

RIZIKO KARDIOTOXICITY PŘI KOMBINOVANÉ LÉČBĚ ZÁŘENÍM A CHEMOTERAPIÍ U POKROČILÉHO KARCIONOMU PRSU III KLINICKÉHO STÁDIA

RISK OF CARDIOTOXICITY OF COMBINATION TREATMENT RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED BREAST CARCINOMA STAGE III.

BUSTOVÁ I., et al.

ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE A.S.

Souhrn

Východiska: Lokálně pokročilý karcinom prsu patří mezi onemocnění, kde kombinovaná léčba chemoterapií s antracyklinem a radioterapií je všeobecně uznávaným standardním léčebným postupem. Dodržení léčebného postupu je limitováno vedlejšími účinky léčby, zvláště kardiotoxicitou. Kardiotoxicita je vzácná komplikace léčby karcinomem prsu. Její výskyt závisí na kumulativní dávce antracyklinů, na kombinaci a typu podaných cytostatik, na komorbiditě (např. kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus), rizikových faktorech, na použitém způsobu radioterapie a kombinovaných léčebných modalit, které zvyšují riziko kardiotoxocity. **Materiál a metody:** 64 pacientek souboru (medián věku 57 let) s lokálně pokročilým karcinomem prsu stadium III. bylo léčeno neoadjuvantní chemoterapií FAC (doxorubicin 50 mg/m² - 1 den, cyclophosphamid 500 mg/m² - 1 den 5-fluorouracil 500 mg/m² 1 a 8 den.), chirurgií, adjuvantní chemoterapií FAC a radioterapií. Bylo podáno celkem 6 cyklů FAC, které se opakovaly každých 21 dní. Kumulativní dávka doxorubicinu byla 300 - 350 mg/m². Radioterapie byla provedena u všech pacientek dle standardních pravidel. Zahrnovala hrudní stěnu a spádové lymfatické uzliny po modifikované radikální mastektomii a prs s jizvou a spádové lymfatické uzliny po parciálním výkonu. Kardiotoxicita byla monitorována echokardiografickým vyšetřením a hodnocením ejekční frakce (EF): během léčby chemoterapií FAC, po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií, za 2 roky po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií a za 3,4,5 a více let po začátku kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií. **Výsledky:** Výskyt kardiotoxicity po 6 cyklech (neoadjuvantní a adjuvantní) chemoterapie FAC byl monitorován pomocí EF. U 9 pacientek z 64 pacientek souboru (14,0 %) byla zjištěna kardiotoxicita (stupeň G1 a G2) Po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií u 9 pacientek z 63 pacientek souboru (14,3 %) byla zjištěna kardiotoxicita (stupeň G1) Výskyt kardiotoxicity za 2 roky po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií byl zjištěn u 6 pacientek souboru (9,7 %) a po 3, 4, 5 letech po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií byla zjištěna kardiotoxicita u 3 pacientek (5,9%). Během sledování souboru 1 pacientka zemřela na srdeční selhání a 2 pacientky na infarkt myokardu (4,7 %) **Závěr:** výskyt kardiotoxicity je vzácný. Výskyt poškození kardiovaskulárního systému, po kombinované léčbě chemoterapií s antracykliny a radioterapií je obávaný vedlejší účinek léčby, který se objevuje v průběhu samotné chemoterapie s doxorubicinem, při kombinaci chemoterapií s doxorubicinem a radioterapií, ale i v delších časových odstupech od zahájení léčby 2, 3, 4, 5 a více let.

Klíčová slova: kardiotoxicita, ejekční frakce levé komory (EF), neoadjuvantní chemoterapie, adjuvantní chemoterapie, radioterapie.

Summary

Background: Locally advanced breast carcinoma represents a disease, where the combination of treatment - chemotherapy with antracycline and radiotherapy - is generally accepted as standard therapy. This management can be limited by cardiotoxicity. Cardiotoxicity is a rare complication of breast cancer treatment and the incidence and severity of cardiotoxicity are dependent on cumulative dose of antracycline, the type and combination of drugs used, the presence of coexistent diseases (cardiac diseases, diabetes mellitus), risk factors and use, the way of radiotherapy and combination therapy in the treatment of locally advanced breast carcinoma. **Material and methods:** 64 patients (average age 57) with locally advanced breast carcinoma stage III. were treated chemotherapy FAC. The chemotherapy consisted of doxorubicin 50 mg/m², i.v. infusion day 1, cyclophosphamid 500 mg/m², day 1 a 5-fluorouracil 500 mg/m² - day 1 and day 8. Every 21 days, sequential surgery of breast carcinoma, adjuvant chemotherapy FAC and irradiation. Patients had 6 cycles of chemotherapy. Cumulative doxorubicine dose was 300-350 mg/m², radiotherapy was undertaken in all cases. It was administered after chemotherapy and was planned according to the well-established technique. It included the chest wall and regional lymph nodes after mastectomy and breast with scar and regional lymph nodes after partial mastectomy. The condition of the heart was studied using echocardiography which were performed before start of chemotherapy FAC and during of chemotherapy after 1 year of beginning of combination treatment chemotherapy FAC and radiotherapy after 2,3,4,5 and more years. **Results:** Occurrence of cardiotoxicity during 6 cycles of (neoadjuvant and adjuvant) chemotherapy FAC was monitored by LVEF. Cardiotoxicity was found out at 9 patients from 64 patients of the group (14 %) - toxicity grade (G) 1 and G2. After combination treatment neoadjuvant and adjuvant chemotherapy FAC and radiotherapy was found out at 9 patients from 63 patients of the group (14,3 %) - cardiotoxicity G1. Cardiotoxicity after combination of chemotherapy FAC and radiotherapy after 2 years was found out at 6 patients (9,7 %) G1 and cardiotoxicity after combined treatment of chemotherapy FAC and radiotherapy was found out after 3, 4, 5, and more years - at 3 patients (5,9 %) - cardiotoxicity G1. Incidence of clinical cardiac failure was 4,7 % - 1 patient died of cardiac failure and 2 patients died of heart attack. **Conclusions:** The incidence of the risk of cardiotoxicity is rare event but the risk

of damage to the cardiovascular system following radiotherapy and antacyclines exists, although cardiotoxic effects of both these drugs groups have been well known. The cardiotoxicity apperas in the process of the chemotherapy with doxorubicine, in combination of the chemotherapy with doxorubicine and radiotherapy, but also in longer time intervals from the beginning of the treatment (2, 3, 4, 5 and more years).

Key words: cardiotoxicity, left ventricular ejection fraction (LVEF), neoadjuvant chemotherapy adjuvant chemotherapy, radiotherapy.

Úvod

Zhoubný novotvar prsu se podílí 20% na celkovém počtu zhoubných novotvarů u žen. V roce 2005 bylo v naší republice hlášeno 5 533 nových případů onemocnění karcinomem prsu, což představuje 16% ze všech hlášených onkologických onemocnění u žen. Přestože je léčba karcinomu prsu zvláště v ranných stádiích úspěšná, zůstává zhoubný novotvar prsu nejčastější onkologickou příčinou úmrtí u žen. (1) (tabulka č. 1)

Rok	Počet nově hlášených onemocnění	Počet případů na 100 000 obyvatel	Evropský standard	Světový standard
1980	2 835	53,3	50,4	37,1
1990	3 133	65,5	59,7	43,3
2000	5 043	92,4	76,6	55,1
2003	5 784	110,5	90	65,1
2004	5628	107,5	86,5	62,7
2005	5533	105,5	84,4	61,2

Tabulka 1: Vývoj incidence karcinomu prsu

Léčba lokálně pokročilého karcinomu prsu st. III. s kuračním záměrem, je léčbou systémovou a zahrnuje několik léčebných modalit, z nichž nezastupitelné místo má chemoterapie s antracykliny a radioterapie. Limitujícím faktorem léčebného účinku, mohou být vedlejší projevy léčebných modalit. Jednou ze vzácných, ale obávaných toxicit při léčbě lokálně pokročilého karcinomu prsu je kardiotoxicita.

Radioterapie: Absorpce energie ionizujícího záření se děje v procesu ionizace a excitace atomů a molekul.(2, 3) Vedlejší účinky postihující srdce jsou vzácné události a jsou vztažena k technice radioterapie.(4) Jejich příčinou poškození je myokardiální fibróza, poškození malých cév a blízkých koronárních artérií. (5, 6, 7, 8) Ozařování levé strany hrudní stěny může zvyšovat kardiotoxicitu. (5, 7, 8, 9, 10) **Chemoterapie:** Antracykliny řadíme mezi interkalantní látky, jejichž základní mechanismus účinku spočívá v poškození funkce nukleových kyselin.(11, 12, 13) Incidence klinicky prokazatelného poškození srdce se zvětšuje lineárně při kumulativní dávce nad 550 mg/m².(14), ale začíná s první dávkou cytostatika.(15, 16) Pozdní změny jsou charakterizovány degenerací myocytů. Jedním z mechanismu, který ovlivňuje zpomalenou eliminaci antracyklinů z myokardu, jsou snížené hodnoty P-glykoproteinu na buněčných membránách.(11) Při kombinaci obou modalit (radioterapie a chemoterapie) se riziko srdečního poškození může zvýšit.(7, 9, 17, 18, 19)

Soubor a metody

Cíl práce: Sledování a zhodnocení výskytu kardiotoxicity u pacientek s diagnózou lokálně pokročilého karcinomu

prsu, léčených kombinací chemoterapií s doxorubicinem a radioterapií.

Protokol léčby: Do sledovaného souboru byly zařazeny pacientky s lokálně pokročilým pravostranným i levostranným karcinomem prsu - klinické stádium III.A léčené v letech 2000 až 2004. U všech pacientek byla velikost tumoru > 5 cm. Věk pacientek byl v rozmezí 35 - 80 let, medián 57 let. Charakteristika souboru tabulka č. 2, 3 a 4.

Věk pacientky souboru	Počet zařazených pacientek	% vyjádření
pod 40 let	2 pacientky	3 %
41 - 50 let	13 pacientek	20 %
51 - 60 let	25 pacientek	39 %
61 - 70 let	22 pacientek	34 %
více jak 70 let	2 pacientky	3 %

Tabulka 2: Věkové rozložení souboru

Lokalizace tumoru	Počet pacientek	Vyjádřeno v %
Pravý prs s tumorem	22 pacientek	34 %
Levý prs s tumorem	42 pacientek	66 %

Tabulka 3: Lokalizace nádoru v prsu

Rizika	Počet žen	% vyjádření
Kouření	18 žen	28 %
Hypertenze + srdeční choroba	32 žen	50 %
Diabetes mellitus	9 žen	14 %
Plicní embolie	1 žena	1,5 %

Tabulka 4: Rizikovost souboru

Komorbidity pacientek byla upravena medikací tak, aby nebyly vyjádřeny žádné symptomy jiného onemocnění. Pacientky byly seznámeny s léčebným postupem, vedením léčby a monitorací možných vedlejších účinků léčby. Souhlasily s plánovaným léčebným postupem a podepsaly informovaný souhlas.

Léčebný plán: 1) 3 cykly neoadjuvantní chemoterapie FAC: doxorubicin 50 mg/m² - 1.den, cyklophosphamid 500 mg/m² - 1. den, 5-fluorouracil 500 mg/m² - 1.a 8. den; každých 21 dní. Dávka cytostatik v kombinovaném režimu byla stanovena standardním výpočtem na povrch těla pacientky. Kumulativní dávka doxorubicinu nepřesáhla 350 mg/m².

2) chirurgický výkon - radikální mastektomií s disekcí axilly nebo parciální mastektomií s disekcí axilly

3) 3 cykly adjuvantní chemoterapie FAC ve stejném složení jako neoadjuvantní chemoterapie FAC

4) následně radioterapie na prs a spádové uzliny (axilární, nadklíčkové a podklíčkové) u pacientek s parciální mastektomií nebo radioterapií na jizvu na hrudní stěně a spádové uzliny u pacientek s modifikovanou radikální mastektomií. Pacientky po parciálním chirurgickém výkonu byly ozařovány 2 tangenciálními poli energie 6 nebo 18 MV

(dle habitu pacientky) na prs, denní frakcionací 2 Gy do celkové dávky 50 Gy + doplňující dávka na lůžko tumoru (boost) přímým elektronovým polem energie 6 - 20 MV (dle habitu pacientky) s denní frakcionací 2 Gy do celkové dávky 16 Gy. Spádové uzliny (axilární, nadklíčkové a podklíčkové) byly ozařovány z jednoho předního pole energie 6 - 18 MV s denní frakcionací 1,8 Gy do celkové dávky 45 Gy. Pacientky po modifikované radikální mastektomii byly ozařovány dvěma tangenciálními poli energie 6 - 18 MV (dle habitu pacientky) na hrudní stěnu, denní frakcionace 2 Gy do celkové dávky 50 Gy; spádové uzliny (axilární, nadklíčkové a podklíčkové) byly ozařovány z jednoho předního pole energie 6 - 18 MV s denní frakcionací 1,8 Gy do celkové dávky 45 Gy. Na CT řezech bylo provedeno konturování následujících struktur: hranice hrudníku, plíce, mícha a srdce; radioterapie byla prováděna přístrojem Clinac 2100 C energií 6 MV nebo 18 MV.

Metoda a monitorování kardiotoxicity: Všechny pacientky byly vyšetřeny buď na přístroji GE Vivid 7 nebo GE Vivid 5. EF byla hodnocena při výrazných regionálních poruchách kinetiky Simpsonovou metodou sumace disků a nebo Teichholzovou metodou. (40) Monitorovaná EF je v souboru hodnocena dle kardiálních toxických kritérií (NCI-CTC version 2 - tabulka č. 5). Sledován je pokles EF v průběhu léčby chemoterapií FAC v neoadjuvantním a adjuvantním podání. EF je hodnocena před podáním 1., 3., 4. a 6. cyklu. Dále je výskyt kardiotoxicity hodnocen po ukončení celého léčebného plánu - kombinací 6 cyklů chemoterapií FAC a radioterapií. Sledován je výskyt kardiotoxicity po 2, 3, 4, 5 a více letech od zahájení léčby.

Stupeň toxicity	Charakteristika
1	asymptomatický pokles EF o $\geq 10\%$ ale $< 20\%$ od výchozí hodnoty
2	asymptomatický pokles EF o $\geq 20\%$ od výchozí hodnoty nebo snížení EF pod limit normálu
3	poškození srdce odpovídající na léčbu
4	vážné poškození srdce nebo poškození vyžadující intubaci

Tabulka 5: Kritéria toxicity pro ejekční frakci levé komory srdeční (LVEF)

Výsledky

Hodnocení výskytu kardiotoxicity v průběhu 6. cyklů chemoterapie FAC:

U 64 pacientek souboru byl hodnocen výskyt kardiotoxicity sledováním EF během neoadjuvantní chemoterapií s doxorubicinem (FAC), následné chirurgické léčbě a v průběhu adjuvantní chemoterapií s doxorubicinem (FAC). U 55 pacientek souboru (89 %) nebyly zjištěny žádné projevy kardiotoxicity během celé léčby chemoterapií. U 7 pacientek souboru (10,9 %) došlo během léčby chemoterapií k výskytu kardiotoxicity, hodnocené poklesem EF o 10 - 20 % - toxicita G1. U 3 pacientek souboru (3,1 %) došlo k výskytu kardiotoxicity hodnocené poklesem EF o více než 20 % - toxicita G2 (tabulka č. 2). Celkem došlo k výskytu kardiotoxicity u 9 pacientek souboru (14 %). Při poklesu EF nedošlo ke klinickým symptomům kardiotoxicity. U žádné pacientky souboru nedošlo k poklesu EF pod limitní hodnotu 50 %. (tabulka č. 6).

Hodnocení výskytu kardiotoxicity po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií: U 63 pacientek souboru byl hodnocen výskyt kardiotoxicity poklesem EF po

podání kombinované léčby: neoadjuvantní chemoterapií FAC, následné chirurgické léčbě, adjuvantní chemoterapií FAC a radioterapií. U 54 pacientek souboru (87,5 %) nebyly žádné projevy kardiotoxicity během kombinované léčby. U 9 pacientek souboru (14,3 %) došlo po ukončení kombinované léčby k výskytu kardiotoxicity, hodnocené poklesem EF o 10 - 20 % - toxicita G1. Kardiotoxicita stupně G2 a vyšší nebyla zjištěna u žádné pacientky souboru. Při poklesu EF nedošlo ke klinickým symptomům kardiotoxicity. U žádné pacientky souboru nedošlo k poklesu EF pod limitní hodnotu 50 %. 1 pacientka souboru zemřela na generalizaci lokálně pokročilého karcinomu prsu. (tabulka č. 7)

Pokles EF	Pokles EF o 0 % - 9 % G0	Pokles EF o 10 % - 20 % G1	Pokles o více než 20 % G2
Počet pacientek	55 pacientek	7 pacientek	2 pacientky
% pacientek ze souboru	85,9 %	10,9 %	3,1 %

Tabulka 6: Výskyt kardiotoxicity po ukončených 6 cyklech chemoterapií FAC. Soubor 64 pacientek.

Hodnocení a sledování výskytu kardiotoxicity za 2 roky od zahájení kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií:

U 62 pacientek souboru byl hodnocen výskyt kardiotoxicity poklesem EF po dvou letech od začátku kombinované léčby. U 56 pacientek souboru (90,3 %) nebyly zjištěny žádné projevy kardiotoxicity ve sledovaném období 2 let. U 6 pacientek souboru (9,7 %) došlo k výskytu kardiotoxicity po 2 letech od začátku léčby, hodnocené poklesem EF o 10 - 20 % - toxicita G1. Kardiotoxicita stupně G2 nebyla zjištěna u žádné pacientky po 2 letech sledování souboru. Při poklesu EF nedošlo ke klinickým symptomům kardiotoxicity. U žádné pacientky souboru nedošlo k poklesu EF pod limitní hodnotu 50 %. Během sledování zemřela 1 pacientka po-15-ti měsících od zahájení léčby na infarkt myokardu. (tabulka č. 8)

Pokles EF	Pokles EF o 0 % - 9 % G0	Pokles o 10 % - 20 % G1	Pokles o více než 20 % G2
Počet pacientek	54 pacientek	9 pacientek	0 pacientek
% pacientek ze souboru	85,7 %	14,3 %	0 %

Tabulka 7: Výskyt kardiotoxicity po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií 1 pacientka zemřela (soubor 63).

Hodnocení a sledování výskytu kardiotoxicity za 3, 4, 5 a více let po zahájení kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií:

51 pacientek souboru bylo hodnoceno z pohledu výskytu kardiotoxicity od začátku kombinované léčby za 3, 4, 5 a více let do prosince 2007. U 48 pacientek souboru (94,1 %) nebyla zjištěna kardiotoxicita během sledovaného období. U 3 pacientek souboru (5,9 %) došlo k výskytu kardiotoxicity, hodnocené poklesem EF o 10 - 20 % stupně G1. Kardiotoxicita stupně G2 nebyla zjištěna u žádné pacientky souboru. Při poklesu EF nedošlo ke klinickým symptomům kardiotoxicity. (tabulka č. 9) Během sledování období, do prosince 2007, zemřelo 13 pacientek (20,3%) z toho prokazatelně na srdeční selhání

bez generalizace onemocnění 3 pacientky (4,7 %). 1 pacientka zemřela po 15-ti měsících od zahájení léčby na infarkt myokardu potvrzený nekropsií. Další 2 pacientky zemřely za 5 a více jak 5 let od zahájení léčby: 1 pacientka na srdeční selhání s perikardiálním výpotkem a 1 pacientka na infarkt myokardu. U ostatních zemřelých pacientek souboru byla potvrzena jako primární příčina úmrtí generalizace onemocnění bez prokazatelného primárního srdečního selhání. (tabulka č. 10). V našem souboru jsme neprokázali větší toxicitu u pacientek s levostranným karcinomem prsu oproti pacientkám s pravostranným karcinomem prsu.

Pokles EF	Pokles EF o 0 % - 9 % G0	Pokles EF o 10 % - 20 % G1	Pokles EF o více než 20 % G2
Počet pacientek	56 pacientek	6 pacientek	0 pacientů
% pacientek ze souboru	90,3 %	9,7 %	0 %

Tabulka 8: Výskyt kardiotoxicity po 2 letech od zahájení kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií 2 pacientky zemřely (soubor 62).

Čas od zahájení léčby	Pokles EF o 0 % - 9 % G0	Pokles EF o 10 % - 20 % G1	Pokles EF o více než 20 % G2
3 roky	10 pacientů	1 pacientka	0 pacientek
4 roky	13 pacientů	0 pacientek	0 pacientek
5 let	15 pacientů	0 pacientek	0 pacientek
více než 5 let	7 pacientů	2 pacientky	0 pacientek

Tabulka 9: Výskyt kardiotoxicity za 3, 4, 5 a více let po zahájení kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií 51 žijících pacientek souboru.

Počet zemřelých pacientek (sledovaný soubor)	Zemřelé pacientky na generalizaci do plic	Zemřelé pacientky na generalizaci mimo plic	Zemřelé pacientky na srdeční selhání	Zemřelé pacientky na infarkt myokardu
13 (20,3 %)	4 (7,8%)	6 (11,8%)	1 (1,6 %)	2 (3,1 %)

Tabulka 10: Příčiny úmrtí pacientek souboru

Diskuze

Léčba lokálně pokročilého karcinomu prsu se standardně provádí kombinací chemoterapií s antracyklinem v neoadjuvantním a adjuvantním režimu a radioterapií. Limitací úspěšnosti tohoto postupu, jsou vedlejší účinky zvolených modalit v léčebném plánu. Riziku kardiotoxicity jednotlivých cytostatik je v literatuře věnováno mnoho pozornosti. Kardiotoxicita 5-fluorouracilu (5-FU) byla popisována v několika sděleních.(20, 21) Výskyt kardiotoxicity 5-FU se v těchto pracích pohybuje v rozmezí 12 - 18 %. Kardiotoxicita cyklophosphamidu byla poprvé popsána v roce 1970 (22). Od roku 1971 byly opakovaně zveřejňovány klinické nálezy popisující kardiotoxicitu cyklophosphamidu.(23, 24, 25). Výskyt kardiotoxicity doxorubicinu

je spojován právě s vyšší kumulativní dávkou použité v cytostatikách režimech.(14, 15, 26, 27) Poškození, jehož příčinou jsou antracykliny začíná s první dávkou cytostatika. Incidence srdečního poškození se objevuje v rozmezí od 10 - 26 % u pacientů léčených chemoterapií s antracykliny v dávce nad uznávaný limit kumulativní dávky. (14, 28, 29) Riziko doxorubicinem vyvolávající kardiotoxicitu je asi 1 - 2 % pro kumulativní dávku 200 - 250 mg doxorubicinu podávané i.v. v bolusové injekci a 4 - 6 % pro kumulativní dávku doxorubicinu 450 mg/m². (26, 14) Zvýšení kardiotoxicity je spojováno také i s typem radiační terapie a jejím zásahem do objemu srdce při plánování ozařovacích polí.(30, 31, 32, 33, 34) Ve studii, ve které bylo sledováno ozařování levého prsu, asi u 6 % všech pacientek studie byl ozařován objem, při kterém můžeme očekávat kardiotoxicitu. U pacientek s pravostranným karcinomem prsu nebylo objeveno riziko kardiotoxicity při plánování ozařovaných polí.(35, 36, 37) Při ozáření levého prsu je často ozářen pouze malý objem srdce, a proto v některých studiích nebyla prokázána vyšší radiotoxicita než u kontrolní skupiny pacientek, které byly ozářeny na oblast pravého prsu.(38, 39) Je třeba zdůraznit, že moderní ozařovací techniky radioterapie s menším ozářením objemu srdce a s nižší dávkou radioterapie mají výrazně vliv na snížení výskytu kardiotoxicity. Její monitoraci by měla být věnována pozornost, pokud chceme podat chemoterapii s doxorubicinem. Sledování kardiotoxicity by měla být věnována dostatečná pozornost, pokud chceme kombinovat chemoterapii s doxorubicinem a radioterapií. Je obtížné přesně stanovit riziko kardiotoxicity způsobené antracykliny, kde vedle individuální citlivosti existuje mnoho dalších faktorů jako je věk, menopauzální stav, komorbidita, kardiiovaskulární onemocnění a životní styl, které mohou stav modifikovat.

Závěr

Antracykliny navozená kardiotoxicita je stále diskutovaným problémem. V našem souboru je patrné, že ani kumulativní dávka 360 mg/m² není bezpečnou hranicí, zvláště při kombinaci s radioterapií. Monitorace je založena na spolupráci kardiologa a onkologa během léčby a hraje důležitou roli při sledování pacienta po skončení léčby. Význam sledování dlouhodobé kardiotoxicity narůstá z důvodu prodloužení přežívání pacientů, u kterých můžeme očekávat následky pozdní kardiotoxicity. Znalost a eliminace rizikových faktorů je významná pro případné snížení a vyloučení vzniku kardiotoxicity. Jednou z možností prevence je stále diskutovaná otázka využití antidot.

Literatura

- Novotvary 2005, ČR, ÚZIS ČR, 2008
- Kupka K, Kubinyi J, Šámal M, et al. Nukleární medicína. P3K Příbram, 2007. 1. vydání.
- Vítek P. Radioterapie u nádorů prsu. Eva3info 2006; 1: 25 - 27.
- Niwińska A, Tadeusz Pieńkowski, Tacikowska M, Miśkiewicz Z, Stelmasczyk W, Wasilewska-Teślak E. Late cardiopulmonary

complications in breast cancer patients following combined adjuvant treatment. Nowotwory Journal of Oncology 2002; 52: 25 - 32.

- Gyenes G, Formander T, Carlens P, et al. morbidity of ischaemic heart disease in early breast cancer 15 - 20 years after adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28: 1235 - 1241.
- Gustavsson A, Bendahl PO, Čwikiel M, et al. No serious late cardiac effects after adjuvant radiotherapy following mastectomy in preme-

- menopausal women with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 745 - 754.
7. Shapiro CL, Recht A. Late effects of adjuvant therapy for breast cancer. *Int J Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 101 - 112.
 8. Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumor among 55,000 breast cancer patients from the Swedish center registry. *Br J Cancer* 1990; 61: 866 - 868.
 9. Shapiro CL, Recht A. Side-effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2001; 344: 1997 - 2008.
 10. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625 - 2631.
 11. Elbl L, et al. Poškození srdce protinádorovou léčbou. Grada Publishing Praha, 2002. 1. vydání.
 12. Kliner P. Protinádorová chemoterapie. Galén, Praha 1996, 1. vydání.
 13. Cingelová S, Jurga L, Mladosičiová B. Kardiotoxicita adjuvantnej liečby karcinómu prsníka. *Klinická onkologie* 2007; 20: 330 - 334.
 14. Von Hoff D, Lajard M, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710 - 717.
 15. Swain S, Whaley F, Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869 - 2879.
 16. Steinherz L, Steinherz P, Tan C, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672 - 1677.
 17. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19: 529 - 542.
 18. Lingos TI, Recht A, Vicini F, et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 21: 355 - 360.
 19. Buzzoni R, Bonadonna G, Vaalagusa P, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2134 - 2140.
 20. Akhtar S, Salim K, Bano ZA. Symptomatic cardiotoxicity with high dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology* 1993; 50: 440 - 444.
 21. Meyer ChC, Calis KA, Burke LB, et al. Symptomatic Cardiotoxicity Associated with 5-Fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 729 - 736.
 22. Strob R, Bruckner CD, Dillingham LL, et al. Cyclophosphamide regimens in rhesus monkeys with and without marrow infusion. *Cancer Res* 1970; 30: 2195.
 23. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al. Cyclophosphamide Cardiotoxicity: An Analysis of Dosing as a Risk Factor. *Blood* 1986; 5: 1114 - 1118.
 24. Ayash LJ, Wright JE, Tretyakov O, et al. Cyclophosphamide Pharmacokinetics: Correlation With Cardiac Toxicity and Tumor Response. *J Clin Oncol* 1992; 10: 995 - 1000.
 25. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs. *Drug Safety* 2000; 22: 263 - 302.
 26. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, et al. Early and delayed clinical radiotoxicity of doxorubicin. *Cancer* 1985; 55: 2761 - 2765.
 27. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, Ingle JN, Rodeheffer RJ, Gersh BJ, Jaffe AS. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North central cancer treatment group N9831 Intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3700 - 3704.
 28. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 251 - 257.
 29. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978; 65: 823 - 832.
 30. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 717 - 722.
 31. Clark RM, McCullough PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683 - 689.
 32. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harrett AN, Smith DC, George WD. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708 - 713.
 33. Veronise U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localised cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587 - 1591.
 34. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581 - 1586.
 35. Rutqvist LE, Fornander T, Lax I, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 887 - 896.
 36. Corn BW, Trock BJ, Goodman RL. Irradiation-related ischemic heart disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 741 - 750.
 37. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1021 - 1024.
 38. Hardenbergh PH, Recht A, Gollamudi S, et al. Treatment-related cardiotoxicity from randomised trial of the sequencing of doxorubicin and radiation therapy in patients treated for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 69 - 72.
 39. Vaalagusa P, Zambetti M, Biasi S, et al. Cardiac effects following adjuvant chemotherapy and breast irradiation in operable breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 209 - 216.
 40. Linhart A, Paleček T, Aschermann. Echokardiografie pro praxi, 2002, str. 76 - 81.

Korespondenční adresa:
Ivana Bustová,
Onkologické oddělení,
Nemocnice České Budějovice, a. s.

Došlo / Submitted: 18. 7. 2008
Přijato / Accepted: 21. 10. 2008

Auři 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.