



Kardiotoksyczność w leczeniu raka piersi

Cardiac toxicity of breast cancer treatment

Justyna Wittych¹, Marta Wachowicz¹, Paweł Banatkiewicz², Stanisław Mitura³, Iwona Gisterek^{2,3}

¹Zakład Fizyki Medycznej – Międzynarodowe Centrum Onkoterapii w Koszalinie, Euromedic Polska, ul. Chałubińskiego 7, 75-581 Koszalin, tel. +48 94 71 11 300, e-mail: jkwwg@wp.pl

²Zakład Radioterapii – Międzynarodowe Centrum Onkoterapii w Koszalinie, Euromedic Polska, ul. Chałubińskiego 7, 75-581 Koszalin

³Zakład Inżynierii Biomedycznej, Politechnika Koszalińska, ul. Śniadeckich 2, 75-441 Koszalin

Streszczenie

Abstract

Rak piersi jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet. Kardiotoksyczność uzupełniającego leczenia operacyjnego u kobiet chorych na raka piersi staje się na całym świecie coraz większym problemem terapeutycznym. Zarówno radioterapia, jak i chemioterapia stosowane jako metody leczenia powodują kardiologiczne powikłania. W przypadku połączenia obydwu technik leczenia ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności znacznie wzrasta.

Zaburzenia i uszkodzenia kardiologiczne zaliczane są do wczesnych i późnych powikłań po radioterapii. Powikłania wczesne (kardiotoksyczność ostra) najczęściej ujawniają się w ciągu kilku tygodni (do roku) po zakończeniu leczenia promieniowaniem jonizującym. Powikłania te dotyczą głównie osierdza oraz zastawek serca. Natomiast uszkodzenia późne (kardiotoksyczność przewlekła) to przede wszystkim choroby naczyń wieńcowych, ale również mięśnia sercowego czy układu przewodzącego serca. Pojawiają się zwykle w ciągu 10-15 lat po napromienianiu.

Wraz z rozwojem technik radioterapii dawka, jaką otrzymuje serce, uległa znacznej minimalizacji. Również postęp w chemioterapii powoduje zmniejszenie powikłań kardiologicznych. Nadal jednak zaburzenia i uszkodzenia serca stanowią znaczną część skutków ubocznych leczenia onkologicznego.

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, rak piersi, radioterapia, chemioterapia

Breast cancer is one of the most popular and frequent cancer in women. Cardiac toxicity is often observed side effect of the adjuvant therapy and this is a big therapeutical problem. Both radiotherapy and chemotherapy used as anti-cancer therapy cause the cardiac complications. In the case of combined radiotherapy and chemotherapy the risk of cardiac toxicity increase.

Cardiotoxic side effects after radiotherapy are divided into acute and late complications. The acute side effects (acute cardiac toxicity) may occur during the therapy or to one year after radiotherapy. These complications mainly affect the pericardium and the heart valves. The late side effects (late cardiac toxicity) may occur more than one year, generally 10-15 years after the end of the treatment. The complications were located mostly in the pericardium and in the coronary vessels, but it also can involve the myocardium and the conducting system of the heart.

The development of radiotherapy techniques gives the possibility of minimalizing the heart dose. Moreover, the progress in chemotherapy also reduces the risk of cardiac injury. But still the cardiac complications and injuries are the significant part of the side effect of anti-cancer therapy.

Key words: cardiotoxicity, breast cancer, radiotherapy, chemotherapy

otrzymano / received:

08.07.2014

poprawiono / corrected:

05.08.2014

zaakceptowano / accepted:

14.08.2014



Wprowadzenie

Kardiotoksyczność uzupełniającego leczenia pooperacyjnego u kobiet chorych na raka piersi staje się na całym świecie coraz większym problemem terapeutycznym. Jest to spowodowane z jednej strony częstością zachorowań na ten nowotwór. Rak piersi jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności, ale dane epidemiologiczne wskazują na stały, dość istotny wzrost zachorowań. W 2010 roku zarejestrowano ponad 12 000 nowych zachorowań, co stanowiło 22% zachorowań u kobiet i około 5300 zgonów (13%). Ponadto rak piersi jest nowotworem o dobrym rokowaniu. W Polsce notuje się 63% wyleczeń, ale w USA i krajach Europy Zachodniej odsetek ten przekracza 80% [1]. Wieloletnie przeżycia osiąga się nie tylko poprzez wczesną diagnostykę, ale przede wszystkim w efekcie intensywnego skojarzonego leczenia.

Decyzja o wyborze optymalnej terapii w leczeniu raka piersi podejmowana jest w oparciu o dokumentację zawierającą informacje o stopniu zaawansowania, typie histologicznym i stopniu złośliwości raka oraz nasileniu ekspresji receptorów steroidowych (ER i PgR), ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (HER2/neu). Czynniki wpływające na wybór schematu leczenia to również wiek, ogólny stan zdrowia BMI i sprawności, a także preferencje chorego [2]. Podstawową metodą postępowania terapeutycznego w przypadkach przedinwazyjnego i inwazyjnego raka piersi we wczesnym zaawansowaniu jest pierwotne leczenie chirurgiczne, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią RTH i/lub leczeniem systemowym. W przypadkach zaawansowania lokoregionalnego leczenie chirurgiczne i radioterapia są poprzedzone leczeniem systemowym (chemioterapia CHTH i/lub hormonoterapia HTH), a leczenie przeciwciałem monoklonalnym (trastuzumabem) jest ostatnim etapem terapii [2].

Obok pożądanego działania przeciwnowotworowego wybranej metody leczenia raka piersi nieuniknione są działania niepożądane. Zarówno radioterapia, jak i chemioterapia powodują kardiologiczne powikłania zwane kardiotoksycznością. Część kobiet z wieloletnimi przeżyciami po leczeniu systemowym i radioterapii jest grupą o znacznym zagrożeniu powikłaniami kardiologicznymi leczenia onkologicznego.

Celem pracy jest analiza powikłań ze strony serca na podstawie dostępnego piśmiennictwa opisującego powikłania kardiologiczne u pacjentów poddanych radioterapii i/lub chemioterapii z powodu raka piersi.

Wpływ radioterapii na zaburzenia funkcjonowania serca

Wpływ promieniowania jonizującego na powikłania kardiologiczne jest dobrze udokumentowany w literaturze [3-18]. Radioterapia powoduje uszkodzenia i zaburzenia drożności naczyń wieńcowych. Patofizjologia kardiotoksyczności poradziacyjnej polega na uszkodzeniu naczyń wieńcowych, a wtórne zmiany pozapalne nasilają zwłóknienia w naczyniach. Późne uszkodzenia

naczyń wieńcowych w postaci masywnych zwłóknień wywołują niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał. W rezultacie patologia ta powoduje atrofię i zwłóknienia, prowadząc do kardiomiopatii [3, 16, 19]. Dysfunkcja rozkurczowej pracy serca skutkuje ograniczeniem prawidłowej pracy serca, co w wielu przypadkach ma charakter nieodwracalny [3, 12, 16, 19]. Efekty uboczne po radioterapii to również popromienne uszkodzenie mięśnia sercowego czy wysiękowe zapalenie mięśnia sercowego (25-60%) [3, 11, 20]. Udowodniono również powiązanie działania promieniowania jonizującego na przyspieszenie procesu miażdżycowego naczyń wieńcowych [3, 16, 21]. Miażdżycy naczyń rozwija się od około 20 roku życia i postępuje z wiekiem [16]. Rozległe obszary zwłóknień obserwuje się w obrazie mikroskopowym w podścielisku mięśnia sercowego, ale miocyty pozostają niezmienione. Do połowy redukuje się natomiast ilość naczyń włosowatych w stosunku do liczby miocytów, co powoduje niedokrwienie i zwłóknienie, a nawet śmierć komórek mięśniowych. Zwłóknienia mięśnia sercowego prowadzą do zaburzeń kurczliwości serca i dystymii.

Ze względu na czas, w jakim wystąpiły kardiologiczne działania niepożądane, wyróżnia się kardiotoksyczność ostrą oraz kardiotoksyczność przewlekłą. Kardiotoksyczność ostra została zdefiniowana jako niepożądane działania pojawiające się w czasie terapii lub w okresie do roku po zakończeniu terapii. Kardiotoksyczność przewlekłą natomiast definiuje się jako działania niepożądane występujące w czasie dłuższym niż rok po zakończeniu leczenia [21].

Kardiotoksyczność ostra dotyczy głównie osierdzia oraz zastawek serca. Zapalenie osierdzia pojawia się zwykle w ciągu kilku tygodni po leczeniu. Kardiotoksyczność przewlekła z kolei to przede wszystkim choroby naczyń wieńcowych, ale również mięśnia sercowego czy układu przewodzącego serca, które pojawiają się zwykle w ciągu 10-15 lat po napromienianiu [16, 21].

Do czynników ryzyka wystąpienia ostrych lub przewlekłych kardiotoksyczności zalicza się:

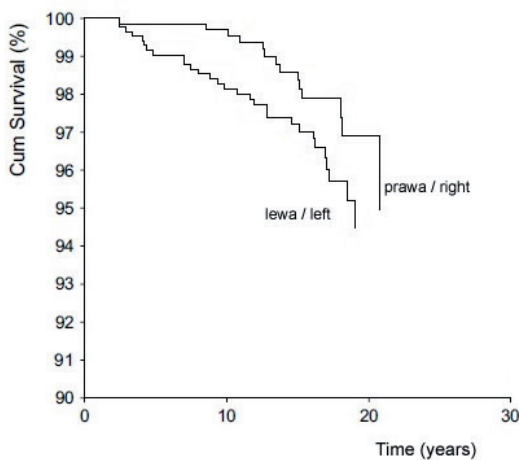
- odsetek objętości serca w polu napromienianym (ryzyko kardiotoksyczności jest proporcjonalne do napromienianej objętości serca),
- wiek chorej (młodszy wiek w czasie napromieniania jest związany z wyższym ryzykiem chorób naczyniowych),
- czas po odbytym napromienianiu (po 10 latach wzrasta powyżej 10% ryzyko zgonu z powodu zawału serca),
- średnią dawkę promieniowania jonizującego w sercu, co jest związane z techniką radioterapii (średnia dawka w sercu zwiększająca ryzyko chorób sercowo-naczyniowych to 3 Gy – przy dawce frakcyjnej 2 Gy),
- poprzedzająca chemioterapia (zwłaszcza z zastosowaniem antracyklin) [16, 22, 23].

W badaniu przeprowadzonym przez Ziółkowską i wsp. [16] porównano grupę chorych z lewostronnym rakiem piersi po radioterapii i uprzedniej chemioterapii opartej na doksorubicynie oraz grupę chorych z prawostronnym rakiem piersi po radioterapii lub niepoddanych radioterapii. Analiza badanej populacji

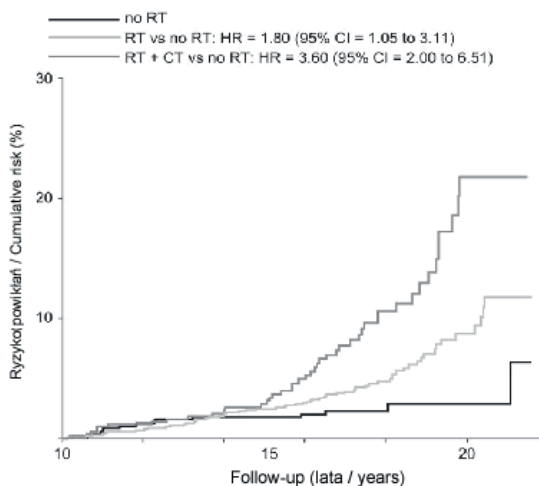


wykazała, że w pierwszej grupie chorych niewydolność serca wystąpiła u 2,6% osób, natomiast w drugiej grupie tylko u 0,3% badanych osób. Autorzy wnioskują, że niewydolność serca może wystąpić w ciągu 2 lat od zastosowania radioterapii z antracyklinami. Correa i wsp. [24] na podstawie badania grupy 961 pacjentek z rakiem piersi (w I i II stopniu zaawansowania) także udokumentowali zwiększone ryzyko powikłań kardiologicznych u chorych na raka lewej piersi.

Z kolei badanie wykonane przez Hoonga i wsp. [17] oraz Borgera i wsp. [18] w grupie chorych leczonych radioterapią z powodu raka piersi po stronie lewej w porównaniu z prawostronnymi nowotworami potwierdziło wzrost śmiertelności z powodu powikłań kardiologicznych w wyniku napromieniania pacjentów z rakiem lewej piersi (Rys. 1). W badaniu stwierdzono również, że częstość powikłań (choroby naczyń wieńcowych, zawału sercowego, niewydolność krążenia, choroby zastawek) zależy od czasu, jaki upłynął od leczenia oraz kojarzenia radioterapii z chemioterapią (Rys. 2).



Rys. 1. Krzywa przeżyć chorych leczonych za pomocą napromieniania z powodu raka piersi po lewej stronie w stosunku do chorych leczonych z powodu raka po stronie prawej [17]



Rys. 2. Ryzyko powikłań w zależności od zastosowanego leczenia (chorzy poddani radioterapii samodzielnej lub skojarzonej z chemioterapią w stosunku do chorych nieleczonych napromienianiem) [18]

Podczas planowania leczenia pacjentów, u których w obrębie napromieniania znajduje się serce, należy zwracać szczególną uwagę na dawkę [16, 24, 25]. Nie ma jednoznacznie ustalonych maksymalnych dawek tolerancji na poszczególne elementy serca. Według Ziótkowskiej i wsp. [16] potencjalnie bezpieczne dawki promieniowania jonizującego na okolicę serca to około 60 Gy, gdy 25% lub mniej objętości serca ulega napromienieniu, oraz około 45 Gy, gdy 65% objętości serca jest w polu napromienianym, przy standardowym dwugrebowym frakcjonowaniu. Według zaleceń QUANTEC względnie bezpieczne dawki dla osierdzia to: dawka średnia mniejsza od 26 Gy ($D_{\text{mean}} < 26$ Gy) oraz objętość, jaką otrzymuje 30 Gy mniejsza od 46% objętości ($V_{30} < 46$); natomiast dla całego serca: objętość serca, która otrzymuje 25 Gy powinna być mniejsza od 10% objętości serca ($V_{25} < 10$) [26].

Wpływ chemioterapii na zaburzenia funkcjonowania serca

Toksyczność leków przeciwnowotworowych jest zagadnieniem dobrze udokumentowanym w literaturze [21, 27-30]. Grupa cytostatyków-antracyklin stosowanych w leczeniu raka piersi wykazuje bardzo silne działanie kardiotoksyczne typu I [31-35].

Skutkiem ingerencji antracyklin w strukturę naczyń krwionośnych oraz śródbłonna naczyń wieńcowych jest ograniczenie funkcji skurczowej mięśnia sercowego, wysięk do osierdzia, arytmia komorowa z migotaniem komór, zaburzenia przewodnictwa, niedokrwienie oraz ciężkie uszkodzenia mięśnia sercowego [21, 31]. Toksycznym skutkiem działania antracyklin może być również zatorowość naczyń wieńcowych, zakrzepica miejscowa oraz zwężenie tętnic wieńcowych [31]. Ostre powikłania stosowania leków z grupy antracyklin mogą pojawić się od momentu podania do 2 tygodni po infuzji leku. Należą do nich arytmie (zarówno nadkomorowe, jak i komorowe) oraz inne zaburzenia rytmu serca, a nawet niewydolność komorowa. Ostro toksyczna pojawia się relatywnie rzadko, jednak jej przebieg jest z reguły burzliwy. Według danych z publikacji Wojnowskiego i wsp. aż u 3,2% pacjentek rozwinęły się objawy ostrej kardiotoksyczności po antracyklinach [36]. Przewlekła kardiotoksyczność antracyklin manifestuje się niewydolnością serca lub subklinicznym uszkodzeniem mięśnia sercowego i pojawia się najczęściej w ciągu roku od zakończenia chemioterapii. Od całkowitej dawki antracyklin podanych w trakcie terapii onkologicznej zależy ryzyko powstania przewlekłej objawowej kardiotoksyczności. Dlatego też nie jest dozwolone przekroczenie skumulowanej dawki leku, np. 550 mg/m² doxorubicyny. Pomimo ograniczenia maksymalnych dawek antracyklin u części pacjentek już po dawce 300 mg/m² doxorubicyny może pojawić się objawowa niewydolność serca [37]. Altena i wsp. [38] w metaanalizie 78 triali obejmującej 42 tysiące kobiet leczonych antracyklinami w przebiegu raka piersi u 3,2% wykazali objawy kardiotoksyczności. Natomiast Smith i wsp. [39] w metaanalizie 55 prac udowodnili 5,43-krotny wzrost ryzyka objawowej kardiotoksyczności po leczeniu antracyklinami. Badacze potwierdzili również, że ryzyko kardiotoksyczności



z subklinicznymi objawami różnie 6,25 raza po zastosowaniu antracyklin. Późna kardiotoxyczność może objawiać się nawet 25 lat po zakończeniu chemioterapii [21, 31]. Według opinii Greniera i Lipshultza i wsp. [13] ponad 20% zgonów może być spowodowanych poantracyklinową niewydolnością serca.

Kolejną grupą cytostatyków szeroko stosowaną w leczeniu raka piersi są taksany, przy stosowaniu których działaniami ubocznymi jest bradykardia i zaburzenia przewodnictwa serca, a w połączeniu z terapią antracyklinami powodują nasilenie kardiomiopatii. Terapia przeciwciałem monoklonalnym trastuzumabem powoduje kardiotoxyczność II typu polegającą na zmniejszeniu zdolności do kurczenia się miocytów prowadzącą aż do ich pełnej dysfunkcji i śmierci [40-43]. Dysfunkcje mięśnia sercowego po stosowaniu tego przeciwciała monoklonalnego najczęściej są przemijające, ale nierzadko obserwuje się trwałe uszkodzenia serca. Metaanaliza pięciu dużych triali obejmujących ponad 10 tysięcy kobiet leczonych trastuzumabem wykazała nawet u 3,9% pacjentek nasiloną (III° lub IV°) polekową niewydolność serca, ale obserwacje te odnoszą się do stosunkowo krótkiego okresu (do 5 lat). Wprawdzie patomechanizm kardiotoxyczności po zastosowaniu tego przeciwciała monoklonalnego nie został do końca wyjaśniony, ale uważa się, że stężenie w surowicy zewnątrzkomórkowej domeny naskórkowego czynnika wzrostu (ECD-Her2/neu) wzrasta u chorych z przewlekłym uszkodzeniem serca, a miana markera odwrotnie koreluje z parametrami funkcjonalnymi lewej komory serca [44].

Wnioski

Zarówno radioterapia, jak i chemioterapia powodują powikłania kardiologiczne. Wprowadzenie nowych standardów i technik w leczeniu raka piersi pozwala uzyskać lepsze wyniki terapii i większą oszczędność narządów krytycznych, jednak nie chroni w pełni chorego przed powikłaniami. Nakładające się na siebie kardiotoxyczności poszczególnych etapów leczenia onkologicznego mogą w pewnej grupie pacjentek wyleczonych z nowotworu spowodować trwałe, a niekiedy prowadzące do zgonu, powikłania kardiologiczne. Ważne jest, by taka grupa pacjentek poddana była szczególnej kontroli w zakresie obserwacji kardiologicznej.

Literatura

1. J. Kornafel: *Rak piersi*, Warszawa 2011.
2. J. Jassem, M. Krzakowski: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Rak piersi*.
3. W. Przybyszewski, M. Widel, J. Rzeszowska-Wolny i in.: *Kardiotoxyczne następstwa promieniowania jonizującego i antracyklin*, *Postępy Hig Med Dośw*, 60, 2006, 397-405.
4. M. Hoening, A. Botma, B. Aleman et al.: *Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer*, *J Natl Cancer Inst*, 99, 2007, 365-375.
5. I. Hojris, N. Sand, J. Andersen et al.: *Myocardial perfusion imaging in breast cancer patients treated with or without post-mastectomy radiotherapy*, *Radiol Oncol*, 55, 2000, 163-172.
6. E. Evans, R. Prosnitz, X. Yu et al.: *Impact of patient specific factors, irradiated left ventricular volume, and treatment set-up errors on the development of myocardial perfusion defects after radiation therapy for left sided breast cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66, 2006, 1125-1134.
7. C. Correa, H. Litt, W. Hwang et al.: *Coronary artery findings after left – sided compared with right sided radiation treatment for early stage breast cancer*, *J Clin Oncol*, 25, 2007, 3031-3037.
8. R. Prosnitz, J. Hubbs, E. Evans et al.: *Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment*, *Cancer*, 110, 2007, 1840-1850.
9. B. Seddon, A. Cook, L. Gothard et al.: *Detection of defects in myocardial perfusion imaging in patients with early breast cancer treated with radiotherapy*, *Radiat Oncol*, 64, 2002, 53-63.
10. M. Adams, S. Lipshultz: *Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: Implications for screening and prevention*, *Pediatr. Blood Cancer*, 44, 2005, 600-606.
11. G. Berry, M. Jordan: *Pathology of radiation and anthracyclines cardiotoxicity*, *Pediatr. Blood Cancer*, 44, 2005, 630-637.
12. F. Dalloz, P. Maingnon, Y. Cottin et al.: *Effects of combined irradiation and doxorubicin treatment on cardiac function and antioxidant defenses in the rat*, *Free Radic. Biol. Med.*, 26, 1999, 785-800.
13. A. Agrawal, R. Kale: *Radiation induced peroxidative damage: mechanism and significance*, *Indian J. Exp. Biol.*, 39, 2001, 291-309.
14. G. Minotti, Menna P. E. Salvatorelli et al.: *Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*, *Pharmacol. Rev.*, 56, 2004, 185-229.
15. E. Ziółkowska, A. Woźniak-Wiśniewska, T. Wiśniewski i in.: *Wpływ radioterapii na zaburzenia pracy serca*, *Współczesna Onkologia*, 13(1), 2009, 16-21.
16. J. Borger, M. Hoening, L. Boersma: *Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume*, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 69(4), 2007, 1131-1138.
17. M. Hoening, A. Botma, B. Aleman et al.: *Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 10-Year Survivors of Breast Cancer*, *JNCI J Natl Cancer Inst.*, 99(5), 2007, 365-375.
18. A. Gaya, R. Ashford: *Cardiac complications of radiation therapy*, *Clin. Oncol.*, 17, 2005, 153-159.
19. S. Basavaraju, C. Easterly: *Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and incidence of cardiovascular complications*, *Med. Phys.*, 29, 2002, 2391-2403.
20. J. Aleszewicz-Baranowska, J. Ereciński: *Choroby serca i naczyń*, 3(3), 2006, 156-159.
21. M. Grenier, S. Lipshultz: *Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults*, *Semin Oncol.*, 25(4), 1998, 72-85.
22. B. Młot, P. Rzepecki: *Kardiotoxyczność leczenia onkologicznego*, 6, 536-547.



23. C. Correa, H. Litt, W. Hwang et al.: *Coronary artery findings after left – sided compared with right sided radiation treatment for early stage breast cancer*, J Clin Oncol, 25, 2007, 3031-3037.
24. J. Czucik, H. Stewart, L. Rutqvist et al.: *Cause-Specific Mortality in Long-Term Survivors of Breast Cancer Who Participated in Trials of Radiotherapy*, J Clin Oncol, 12, 1994, 447-453.
25. QUANTEC Summary: *Approximate Dose/Volume/Outcome Data for Several Organs Following Conventional Fractionation*, I. J. Radiation Oncology Biology Physics, 76(3), 2010.
26. S. Lipshultz, S. Colan, R. Gerber et al.: *Late cardiac effects of doxorubicin therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood*, N. Engl. J. Med., 324, 1991, 808-815.
27. K. Shan, A. Licoff, J. Young: *Anthracycline-induced cardiotoxicity*, Ann. Inter. Med., 125, 1996, 47-58.
28. O. Heuquet, Q. Le, I. Moullet et al.: *Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults*, J. Clin. Oncol., 22, 2004, 1864-1871.
29. P. Horan, M. McMullin, P. McKeown: *Anthracycline cardiotoxicity*, Eur. Heart J., 27, 2006, 1137-1138.
30. S. Badurek: *Odległe powiktania kardiologiczne terapii onkologicznej*, Kardiologia Polska, 61, 2004, 296.
31. S. Aggarwal, M. Pettersen, K. Bhambhani et al.: *B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline treated children*, Pediatr Blood Cancer, 49, 2007, 812-816.
32. H. Auner, C. Tinchon, W. Linkesch et al.: *Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies*, Ann Hematol., 82, 2003, 218-222.
33. F. Dodos, T. Halbsguth, E. Erdmann et al.: *Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults*. Clin Res Cardiol., 97, 2008, 318-326.
34. J. Bryant, J. Picot, L. Baxter et al.: *Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: A systematic review*, Eur J Cancer., 43, 2007, 1959-1966.
35. L. Wojnowski, B. Kulle, M. Schirmer, et al.: *NAD (P) H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity*, Circulation, 112, 2005, 3754-3762.
36. B. Jensen, T. Skovsgaard, S. Nielsen: *Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long term observational study of outcome in 120 patients*, Ann Oncol., 13, 2002, 699-709.
37. R. Altena, P. Perik, D. van Veldhuisen et al.: *Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection*, Lancet Oncol., 10, 2009, 391-399.
38. L. Smith, V. Cornelius, C. Plummer et al.: *Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials*, BMC Cancer, 10, 2010, 337-350.
39. P. Morris, C. Hudis: *Trastuzumab – related cardiotoxicity following anthracycline – based adjuvant chemotherapy: How worried should we be?*, J Clin Oncol., 29, 2010, 3407-3410.
40. M. Levine: *Trastuzumab cardiac side effects: only time will tell*, J Clin Oncol., 23, 2005, 7775-7776.
41. C. Tocchetti, G. Ragone, C. Capola et al.: *Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge*, European Journal of Heart Failure, 14(2), 130-137.
42. K. Fox: *The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy*, Br J Cancer, 95, 2006, 1454.
43. E. Romond, E. Perez, J. Bryant et al.: *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*, N Engl J Med., 353(16), 2005, 1673-1684.
44. M. Halyard, T. Pisansky, A. Dueck et al.: *Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III trial N9831*, J Clin Oncol., 27, 2009, 2638-2644.

reklama

Medyczny
INŻYNIER
FIZYK

Zamów prenumeratę roczną
www.inzynier-medyczny.pl

Zamów prenumeratę roczną
www.inzynier-medyczny.pl

W prenumeracie taniej!
Zamów prenumeratę roczną 90 zł (6 wydań!)
Szukaj nas w sieci EMPIK
półka prasa popularno-naukowa

WYSTARCZY ZADZWONIĆ LUB NAPISAĆ
tel. 71 796 41 59, e-mail: prenumerata@zahir.pl
www.inzynier-medyczny.pl

www.facebook.com/pages/Inzynier-i-Fizyk-Medyczny/33368447615616