

KARDIOTOXICITA ADJUVANTNEJ LIEČBY KARCINÓMU PRSNÍKA

CARDIOTOXICITY OF BREAST CANCER ADJUVANT TREATMENT

CINGELOVÁ S.,¹ JURGA L.,¹ MLADOSIEVIČOVÁ B.²

¹ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN TRNAVA,

²ODDELENIE KLINICKEJ PATOFYZIOLÓGIE LFUK BRATISLAVA

Súhrn

Pacientky s včasným štádiom karcinómu prsníka patria z hľadiska kardiotoxicity spolu s pediatrickými onkologickými pacientmi k najprísnejšie sledovaným skupinám. Kardiotoxicita protinádorovej liečby sa z krátkodobého aj dlhodobého hľadiska dostáva do popredia najmä teraz, keď karcinóm prsníka vo včasnom štádiu je považovaný za kurabilnú malignitu. Keďže významná časť týchto pacientiek prežíva dlhodobo, je vyššia pravdepodobnosť vzniku neskorej kardiotoxicity. Naším cieľom je ponúknuť prehľad súčasných poznatkov o mechanizmoch kardiotoxicity, o jej incidencii, detekcii a prevencii v súvislosti s adjuvantnou terapiou. Rozšírením spektra cytostatík (taxány, trastuzumab) sa situácia skomplikovala, pretože tieto farmaká sú kardiotoxické a navyše môžu potencovať kardiotoxicitu doxorubicínu. F. Pein et al., (2004) popísal významný vzostup incidencie zlyhania srdca až po 12 rokoch po podaní ant-racyklínov, i pri nižších kumulatívnych dávkach. Súčasné techniky rádioterapie („respiratory-gating“ a Intensity modulated radiotherapy - IMRT) znižujú dávku žiarenia na myokard, a tým znižujú riziko vzniku kardiotoxicity. Napriek tomu pri rádioterapii ľavostranného karcinómu prsníka po prsník zachovávajúcej operácii, môže tiež dôjsť k poškodeniu myokardu. Optimálny spôsob a frekvenciu monitorovania kardiotoxicity doteraz nepoznáme. Použitie lipozomálneho doxorubicínu, alebo kardioprotekcie dexrazoxanom v adjuvantnom usporiadaní ostáva kontroverzné. Hľadanie vyváženého postupu, ktorý minimalizuje riziko recidívy nádoru a zároveň riziko neskorej kardiotoxicity, je stále aktuálnym problémom.

Kľúčové slová: kardiotoxicita, adjuvantná terapia karcinómu prsníka.

Summary

Patients with early stage breast cancer along with pediatric oncology patients belong to most thoroughly monitored groups due to cardiotoxicity of chemotherapy and transcatheter radiotherapy. Both short-term and long-term cardiotoxicity of the anticancer treatment is getting all the more attention nowadays when early stage breast carcinoma is considered and treated as a curable disease. Since many of these patients benefit from a long-term survival, the probability of late cardiotoxicity development increases. Our goal is to offer a summary of contemporary knowledge about mechanisms of cardiotoxicity, about its incidence, detection and prevention in the context of breast cancer adjuvant therapy. Current therapeutic alternatives such as the addition of taxanes and trastuzumab to anthracyclines increased the complexity of the situation, as these drugs are cardiotoxic and may potentiate the cardiotoxicity of doxorubicin. Significant increase of heart-failure incidence was described by F. Pein et al., 2004, more than 12 years after anthracycline treatment was administered, notwithstanding the low cumulative doses. Contemporary radiotherapy techniques („respiratory-gating“ and intensity modulated radiotherapy - IMRT) reduce the dose administered to myocardium, thereby reducing the risk of cardiotoxicity. In spite of the improved radiotherapy techniques myocardial damage can be caused by the left thorax irradiation after breast-conserving surgery. Optimal way and frequency of cardiac monitoring are still unknown. The use of liposomal doxorubicin and cardioprotection with dexrazoxan in adjuvant setting remain controversial. Therefore, the search for a well-balanced procedure which would minimize the risk of relapse while consequently lowering the risk of late cardiotoxicity is still on.

Key word: cardiotoxicity, breast cancer; adjuvant drug therapy.

Kardiotoxicita cytostatík v adjuvantnom usporiadaní

Mechanizmy kardiotoxicity jednotlivých cytostatík uvádzame v tabuľke č. 1.

Liečba	Hlavný mechanizmus	Toxicita
Antracyklíny	Tvorba voľných radikálov	Kardiomyopatia, arytmie, myokarditída-perikarditída syndróm, infarkt myokardu, náhla kardiálna smrť, zlyhanie srdca
Taxány	Potencuje konverziu doxorubicínu na doxorubicinol	Potencuje kardiotoxicitu antracyklínov, arytmia, infarkt myokardu, náhla kardiálna smrť
Trastuzumab	Inhibícia HER2/neu	Potencuje kardiotoxicitu antracyklínov, zlyhanie srdca, infarkt myokardu
Rádioterapia na oblasť hrudníka	Tvorba voľných radikálov v endoteli	ICHS, infarkt myokardu, kardiomyopatia, perikarditída, arytmie, chlopňové chyby

Tabuľka 1. Poškodenie srdca adjuvantnou liečbou karcinómu prsníka. Podľa: Swain SM a Bird BR, 2006 (1). ICHS-ischemická choroba srdca

Antracyklíny

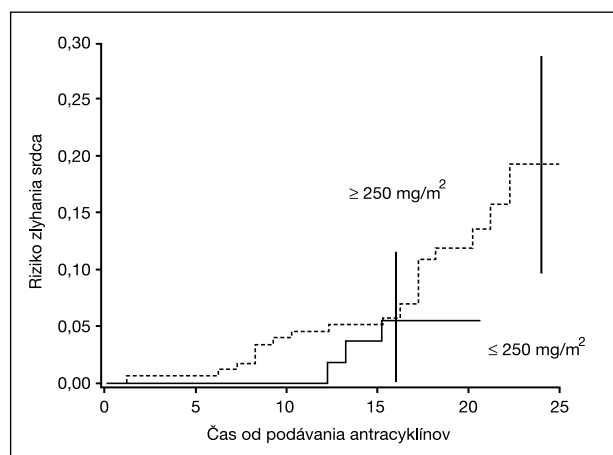
Z hľadiska nástupu toxického poškodenia myokardu poznáme akútnu kardiotoxicitu, ktorá sa prejavuje ako perikarditída alebo myokarditída hodiny až dni po prvej dávke, je zriedkavá a manifestuje sa obvykle poruchami rytmu. Subakútna kardiotoxicita sa prejaví po mesiacoch príznakmi kongestívneho zlyhania srdca. Neskorá toxicita sa môže prejaviť najskôr rok po ukončení liečby. (2) Pri akútnej toxicite sa uplatňuje predovšetkým voľnoradikálový mechanizmus za účasti iónov železa (vznik železodoxorubicínového komplexu – pozor na preťaženie organizmu železom po opakovaných transfúziách). Myokard má nízku aktivitu superoxid dismutázy a katalázy; teda má nízku schopnosť eliminácie voľných reaktívnych radikálov. (3) Pri neskorkej toxicite sa upatňuje pôsobenie metabolitu doxorubicinolu a zníženie expresie génov kódujúcich kontraktilné a iné proteíny. Kardiotoxicita je dávkovo závislá. (4,5,6) Zo všetkých troch foriem je najlepšie preštudovaná subakútna kardiotoxicita. (1) Je známe, že dcérske antracyklíny, t.j. epirubicín a idarubicín, sú menej kardiotoxické v ekvimolárnej dávke. (7) Lipozómový doxorubicín je menej kardiotoxický, ale nemáme k dispozícii rozsiahlejšie klinické štúdie o jeho použití v adjuvantnej liečbe. (8)

Katégoria	Typ poškodenia	Čas vzniku
Akútna	arytmie, myoperikarditída, zlyhanie srdca, KMP	hodiny,dni po liečbe, väčšinou prechodná
Subakútna	myoperikarditída, arytmie, dilatčná KMP, zlyhanie srdca	počas 1. roka po ukončení liečby
Neskorá	dilatčná KMP, zlyhanie srdca, arytmie	> 1 rok po ukončení liečby

Tabuľka 2. Kategórie kardiotoxicity antracyklínov. Podľa: Giantris et al., 1998 (2), KMP-kardiomyopatia.

Pri dlhodobom prežívaní pacientiek po adjuvantnej protinádorovej liečbe je väčšia pravdepodobnosť rozvoja neskej toxicity (vrátane kardiotoxicity) terapie, ktorej incidencia narastá s dĺžkou života po liečbe. (9) Ku klinickej manifestácii neskej kardiotoxicity dochádza približne u polovice pacientov so subklinickou kardiotoxicitou, a to

najmä po vírusových infekciách, neprimeranej fyzickej (izometrickej) záťaži, v súvislosti s chirurgických zákrokom, tehotenstvom, pôrodom, ischemickou chorobou srdca, hypertenziou a obezitou. Funkcia srdca môže byť zachovaná do určitého kritického stupňa štruktúrneho postihnutia, potom však môže nastať rýchly zvrat do zlyhania srdca. (10,11) F. Pein et al., (12) popísal v súbore 226 detských pacientov významný vzostup incidence zlyhania srdca až po 12 rokoch po podaní antracyklínov, i pri nižších kumulatívnych dávkach, (Obr. č.1). **Z obr. č. 1** vyplýva niekoľko zaujímavých zistení. Bezpečná kumulatívna dávka neexistuje a pri nižších kumulatívnych dávkach sa incidencia srdcového zlyhania zvyšuje až pri dlhodobom sledovaní. J. Bonnetterre et al., (štúdia French Adjuvant Study Group - FASG) sledovali pacientky po podaní epirubicínu (FEC 50 vs. FEC 100) 10 rokov. Po 5 rokoch bola incidencia neskej kardiotoxicity 2,2%, resp. 1,5%, (13). Po 10 rokoch sledovania stúpla incidencia na 3,7% resp. 3,0% z 537 pôvodne hodnotených pacientiek, (14). Z 305 pacientiek sledovaných 10 rokov to však tvorí už 6,9% resp. 5%. Prekvapujúca je nižšia incidencia kardiotoxicity epirubicínu pri dávke 100mg/m² v porovnaní s dávkou 50mg/m²; rozdiel však nie je štatisticky významný.



Obr. 1 Závislosť rizika zlyhania srdca od času (v rokoch) a kumulatívnej dávky doxorubicínu Podľa: Pein F. et al., 2004. (12)

Taxány

Mechanizmus kardiotoxického účinku taxánov nie je známy. Niektorí autori uvádzajú, že skôr vehikulum cremophor EL a nie paclitaxel spôsobuje kardiotoxicitu. Pravdepodobný efekt cremophoru EL je masívne uvoľnenie histamínu. Pri experimentoch na zvieratách viedla stimulácia histamínových receptorov v tkanive srdca k poruchám vedenia vzruchu a arytmiám. (15) Histologický obraz poškodenia myokardu taxánmi ukazuje závažné zmeny (dilatácia sarkoplazmatického retikula, strata kontraktilných elementov, nahromadenie lipofuscínu, vakuolárna degenerácia asi 20% myocytov, intersticiálny edém). Zápalové zmeny nebývajú prítomné. Tento nález sa niekedy dával do súvislosti výhradne s kardiotoxicitou antracyklínov, ktorá nie je tak špecifická, ako sa pôvodne predpokladalo. Paclitaxel spôsobuje arytmie (asymptomatická bradykardia) u 0,5% pacientov, zriedkavo ischemické príhody a hypotenzie. (16) Kardiotoxicita paclitaxelu nie je jednoznačná, môže však potencovať kardiotoxicitu antracyklínov a trastuzumabu. Ovplyvňuje totiž elimináciu doxorubicínu potencovaním jeho konverzie na doxorubicinol, ktorý je zodpovedný za neskorú kardiotoxicitu. V tabuľke 3. uvádzame incidenciu kardiotoxicity vybraných štúdií s taxánmi v adjuvantnej liečbe. Pri liečbe metastatického karcinómu prsníka incidencia kardiálnych nežiadúcich účinkov prudko stúpa, v prípade prekročenia kumulatívnej dávky doxorubicínu 360 mg/m². (17,18,19)

Tabuľka 3. Incidencia klinickej kardiotoxicity vybraných klinických štúdií s antracyklínmi +/- taxánmi v adjuvancii. (20-24)

Štúdia	Počet pacientov	Adjuvantná CHT	Follow-up (roky)	Incidencia klinickej kardiotoxicity
NSABP B-28 (Mamounas E et al. 2003)	3060	AC vs AC→T	5	<2% nesignif.
MDACC (Buzdar AV et al. 2002)	524	T→FAC vs FAC	5	<2% nesignif.
CALGB 9344 (Sartor CL et al. 2005)	3121	AC vs AC→T	5	<2% nesignif.
BCIRG 001 (Martín M et al. 2003)	1 491	TAC vs FAC	5	1,6% vs 0,5%
PACS 01 (Roche H et al. 2004)	1 999	FEC100x6 vs FEC100x3 →docetaxel	5	<2% nesignif.

F - 5-fluorouracil
E – epirubicín
C – cyklofosamid
A – doxorubicín
T – paclitaxel

NSABP - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
BCIRG – Breast Cancer International Research Group
MDACC – M. D. Anderson Cancer Center
CALGB – Cancer and Leukemia Group B
PACS – Picture Archiving and Communication Systems
CHT - chemoterapia

Trastuzumab

Trastuzumab sa viaže na HER2/neu a inhibuje signálnu cestu receptora pre epidermálny rastový faktor. Je známe, že funkčný HER2/neu chráni pred dilatácnou kardiomyopatiou. Je potrebný pre rast a prežívanie kardiomyocytov, ale tiež nádorových buniek. (25) Samotný trastuzumab zriedka spôsobuje poškodenie srdcového svalu. Je známe, že poruchy funkcie myokardu sú častejšie u pacientov súčasne liečených antracyklínmi. (26) Ewer MS et al. (32) nazvali trastuzumabovú kardiotoxicitu ako tzv. „dysfunkcia srdca typu II“ (ide o „type II chemotherapy-related cardiac dysfunction“); zdôrazňujú tak odlišnosť tejto entity od známej doxorubicínovej kardiotoxicity. Tieto dva typy kardiotoxicity sa tiež môžu vyskytnúť aj súčasne u jedného pacienta. Porovnanie kardiotoxicity doxorubicínu a trastuzumabu uvádzame v **tab. 5**. Synergický efekt antracyklínov a trastuzumabu pri vzniku kardiotoxicity viedol k ich sekvenčnému používaniu. (27) Kombi-novaná analýza dvoch klinických štúdií fázy III (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP] B-31 a N9831) ukázala, že podávanie trastuzumabu 1 rok po ukončení adjuvantnej terapie u HER2-pozitívnych pacientiek vedie k 33% relatívnej redukcii rizika úmrtia a k 12% zlepšeniu bezrelapsového prežívania počas 3 rokov (28). V oboch klinických skúšaníach bol trastuzumab podávaný súbežne s paclitaxelom; v ramenách s trastuzumabom sa zistil štatisticky významný vzostup incidencie kardiotoxicity. V štúdiu Herceptin Adjuvant (HERA) bol 1 rok podávaný trastuzumab; po najmenej štyroch cykloch adjuvantnej alebo neoadjuvantnej terapie došlo k zlepšeniu 2-ročného bezrelapsového prežívania o 8.4% (absolútne riziko), ale celkové prežívanie sa významne nezlepšilo. Incidencia ťažkého kongestívneho zlyhania srdca bola 0.5%. (29) Incidenciu kardiotoxicity vo vybraných štúdiách s trastuzumabom uvádzame v **tab. 4**.

Tabuľka 4. Incidencia klinickej kardiotoxicity po podávaní trastuzumabu v adjuvantnom usporiadaní. (28-31)

Štúdia	Počet pacientov	Incidencia -trastuzumab	incidencia +trastuzumab	P	Follow up
NSABP B-31 (Tan Chiu E et al. 2005)	1816	0,8(AC-T)	4,1 (AC-TH)	<0,001	4
N-9831 (Romond EH et al. 2005)	1534	0 (AC-T)	2,9(AC-TH)	<0,001	4
HERA (Piccart-Gebhart MJ et al. 2005)	5090	0,06	1,73(+H)	<0,001	2
BCIRG 006 (Slamon DJ et al. 2005)	3200	0,95(AC-T)	2,3 (AC-TH)	0,016	4
		0,95(AC-T)	1,33 (TCH)	0,54	

H - trastuzumab
HERA - Herceptin Adjuvant

Tabuľka 5. Porovnanie kardiotoxicity doxorubicínu a trastuzumabu. Podľa: Ewer et al. (32) ECHOKG-echokardiografia.

	Typ I (poškodenie srdca)	Typ II (dysfunkcia myokardu)
Cytostatikum	Doxorubicín	Trastuzumab
Klinický priebeh, odpoveď na terapiu	Môže sa stabilizovať, poškodenie je však ireverzibilné, relaps za niekoľko mesiacov alebo rokov môže súvisieť s kardiálnym stresom	Vysoká pravdepodobnosť vyliečenia do 24 mesiacov (reverzibilný proces)
Efekt dávky	Kumulatívny	Nesúvisí s veľkosťou dávky
Mechanizmus	Oxidačný stres, voľné radikály	Inhibícia HER2/neu
Ultraštruktúra	Vakuoly, vymiznutie myofibril, nekróza myocytov, fibróza	Bez zjavných ultraštruktúrnych abnormalít
Neinvazívna diagnostika	Globálna funkčná porucha srdca na ECHOKG a ventrikulografii	Globálna funkčná porucha srdca na ECHOKG a ventrikulografii

Rádioterapia

Ionizujúce žiarenie generuje voľné radikály, ktoré deštrujú nukleové kyseliny a proteíny. Ožiarenie oblasti srdca spôsobuje mikroskopické zmeny v zmysle fibrotickej preštruktúry kardiomyocytov, perikarditídy, drobných zjazvení a akcelerovanej aterosklerózy. Klinicky sa kardiotoxicita po rádioterapii prejavuje ako kardiomyopatia, so zhrubnutým perikardom a ischemickou chorobou srdca. (33) Rádioterapia ľavostranných karcinómov prsníka zafarčí srdce 2 až 3 -krát vyššou dávkou žiarenia ako pravostranná rádioterapia. (34) Pacientky liečené rádioterapiou pre ľavostranný karcinóm prsníka majú signifikantne vyššiu incidencia kardiotoxicity. Novšie techniky rádioterapie sú však šetrnejšie, a teda lateralita nádoru významne neovplyvňuje výskyt kardiotoxicity. (35, 36)

Diagnostika kardiotoxicity

Najčastejšie používanou metódou v monitorovaní kardiotoxicity je dvojrozmerná echokardiografia. Pred začatím liečby antracyklínmi alebo trastuzumabom by mala byť stanovená ľavokomorová ejekčná frakcia (EF LK) pacienta. Pokles EF LK o viac ako 20% v priebehu liečby môže predchádzať klinickým príznakom zlyhania srdca, a je potrebné zvážiť redukciu dávky alebo zastavenie liečby. (37) Biopsia z apexu pravej komory poskytuje veľmi presnú informáciu o mikroskopických zmenách myokardu, je invazívna a obmedzená na klinické štúdie. Z biochemických metód sledovania kardiotoxicity ide o sériové merania kardiálnych troponínov a brain natriuretic peptide - BNP. (38, 39) Ďalšou nekonvenčnou metódou je vysokorozlišovacia elektrokardiografia (high-resolution ECG, HRECG). Umožňuje získavať informácie o takých elektrických dejoch

v myokarde, ktoré nie sú detegovateľné pomocou klasickej elektrokardiografie. (40)

Prevenčia a liečba kardiotoxicity

Možnosti prevencie kardiotoxicity sú zatiaľ v adjuvantnom usporiadaní obmedzené a liečba je prevažne symptomatická. V prevencii kardiotoxicity je potrebné sústrediť sa na redukciu rizikových faktorov vzniku kardiotoxicity. Odporúča sa monitorovať ejekčnú frakciu ľavej komory, a včas diagnostikovať potenciálne abnormality. Podávanie menej kardiotoxických antracyklínových cytostatik môže tiež znížiť incidencia kardiotoxicity. Pri subklinickej kardiotoxicite sa podávajú inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu a betablokátory, v snahe zabrániť jej prechodu do klinicky manifestnej kardiotoxicity. Liečba klinickej kardiotoxicity (kardiomyopatie) je symptomatická, ide o ovplyvnenie kongestívneho zlyhania srdca a arytmií. (38) Strata myofibril vedie k poklesu kontraktility myokardu, ktorá neodpovedá na kardioglykozidy.

Záver

Do štúdií s trastuzumabom v adjuvancii autori nezahrnuli pacientky s nízkou ľavokomorovou ejekčnou frakciou, ochoreniami srdca a artériovou hypertenziou. Incidencia kardiotoxicity u pacientov s týmito rizikovými faktormi bude pravdepodobne vyššia. Je predpoklad, že pri dlhodobom sledovaní (viac ako 5 rokov) bude incidencia kardiotoxicity stúpať. (1) Určenie tolerančných dávok transkardiálnej rádioterapie a kumulatívnych dávok doxorubicínu predstavuje len hrubý odhad rizika neskorej kardiotoxicity. Ideálne by mal byť biomarker, resp. test subklinického poškodenia jednoduchý, opakovateľný, reprodukovateľný, dostatočne senzitívny a špecifický, umožňujúci lekárovi včas redukovať/vysadiť liečbu a vyhnúť sa život ohrozujúcej toxicite. Vyžaduje sa dobrá korelácia hladiny markera (hodnoty testu) s patofyziologickou príhodou zodpovednou za orgánové poškodenie. Ak sa pozitívita markeru (testu) zachytí paralelne so vznikom letálneho poškodenia, vyšetrenie je bezcenné. Často je vzostup markera (testu) skôr dôsledkom než prediktorom letálneho poškodenia. (41) Nekonenčnou metódou je vysokorozlišovacia elektrokardiografia (high-resolution ECG, HRECG). Umožňuje získavať informácie o takých elektrických dejoch v myokarde, ktoré nie sú detegovateľné pomocou klasickej elektrokardiografie. (40) Pokojová a námahová echokardiografia a rádionuklidová ventrikulografia sa systematicky používajú na detekciu skorých aj neskorých príznakov antracyklínovej toxicity; väčšinou však neboli sledované prospektívne. V súlade so smerovaním k medicíne založenej na dôkazoch boli vytvorené odporúčania na sledovanie kardiotoxicity. Ich použitie v praxi však ostáva kontroverzné.

Literatúra:

- Swain SM, Bird BR. Cardiac Toxicity in the New Breast Cancer Survivor: Review of Potential Cardiac Problems in Cured Patients. ASCO Educational book CD ROM, 2006.
- Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, et al. Anthracycline-induced

cardiotoxicity in children and young adults. Crit Rev Oncol Hematol 1998;27(1):53.

- Mladosičová B. Kardiotoxicita cytostatickej liečby in Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. Princípy internej medicíny. SAP, Bratislava, 2001:s 1894-1899.
- Umlauf J, Horky, M. Molecular biology of doxorubicin-induced

- cardiomyopathy. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2002; 7:35-39.
5. Minotti G, Cavaliere AF, Mordente A, et al. Secondary alcohol metabolites mediate iron delocalization in cytosolic fractions of myocardial biopsies exposed to anticancer anthracyclines. Novel linkage between anthracycline metabolism and iron-induced cardiotoxicity. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95:1595-1605.
 6. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91:710-717.
 7. Jain KK, Casper ES, Geller NL. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1985;3:818-826.
 8. Harris L, Batist G, Belt R, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94:25-36.
 9. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672.
 10. Mladosičová B. Nežiadúce účinky cytostatík na srdce. *Lekárske listy* 2003;24:8-11.
 11. Mladosičová B. Patofyziológia a klinika kardiotoxicity cytostatík. *Acta chemotherapeutica* 2003;5:67-76.
 12. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumor at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*. 2004;91(1):37-44.
 13. French Adjuvant Study Group: Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19(3):602-611, 2001.
 14. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French adjuvant study group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 23 (12):2005:2686-2693.
 15. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA. Cardiotoxicity of Cytotoxic Drugs. *Cancer Treatment Reviews* 2004;30:181-191.
 16. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and Practice in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005:3295 s.
 17. Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, et al. A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:3360.
 18. Holmes FA, Madden T, Newman RA, et al. Sequence-dependent alteration of doxorubicin pharmacokinetic by paclitaxel in a phase I study of paclitaxel and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2713.
 19. Minotti G, Saponiero A, Licata S, et al. Paclitaxel and docetaxel enhance the metabolism of doxorubicin to toxic species in human myocardium. *Clin Cancer Research* 2001;7:1511.
 20. Mamounas E, et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP28 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22(1)4a.
 21. Buzdar AU et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1073-9.
 22. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S et al. Effect on addition of adjuvant paclitaxel on radioterapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: Cancer and Leukemia Group B 9344. *J Clin Oncol* 2005;23:30-40.
 23. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Research Treat* 2003;43a.
 24. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Five years analysis of the PACS01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2004. *Breast Cancer Research Treat* 2004;88:S16.
 25. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002; 95:1592-1600.
 26. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:8880-8885.
 27. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:719-726.
 28. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
 29. Piccart-Gebhart MJ, Proctor M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-1672.
 30. Slamon DJ, Robert N, Pienkowski T, et al. on behalf of the BCIRG 006 Investigators. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: First interim efficacy analysis. *San Antonio Breast Cancer Conference*. 2005.
 31. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005;23:7811-7819.
 32. Ewer MS, Lippman SM. Type II Chemotherapy – Related Cardiac Dysfunction: Time to recognize a New Entity.: *J Clin Oncol* 2005;23(13):2900-2902.
 33. Stewart JR. Normal tissue tolerance to irradiation of the cardiovascular system. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology*. 1989;23:302-309.
 34. Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: Practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiology in Review*. 2005;13:80-86.
 35. Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, et al. Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7475-7482.
 36. Vordermark D, Seufert I, Schwab F. Cardiac toxicity of mediastinal radiotherapy: Which are the critical structures? *J Clin Oncol* 2005;23:3635-3636.
 37. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*. 1996;53:461-470.
 38. Elbl L, et al. Poškození srdce protinádorovou léčbou. *Grada, Praha*, 2002:154 s.
 39. Billingham ME. Role of endomyocardial biopsy in diagnosis and treatment of heart disease. *Cardiovascular Pathology*. 1991;1465-1486.
 40. Mladosičová B. Využitie vysokorozlišovacej elektrokardiografie pri detekcii poškodenia myokardu po antracyklinových cytostatikách a vybraných antidepresívach. (Kandidátska dizertačná práca). Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava, 1996:1-15.
 41. Jurga LM. Kardiotoxicita a možnosti jej ovplyvnenia. *Acta Chemotherapeutica*, 2000;1:23-27.

Korespondenční adresa:
MUDr. Cingelová S.
Onkologická klinika FN Trnava, A, Žarnova 11, 918 43 Trnava SR

Došlo / Submitted: 4. 5. 2007
Přijato / Accepted: 28. 5. 2007

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.