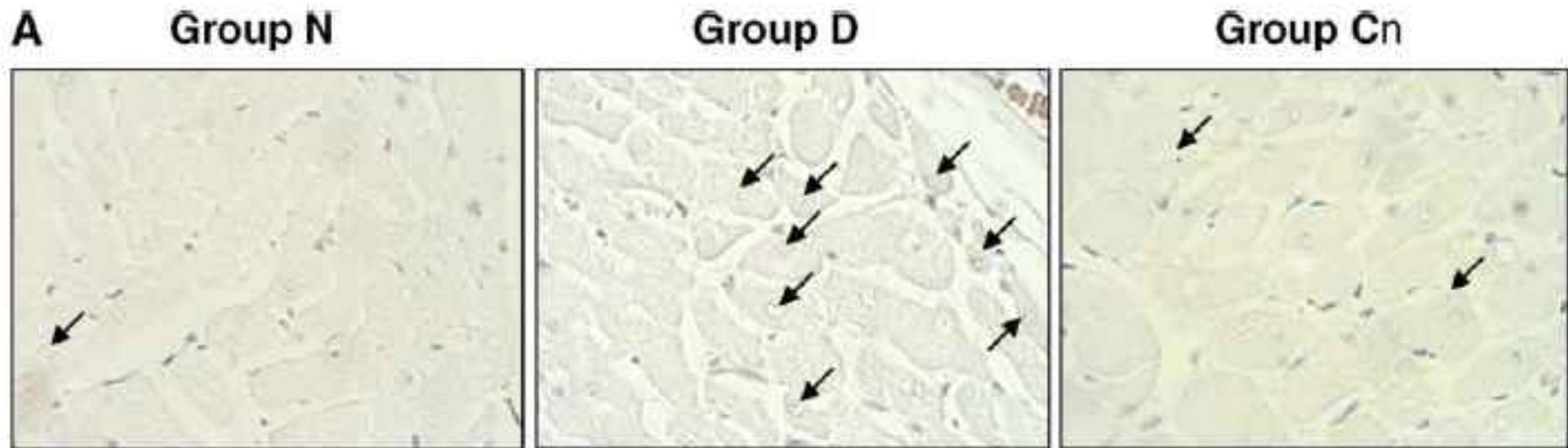


**Włóknienie mięśnia sercowego:**

**N – grupa kontrolna**

**D – grupa doksorubicyna**

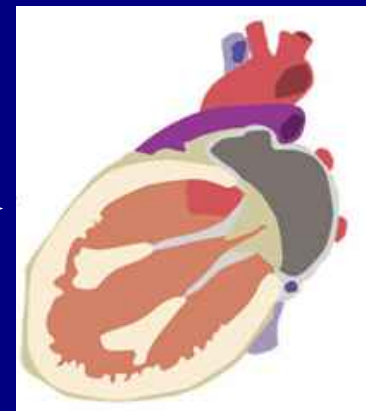
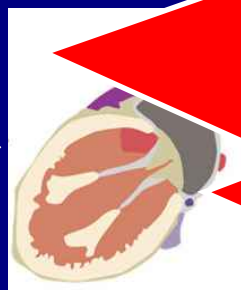
**Cn – doksorubicyna + kandesartan**



**APOPTOZA KOMÓREK MIOKARIDUM**

# KARDIOPROTEKCJA ?

## beta-adrenolityki



Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca

Czas  
(miesiące)

Czas  
(lata)



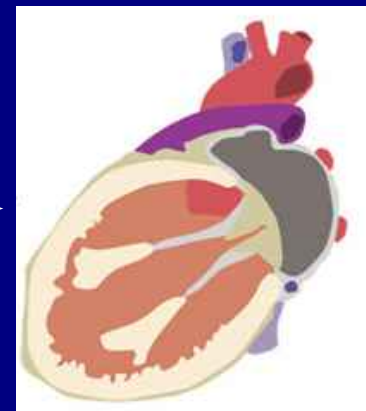
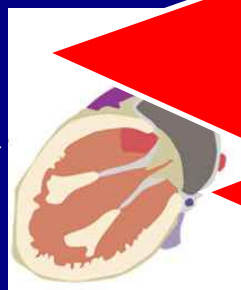
# Kardioprotekcja karwedilolu u chorych leczonych doksorubicyną

## Histopathological Grading and Cardiomyocyte Damage in Rats Treated with Doxorubicin and/or Carvedilol

Treatment	Mean grade <sup>a</sup>	Cell damage score <sup>b</sup>
Saline	0.00	0.00 ± 0.00
Carvedilol	0.25	0.75 ± 0.75
Doxorubicin	1.00	8.75 ± 1.75
Doxorubicin + carvedilol	0.75	4.25 ± 1.18*

# KARDIOPROTEKCJA ?

## flawonoidy



Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

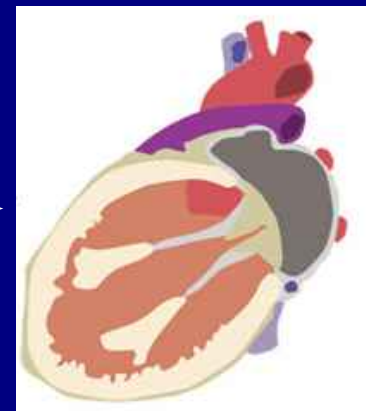
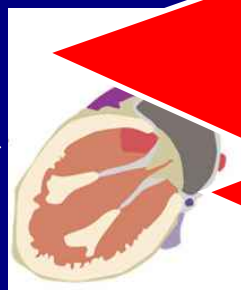
Niewydolność  
serca

Czas  
(miesiące)

Czas  
(lata)

# KARDIOPROTEKCJA ?

## melatonina



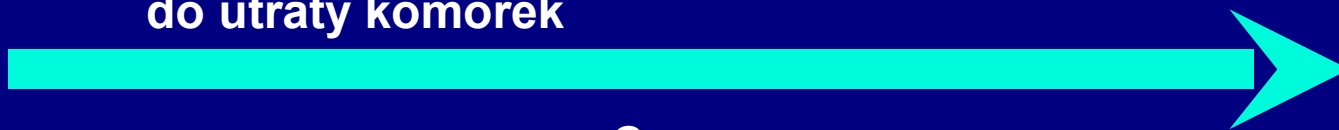
Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca



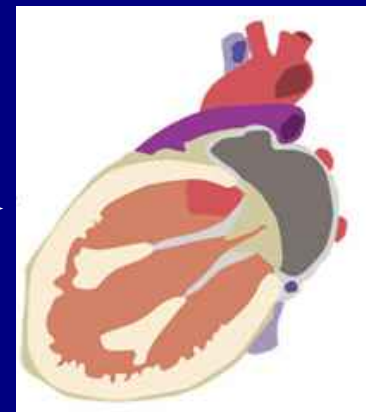
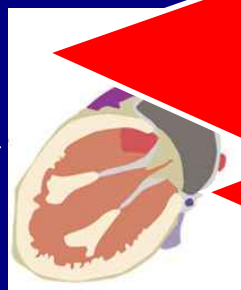
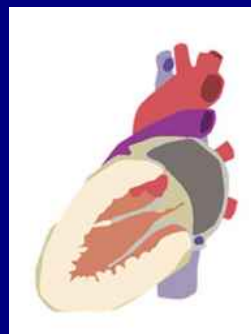
Czas  
(miesiące)



Czas  
(lata)

# KARDIOPROTEKCJA ?

## koenzym Q10



Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca

Czas  
(miesiące)

Czas  
(lata)

# Koenzym Q10

- Potrzebne duże dawki: 100-300 mg/24 h
- Lepiej podawać 3 razy dziennie
- Małe badania kliniczne – **pozytywne dla koenzymu Q10** – u dzieci z niektórymi typami białaczek
- Brak jest randomizowanego, prospektywnego badania klinicznego kontrolowanego placebo oceniającego znaczenie tego leku w niewydolności serca (**Q-SYMBIO trial**)

# Cochrane Database

Za mało badań:

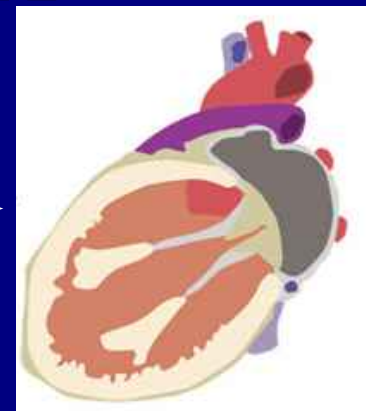
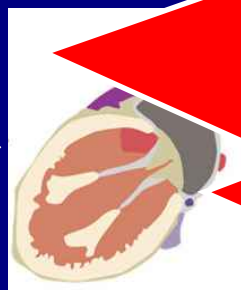
**koenzym Q10,  
melatonina, fenetylamina,  
vit C+ vit E +N-acetylocysteina**

Za mało badań:

**Deksrazoksan  
Meta-analiza badań: 72% zmniejszenie  
ryzyka niewydolności serca**

# KARDIOPROTEKCJA ?

## dexrazoksan



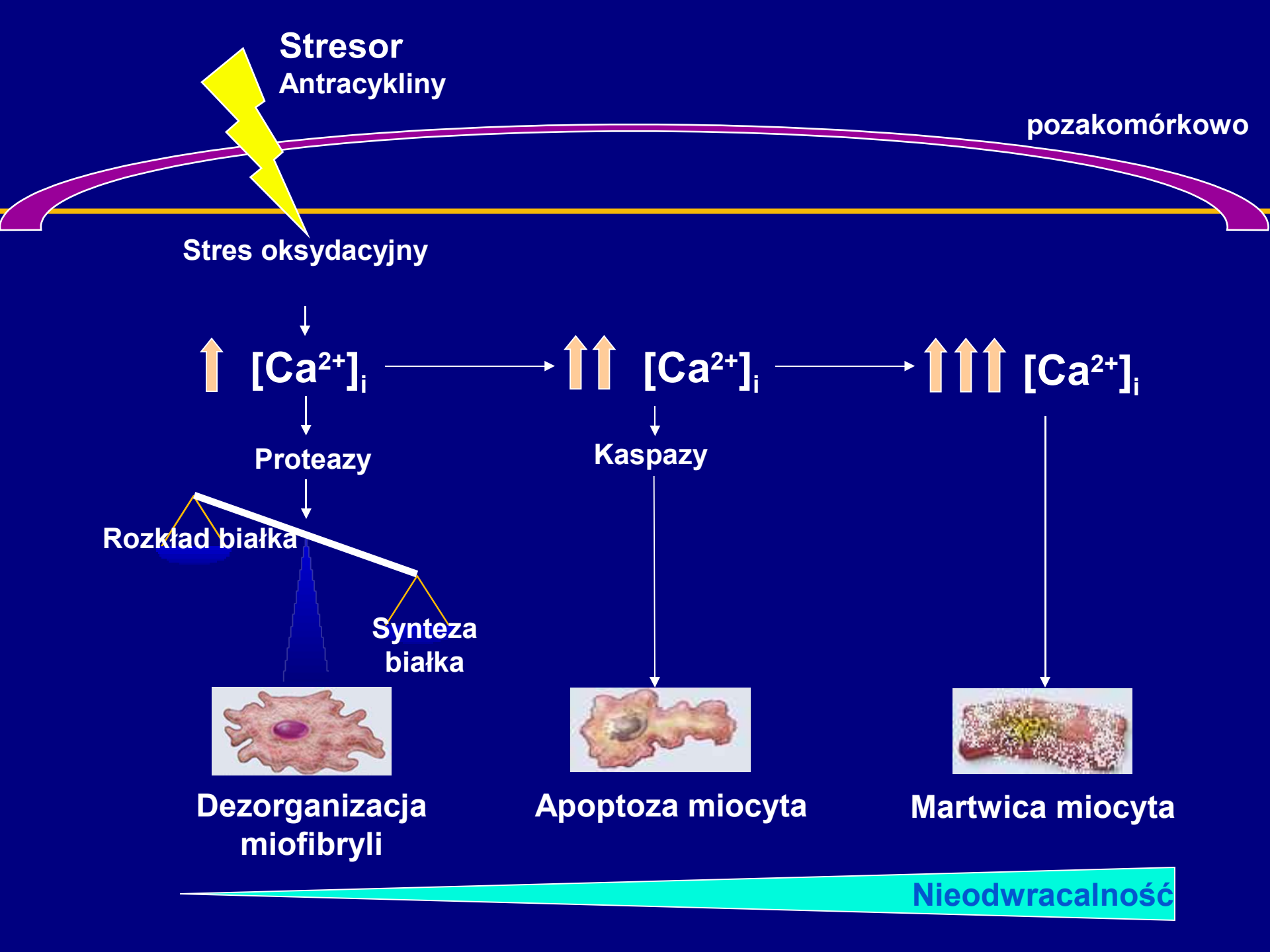
Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca

Czas  
(miesiące)

Czas  
(lata)





# Dexrazoksan

1. Lek chelatujący żelazo
2. Zmniejsza kardiotoksyczność antracyklin poprzez ingerencję w generowanie wolnych rodników
3. Podejrzewany o addycyjne, mielosupresyjne działanie w połączeniu z antracyklinami
4. Podnoszone były wątpliwości, co do możliwej, obniżonej skuteczności leczenia przeciwnowotworowego przy łącznym podawaniu tego leku z antracyklinami

# Dexrazoksan – wskazania na dziś

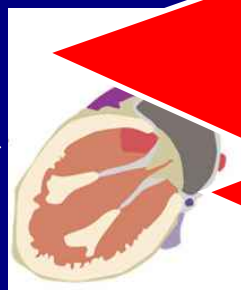
Do rozważenia w przypadku podawania antracyklin u:

- Osób po 65. roku życia
- osób z już poważnie uszkodzoną czynnością lewej komory serca
- osoby wymagające kontynuowania terapii doksorubicyną  $> 300\text{-}400 \text{ mg/m}^2$

??? Czy nie lepsza: epirubicyna lub doksorubicyna w postaci liposomalnej ?

# KARDIOPROTEKCJA ?

## trombopoetyna



Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca

Czas  
(miesiące)

Czas  
(lata)

# Thrombopoietin Protects Against In Vitro and In Vivo Cardiotoxicity Induced by Doxorubicin

Karen Li, PhD; Rita Yn Tz Sung, MD; Wei Zhe Huang, MD; Mo Yang, MD, PhD; Nga Hin Pong, MD, MPhil; Shuk Man Lee, MPhil; Wood Yee Chan, PhD; Hailu Zhao, MD; Ian Yin To, BSc; Tai Fai Fok, MD; Chi Kong Li, MD; Yuek Oi Wong, PhD; Pak Cheung Ng, M

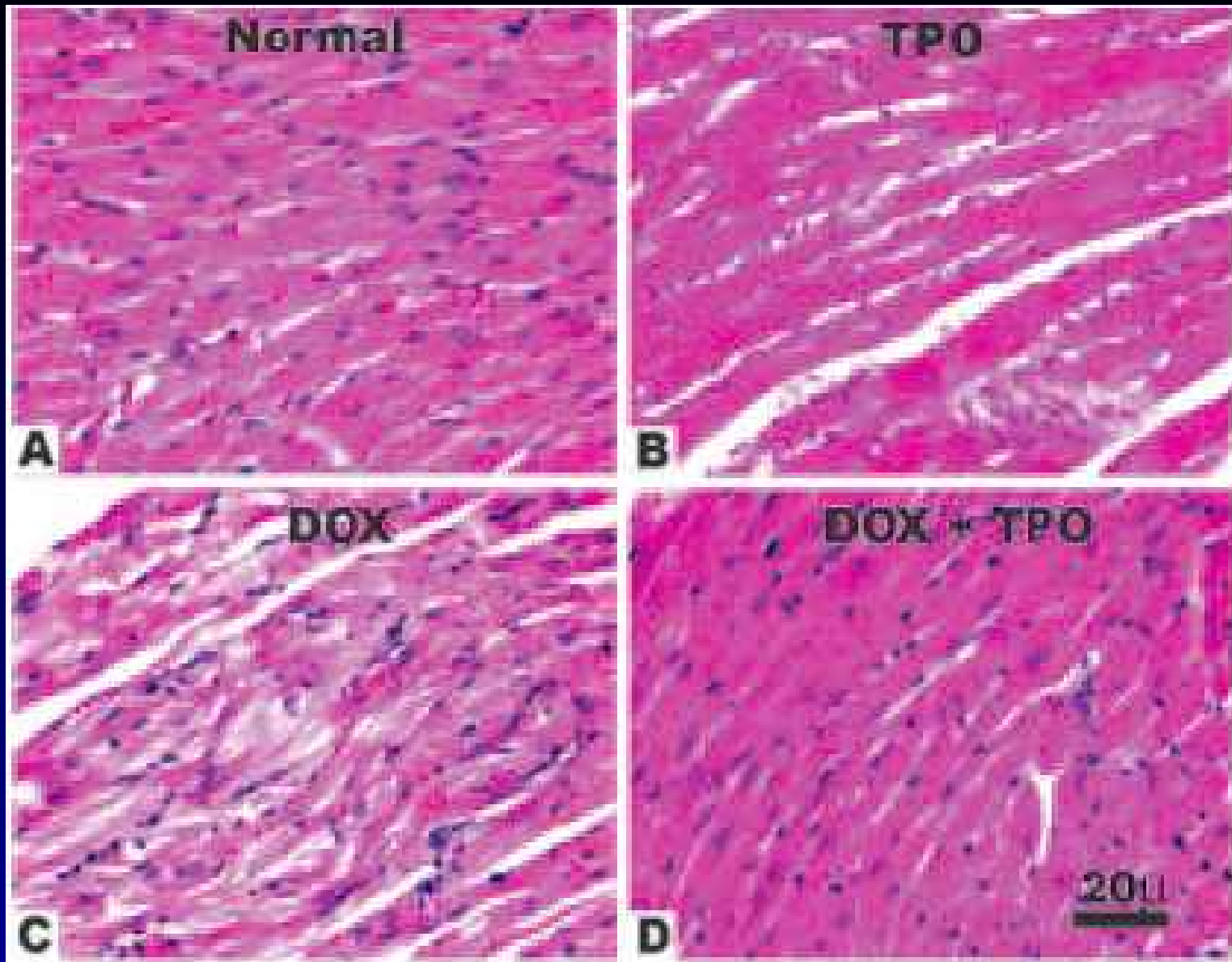
*Background*—Doxorubicin (DOX) is an important antineoplastic agent. However, the associated cardiotoxicity, possibly mediated by the production of reactive oxygen species, has remained a significant and dose-limiting clinical problem. Our hypothesis is that the hematopoietic/megakaryocytopoietic growth factor thrombopoietin (TPO) protects against DOX-induced cardiotoxicity and might involve antiapoptotic mechanism exerted on cardiomyocytes.

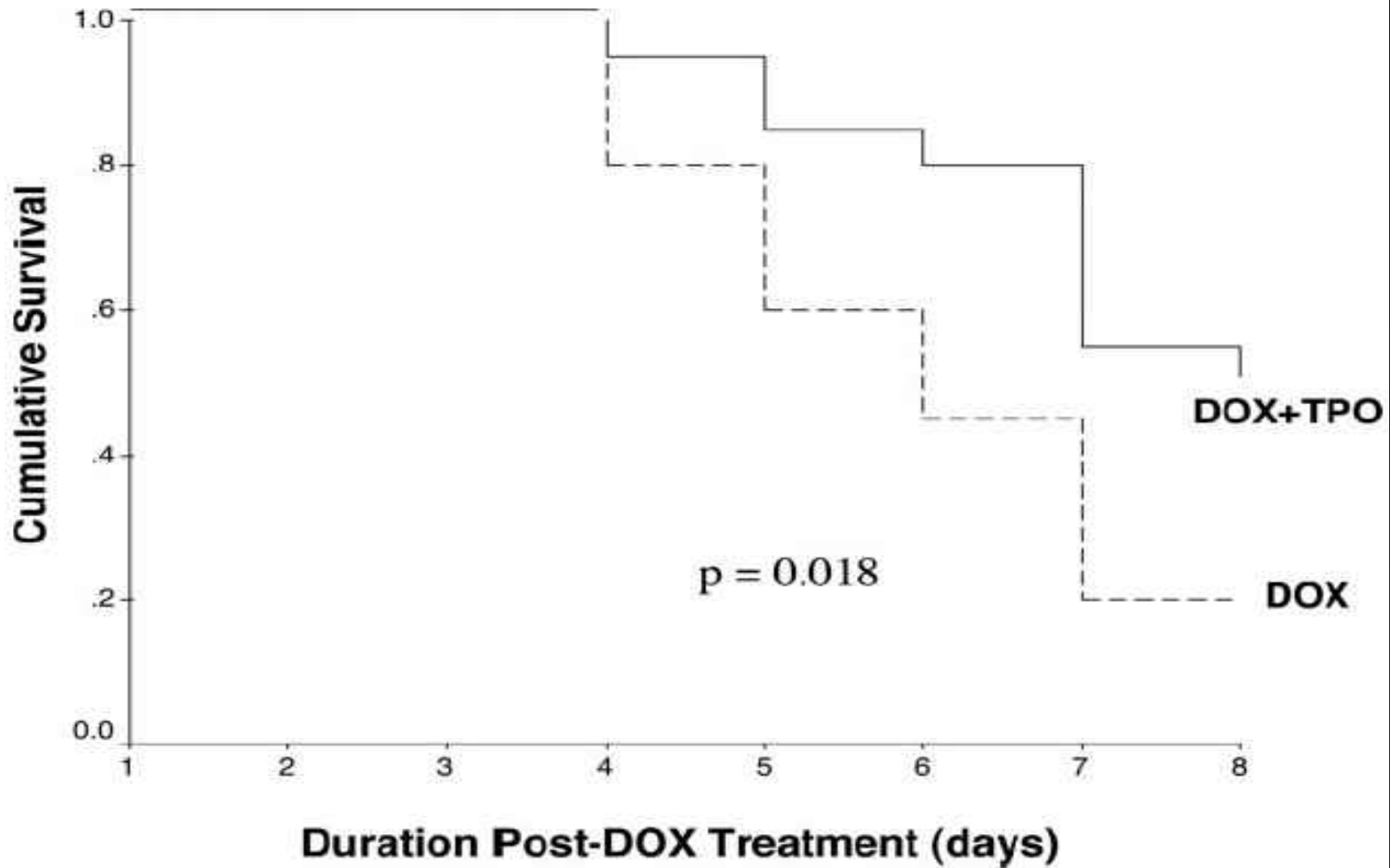
*Methods and Results*—In vitro investigations on H9C2 cell line and spontaneously beating cells of primary neonatal

**Trombopoetyna =**

**Silny czynnik antyapoptyczny**

**Stymulator megakariocytów / płytek**

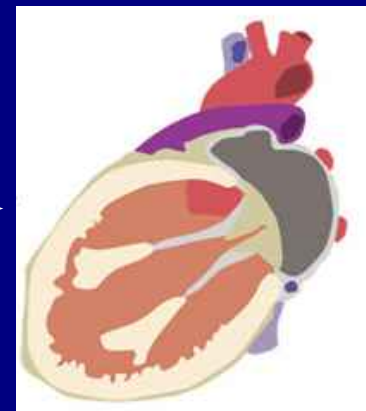
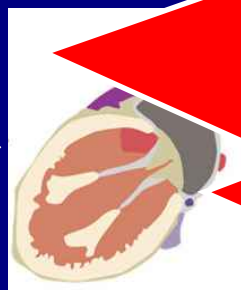
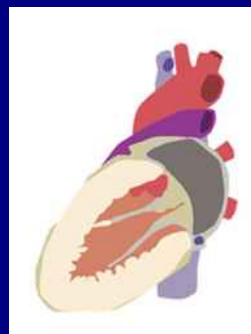




**Circulation, 2006**

# KARDIOPROTEKCJA ?

## rimonabant



Serce prawidłowe

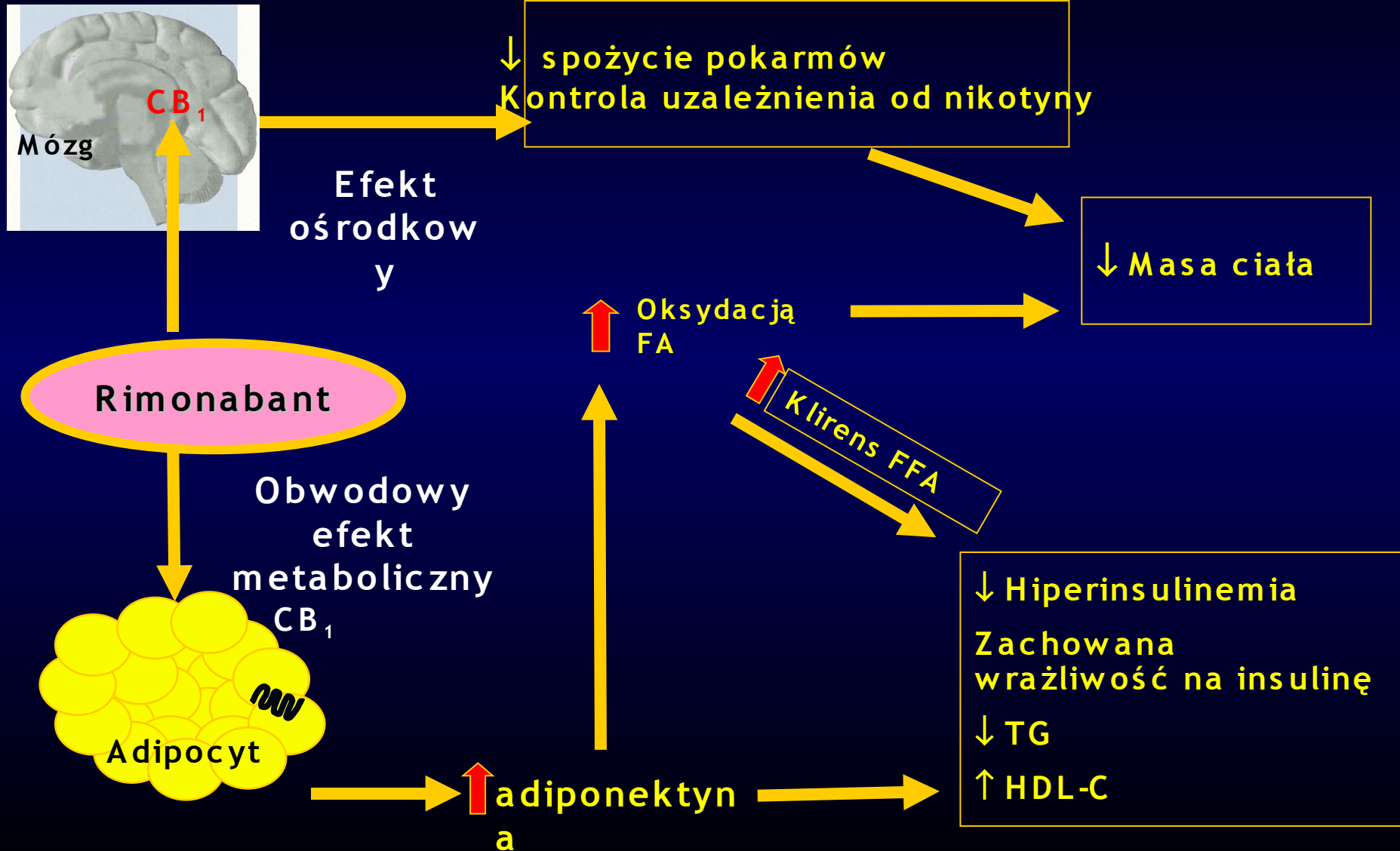
Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca

Czas  
(miesiące)

Czas  
(lata)

# rimonabant (antagonista CB<sub>1</sub>) wielopoziomowy efekt działania





**PRECLINICAL STUDIES**

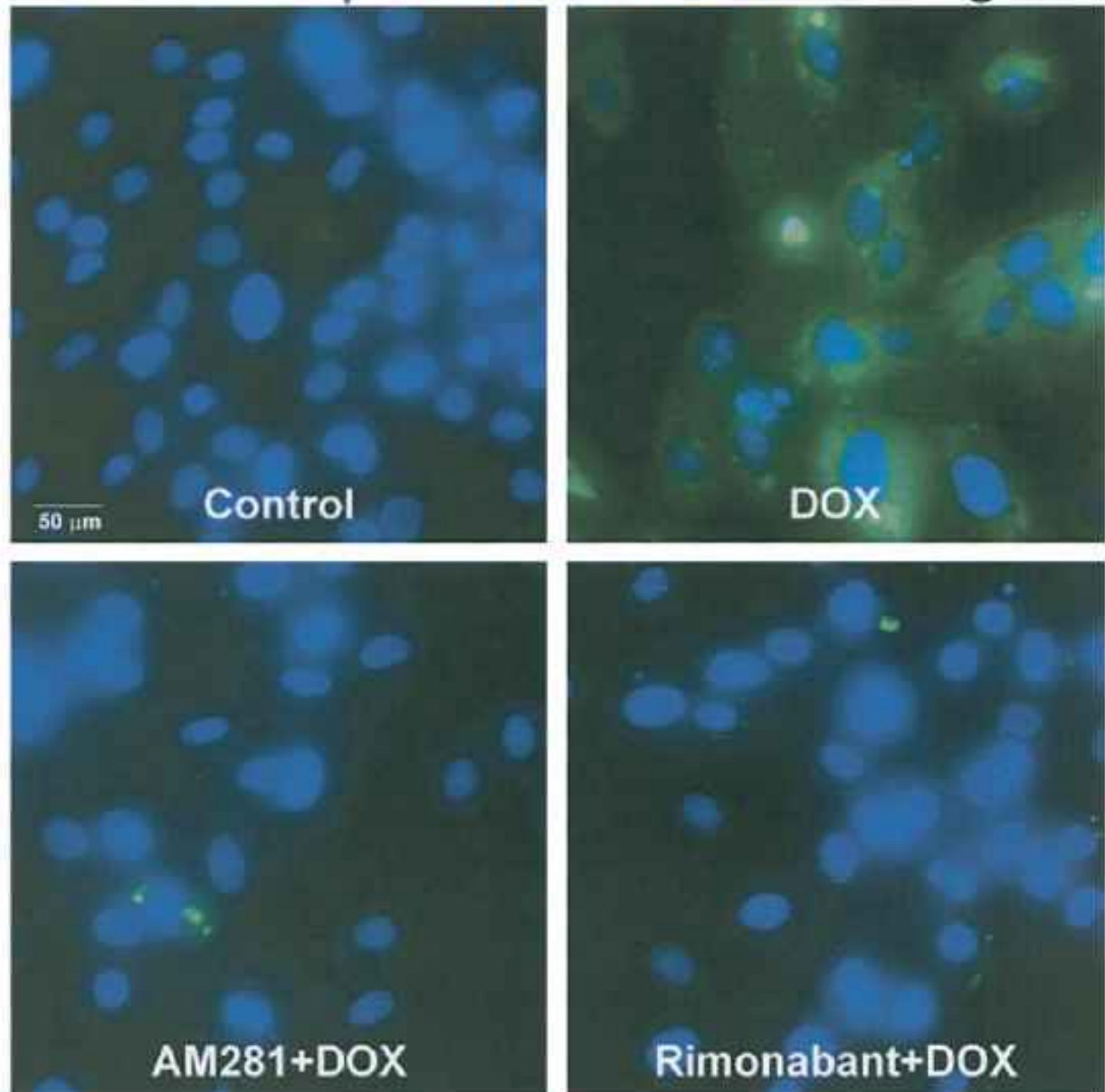
# **Pharmacological Inhibition of CB<sub>1</sub> Cannabinoid Receptor Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity**

Partha Mukhopadhyay, PHD,\* Sándor Bátkai, MD, PHD,\* Mohanraj Rajesh, PHD,\* Nora Czifra,  
Judith Harvey-White, MSc,\* György Haskó, MD, PHD,† Zsuzsanna Zsengeller, MD, PHD,‡  
Norma P. Gerard, MD,‡ Lucas Liaudet, MD,§ George Kunos, MD, PHD, FAHA,\*  
Pál Pacher, MD, PHD, FAPS, FAHA\*

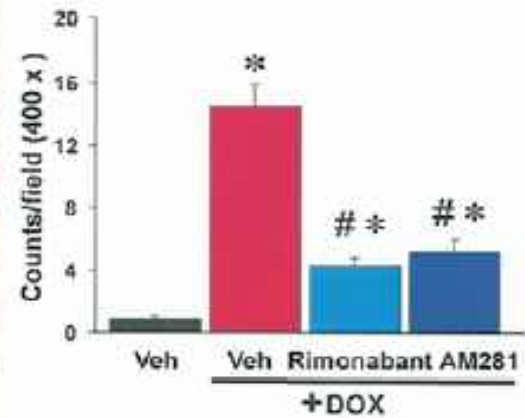
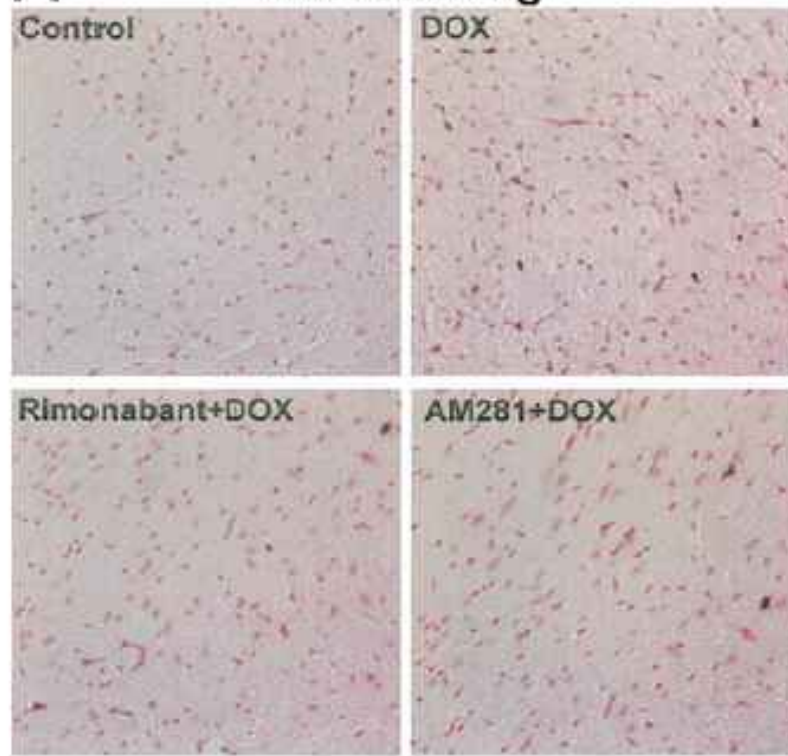
*Bethesda, Maryland; Newark, New Jersey; Boston, Massachusetts; and Lausanne, Switzerland*

C

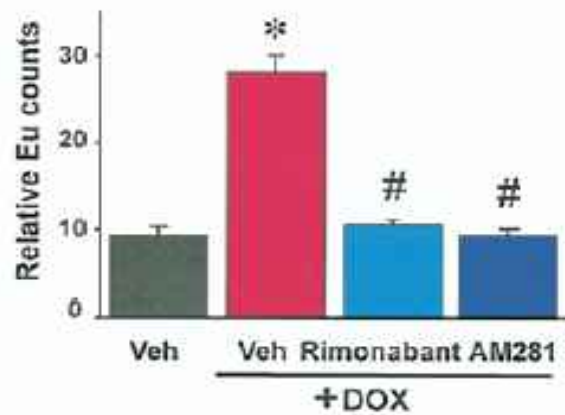
Active caspase / Hoechst 33342 Staining



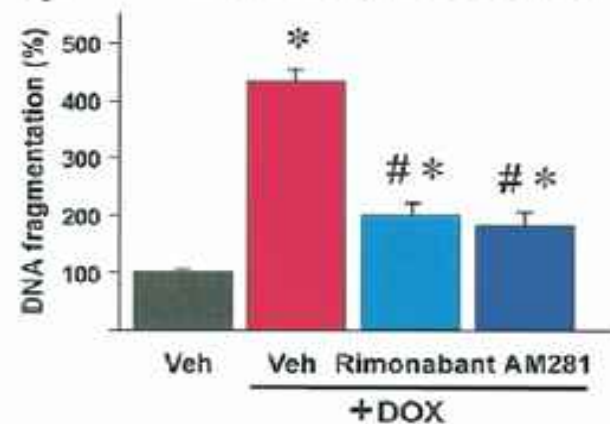
# A TUNEL staining



# B TUNEL assay



# C DNA fragmentation



# Wzrost stężenia anandamidu w miokardium po podaniu antracykliny

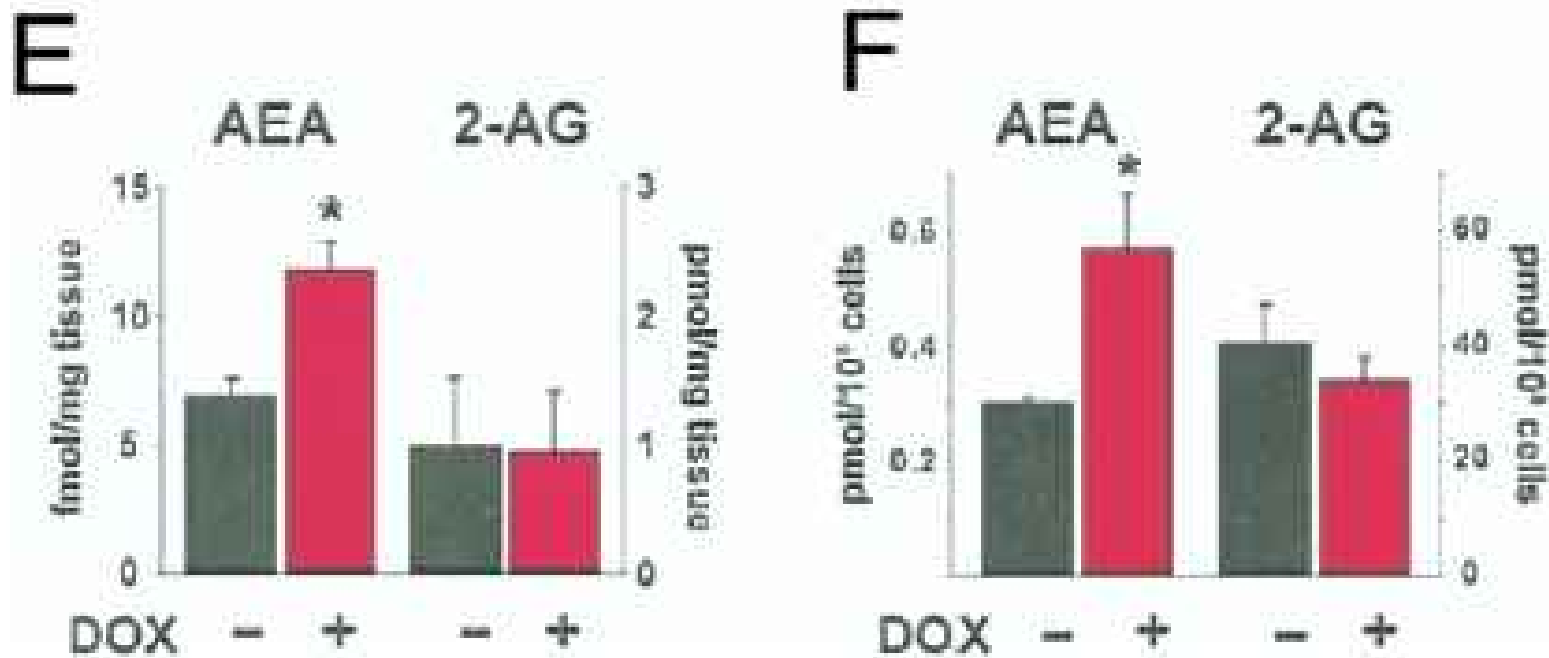


Figure 7

Effects of DOX on Myocardial Endocannabinoid Content and CB<sub>1/2</sub> Receptor Expression

**EDITORIAL COMMENT**

## Endocannabinoid Inhibition

### A New Cardioprotective Strategy Against Doxorubicin Cardiotoxicity\*

Giovanni Fajardo, MD, Daniel Bernstein, MD

*Stanford, California*

---

It has been almost 40 years since the quinone-containing anthracycline doxorubicin was first isolated from cultures of *Streptomyces peucetius* var. *caesius* (1), and it remains one of

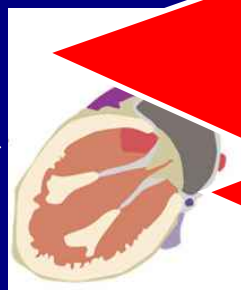
diagnosis using  
mance, and in c  
egies for those  
therapeutic strat  
research involvi  
alternative path

Fortunately,  
cancer cells is t  
myocardial cells  
rubicin induces  
thesis, interfere  
of topoisomera  
linking, generat  
and the inducti  
rubicin on DN  
toxicity (7), wh  
membrane effec



# KARDIOPROTEKCJA ?

## sildenafil



Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca

Czas  
(miesiące)

Czas  
(lata)

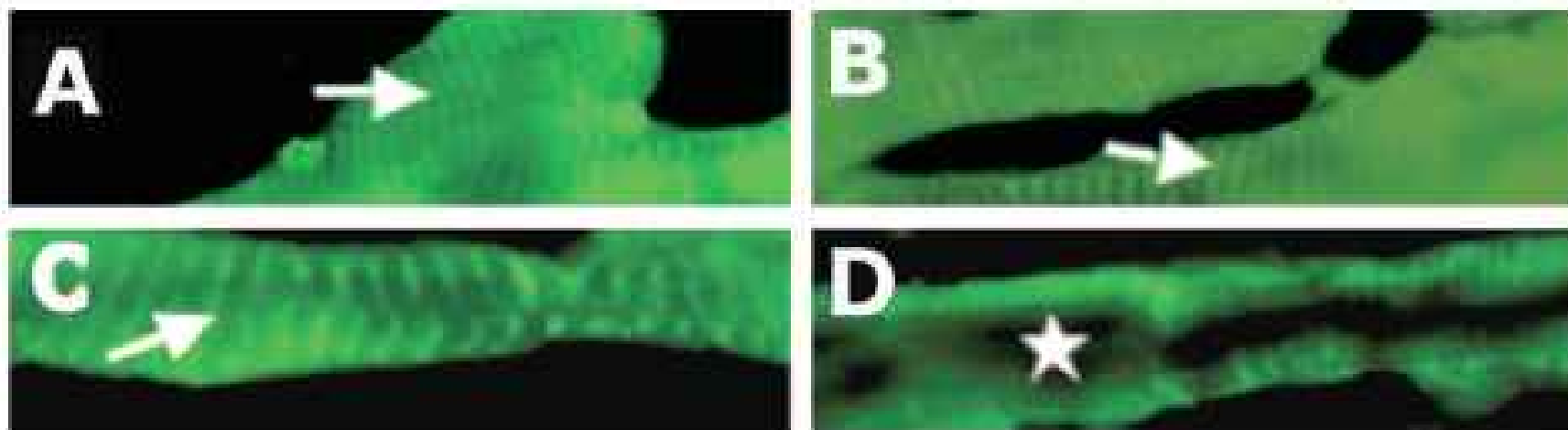
# Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction in a Chronic Model of Doxorubicin Cardiotoxicity

Patrick W. Fisher, DO; Fadi Salloum, BS; Anindita Das, PhD;  
Haroon Hyder, MD; Rakesh C. Kukreja, PhD

**Background**—Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, induces cardioprotection against ischemia/reperfusion injury via opening of mitochondrial  $K_{ATP}$  channels. It is unclear whether sildenafil would provide similar protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity.

**Methods and Results**—Male ICR mice were randomized to 1 of 4 treatments: saline, sildenafil, doxorubicin (5 mg/kg IP), and sildenafil (0.7 mg/kg IP) plus doxorubicin (n=6 per group). Apoptosis was assessed with the use of terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling and in situ oligo ligation methods. Desmin distribution was determined via immunofluorescence. Bcl-2 expression was analyzed by Western blot. Left ventricular function was assessed by measuring developed pressure and rate pressure product in Langendorff mode. ECG changes indicative of

**Circulation, 2005**

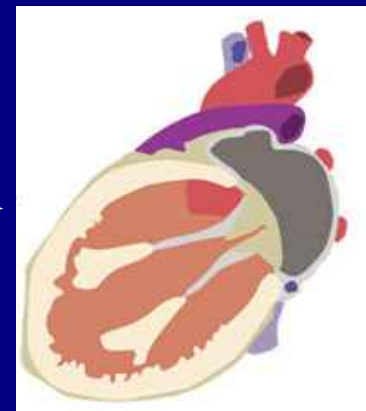
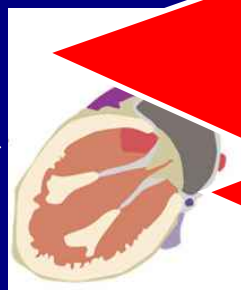


**Figure 4.** Immunofluorescent staining for desmin (green) in cryosections from mice in the saline control (A), sildenafil (B), sildenafil+doxorubicin (C), and doxorubicin (D) groups at 8 weeks after treatment. In control, sildenafil, and sildenafil+doxorubicin groups (A, B, C), desmin staining is present throughout the entire cytoplasm and is observed at the Z-lines demonstrated as green striations (arrowheads). In the doxorubicin-treated group (D), obvious disruption of the desmin network is present, with loss of Z-line localization. Areas of decreased uptake of anti-desmin antibody are apparent (star). Magnification  $\times 600$ .



# KARDIOPROTEKCJA ?

## statyny



Serce prawidłowe

Zaburzenia czynności serca  
Nieodwracalne o ile dojdzie  
do utraty komórek

Niewydolność  
serca

Czas  
(miesiące)

Czas  
(lata)

Clin Cancer Res. 2000 May;6(5):2044-52.

**Lovastatin potentiates antitumor activity  
and attenuates cardiotoxicity of  
doxorubicin in three tumor models in  
mice.**

**Feleszko W, Mlynarczuk I,  
Balkowiec-Iskra EZ, Czajka A, Switaj T,  
Stoklosa T, Giermasz A, Jakóbiński M.**

Department of Immunology, Institute of  
Biostructure, Warsaw, Poland.

# Nowoczesna farmakoterapia pacjenta onkologicznego z chorobą organiczną serca

*Jak leczyć ?*

# Pacjent kierowany na chemio- i/lub radioterapię DEKALOG

- Leki hipotensyjne – jeżeli potrzebne
- Leki hipolipemizujące – jeżeli potrzebne
- Leczenie cukrzycy – jeżeli potrzebne (doustne leki – metformina)
- Rzucenie palenia papierosów
- Prewencyjnie u osób bez uszkodzenia lewej komory: **inhibitor ACE** (sartan)
- U osób z uszkodzeniem komory: **inhibitor ACE + beta-adrenolityk**
- Indywidualne wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego (**LMWH** – rola po operacji !)
- Kardioprotekcja – według uznania lekarza/chorego : **koenzym Q10 + melatonina** – duże dawki - na razie brak zaleceń typu EBM
- Ocena: ECHO / BNP / troponina
- Mała dawka **ASA** – przewlekle, po zakończeniu leczenia do końca życia – zmniejszenie ryzyka zgonu, zawału serca, udaru mózgu, działanie przeciwnowotworowe przy wieloletnim podawaniu

# Jak monitorować ?

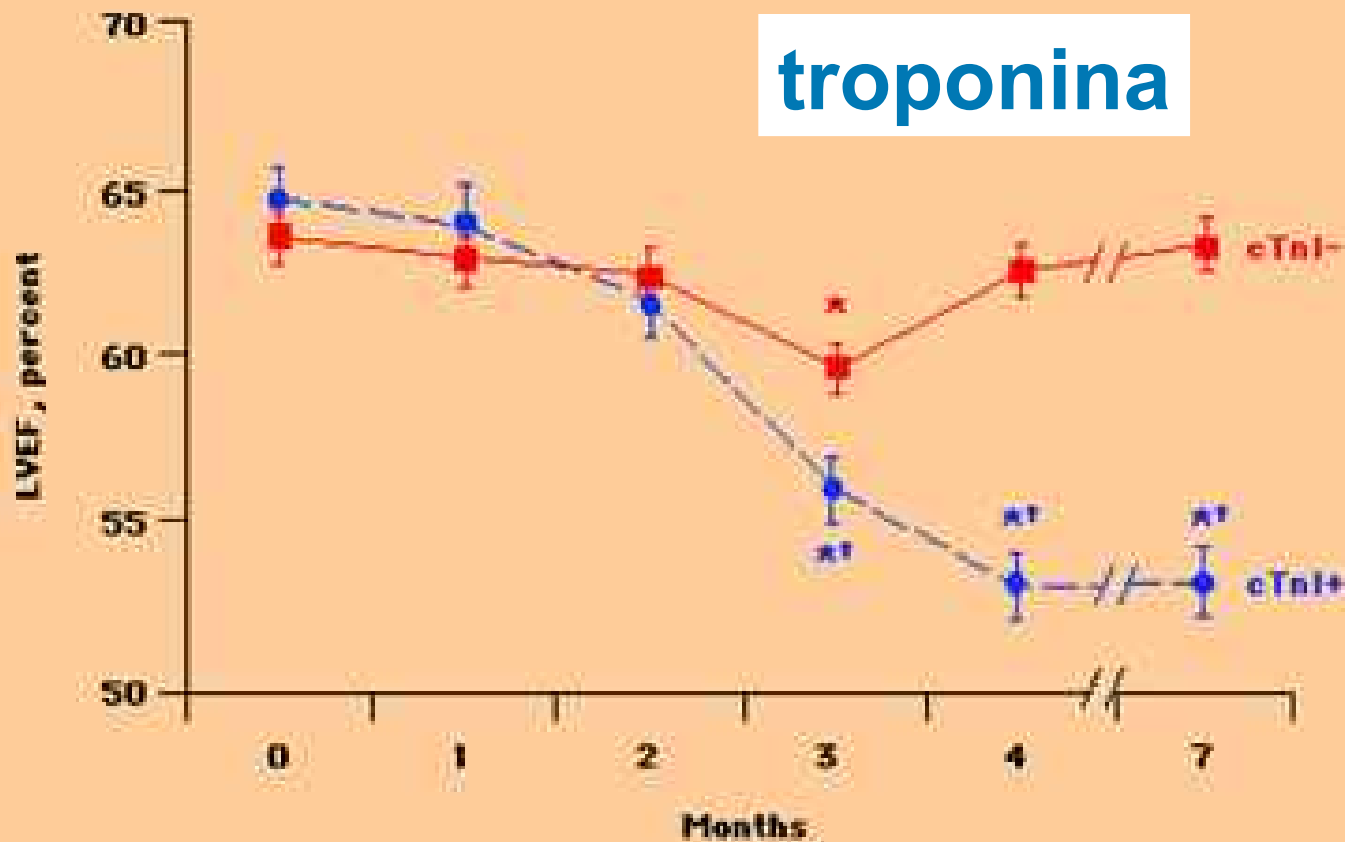
*EKG* <

*ECHO* <

*troponina* <

*BNP*

# Markery biochemiczne martwicy



# Poantracyklinowe uszkodzenie mięśnia sercowego

**Krzysztof J. Filipiak**  
**I Katedra i Klinika Kardio**  
**Warszawski Uniwersytet Me**



# Perspektywy kardioonkologii ...

*Nie tylko kardiomiopatie ...*  
*Nie tylko model poantracyklinowy ...*



# Cytostatyki potencjalnie kardiotoksyczne

## Pogorszenie funkcji miokardium

Antracykliny

Mitoksantron

Cyclofosfamid w wysokich dawkach

Trastuzumab (Herceptin)

Ifosfamid

Imatinib (Glivec)

## Niedokrwienie mięśnia serca

5-FU

Cisplatyna

Kapecytabina (Xeloda)

IL-2

# Cytostatyki potencjalnie kardiotoksyczne

## Hipotonia

- Etopozyd (Vepesid)
- Paklitaksel (Taxol)
- Alemtuzumab (Campath)
- Cetuximab (Erbix)
- Rituximab (Rituxan)
- IL-2
- Denileukina (Ontak)
- Interferon

## Nadciśnienie tętnicze

- Bewacizumab (Avastin)
- Cisplatyna
- sunitinib (Sutent)
- sorafenib (Nexavar)

# Współczesne leczenie onkologiczne a kardiotoksyczność

---

## Chemioterapia systemowa

- Antracykliny
- Cyklofosfamid
- Taksany
- 5FU i pochodne
- Cisplatyna i pochodne

## Terapia celowana

- Anty-HER2
- Anty-VEGFR / PDGFR
- Agoniści GnRH

# Niewydolność serca w onkologii

	typ I (uszkodzenie <i>myocardium</i> )
Czynnik etiologiczny	antracykliny
Zależność od dawki	problem dawki kumulacyjnej
Patomechanizm	powstawanie wolnych rodników uszkadzających błony komórkowe
<b>Zmiany ultrastrukturalne</b>	<b>obecne</b>
Zależność od czasu	problem toksyczności odroczonej
<b>Przebieg kliniczny</b>	<b>postępujący, nieodwracalny</b>
<b>Możliwość kontynuacji leczenia</b>	<b>brak</b>
<b>Możliwość kojarzenia z innymi lekami onkologicznymi</b>	<b>wysokie ryzyko dysfunkcji serca</b>

## Przed leczeniem



## Doksorubicyna 250mg/m<sup>2</sup>

Zmiany wczesne - Wakuolinizacja kardiomiocytów



## Doksorubicyna 500mg/m<sup>2</sup>

Stadium zaawansowane - Nasiloną wakuolinizacja, utrata struktur komórkowych i żywotności



## Doksorubicyna > 550mg/m<sup>2</sup>

Stadium końcowe – bardzo zaburzona organizacja i struktura miocytów. Znaczne zaburzenie funkcji skurczowej serca.



# Niewydolność serca w onkologii

	typ I (uszkodzenie <i>myocardium</i> )	typ II (dysfunkcja <i>myocardium</i> )
Czynnik etiologiczny	antracykliny	trastuzumab
Zależność od dawki	problem dawki kumulacyjnej	brak
Patomechanizm	powstawanie wolnych rodników uszkadzających błony komórkowe	blokowanie sygnału HER2
<b>Zmiany ultrastrukturalne</b>	<b>obecne</b>	<b>brak (?)</b>
Zależność od czasu	problem toksyczności odroczonej	???
<b>Przebieg kliniczny</b>	<b>postępujący, nieodwracalny</b>	<b>na ogół odwracalny</b>
<b>Możliwość kontynuacji leczenia</b>	<b>brak</b>	<b>możliwa u większości chorych</b>
<b>Możliwość kojarzenia z innymi lekami onkologicznymi</b>	<b>wysokie ryzyko dysfunkcji serca</b>	<b>???</b>

# Co robić z niewydolnością serca indukowaną chemioterapią ?

42-letnia kobieta

Rozpoznany: carcinoma lobulare invasivum mammae G1 (pT1c)

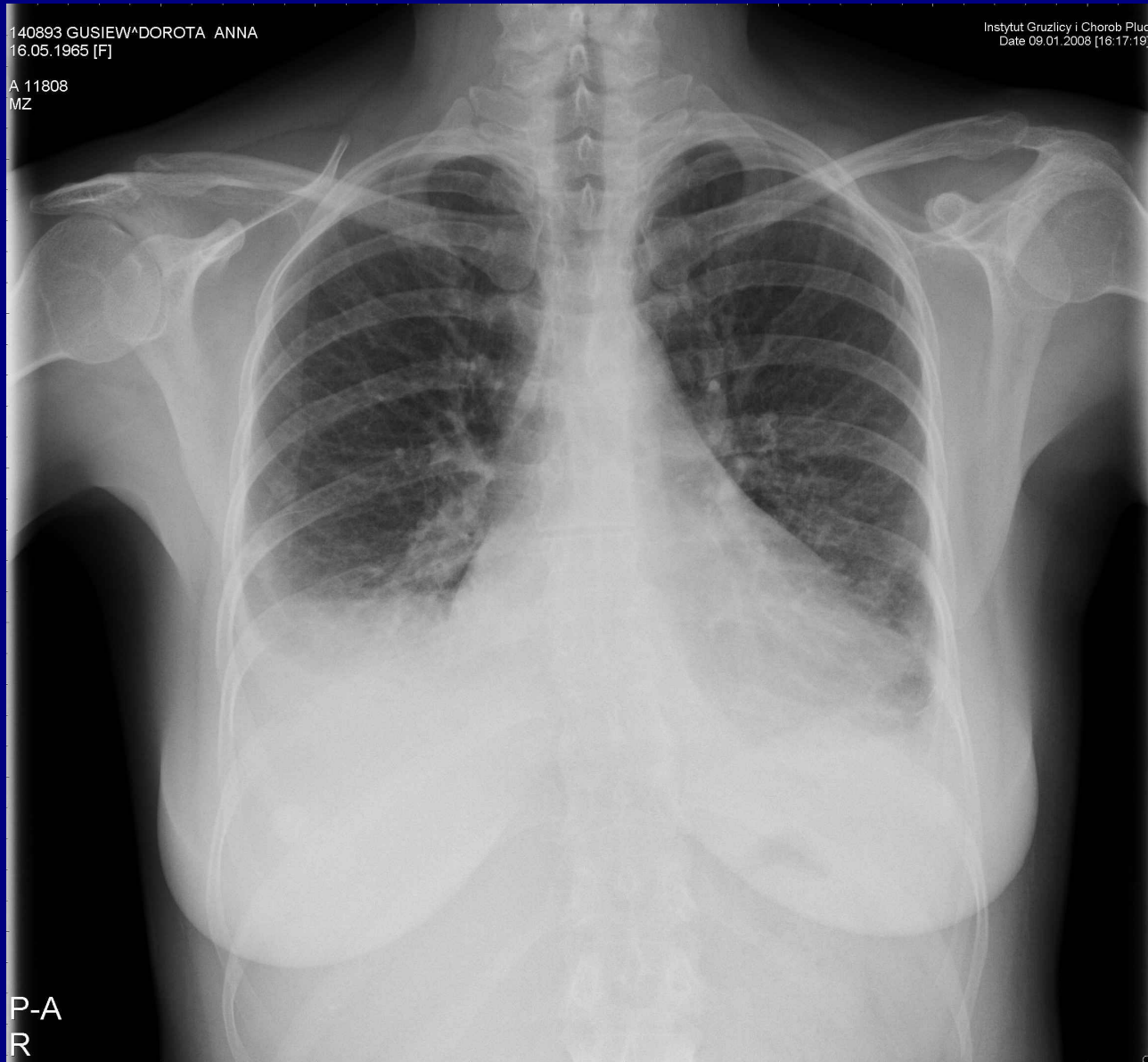
- guz o największym wymiarze 1,2 cm i utkaniu raka zrazikowego (wariant klasyczny)
- w żadnym z węzłów chłonnych przerzutu raka nie znaleziono.
- przerzutów odległych nie było
- ER i PGR - ujemne
- HER2 (3+)

Do kwietnia 2007 roku otrzymała

- ✓ 6 kursów AC: adriamycyna 90mg + cyklofosfamid 900mg
- ✓ radioterapię

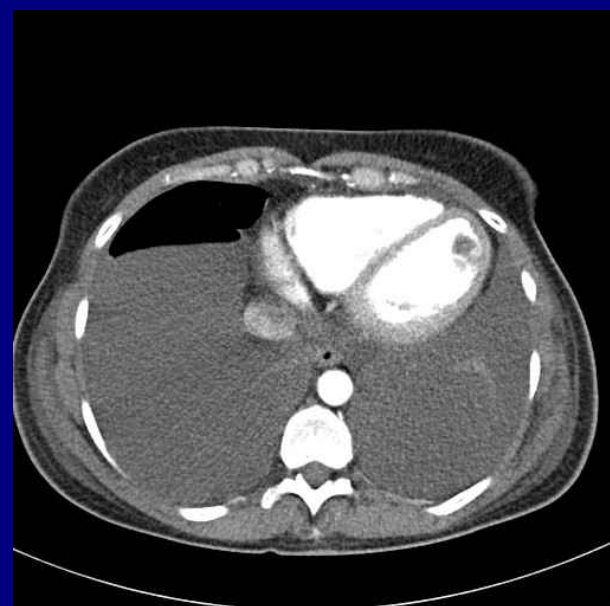
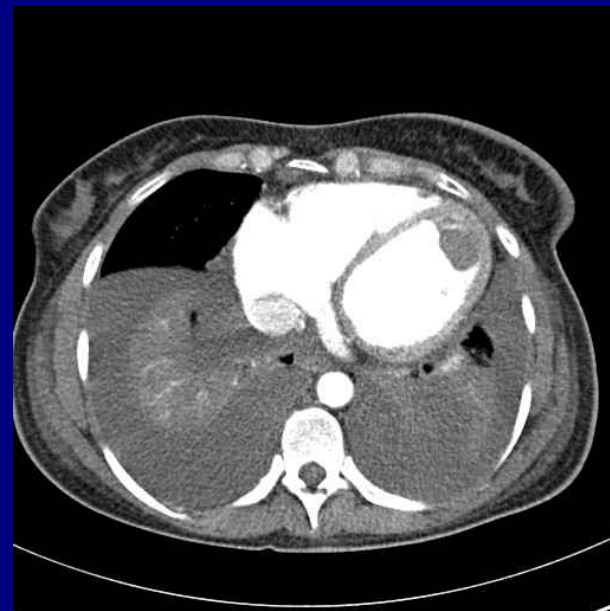
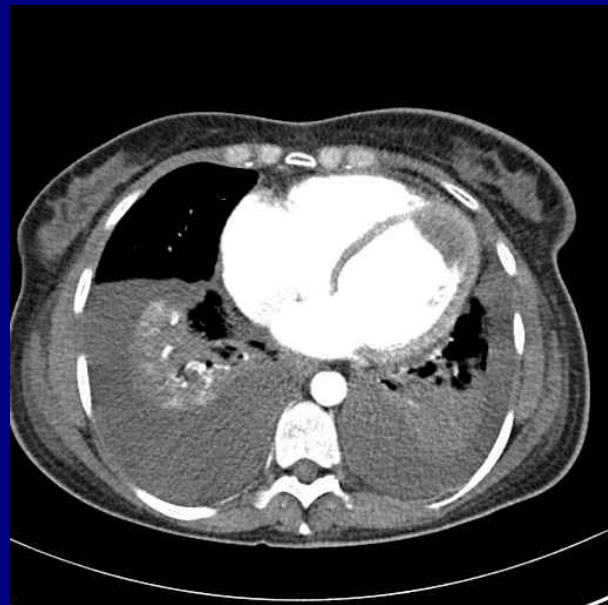
Od 23.08. do 15.11.2007 - otrzymała 7 podań Herceptin 400mg

# Czy warto walczyć o tych chorych ???





Czy warto walczyć o tych chorych ???



Czy warto walczyć o tych chorych ???



Dzięki uprzejmości : Dr Kober, Dr Kurzyna, Prof. Torbicki

Czy warto walczyć o tych chorych ???



Dzięki uprzejmości : Dr Kober, Dr Kurzyna, Prof. Torbicki

# Czy warto współpracować z kardiologiem

**13.12.2007** – przyjęta do Instytutu Chorób Płuc i Gruźlicy z powodu duszności i płynu w jamach opłucnowych !!!!!

**Wyjściowo:**

**EF= 10%** + skrzeplina w lewej komorze serca

Restrykcyjny napływ mitralny + nadciśnienie płucne

**BNP > 5 000** (ale troponina 0,0 ng/mL)

**16.01.2008** – EF=29% !!!! bez skrzepliny w sercu, **BNP>1000**

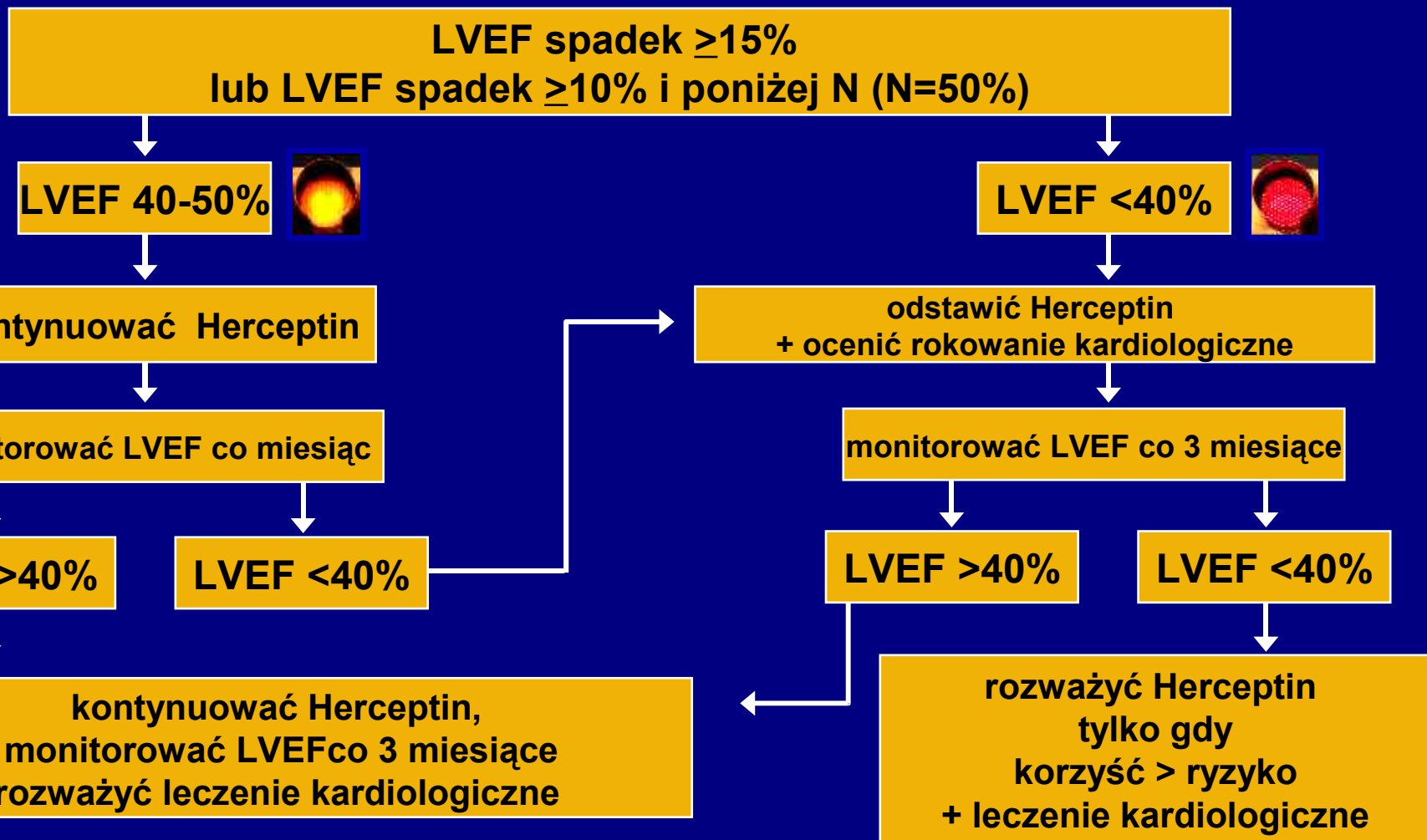
**20.02.2008** – EF=45%, prawidłowa funkcja rozkurczowa serca

**21.03.2008** – EF=54%, **BNP=61**

P.S. pacjentka czuje się bardzo dobrze,

**5.05.2008** - wróciła do pracy zawodowej.

# Algorytm postępowania w leczeniu adiuwantowym z Herceptyną



# Kardiotoksyczność sunitinibu i sorafenibu

- ❑ 33.8% - zdarzenia sercowo-naczyniowe
- ❑ 40.5% - zmiany w EKG
- ❑ 18% - objawy „kardiologiczne”
- ❑ 9.4% - wymagało hospitalizacji w trybie pilnym

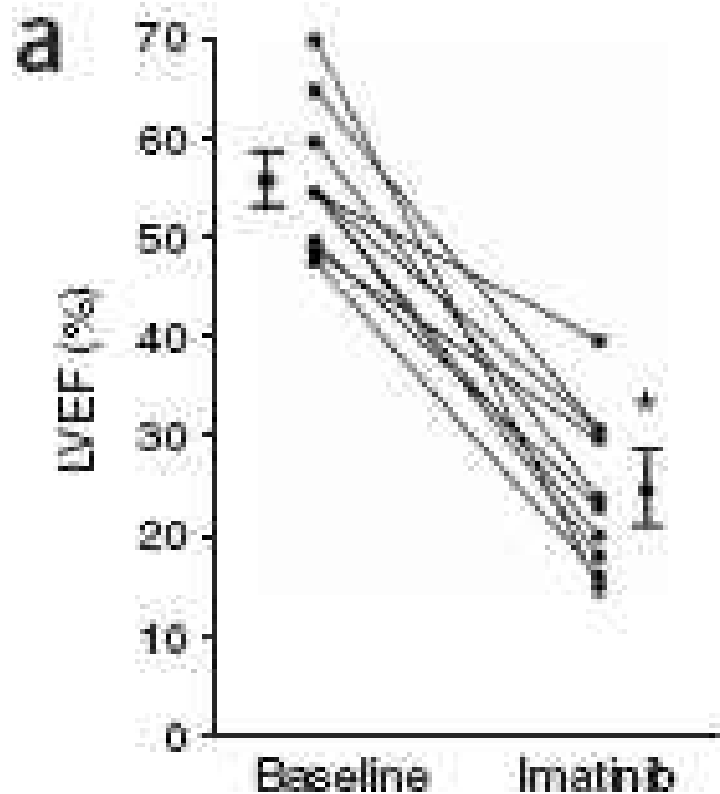
# Czy warto współpracować z onkologiem

32-letnia kobieta z rozsiałym rakiem nerki ...

	1 <sup>st</sup> test	2 <sup>nd</sup> test	3 <sup>rd</sup> test	4 <sup>th</sup> test
Parameter	(Baseline)	(1 year after starting sunitinib treatment)	(6 months after starting therapy for cardiac symptoms)	(8 months after starting therapy for cardiac symptoms)
ED diameter (mm)	4,235	5,003	5,092	3,792
ES diameter (mm)	1,719	3,300	2,924	1,806
EF (%)	59	34	43	53
PFR (ED/s)	3.27	0.99	1.89	2.09
TPFR (ms)	110	200	115	110
PER (ED/s)	3.02	2.10	2.52	2.50
TPER (ms)	110	140	160	240
FF (%ED)	85	88	91	88

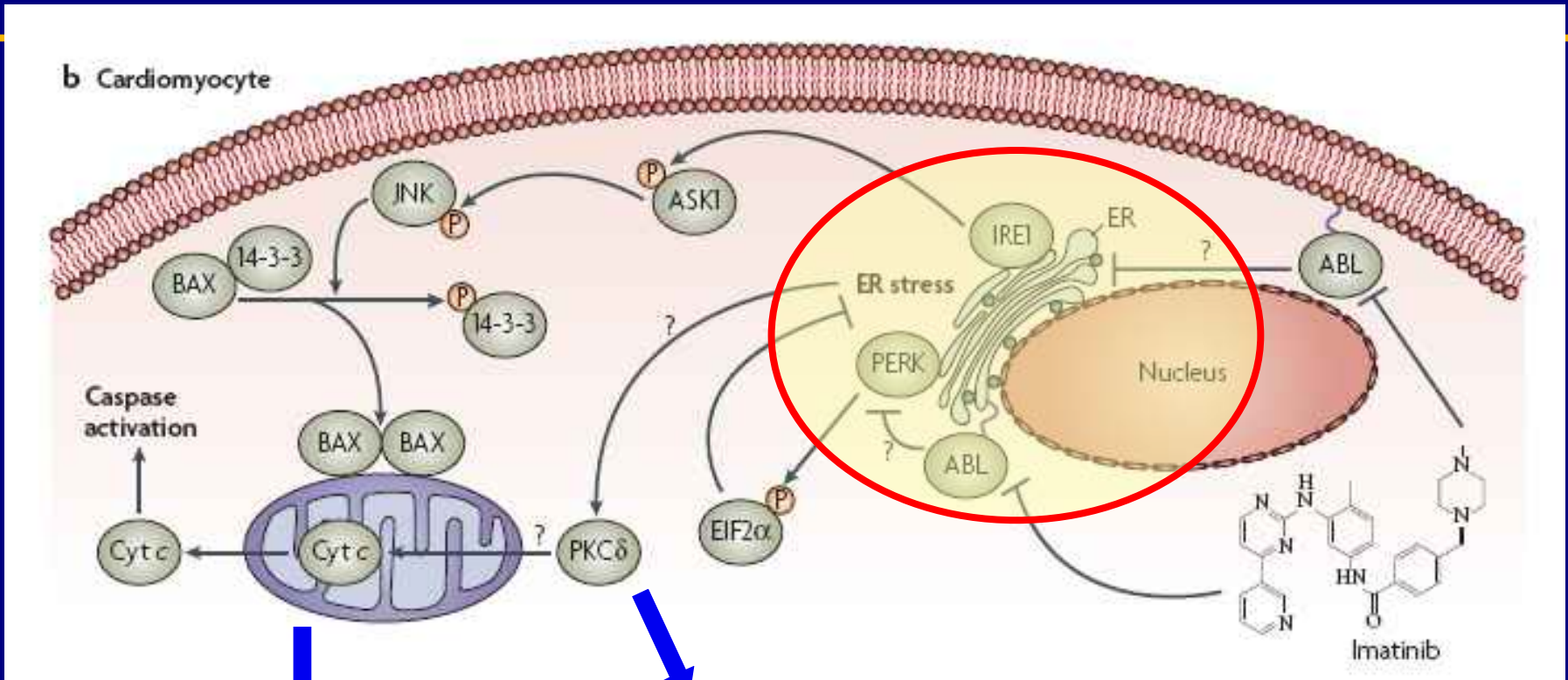
# Kardiotoksyczność imatinibu

10 chorych z CML z czynnikami ryzyka miażdżycy





# Kardiotoksyczność imatinibu



depolaryzacja  
błon mitochondrialnych

PKCδ – kinaza stymulująca  
apoptozę

# **Kardiotoksyczność leczenia onkologicznego**

---

- **ogranicza możliwość stosowania leczenia przeciwnowotworowego**
- **pogarsza jakość życia chorych**
- **może zwiększać umieralność**

# Fourth European International Kidney Cancer Symposium

Berlin 08-09 May 2009



## Cardiovascular effects

Managing the Toxicities of the TKIs

**Sebastian Szmit MD PhD**

First Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland  
Head of Department: Grzegorz Opolski MD PhD FESC

Department of Oncology, Military Institute of Health, Warsaw, Poland  
Head of Department: Cezary Szczylik MD PhD

