

Beata Kumiega, Andrzej Pluta,
Jacek Krzanowski

Oddział Hematologii Onkologicznej
Podkarpackiego Ośrodka Onkologicznego
w Brzozowie
Ordynator: Dr hab. med. Andrzej Pluta

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Beata Kumiega
Oddział Hematologii Onkologicznej
Podkarpackiego Ośrodka Onkologicznego
ul. Bielańskiego 18, 36-200 Brzozów
tel. +48660443750
fax. (13) 4309724
e-mail: kumiegab@gmail.com

Received: 31.05.2012

Accepted: 15.06.2012

Published: 28.06.2012

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 2701/2029

Tables Tabele 3

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 23

Modern diagnostic methods of anthracycline cardiotoxicity in lymphoma patients

Nowoczesne metody diagnostyki kardio- toksyczności antracyklin u pacjentów z chłoniakami

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Anthracyclines, show a strong antitumour activity in the treatment of solid and haematological malignancies. They may be responsible for cardiac side effects. Initially, cardiac damage induced by anthracyclines is subclinical, however increasingly impaired cardiac function can result chronic heart failure. The assessment of the myocardial damage, especially at its initial stage is very important however difficult. There is a continuous need for new methods introduction of early detection of cardiac damage.

Key words: anthracyclines, cardiotoxicity, biomarkers, single photon emission computerized tomography

Streszczenie

Antracykliny wykazują wysoką aktywność w leczeniu guzów litych i nowotworów hematologicznych, ale często wywołują również poważne kardiologiczne objawy uboczne. Początkowo, uszkodzenie mięśnia sercowego wywołane przez antracykliny jest bezobjawowe, jednak postępujące pogarszanie się jego funkcji może doprowadzić do przewlekłej niewydolności serca. Ocena uszkodzenia mięśnia sercowego, zwłaszcza w jego początkowym okresie jest bardzo ważna chociaż jednocześnie trudna. Stąd też istnieje stała potrzeba rozwijania nowych metod wczesnej diagnostyki uszkodzenia mięśnia sercowego.

Słowa kluczowe: antracykliny, kardiotoxyczność, biomarkery, emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu

INTRODUCTION

Antracyclines constitute medicines that were introduced to medical practice some 40 years ago and are counted among basic cytostatics implemented in the treatment of many neoplasms, including sarcomas, cancers, leukemia, lymphomas. Their single most severe adverse effect of antracyclines is the toxic impact on the heart that depends on the cumulative dose of the medication. Antracycline-induced cardiotoxicity may take on an acute, subacute, chronic or late forms. Acute cardiotoxicity, occurring during or within several hours of the drug administration, presents as heart rhythm and conductivity disorders, although it is rarely considered an indication for the termination of chemotherapy. The subacute form, occurring throughout the first year of the treatment, involves the inflammation of the cardiac muscle and pericardium that may lead in some instances within a few weeks of the drug administration to failure cardiac muscle or death. The most serious clinical problem involves late complications, i.e., irreversible antracycline-induced cardiomyopathy that may develop some several to ten-odd after the application of a cytostatic (1). The seriousness of the problem is brought out by the fact that in as many as 27% of adults, treated for neoplastic disease suffer from a subclinical cardiac muscle dysfunction, with the complication even more frequent in children (2,3). Antracycline-induced cardiotoxicity depends on the cumulative dose of the drug and is more frequent in patients administered short single doses of the medications, especially if the time of infusion is short. It was observed that in 5% of patients who received a cumulative dose of doxorubicin exceeding 400 mg/m², in 16% of patients after the dose of 500 mg/m², in 26% after the dose of 550 mg/m², whereas even in 48% of subjects, who received a dose of 700 mg/m² (4). The diagnosis of dose-dependent cardiomyopathy was significant in the empirical determination of the admissible cumulative dose of antracyclines, e.g., 450 mg/m² for doxorubicin. The analysis of five randomized studies shows that the infusion of antracyclines prolonged to at least 6 hours decreases the risk of cardiac failure as opposed to an infusion of up to 1 hour that remains without an effect on the treatment (5). Other factors that affect the development of cardiomyopathy feature: age, female sex, concurrent heart diseases (cardiac ischemic disease, valve malformations), arterial hypertension, diabetes, obesity, smoking, mediastinum radiotherapy (6). Since the incidence of the concomitant conditions named increases with age, Chile over 50% of subjects suffering from non-Hodgkin's lymphomas have more than 65 years of age, a careful analysis of the cardiovascular system condition is indispensable prior to the implementation of potentially cardiotoxic treatment. A retrospective analysis of 9438 patients beyond 65 years of age with diffuse large B-cell lymphomas indicates that hypertension occurs in 73% of subjects, diabetes - in 32% of subjects, hyperlipidemia - in 53% of subjects. According to the study cited, the application of antracyclines increases the risk of cardiac failure by 29% (7). Another

WSTĘP

Antracykliny są lekami wprowadzonymi do praktyki lekarskiej około 40 lat temu i zaliczane są do podstawowej grupy cytostatyków stosowanych w leczeniu wielu nowotworów, w tym mięsaków, raków, białaczek, chłoniaków. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym antracyklin jest ich toksyczny wpływ na serce zależny od dawki kumulacyjnej leku. Kardiotoksyczność antracyklin może mieć postać ostrą, podostrą, przewlekłą i późną formę. Kardiotoksyczność ostra, występująca w trakcie lub w ciągu kilku godzin od podania leku, objawia się zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia, chociaż rzadko stanowi wskazania do przerwania chemioterapii. Postać podostra, pojawiająca się w pierwszym roku leczenia, polega na zapaleniu mięśnia sercowego i osierdZIA, co w niektórych przypadkach może w ciągu kilku tygodni od podania leku doprowadzić do niewydolności mięśnia sercowego lub zgonu. Najpoważniejszym problemem klinicznym natomiast jest powikłanie późne tj. nieodwracalna kardiomiopatia poantracyklinowa mogąca pojawić się od kilku miesięcy do kilkunastu lat od zastosowania cytostatyku (1). O istocie problemu świadczy np. fakt, że aż 27% dorosłych, leczonych z powodu choroby nowotworowej ma subkliniczną dysfunkcję mięśnia sercowego, a u dzieci powikłanie to jest jeszcze częstsze (2,3). Kardiomiopatia poantracyklinowa jest zależna od dawki kumulacyjnej leku, a także występuje częściej u pacjentów otrzymujących krótkie pojedyncze wlewy leku szczególnie jeśli czas infuzji leku jest krótki. Obserwowano ją u 5% pacjentów, którzy otrzymali dawkę kumulacyjną doksorubicyny przekraczającą 400 mg/m², u 16% pacjentów po dawce 500 mg/m², u 26% po dawce 550 mg/m², natomiast nawet u 48% chorych, którzy otrzymali dawkę 700 mg/m² (4). Rozpoznanie kardiomiopatii zależnej od dawki miało wpływ na empiryczne ustalenie dopuszczalnej dawki kumulacyjnej antracyklin np. 450 mg/m² dla doksorubicyny. Analiza pięciu randomizowanych badań wykazała, że przedłużony do co najmniej 6 godzin wlew antracyklin zmniejsza ryzyko niewydolności serca w porównaniu z wlewem trwającym do 1 godziny bez wpływu na skuteczność leczenia (5). Na rozwój kardiomiopatii mają poza tym wpływ inne czynniki, takie jak: wiek, płeć żeńska, współistniejące choroby serca (choroba niedokrwienna serca, wady zastawkowe), nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, palenie papierosów, radioterapia śródpiersia (6). Ponieważ częstość wymienionych powyżej chorób towarzyszących wzrasta z wiekiem, a ponad 50% chorych na chłoniaki nieziarnicze ma ponad 65 lat, wnikliwa ocena stanu układu sercowo-naczyniowego jest nieodzowna przed włączeniem leczenia potencjalnie kardiotoksycznego. Analiza retrospektywna 9438 pacjentów powyżej 65 roku życia z chłoniakami rozlanymi z dużych limfocytów B wykazała, że nadciśnienie występuje u 73% chorych, cukrzyca u 32% chorych, hyperlipidemia u 53% chorych. Według cytowanego badania zastosowanie antracyklin zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca o 29% (7). Kolejna analiza retrospektywna 205 pacjentów po-

retrospective analysis of 205 patients over 80 years old with non-Hodgkin's lymphomas demonstrates that in 87% of patients at least one serious concomitant condition is present as are cardiovascular diseases in 50% of subjects (5). Prior to the commencement of the treatment, anamnesis should be conducted as well as the examination of the circulatory system and the assessment of cardiovascular complications risk factors. Counterindications against antracyclines comprise unstable coronary arterial disease, circulatory NYHA III and IV, uncontrolled arterial hypertension, significant heart rhythm disorders and ejection fraction below 50% (8).

DIAGNOSTIC METHODS OF ANTRACYCLINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY

The golden standard in antracycline-induced cardiomyopathy diagnostics are imaging techniques as well as the biopsy of the Wright ventricle. The setback of most of the imaging techniques is the identification of cardiotoxicity only upon the decrease in ejection fraction, whereas the obvious vice of the biopsy of the high ventricle is its invasiveness as well as the assumption taken that the impairment show a uniform distribution cross the heart.

ECG EXAMINATION

The most popular imaging method for the purpose of the assessment of cardiac performance is echocardiography. The examination should be performed prior to the treatment with antracyclines, repeated after the administration of 200 mg/m² of doxorubicin and after consecutive doses of 100 mg/m² doxorubicin as well as, of course, upon the discontinuation of the treatment. In case of evident circulatory failure, decrease in the left ventricular ejection fraction by 15% of the initial value or the drop of ejection fraction below 50%, the therapy with antracyclines should be terminated. Since cardiomyopathy may develop also several years after the discontinuation of the cytostatic treatment, echocardiography should be conducted every 3-4 months within a year of the discontinuation of the therapy and then at yearly intervals as well as in case of clinical symptoms suggestive of the impairment of the cardiac muscle (9). What is currently underscored is the need for the assessment of not only the systolic function of the cardiac muscle but also of the diastolic function that is an early symptom of antracycline-induced cardiotoxicity. The classic parameters applied for the purpose of the assessment of the diastolic function include: the ratio of peak velocity of mitral inflow early phase to the maximal velocity of early atrial inflow (E/A), isovolumetric relaxation time (IVRT), time of wave E deceleration. The application of tissue Doppler echocardiography allows to evaluate additional parameters of the diastolic function of the cardiac muscle such as the maximal systolic velocity of the mitral ring motion (E'), the ratio of the maximal systolic velocity of the mitral ring motion to the peak velocity of mitral inflow early phase (E'/E).

wyżej 80 roku życia z chłoniakami nieziarniczymi wykazała obecność co najmniej jednej istotnej choroby towarzyszącej u 87% pacjentów oraz obecność choroby układu sercowo-naczyniowego u 50% chorych (5). Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić wywiad oraz badanie układu krążenia oraz przeprowadzić ocenę obecności czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Przeciwwskazaniami do podania antracyklin jest niestabilna choroba wieńcowa, niewydolność krążenia NYHA III i IV, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, istotne zaburzenia rytmu serca, frakcja wyrzutowa poniżej 50% (8).

METODY DIAGNOSTYKI KARDIOMIOPATII POANTRACYKLINOWEJ

Złotym standardem w diagnostyce kardiomiopatii poantracyklinowej są techniki obrazowe i biopsja prawej komory serca. Wadą większości technik obrazowych jest rozpoznawanie kardiotoksyczności dopiero kiedy obniżeniu ulega frakcja wyrzutowa, natomiast oczywistą wadą biopsji prawej komory jest jej inwazyjność oraz założenie, że uszkodzenie jest równomiernie rozmieszczone w mięśniu sercowym.

BADANIE ECHOKARDIOGRAFICZNE

Najpopularniejszą metodą obrazową oceny wydolności serca jest echokardiografia. Badanie powinno być wykonane przed leczeniem antracyklinami, powtórzone po podaniu 200 mg/m² doksorubicyny i po kolejnych 100 mg/m² doksorubicyny oraz oczywiście po zakończeniu leczenia. W przypadku jawnej niewydolności krążenia, obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory o 15% wartości wyjściowej lub spadku frakcji wyrzutowej do poniżej 50%, leczenie antracyklinami należy przerwać. Ponieważ kardiomiopatia wystąpić może również w kilka lat po zakończeniu leczenia cytostatycznego badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane co 3-4 miesiące do roku od zakończenia terapii, a następnie w odstępach rocznych oraz w przypadku klinicznych objawów sugerujących uszkodzenie mięśnia sercowego (9). W chwili obecnej podkreśla się konieczność oceny nie tylko funkcji skurczowej mięśnia sercowego, ale również oceny funkcji rozkurczowej, która jest wczesnym objawem kardiotoksyczności antracyklin. Klasycznymi parametrami stosowanymi do oceny funkcji rozkurczowej są: stosunek maksymalnej prędkości wczesnego napływu do maksymalnej prędkości napływu przedsionkowego (E/A), czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT), czas deceleracji fali E. Zastosowanie tkankowej echokardiografii dopplerowskiej pozwala na ocenę dodatkowych parametrów funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego takich jak: maksymalna prędkość skurczowego ruchu pierścienia mitralnego (E'), stosunek maksymalnej prędkości skurczowego ruchu pierścienia mitralnego do maksymalnej prędkości wczesnego napływu (E'/E).

BIOCHEMICAL MARKERS

Recently, there has been a growing interest in the deployment of biochemical marker, i.e., troponin T and as well as natriuretic peptides as early markers of anthracycline-induced cardiotoxicity. The natriuretic peptide B (BNP) – a cardiac neurohormone is an established diagnostic and prognostic marker of the failure of the cardiac muscle. The precursor of BNP is pro-BNP stored in the secretory vesicles of the cardiomyocytes and released into blood under increased cardiomyocytes tension resulting from higher volume and pressure in the left ventricle. Pro-BNP undergoes proteolysis as caused by protease, thus leading to the active hormone BNP and the inactive form of N-terminal (NT)-proBNP that remains in blood considerably longer than the level of BNP (60-120min vs. 15-20 min). The increase in the level of natriuretic peptides in blood testifies to the activation of compensatory mechanisms preceding the occurrence of cardiac failure symptoms. It was demonstrated, for instance, that the level of NT-proBNP was 2,5 times higher in subjects who had terminated chemotherapy with anthracyclines as opposed to healthy volunteers (10). In another study it was demonstrated that the increased level of BNP, increased levels of troponin and abnormalities upon echocardiography as evaluated by multivariate analysis were the risk factors of symptomatic cardiac failure upon the therapy with anthracyclines (11). The increase in the level of NT-proBNP was usually observed upon the first administration of anthracyclines, and its raised level lasted not only throughout the treatment but also within six months of its discontinuation (12). The patients in whom within several months of the discontinuation of the treatment circulatory failure symptoms occurred, showed a markedly increased serum level of NT-proBNP, during the treatment, as shown by the correlation with cardiac muscle dysfunction confirmed by echocardiography (tab.1,2). It was observed that the increase in the level of NT-proBNP not only after the first cycle of chemotherapy, but also further increase upon consecutive doses of anthracyclines is a risk factor of symptomatic cardiac failure (13).

Other markers deployed in the evaluation of anthracycline-induced cardiotoxicity include troponins T and I (ctnT and cTnI) that are the determinants of the necrosis of the cardiac muscle and, as demonstrated by several studies, early markers of anthracycline-induced cardioto-

MARKERY BIOCHEMICZNE

Ostatnio wzrosło zainteresowanie wykorzystaniem wskaźników biochemicznych tj. troponiny T, I oraz peptydów natriuretycznych jako wczesnych markerów kardiotoxyczności wywołanej przez antracykliny. Uznany markerem diagnostycznym i rokowniczym niewydolności mięśnia sercowego jest neurohormon sercowy- peptyd natriuretyczny B (BNP). Prekursorem BNP jest pro-BNP przechowywany w pęcherzykach wydzielniczych kardiomiocytów i wydzielany do krwi w przypadku wzrostu napięcia kardiomiocytów, spowodowanego zwiększeniem objętości i ciśnienia w lewej komorze. Pro-BNP ulega proteolizie przez proteazę, w wyniku czego powstaje aktywny hormon BNP i postać nieaktywna N-terminal (NT)-proBNP utrzymująca się we krwi znacznie dłużej niż stężenie BNP (60-120min vs. 15-20 min). Wzrost stężeń peptydów natriuretycznych we krwi świadczy o aktywacji mechanizmów kompensacyjnych poprzedzających wystąpienie objawów niewydolności serca. Wykazano np. że poziom NT-proBNP był 2.5 razy wyższy u chorych, którzy zakończyli chemioterapię z użyciem antracyklin w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (10). W kolejnym badaniu wykazano, że podwyższone stężenia BNP, podwyższone poziomy troponiny I i nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym w analizie wieloczynnikowej były czynnikami ryzyka objawowej niewydolności serca po terapii antracyklinami (11). Wzrost stężenia NT-proBNP obserwowano zazwyczaj po pierwszym podaniu antracyklin, a jego podwyższony poziom utrzymywał się nie tylko w trakcie prowadzonego leczenia, ale również w sześć miesięcy po jego zakończeniu (12). Pacjenci, u których w kilka miesięcy po zakończeniu leczenia wystąpiły objawy niewydolności krążenia mieli znacząco podniesiony poziom NT-proBNP w surowicy podczas leczenia, co korelowało z dysfunkcją mięśnia sercowego potwierdzoną badaniem echokardiograficznym (tab.1,2). Zaobserwowano również, że wzrost poziomu NT-proBNP nie tylko po pierwszym cyklu chemioterapii, ale dalszy wzrost po kolejnych podaniach antracyklin jest czynnikiem ryzyka wystąpienia objawowej niewydolności serca (13).

Kolejnymi markerami wykorzystywanymi w ocenie kardiotoxyczności antracyklin są troponiny T i I (ctnT i cTnI), będące wykładnikami martwicy mięśnia sercowego i jak wykazało kilka badań, będące wczesnymi wskaźnikami kardiotoxyczności antracyklin (14,15). Po uszko-

Tab. 1. NT-proBNP levels before, during and after therapy. Horacek et al. 2007

NT-proBNP	Prior to CT	Upon the I cycle	Following chemotherapy	6 months after chemotherapy
> 100/150 ng/l	3 (11.5%)	23 (88.5%)	23 (88.5%)	16 (61.5%)
> 500 ng/l	0	5 (19.2%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)

Tab. 1. Stężenia NT-proBNP przed chemioterapią, w trakcie chemioterapii i po zakończeniu leczenia. Horacek i współpracownicy 2007

NT-proBNP	Przed CT	Po I cyklu	Po chemioterapii	6 miesięcy po chemioterapii
> 100/150 ng/l	3 (11.5%)	23 (88.5%)	23 (88.5%)	16 (61.5%)
> 500 ng/l	0	5 (19.2%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)

xicity (14,15). Upon the impairment of the cardiac muscle, the level of troponin increases over 3-6 hours, reaching the maximal level after 16-30 hours and lasting for 7-10 days. The examination performed in 211 women with breast cancer after a therapy with anthracyclines revealed that in the group of 70, in whom increased the level of troponin I was observed, was detected a negative correlation between the level of troponin and the left ventricular ejection fraction as assessed by echocardiography (16). Similar results were obtained by means of the determination of the level of troponin T and echocardiography control of 78 patients with hematological neoplasms treated with anthracyclines. A more considerable decline in the left ventricular ejection fraction was observed in patients with a positive assay for the presence of troponin T as opposed to the group without a determinable level of troponin T (17). Upon a consecutive examination, subject to evaluation in terms of echocardiographical changes and alterations in troponin T level as induced by the therapy with anthracyclines were 41 patients. It was demonstrated that there occurs an interdependence between the left ventricular diastolic dysfunction after the treatment with anthracyclines as determined basing on the E/A ratio as well as the isovolumetric contraction time and the increasing level of troponin T during the therapy with anthracyclines, despite

dzeniu mięśnia sercowego stężenie troponin wzrasta w ciągu 3-6 godzin, osiągając maksymalny poziom po 16-30 godzinach i utrzymuje się 7-10 dni. Badanie przeprowadzone u 211 kobiet z rakiem piersi po terapii z użyciem antrycyklin, wykazało, że w grupie 70 chorych, u których zaobserwowano podwyższone stężenie troponiny I, stwierdzono negatywną korelację między stężeniem troponiny I a frakcją wyrzutową lewej komory ocenioną echokardiograficznie (16). Podobne wyniki osiągnięto oznaczając poziom troponiny T i monitorując echokardiograficznie 78 pacjentów z nowotworami hematologicznymi leczonymi antrycyklinami. Zaobserwowano wyższy spadek frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów z dodatnim oznaczeniem troponiny T w porównaniu z grupą mającą nieoznaczalną troponinę T (17). W kolejnym badaniu ocenie poddano 41 pacjentów pod kątem zmian echokardiograficznych i zmian stężenia troponiny T, wywołanych terapią antrycyklinami. Wykazano związek z występującą po leczeniu antrycyklinami dysfunkcją rozkurczową lewej komory ocenioną stosunkiem E/A oraz czasem skurczu izowolumetrycznego a wzrastającym poziomem troponiny T w trakcie terapii antrycyklinami, nawet pomimo nie osiągnięcia stężenia troponiny T typowego dla zawału mięśnia sercowego. Pomimo, że żaden z pacjentów po zakończeniu leczenia nie miał obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory,

Tab. 2. Cardiac dysfunction before, during and after therapy. Horacek et al. 2007

ECHO	Prior to chemotherapy	Upon the 1 cycle	Following chemotherapy	6 months after chemotherapy
Systolic dysfunction	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (7.7%)
Diastoli dysfunction	1 (3.8%)	5 (19.2%)	6 (23.1%)	12 (46.2%)

Tab. 2. Dysfunkcja mięśnia sercowego przed chemioterapią, w trakcie chemioterapii i po zakończeniu leczenia. Horacek i współpracownicy 2007

ECHO	Przed chemioterapią	Po 1 cyklu	Po chemioterapii	6 miesięcy po chemioterapii
Dysfunkcja skurczowa	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (7.7%)
Dysfunkcja rozkurczowa	1 (3.8%)	5 (19.2%)	6 (23.1%)	12 (46.2%)

Tab. 3. The relation between E/A ratio and cTnT levels. Kilickap et al. 2004

Level of cTnT	E/A	Age	
		< 44	> 44
Without alterations N=27	Reduced Without alterations	21.4% 78.6%	69.2% 30.8%
Increased N=14	Reduced Without alterations	42.9% 57.1%	71.4% 28.6%

Tab. 3. Zależność między stosunkiem E/A a stężeniem cTnT. Kilickap i współpracownicy 2004

Poziom cTnT	E/A	Wiek	
		< 44	> 44
Bez zmian N=27	Obniżone Bez zmian	21.4% 78.6%	69.2% 30.8%
Podwyższone N=14	Obniżone Bez zmian	42.9% 57.1%	71.4% 28.6%

the failure to reach the level of troponin T typical of myocardial infarction. Although none of the patients following the discontinuation of the treatment showed a reduced left ventricular ejection fraction, diastolic dysfunction was detected in as many as 48% of patients. Furthermore, it was demonstrated that the myocardial diastolic dysfunction was twice as frequent as in the group of patients below 44 years of age with a concurrent heightened level of troponin T as opposed to patients in the same age group but with normal troponin T level over the course of therapy (Tab.3) (18).

Currently, prior to the implementation of the treatment with anthracyclines it is recommended to determine the initial level of NT-proBNP as well as cardiac troponin. In the early diagnostics as well as during the monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity it is of fundamental significance to determine cardiac troponin level. It is not recommended, however, to routinely determine the levels of natriuretic peptides in patients free from cardiovascular symptoms and without the decrease in ejection fraction upon echocardiography (19).

RADIOISOTOPIC ASSAYS

The imaging examinations used in cardiology since 1970s include non-invasive radioisotopic assays. One of them features the multi-gated radioisotopic angiography (MUGA) serving for the assessment of the left and right ventricular function by means of the measurement of the ejection fraction, ejection and filling velocity as well as the relative index of volume stress of the left and right ventricles. The sensitivity of this method as applied for the sake of the evaluation of the ejection fraction is poor as the decrease of fraction occurs late in the development of cardiotoxicity (20). Among radioisotopic assays, the most common in nuclear cardiology is the single photon emission computer tomography (SPECT) as well as its subtype - gated single photon emission computer tomography (GSPECT). This is a non-invasive diagnostic method of the coronary arterial disease, applied, likewise stress echocardiography, in order to recognize the viability of the myocardium in areas showing impaired contractility. The main indication for the application of SPECT in patients qualified for the treatment with anthracyclines is the suspicion of coronary arterial disease (contractility disorders upon echocardiography accompanied by cardiovascular risk factors or the presence of stenocardial ailments). The examination consists in the evaluation of blood perfusion of the cardiac muscle at rest and during stress upon the injection of a radiopharmaceutical such as MIBI labelled with ^{99m}Tc (metoxyisobutylisonitrile labelled with the technetium radioisotope ^{99m}Tc). The said compound undergoes reuptake and accumulates in the myocardium for a while, proportionately to the volume of the blood flow through coronary arteries. The successive stage of the examination involves the recording of the photons emitted by cardiac muscle by means of a gamma-camera that converts the information obtained into digital data, representing inten-

dysfunkcję rozkurczową stwierdzono aż u 48% pacjentów. Ponadto wykazano, że dysfunkcja rozkurczowa mięśnie sercowego jest dwukrotnie częstsza w grupie pacjentów poniżej 44 rż. i z podwyższonym stężeniem troponiny T w stosunku do pacjentów w tej samej grupie wiekowej ale z prawidłowym stężeniem troponiny T w trakcie terapii (tab.3) (18).

Obecnie przed zastosowaniem leczenia antracyklinami zaleca się oznaczenie wyjściowego stężenia NT-proBNP oraz troponin sercowych. We wczesnej diagnostyce oraz monitorowaniu poantracyklinowej kardiotoxyczności zasadnicze znaczenie mają oznaczenia troponin sercowych. Nie zaleca się natomiast rutynowego oznaczania peptydów natriuretycznych u pacjentów bez objawów ze strony układu krążenia i bez obniżenia frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiograficznym (19).

METODY RADIOIZOTOPOWE

Do badań obrazowych wykorzystywanych w kardiologii od lat siedemdziesiątych należą nieinwazyjne badania radioizotopowe. Jednym z nich jest wielobramkowa angiografia radioizotopowa (MUGA) służąca do oceny funkcji lewej i prawej komory serca poprzez pomiar frakcji wyrzutowej, szybkości wyrzutu i napełniania oraz wskaźnika względnego obciążenia objętościowego lewej i prawej komory. Czułość tej metody w ocenie frakcji wyrzutowej jest mała gdyż obniżenie jej występuje późno w rozwoju kardiotoxyczności (20). Wśród metod radioizotopowych najczęściej wykonywanym badaniem w kardiologii nuklearnej jest natomiast tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) oraz jej odmiana - bramkowana tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (GSPECT). Jest to nieinwazyjna metoda diagnostyki choroby wieńcowej, stosowana podobnie jak echokardiograficzne testy obciążeniowe w celu rozpoznania żywotności mięśnia w obszarach o zaburzonej kurczliwości. Podstawowym wskazaniem do zastosowania badania SPECT u pacjenta kwalifikowanego do leczenia antracyklinami jest podejrzenie choroby wieńcowej (zaburzenia kurczliwości stwierdzone w badaniu echokardiograficznym z obecnością czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub obecnością dolegliwości stenokardialnych). Badanie polega na ocenie ukrwienia mięśnia sercowego w spoczynku oraz w czasie wysiłku po wstrzyknięciu radiofarmaceutyku np. MIBI znakowanego ^{99m}Tc (metoksy- izobutylo- izonitryl znakowany radioizotopem technetu ^{99m}Tc). Związek ten jest wychwytywany i gromadzi się w mięśniu sercowym przez pewien czas, proporcjonalnie do wielkości przepływu krwi w naczyniach wieńcowych. Kolejnym etapem badania jest rejestracja emitowanych z mięśnia sercowego fotonów przez gammakamerę, która przekształca zgromadzone informacje na dane cyfrowe, przedstawiające natężenie i lokalizację promieniowania w miokardium. Kluczowymi elementami interpretacji wyników badania SPECT są obecność i umiejscowienie ubytków perfuzji. Odwracalność ubytków perfuzji świadczy o wysiłkowym niedokrwieniu mięśnia sercowego, natomiast ich nieodwracalność

sity and the location of irradiation in the myocardium. The key elements in the interpretation of the results SPECT are the presence and location of perfusion defects. The reversibility of perfusion defects is indicative of stress due to myocardial ischemia, while their irreversibility at rest points to the loci of the postinfarction scar. The SPECT examination is usually performed over the course of 2 days. The first serves to run a test at rest, while the second – exercise examination. The exercise is performed on a treadmill, and in patients whom are unable to do exercise – undergo a stress test with dipirydamole as an agent increasing the blood flow through the coronary vessels that are not affected by heavy sclerotic changes. Broader diagnostic options are available with the gated ECG SPECT examination that gives the simultaneous opportunity to assess regional perfusion and the contractility of the cardiac muscle. During the gated SPECT examination the patient's electrocardiogram is monitored along with the SPECT image. The recording of the peak of the R wave causes the so-called gate opening and a predetermined number of milliseconds of the image are recorder as a single frame. In a typical gated examination, each R-R interval is divided into several frames. A few first frames represent the systolic stage, with the last ones representing the diastolic phase. The gated SPECT examination is employed for the purpose of the assessment of local and global left ventricular function. The local function of the cardiac muscle is usually subject to visual inspection. The areas characterized by normal radiolucency evince normal systolic function, areas with reduced radiolucency are dubbed hypokinetic, areas with minor radiolucencies are considered to show increased hypokinesis, while areas without radiolucency – are akinetic areas of cardiac muscle. The assessment of the global left ventricular function is based on an automatic analysis of the boundaries of the pericardium and supracardium on all planes. The generation of a 3D image of the left ventricle throughout a typical cycle is combined with an automatic calculation of the indices of the systolic function (ejection fraction of the cardiac muscle, left ventricular volume) as well as diastolic function of the cardiac muscle (peak systolic velocity, time until peak systolic velocity is reached) (21).

Currently, of utmost significance in the diagnostics of cardiotoxicity is the identification of patients at risk of myocardial dysfunction before the dysfunction occurs. Diagnostic methods that cause subclinical impairment of the cardiac muscle feature, among others, scintigraphy by means of meta-iodium-benzyl-guanidine labeled with ^{123}J (^{123}J -MIBG) to detect the disturbances of the sympathetic innervation of the heart, SPECT by means of beta-methyl-iodoium-phenyl-pentadecanoic acid labeled with ^{123}J (^{123}J -BMIPP) to reveal metabolic disorders in lipid management or the challenging PET examination of the cardiac sympathetic system. Upon several studies it has been demonstrated that the reuptake of the ^{123}J -MIBG by the heart is reduced in patients treated with antracyclines, depends on the administered dose of antracyclines

w badaniu spoczynkowym, wskazuje miejsca blizny pozawałowej. Badanie SPECT wykonuje się zwykle w ciągu 2 dni. W jednym dniu wykonuje się badanie w spoczynku, w następnym badanie wysiłkowe. Wysiłek wykonywany jest na bieżni ruchomej, natomiast pacjenci, którzy nie mogą wykonać wysiłku fizycznego mają wykonywany test z dipirydamolem jako środkiem zwiększającym przepływ przez naczynia wieńcowe nie objęte istotnymi zmianami miażdżycowymi. Szersze możliwości diagnostyczne daje natomiast bramkowane EKG badanie SPECT, umożliwiając równoczesną ocenę odcinkowej perfuzji oraz kurczliwości mięśnia sercowego. Podczas bramkowanego badania SPECT elektrokardiogram pacjenta jest monitorowany równocześnie z obrazem SPECT. Zarejestrowanie szczytu załamka R powoduje tzw. otwarcie bramki i określona ilość milisekund obrazu jest rejestrowana jako klatka. W typowym badaniu bramkowanym każdy odstęp RR jest podzielony na kilka klatek. Kilka pierwszych klatek przedstawia skurcz, ostatnie przedstawiają rozkurcz. Bramkowane badanie SPECT wykorzystywane jest do oceny regionalnej oraz globalnej czynności lewej komory. Regionalna czynność mięśnia sercowego jest zwykle oceniana wzrokowo. Regiony z prawidłowym przejaśnieniem mają prawidłową czynność skurczową, regiony ze zmniejszonym przejaśnieniem są nazywane hipokinetycznymi, regiony z niewielkim przejaśnieniem są traktowane jako obszary nasilonej hipokinezy, natomiast regiony bez przejaśnienia są obszarami akinetycznego mięśnia sercowego. Metoda oceny globalnej czynności lewej komory opiera się na automatycznej analizie granic wsierdza i nasierdza na wszystkich zdjęciach warstwowych, we wszystkich płaszczyznach. Stworzenie na tej podstawie trójwymiarowego obrazu lewej komory w trakcie typowego cyklu połączone jest z automatycznym obliczeniem wskaźników funkcji skurczowej (frakcja wyrzutowa mięśnia sercowego, objętość lewej komory) oraz funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego (szczytowa szybkość wypełniania, czas do szczytowej szybkości wypełniania) (21).

Istotnym zagadnieniem w diagnostyce kardiotoxyczności jest obecnie identyfikacja pacjentów zagrożonych wystąpieniem dysfunkcji mięśnia sercowego zanim do tej dysfunkcji rzeczywiście dojdzie. Do metod diagnostycznych subklinicznego uszkodzenia mięśnia sercowego należą np. scyntygrafia z użyciem metajodobenzylguanidyny znakowanej ^{123}J (^{123}J -MIBG) wykrywająca zaburzenia unerwienia współczulnego serca, SPECT z użyciem kwasu beta-metylo-jodofenylo-pentadecanowego znakowanego ^{123}J (^{123}J -BMIPP) wykrywający zaburzenia metabolizmu lipidów czy trudne do zrealizowania badanie PET układu współczulnego serca. W kilku badaniach wykazano, że wychwytywanie ^{123}J -MIBG przez serce jest mniejszy u pacjentów leczonych antracyklinami, zależy od zastosowanej dawki antracyklin oraz występuje wcześniej niż obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory czy zmiany morfologiczne (22). Wykazano, że antracykliny uszkadzają system transportowy mikrotubul w kardiomiocytach przez co redukują wychwytywanie wolnych kwasów

and precedes the decrease in the left ventricular ejection fraction or morphological changes (22). It has been demonstrated that antracyclines disrupt impair the transportation system of the microtubules within cardiomyocytes, thus reducing the reuptake of the free fatty acids by mitochondria. The SPECT examination $^{123}\text{J-BMIPP}$ has show the cardiomyocytes in patients following the therapy with reuptake of the radiomarker by cardiomyocytes in patients following antracyclines therapy to be lower even while the left ventricular function is still preserved (23).

CONCLUSIONS

1. Prior to the introduction of the potentially cardiotoxic treatment with antracyclines, the patient's cardiovascular system should be carefully analyzed with a view to determining the risk factors of the diseases of the cardiovascular system.
2. The pertinent examinations include: anamnesis, physical examination with blood pressure measurement, evaluation of a lipidogram and glycemia, electrocardiography, possibly exercise examination or radioisotope assays. The assessment of the condition of the patient's cardiovascular system is in place both during the treatment with antracyclines and upon its discontinuation.
3. The basic diagnostic method for the assessment cardiac muscle performance is the jest The examination echocardiography with the evaluation of the diastolic function of the cardiac muscle.
4. The early non-invasive antracyclines cardiotoxicity markers are such biochemical markers as natriuretic peptins and troponins.
5. In case of contractility disorders found in echocardiography as well as the risk factors of the coronary arterial disease or stenocardial pains, the diagnostics of coronary arterial disease should be conducted (stress echocardiography or exercise or pharmacological stress).
6. The gated ECG examination SPECT (G-SPECT) allows to assess the contractility of the cardiac muscle in parallel to perfusion.

tłuszczowych przez mitochondria. Badanie $^{123}\text{J-BMIPP}$ SPECT wykazało mniejszy wychwyty radioznacznika przez kardiomiocyty u pacjentów po terapii antracyklinami jeszcze w momencie zachowanej funkcji lewej komory (23).

WNIOSKI

1. Przed wdrożeniem potencjalnie kardiotoksycznego leczenia antracyklinami powinno się dokonać wnikliwej oceny stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta z określeniem czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.
2. Do badań tych należą: badanie podmiotowe, przedmiotowe z pomiarem ciśnienia tętniczego, ocena lipidogramu i glikemii, EKG, echokardiografia, ewentualnie próba wysiłkowa czy metody radioizotopowe. Ocena stanu układu sercowo-naczyniowego pacjenta obowiązuje nas również w trakcie i po zakończeniu leczenia antracyklinami.
3. Podstawową metodą diagnostyczną oceny wydolności mięśnia sercowego jest badanie echokardiograficzne z oceną funkcji rozkurczowej mięśnia sercowego.
4. Wczesnymi nieinwazyjnymi markerami kardiotoksyczności antracyklin są markery biochemiczne takie jak: peptyny natriuretyczne i troponiny.
5. W przypadku zaburzeń kurczliwości stwierdzonych w badaniu echokardiograficznym oraz obecności czynników ryzyka choroby wieńcowej lub bólów stenocardialnych należy wdrożyć diagnostykę choroby wieńcowej (echokardiograficzna próba obciążeniowa lub badanie SPECT z obciążeniem wysiłkiem lub próbą farmakologiczną).
6. Bramkowane EKG badanie SPECT (G-SPECT) pozwala równocześnie z oceną perfuzji ocenić kurczliwość mięśnia sercowego.

References/Piśmiennictwo:

1. **Dudka J, Burdan F, Korga A, i wsp.:** Diagnostyka uszkodzeń i dysfunkcji mięśnia sercowego wywołanych antrycyclynami. *Postępy Hig Med Dośw* 2009; 63: 225-233.
2. **Van der Pal HJ, van Dalec EC, Hauptmann M, i wsp.:** Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1247-1255.
3. **Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, i wsp.:** Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005; 131: 561-578.
4. **Swain SM, Whaley FS, Ewer MS:** Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869-2879.
5. **Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EGC i wsp.:** Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 2011; 22: 257-267.
6. **Horan PG, McMullin MF, McKeown PP:** Anthracycline cardiotoxicity. *Eur Heart J* 2006; 27: 1137-1138.
7. **Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, i wsp.:** Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3159-3165.
8. **Soter K, Lacko A, Ekiert M:** Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego u chorych na nowotwory w wieku podeszłym. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2012; 8: 20-28.
9. **Miśkiewicz Z.:** Rola echokardiografii w monitorowaniu powikłań sercowo-naczyniowych w raku piersi. W: Opolski G, Krzakowski M (red) *Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi*. Warszawa: Medical Education; 2010, s. 147-154.
10. **Broeyer FJF, Osanto S, Ritsema van Eck HJ, i wsp.:** Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracycline-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 961-968.
11. **Lee HS, Son CB, Shin SH, i wsp.:** Clinical Correlation between Brain Natriuretic Peptide and Anthracycline-induced Cardiac Toxicity. *Cancer Res Treat* 2008; 40: 121-126.
12. **Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, i wsp.:** Assessment of anthracycline induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol* 2007; 29: 309-313.
13. **Horáček JM, Pudil R, Tichý M, i wsp.:** The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma* 2005; 52: 430-434.
14. **Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, i wsp.:** Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1375-1380.
15. **Ewer MS, Ewer SM:** Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3901-3904.
16. **Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, i wsp.:** Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 710-715.
17. **Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, i wsp.:** Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003; 82: 218-222.
18. **Killickap S, Barista I, Akgul E, i wsp.:** CTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 798-804.
19. **Sinkiewicz W, Banach J:** Przydatność badań biochemicznych w monitorowaniu powikłań sercowo-naczyniowych w raku piersi. W: Opolski G, Krzakowski M (red) *Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi*. Warszawa: Medical Education; 2010, s. 155-166.
20. **De Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AM, Belleresen L, i wsp.:** Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med* 2011; 52: 560-571.
21. **Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO.:** Kardiologia nuklearna. W: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (red.) *Braunwald Choroby serca*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2007, s. 279-322.
22. **Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, i wsp.:** Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1993; 34: 1283-1286.
23. **Saito K, Takeda K, Okamoto S, i wsp.:** Detection of doxorubicin cardiotoxicity by using iodine-123 BMIPP early dynamic SPECT: quantitative evaluation of early abnormality of fatty acid metabolism with the Rutland method. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 553-561.