

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Marcin Sobociński

Ocena karyotoksyczności doksorubicyny u pacjentów z chłoniakami
w materiale własnym Kliniki Hematologii

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. med. Wojciech Jurczak

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Hematologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Kierownik: Prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki

Kraków, 2016

*Panu dr. hab. Wojciechowi Jurczakowi
dziękuje za życzliwość i współpracę*

*Panu prof. dr hab. Aleksandrowi Skotnickiemu
za umożliwienie wykonania pracy*

Spis treści

1.	Wykaz skrótów	3
2.	Wstęp	6
2.1.	Chłoniaki nieziarnicze – ogólna charakterystyka	6
2.1.1.	Epidemiologia	6
2.1.2.	Etiopatogeneza – Czynniki ryzyka	6
2.1.2.1.	Czynniki chemiczne i fizyczne	6
2.1.2.2.	Czynniki infekcyjne	7
2.1.2.3.	Choroby autoimmunizacyjne	9
2.1.2.4.	Wrodzone niedobory odporności	9
2.1.2.5.	Leczenie immunopresyjne	9
2.1.3.	Etiopatogeneza – Aberracje chromosomowe	9
2.2.	Chłoniak Hodgkina – ogólna charakterystyka	10
2.2.1.	Epidemiologia	10
2.2.2.	Etiopatogeneza – czynniki ryzyka	11
2.2.2.1	Czynniki środowiskowe i infekcyjne	11
2.2.2.2	Czynniki genetyczne	11
2.2.2.4	Wrodzone niedobory odporności	12
2.2.2.5	Leczenie immunosupresyjne	12
2.3.	Objawy kliniczne	12
2.4.	Rozpoznanie chłoniaka	14
2.5.	Kardiotoksyczność doksorubicyny w leczeniu chłoniaków	14
2.5.1.	Mechanizmy kardiotoksyczności doksorubicyny	15
2.5.2.	Kliniczne postaci kardiotoksyczności doksorubicyny – powikłania sercowo-naczyniowe	16
2.5.3.	Czynniki zwiększające ryzyko	18
2.5.4.	Strategie redukujące ryzyko	19
3.	Cele pracy	22
4.	Materiał i metody	23
4.1.	Charakterystyka grup	23
4.2.	Rozpoznanie chłoniaka	23
4.3.	Charakterystyka chorych i czynniki ryzyka chłoniaka	25
4.4.	Leczenie onkologiczne	30
4.4.1.	Leczenie pierwszej linii	30
4.4.2.	Leczenie drugiej linii	31
4.4.3.	Odpowiedź na leczenie	32
4.5.	Czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego i kardiotoksyczności doksorubicyny	33
4.6.	Ocena kardiotoksyczności doksorubicyny	36
4.7.	Metody statystyczne	37
5.	Wyniki	38

5.1.	Ocena ryzyka wystąpienia kardiotoxycznosci doksorubicyny stosowanej w leczeniu chorych na chłoniaki w zależności od: czynników ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego obecnych przed rozpoczęciem leczenia oraz dawki i postaci doksorubicyny	38
5.1.1.	Zależność wystąpienia kardiotoxycznosci doksorubicyny od czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie retrospektywnej (n=118).	38
5.1.2.	Zależność wystąpienia kardiotoxycznosci doksorubicyny od czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie prospektywnej (n=101).	40
5.2.	Ocena wczesnych objawów niewydolności serca w badaniu echokardiograficznym chorych na chłoniaki, z uwzględnieniem dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej	45
5.2.2.1.	Analiza oceny dysfunkcji rozkurczowej w całej grupie prospektywnej (n=101).	49
5.2.2.2.	Analiza oceny dysfunkcji rozkurczowej w grupie pacjentów bez dysfunkcji skurczowej (n=66).	49
5.2.3.	Porównanie występowania kardiotoxycznosci doksorubicyny wyrażonej dysfunkcją skurczową (obniżeniem LVEF >10%) oraz dysfunkcją rozkurczową w zależności od zastosowanej postaci doksorubicyny w grupie prospektywnej (n=101). ..	50
5.3.	Przydatność badań echokardiograficznych dla wdrożenia pierwotnej kardioprotekcji u chorych na chłoniaki leczonych chemioterapia I rzutu z doksorubicyną.....	52
5.3.1.	Porównanie grupy retrospektywnej i prospektywnej pod względem przyczyny zgonu oraz całkowitego przeżycia.....	53
5.3.2.	Analiza przyczyny zgonu w grupie retrospektywnej i prospektywnej.....	53
5.3.3.	Analiza całkowitego przeżycia w grupie retrospektywnej i prospektywnej	54
5.4.	Wstępna ocena skuteczność leczenia I rzutu chorych z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), u których stosowano postać konwencjonalną i liposomalną doksorubicyny.....	56
6.	Dyskusja	58
6.1.	Czynniki ryzyka kardiotoxycznosci a częstość jej występowania u chorych z chłoniakami leczonymi schematem (R)-CHOP. Rola badań echokardiograficznych	58
6.2.	Analiza kardiotoxycznosci doksorubicyny w badaniach echokardiograficznych. .	63
6.3.	Porównanie liczby powikłań kardiologicznych u chorych kwalifikowanych do leczenia doksorubicyną konwencjonalną w oparciu o wywiad (grupa retrospektywna) i grupy kwalifikowanej po badaniu echokardiograficznym (grupa prospektywna).	65
6.4.	Skuteczność leczenia pierwszej linii chemioterapią z zastosowaniem konwencjonalnej doksorubicyny i jej postaci liposomalnej.	66
7.	Wnioski i zalecenia kliniczne	68
8.	Streszczenie	69
9.	Summary.....	72
10.	Piśmiennictwo	75
11.	Spis rycin	91
12.	Spis tabel	92
13.	Aneks.....	94

1. Wykaz skrótów

ABVD	Adriamycin Bleomycin Vinblastin Dacarbazine – Doksorubicyna Bleomycyna Winblastyna Dakarbazyne
ACC	American College of Cardiology
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor – Inhibitory konwertazy angiotensyny
ADP	Adenosine diphosphate – Adenozyno-5'-difosforan
AHA	American Heart Association
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome – Zespół nabytego niedoboru odporności
ALCL	Anaplastic Large Cell Lymphoma – Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase – Kinaza chłoniaka anaplastycznego
ARB	Angiotensin Receptor Blocker – Antagonista receptora angiotenzyny
ARL	AIDS Related Lymphoma – Chłoniak związany z nabytym niedoborem odporności
ASE	American Society of Echocardiography
ATG	Antithymocytic Globulin – Globulina antytymocytarna
ATLL	Adult T cell Leukemia/Lymphoma – T-komórkowa białaczka/chłoniak dorosłych
ATP	Adenosine triphosphate – Adenozyno-5'-trifosforan
BEACOPP	Bleomycin Etoposide Doxorubicine Cyclophosphamide Vincristine Procarbazine Prednisone – Bleomycyna Etopozyd Doksorubicyna Cyklofosfamid Winkrystyna Prokarbazyna Prednizon
BEAM	Carmustine Etoposide Ara-C Melphalan – Kamustyna Etopozyd Arabinozyd cytozyny Melfalan
BL	Burkitt Lymphoma – Chłoniak Burkitta
CD	Cluster of Differentiation – Antygeny różnicowania
CHF	Congestive Heart Failure – Przewlekła, zastoinowa niewydolność serca
cHL	classical Hodgkin Lymphoma – Chłoniak Hodgkina podtyp klasyczny
CHOP	Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin (vincristine), Prednisone – Cyklofosfamid, doksorubicyna konwencjonalna, winkrystyna, prednizon
COMP	Cyclophosphamide, Myocet (nonpegylated liposomal doxorubicin), Oncovin (vincristine), Prednisone – Cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizon
CR	Complete Remission, Complete Response – Całkowita remisja, całkowita odpowiedź
CRCD	Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction – Kardiotoxyczność chemioterapii
CTX, Cy	Cyclophosphamide – Cyklofosfamid
CVP	Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone – Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
DLBCL-CNS	Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma of the Central Nervous System – Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B ośrodkowego układu nerwowego
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma – Chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	Deoxyribonucleic acid – Kwas deoksyrybonukleinowy
DXB	Doxorubicin – Doksorubicyna
EBV	Epstein Barr Virus – Wirus Epsteina Barr
ECM	Extracellular matrix – Macierz zewnątrzkomórkowa
ECOG	Eastern Cooperative Study Group
EORTC	European Organisation for Research on Treatment of Cancer

ESC	European Society of Cardiology
ESHAP	Etoposide, Solumedrol (methylprednisolone), Cytarabine, Platinum (cisplatinum) – Etopozyd, cisplatyna, arabinozyd cytozyny, metyloprednizolon
18F-FDG	18F-Fludeoxyglucose – 18F-Fludeoxyglucose
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization – Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
FL	Follicular Lymphoma – Chłoniak grudkowy
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index – Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy dla chłoniaka grudkowego
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor – Czynniki wzrostu granulocytów
HAART	Highly active antiretroviral therapy – Wielolekowa terapia antyretrowirusowa
HCV	Hepatitis C Virus – Wirus zapalenia wątroby typu C
HD-ARA-C	High dose cytosine arabinose – Wysokodozowany arabinozyd cytozyny
HD-CTX	High dose Cyclophosphamide – Wysokodozowany cyklofosfamid
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction – Niewydolność krążenia z zachowaną frakcją wyrzutową
HHV-8	Human HerpesVirus type 8 – Ludzki wirus herpes typu 8
HIV	Human Immunodeficiency – Virus Ludzki wirus niedoboru odporności
HL	Hodgkins Lymphoma – Chłoniak Hodgkina
HLA	Human Leukocyte antigen – Ludzki antygen leukocytarny
HTLV-1	Human T cell Leukemia/Lymphotropic Virus type 1 – Ludzki wirus limfocytotropowy typu 1
IFRT	Involved-Field Radiation Therapy – Radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych
Ig	Immunoglobulin – Immunoglobulina
IL	Interleukin – Interleukina
IPI	International Prognostic Index – Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy
IPS	International Prognostic Index – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
IVRT	IsoVolumetric Relaxation Time – Czas rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory
LDH	Lactate Dehydrogenase – Dehydrogenaza mleczanowa
LDCHL	Lymphocyte depleted classical Hodgkins lymphoma – Chłoniak Hodgkina, postać klasyczna, podtyp ubogolimfocytarny
LRCHL	Lymphocyte rich classical Hodgkins lymphoma – Chłoniak Hodgkina, postać klasyczna, podtyp bogatolimfocytarny
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction – Frakcja wyrzutowa lewej komory
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue – Tkanka limfatyczna błon śluzowych
MBVD	Myocet Bleomycin Vinblastin Dacarbazine – Doksorubicyna liposomalna Bleomycyna Winblastyna Dakarbazyna MCL Mantle Cell Lymphoma Chłoniak z komórek płaszczka
MCCHL	Mixed cellularity classical Hodgkins lymphoma Chłoniak Hodgkina – Postać klasyczna podtyp mieszanokomórkowy
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index – Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy dla chłoniaka z komórek płaszczka
MMP	Matrix metalloproteinases – Metalloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej

MUGA	Multigated acquisition scan – Angiokardiografia izotopowa
MZL	Marginal Zone Lymphoma – Chłoniak strefy brzeżnej
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma – Chłoniak nieziarniczny
NK	Natural Killers – Komórki naturalnej cytotoxyczności
NLPHL	Nodular lymphocyte predominant Hodgkins lymphoma – Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów
NMZL	Nodal Marginal Zone B-cell Lymphoma – Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej
NOS	Not Otherwise Specified – Bliżej nieokreślony
NSCHL	Nodular sclerosis classical Hodgkins lymphoma Chłoniak Hodgkina – Postać klasyczna, podtyp stwardnienie guzkowe
OS	Overall Survival – Całkowite przeżycie
p	Poziom istotności statystycznej
PBL	Plasmablastic Lymphoma – Chłoniak plazmablastyczny
PCFCL	Primary cutaneous follicular center lymphoma – Skórny chłoniak centrów rozmnażania
PCLBCL	Primary Cutaneous DLBCL, leg type – Pierwotnie skórny DLBCL typu kończynowego
PCR	Polimerase chain reaction – Reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	Progressive Disease – Progresja choroby
PEL	Primary Effusion Lymphoma – Pierwotny chłoniak wysiękowy
PET	Positron Emission Tomography – Pozytonowa Tomografia Emisyjna
PFS	Progression Free Survival – Przeżycie wolne od progresji
PLRG	Polish Lymphoma Research Group – Polska Grupa Badawcza Chłoniaków
PMBCL	Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma – Chłoniak pierwotny śródpiersia
PR	Partial Remission, Partial Response – Częściowa remisja, częściowa odpowiedź
PTCL-NOS	Peripheral T cell Lymphoma – Not Otherwise Specified – Chłoniak z obwodowych komórek T bez dodatkowych specyfikacji
PTLD	Post Transplant Lymphoproliferative Disease – Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna
R	Rituximab – Rytuksymab
RIT	Radioimmunotherapy – Radioimmunoterapia
RSC	Reed Steinberg Cells – Komórki Reeda Steinberga
ROS	Ractive oxygen species – Reaktywne formy tlenu
SCORE	Systemic coronary risk evaluation – Układowa ocena ryzyka wieńcowego
SCT	Stem cell transplant – Przeszczep komórek macierzystych
SD (w stat.)	Standard Deviation – Odchylenie standardowe
SD	Stable Disease – Stabilizacja choroby
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SMZL	Splenic Marginal Zone Lymphoma – Chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej
TBI	Total Body Irradiation – Radioterapia całego ciała
THRLBCL	T-cell/Histiocyte-Rich Large B-cell Lymphoma – Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty
WHO	World Health Organisation – Światowa Organizacja Zdrowia

2. Wstęp

Tematem pracy jest ocena toksyczności doxorubicyny u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego lub ziarnicy złośliwej leczonych w Klinice Hematologii.

2.1. Chłoniaki nieziarnicze – ogólna charakterystyka

Chłoniaki nieziarnicze (ang. NHL – non-Hodgkins lymphoma) to różnorodna grupa nowotworów cechującym się klonalnym rozrostem limfocytów, ich prekursorów w różnym stopniu różnicowania lub komórek, które powstały w wyniku transformacji dojrzałych limfocytów B, T lub komórek NK (ang. natural killer cell) [1].

2.1.1. Epidemiologia

Chłoniaki nieziarnicze stanowią 3-5% wszystkich chorób nowotworowych u dorosłych. Częstość występowania jest zróżnicowana geograficznie i wynosi 2-18/100.000 mężczyzn oraz 1-11/100.000 kobiet rocznie [2]. Zapadalność na chłoniaki nieziarnicze rośnie o około 3-4% nowych zachorowań rocznie, może to być związane z narastającym występowaniem czynników etiologicznych, starzeniem się populacji oraz wdrażaniem nowoczesnej diagnostyki. Liczba zachorowań rośnie z wiekiem, pierwszy szczyt zachorowań występuje w 2 i 3 dekadzie życia a drugi, większy, w 6 i 7 dekadzie, po 65 r.ż. wynosi 68/100.000 osób rocznie [1]. Mężczyźni chorują częściej od kobiet (z wyjątkiem chłoniaka tarczycy, liczniej występującego w przebiegu choroby Hashimoto u kobiet) [1]. W Europie i Ameryce Północnej chłoniaki wywodzące się z linii komórek B stanowią 86% przypadków, z linii komórek T 12% a z komórek NK 2% przypadków [1, 3].

2.1.2. Etiopatogeneza – Czynniki ryzyka

Chłoniaki nieziarnicze są nowotworami o złożonej etiologii. Przyjmuje się, że czynniki etiologiczne (wewnątrz- i zewnątrz pochodne) w połączeniu z podatnością genetyczną, doprowadzają do aberracji chromosomalnych, powodujących wzmożoną transkrypcję onkogenów lub supresję antyokkogenów, czego wynikiem jest rozrost nowotworowy. Czynniki o udowodnionym związku przyczynowym to:

2.1.2.1. Czynniki chemiczne i fizyczne

Udowodniono ryzyko (w tym zawodowe) narażenia na pestycydy [4], herbicydy [5] oraz farby do włosów [6]. Zwiększone ryzyko występuje w narażeniu na rozpuszczalniki organiczne, benzeny, lakiery, pyły (bawełna, drewno). Ponadto pacjenci poddani chemioterapia-

pii i radioterapii należą do grupy zwiększonego ryzyka zapadalności na chłoniaki nieziarnicze [1].

2.1.2.2. Czynniki infekcyjne

1). **Wirus Epsteina-Barra** (ang. EBV – Epstein-Barr virus):

EBV-DNA występuje w 100% przypadków endemicznego chłoniaka Burkitta (ang. BL – Burkitts lymphoma) [7], w 20% przypadków sporadycznego chłoniaka Burkitta [1] oraz w 15-35% chłoniaków związanych z nabytym niedoborem odporności (ARL – AIDS related lymphoma) [8]. Ponadto stwierdzono, że replikacja wirusa Epsteina-Barra w przebiegu leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych i komórek macierzystych, może wywołać potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną (PTLD – ang. post transplant lymphoproliferative disease) [9]. Z kolei starzenie się układu immunologicznego połączone z zakażeniem wirusem Epsteina-Barra najpewniej powoduje rozlanego chłoniaka z dużych komórek B wieku podeszłego EBV(+) [10]. Poza wyżej wymienionymi chłoniakami B komórkowymi stwierdzono, że replikacja wirusa Epsteina-Barra występuje w niektórych chłoniakach T komórkowych [11].

2). **Ludzki wirus herpes typu 8** (ang. HHV-8 – Human herpes virus 8):

Genom jak i replikacja wirusa są stwierdzane w pierwotnym chłoniaku wysiękowym (ang. PEL primary effusion lymphoma) oraz w wieloogniskowej chorobie Castlemana u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. HIV – human immunodeficiency virus) [12]. Niezależnie HHV-8 jest czynnikiem etiologicznym mięsaka Kaposiego, a zakażenie HHV-8 u pacjentów HIV+ zwiększa ryzyko wystąpienia chłoniaka nieziarniczego piętnastokrotnie [1]. Ponadto stwierdzono infekcję HHV-8 w chłoniakach występujących w trakcie leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniach narządowych oraz innych chłoniakach B komórkowych o lokalizacji pozawęzłowej (m. in. chłoniak plasmablastyczny jamy ustnej) [13].

3). **Ludzki wirus T-limfotropowy typu 1** (ang. HTLV-1 – human T lymphotropic virus):

DNA HTLV-1 jest zintegrowane klonalnie z genomem transformowanych komórek T, wywołując białaczkę/chłoniaka T komórkowego dorosłych (ang. ATLL – adult T-cell leukemia/lymphoma) [14].

4). **Wirus zapalenia wątroby typu C** (ang. HCV – hepatitis C virus):

Nosicielstwo wirusa, jak i przewlekłe zapalenie wątroby, powodują długotrwałą stymulację układu odpornościowego, wywołując krioglobulinemię typu II [15]. Ten mechanizm immunostymulacji wiązany jest również z występowaniem śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej z komórek B (ang. SMZL – splenic marginal zone lymphoma), węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (ang. NMZL – nodal marginal zone lymphoma), chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (ang. DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma) [16] oraz różnych chłoniaków pozawęzłowych [17] w przebiegu infekcji wywołanej wirusem zapalenia wątroby typu C.

5). **Ludzki wirus niedoboru odporności** (ang. HIV – human immunodeficiency virus):

Replikacja wirusa powoduje lizę limfocytów T CD4+. Nierozpoznana lub nieleczona infekcja doprowadza do znaczącego niedoboru limfocytów T CD4+ i wywołuje nabyty zespół niedoboru odporności (ang. AIDS – acquired immune deficiency syndrome), upośledzając, między innymi funkcjami, nadzór przeciwnowotworowy. Chłoniaki najczęściej występujące w przebiegu infekcji HIV to: chłoniak Burkitta (BL), pierwotny chłoniak rozlany z dużych limfocytów ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL-CNS), pierwotny chłoniak wysiękowy (PEL), a także chłoniak plazmoblastyczny (ang. PBL – plasmablastic lymphoma). Zapadalność na wszystkie chłoniaki nieziarnicze jest obecnie, po zastosowaniu wielolekowej terapii antyretrowirusowej (ang. HAART – highly active antiretroviral therapy), 60-200 razy większa u pacjentów HIV+ [18]. Przed wprowadzeniem HAART w 1996 roku zapadalność na chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL-CNS) i chłoniaka Burkitta (BL) była 1000 razy większa niż obecnie [19]. Z drugiej strony niespodziewanie wzrosła zapadalność na chłoniaka Hodgkina u pacjentów zakażonych wirusem ludzkiego niedoboru odporności po wprowadzeniu wielolekowej terapii antyretrowirusowej (HAART) [20]. Wyżej wymienione chłoniaki mogą być pierwszym objawem infekcji HIV/AIDS.

6). **Bakterie** mające związek przyczynowy z pozawęzłowym chłoniakiem strefy brzeżnej wywodzącego się z utkania chłonnego błony podśluzowej (ang. MZL-MALT – marginal zone lymphoma – mucus associated lymphoid tissue): *Helicobacter pylori* – stwierdzany w 90% przypadków MZL-MALT żołądka (bakteryjne białka CagA i HspB stymulują proliferację monoklonalnych limfocytów) [1, 21]. *Campylobacter jejuni* może doprowadzić do choroby limfoproliferacyjnej jelita cienkiego [22]. *Borrelia burgdorferii*, powodująca boreliozę, jest związana z pozawęzłowym chłoniakiem strefy brzeżnej skóry [23] oraz

Chlamydia psittaci, wywołująca ornitozę, związana z pozawęzłowym chłoniakiem strefy brzeżnej oczodołu [24].

7). **Plasmodium falciparum:**

Malaria poprzez stymulację i zwiększenie ilości limfocytów B zakażonych EBV zwiększa ryzyko translokacji c-myc i wystąpienia endemicznego Chłoniaka Burkitta [25].

2.1.2.3. Choroby autoimmunizacyjne

Choroby autoimmunizacyjne związane ze zwiększoną zapadalnością na chłoniaki nieziarnicze to: Choroba Hashimoto – pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MZL-MALT) tarczycy; zespół Sjorgena – pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MZL-MALT) ślinianek; toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów oraz choroba Leśniowskiego-Crohna [1, 2].

2.1.2.4. Wrodzone niedobory odporności

Wrodzone niedobory odporności, takie jak zespół Wiskotta-Aldricha oraz ataksja-telangiektazja także są związane ze zwiększoną zapadalnością na chłoniaki nieziarnicze [1].

2.1.2.5. Leczenie immunopresyjne

Stosowanie leczenia immunosupresyjnego u biorców narządów zwiększa ryzyko wystąpienia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD), co jest konsekwencją reaktywacji EBV. Zapadalność na potransplantacyjną chorobę limfoproliferacyjną wynosi od 1-10% u pacjentów po transplantacji narządów unaczynionych [26] i 0.2% u pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego [27]. Zapadalność jest zależna od dawki leków immunosupresyjnych – większa po zastosowaniu globuliny antytymocytarnej (ang. ATG – Antithymocytic Globulin) oraz u EBV(-) biorców otrzymujących przeszczep od EBV(+) dawców [26, 27]. Szczyt zachorowań na inne chłoniaki nieziarnicze występuje w pierwszym roku po transplantacji [27].

2.1.3. Etiopatogeneza – Aberracje chromosomowe

Predyspozycja genetyczna oraz ekspozycja na wyżej wymienione czynniki ryzyka łącznie doprowadzają do aberracji chromosomalnych, powodujących wzmożoną transkrypcję onkogenów lub supresję antyonkogenów, co skutkuje rozrostem nowotworowym. Aberracje chromosomowe towarzyszące chłoniakom B-komórkowym to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych w okolice loci regulato-

rowych dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin (Ig) na chromosomie 14 i 18. Dla limfocytów T i ich prekursorów obszarami tymi są genowe loci regulatorowych części genów kodujących podjednostki receptora T-komórkowego (ang. T-cell receptor, TCR), w tym łańcuchy α i δ na chromosomie 14 oraz β i γ na chromosomie 7. Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów histopatologicznych i pojawiają się zwykle w późniejszych okresach choroby. Wystąpienie tych mutacji w komórkach chłoniakowych z opisanymi powyżej aberracjami genetycznymi wiąże się z opornością na chemioterapię oraz radioterapię oraz z gorszym rokowaniem. Najlepiej poznаныmi genami z tej grupy są: gen p53 oraz gen retinoblastoma [2]. Metody biologii molekularnej pozwalają na wykrycie aberracji chromosomowych (zrównoważonych – translokacji oraz niezrównoważonych – delecji i naddatków) w odniesieniu do około 80-90% chłoniaków. Tak stwierdzane aberracje przeważnie są złożone. Często obserwuje się też występowanie nowych wtórnych aberracji w trakcie trwania choroby [1].

2.2. Chłoniak Hodgkina – ogólna charakterystyka

Chłoniak Hodgkina (HL – Hodgkins Lymphoma) to nowotwór układu chłonnego histopatologicznie charakteryzujący się ziarniczymi komórkami Hodgkina i Reed-Sternberga.

Wyróżnia się dwie postacie:

- 1). klasyczną (95% przypadków) podzieloną na cztery podtypy histologiczne:
 - a. ze stwardnieniem guzkowym (ang. NSCHL – nodular sclerosis classical Hodgkins lymphoma) 70% przypadków CHL,
 - b. mieszanokomórkowy (ang. MCCHL – mixed cellularity classical Hodgkins lymphoma) 25% przypadków CHL,
 - c. bogatolimfocytarny (ang. LRCHL – lymphocyte rich classical Hodgkins lymphoma) 5% przypadków CHL, oraz
 - d. ubogolimfocytarny (ang. LDCHL – lymphocyte depleted classical Hodgkins lymphoma) <1% przypadków CHL.
- 2). nieklasyczną – chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (<5% przypadków chłoniaka Hodgkina) (ang. NLPHL – nodular lymphocyte predominant Hodgkins lymphoma).

2.2.1. Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina jest rzadkim przypadkiem; zapadalność wynosi 2,1/100.000/rok u kobiet oraz 2,1/100.000/rok u mężczyzn, co stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów.

Istnieją dwa szczyty zapadalności na chłoniaka Hodgkina: w społeczeństwach wysokorozwiniętych pierwszy między 15-35 r.ż. a drugi po 50 r.ż., natomiast w społeczeństwach o niskim rozwoju – pierwszy przed 5 r.ż. a drugi po 65 r.ż.

2.2.2. Etiopatogeneza – czynniki ryzyka

2.2.2.1 Czynniki środowiskowe i infekcyjne

Stwierdzono, że opóźniona ekspozycja na czynniki infekcyjne (w tym na wirusa Epsteina-Barra), która występuje w społeczeństwach wysokorozwiniętych, zwiększa ryzyko zapadalności na klasycznego chłoniaka Hodgkina typu stwardnienia guzkowego (NSCHL). Z drugiej strony wczesna ekspozycja na czynniki infekcyjne (w tym zakażenie EBV), które ma miejsce w społeczeństwach o niskim poziomie rozwoju, zwiększa ryzyko zapadalności na postać mieszanokomórkową klasycznego chłoniaka Hodgkina (MCCHL). W społeczeństwach rozwiniętych infekcja EBV zwiększa ryzyko zapadalności 3-4 krotnie; wskazuje się ją w 20-100% przypadków klasycznego chłoniaka Hodgkina. Stwierdza się także obecność DNA-EBV w genomie komórek Hodgkina i Reed-Sternberga, co pośrednio potwierdza rolę wirusa w patogenezie choroby. Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności zwiększa ryzyko zapadalności na klasycznego chłoniaka Hodgkina dziesięciokrotnie. Co istotne, ryzyko wystąpienia klasycznego chłoniaka Hodgkina rośnie wraz ze wzrostem liczby limfocytów CD4+ i zastosowaniem wielolekowej terapii antyretrowirusowej. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące również podnosi ryzyko zapadalności na chłoniaka Hodgkina.

2.2.2.2 Czynniki genetyczne

Ryzyko zachorowania jest dziesięciokrotnie większe u rodzeństwa tej samej płci, stukrotnie większe u bliźniąt jednojajowych. Z kolei około 4,5% nowo rozpoznanych przypadków chłoniaka Hodgkina występuje w rodzinach, w których wcześniej rozpoznano tę jednostkę chorobową. Może mieć to związek z allelami HLA: A1, B5, B18, DPB1, DRB1, DQA1 i DQB2.

2.2.2.3 Choroby autoimmunizacyjne

Zwiększone ryzyko zapadalności na chłoniaka Hodgkina HL stwierdza się u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem układowym, stwardnieniem rozsianym oraz sarkoidozą.

2.2.2.4 Wrodzone niedobory odporności

Wrodzone niedobory odporności takie jak zespół Wiskotta-Aldricha, ataksja-telangiektazja oraz zespół Blooma są związane ze zwiększoną zapadalnością na chłoniaka Hodgkina.

2.2.2.5 Leczenie immunosupresyjne

Osoby leczone immunosupresyjnie, po przebytej transplantacji narządów unaczynionych lub komórek macierzystych, są narażone na większe ryzyko zapadalności na chłoniaka Hodgkina związanego z wirusem Epsteina-Barra. Zwykle szczyt zachorowań występuje po czterech latach od transplantacji.

2.2.3 Etiopatogeneza – Mechanizmy

Etiopatogeneza HL nie jest poznana. Sugerowane mechanizmy transformacji nowotworowej to: utrata supresyjnego działania genu TP53 oraz zahamowanie apoptozy poprzez aktywację jądrowego czynnika transkrypcji NFkB (autonomiczne lub przez limfocyty T oraz przez supresję inhibitora NFkB). Ponadto komórki RS wydzielają IL-3 i IL-13, które są autokrynnymi czynnikami wzrostu, interleukiny od IL-1 do IL-10 i czynnik martwicy nowotworu (ang. TNF – tumor necrosis factor), które stymulują podścielisko nowotworowe. Ważnym obserwowanym czynnikiem jest działanie supresyjne odpowiedzi przeciwnowotworowej w nacieku poprzez stymulację Treg, które miejscowo hamują proliferację limfocytów T1, limfocytów cytotoksycznych CD8+ oraz komórek NK [1].

2.3. Objawy kliniczne

W początkowym okresie choroby chłoniaki nieziarnicze i chłoniaka Hodgkina mogą przebiegać bezobjawowo. Typowe objawy kliniczne to:

- 1). Powiększenie węzłów chłonnych obwodowych: najważniejsze cechy to lokalizacja oraz długość czasu występowania tego objawu. Węzły chłonne zajęte przez NHL mogą występować w każdej lokalizacji obwodowej. Węzły chłonne o nietypowej lokalizacji dla

węzłów chłonnych odczynowych, to węzły chłonne potyliczne, karkowe, nad i podobojczykowe oraz pachowe. Powiększenie tych węzłów chłonnych wymaga dalszej diagnostyki. Węzeł chłonny o dowolnej lokalizacji, który wykazuje tendencję do wzrostu lub nie ulega regresji dłużej niż 4-6 tygodni, również wymaga wnikliwej obserwacji. Objawy odczynowe (klasyczne zapalne) węzłów chłonnych mogą występować także w odniesieniu do chłoniaka nieziarniczego, więc nie są pewnym samodzielnym czynnikiem diagnostycznym.

- 2). Powiększenie węzłów chłonnych ośrodkowych okołoaortalnych: we wczesnych etapach rozwoju choroby są bezobjawowe. Zwykle stwierdzane w badaniach RTG klatki piersiowej lub USG jamy brzusznej. Każde powiększenie ośrodkowych węzłów chłonnych wymaga dalszej diagnostyki. Przy rozwoju choroby wywołują duszność (często pierwszy objaw) lub ból i dyskomfort w jamie brzusznej.
- 3). Płyn w jamach opłucnej, jamie otrzewnowej i osierdziu może pojawić się z powodu niewydolności drenażu chłonki przez węzły chłonne zajęte przez chłoniaka lub poprzez bezpośredni naciek otrzewnej lub opłucnej, jak w przypadku pierwotnego chłoniaka wysiękowego (PEL).
- 4). Obrzęk limfatyczny kończyny dolnej lub górnej może pojawić się w przypadku zajęcia węzłów chłonnych miednicy mniejszej lub dołu pachowego, aczkolwiek jest to rzadki objaw.
- 5). Zajęcie błony śluzowej o potencjalnie każdej lokalizacji przez pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej wywodzącego się z utkania chłonnego błony podśluzowej (MZL-MALT), dotyczy między innymi żołądka, jelita, płuc, oczodołu, zatok przynosowych i trzustki. Ten rodzaj chłoniaka wymaga diagnostyki różnicowej z nowotworami pochodzenia nabłonkowego oraz nawracającymi infekcjami.
- 6). Zajęcie narządów litych, objawiający się jako niewydolność m. in. wątroby (chłoniak wątrobowo-śledzionowy T-komórkowy) oraz potencjalnie każdego narządu (nerki, nadnerczy).
- 7). Zajęcie szpiku, pierwotne lub wtórne, występujące częściej w chłoniaku grudkowym (ang. FL – follicular lymphoma) i chłoniaku płaszca (ang. MCL – mantle cell lymphoma) potencjalnie możliwe w każdym typie NHL, zwykle objawiające się anemią, następnie neutropenią i małopłytkowością.
- 8). Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego: pierwotne przez chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL) i wtórne przez pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL – primary mediastinal large B-cell lymphoma).

- 9). Zajęcie skóry: pierwotne B komórkowe: pierwotnie skórny chłoniak centrów rozmnażania (ang. PCFCL – primary cutaneous follicular center lymphoma), pierwotnie skórny rozlany chłoniak z dużych komórek B kończyn dolnych (ang. PCDLBCL – primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type), pierwotne T komórkowe: ziarniak grzybiasty/zespół Sezarego (ang. MF/SS – mycosis fungoides/Sezary syndrome) oraz wtórne: chłoniak strefy brzeżnej wywodzący się z tkanki chłonnej błony podśluzowej (MZL-MALT).
- 10). Objawy ogólne, zwane objawami B – mogące występować w każdym chłoniaku nieziarnicznym i w chłoniaku Hodgkina, świadczące o proliferacji chłoniaka – utrata masy ciała >10kg przez 6 miesięcy, nawracająca gorączka powyżej 38.0C, oraz zlewne poty nocne.
- 11). Objawy wynikające z upośledzenia układu odpornościowego: nawracające infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze.

Wobec powyższych różnorodnych objawów klinicznych wczesna i trafna diagnostyka chłoniaków nieziarnicznych jest trudna.

2.4. Rozpoznanie chłoniaka

Rozpoznanie chłoniaka opiera się na badaniu histopatologicznym pobranego chirurgicznie całego węzła chłonnego lub wycinka z zajętego narządu pozawęzłowego. Pozyskane tkanki poddane są klasycznemu badaniu histopatologicznemu, immunohistochemiczne, badaniu immunofenotypu komórek oraz badaniu metodami biologii molekularnej (PCR/FISH), celem stwierdzenia obecności aberracji chromosomowych. W oparciu o w/w wyniki można ustalić pełną diagnozę typu chłoniaka w oparciu o 4 edycje klasyfikacji WHO z 2008 roku.

2.5. Kardiotoksyczność doksorubicyny w leczeniu chłoniaków

Doxorubicyna jest podstawowym lekiem polichemioterapii stosowanej w leczeniu pierwszej linii chłoniaków nieziarnicznych i chłoniaka Hodgkina [28]. Zastosowanie cykli polichemioterapii: CHOP, Maxi-CHOP (z dodatkową immunoterapią Rituximabem) oraz ABVD i escBEACOPP spowodowały znaczące przedłużenie całkowitego przeżycia leczonych pacjentów. Ponadto wprowadzenie czynników wzrostu (ang. G-CSF – granulocyte-colony stimulating factor) ograniczyło ryzyko lekuopenii po chemioterapii, co umożliwiło zwiększenie intensywności chemioterapii w czasie (CHOP-14) oraz zwiększenie dawki (Maxi-CHOP) [29]. Wzrost intensywności dawki wraz z wydłużonym okresem przeżycia pacjentów oraz dodatkowo zastosowanie radioterapii, spowodowały wzrost występowania efektów kardiotok-

syczności doxorubicyny w leczonej populacji [30].

2.5.1. Mechanizmy kardiotoksyczności doxorubicyny

Komórkowe i biochemiczne mechanizmy kardiotoksyczności nie zostały w pełni wyjaśnione. Istnieją trzy hipotetyczne mechanizmy:

- 1). Kompleks doxorubicyny i żelaza powstający w mitochondriach miocytów stymuluje generację wolnych rodników tlenu [31]. Wolne rodniki tlenu powodują uszkodzenie błon komórkowych poprzez nieenzymatyczną peroksydację lipidów [32]. Doprowadza to do zaburzeń regulacji wewnątrzkomórkowej puli wapnia, zaburzeń wytwarzania fosforanowych związków wysokoenergetycznych oraz wtórnie do apoptozy, zwłóknienia i przebudowy mięśnia sercowego (ang. remodelling) [31]. Zastosowanie łowców reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species scavengers) na modelach zwierzęcych nie doprowadziło do zmniejszenia występowania kardiotoksyczności doxorubicyny [33].
- 2). Kompleks topoizomerazy II beta, doxorubicyny i DNA (Top2-beta-DXB-DNA) doprowadza do rozerwania nici DNA i śmierci kardiomiocytów [34]. Co ważne, topoizomeraza II beta występuje wyłącznie w kardiomiocytach, a topoizomeraza II alfa ulega nadekspresji w komórkach nowotworowych. Wiązanie topoizomerazy II alfa przez doxorubicynę w kompleks z DNA, doprowadzające do przerwania nici DNA, jest najistotniejszym mechanizmem działania przeciwnowotworowego doxorubicyny [35]. Ponadto wykazano, że deksrazoksan utrudnia powstanie kompleksu Top2-beta-DXB-DNA, pozostając bez wpływu na topoizomerazę II alfa. Jest to, poza wiązaniem uwolnionego żelaza, dodatkowy mechanizm kardioprotekcyjny tego leku, który nie wpływa na skuteczność terapii [34]. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych potwierdziły, że usunięcie genu kodującego topoizomerazę II beta, chroni kardiomiocyty przed efektami kardiotoksycznymi doxorubicyny [36].
- 3). Produkty metabolizmu doxorubicyny (doxorubicinol i semichinon doxorubicyny) zostają wbudowane w błony mitochondrialne kardiomiocytów, generując wolne rodniki tlenu. Powoduje to uszkodzenie mięśnia sercowego już po zakończonej terapii. Odpowiada to za późną kardiotoksyczność doxorubicyny [31].

2.5.2. Kliniczne postacie kardiotoxyczności doxorubicyny – powikłania sercowo-naczyniowe

Kardiotoxyczność doxorubicyny zalicza się do typu I kardiotoxyczności związanej z chemioterapią (ang. CRCD – chemotherapy related cardiac dysfunction) [37]:

Tabela 1. Typy kardiotoxyczności związanej z chemioterapią.

	Typ 1	Typ 2
Leki	Doxorubicyna Daunorubicyna Epirubicyna Doxorubicyna liposomalna Mitoxantron	Transtuzumab Sunitinib Imatinib Lapatinib
Patomechanizm	Wolne rodniki, kompleks Top-2-beta-DXR-DNA. Śmierć kardiomiocytów	Blokowanie sygnałów Dysfunkcja kardiomiocytów
Obraz biopsyjny	Wakuole, zaburzenia układu i ilości miofibryl, martwica	Zmiany minimalne, niecharakterystyczne dla typu 1
Przebieg kliniczny	Nieodwracalne i postępujące uszkodzenie kardiomiocytów od pierwszej dawki leku	Odwracalna i niepostępująca dysfunkcja kardiomiocytów z dobrą prognozą
Zależność od dawki	Kumulacyjna	Brak zależności od dawki kumulacyjnej
Prawdopodobieństwo późnych powikłań	Wysokie	Niskie
Możliwość kontynuowania terapii	Trudna, ryzyko pogorszenia niewydolności mięśnia sercowego po kolejnym podaniu	Możliwa u większości pacjentów
Czynniki ryzyka	Każda choroba uszkadzająca lub obciążająca mięsień sercowy	Transtuzumab – ekspozycja na antracykliny Sunitinib – nadciśnienie Imatinib – zatrzymanie płynów

Tak więc kardiotoxyczność doxorubicyny powoduje zależne od dawki, stosowanych innych leków oraz wcześniej występujących czynników ryzyka, nieodwracalne uszkodzenie mięśnia sercowego, które często uniemożliwia dalszą terapię

Typ powikłania sercowo-naczyniowego występujące po leczeniu doxorubicyną związane są z mechanizmem kardiotoxyczności oraz z czasem od podania doxorubicyny [38].

Tabela 2. Typy kardiotoksyczności zależne od czasu związane z chemioterapią.

Typ kardiotoksyczności	Czas po podaniu leku	Częstość występowania	Objawy
Ostra	Po pierwszym podaniu	<1%	Niedociśnienie tętnicze Zaburzenia rytmu serca Wstrząs
Podostra	Po kilku tygodniach od rozpoczęcia terapii do roku	1,5-2%	Kardiomiopatia rozstrzeniowa
Przewlekła	1-30 lat od zakończenia terapii	1,5-5%	Kardiomiopatia rozstrzeniowa Zastoinowa niewydolność krążenia

- 1). **Ostra i podostra kardiotoksyczność:** najczęściej występuje w postaci arytmii (nadkomorowych i komorowych bloku serca, w tym całkowity blok przedsionkowo-komorowy i typu Mobitz II typ 2) [39], rozkurczowe i skurczowe zaburzenia funkcji komór serca oraz wzrost BNP [40]. Ostra kardiotoksyczność jest stosunkowo rzadkim zjawiskiem. W badaniu 1697 niemieckich pacjentów leczonych polichemioterapią zawierającą dokсорubicynę, ostra kardiotoksyczność wystąpiła u 55 pacjentów (3,2%) pod postacią migotania przedsionków (12 pacj.), ostrej niewydolności krążenia (5 pacj.), zapalenia mięśnia sercowego (2 pacj.) i zawału mięśnia sercowego (1 pacj.), [41]. Podostra kardiotoksyczność dotyka częściej starszych pacjentów. W dwóch niezależnych badaniach wykazano, że występowanie powikłań sercowo naczyniowych (spadek LVEF, AF, obrzęk płuc, niedokrwienie mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych polichemioterapią COMP wyniosło 11% [42] a CHOP 21% [43]. Niektóre badania sugerują w tym przypadku związek z przebyłą ostrą i podostrą kardiotoksycznością, aczkolwiek obecnie brak przekonujących danych.
- 2). **Kardiotoksyczność przewlekła:** objawy mogą pojawić się od 1 roku do 30 lat od zakończenia podania leku. U dorosłych najczęściej zaobserwowano pojawienie się objawów do 1 roku od zakończenia terapii ze szczytem zapadalności w trzecim miesiącu [44]. Obserwacje pięcioletnie prowadzone u 525 pacjentów pediatrycznych wykazały u 27% z nich dysfunkcję lewej komory, stwierdzonej w echokardiografii. Czynnikiem ryzyka, poza kumulacyjną dawką antracykliny, było naświetlanie śródpiersia oraz młodszy wiek przy rozpoczęciu leczenia [45].

Częstość wystąpienia powikłań kardiologicznych u pacjentów hematologicznych po chemioterapii antracyklinami została wnikliwie opisana w oparciu o analizę chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), gdzie średnia wieku wynosi ponad 60 lat. Pomimo więc zwykle krótszego okresu obserwacji liczba powikłań kardiologicznych jest większa. Zastoinową niewydolność krążenia obserwowano u 12% chorych po upływie 5 lat, oceniając jej prognozowaną częstość na ponad 20% w 10 lat po zakończeniu leczenia antracyklinami. Daje to ponad pięciokrotny wzrost standaryzowanego ryzyka [46]. Ponadto w bazie danych SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Medicare database), do której włączono 9438 przypadki chorych po 65 roku życia z DLBCL (gdzie antracykliny podano jedynie u 42% pacjentów z obawy o wystąpienia kardiotoksyczności), odnotowano 29% wzrost częstości zgonów z powodu przewlekłej zastoinowej niewydolności serca (ang. CHF congestive heart failure). Ryzyko było jeszcze wyższe u pacjentów z nadciśnieniem i/lub cukrzycą [47]. Ponadto analizując efekty niepożądane leczenia antracyklinami w grupie 1475 chorych z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina w wieku 18-41 lat, przy średniej obserwacji przekraczającej 18 lat, wykazano trzy do pięć krotny wzrost zachorowań na choroby układu krążenia w porównaniu ze średnią dla populacji (standaryzowane ryzyko wystąpienia zawału serca i zastoinowej niewydolności krążenia wynosiła odpowiednio 3,6 i 4,9) [48]. Zastoinową niewydolność krążenia z typowymi objawami klinicznymi obserwowano u 7,9% chorych po leczeniu antracyklinami i radioterapii miejsc pierwotnie zmienionych (w tym śródpiersia).

2.5.3. Czynniki zwiększające ryzyko

Ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności antracyklin i wtórnej zastoinowej niewydolności serca zależy w głównej mierze od dawki skumulowanej leku wynikającej z zastosowanego cyklu. W metaanalizie trzech badań stwierdzono kardiotoksyczność doxorubicyny u 26% pacjentów otrzymujących kumulacyjną dawkę 550 mg/m² [49]. Dodatkowe silne czynniki ryzyka to: wiek (przed 18 i po 65 roku życia), jednoczesne leczenie innymi chemioterapeutykami powodującymi kardiotoksyczność (szczególnie paclitaxel i transtuzumab), napromienianie śródpiersia oraz wcześniej występująca choroba układu krążenia [50]. Ponadto ryzyko kardiotoksyczności antracyklin wzrasta wraz z wystąpieniem czynników ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego: płci, wieku, hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu oraz wystąpienia wcześniej rozpoznanych chorób układu krążenia i cukrzycy. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest kondycjonowanie przeszczepienia komórek macierzystych, wykorzystujące wysoko dozowany cyklofosfamid i napromieniowanie całego ciała (ang TBI – total body irradiation) [51]. Co ciekawe, częstsze występowanie niewydolności krążenia u kobiet wtórne

do kardiotoxyczności antracyklin, wynika najprawdopodobniej z wyższej niż u mężczyzn procentowej zawartości tłuszczu w organizmie, co przy takich samych dawkach antracyklin przeliczanych na metr kwadratowy powierzchni skóry, prowadzi do ich większego stężenia w tkankach go pozbawionych, takich jak serce. W polskiej populacji, w retrospektywnej ocenie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (ang. PLRG – Polish Lymphoma Research Group), u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego i leczonych antracyklinami (n=610), zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowiły drugą co do częstości przyczynę śmierci (30%), po zgonach związanych z opornością lub wznową procesu podstawowego (55%) [52]. Istnieje podejrzenie, że polimorfizm genu kodującego syntetazę hialuronianu 3 (*HAS3*) może zwiększać ryzyko kardiotoxyczności antracyklin. Końcowy produkt genu *HAS3* hialuronian redukuje bowiem kardiotoxyczność indukowaną reaktywnymi formami tlenu (ang. ROS – reactive oxygen species). Wykazano, że polimorfizmy genu *HAS3* powodujące zmniejszenie ilości hialuronianu, mogą narażać leczonego na zwiększone ryzyko kardiotoxyczności [53].

2.5.4. Strategie redukujące ryzyko

1). Redukcja dawki doxorubicyny oraz wydłużenie czasu infuzji.

Najprostszym sposobem redukcji ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności doxorubicyny jest redukcja dawki leku w podanym cyklu, co przełoży się na redukcję dawki kumulacyjnej. Niemniej dwa niezależne badania i jedna metaanaliza wykazały, że kiedy jest to możliwe, należy unikać redukcji dawki doxorubicyny. W analizie retrospektywnej 115 pacjentów z DLBCL leczonych cyklami polichemioterapii zawierającymi doxorubicynę wykazano, że podanie przynajmniej 75% zalecanej dawki doxorubicyny w pierwszych 12 tygodniach leczenia miało największy wpływ na całkowite przeżycie (ang. OS – overall survival) [54]. W kolejnej analizie retrospektywnej 210 pacjentów z DLBCL leczonych polichemioterapią CHOP-21 stwierdzono silną zależność między średnim okresem przeżycia (ang. MS – median survival) a procentem podanej zalecanej dawki: >90% – 7 lat, 85% do 90% – 3 lata oraz <85% jedynie 1.7 lat [55]. Ostatnio w analizie bazy danych SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) przeanalizowano 1156 pacjentów w wieku >80 z DLBCL, stwierdzając, że polichemioterapia CHOP-R (w porównaniu do CVP-R i innych) to jedyny cykl, który przedłuża całkowite przeżycie [56]. Nawet przy zastosowaniu immunochemioterapii z Rituximabem znaczenie podania całkowitej dawki doxorubicyny jest nadal ważne. U pacjentek leczonych doxorubicyną z powodu raka piersi i raka jajnika zauważono, że wydłużenie czasu infuzji do 6 godzin istotnie zmniejszyło ryzyko spadku frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. LVEF – left ventricular ejec-

tion fraction) monitorowanej wentruyklulografią [57]. W dużej metaanalizie 625 pacjentów leczonych antracyklinami wykazano znacząco mniejszą zapadalność na objawową niewydolność krążenia u pacjentów, otrzymujących antracyklinę we wlewie trwającym ponad 6 godzin w porównaniu do pacjentów, u których wlew trwał mniej niż godzinę (względne ryzyko = 0.27; 95% przedział ufności 0.09 do 0.81; 5 badań; 557 pacjentów) przy zachowanej skuteczności terapeutycznej [58]. Niestety tak długie wlewy doksorubicyny często wiążą się z występowaniem zapalenia żył obwodowych oraz koniecznością założenia centralnego dostępu żylnego, co z kolei zwiększa ryzyko powikłań zabiegu, wystąpienia zakrzepicy i infekcji septycznych.

2). Zastosowanie innej antracykliny – epirubicyny lub mitoksantronu.

Epirubicyna wykazuje mniejszą kardiotoxycyzość niż doksorubicyna, tak, że całkowita życiowa dawka kumulacyjna jest ograniczona do 900 mg/m² [59] (doksorubicyny do 450 mg/m²). Lek ten znalazł zastosowanie w wielu schematach polichemioterapii stosowanych w leczeniu guzów litych, w tym raka piersi. Wykazano, że przy takiej samej skuteczności leczenia raka piersi, stosunek dawki doksorubicyny do epirubicyny wywołującej kardiotoxycyzość wyniósł 1:1.7-2.0 a mielosupresję 1:1.2 [60]. Zastosowanie epirubicyny w zasadzie ogranicza się do chemioterapii ratunkowej (ang. salvage) w leczeniu chłoniaka Hodgkina schematem IVE [28] oraz wykorzystuje jako cykl mobilizujący w chłoniakach nieziarnicznych [61]. Mitoksantron jest silnie działającym anthrachinololem, który również wykazuje mniejszą kardiotoxycyzość niż doksorubicyna. Zalecana dawka kumulacyjna wynosi 140 mg/m² [62]. W obszernej metaanalizie 15 randomizowanych prób klinicznych (pacjenci z rozpoznaniem raka piersi, jajnika, chłoniaka, szpiczaka mnogiego oraz mięsaka) wykazano większe występowanie objawowej kardiotoxycyzości przy zastosowaniu doksorubicyny w porównaniu do mitoksantronu (OR 2.88 95% przedział ufności: 1.29, 6.44) [63]. Mitoksantron nie jest stosowany w leczeniu chłoniaka Hodgkina, a użycie mitoksantronu w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych ogranicza się do polichemioterapii postaci opornych [28].

3). Zastosowanie doxorubicyny liposomalnej

Antracykliny liposomalne, w tym doksorubicyna, uwalniają proporcjonalnie większą ilość leku w łożysku naczyniowym guza, gdzie kapilary są nieprawidłowe, częściowo uszkodzone i bardziej przepuszczalne, niż w łożysku naczyniowym zdrowych tkanek (w tym serca) [64]. Skuteczność i bezpieczeństwo liposomalnej doksorubicyny oceniano początkowo u pacjentów z chłoniakami w przebiegu AIDS [65], uznając za skuteczną dawkę 50 mg/m² w schemacie CHOP, nie obserwując toksycyzości nawet w eskalacji

dawki do 80 mg/m² (nie stwierdzono różnic w skuteczności >50 mg/m²). Następne badania prowadzono u chorych starszych [66], pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca przy rozpoznaniu [67] oraz u osób starszych z przeciwwskazaniami do standardowej chemioterapii ze względu na zły stan ogólny ich zdrowia [68]. We wszystkich przypadkach wykazano lepszą tolerancję i skuteczność chemioterapii COMP-R w porównaniu do CHOP-R.

4). Zastosowanie deksrazoksanu.

Deksrazoksan jest pochodną EDTA stosowaną w zapobieganiu kardiotoksyczności doxorubicyny. Podstawowy mechanizm działania leku oraz jego metabolitu polega na usuwaniu (przez chelatowanie) jonów żelaza i miedzi ze związków z antracyklinami. Zapobiega to powstawaniu toksycznych związków upośledzających aktywność oksydazy cytochromu c i powstawaniu wolnych rodników tlenowych, umożliwiając reakcje oksydoredukcyjne lipidów [69]. Ponadto wykazano, że deksrazoksan utrudnia powstanie kompleksu kardiospecyficznej topoizomerazy II-beta z doxorubicyną i DNA, pozostając bez wpływu na topoizomerazę II alfa, ulegającą nadekspresji w komórkach nowotworowych [34]. Ograniczenia w zastosowaniu deksrazoksanu wynikają z nasilania mielotoksycznego działania chemioterapii oraz potencjalnie u niektórych pacjentów z obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory. Wobec powyższego zastosowanie deksrazoksanu jest wskazane dopiero przy przekroczeniu dawki kumulacyjnej 300 mg/m² oraz jest przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością krążenia.

3. Cele pracy

1. Ocena ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności doxorubicyny stosowanej w leczeniu chorych na chłoniaki w zależności od: czynników ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego obecnych przed rozpoczęciem leczenia oraz dawki i postaci doxorubicyny.
2. Ocena wczesnych objawów niewydolności serca w badaniu echokardiograficznym chorych na chłoniaki z uwzględnieniem dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej.
3. Przydatność badań echokardiograficznych dla wdrożenia pierwotnej kardioprotekcji u chorych na chłoniaki leczonych chemioterapią I rzutu z doxorubicyną.
4. Wstępna ocena skuteczności leczenia I rzutu chorych z DLBCL, u których stosowano postać konwencjonalną i liposomalną doxorubicyny.

4. Materiał i metody

4.1. Charakterystyka grup

Grupę badaną stanowiło 219 pełnoletnich chorych na chłoniaki, dotychczas nieleczonych przeciwnowotworowo, poddanych polichemioterapii zawierającej dokсорubicynę. W badanej grupie 118 chorych (53,88%) oceniono retrospektywnie, a 101 chorych (46,11%) poddano analizie prospektywnej. Pacjenci przed włączeniem do badania zostali ocenieni pod względem występowania objawów niewydolności krążenia w wywiadzie i badaniu fizykalnym. Ci, u których stwierdzono kliniczne cechy niewydolności krążenia, zostali poddani leczeniu cyklami chemioterapii bez zawartości antracyklin. Leczenie rozpoczęto od zredukowanej dawki antracyklin lub zastosowano inną antracyklinę. Wobec powyższego pacjenci z klinicznymi cechami niewydolności krążenia nie zostali włączeni do grup badawczych.

Chorzy oceniani retrospektywnie byli pacjentami leczonymi w Klinice Hematologii w latach 2000-2007 chemioterapią CHOP, powtarzaną co 14 lub 21 dni z lub bez przeciwciała monoklonalnego antyCD20 (Rituximab). Grupę retrospektywną analizowano pod kątem występowania czynników zdarzenia sercowo-naczyniowego, czynników ryzyka dla kardiotoxyczności dokсорubicyny oraz ich związku z wystąpieniem powikłań sercowo-naczyniowych w tym zgonów sercowych. Pacjenci w tej grupie (118 pacjentów) zostali poddani obserwacji wynoszącej ponad 5 lat.

Grupa chorych oceniana prospektywnie to 101 pacjentów leczonych w Klinice Hematologii w latach 2007 do 2009 (z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego lub chłoniaka Hodgkina) chemioterapią CHOP-21, R-CHOP-21, CHOP-14, R-CHOP-14, maxi-R-CHOP, maxi-R-COMP, eskalowany BEACOPP oraz ABVD. Charakter obserwacji umożliwił tu dokładniejszą analizę kardiotoxyczności dokсорubicyny określonej oceną parametrów skurczowej i rozkurczowej funkcji lewej komory w badaniu echokardiograficznym oraz wystąpieniu klinicznych powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zgonów sercowych, w zależności od dawki kumulacyjnej i postaci dokсорubicyny. Również w tej grupie obserwacja pacjentów trwała więcej niż 5 lat.

4.2. Rozpoznanie chłoniaka

Rozpoznanie chłoniaka nieziarniczego i chłoniaka Hodgkina ustalono w oparciu o badanie histopatologiczne pobranego węzła chłonnego lub nacieku pozawęzłowego. Diagnozę i podtyp chłoniaka określono w oparciu o klasyfikację WHO z 2008 roku [70]. Najczęściej podtypem były chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) – 129 chorych,

w tym: DLBCL-NOS (DLBCL bliżej nieokreślony) – 99 chorych, PMBCL (pierwotny chłoniak śródpiersia) – 23 chorych i THRLBCL (chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T i histiocyty) 7 chorych. U pozostałych rozpoznano: chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, n=20), chłoniaka grudkowego (FL, n=11), pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT (MALT, n=6), chłoniaka anaplastycznego olbrzymiokomórkowego ALK+ (ALCL-ALK+, n=9), chłoniaka z obwodowych komórek T bez dodatkowych specyfikacji (PTCL-NOS, n=8). Oceniano również 36 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, w tym 31 ze stwardnieniem guzkowym (NSCHL).

Tabela 3. Główne typy chłoniaka w całej grupie.

Typ	n = 219	% = 100
NHL B – komórkowe	166	75,8%
NHL T – komórkowe	17	7,8%
Chłoniak Hodgkina	36	16,4%

Tabela 4. Rozpoznania chłoniaka w całej grupie i podtypy.

Rozpoznanie	n = 219	% = 100
DLBCL – NOS	99	45,2%
DLBCL – PMBCL	23	10,5%
DLBCL – TCRLBCL	7	3,2%
FL	11	5,0%
MCL	20	9,1%
MALT	6	2,7%
PTCL	8	3,7%
ALCL	9	4,1%
CHL – NS	31	14,2%
CHL – LR	4	1,8%
CHL – MC	1	0,5%

Tabela 5. Rozpoznanie chłoniaka i podtypy w grupie analizowanej retrospektywnie i prospektywnie.

Rozpoznanie	Grupa retrospektywna	Grupa prospektywna
	(n=118) (%)	(n=101) (%)
DLBCL – NOS	64 (54%)	35 (35%)
DLBCL – PMBCL	12 (10%)	11 (11%)
DLBCL – TCRLBCL	6 (5%)	1 (1%)
FL	8 (7%)	3 (3%)
MCL	14 (12%)	6 (6%)
MALT	3 (2%)	3 (3%)
PTCL	4 (3%)	4 (4%)
ALCL	7 (6%)	2 (2%)
CHL – NS	0 (0%)	31 (31%)
CHL – LR	0 (0%)	4 (4%)
CHL – MC	0 (0%)	1 (1%)

4.3. Charakterystyka chorych i czynniki ryzyka chłoniaka

Badane grupy scharakteryzowano pod względem płci, wieku, klinicznego zaawansowania oraz wskaźników ryzyka odpowiednich do rozpoznania. Wskaźnik ryzyka IPI zastosowano dla chorych z rozpoznaniem DLBCL, MALT, ALCL oraz PTCL; wskaźnik ryzyka FLIPI dla FL; uproszczony wskaźnik MIPI dla MCL oraz wskaźnik IPSS dla HL.

Tabela 6. Charakterystyka grup względem płci i wieku.

Grupa	Wszyscy				Mężczyźni			Kobiety		
	n	Wiek średnia	SD +/-	min-max	n (%)	Wiek średnia	SD +/-	n (%)	Wiek średnia	SD +/-
Retrospektywna	118	54,07	15,21	21-85	67 (56,8%)	55,68	14,68	51 (43,2%)	51,96	15,77
Prospektywna	101	44,79	17,8	18-77	46 (45,5%)	48,63	16,70	55 (54,5%)	41,58	18,19

Zaawansowanie kliniczne dla chłoniaków nieziarniczych określono wg klasyfikacji z Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds [71].

Tabela 7. Kliniczna ocena zaawansowania chłoniaków nieziarniczych.

(wg ustaleń z Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds)

Stopień	Opis
I	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub pojedynczego narządu pozawęzłowego.
II	Zajęcie co najmniej dwóch grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony albo ograniczone zajęcie narządu lub miejsca pozalimfatycznego z zajęciem ca najmniej jednej grupy węzłów chłonnych po jednej stronie przepony.
III	Zajęcie węzłów chłonnych lub narządu pozawęzłowego po obu stronach przepony: III-1 z zajęciem śledziony, węzłów płucnych, węzłów krezkowych lub węzłów dorzecza żyły wrotnej albo bez ich zajęcia. III-2 z zajęciem węzłów chłonnych okołoaortalnych, biodrowych i trzewnych.
IV	Rozlane lub rozsiane zajęcie co najmniej jednego narządu pozalimfatycznego albo tkanki z zajęciem węzłów lub bez zajęcia węzłów chłonnych.
A	Bez objawów systemowych
B	Z objawami systemowymi (gorączka >38.5C, utrata 10% masy ciała w 6 miesięcy, nocne poty)
E	Pojedyncze zlokalizowane zajęcie narządu pozalimfatycznego (z wyjątkiem wątroby i szpiku kostnego)

Tabela 8. Charakterystyka stopnia zaawansowania NHL w badanej grupie.

Stopień	Łącznie (n = 183)		Retrospektywnie (n = 118)		Prospektywnie (n = 65)	
	Liczba	Procent	Liczba	Procent	Liczba	Procent
I	2	1,0	0	0	2	1,8
II	23	12,7	6	9,2	17	14,6
III	44	24,0	18	27,7	26	21,9
IV	114	62,3	41	63,1	73	61,7

Tabela 9. Charakterystyka stopnia zaawansowania HL w grupie prospektywnej wg klasyfikacji stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina.

(wg ustaleń z Ann Arbor) [72]

Stopień	Liczba (n=36)	Procent
CS I	1	2,8
CS II	15	41,7
CS III	11	30,5
CS IV	9	25,0

Badaną grupę scharakteryzowano pod względem czynników ryzyka. Jednym z czynników ryzyka jest określenie stopnia sprawności wg skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [73]:

Tabela 10. Stan sprawności wg ECOG.

Stopień	Opis
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń.
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy.
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia.
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia.
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby.
5	Zgon.

W badanej grupie chorych z rozpoznaniem DLBCL, MALT, ALCL oraz PTCL określono międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI (International Prognostic Index) w oparciu o następujące czynniki ryzyka [74]: wiek > 60 lat, stopień zaawansowania wg Ann Arbor > II, liczba lokalizacji pozawęzłowych > 2, stan sprawności wg ECOG > 2, LDH > normy.

Tabela 11. Rozkład IPI w badanej grupie u chorych z rozpoznaniem DLBCL, MALT, ALCL oraz PTCL.

IPI czynniki	DLBCL	MALT	ALCL	PTCL	Łącznie (n=139)	%	Ryzyko
0	2	0	2	0	4	2,9	Niskie
1	5	0	1	1	7	5,0	Niskie
2	32	2	2	0	36	25,9	Średnie
3	43	4	1	6	54	38,8	Średnie
4	33	0	3	1	37	26,6	Wysokie
5	1	0	0	0	1	0,7	Wysokie

W badanej grupie chorych z rozpoznaniem FL określono międzynarodowy wskaźnik rokowniczy FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) w oparciu o następujące czynniki ryzyka [75]: wiek > 60 roku życia, stadium kliniczne wg klasyfikacji z Ann Arbor III lub IV, stężenie hemoglobiny <12g/dl, LDH > normy, liczba zajętych grup węzłowych > 4. Klasyfikacja ryzyka zależy od ilości występujących czynników: ryzyko niskie 0-1 czynnik (91% pięcioletnie przeżycie), pośrednie ryzyko przy 2 czynnikach (78% pięcioletnie przeżycie), wysokie przy 3-5 czynnikach (53% pięcioletnie przeżycie) [1].

Tabela 12. Rozkład FLIPI w badanej grupie u chorych z rozpoznaniem FL.

FLIPI czynniki	Liczba (n=11)	Procent	Ryzyko
0	0	0	Niskie
1	0	0	Niskie
2	3	27,3	Pośrednie
3	6	54,5	Wysokie
4	2	18,2	Wysokie
5	0	0	Wysokie

W badanej grupie chorych z rozpoznaniem MCL określono międzynarodowy wskaźnik rokowniczy MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) [76]. Sposób jego określania i rozkład w poszczególnych grupach przedstawiono w tabelach:

Tabela 13. Czynniki ryzyka stanowiące MIPI.

Punkty	Wiek	ECOG	LDH/ULN	WBC/uł
0	<50	0-1	<0,67	<6700
1	50-59		0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10000-14999
3	>70		>1,50	>15000

Ryzyko niskie 0-3 pkt., pośrednie 4-5 pkt., wysokie 6-11 pkt.

Tabela 14. Rozkład MIPI w badanej grupie u chorych z rozpoznaniem MCL.

Ryzyko	Liczba (n=20)	Procent
Niskie	0	0
Pośrednie	6	30
Wysokie	14	70

W badanej grupie chorych z rozpoznaniem HL określono Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. IPS – International Prognostic Index) w oparciu o następujące czynniki ryzyka [77]: poziom albuminy w surowicy < 40g/L, poziom hemoglobiny < 10,5 g/dL, płeć męska, wiek > 45 lat, stadium zaawansowania IV wg Ann Arbor, leukocytoza >15,000/uł, limfocytoza < 0,6g/L lub < 8% WBC. W oparciu o w/w czynniki ryzyka, ryzyko określa się jako niskie przy obecności 0-2 czynników ryzyka, a wysokie przy obecności 3-7 czynników.

Tabela 15. Rozkład ryzyka HL w grupie prospektywnej.

Ryzyko	Liczba (n=36)	Procent
Niskie	29	80,5
Wysokie	7	19,5

4.4. Leczenie onkologiczne

4.4.1. Leczenie pierwszej linii

Wszyscy pacjenci (n=219) w badanej grupie zostali poddani leczeniu polichemioterapią zawierającą doksorubicynę. W grupie analizowanej retrospektywnie (n=118) zastosowano następujące cykle polichemioterapii: CHOP podawany co 21 dni, R-CHOP z przeciwciałem antyCD20 (Rituximab) oraz R-CHOP-14 podawany co 14 dni. W grupie analizowanej prospektywnie zastosowano, w zależności od rozpoznania oraz stadium zaawansowania, cykle chemioterapii CHOP, R-CHOP, R-CHOP-14, maxi-R-CHOP, eskalowany BEACOPP oraz ABVD. W przypadku zaistnienia czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory przed rozpoczęciem leczenia lub cech kardiotoksyczności doksorubicyny (klinicznie lub w echokardiografii) stwierdzonej w trakcie leczenia, pacjentów kwalifikowano do cykli chemioterapii zawierających doksorubicynę liposomalną (Myocet): COMP-R, maxi-COMP-R oraz MBVD. Przy zlicaniu dawek cytostatyków dla obliczenia powierzchni ciała zastosowano formułę wg Dubois [78].

Tabela 16. Stosowane cykle chemioterapii w całej grupie.

Cykl	Cała grupa (n=219) (%)	Grupa retrospektywna (n=118) (%)	Grupa prospektywna (n=101) (%)
CHOP	31 (14%)	29 (25%)	2 (2%)
R-CHOP-R	110 (50%)	78 (66%)	32 (32%)
R-CHOP-14	16 (7%)	11 (5%)	5 (5%)
R-COMP	16 (7%)		16 (16%)
R-CHOP + R-COMP	3 (1%)		3 (3%)
Maxi-R-CHOP	4 (2%)		4 (4%)
Maxi-R-COMP	2 (1%)		2 (2%)
Maxi-R-CHOP + Maxi-R-COMP	1 (0.5%)		1 (1%)
escBEACOPP	2 (1%)		2 (2%)
escBEACOPP + ABVD	24 (11%)		24 (24%)
ABVD	7 (4%)		7 (7%)
MBVD	2 (1%)		2 (2%)
ABVD + MBVD	1 (0.5%)		1 (1%)

Schemat podawania CHOP u większości ocenianych, chorych na chłoniaki nieziarnicze stosowano w dawkach standardowych [79]: cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. w dniu pierwszym, doksorubicyna 50 mg/m² i.v. w dniu pierwszym, winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) i.v. w dniu pierwszym oraz prednizon 100 mg p.o. przez pięć dni. Chemioterapię powtarzano co 21 lub co 14 dni. Natomiast w przypadkach, w których stosowano go w skojarzeniu z Rituximabem, przeciwciała monoklonalne były podane w dniu poprzedzającym chemioterapię lub w dniu pierwszym w dawce 375 mg/m². U części chorych z niewydolnością krążenia standardową postać doksorubicyny zastępowano postacią liposomalną (schemat COMP).

Pacjenci z MCL, przed wysokodawkowaną chemioterapią wspartą przeszczepieniem komórek macierzystych, leczeni byli wg. tzw. „protokołu nordyckiego”: schemat maxi-R-CHOP-21 podawany co 21 dni naprzemiennie z HD-ARA-C (3000 mg/m² co 12 godzin łącznie 4 dawki) [80]. W schemacie maxi-R-CHOP eskalowane były dawki cyklofosfamidu (1200 mg/m² i.v. w dniu pierwszym) i doksorubicyny (75 mg/m² i.v. w dniu pierwszym).

U chorych na chłoniaka Hodgkina stosowano eskalowany BEACOPP i / lub ABVD. W eskalowanym BEACOPP [81] podawano bleomycynę 10 mg/m² iv w dniu pierwszym, etopozyd 200 mg/m² iv w dniach 1-3, doksorubicynę 35 mg/m² iv w dniu pierwszym, cyklofosfamid 1200mg/m² iv w dniu pierwszym, winkrystynę 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) i.v. w dniu ósmym, prokarbazynę 100mg/m² p.o. w dniach 1-7, i prednizon 40mg/m² p.o. w dniach 1-14. Protokół ABVD podawano co 28 dni u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina niskiego stopnia ryzyka oraz u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję po 3 cyklach eskalowanego BEACOPP [82]: (doksorubicyna 25mg/m² iv w dniach 1,15, bleomycyna 10mg/m² iv w dniach 1,15, winblastyna 6mg/m² iv w dniach 1,15, dakarbazyna 375mg/m² iv w dniach 1,15). U części chorych z rozpoznąną kardiotoxycywnością w schemacie ABVD zastępowano doksorubicynę konwencjonalną jej postacią liposomalną (MBVD – doksorubicyna liposomalna niepegylowana 25 mg/m² iv w dniach 1,15).

4.4.2. Leczenie drugiej linii

Pacjentów kwalifikowano do leczenia drugiej linii w przypadku braku osiągnięcia całkowitej remisji, progresji choroby w trakcie leczenia, wznowy choroby po zakończeniu leczenia oraz w przypadku wysokiego ryzyka choroby przy rozpoznaniu wg czynników ryzyka wchodzących w skład indeksów prognostycznych.

Chemioterapię drugiej linii podano wg schematu ESHAP [28]; stosowana jako cykl ratunkowy (salvage) [83] oraz celem mobilizacji komórek macierzystych [84]: etopozyd

40 mg/m² i.v. dzień 1-4, cisplatyna 25 mg/m² dzień 1-4, metyloprednizolon 1000 mg i.v. dzień 1-4, arabinozy cytozyny 2000 mg/m² i.v. dzień 5.

Pacjenci, którzy odpowiedzieli na chemioterapię ratunkową skuteczną mobilizacją komórek macierzystych, zostali zakwalifikowani do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych kondycjonowanego wysokodozowaną chemioterapią schematem BEAM lub napromienianiem całego ciała (TBI) 12-14Gy.

Tabela 17. Pacjenci poddani leczeniu drugiej linii.

	Cała grupa (n=219) (%)	Grupa retrospektywna (n=118) (%)	Grupa prospektywna (n=101) (%)
Druga linia leczenia	126 (58%)	66 (56%)	60 (60%)
Auto SCT	42 (19%)	30 (25%)	12 (12%)
- BEAM	38 (17%)	28 (24%)	10 (10%)
- TBI	4 (2%)	2 (2%)	2 (2%)
Radioterapia	84 (38%)	36 (31%)	48 (48%)
- IFRT	61 (28%)	17 (14%)	44 (44%)
- RIT	23 (11%)	19 (16%)	4 (4%)

Chemioterapia drugiej linii ESHAP, chemioterapia kondycjonująca BEAM oraz radioimmunoterapia (Zevalin) są obciążone małym ryzykiem kardiotoxyczności. Z drugiej strony ryzyko kardiotoxyczności jest istotnym problemem klinicznym przy IFRT [85] oraz kondycjonowaniu TBI z HD CTX [51].

4.4.3. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie pierwszej linii była oceniana w oparciu o wyniki badań tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej, szyi oraz miednicy mniejszej wg kryteriów Chesona [86]. W przypadku chłoniaków o podwyższonym metabolizmie glukozy (HL, DLBCL oraz PTCL) w grupie prospektywnej wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. PET – Positron Emission Tomography) z oceną pochłaniania 18F-Fludeoksyglukoza 18F-FDG [87]. Odpowiedź na leczenie definiowano wg przyjętych kryteriów Chesona:

- odpowiedź całkowitą (CR) – regresja wszystkich powiększonych węzłów chłonnych do wymiarów nie przekraczających 15 mm. W każdym innym przypadku rezydualnych węzłów chłonnych > 15 mm niezbędne jest potwierdzenie braku ich aktywności metabolicznej w badaniu PET-CT;
- odpowiedź częściową (PR) – co najmniej 50% zmniejszenie się sumy średnic 6 największych węzłów chłonnych, ponad 50% regresję zmian guzowatych w wątrobie/śledzionie oraz brak pojawienia się nowych zmian w okolicach dotychczas wolnych od choroby;
- stabilizację procesu (SD) – brak spełnienia kryteriów częściowej odpowiedzi czy progresji choroby;
- progresję choroby (PD) – powiększenie się o ponad 50% średnicy którejkolwiek z wcześniej zajętych okolic lub pojawienie się nowej zmiany o wymiarach > 15 mm.

W badanej grupie oceniono czas całkowitego przeżycia (overall survival – OS) oraz czas wolny od progresji (progression free survival):

- OS – czas od rozpoczęcia leczenia I linii do zgonu (niezależnie od przyczyny), lub ostatniej obserwacji.
- PFS – czas od rozpoczęcia leczenia I linii do progresji choroby, nawrotu, zgonu (niezależnie od przyczyny) lub ostatniej obserwacji.

4.5. Czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego i kardiotoksyczności doksorubicyny

Chorzy stanowiący grupę retrospektywną zostali ocenieni pod względem występowania czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego i czynników ryzyka kardiotoksyczności doksorubicyny oraz ich związku z wystąpieniem powikłań kardiologicznych. Całościowa ocena czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych jest możliwa przed rozpoczęciem chemioterapii. Ocena ryzyka kardiotoksyczności doksorubicyny przy rozpoznaniu Chłoniak jest niekompletna. Trudno bowiem jednoznacznie określić, czy pacjent będzie w przyszłości wymagał leczenia drugiej linii w razie wznowy lub oporności procesu. Przy rozpoznaniu można jedynie szacować ryzyko związane z prawdopodobną całkowitą dawką kumulacyjną.

Czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano według wytycznych ESC (European Society of Cardiology) [89]. Zawierają one czynniki ryzyka zgonu z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego wg karty SCORE (systemic coronary risk evaluation) oraz dodatkowe parametry przedstawione w tabeli:

Tabela 18. Czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego (wg karty SCORE)
<p>Płeć męska.</p> <p>Wiek mężczyźni >45 r.ż., kobiety >55 r.ż.</p> <p>Palenie tytoniu.</p> <p>Nadciśnienie tętnicze: skurczowe \geq140 lub rozkurczowe \geq90.</p> <p>Hipercholesterolemia: Cholesterol całkowity >4 mmol/l (>150mg/dl).</p>
<p>Ponadto niezależnie wysokim ryzykiem zdarzenia sercowo-naczyniowego objęci są:</p>
<p>Chorzy z rozwiniętą chorobą niedokrwienną serca.</p> <p>Chorzy z rozpoznaną cukrzycą.</p> <p>Chorzy z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek.</p>
<p>Dodatkowe czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego:</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny u członków rodziny <55 r.ż. mężczyźni i <65 r.ż. kobiety.</p> <p>Nieprawidłowe żywienie.</p> <p>Mała aktywność fizyczna.</p> <p>Nadwaga i otyłość.</p>

Czynniki ryzyka kardiotoksyczności antracyklin zostały określone w oparciu o przegląd literatury i publikacji z badaniami retrospektywnymi. Za czynniki ryzyka kardiotoksyczności antracyklin:

- Dawkę kumulacyjną >450 mg/m² [90].
- Radioterapię, (ang. IFRT – involved field radiotherapy) [85].
- Jednoczasową terapię innymi lekami kardiotoksycznymi (szczególnie trastuzumab [91] i taksany [92])
- Kondycjonowanie napromienianiem całego ciała (ang. TBI – total body irradiation) z wysokodozowanym cyklofosfamidem [51].
- Wiek >65 r.ż.
- Płeć kobieca.
- Występującą chorobę układu krążeniowego.
- Część tożsamyh z czynnikami zdarzenia sercowo-naczyniowego występujące przed rozpoczęciem chemioterapii (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze: skurczowe >140 lub rozkurczowe >90, hipercholesterolemię (cholesterol całkowity >4 mmol/l, >150mg/dl), nadwagę i otyłość.

Dane pacjentów ocenianych w grupie retrospektywnej zostały zebrane z historii chorób opisujących hospitalizację oraz z kart ambulatoryjnych dokumentujących wizyty kontrolne mające miejsce po zakończeniu leczenia. W przypadku okresu czasu wynoszącego ponad rok od ostatniej wizyty kontrolnej kontaktowano się z pacjentem lub rodziną pacjenta telefonicznie celem uzyskania informacji o aktualnym stanie zdrowia. Okres obserwacji pacjentów w grupie retrospektywnej wyniósł minimalnie 5 lat. Każdy pacjent został oceniony pod względem PFS oraz OS. Czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego zostały określone w wywiadzie, badaniu fizykalnym oraz w badaniach laboratoryjnych (poziom cholesterolu). Czynniki ryzyka kardi toksyczności antracyklin zostały zebrane przed rozpoczęciem w trakcie oraz po zakończeniu leczenia. Powikłania sercowo-naczyniowe występujące w trakcie lub po zakończonej terapii, zostały ocenione zgodnie z wytycznymi ESC.

Dane pacjentów ocenianych w grupie prospektywnej zostały zebrane przy pomocy ankiety w trakcie hospitalizacji, leczenia w ośrodku terapii dziennej oraz w trakcie wizyt ambulatoryjnych. Podobnie jak w grupie retrospektywnej, czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego zostały określone w wywiadzie, badaniu fizykalnym oraz w badaniach laboratoryjnych (poziom cholesterolu). Pacjenci w tej grupie zostali dodatkowo ocenieni pod względem wydolności skurczowej i rozkurczowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym. Badanie to przeprowadzono przed rozpoczęciem terapii, następnie przed podaniem 4 cyklu chemioterapii oraz po zakończeniu leczenia. Z uwagi na występowanie czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz cech niewydolności skurczowej lub rozkurczowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym pacjenci zostali zakwalifikowani do leczenia antracykliną liposomalną. Z tego też względu w grupie prospektywnej nie przeprowadzono analizy wpływu czynników zdarzenia sercowo-naczyniowego na powikłania kardiologiczne, iż pacjenci bardziej obciążeni czynnikami ryzyka zostali poddani leczeniu lekiem z założenia mniej kardi toksycznym. Czynniki ryzyka kardi toksyczności antracyklin zostały ocenione po zakończeniu leczenia. Okres obserwacji pacjentów w grupie prospektywnej również wyniósł 5 lat. W analizie wzięto pod uwagę czas wolny od progresji (PFS) oraz okres całkowitego przeżycia (OS).

Natomiast w grupie retrospektywnej analizowano wpływ wystąpienia czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego, wpływ wystąpienia czynników ryzyka kardi toksyczności antracyklin oraz istotność statystyczną wpływu każdego czynnika osobno na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie i po zakończeniu leczenia.

W grupie prospektywnej z kolei analizowano wpływ leczenia antracykliną konwencjonalną oraz antracykliną liposomalną na wydolność skurczową i funkcję rozkurczową lewej

komory w badaniu echokardiograficznym. Ponadto oceniono skuteczność leczenia onkologicznego antracykliną konwencjonalną w porównaniu do antracykliny liposomalnej.

W analizie obu grup oceniono odległe wyniki leczenia oraz powikłania sercowo-naczyniowe (wczesne i późne) w świetle całkowitego przeżycia. Szczególnie uwzględniono wpływ kwalifikacji pacjentów do leczenia antracykliną liposomalną na odległe wyniki przeżycia całkowitego (OS).

4.6. Ocena kardi toksyczności doksorubicyny

W klinicznej ocenie grupy retrospektywnej i prospektywnej przyjęto, że pojawienie się jakichkolwiek nieprawidłowych objawów, w tym zgonu, związanych z układem sercowo-naczyniowym jest wtórne do zastosowanej doksorubicyny. Było to możliwe dzięki zakwalifikowaniu do leczenia doksorubicyną wyłącznie pacjentów wydolnych krążeniowo przy rozpoznaniu. Wszystkie zdarzenia ryzyka sercowo-naczyniowego analizowano w oparciu o kryteria diagnostyczne zawarte w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

W ocenie echokardiograficznej grupy prospektywnej oceniano wystąpienie dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Tow. Kard.[93]:

Dysfunkcję skurczową oceniano poprzez pomiar LVEF, wystąpienie dysfunkcji przyjęto za:

- każde obniżenie LVEF do poziomu poniżej 55%
- każde obniżenie LVEF ponad 10% od wartości wyjściowej.

Dysfunkcję rozkurczową oceniano poprzez pomiar napływu mitralnego do lewej komory w trakcie rozkurczu, wystąpienie dysfunkcji i jej stopień uznano, gdy [94]:

- wystąpiły zaburzenia relaksacji lewej komory – stopień 1
- wystąpiła pseudonormalizacja napływu mitralnego – stopień 2
- wystąpił restrykcyjny profil napływu mitralnego odwracalny przy próbie Valsalvy – stopień 3
- wystąpił sztywny / nieodwracalny restrykcyjny profil napływu mitralnego – stopień 4

Badania echokardiograficzne zostały wykonane przez autora pracy aparatem Logiq 3 firmy General Electric głowicą sektorową o częstotliwości 3MHz w obrazowaniu dwuwymiarowym B mode. Dysfunkcję skurczową oceniano za pomocą wolumetrycznego pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) metodą Simpsona w przekroju czterojamowym. Dysfunkcję rozkurczową oceniano, wykorzystując pomiar napływu mitralnego do lewej komory przy zastosowaniu Dopplera fali pulsacyjnej. Badano stosunek amplitud fali E (early)

i A (atrial) napływu mitralnego (E/A) w spoczynku oraz w trakcie próby Valsalvy oraz czas deceleracji fali E napływu mitralnego (DT). Ponadto oceniano czas rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory (IVRT) oraz stosunek maksymalnej szybkości przepływu w żyłach płucnych w fazie skurczu i rozkurczu (S/D). Wady zastawkowe rozpoznano w oparciu o wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [93]. Badanie echokardiograficzne wykonano przed chemioterapią, po trzecim cyklu chemioterapii oraz po zakończeniu leczenia.

4.7. Metody statystyczne

Grupy poddane badaniu zostały scharakteryzowane przy użyciu metod opisowych dla zmiennych ciągłych. Zależności między zmiennymi jakościowymi analizowano za pomocą testu chi kwadrat (χ^2) a w przypadku małych liczebności testu Fishera. W przypadku porównywania wybranych zmiennych w dwóch grupach niezależnych użyto, w zależności od liczby porównywanych grup, testu Manna-Whitneya. W przypadku porównywania wartości danej zmiennej przed i po leczeniu stosowano test Wilcoxon dla par wiązanych. Do oceny analizy wystąpienia zgonów oraz wznowy stosowano porównanie krzywych przeżycia Kaplana-Mayera za pomocą testu logarytmicznego rang (log-rank test). We wszystkich analizach za istotne przyjęto efekty, dla których prawdopodobieństwo błędu pierwszego rodzaju było mniejsze od przyjętego poziomu istotności 0,05 (tj. $p < 0,05$). Brak istotności statystycznej oznaczano symbolem NS (nieistotne statystycznie), nie podając dokładnych wartości p. Analiza statystyczna została przeprowadzona z zastosowaniem pakietu statystycznego STATA 12.1 [96, 97].

5. Wyniki

5.1. Ocena ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności doksorubicyny stosowanej w leczeniu chorych na chłoniaki w zależności od: czynników ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego obecnych przed rozpoczęciem leczenia oraz dawki i postaci doksorubicyny

Celem pracy była identyfikacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka kardiotoksyczności po leczeniu cyklami chemioterapii zawierającymi doksorubicynę. Umożliwiłoby to wdrożenie u nich pierwotnej kardioprotekcji – jeszcze przed lub w trakcie chemioterapii. Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta określono obecność czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w oparciu o wywiad, badanie fizykalne oraz badania laboratoryjne (poziom cholesterolu).

5.1.1. Zależność wystąpienia kardiotoksyczności doksorubicyny od czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie retrospektywnej (n=118).

W grupie retrospektywnej czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego obecne przed rozpoczęciem leczenia opisano u 118 pacjentów. W większości przypadków (n=97,82%) wyodrębniono przynajmniej jeden czynnik ryzyka, klasyfikując tych pacjentów jako należących do grupy podwyższonego ryzyka. Jedynie u 21 chorych (18%) nie stwierdzono występowania czynników incydentu sercowo-naczyniowego.

Tabela 19. Występowanie czynników ryzyka w grupie retrospektywnej.

Ilość czynników ryzyka	Pacjenci n (%)
0	21 (18%)
1	18 (15%)
2	38 (32%)
3	26 (22%)
4	11 (9%)
5	4 (3%)

Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka w grupie retrospektywnej były: płeć męska (57%) oraz wiek > 45 r.ż. u mężczyzn (44%). Z czynników ulegających modyfikacji przed lub w trakcie leczenia najczęściej stwierdzano: nadciśnienie tętnicze (28%), hipercholesterolemię (14%) oraz palenie tytoniu (12%).

Tabela 20. Rozkład czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie retrospektywnej.

Czynnik ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego	Pacjenci z czynnikiem ryzyka n (%)
Płeć męska	67 (57%)
Wiek mężczyźni >45 r.ż.	52 (44%)
Wiek kobiety >55 r.ż.	21 (18%)
Nadciśnienie tętnicze: skurczowe >140 lub rozkurczowe >90.	33 (28%)
Nadwaga i otyłość.	23 (20%)
Hipercholesterolemia: Cholesterol całkowity >4 mmol/l (>150mg/dl).	17 (14%)
Palenie tytoniu	14 (12%)
Pacjenci z rozwiniętą chorobą niedokrwienną serca.	8 (7%)
Pacjenci z rozpoznaną cukrzycą.	0 (0%)
Pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek	0 (0%)
Dodatni wywiad rodzinny u członków rodziny <55 r.ż. mężczyźni i <65 r.ż. kobiety	0 (0%)

Przeprowadzona analiza statystyczna potwierdziła, że wyodrębnienie u chorych przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej jednego czynnika ryzyka, zwiększa istotnie częstość powikłań sercowo-naczyniowych ($\chi^2=6.18$, $p<0.05$). Przy średnim okresie obserwacji wynoszącym 5 lat, powikłania sercowo-naczyniowe (w postaci niewydolności krążenia oraz zgonu sercowego) wystąpiły u 24 pacjentów (20% pacjentów w tej grupie).

Tabela 21. Rozkład powikłań sercowo-naczyniowych w zależności od zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie retrospektywnej (n=118).

Powikłanie	Bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego	≥1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego
Przewlekła niewydolność krążenia	0 (0%)	4 (4%)
Przewlekła niewydolność krążenia zakończona zgonem sercowym	2 (2%)	7 (6%)
Nagły zgon sercowy	1 (1%)	10 (8%)
Powikłania sercowo-naczyniowe (razem)	3 (3%)	21 (18%)
Zgony sercowe (razem)	1 (1%)	10 (8%)

5.1.2. Zależność wystąpienia kardiotoksyczności doksorubicyny od czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie prospektywnej (n=101).

W grupie prospektywnej oceniono 101 pacjentów przed leczeniem pod kątem występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz występowania dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym. U 66 pacjentów (66%) występował przynajmniej jeden czynnik ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego, co pozwoliło na zaliczenie ich do grupy podwyższonego ryzyka. W ocenie echokardiograficznej stwierdzono dysfunkcję rozkurczową u 10 pacjentów (10%), dysfunkcję skurczową u 6 pacjentów (6%) oraz graniczną frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF=55%) u 5 pacjentów.

Tabela 22. Występowanie czynników ryzyka w grupie prospektywnej.

Ilość czynników ryzyka	Pacjenci n (%)
0	34 (34%)
1	31 (31%)
2	25 (25%)
3	8 (8%)
4	3 (3%)
5	0 (0%)

Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka w grupie prospektywnej były: płeć męska (46%) oraz wiek > 45 r.ż. u mężczyzn (28%). Z czynników ulegających modyfikacji przed lub w trakcie leczenia najczęściej występowały: nadciśnienie tętnicze (14%), hipercholesterolemia (6%) oraz palenie tytoniu (5%). Dobrze kontrolowaną cukrzycę stwierdzono u 2 pacjentów (2%).

Tabela 23. Rozkład czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie prospektywnej.

Czynnik ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego	Pacjenci z czynnikiem ryzyka n (%)
Płeć męska	46 (46%)
Wiek mężczyźni >45 r.ż.	28 (28%)
Wiek kobiety >55 r.ż.	16 (16%)
Nadciśnienie tętnicze: skurczowe >140 lub rozkurczowe >90.	14 (14%)
Nadwaga i otyłość.	7 (7%)
Hipercholesterolemia: Cholesterol całkowity >4 mmol/l (>150mg/dl).	6 (6%)
Palenie tytoniu	5 (5%)
Pacjenci z rozwiniętą chorobą niedokrwienną serca.	3 (3%)
Pacjenci z rozpoznaną cukrzycą.	2 (2%)
Pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobę nerek	0 (0%)
Dodatni wywiad rodzinny u członków rodziny <55 r.ż. mężczyźni i <65 r.ż. kobiety	0 (0%)

W analizie statystycznej występowania czynników ryzyka oraz powikłań sercowo-naczyniowych stwierdzono, że u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka występowała statystycznie istotna ($p < 0.05$) większa ilość zmian ujawnionych w badaniu echokardiograficznym. Zmiany te (w postaci dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej) wystąpiły w trakcie leczenia łącznie u 60 chorych, co stanowi 60% ogółu pacjentów po zakończeniu leczenia. Dysfunkcja skurczowa (obniżenie LVEF >10%) wystąpiła samodzielnie u 30 (30%) pacjentów, dysfunkcja rozkurczowa samodzielnie u 20 (20%) a obie formy dysfunkcji wystąpiły jednocześnie u 5 (5%) pacjentów po zakończeniu leczenia. U wszystkich chorych ze

zmianami w badaniu echokardiograficznym, stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia lub już w czasie chemioterapii, wdrożono pierwotną kardioprotekcję pod postacią leczenia dokсорubicyną liposomalną. Jej kliniczną skuteczność potwierdził brak pacjentów z objawową niewydolnością krążenia czy zgonem sercowym w grupie obserwowanej prospektywnie.

Tabela 24. Rozkład powikłań sercowo-naczyniowych w zależności od zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie prospektywnej (n=101)

Powikłanie	Bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego	≥ 1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego
Przewlekła niewydolność krążenia	0 (0%)	0 (0%)
Postępująca niewydolność krążenia zakończona zgonem sercowym	0 (0%)	0 (0%)
Nagły zgon sercowy	0 (0%)	0 (0%)
Powikłania sercowo-naczyniowe (razem)	0 (0%)	0 (0%)
Zgony sercowe ogółem	0 (0%)	0 (0%)
Dysfunkcja skurczowa przed leczeniem (LVEF < 55%)	0 (%)	5 (5%)
Graniczna wartość frakcji wyrzutowej lewej komory przed leczeniem (LVEF = 55%)	2 (2%)	4 (4%)
Dysfunkcja rozkurczowa przed leczeniem	0 (0%)	10 (10%)
Nowo stwierdzona dysfunkcja skurczowa (obniżenie >10% LVEF) po 3 cyklu	0 (0%)	4 (4%)
Nowo stwierdzona dysfunkcja rozkurczowa po 3 cyklu	0 (0%)	3 (3%)
Dysfunkcja skurczowa (obniżenie >10% LVEF) po zakończeniu leczenia	10 (10%)	25 (25%)
Dysfunkcja rozkurczowa po zakończeniu leczenia	7 (7%)	18 (18%)

W wyniku analizy statystycznej występowania czynników ryzyka oraz powikłań sercowo-naczyniowych wysunięto następujący wniosek: u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka występowała statystycznie istotna ($p < 0.05$) większa ilość zmian stwierdzanych w badaniu echokardiograficznym.

Łącznie zmiany (w postaci dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej) wystąpiły w trakcie leczenia u 55 pacjentów co stanowi 55% pacjentów po zakończeniu leczenia. Dysfunkcja skurczowa (obniżenie LVEF >10%) wystąpiła samodzielnie u 30 (30%) pacjentów, dysfunkcja rozkurczowa samodzielnie 20 (20%) a obie formy dysfunkcji wystąpiły jednocześnie u 5 (5%) pacjentów po zakończeniu leczenia.

5.1.3. Zależność wystąpienia kardiotoksyczności doksorubicyny od czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w całej grupie (n=219).

Ocena występowania czynników ryzyka w odniesieniu do całej grupy (n=219) wykazała, że u 164 pacjentów (75%) występował przynajmniej jeden czynnik ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego. Tych pacjentów identyfikowano, jako tych należących do grupy podwyższonego ryzyka. U 55 chorych (25%) nie stwierdzono występowania czynników incydentu sercowo-naczyniowego.

Tabela 25. Występowanie czynników ryzyka w całej grupie (n=219).

Ilość czynników ryzyka	Pacjenci n (%)
0	55 (25%)
1	49 (22%)
2	63 (29%)
3	34 (16%)
4	14 (6%)
5	4 (2%)

Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka w grupie prospektywnej były: płeć męska (52%), wiek > 45 r.ż. u mężczyzn (37%) oraz wiek > 55 r.ż. u kobiet. Z czynników ulegających modyfikacji przed lub w trakcie leczenia najczęściej występowały: nadciśnienie tętnicze (21%), hipercholesterolemia (11%) oraz palenie tytoniu (9%).

Tabela 26. Rozkład czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w obu grupach (n=219).

Czynnik ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego	Pacjenci z czynnikiem ryzyka n (%)
Płeć męska	113 (52%)
Wiek mężczyźni >45 r.ż.	80 (37%)
Wiek kobiety >55 r.ż.	37 (17%)
Nadciśnienie tętnicze: skurczowe >140 lub rozkurczowe >90.	47 (21%)
Nadwaga i otyłość.	30 (14%)
Hipercholesterolemia: Cholesterol całkowity >4 mmol/l (>150mg/dl).	23 (11%)
Palenie tytoniu	19 (9%)
Pacjenci z rozwiniętą chorobą niedokrwienną serca.	11 (5%)
Pacjenci z rozpoznaną cukrzycą.	2 (1%)
Pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek	0 (0%)
Dodatni wywiad rodzinny u członków rodziny <55 r.ż. mężczyźni i <65 r.ż. kobiety	0 (0%)

W analizie statystycznej występowania czynników ryzyka oraz powikłań sercowo-naczyniowych stwierdzono, że u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka występowała statystycznie istotna ($p < 0.05$) większa ilość powikłań sercowo-naczyniowych oraz zmian stwierdzanych w badaniu echokardiograficznym. W grupie prospektywnej objętej kompleksową opieką kardiologiczną, nie obserwowano zgonów sercowych czy przypadków z objawową niewydolnością krążenia – odpowiadało im natomiast występowanie zaburzeń echokardiograficznych.

W grupie pacjentów, u których stwierdzono przynajmniej jeden czynnik ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego w wieloczynnikowej analizie wariancji za jedyny istotny czynnik ryzyka uznano występowanie nadciśnienia tętniczego.

5.1.4. Zależność wystąpienia kardiotoksyczności doksorubicyny od czynników ryzyka kardiotoksyczności doksorubicyny

Zwrócono szczególną uwagę na występowanie przyjętych za najbardziej istotne czynników ryzyka kardiotoksyczności doksorubicyny (dawka kumulacyjna, IFRT, inne leki poten-

cialnie kardi toksyczne, kondycjonowanie napromieniowaniem całego ciała i cyklofosfamidem), które ulegają ocenie dopiero po zakończeniu leczenia.

Tabela 27. Występowanie czynników ryzyka kardi toksyczności doksorubicyny w całej grupie (n=219).

Czynnik ryzyka kardi toksyczności doksorubicyny	Ilość pacjentów z danym czynnikiem n(%)
Dawka kumulacyjna >450 mg/m ²	19 (16%)
Radioterapia śródpiersia (ang. IFRT – involved field radiotherapy)	62 (%)
Jednoczasowa terapia innymi lekami kardi toksycznymi (szczególnie trastuzumab i taksany)	0 (0%)
Kondycjonowanie napromienianiem całego ciała z wysokodozowanym cyklofosfamidem	4 (%)

W grupie pacjentów, u których zdiagnozowano przynajmniej jeden czynnik ryzyka kardi toksyczności doksorubicyny w wieloczynnikowej analizie wariancji wykazano, że dawka kumulacyjna > 450/m² jest jedynym istotnym czynnikiem ryzyka. Nie stwierdzono większego ryzyka przy radioterapii śródpiersia oraz kondycjonowania napromieniowaniem całego ciała z wysokodozowanym cyklofosfamidem.

5.2. Ocena wczesnych objawów niewydolności serca w badaniu echokardiograficznym chorych na chłoniaki, z uwzględnieniem dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej

Pacjenci w grupie prospektywnej otrzymali w cyklach chemioterapii doksorubicynę konwencjonalną lub doksorubicynę liposomalną. Do leczenia doksorubicyną liposomalną kwalifikowano chorych, u których stwierdzano co najmniej jeden z poniższych:

- obniżoną <55% lub graniczną 55% frakcję wyrzutową lewej komory w badaniu echokardiograficznym przed leczeniem,
- niewydolność rozkurczową lewej komory w badaniu fali napływu mitralnego e/a w badaniu echokardiograficznym przed leczeniem,
- wysokie ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego w oparciu o wystąpienie > 3 czynników zdarzenia sercowo-naczyniowego,
- kardi toksyczność doksorubicyny w oparciu o badanie echokardiograficzne (obni-

żenie LVEF o 10% lub do poziomu <55% po 3 cyklu leczenia doksorubicyna konwencjonalną).

Tabela 28. Pacjenci kwalifikowani do leczenia antracykliną lizosomalną.

Kwalifikator	Liczba pacjentów z danym kwalifikatorem
LVEF < 55%	5
Graniczna LVEF 55%	6
Niewydolność rozkurczowa z zachowaną LVEF	10
Zaburzenia rytmu w wywiadzie	3
> 3 czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego	11
Wystąpienie kardiotoxyczności doksorubicyny po 3 cyklach doksorubicyny konwencjonalnej	4

Rozkład dawek antracyklin w grupie prospektywnej zależał od zastosowanych cykli chemioterapii oraz liczby ich podania. Kumulacyjna dawka antracyklin w grupie prospektywnej nie przekroczyła 450 mg/m² niezależnie od rodzaju i ilości cykli.

Tabela 29. Rozkład dawek doksorubicyny w grupie prospektywnej.

Antracyklina	N (%)	Zakres dawki kumulacyjnej/m ²	Średnia dawka kumulacyjna/m ²	Zakres dawki kumulacyjnej	Średnia dawka kumulacyjna
Doksorubicyna	77 (77%)	150-450 mg	322,01 mg	237-912 mg	550,40 mg
Doksorubicyna liposomalna	20 (20%)	150-400 mg	312,00 mg	150-800 mg	496,35 mg
Doksorubicyna i doksorubicyna liposomalna	4 (4%)	200-400 mg	325,00 mg	344-800 mg	652,00 mg

5.2.1. Analiza oceny frakcji wyrzutowej lewej komory badanej echokardiograficznie

Każdy pacjent w grupie prospektywnej miał wykonane badanie echokardiograficzne przed leczeniem, po trzecim (przed czwartym) cyklem chemioterapii oraz po zakończeniu leczenia (po 6 lub 8 cyklu chemioterapii).

Kardiotoksyczność doksorubicyny wyrażonej, jako dysfunkcja skurczowa definiowano przez obniżenie LVEF o >10% od wartości wyjściowej oraz obniżenie LVEF do poziomu <55%.

Tabela 30. Rozkład kardiotoksyczności doksorubicyny wyrażonej, jako dysfunkcja skurczowa (obniżenie LVEF >10%) od wartości wyjściowej po trzecim cyklu chemioterapii i po zakończeniu leczenia (n=101).

Lek	Dysfunkcja skurczowa (obniżenie LVEF) po 3 cyklu		Dysfunkcja skurczowa (obniżenie LVEF) po zakończeniu leczenia	
	Brak lub <10%	>10%	Brak lub <10%	>10%
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Doksorubicyna konwencjonalna n=81	77 (95%)	4 (5%) (*)	46 (56,7%)	35 (43,3%)
Doksorubicyna liposomalna n=20	20 (100%)	0	20 (100 %)	0

(*) – U 4 chorych ze spadkiem LVEF o ponad 10%, zastosowano od 4 cyklu liposomalną doksorubicynę. U żadnego z chorych nie doszło do dalszego pogorszenia czynności skurczowej w badaniu echokardiograficznym wykonanym po zakończeniu chemioterapii.

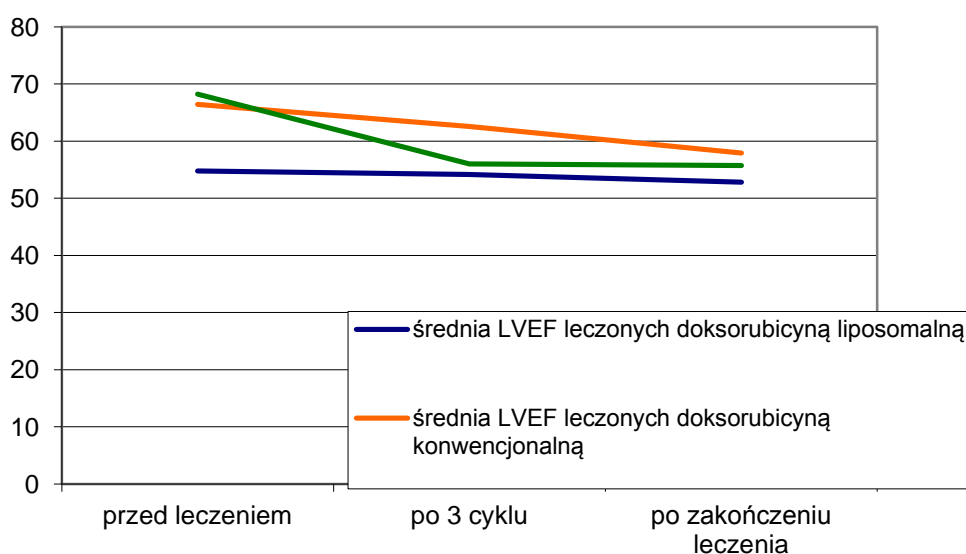
W ocenie echokardiograficznej po 3 cyklu ustalono dysfunkcję skurczową pod postacią obniżenia LVEF >10% u 4 pacjentów (4%), których zakwalifikowano do dalszego leczenia doksorubicyną liposomalną. Po 3 cyklu u 97 pacjentów (97%) nie potwierdzono obniżenia LVEF > 10%, a zarazem kardiotoksyczności doksorubicyny, niezależnie od zastosowanej postaci doksorubicyny.

W ocenie echokardiograficznej po zakończeniu leczenia potwierdzono dysfunkcję skurczową pod postacią obniżenia LVEF >10% u 31 z 77 pacjentów leczonych doksorubicyną konwencjonalną (40%). Nie stwierdzono natomiast obniżenia LVEF >10% u pacjentów leczonych doksorubicyną liposomalną po zakończeniu leczenia. Średni spadek LVEF po zastosowaniu doksorubicyny konwencjonalnej (3,85%) był istotnie wyższy od obserwowanego u chorych leczonych doksorubicyną liposomalną (0,65%), co potwierdzono w teście T-studenta (wartość testu t: 6,4, P < 0,05). Średni spadek wartości LVEF u chorych leczonych konwencjonalną i liposomalną doksorubicyną był już istotnie różny w badaniach

echokardiograficznych wykonanych po 3 cyklu chemioterapii – wartość testu t: 4,4, $p < 0,05$). Podobną zależność stwierdzono, porównując wyniki badań echokardiograficznych wykonanych po trzecim cyklu i po zakończeniu leczenia.

W grupie obserwowanej prospektywnie nie stwierdzono zależności statystycznej między zastosowaną dawką kumulacyjną/m² i wystąpieniem kardiotoxyczności dokсорubicyny wyrażonej jako obniżenie LVEF dla dokсорubicyny konwencjonalnej oraz dokсорubicyny liposomalnej. Tym samym obserwowane różnice w badaniach echokardiograficznych związane są wyłącznie z mniejszą kardiotoxycznością dokсорubicyny liposomalnej. Dla lepszego zilustrowania opisywanych wyżej zależności, spadek średniej LVEF przedstawiono dodatkowo na rycinie 1.

Rycina. 1. Średnia frakcja wyrzutowa oceniana echokardiograficznie dla pacjentów leczonych dokсорubicyną konwencjonalną oraz dokсорubicyną liposomalną przed leczeniem, po trzecim cyklu oraz po zakończeniu leczenia.



5.2.2. Analiza oceny dysfunkcji rozkurczowej lewej komory badanej echokardiograficznie.

Funkcję rozkurczową lewej komory oceniano w badaniu echokardiograficznym za pomocą pomiaru napływu mitralnego dopplerem spektralnym metodą fali pulsacyjnej. Funkcję rozkurczową lewej komory oceniano u wszystkich 101 chorych obserwowanych prospektywnie: przed leczeniem, po 3 cyklach chemioterapii oraz po zakończeniu leczenia. U części badanych pacjentów stwierdzono zaburzenia relaksacji lewej komory, a więc dysfunkcję rozkurczową pierwszego stopnia. Nie zaobserwowano jednak pseudonormalizacji

napływu mitralnego (stopień 2), restrykcyjnego napływu mitralnego: odwracalnego ani nieodwracalnego/sztywnego w próbie Valsalvy (stopień 3 i 4).

Analizowano wyniki dysfunkcji rozkurczowej u wszystkich chorych z grupy prospektywnej (n=101), dzieląc ją następnie na pacjentów bez i z dysfunkcją skurczową.

5.2.2.1. Analiza oceny dysfunkcji rozkurczowej w całej grupie prospektywnej (n=101).

Dysfunkcję rozkurczową potwierdzono u 14 pacjentów (14%) przed rozpoczęciem leczenia. Dziesięciu z nich zakwalifikowano do leczenia liposomalną postacią doksorubicyny. U 4 chorych z dysfunkcją rozkurczową, u których na początku leczenia zastosowano doksorubicynę konwencjonalną, po trzecim cyklu chemioterapii stwierdzono dysfunkcję skurczową. Po zamianie leczenia na doksorubicynę liposomalną nie obserwowano u nich dalszego spadku LVEF, a echokardiograficzne cechy dysfunkcji rozkurczowej ustąpiły.

Tabela 31. Częstość dysfunkcji rozkurczowej przed leczeniem oraz jako wyraz kardiotoxyczości doksorubicyny po trzecim cyklu chemioterapii i po zakończeniu leczenia (n=101).

Postać doksorubicyny	Przed leczeniem		Po 3 cyklu		Po zakończeniu leczenia	
	Brak dysfunkcji	Dysfunkcja	Brak dysfunkcji	Dysfunkcja	Brak dysfunkcji	Dysfunkcja
Dokсорubicyna konwencjonalna N=81	77 (95%)	4 (5%)	75 (92,5%)	6 (3,5%)	56 (69%)	25 (31%)
Dokсорubicyna liposomalna N=20	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)

Co istotne, dysfunkcja rozkurczowa lewej komory pojawia się rzeczywiście częściej u pacjentów leczonych dokсорubicyną konwencjonalną w porównaniu do pacjentów leczonych dokсорubicyną liposomalną (Test Chi² Pearsona: $\chi^2=45.7$, $p< 0,05$). Jest to zwłaszcza widoczne w drugiej połowie leczenia, gdy dawka kumulacyjna dokсорubicyny jest wyższa.

5.2.2.2. Analiza oceny dysfunkcji rozkurczowej w grupie pacjentów bez dysfunkcji skurczowej (n=66).

W tej części analizowano wyłącznie chorych, u których nie stwierdzono w badaniu echokardiograficznym cech dysfunkcji skurczowej lub – w razie stwierdzenia jej przy rozpo-

znaniu – nie doszło do dalszego spadku LVEF w trakcie leczenia doksorubicyną (n=66). Tym samym określano, czy analiza dysfunkcji rozkurczowej może być bardziej czułym parametrem oceny kardiotoxyczności.

Tabela 32. Częstość dysfunkcji rozkurczowej przed leczeniem oraz jako wyraz kardiotoxyczności doksorubicyny po trzecim cyklu chemioterapii i po zakończeniu leczenia w grupie pacjentów, u których nie stwierdzono dysfunkcji skurczowej wyrażonej, jako obniżenie LVEF >10% (n=66).

Postać doksorubicyny	Przed leczeniem		Po 3 cyklu		Na końcu leczenia	
	Brak dysfunkcji	Dysfunkcja	Brak dysfunkcji	Dysfunkcja	Brak dysfunkcji	Dysfunkcja
Doksorubicyna konwencjonalna N=46	46 (100%)	0 (0%)	44 (95,5%)	2 (4,5%)	26 (56,5%)	20 (43,5%)
Doksorubicyna li- posomalna N=20	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)

Niewydolność rozkurczowa pojawiała się znacznie częściej u chorych leczonych doksorubicyną konwencjonalną, zwłaszcza w czasie IV – VI (VIII) cyklu chemioterapii (Test Chi² Pearsona: $\chi^2=27.8$, $p < 0,05$). Po zakończeniu echokardiograficzne cechy niewydolności rozkurczowej obserwowano u 43,5 % chorych leczonych doksorubicyną konwencjonalną – żaden z nich nie miał objawów klinicznych niewydolności lewokomorowej ani echokardiograficznych cech dysfunkcji skurczowej.

5.2.3. Porównanie występowania kardiotoxyczności doksorubicyny wyrażonej dysfunkcją skurczową (obniżeniem LVEF >10%) oraz dysfunkcją rozkurczową w zależności od zastosowanej postaci doksorubicyny w grupie prospektywnej (n=101).

W całej grupie prospektywnej u 55 pacjentów (55%) stwierdzono kardiotoxyczność doksorubicyny pod postacią samodzielnej dysfunkcji skurczowej (30 pacjentów, 30%), samodzielnej dysfunkcji rozkurczowej (20 pacjentów, 20%) lub obu tych postaci (5 pacjentów, 5%) po zakończeniu leczenia. Wykazano tym samym, że dysfunkcja rozkurczowa jest postacią kardiotoxyczności doksorubicyny, która może występować niezależnie od dysfunkcji skurczowej. Ustalono ponadto, że dysfunkcja rozkurczowa występuje częściej samodzielnie niż z dysfunkcją skurczową.

Tabela 33. Występowanie dysfunkcji rozkurczowej względem obniżenia LVEF po zakończeniu leczenia w całej grupie prospektywnej (n=101) na zakończeniu leczenia.

	Brak dysfunkcji rozkurczowej (n=76)	Dysfunkcja rozkurczowa (n=25)
Brak dysfunkcji skurczowej (obniżenia LVEF >10%) (n=66)	46 (46%)	20 (20%)
Dysfunkcja skurczowa (obniżenie LVEF >10%) (n=35)	30 (30%)	5 (5%)

Przeanalizowano następnie występowanie dysfunkcji rozkurczowej względem dysfunkcji skurczowej w zależności od zastosowanej postaci doksorubicyny. W grupie pacjentów leczonych doksorubicyną konwencjonalną (n=77) stwierdzono kardiotoxyczość doksorubicyny u 51 pacjentów (66%) pod postacią dysfunkcji skurczowej (26 pacjentów, 33%), dysfunkcji rozkurczowej (20 pacjentów, 26%) lub obu tych postaci (5 pacjentów, 7%) po zakończeniu leczenia. U 26 pacjentów (33%) nie stwierdzono kardiotoxyczości doksorubicyny konwencjonalnej w badaniu echokardiograficznym.

Tabela 34. Występowanie dysfunkcji rozkurczowej względem dysfunkcji skurczowej (obniżenia LVEF >10%) po zakończeniu leczenia u pacjentów leczonych doksorubicyną konwencjonalną (n=77).

	Brak dysfunkcji rozkurczowej (n=52)	Dysfunkcja rozkurczowa (n=25)
Brak obniżenia LVEF >10% (n=46)	26 (33%)	20 (26%)
Obniżenie LVEF >10% (n=31)	26 (33%)	5 (7%)

W grupie pacjentów leczonych doksorubicyną liposomalną (n=20) nie stwierdzono kardiotoxyczości doksorubicyny po zakończeniu leczenia. W badaniu echokardiograficznym nie odnotowano dysfunkcji skurczowej po podanych 3 cyklach chemioterapii i po zakończeniu leczenia. Nie stwierdzono również występowania dysfunkcji rozkurczowej de novo u pacjentów po 3 cyklu oraz po zakończeniu leczenia. Dysfunkcja rozkurczowa została rozpoznana u 10 pacjentów przed leczeniem i była czynnikiem kwalifikującym tych pacjentów do leczenia doksorubicyną liposomalną. Nie stwierdzono też progresji stopnia dysfunkcji rozkurczowej w/w pacjentów w trakcie i po zakończeniu leczenia. Podczas badania chorych przed rozpoczęciem terapii, rozpoznano u nich wyłącznie dysfunkcję rozkurczową pierwszego stopnia.

Tabela 35. Występowanie dysfunkcji rozkurczowej względem obniżenia LVEF po zakończeniu leczenia u pacjentów leczonych doksorubicyną liposomalną (n=20) na zakończeniu leczenia.

	Brak dysfunkcji rozkurczowej (n=10)	Dysfunkcja rozkurczowa (n=10)
Brak obniżenia LVEF >10% (n=20)	10 (50%)	10 (50%)
Obniżenie LVEF >10% (n=0)	0 (0%)	0 (0%)

Z zebranych danych wynika, że w grupie pacjentów, u których nie stwierdzono dysfunkcji skurczowej w trakcie leczenia doksorubicyną konwencjonalną, dysfunkcja rozkurczowa wystąpiła u 20 z 46 pacjentów, co stanowi 44% badanych. Jest to wyrazem niezależnego mechanizmu kardiotoksyczności doksorubicyny, powodującego wystąpienie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory z zachowaną frakcją wyrzutową niezależnie od kardiotoksyczności doksorubicyny wyrażonej dysfunkcją skurczową. Ponadto jedynie u 5 pacjentów (7%) zaobserwowano obniżenie LVEF>10% wraz z wystąpieniem dysfunkcji rozkurczowej. Z kolei u 4 pacjentów stwierdzono kardiotoksyczność doksorubicyny w badaniu echokardiograficznym wyrażoną obniżeniem LVEF o >10% lub do poziomu <55%. U tych chorych kontynuowano leczenie, stosując doksorubicynę liposomalną. Nie stwierdzono dalszego istotnego obniżenia LVEF na końcu leczenia po podaniu kolejnych cykli chemioterapii.

5.3. Przydatność badań echokardiograficznych dla wdrożenia pierwotnej kardioprotekcji u chorych na chłoniaki leczonych chemioterapia I rzutu z doksorubicyną

Wszyscy pacjenci (n=219) zostali zakwalifikowani do leczenia cyklami chemioterapii zawierającymi doksorubicynę. Badanie chorych przed rozpoczęciem leczenia nie wykazało u nich niewydolności krążenia. W grupie retrospektywnej wszyscy pacjenci, w oparciu o wywiad i kliniczną ocenę wydolności krążenia, zostali zakwalifikowani do leczenia doksorubicyną konwencjonalną w pełnych dawkach. W grupie prospektywnej ocena niewydolności krążenia została uzupełniona o badanie ultrasonograficzne określające LVEF oraz obecność dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Pacjentów, u których stwierdzono graniczną LVEF=55%, obniżoną LVEF <55%, dysfunkcję rozkurczową oraz >3 czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego, zakwalifikowano do leczenia doksorubicyną liposomalną. Ponadto u chorych ze zdiagnozowaną dysfunkcją skurczową (obniżenie LVEF >10%) po trzech

cyklach chemioterapii zastosowano doksorubicynę liposomalną w kontynuacji terapii. Po zakończeniu leczenia pierwszej linii, jego skuteczność została oceniona za pomocą kryteriów Chesona w oparciu o wynik tomografii komputerowej oraz w przypadkach rozpoznania chłoniaka cechującego wychwytem 6-FDP tomografii emisji pozytonowej.

5.3.1. Porównanie grupy retrospektywnej i prospektywnej pod względem przyczyny zgonu oraz całkowitego przeżycia.

W celu oceny przyczyny zgonu oraz całkowitego przeżycia pacjenci w całej grupie (n=219) zostali poddani obserwacji, która przekraczała okres pięciu lat. Obserwacja chorych należących do grupy retrospektywnej została wykonana w oparciu o dane z ambulatoryjnych wizyt kontrolnych oraz hospitalizacji mających miejsce po zakończeniu leczenia. W przypadku okresu czasu wynoszącego ponad rok od ostatniej wizyty kontrolnej kontaktowano się z pacjentem lub rodziną pacjenta telefonicznie, celem uzyskania informacji o aktualnym stanie zdrowia. Ocena pacjentów w grupie prospektywnej również miała miejsce w trakcie ambulatoryjnych wizyt kontrolnych oraz kolejnych hospitalizacji. Stan zdrowia wszystkich pacjentów w grupie prospektywnej był określany przynajmniej raz na 6 miesięcy.

5.3.2. Analiza przyczyny zgonu w grupie retrospektywnej i prospektywnej.

W analizie porównawczej stwierdzono istotnie statystycznie większą ilość zgonów sercowych w grupie retrospektywnej (n=20, 17%) niż w grupie prospektywnej (n=0, 0%). Porównując pacjentów w obu grupach pod względem czasu obserwacji wynoszącego 5 lat również stwierdzono statystycznie istotną różnicę w zgonach sercowych, w grupie retrospektywnej (n=13, 11%) w porównaniu do grupy prospektywnej (n=0, 0%).

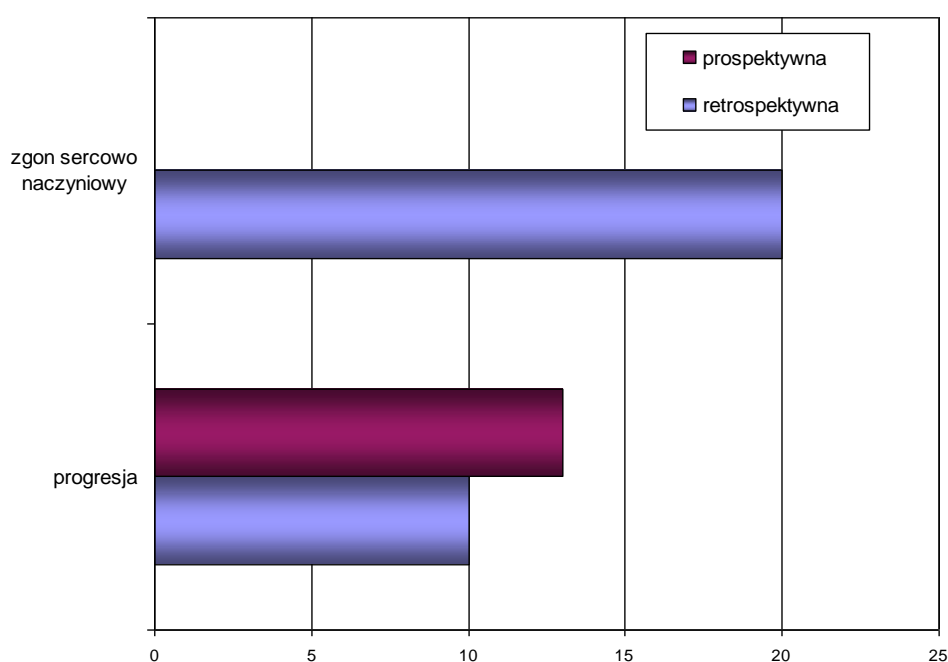
Analiza porównawcza zgonów z powodu progresji choroby w obu grupach pokazała brak istotnie statystycznej różnicy między grupą retrospektywną (n=10, 9%) oraz prospektywną (n=13, 13%).

W obu badanych grupach nie stwierdzono zgonów z innych powodów poza progresją choroby lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (postępująca niewydolność krążenia i nagły zgon sercowy).

Tabela 36. Przyczyny zgonu w badanych grupach.

Przyczyna zgonu	Cała grupa (n=219)	
	Grupa retrospektywna (n=118)	Grupa prospektywna (n=101)
Zgony sercowe ogółem	20	0
Postępująca niewydolność krążenia zakończona zgonem	9	0
Nagły zgon sercowy	11	0
Progresja choroby	10	13
Wszystkie zgony	30	13

Rycina. 2. Przyczyny zgonu w badanych grupach.



5.3.3. Analiza całkowitego przeżycia w grupie retrospektywnej i prospektywnej

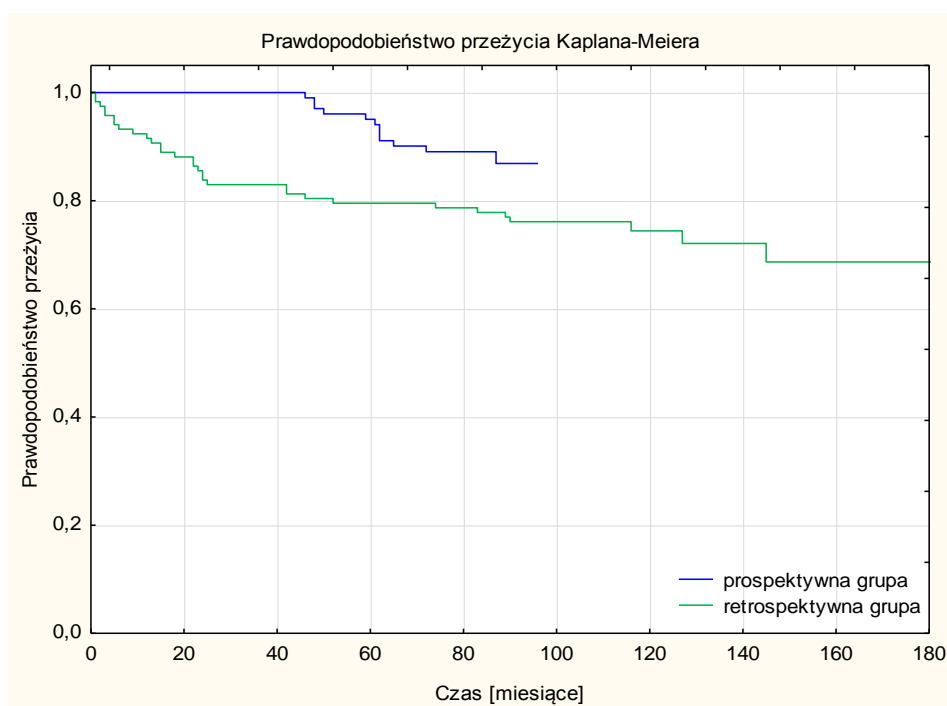
Całkowite przeżycie obu grup zostało ocenione po pierwszym i drugim roku od rozpoznania oraz po okresie 5 lat.

Tabela 37. Całkowite przeżycie w obu grupach.

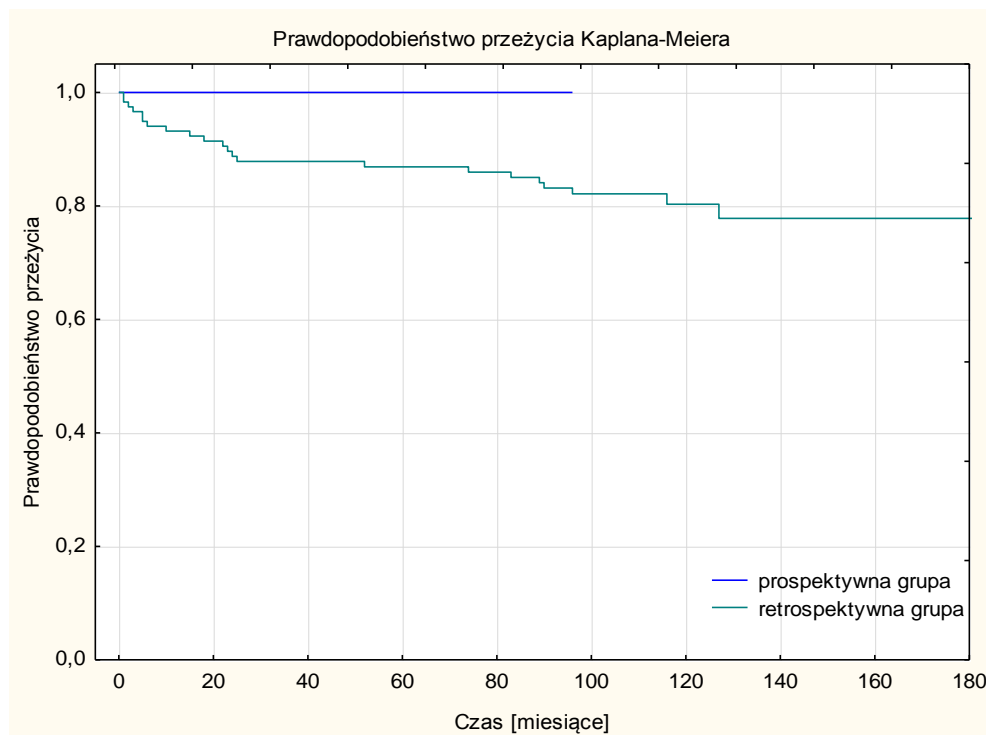
Cała grupa (n=219)		
Całkowite przeżycie (OS)	Grupa retrospektywna (n=118)	Grupa prospektywna (n=101)
Po 1 roku	105 (89%)	101 (100%)
Po 2 latach	98 (83%)	101 (100%)
Po 5 latach	94 (80%)	96 (96%)

Po pięcioletnim okresie obserwacji stwierdzono całkowite przeżycie w grupie retrospektywnej na poziomie 80% oraz w grupie prospektywnej na poziomie 96%. W grupie retrospektywnej po upływie wymienionego wyżej okresu zaobserwowano 13 zgonów sercowo-naczyniowych oraz 10 zgonów z powodu progresji choroby. W grupie prospektywnej natomiast odnotowano wówczas jedynie 5 zgonów wynikających z progresji choroby przy braku zgonów sercowo-naczyniowych. Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzono, że po pięcioletnim okresie obserwacji zejścia sercowo naczyniowe stanowiły 56% zgonów w grupie retrospektywnej a zgony z powodu progresji choroby stanowiły 44% z w grupie retrospektywnej i 100% zgonów w grupie prospektywnej. Wynika z tego, że zgony sercowo-naczyniowe, odpowiadające za ponad połowę zgonów w okresie pięcioletniej obserwacji grupy retrospektywnej, miały istotny wpływ na różnice całkowitego przeżycia między obiema grupami.

Rycina. 3. Krzywa przeżycia obrazująca całkowite przeżycie u chorych z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL) w grupie prospektywnej (n=47) i grupie retrospektywnej (n=82)



Rycina. 4. Krzywa przeżycia zależna od zgonów sercowo-naczyniowych w grupie retrospektywnej (bez oceny echokardiograficznej) i prospektywnej (z oceną echokardiograficzną).



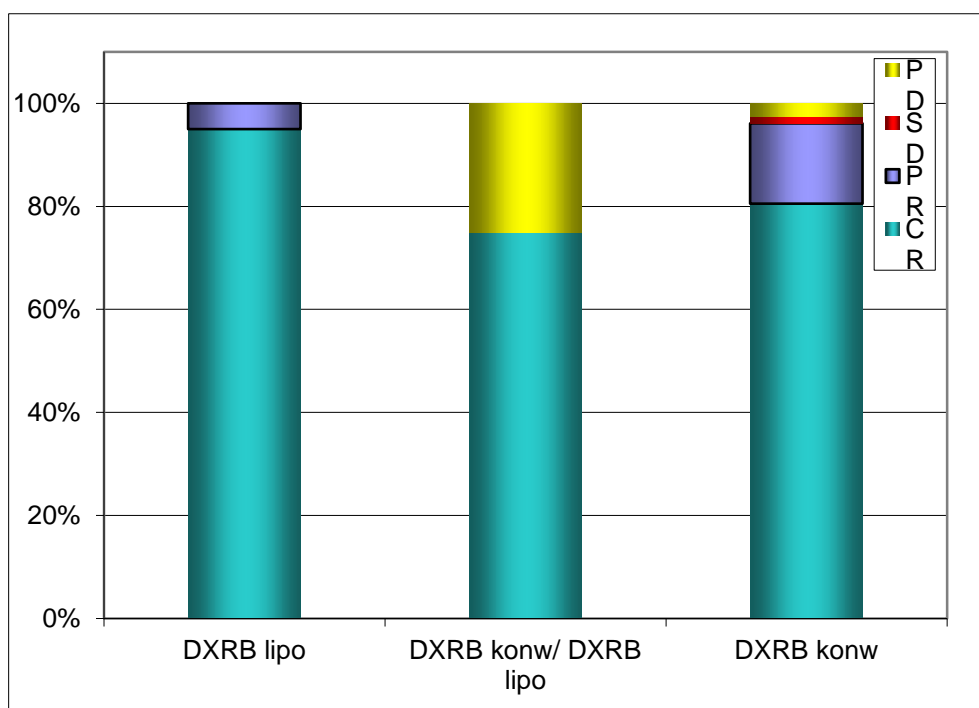
5.4. Wstępna ocena skuteczność leczenia I rzutu chorych z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), u których stosowano postać konwencjonalną i liposomalną doksorubicyny.

Skuteczność leczenia pierwszej linii została oceniona wg kryteriów Chesona w oparciu o wynik tomografii komputerowej lub -- w przypadkach chłoniaków PET awidnych – tomografii pozytonowej. W analizie statystycznej nie stwierdzono istotnych różnic, podobny był odsetek CR u pacjentów leczonych antracykliną konwencjonalną i liposomalną (χ^2 13,17708, $p < 0,05$, test χ^2 Pearsona).

Tabela 38. Skuteczność leczenia pierwszej linii cyklami chemioterapii zawierającymi doksorubicynę konwencjonalną oraz doksorubicynę liposomalną w grupie prospektywnej u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL (n=47).

Stosowana postać antracykliny (n)	Całkowita remisja (CR)	Częściowa remisja (PR)	Stabilizacja choroby (SD)	Progresja choroby (PD)
Dokсорubicyna konwencjonalna	31 (77.5%)	6 (15%)	1 (2.5%)	2 (5%)
Dokсорubicyna liposomalna	9 (90%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Dokсорubicyna konwencjonalna / Dokсорubicyna liposomalna	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)

Rycina. 5. Skuteczność leczenia pierwszej linii cyklami chemioterapii zawierającymi dokсорubicynę konwencjonalną oraz dokсорubicynę liposomalną u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL.



6. Dyskusja

6.1. Czynniki ryzyka kardiotoxycznosci a częstość jej występowania u chorych z chłoniakami leczonymi schematem (R)-CHOP. Rola badań echokardiograficznych

W swojej pracy oceniłem wpływ czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów bez niewydolności krążenia, na kardiotoxyczność po chemoterapii z doksorubicyną. Występowanie już jednego czynnika ryzyka zwiększa w istotny sposób ($p < 0.05$) częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych i zmian charakterystycznych dla niewydolności skurczowej i rozkurczowej w badaniu echokardiograficznym. W badanej grupie najczęściej opisywanymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych nie podlegających modyfikacji były: płeć męska (52%), wiek u mężczyzn >45 r.ż. (37%) oraz wiek u kobiet >55 r.ż. (17%). Z kolei najczęstszymi czynnikami ryzyka, które można modyfikować to: nadciśnienie tętnicze (21%), hipercholesterolemia (11%) oraz palenie tytoniu (9%). Jako dodatkowe czynniki ryzyka opisywano nadwagę (14%), cukrzycę (1%) oraz już występującą chorobę niedokrwienną serca (5%). Co ciekawe palenie tytoniu w wywiadzie stwierdzono jedynie u 19 pacjentów na 219, co może świadczyć o większej świadomości zdrowotnej. Ponadto wszyscy pacjenci byli poinstruowani o konieczności zaprzestania palenia, przynajmniej w czasie podawania chemioterapii. Palenie tytoniu i doksorubicyna zwiększają ilość wolnych rodników tlenu, które mają działanie kardiotoxyczne oraz nasilają włóknienie tkanki płucnej.

W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że czynnik ryzyka mający najsilniejszy wpływ na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych doksorubicyną, to nadciśnienie tętnicze. Wszyscy pacjenci z takim rozpoznaniem mieli przed rozpoczęciem chemioterapii wdrożone lub – w razie potrzeby – zmodyfikowane leczenie przeciwnadciśnieniowe (zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, preferowano stosowanie inhibitorów konwertazy i – w razie tolerancji – betablokerów). W grupie prospektywnej, podejmowano próbę wprowadzenia tych leków również u osób bez nadciśnienia, jako wczesną interwencję przed leczeniem doksorubicyną (pierwotna kardioprotekcja). Uznanie nadciśnienia tętniczego za istotny czynnik powikłań naczyniowo-sercowych u pacjentów leczonych doksorubicyną to ważnym wnioskiem, gdyż w polskiej populacji jest to choroba stosunkowo częsta: wg badania NATPOL 2011 [95] stwierdza się je u 32% Polaków poniżej 80 r.ż. (35% mężczyzn i 29% kobiet). Chociaż w populacji polskiej wykrywalność wynosi 70%

jest ono skutecznie leczone jedynie u 26% chorych. W materiale Kliniki Hematologii UJCM (208 chorych na chłoniaka nieziarniczego poddanych polichemioterapii (R)-CHOP) stwierdzono, że pacjenci ze wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym istotnie częściej rozwijali dysfunkcję skurczową lewej komory definiowaną jako spadek LVEF o 10% lub poniżej 50% (19.7% vs. 6.6%; $P < 0,05$) [98]. Należy tu zwrócić uwagę na potrzebę modyfikacji leczenia nadciśnienia w trakcie chemioterapii. Większość schematów chemioterapii stosowanych u chorych na chłoniaki złośliwe zawiera sterydy (prednizon) [28], które poprzez zwiększenie wchłaniania zwrotnego sodu w kanalikach nerkowych zwiększają objętość osocza, a w następstwie objętość wyrzutową serca [93]. Utrudnia to dodatkowo kontrolę leczonego wcześniej nadciśnienia tętniczego. Najistotniejszym następstwem nadciśnienia tętniczego prowadzącym do powikłań i zdarzeń sercowo-naczyniowych jest przerost mięśnia lewej komory [99]. Jest to stosunkowo wczesne powikłanie nadciśnienia tętniczego, co wykazano w obserwacjach pacjentów pediatrycznych z granicznymi wartościami ciśnienia tętniczego [100] oraz u dorosłych z przejściowym wzrostem wartości ciśnienia tętniczego związanego ze stresem miejsca pracy [101]. W doświadczeniach opisanych na modelach zwierzęcych (psy) wykazano, że zwiększenie syntezy łańcuchów ciężkich miozyny mięśnia lewej komory jest wywołane przeciążeniem ciśnieniowym (pressure overload), ale nie objętościowym (volume overload) [102]. Poziom angiotensyny II ($p < 0.01$) koreluje ze zwiększoną masą lewej komory, co opisano u 84 zdrowych osób w wieku 16-24 lat [103], a nadekspresja genu angiotensynogenu w mięśniu sercowym prowadzi do przerostu lewej komory [104]. Ponadto przerost mięśnia lewej komory występuje częściej u pacjentów z miażdżycą tętnic nerkowych i wtórnie podwyższonym poziomem angiotensyny II [105]. Zastosowanie inhibitorów konwertazy w leczeniu nadciśnienia tętniczego istotnie ogranicza wystąpienie remodellingu oraz przerostu lewej komory. Potwierdza to metaanaliza osiemdziesięciu podwójnie zaślepionych badań klinicznych ($n=4113$ pacjentów): blokery receptora angiotensyny i inhibitory konwertazy angiotensyny doprowadzały do większej redukcji współczynnika masy mięśnia lewej komory niż diuretyki i betablokery (odpowiednio 13% i 10% redukcji vs 9% i 6%) [106].

Istotnym czynnikiem w patogenezie przerostu lewej komory w przebiegu nadciśnienia okazuje się być generacja reaktywnych form tlenu zarówno wewnątrzkomórkowych jak i w macierzy zewnątrzkomórkowej mięśnia sercowego. Reaktywne formy tlenu są generowane w trakcie przerostu mięśnia lewej komory indukowanego angiotensyną II [107], które następnie utrudniają transport adenozy-5'-difosforanu (ang. ADP – adenosine diphosphate) do mitochondria [108]. Poza zmianami wywołanymi nadciśnieniem, zachodzącymi w kardiomyocytach, ostatnio zwraca się uwagę na zmiany obserwowane w macierzy zewnątrzko-

mórkowej (ang. ECM – extracellular matrix) mięśnia sercowego w trakcie progresji przerostu lewej komory [109] oraz remodelling'u [110, 111]. W badaniach materiału sekcyjnego stwierdzono, że włóknienie macierzy zewnątrzkomórkowej występuje w przebiegu nadciśnienia tętniczego [112]. Włóknienie macierzy zewnątrzkomórkowej w przebiegu nadciśnienia powikłanego niewydolnością rozkurczową lub skurczową lewej komory zostało potwierdzone klinicznie u pacjentów w wykonanych biopsjach endomiokardialnych [113]. W dalszych badaniach na modelach zwierzęcych (mysz) zaobserwowano, że wzrost aktywności metalloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. MMP – matrix metalloproteinases) jest kluczowym zjawiskiem w przebudowie i włóknieniu macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) w nadciśnieniu [114]. Z drugiej strony zauważono zmniejszenie aktywności metalloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (delecja genu MMP-2 u myszy), co chroni przed włóknieniem w trakcie wywołanego przeciążenia ciśnieniowego [115]. Dalsze badania nad modelem zwierzęcym (mysz) dowiodły z kolei, że czynnikiem aktywującym MMP są reaktywne formy tlenu [116]. Te zaś są generowane w macierzy zewnątrzkomórkowej w przebiegu nadciśnienia tętniczego [117], szczególnie w modelach eksperymentalnych ze zwiększoną aktywnością angiotensyny-II [118]. Wyniki badań na wyżej wymienionych modelach zwierzęcych znalazły swoje odzwierciedlenie w analizie badań klinicznych. W przeprowadzonej metanalizie dziesięciu badań (778 pacjentów z nadciśnieniem, 669 pacjentów w grupie kontrolnej) udowodniono znamienne statystycznie wyższy poziom MMP-9 w osoczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ($p < 0,05$) [119]. Ostatnie badania przeprowadzone na grupie 109 dotychczas nieleczonych pacjentów pediatrycznych (wiek 10-17 lat) z rozpoznaniem pierwotnego nadciśnienia wykazały podwyższenie poziomu MMP-9 u chłopców a nie dziewczynek, co sugeruje korelację między poziomem MMP-9, a płcią [120]. Biorąc pod uwagę wyniki wyżej wymienionych badań można przyjąć za pewne, że generacja reaktywnych form tlenu odgrywa istotną rolę w patogenezie przerostu lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Podstawowym mechanizmem kardiotoxyczności doksorubicyny jest generacja reaktywnych form tlenu między innymi w mitochondriach kardiomiocytów. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych doksorubicyną dochodzi więc najprawdopodobniej do synergistycznej i nadmiernej generacji reaktywnych form tlenu w mięśniu sercowym. Doprowadza to z jednej strony, przez stymulację MMP, do włóknienia macierzy zewnątrzkomórkowej oraz przerostu mięśnia lewej komory, a z drugiej do stymulacji apoptozy kardiomiocytów wtórnie do nadmiaru reaktywnych form tlenu. Łącznie oba procesy doprowadzają do przerostu i usztywnienia mięśnia lewej komory. Przerost lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest istotnym czynnikiem ryzyka powikłań kardiologicznych. Związek

między powikłaniami sercowo-naczyniowymi a zwiększoną masą lewej komory ($\geq 125\text{g/pc}$) wykazano na grupie 1033 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym już po stosunkowo krótkim, bo czteroletnim okresie obserwacji [121]. W raporcie z Framingham Heart Study (3661 pacjentów powyżej 40 r.ż. obserwowanych przez 14 lat) potwierdzono, że przerost lewej komory, niezależnie od przyczyny, jest silnie związany z ryzykiem nagłego zgonu sercowego [122]. Wyniki wyżej wymienionych dwóch badań są szczególnie ważne dla pacjentów onkologicznych: zarówno nadciśnienie tętnicze i doksorybicyna przyczyniają się bowiem do powstawania wolnych rodników i przerostu lewej komory. Biorąc pod uwagę wyniki badań eksperymentalnych oraz klinicznych istotną rolę ma zastosowanie w tym przypadku kardioprotekcji pierwotnej z użyciem inhibitora konwertazy.

W niniejszej pracy u pacjentów w grupie retrospektywnej oceniano czynniki ryzyka przy pomocy wywiadu i badania fizykalnego, u chorych w grupie prospektywnej dodatkowo wykonano badania echokardiograficzne. W grupie retrospektywnej nie stosowano leczenia obniżającego ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych poza farmakoterapią u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W grupie prospektywnej wdrożono dodatkowo leczenie małymi dawkami inhibitora konwertazy i – w razie możliwości – betablokeru u wszystkich chorych z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego. Ponadto stosowano kardioprotekcję pierwotną, zastępując doksorubicynę konwencjonalną przez jej postać liposomalną u chorych z podwyższonym ryzykiem kardiowaskularnym. Myocet stosowano u następujących chorych: z trzema lub więcej czynnikami ryzyka kardiotoxyczności, ze zmianami w badaniu echokardiograficznym przed rozpoczęciem chemioterapii oraz w razie pojawienia się nowych zmian po trzecim cyklu leczenia. W analizie porównawczej grup retrospektywnej i prospektywnej stwierdzono istotną statystycznie różnicę w występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych. W grupie retrospektywnej kardiotoxyczność doksorubicyny była wyrażona powikłaniami sercowo-naczyniowymi w postaci wystąpienia klinicznej niewydolności krążenia (9%) oraz nagłego zgonu sercowego (11%). Z drugiej strony w grupie prospektywnej nie stwierdzono klinicznych postaci powikłań sercowo-naczyniowych kardiotoxyczności doksorubicyny. Zaobserwowano natomiast zmiany w badaniu echokardiograficznym w postaci obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory oraz wystąpienia dysfunkcji rozkurczowej lewej komory. Powyższe różnice wynikają z jednej strony z zastosowania inhibitora konwertazy, a z drugiej z kwalifikacji pacjentów do leczenia antracykliną liposomalną w oparciu o wyniki wyjściowej echokardiografii.

Inhibitory konwertazy są skutecznie stosowane w leczeniu niewydolności krążenia oraz bezobjawowego obniżenia LVEF wtórnie do kardi toksyczności antracyklin. W badaniu 120 kobiet z przerzutowym rakiem piersi leczonych epirubicyną u 59% stwierdzono spadek LVEF o 25% między 3 miesiącem a 3 rokiem po leczeniu. Zastosowanie inhibitora konwertazy angiotenzyny przez ponad 3 miesiące poprawił funkcję lewej komory i zapobiegł wstąpieniu jawnej niewydolności krążenia [123]. U pacjentek z niewydolnością krążenia wtórną do stosowanej epirubicyny w przerzutowym raku sutka, u których nie stosowano ACE-I, śmiertelność z powodu chorób serca jest wysoka (32%) [124]. Dotychczas nie opublikowano jednak jednoznacznych zaleceń co do stosowania inhibitorów konwertazy w pierwotnej kardioprotekcji. Nasze dane o skuteczności pierwotnej kardioprotekcji potwierdzają wstępne wyniki badania PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy), w którym 130 pacjentek leczonych epirubicyną z powodu raka piersi było kwalifikowanych do leczenia candesartanem lub metoprololem versus placebo [125]. Zalecenia do profilaktycznego stosowania blokera receptora angiotensyny lub inhibitora konwertazy angiotensyny wydają się być zasadne w świetle opisanych wyników badań i patomechanizmów.

Wczesna interwencja w grupie prospektywnej, w postaci zastosowania liposomalnej doksorubicyny u chorych z zaburzeniami funkcji skurczowej i rozkurczowej również miała wpływ na zmniejszenie ilości powikłań. Jako kryteria przyjęto: obniżenie LVEF \leq 55% oraz zaburzenia rozkurczu lewej komory przy rozpoczęciu leczenia, obniżenie LVEF $<$ 55% lub o 10% po 3 cyklu oraz wystąpienie ponad 3 czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego. Kryteria echokardiograficzne dysfunkcji lewej komory zostały przyjęte w oparciu o wytyczne ACC [93]. Istnieje zgodność co do konieczności wykonania badania oceniającego funkcję lewej komory przed wdrożeniem leczenia antracykliną w echokardiografii (rekommendacja I zaproponowana łącznie przez ACC, AHA i ASE) [126] lub przy użyciu znacznika (radionukleotydu) [127]. Mniej jednoznaczne są wytyczne dotyczące monitorowania pacjentów w trakcie leczenia antracyklinami. Amerykańska instytucja rządowa Agencja Żywności i Leków (ang. FDA – Food and Drug Administration) proponuje wręcz badanie elektrokardiograficzne oraz ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory w echokardiografii przed każdym planowanym cyklem zawierającym doksorubicynę [128]. Według zaleceń amerykańskiej Agencji Żywności i Leków u pacjentów ze stwierdzonym w trakcie terapii obniżeniem LVEF o 10% do poziomu poniżej 55% lub z jakimkolwiek obniżeniem LVEF o 20% lub z obniżeniem LVEF poniżej 45% zaleca się ostrożną ocenę korzyści dalszej terapii versus ryzyka powstania nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego [128]. Z drugiej strony, we wcześniej opublikowanych pracach, u większości pacjentek z ra-

kiem piersi opisywano bezpośrednio po leczeniu prawidłowe wyniki LVEF w badaniu angiokardiografii izotopowej (ang. MUGA – multigated acquisition scan), gdy doksorybicyna nie przekraczała dawki kumulacyjnej 550 mg/m² [129]. Zalecenia dla kobiet z rozpoznaniem rakiem piersi zostały jednak zmienione w związku z możliwością późniejszego rozwoju kardiotoxyczności i potrzeby stosowania transtuzumabu i innych potencjalnie kardiotoxycznych leków w leczeniu niepowodzeń chemioterapii I rzutu [130].

Większość hematologów przed zastosowaniem doksorubicyny kieruje pacjentów z chłoniakami na konsultację kardiologiczną z oceną LVEF w echokardiografii. Wyniki badań przedstawione w niniejszej pracy potwierdzają potrzebę takiego postępowania. Konsultację kardiologiczną można pominąć wyłącznie w grupie pacjentów bez jakichkolwiek czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w wywiadzie (u których nie zaobserwowano także objawów kardiotoxyczności w trakcie leczenia). Nie ma w obecnej chwili jednoznacznych wytycznych do kwalifikacji chorych do kardioprotekcji pierwotnej, w tym leczenia liposomalną doksorubicyną. Brak zgonów kardiologicznych i objawowej niewydolności krążenia u osób leczonych w grupie prospektywnej, świadczy jednak o skuteczności takiego postępowania. W świetle wyników niniejszej pracy możemy zaproponować wdrożenie kardioprotekcji wczesnej w postaci zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny i – w razie możliwości – betablokera oraz kwalifikację pacjentów do leczenia antracyklina liposomalną poprzez ocenę dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym przed rozpoczęciem leczenia oraz po trzecim cyklu.

6.2. Analiza kardiotoxyczności doksorubicyny w badaniach echokardiograficznych.

W grupie 65 chorych na chłoniaki, leczonych (R)-CHOP, obserwowanych prospektywnie w Klinice Hematologii UJCM opisano częściej niezależne występowanie dysfunkcji skurczowej (30% pacjentów) i rozkurczowej (20% pacjentów) niż obu tych postaci jednocześnie (5% pacjentów). Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory częściej występuje u kobiet [131], w odniesieniu do których opisuje się niewydolność krążenia z zachowaną frakcją wyrzutową (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) [132]. Podobne wyniki opisano w zebranym materiale (70% kobiet vs 30% mężczyzn).

Analogicznie charakteryzowano dysfunkcję rozkurczową u chorych na raka piersi podanych chemioterapii z doksorubicyną: po 12 miesiącach izolowaną dysfunkcję rozkurczową stwierdzono u 49 ze 100 pacjentek [133]. W czasie osiemnastoletniej obserwacji 227 pa-

cjentów z nowotworami wieku dziecięcego leczonych schematami chemioterapii zawierającymi antracyklinę, dysfunkcję rozkurczową stwierdzono u 12% [134] niezależnie od występowania dysfunkcji skurczowej.

Patomechanizmy powstania niewydolności skurczowej lewej komory opisano już w pierwszej części dyskusji. Za dysfunkcję rozkurczową lewej komory może odpowiadać spowolnienie ATP-zależnego transportu jonów wapnia z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do wnętrza sarkolemy [135]. Zaleganie jonów wapnia w przestrzeni wewnątrzkomórkowej powoduje przetwałą interakcję aktyny i miozyny, co spowalnia relaksację mięśnia lewej komory w trakcie rozkurczu [136, 137]. Doksorubicyna, generując powstawanie wolnych rodników tlenu, doprowadza do uszkodzenia sarkolemy i zahamowania ATP zależnego od transportu wapnia do sarkolemy w trakcie rozkurczu, co w konsekwencji prowadzi do dysfunkcji rozkurczowej lewej komory [31]. Dysfunkcja rozkurczowa jest więc niezależną formą kardiotoxyczności doksorubicyny, co potwierdzają wyniki badań klinicznych.

Nasze obserwacje poświadczają niezależne występowanie niewydolności rozkurczowej i skurczowej. Ewolucja niewydolności rozkurczowej do skurczowej jest możliwa, choć dotyczy mniejszej liczby przypadków. Odległe znaczenie izolowanej niewydolności rozkurczowej jest nieznane, dane nasze sugerują, że może być odwracalna, zwłaszcza w przypadkach, w których zastosowano liposomalną doksorubicynę. Jednocześnie nie udowodniono progresji w odniesieniu do niewydolności skurczowej oraz nie zaobserwowano pogłębienia niewydolności rozkurczowej.

W oparciu o powyższy fakt stwierdzenia niezależnego występowania dysfunkcji skurczowej oraz rozkurczowej po zastosowaniu konwencjonalnej doksorubicyny proponujemy ocenę echokardiograficzną frakcji wyrzutowej lewej komory wraz z funkcją rozkurczową lewej komory przed wdrożeniem i po 3 cyklu leczenia wraz z przedłużoną obserwacją kardiologiczną chorych, u których opisano dysfunkcję rozkurczową.

Mechanizm kardioprotekcyjny postaci liposomalnych doksorubicyny jest dość dobrze poznany: liposomy jako większe cząsteczki nie przenikają przez nieuszkodzone ściany kapilar w sercu. Doksorubicyna osiąga więc stężenie terapeutycznie w tkankach zmienionych zapalnie, np. w miejscu uszkodzonych i nieprawidłowych naczyń wewnątrz guza [138, 139, 140]. W niniejszej pracy udowodniono, że zastosowanie liposomalnej doksorubicyny umożliwiło bezpieczne leczenie pacjentów bez objawów niewydolności krążenia, u których w badaniu echokardiograficznym przed terapią stwierdzono obniżoną frakcję wyrzutową <55% lub dysfunkcję rozkurczową lewej komory. Nie uznano za pewne nowopowstałej dysfunkcji skurczowej lub rozkurczowej oraz nie stwierdzono progresji dysfunkcji skurczo-

wej lub rozkurczowej u pacjentów leczonych doksorubicyną liposomalną. Podobne wyniki opisywano w ostatnio opublikowanym badaniu grupy 336 austriackich pacjentów z rozpoznaniem nieziarniczego chłoniaka B-komórkowego randomizowanych do leczenia cyklem R-CHOP z konwencjonalną lub liposomalną doksorubicyną. W powyższym badaniu nie odnotowano istotnej różnicy w frakcji wyrzutowej lewej komory przy rozpoznaniu (średnie LVEF wynosiły 63.31% w grupie R-COMP i 62,25% w grupie R-CHOP). W trakcie leczenia stwierdzono natomiast znamiennej różnicę w występowaniu wartości LVEF <50% (4.6% w grupie R-COMP oraz 15.8% w grupie the R-CHOP). Ponadto poświadczono znamiennej różnicę w poziomie NT-proBNP w trakcie i po zakończeniu leczenia (stwierdzono NTpro-BNT <400pg/ml u 90% pacjentów w grupie R-COMP w porównaniu do 66.7% pacjentów w grupie R-CHOP). [141].

W oparciu o wyniki niniejszej pracy oraz dostępną literaturę możemy zaproponować kwalifikowanie pacjentów do leczenia antracykliną liposomalną w przypadku stwierdzonej dysfunkcji lewej komory (skurczowej lub/i rozkurczowej) przy rozpoznaniu lub w trakcie leczenia. Pewne jest, że zastosowanie antracykliny liposomalnej nie powoduje znamienego postępu dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej.

6.3. Porównanie liczby powikłań kardiologicznych u chorych kwalifikowanych do leczenia doksorubicyną konwencjonalną w oparciu o wywiad (grupa retrospektywna) i grupy kwalifikowanej po badaniu echokardiograficznym (grupa prospektywna).

Znamienne większą liczbę powikłań sercowo-naczyniowych obserwowano w grupie retrospektywnej, niż u chorych, którym przed rozpoczęciem leczenia wykonano badanie echokardiograficzne. W grupie retrospektywnej stwierdzono po zakończeniu leczenia 20 przypadków zgonów sercowych (w tym 11 nagłych, a 9 z powodu postępującej niewydolności krążenia) oraz 10 zgonów będących następstwem progresji choroby. W grupie prospektywnej po zakończeniu leczenia nie odnotowano zgonów sercowych, jedyne zgony potwierdzono z powodu progresji choroby (łącznie 13). Daje to 30 zgonów w grupie retrospektywnej i 13 w grupie prospektywnej. Różnica w śmiertelności wynika z występujących zgonów sercowych w grupie retrospektywnej.

Chociaż samo badanie echokardiograficzne nie jest per se interwencją terapeutyczną, umożliwia kwalifikację do leczenia antracykliną liposomalną pacjentów z zaburzeniem funkcji lewej komory (skurczowej i rozkurczowej, ocenianej przed leczeniem i po trzecim cyklu

chemioterapii). Ponadto u większości pacjentów obserwowanych prospektywnie, wdrożono kardioprotekcję z inhibitorami konwertazy angiotenzyny. Należy tu zaznaczyć, że w obu porównywanych grupach, u żadnego z chorych nie opisywano przed rozpoczęciem chemioterapii objawów niewydolności krążenia.

Można zatem postulować, że niezastosowanie nadzoru echokardiograficznego u wyżej wymienionych pacjentów mogłoby skutkować podaniem doksorubicyny konwencjonalnej u chorych z graniczną LVEF lub już istniejącą dysfunkcją rozkurczową. Przełożyłoby to się najpewniej na dalszą progresję dysfunkcji lewej komory z postaci subklinicznej do jawnie klinicznej niewydolności krążenia. Reasumując, włączenie oceny echokardiograficznej przed i w trakcie leczenia cyklami zawierającymi doksorubicynę istotnie zwiększyło bezpieczeństwo terapii. Wyniki te korelują z wynikami badań, w których zastosowano liposomalną doksorubicynę u pacjentów obciążonych chorobą układu sercowo-naczyniowego [142]. W reprezentatywnym badaniu pacjentów populacji polskiej leczonych cyklem R-CHOP zawierającym doksorubicynę konwencjonalną, stwierdzono zwiększone występowanie powikłań sercowo-naczyniowych [52].

W oparciu o wyżej wymienione wyniki można zaproponować wdrożenie oceny echokardiograficznej u wszystkich pacjentów, niezależnie od występujących czynników ryzyka, przed i po trzecim cyklu leczenia, co znacząco poprawi bezpieczeństwo leczenia.

6.4. Skuteczność leczenia pierwszej linii chemioterapią z zastosowaniem konwencjonalnej doksorubicyny i jej postaci liposomalnej.

Jak dotąd brak jest badań randomizowanych, potwierdzających porównywalną skuteczność doksorubicyny konwencjonalnej i liposomalnej u chorych na chłoniaki leczonych schematem (R)-CHOP. Nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia w populacji starszych pacjentów z DLBCL [143] oraz w dużym badaniu (n=347) obserwacyjnym [144].

Wyniki wyżej wymienionych badań korelują z wynikami przedstawionymi w niniejszej pracy, w których nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic skuteczności leczenia cyklami zawierającymi antracyklinę konwencjonalną i liposomalną. W leczeniu z wykorzystaniem konwencjonalnej doksorubicyny zaobserwowano całkowitą remisję (CR) u 80.5% pacjentów częściową remisję (PR) u 15.5%, stabilizację choroby (SD) u 1.3%, a progresję choroby (PD) u 2.7%. Natomiast u pacjentów, u których zastosowano liposomalną doksorubicynę stwierdzono CR u 95%, PR u 5%, nie odnotowano zaś, SD i PD (po 0%). Jest to o tyle istotne, że kwalifikowanie pacjentów do leczenia antracykliną liposomalną ze względów kardiologicz-

nych nie wiąże się z wyborem mniej skutecznej metody leczenia przeciwnowotworowego. Zastosowanie liposomalnej doksorubicyny pozwala w sposób bezpieczny – i prawdopodobnie równie skuteczny – leczyć chorych obciążonych kardiologicznie. Jest to szczególnie ważne u starszych osób. W analizie danych SEER (9438 pacjentów z DLBCL po 65 roku życia) jedynie 42% z nich z obawy o kardiotoxycywność leczono schematami zawierającymi doksorubicynę, co w praktyce oznaczało u wszystkich pozostałych – mniej skuteczne leczenie paliatywne [145].

W oparciu o przedstawione w niniejszej pracy wyniki można zaproponować leczenie antracykliną liposomalną we wszystkich wskazanych przypadkach, gdyż zastosowanie liposomalnej doksorubicyny nie wiąże się z obniżeniem skuteczności leczenia.

7. Wnioski i zalecenia kliniczne

1. W niniejszej pracy oceniono wpływ czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z chłoniakiem, bez niewydolności krążenia, na kardi toksyczność po chemoterapii z doksorubicyną. Stwierdzono, że najczęstszym, niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowonaczyniowych jest nadciśnienie tętnicze. Do grupy niskiego ryzyka kardi toksyczności należą chorzy, u których nie potwierdzono w oparciu o wywiad i badanie fizykalne obecności któregokolwiek z czynników ryzyka. Jedynie w tej grupie chorych (n= 55, 25%) można pominąć zalecaną dokładną kontrolę kardiologiczną.
2. W grupie 55 chorych na chłoniaki leczonych chemioterapią I rzutu z doksorubicyną, obserwowanych prospektywnie w Klinice Hematologii UJCM opisano częściej niezależne występowanie dysfunkcji skurczowej (30% pacjentów) i rozkurczowej (20% pacjentów) niż obu tych postaci jednocześnie (5% pacjentów); nie stwierdzono występowania dysfunkcji lewej komory u 46% pacjentów. O ile przyjmuje się, że dysfunkcja skurczowa ma charakter przewlekły i progresywny, znaczenie dysfunkcji rozkurczowej jest nieznane i wymaga dalszych obserwacji.
3. W niniejszym badaniu stwierdzono znamienne większą liczbę powikłań sercowo-naczyniowych obserwowaną w grupie retrospektywnej, niż u chorych, którym przed rozpoczęciem leczenia wykonano badanie echokardiograficzne. Włączenie oceny echokardiograficznej przed i w trakcie leczenia cyklami zawierającymi doksorubicynę istotnie zwiększyło bezpieczeństwo terapii. W oparciu o te obserwacje, zalecane jest dokonanie oceny echokardiograficznej przed rozpoczęciem leczenia, po 3-4 cyklu chemioterapii i po jej zakończeniu. Proponujemy kwalifikowanie pacjentów do leczenia antracykliną liposomalną w przypadku stwierdzonej dysfunkcji lewej komory (skurczowej lub/i rozkurczowej), którą należy definiować jako LVEF<55% oraz zaburzeń relaksacji lewej komory. U żadnego z 20 pacjentów, leczonych doksorubicyną liposomalną nie doszło do pogłębienia się dysfunkcji rozkurczowej i skurczowej; wszyscy zakończyli zaplanowaną wcześniej ilość cykli chemioterapii.
4. Nie stwierdzono różnicy w skuteczności leczenia hematoonkologicznego u pacjentów leczonych cyklami zawierającymi konwencjonalną lub liposomalną postać doksorubicyny. Pomimo braku badań randomizowanych u obciążonych kardiologicznie chorych z chłoniakami, można ją rekomendować jako składnik chemioterapii I rzutu. Jej zastosowanie pozwala na efektywne leczenie pacjentów wcześniej skazanych na postępowanie paliatywne.

8. Streszczenie

Doxorubicyna jest podstawowym lekiem polichemioterapii stosowanej w leczeniu pierwszej linii chłoniaków nieziarniczych i chłoniaka Hodgkina. Zastosowanie cykli polichemioterapii: CHOP, Maxi-CHOP (z dodatkową immunoterapią Rituximabem) oraz ABVD i escBEACOPP spowodowały znaczące przedłużenie całkowitego przeżycia leczonych pacjentów. Ponadto wprowadzenie czynników wzrostu (ang. G-CSF – granulocyte-colony stimulating factor) ograniczyło ryzyko lekuopenii po chemioterapii, co umożliwiło zwiększenie intensywności chemioterapii w czasie (CHOP-14) oraz zwiększenie dawki (Maxi-CHOP). Wzrost intensywności dawki wraz z wydłużonym okresem przeżycia pacjentów oraz dodatkowo zastosowanie radioterapii, spowodowały wzrost występowania efektów kardiotoksyczności doxorubicyny w leczonej populacji pod postacią kardiotoksyczności ostrej i przewlekłej. Postać ostra kardiotoksyczności występuje już w trakcie pierwszego podania doxorubicyny i jej stwierdzenie umożliwia rezygnację z dalszej terapii. Z drugiej strony postać przewlekła kardiotoksyczności zwykle występuje 1 okresie od 1 do 30 lat po zakończeniu leczenia, a więc po podanej całej sumarycznej dawce doxorubicyny. Skutki kliniczne obu postaci kardiotoksyczności doxorubicyny są nieodwracalne.

Wobec powyższego celami pracy były:

1. Ocena ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności doxorubicyny stosowanej w leczeniu chorych na chłoniaki w zależności od: czynników ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego obecnych przed rozpoczęciem leczenia oraz dawki i postaci doxorubicyny.
2. Ocena wczesnych objawów niewydolności serca w badaniu echokardiograficznym chorych na chłoniaki z uwzględnieniem dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej.
3. Określenie przydatności badań echokardiograficznych dla wdrożenia pierwotnej kardioprotekcji u chorych na chłoniaki leczonych chemioterapią I rzutu z doxorubicyną.
4. Wstępna ocena skuteczności leczenia I rzutu chorych z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), u których stosowano postać konwencjonalną i liposomalną doxorubicyny.

Grupę badaną stanowiło 219 pełnoletnich chorych na chłoniaki, dotychczas nieleczonych przeciwnowotworowo, bez objawów klinicznych niewydolności krążenia, poddanych polichemioterapii zawierającej doxorubicynę. W badanej grupie 118 chorych (53,88%) oceniono retrospektywnie, a 101 chorych (46,11%) poddano analizie prospektywnej. Pacjenci

oceniani retrospektywnie byli leczeni w Klinice Hematologii w latach 2000-2007 chemioterapią CHOP, powtarzaną co 14 lub 21 dni z lub bez przeciwciała monoklonalnego antyCD20 (Rituximab), średni wiek grupy to 54,07 lat (SD+/- 15.2) 57% płci męskiej. Pacjenci oceniani prospektywnie to 101 pacjentów leczonych w Klinice Hematologii w latach 2007 do 2009 (z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego lub chłoniaka Hodgkina) chemioterapią CHOP-21, R-CHOP-21, CHOP-14, R-CHOP-14, maxi-R-CHOP, maxi-R-COMP, eskalowany BEA-COPP oraz ABVD, średni wiek grupy to 44,79 lat (SD+/- 17.8) 46% płci męskiej. Pacjenci w obu grupach zostali ocenieni przedmiotowo i podmiotowo a dodatkowo w grupie prospektywnej echokardiograficznie (przed leczeniem, po 3 cyklu i na końcu leczenia).

W niniejszej pracy stwierdzono że najczęstszym, niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych jest nadciśnienie tętnicze. Do grupy niskiego ryzyka kardiotoxyczności należało 55 pacjentów (25% całej grupy) u których nie stwierdzono w oparciu o wywiad i badanie fizykalne obecności któregokolwiek z czynników ryzyka.

W ocenie prospektywnej stwierdzono wczesne objawy niewydolności serca w badaniu echokardiograficznym u 55 pacjentów (55% grupy prospektywnej) leczonych chemioterapią I rzutu z doksorubicyną. Ponadto stwierdzono częstsze występowanie samodzielne dysfunkcji skurczowej (30% pacjentów) i rozkurczowej (20% pacjentów) niż obu tych postaci jednocześnie (5% pacjentów); nie stwierdzono występowania dysfunkcji lewej komory u 46% pacjentów. Jest to wyrazem niezależnego mechanizmu kardiotoxyczności doksorubicyny, powodującego wystąpienie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory z zachowaną frakcją wyrzutową niezależnie od kardiotoxyczności doksorubicyny wyrażonej dysfunkcją skurczową.

W ocenie porównawczej grup ocenianych prospektywnie i retrospektywnie stwierdzono znamienne większą liczbę powikłań sercowo-naczyniowych obserwowaną w grupie retrospektywnej. W okresie obserwacji wynoszącym 5 lat stwierdzono 20 zgonów sercowych (11 nagłych i 9 wtórnych do postępującej niewydolności krążenia) w grupie retrospektywnej w porównaniu do grupy prospektywnej gdzie nie stwierdzono zgonów sercowych. Wykonanie echokardiografii i stwierdzenie dysfunkcji skurczowej lub rozkurczowej przed leczeniem jak i po 3 cyklu leczenia umożliwiło wdrożenie pierwotnej kardioprotekcji pod postacią dalszego leczenia doksorubicyna liposomalną. Kwalifikacja do antracykliny liposomalnej miała istotny wpływ na całkowite przeżycie iż w grupie prospektywnej jedyne stwierdzone zgony wynikały z progresji choroby, po 5 letniej obserwacji stwierdzono 96% całkowite przeżycie w grupie prospektywnej w porównaniu do 80% całkowitego przeżycia w grupie retrospektywnej. Proponujemy zatem kwalifikowanie pacjentów do leczenia antracykliną liposomalną w przypadku stwierdzonej dysfunkcji lewej komory (skurczowej lub/i rozkurczowej), którą należy

definiować jako LVEF<55% oraz zaburzenia relaksacji lewej komory.

Nie stwierdzono różnicy w skuteczności leczenia u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL leczonych cyklami zawierającymi konwencjonalną lub liposomalną postać doksorubicyny. Całkowitą remisję osiągnęło 77.5% pacjentów leczonych doksorubicyna konwencjonalną i 90% pacjentów leczonych doksorubicyna liposomalną. Kwalifikacja do leczenia doksorubicyną liposomalną celem kardioprotekcji nie wiąże się z mniej skutecznym leczeniem hematoonkologicznym.

9. Summary

Doxorubicin is the primary drug administered in first line chemotherapy treatment of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. The application of the following chemotherapy cycles: CHOP, Maxi-CHOP (rituximab with additional immunotherapy), ABVD and escBEA-COPP resulted in a significant extension of overall survival of treated patients. Furthermore, the introduction of growth factors (G-CSF - granulocyte-colony stimulating factor) reduced the risk of leukopenia as a complication of chemotherapy, which made it possible to increase the intensity of chemotherapy over time (CHOP-14) as well as an increase in dose (Maxi-CHOP). The increase in dose intensity along with a prolonged survival time of patients, as well as the implementation of radiotherapy, resulted in an increase in the occurrence of cardiac toxicity effects of doxorubicin in the treatment population in the form of acute and chronic cardiotoxicity. Acute cardiotoxicity occurs during the primary administration of doxorubicin at the first cycle of chemotherapy, when acute cardiotoxicity is observed further cycles with doxorubicin are not administered. On the other hand, chronic cardiotoxicity can occur in an extended time frame from 1 to 30 years after treatment, hence after administration of the complete at end of treatment dose of doxorubicin. The clinical effects of chronic doxorubicin cardiotoxicity are usually irreversible.

Therefore, the aims of this study were:

1. To assess the risk of cardiac toxicity of doxorubicin used in the treatment of patients with lymphoma depending on: cardiovascular event risk factors present before treatment and the dose and form (conventional vs. liposomal) of doxorubicin.
2. To evaluate the occurrence of early symptoms of heart failure found in echocardiography of patients with lymphomas including both systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle.
3. To evaluate the significance of echocardiography in the qualification of patients for primary cardio-protection (including liposomal doxorubicin chemotherapy) in patients with lymphoma.
4. Preliminary assessment of the efficacy of first line chemotherapy in patients with dif-

fuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who were treated with chemotherapy cycles containing conventional and liposomal doxorubicin.

The study included 219 adult patients with lymphoma, without prior chemotherapy treatment and without clinical symptoms of heart failure, who underwent chemotherapy regimens containing doxorubicin. The study group was comprised of 118 patients (53.88%) who were evaluated retrospectively and 101 patients (46.11%) who were analyzed prospectively. Patients evaluated retrospectively were treated in the Hematology Department of the UJCM from 2000 to 2007 using CHOP chemotherapy repeated every 14 or 21 days with or without anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab), the average age in this group was 54.07 years (SD +/- 15.2), 57% were male patients. Patients evaluated prospectively were treated in the Department of Hematology from 2007 to 2009 (diagnosed with lymphoma or Hodgkin's lymphoma) using the following chemotherapy regimens: CHOP-21, R-CHOP-21, CHOP-14, R-CHOP-14, maxi-R-CHOP, maxi-R-COMP, escalated BEACOPP and ABVD, the average age group was 44.79 years (SD +/- 17.8), 46% were male patients. Patients in both groups were assessed using history taking and physical examination and additionally in the prospective group using echocardiography (before the first cycle, after three cycles and at the end of treatment).

This study found that the most common independent risk factor for cardiovascular events is hypertension. Low cardiac toxicity risk was ascertained in 55 patients (25% of the group) in whom, based on history and physical examination, no cardiovascular risk factors were found.

In the assessment of the prospective group early symptoms of heart failure on echocardiography in were found in 55 patients (55% of the prospective group) who were treated with first-line chemotherapy cycles containing doxorubicin. Additionally, significantly more patients had lone standing systolic dysfunction (30% of patients) and lone standing diastolic dysfunction (20% of patients) than both of these forms concurrently (5% of patients), 46% of patients had no evidence of left ventricular dysfunction. This illustrates independent mechanisms of doxorubicin cardiotoxicity responsible for systolic and diastolic dysfunction. In a comparative evaluation of both groups assessed prospectively and retrospectively we found significantly more cardiovascular complications observed in the retrospective group.

During the follow up observation period of 5 years 20 cardiac deaths (11 due to sudden cardiac death and 9 due to progressive heart failure) in the retrospective group while no cardiac deaths were found in the prospective group. Performing echocardiography and finding

systolic or diastolic dysfunction before treatment and after the third treatment cycle allowed the implementation of cardio-protection in the form of treatment with liposomal doxorubicin. Qualification for liposomal doxorubicin treatment had a significant impact on overall survival in the prospective group as the confirmed deaths resulted from disease progression after 5 years of follow-up. The overall survival in the group assessed prospectively was 96% compared to 80% in the group assessed retrospectively. We therefore propose the eligibility of patients for treatment with liposomal doxorubicin if there is evidence of left ventricular dysfunction (systolic and / or diastolic), which should be defined as an LVEF <55%, and abnormal relaxation of the left ventricle.

There was no difference in efficacy the treatment of patients with diagnosed diffused large B cell lymphoma using cycles containing conventional or liposomal doxorubicin. Complete remission was achieved by 77.5% of patients treated with conventional doxorubicin and by 90% of patients treated with liposomal doxorubicin. Therefore qualifying patients for and treating patients with less cardiotoxic chemotherapy is not associated with less effective treatment.

10. Piśmiennictwo

1. Dmoszyńska A.: Wielka Interna, Hematologia. Medical Tribune Polska 2011.
2. Interna Szczeklika 2015, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
3. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., Hartge P., Weisenburger D.D., Linet M.S.: Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265-76.
4. Colt JS, Davis S, Severson RK, Lynch CF, Cozen W, Camann D, Engels EA, Blair A, Hartge P.: Residential insecticide use and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Feb;15(2):251-7.
5. Hartge P, Colt JS, Severson RK, Cerhan JR, Cozen W, Camann D, Zahm SH, Davis S.: Residential herbicide use and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Apr; 14(4):934-7.
6. Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, Hartge P, Boffetta P, Becker N, Maynadie M, Foretova L, Cocco P, Staines A, Holford T, Holly EA, Nieters A, Benavente Y, Bernstein L, Zahm SH, Zheng T.: Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol*. 2008 Jun 1; 167(11):1321-31.
7. Prevot S, Hamilton-Dutoit S, Audouin J, Walter P, Pallesen G, Diebold J.: Analysis of African Burkitt's and high-grade B cell non-Burkitt's lymphoma for Epstein-Barr virus genomes using in situ hybridization. *Br J Haematol*. 1992 Jan; 80(1):27-32.
8. Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, Diebold J, Lisse I, Pedersen C, Oksenhendler E, Marelle L, Pallesen G. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood*. 1993 Jul 15; 82(2):619-24.
9. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, Moll MZ, Chadburn A, Gordon LI. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep*. 2010 Nov; 12(6):383-94.
10. Shimoyama Y, Asano N, Kojima M, Morishima S, Yamamoto K, Oyama T, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. *Pathol Int*. 2009 Dec; 59(12):835-43.

11. Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, Reyes E, Teruya-Feldstein J, Kingma DW, Sorbara L, Raffeld M, Straus SE, Jaffe ES. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood*. 2000 Jul 15;96(2):443-51.
12. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma – associated herpesvirus – like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med*. 1995 May 4;332(18):1186-91.
13. Du MQ, Bacon CM, Isaacson PG. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 and lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol*. 2007 Dec;60(12):1350-7. Review.
14. Matsuoka M, Tamiya S, Takemoto S, Yamaguchi K, Takatsuki K. HTLV-I provirus in the clinical subtypes of ATL. *Leukemia*. 1997 Apr;11 Suppl 3:67-9.
15. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992 Nov 19;327(21):1490-5.
16. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, Spinelli JJ, Zheng T, Zhang Y, Franceschi S, Talamini R, Holly EA, Grulich AE, Cerhan JR, Hartge P, Cozen W, Boffetta P, Brennan P, Maynadié M, Cocco P, Bosch R, Foretova L, Staines A, Becker N, Nieters A. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;6(4):451-8
17. Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, Levrero M, Martelli M, Negro F. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol*. 1998 May;109(5):600-9.
18. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ; HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006 Aug 1;20(12):1645-54.
19. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 1991 Apr 6;337(8745):805-9.
20. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S; Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32.

21. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, Wündisch T, Ehninger G, Stolte M, Bayerdörffer E. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Sep 17;89(18):1350-5.
22. Price SK. Immunoproliferative small intestinal disease: a study of 13 cases with alpha heavy-chain disease. *Histopathology.* 1990 Jul;17(1):7-17.
23. Vannata B, Stathis A, Zucca E. Management of the marginal zone lymphomas. *Cancer Treat Res.* 2015;165:227-49.
24. Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, Wotherspoon AC, Müller-Hermelink HK, Adam P, Dong HY, de Jong D, Li Y, Wei R, Gong X, Wu Q, Ranaldi R, Goteri G, Pileri SA, Ye H, Hamoudi RA, Liu H, Radford J, Du MQ. *Chlamydia psittaci* is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol.* 2006 Jul;209(3):344-51.
25. Torgbor C, Awuah P, Deitsch K, Kalantari P, Duca KA, Thorley-Lawson DA. A multifactorial role for *P. falciparum* malaria in endemic Burkitt's lymphoma pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014 May 29;10(5):e1004170. doi: 10.1371/journal.ppat.1004170. eCollection 2014 May.
26. Cierpka L, Durlik M.: *Transplantologia Kliniczna*, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2015
27. Wingard JR, Gastineau DA, Leather HL, Snyder EL, Szczepiorkowski ZM: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation, A Handbook for Clinicians*, 2nd Edition, AABB, Bethesda 2015
28. Dmoszyńska A: *Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych*, wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
29. Skotnicki AB, Jurczak WJ: *GM-CSF właściwości i zastosowanie kliniczne*, wyd. Fundacja im. Juliana Aleksandrowicza, Kraków 1994
30. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, Hagerty KL, Somerfield MR, Vaughn DJ; ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3991-4008. Epub 2007 Jun 18.
31. Octavia Y, Tocchetti C.G., Gabrielson K.L. et al.: Doxorubicin-induced cardiomyopathy from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52: 1213-1225

32. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2105-10.
33. Martin E, Thougard AV, Grauslund M, Jensen PB, Bjorkling F, Hasinoff BB, Tjørnelund J, Sehested M, Jensen LH. Evaluation of the topoisomerase II-inactive bisdioxopiperazine ICRF-161 as a protectant against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Toxicology*. 2009 Jan 8;255(1-2):72-9.
34. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, Liu LF. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007 Sep 15;67(18):8839-46.
35. Lyu YL, Lin CP, Azarova AM, Cai L, Wang JC, Liu LF. Role of topoisomerase IIbeta in the expression of developmentally regulated genes. *Mol Cell Biol*. 2006 Nov;26(21):7929-41.
36. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012 Nov;18(11):1639-42. doi: 10.1038/nm.2919. Epub 2012 Oct 28.
37. Ewer MS, Ewer SM *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 547-558
38. Gramatyka M.: Kardiotoksyczność jako niepożądane działanie w terapii raka piersi. *Postępy Hig Med Dośw (online)*, 2014; 68: 483-497.
39. Kilickap S, Akgul E, Aksoy S, Aytemir K, Barista I. Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block. *Europace*. 2005 May;7(3):227-30.
40. Bernardi D, Errante D, Tirelli U, Salvagno L, Bianco A, Fentiman IS. Insight into the treatment of cancer in older patients: developments in the last decade. *Cancer Treat Rev*. 2006 Jun;32(4):277-88. Epub 2006 May 15.
41. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, Vonhof S, Bickeböller H, Toliat MR, Suk EK, Tzvetkov M, Kruger A, Seifert S, Kloess M, Hahn H, Loeffler M, Nürnberg P, Pfreundschuh M, Trümper L, Brockmöller J, Hasenfuss G. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):3754-62.
42. Luminari S, Montanini A, Caballero D, Bologna S, Notter M, Dyer MJ, Chiappella A, Briones J, Petrini M, Barbato A, Kayitalire L, Federico M. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol*. 2010 Jul;21(7):1492-9.

43. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Kluin-Nelemans JC, Thomas J, Bron D, Rosti G, Somers R, Zagonel V, Noordijk EM. CHOP is the standard regimen in patients \geq 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):27-34.
44. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777. Epub 2015 May 6.
45. van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, van den Bos C, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Kremer LC. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 26;170(14):1247-55. doi: 10.1001/archinternmed.2010.233.
46. Moser, E., Noordijk, E., van Leeuwen, F. D., Cessie, S., Baars, J., Thomas, H., Carde, P., Meerrwaldt, J., van Glabbeke, M. i Kluin-Nelemans, H.: Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive NHL. *Blood* 2006, 107, 2912.
47. Hershman, D., McBride, R. B., Eisenberger, A., Tsai, W. Y., Grannis, F. W., Jr. i Jacobson, J. S.: Doxorubicin, Cardiac Risk Factors and Cardiac Toxicity in Elderly Patients with DLBCL. *JCO* 2008, 26, 3159.
48. Aleman, B., van den Belt-Dusebout, A. W., De Bruin, M. L., van't Veer, M., Baaijens, M. H., De Boer, J. i al., E.: Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2007, 109, 1878.
49. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun 1;97(11):2869-79.
50. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, Hagerly KL, Somerfield MR, Vaughn DJ; ASCO Cancer Survivorship Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3991-4008.
51. Armenian SH, Sun CL, Francisco L, Steinberger J, Kurian S, Wong FL, Sharp J, Sposto R, Forman SJ, Bhatia S. Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 1;26(34):5537-43.

52. Jurczak W, Szmit S, Sobociński M, Machaczka M, Drozd-Sokołowska J, Joks M, Dzieczenia J, Wróbel T, Kumiega B, Zaucha JM, Knopińska-Posłuszny W, Spychałowicz W, Prochwicz A, Drohomirecka A, Skotnicki AB. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen – a national multicenter study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 15;168(6):5212-7.
53. Wang X, Liu W, Sun CL, Armenian SH, Hakonarson H, Hageman L, Ding Y, Landier W, Blanco JG, Chen L, Quiñones A, Ferguson D, Winick N, Ginsberg JP, Keller F, Neglia JP, Desai S, Sklar CA, Castellino SM, Cherrick I, Dreyer ZE, Hudson MM, Robison LL, Yasui Y, Relling MV, Bhatia S. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2014 Mar 1;32(7):647-53.
54. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol.* 1990 Jun;8(6):963-77.
55. Pettengell R, Schwenkglenks M, Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol.* 2008 May;87(5):429-30.
56. Williams JN, Rai A, Lipscomb J, Koff JL, Nastoupil LJ, Flowers CR. Disease characteristics, patterns of care, and survival in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2015 Jun 1;121(11):1800-8.
57. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer.* 1990 Feb 15;65(4):870-3.
58. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD005008. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005008.
59. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Nov;16(11):3502-8.
60. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Epirubicin versus doxorubicin: which is the anthracycline of choice for the treatment of breast cancer? *Clin Breast Cancer.* 2003 Apr;4 Suppl 1:S26-33. Review.

61. Fox CP, McMillan AK, Bishton MJ, Haynes AP, Russell NH. IVE (ifosfamide, epirubicin and etoposide) is a more effective stem cell mobilisation regimen than ICE (ifosfamide, carboplatin and etoposide) in the context of salvage therapy for lymphoma. *Br J Haematol.* 2008 Apr;141(2):244-8.
62. Posner LE, Dukart G, Goldberg J, Bernstein T, Cartwright K. Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity. *Invest New Drugs.* 1985;3(2):123-32
63. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010 Jun 29;10:337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337. Review.
64. Dando, T. M. i Keating, G. M.: Liposomal doxorubicin: a review of it's use in metastatic breast cancer and potential in NHL. *Am J Cancer* 2005, 4, 193.
65. Levine, A. M., Tulpule, A., Espina, B., Sherrod, A., Boswell, W. D., Lieberman, R. D., Nathwani, B. N. i Welles, L.: Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *J Clin Oncol* 2004, 22(13), 2662.
66. Tulpule, A., Espina, B. M., Berman, N., Buchanan, L. H., Smith, D. L., Sherrod, A., Dharmapala, D., Gee, C., Boswell, W. D., Nathwani, B. N., Welles, L. i Levine, A. M.: Phase I/II trial of nonpegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in the treatment of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006, 7(1), 59.
67. Rigacci, L., Mappa, S., Nassi, L., Alterini, R., Carrai, V., Bernardi, F. i Bosi, A.: Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with anthracyclines. *Hematol Oncol* 2007.
68. Visani, G., Ferrara, F., Alesiani, F., Ronconi, S., Catarini, M., D'Adamo, F., Guiducci, B., Bernardi, D., Barulli, S., Piccaluga, P., Rocchi, M. i Isidori, A.: R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2008, 49(6), 1081.
69. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 1994 Sep;28(9):1063-72. Review. Erratum in: *Ann Pharmacother* 1994 Dec;28(12):1413.

70. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W (Eds.): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. IARC: Lyon.
71. Olweny C.L.: Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1990 Sep; 8(9): 1598.
72. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989 Nov;7(11):1630-6. Erratum in: *J Clin Oncol* 1990 Sep;8(9):1602.
73. Oken M., Creech R.,Tormey D. et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5(6): 649-656.
74. The International Non Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
75. Solal-Celigny et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
76. Hoster et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-565.
77. Hasenclever D and Diehl (A prognostic score for advanced Hodgkins' disease *N Engl J Med* 1998;339:1506-14
78. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine.* 1916; 17:863-71.
79. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, Lane M, Gamble JF, Jones SE, Grozea PN, Gutterman J, Coltman C, Moon TE. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer.* 1976 Oct;38(4):1484-93. PubMed PMID: 791473.
80. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Boesen AM, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Akerman M, Ehinger M, Sundström C, Langholm R, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Brown P, Elonen E; Nordic Lymphoma Group. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood.* 2008 Oct 1;112(7):2687-93.

81. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Sieber M, Rueffer JU, Sextro M, Engert A, Wolf J, Hermann R, Holmer L, Stappert-Jahn U, Winnerlein-Trump E, Wulf G, Krause S, Glunz A, von Kalle K, Bischoff H, Haedicke C, Duehmke E, Georgii A, Loeffler M. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1998 Dec;16(12):3810-21.
82. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975 Jul;36(1):252-9.
83. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, Romaguera J, Rubenstein E, Cabanillas F. ESHAP – an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994 Jun; 12(6):1169-76.
84. Petit J, Boqué C, Cancelas JA, Sarrà J, Muñoz J, Garcia J, Grañena A. Feasibility of ESHAP + G-CSF as peripheral blood hematopoietic progenitor cell mobilisation regimen in resistant and relapsed lymphoma: a single-center study of 22 patients. *Leuk Lymphoma.* 1999 Jun;34(1-2):119-27
85. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, Hayes DF, Harris J, Henderson IC. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998 Nov;16(11):3493-501.
86. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-586 7.
87. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:571-578.

88. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-586 7.
89. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701.
90. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1981 Oct;102(4):709-18.
91. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al.: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1215-1221.
92. Gavilá J, Guerrero Á, Climent MÁ, Fernández A, Gozalbo F, Carrascosa M, Camps J, Guillem V, Ruiz A. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with concurrent liposomal-encapsulated doxorubicin, paclitaxel and trastuzumab for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in clinical practice. *Int J Clin Oncol.* 2015 Jun;20(3):480-9.
93. Szczeklik A.,Tendera M.: *Kardiologia, Medycyna Praktyczna* 2010: 697-755.
94. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194. Copyright © 2003 American Medical Association.
95. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Gaciong Z, Jędrzejczyk T, Solnica B, Pencina M, Drygas W, Wojtyniak B, Grodzicki T, Piwoński J, Wyrzykowski B. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013;71(4):381-92.
96. Domański C.: *Statystyczne testy nieparametryczne.* PWE, Warszawa 1979.

97. Jędrychowski W., Penar A.: Statystyczna analiza wyników badań naukowych w medycynie i biologii. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego 2000.
98. Szmit S, Jurczak W, Zaucha JM, Drozd-Sokołowska J, Spychałowicz W, Joks M, Długosz-Danecka M, Torbicki A. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens.* 2014 Nov;8(11):791-9.
99. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation.* 2000 Jul 25;102(4):470-9.
100. Daniels SD, Meyer RA, Loggie JM. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation.* 1990 Oct;82(4):1243-8.
101. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, Karasek RA, Schlüssel Y, Devereux RB, Ganau A, Alderman M, Warren K, Pickering TG. The relationship between 'job strain,' workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. Results of a case-control study. *JAMA.* 1990 Apr 11;263(14):1929-35.
102. Imamura T, McDermott PJ, Kent RL, et al. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Circ Res.* 1994;75:418-425.
103. Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Foy CJ, Watt GC. Plasma angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation.* 1996 Mar 15;93(6):1148-54.
104. 102. Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF, Brunner DB, Gabbiani G, Brunner HR, Pedrazzini T. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension.* 1998 Jun;31(6):1324-30.
105. Wright JR, Shurrab AE, Cooper A, Kalra PR, Foley RN, Kalra PA. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Sep;16(9):2746-53.
106. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003 Jul;115(1):41-6.
107. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H, Mihara K, Miyazaki M, Ohe T, Namba M. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II. *Circulation.* 1998 Aug 25;98(8):794-9.

108. Power AS, Pham T, Loiselle DS, Crossman DH, Ward ML, Hickey AJ. Impaired ADP channeling to mitochondria and elevated reactive oxygen species in hypertensive hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):H1649-57.
109. Spinale FG, Zile MR. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ Res*. 2013 Aug 30;113(6):725-38.
110. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):356-67.
111. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007 Mar;117(3):568-75.
112. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens*. 1998 Jul;16(7):1031-41.
113. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):89-96.
114. Bergman MR, Teerlink JR, Mahimkar R, Li L, Zhu BQ, Nguyen A, Dahi S, Karliner JS, Lovett DH. Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Apr;292(4):H1847-60.
115. Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, Kinugawa S, Tsutsui H. Targeted deletion of matrix metalloproteinase 2 ameliorates myocardial remodeling in mice with chronic pressure overload. *Hypertension*. 2006 Apr;47(4):711-7.
116. Antonio RC, Ceron CS, Rizzi E, Coelho EB, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Antioxidant effect of doxycycline decreases MMP activity and blood pressure in SHR. *Mol Cell Biochem*. 2014 Jan;386(1-2):99-105.
117. Rizzi E, Ceron CS, Guimaraes DA, Prado CM, Rossi MA, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Temporal changes in cardiac matrix metalloproteinase activity, oxidative stress, and TGF- β in renovascular hypertension-induced cardiac hypertrophy. *Exp Mol Pathol*. 2013 Feb;94(1):1-9.
118. Rizzi E, Castro MM, Ceron CS, Neto-Neves EM, Prado CM, Rossi MA, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Tempol inhibits TGF- β and MMPs upregulation and prevents cardiac hypertensive changes. *Int J Cardiol*. 2013 Apr 30;165(1):165-73.

119. Marchesi C, Dentali F, Nicolini E, Maresca AM, Tayebjee MH, Franz M, Guasti L, Venco A, Schiffrin EL, Lip GY, Grandi AM. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2012 Jan;30(1):3-16.
120. Niemirska A, Litwin M, Trojanek J, Gackowska L, Kubiszewska I, Wierzbicka A, Kułaga Z, Michałkiewicz J. Altered matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 levels in children with primary hypertension. *J Hypertens.* 2016 Sep;34(9):1815-22.
121. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP; MAVI (MASSa Ventricolare sinistra nell'Ipertensione) Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec;38(7):1829-35.
122. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov;32(5):1454-9.
123. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002 May;13(5):699-709.
124. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Nov;16(11):3502-8.
125. Heck SL, Gulati G, Ree AH, Schulz-Menger J, Gravdehaug B, Røsjø H, Steine K, Bratland A, Hoffmann P, Geisler J, Omland T. Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA) Trial. *Cardiology.* 2012;123(4):240-7.
126. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/AHA/AASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

- (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003 Sep 2;108(9):1146-62.
127. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO Jr, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003 Sep 16;108(11):1404-18.
 128. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050467s070lbl.pdf
 129. Jeyakumar A, DiPenta J, Snow S, Rayson D, Thompson K, Theriault C, Younis T. Routine cardiac evaluation in patients with early-stage breast cancer before adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2012 Feb;12(1):4-9.
 130. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;15(10):1063-93.
 131. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, Krumholz HM. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):217-23.
 132. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol*. 2011 Nov;26(6):562-8.
 133. Serrano JM, González I, Del Castillo S, Muñoz J, Morales LJ, Moreno F, Jiménez R, Cristóbal C, Graupner C, Talavera P, Curcio A, Martínez P, Guerra JA, Alonso JJ. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist*. 2015 Aug;20(8):864-72.

134. Brouwer CA, Postma A, Vonk JM, Zwart N, van den Berg MP, Bink-Boelkens MT, Dolsma WV, Smit AJ, de Vries EG, Tissing WJ, Gietema JA. Systolic and diastolic dysfunction in long-term adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(16):2453-62.
135. Periasamy M, Janssen PM. Molecular basis of diastolic dysfunction. *Heart Fail Clin*. 2008 Jan;4(1):13-21.
136. Morgan JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med*. 1991 Aug 29;325(9):625-32.
137. Cheng H, Lederer MR, Xiao RP, Gómez AM, Zhou YY, Ziman B, Spurgeon H, Lakatta EG, Lederer WJ. Excitation-contraction coupling in heart: new insights from Ca²⁺ sparks. *Cell Calcium*. 1996 Aug;20(2):129-40.
138. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, Henderson R, Berry G, Gabizon A. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol*. 2000 Aug;11(8):1029-33.
139. Berry G, Billingham M, Alderman E, Richardson P, Torti F, Lum B, Patek A, Martin FJ. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol*. 1998 Jul;9(7):711-6.
140. Kirchmeier MJ, Ishida T, Chevrette J, Allen TM. Correlations between the rate of intracellular release of endocytosed liposomal Doxorubicin and cytotoxicity as determined by a new assay. *J Liposome Res*. 2001;11(1):15-29.
141. Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A, Willenbacher W, Keil F, Lang A, Anzel J, Burgstaller S, Krieger O, Oberaigner W, Sihorsch K, Greil R. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). *Eur J Cancer*. 2016 May;58:112-21.
142. Rohlfsing S, Aurich M, Schöning T, Ho AD, Witzens-Harig M. Nonpegylated Liposomal Doxorubicin as a Component of R-CHOP Is an Effective and Safe Alternative to Conventional Doxorubicin in the Treatment of Patients With Diffuse Large B-Cell

- Lymphoma and Preexisting Cardiac Diseases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Aug;15(8):458-63.
143. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, Lenoci M, Battista M, Molinari AL, Fabbri A, Battista R, Cabras MG, Gallamini A, Fanin R. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2006 Oct;47(10):2174-80.
144. Wasle I, Gamerith G, Kocher F, Mondello P, Jaeger T, Walder A, Auberger J, Melchardt T, Linkesch W, Fiegl M, Mian M. Non-pegylated liposomal doxorubicin in lymphoma: patterns of toxicity and outcome in a large observational trial. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94(4):593-601.
145. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1;26(19):3159-65.

11. Spis rycin

Rycina. 1. Średnia frakcja wyrzutowa oceniana echokardiograficznie dla pacjentów leczonych dokсорubicyną konwencjonalną oraz dokсорubicyną liposomalną przed leczeniem, po trzecim cyklu oraz po zakończeniu leczenia.	48
Rycina. 2. Przyczyny zgonu w badanych grupach.	54
Rycina. 3. Krzywa przeżycia obrazująca całkowite przeżycie u chorych z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL) w grupie prospektywnej (n=47) i grupie retrospektywnej (n=82)	55
Rycina. 4. Krzywa przeżycia zależna od zgonów sercowo-naczyniowych w grupie retrospektywnej (bez oceny echokardiograficznej) i prospektywnej (z oceną echokardiograficzną).	56
Rycina. 5. Skuteczność leczenia pierwszej linii cyklami chemioterapii zawierającymi dokсорubicynę konwencjonalną oraz dokсорubicynę liposomalną u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL.	57

12. Spis tabel

Tabela 1. Typy kardi toksyczności związanej z chemioterapią.	16
Tabela 2. Typy kardi toksyczności zależne od czasu związane z chemioterapią.	17
Tabela 3. Główne typy chłoniaka w całej grupie.	24
Tabela 4. Rozpoznanie chłoniaka w całej grupie i podtypy.	24
Tabela 5. Rozpoznanie chłoniaka i podtypy w grupie analizowanej retrospektywnie i prospektywnie.	25
Tabela 6. Charakterystyka grup względem płci i wieku.	25
Tabela 7. Kliniczna ocena zaawansowania chłoniaków nieziarnicznych.	26
Tabela 8. Charakterystyka stopnia zaawansowania NHL w badanej grupie.	26
Tabela 9. Charakterystyka stopnia zaawansowania HL w grupie prospektywnej wg klasyfikacji stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina.	27
Tabela 10. Stan sprawności wg ECOG.	27
Tabela 11. Rozkład IPI w badanej grupie u chorych z rozpoznaniem DLBCL, MALT, ALCL oraz PTCL.	28
Tabela 12. Rozkład FLIPI w badanej grupie u chorych z rozpoznaniem FL.	28
Tabela 13. Czynniki ryzyka stanowiące MIPI.	29
Tabela 14. Rozkład MIPI w badanej grupie u chorych z rozpoznaniem MCL.	29
Tabela 15. Rozkład ryzyka HL w grupie prospektywnej.	29
Tabela 16. Stosowane cykle chemioterapii w całej grupie.	30
Tabela 17. Pacjenci poddani leczeniu drugiej linii.	32
Tabela 18. Czynniki ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego.	34
Tabela 19. Występowanie czynników ryzyka w grupie retrospektywnej.	38
Tabela 20. Rozkład czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie retrospektywnej.	39
Tabela 21. Rozkład powikłań sercowo-naczyniowych w zależności od zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie retrospektywnej (n=118).	40
Tabela 22. Występowanie czynników ryzyka w grupie prospektywnej.	40
Tabela 23. Rozkład czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie prospektywnej.	41
Tabela 24. Rozkład powikłań sercowo-naczyniowych w zależności od zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie prospektywnej (n=101).	42
Tabela 25. Występowanie czynników ryzyka w całej grupie (n=219).	43

Tabela 26. Rozkład czynników ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w obu grupach (n=219).	44
Tabela 27. Występowanie czynników ryzyka kardiotoxyczności doksorubicyny w całej grupie (n=219).	45
Tabela 28. Pacjenci kwalifikowani do leczenia antracykliną lizosomalną.	46
Tabela 29. Rozkład dawek doksorubicyny w grupie prospektywnej.	46
Tabela 30. Rozkład kardiotoxyczności doksorubicyny wyrażonej, jako dysfunkcja skurczowa (obniżenie LVEF >10%) od wartości wyjściowej po trzecim cyklu chemioterapii i po zakończeniu leczenia (n=101).	47
Tabela 31. Częstość dysfunkcji rozkurczowej przed leczeniem oraz jako wyraz kardiotoxyczności doksorubicyny po trzecim cyklu chemioterapii i po zakończeniu leczenia (n=101).	49
Tabela 32. Częstość dysfunkcji rozkurczowej przed leczeniem oraz jako wyraz kardiotoxyczności doksorubicyny po trzecim cyklu chemioterapii i po zakończeniu leczenia w grupie pacjentów, u których nie stwierdzono dysfunkcji skurczowej wyrażonej, jako obniżenie LVEF >10% (n=66).	50
Tabela 33. Występowanie dysfunkcji rozkurczowej względem obniżenia LVEF po zakończeniu leczenia w całej grupie prospektywnej (n=101) na zakończeniu leczenia.	51
Tabela 34. Występowanie dysfunkcji rozkurczowej względem dysfunkcji skurczowej (obniżenia LVEF >10%) po zakończeniu leczenia u pacjentów leczonych doksorubicyną konwencjonalną (n=77).	51
Tabela 35. Występowanie dysfunkcji rozkurczowej względem obniżenia LVEF po zakończeniu leczenia u pacjentów leczonych doksorubicyną lizosomalną (n=20) na zakończeniu leczenia.	52
Tabela 36. Przyczyny zgonu w badanych grupach.	54
Tabela 37. Całkowite przeżycie w obu grupach.	55
Tabela 38. Skuteczność leczenia leczenia pierwszej linii cyklami chemioterapii zawierającymi doksorubicynę konwencjonalną oraz doksorubicynę lizosomalną w grupie prospektywnej u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL (n=47).	57

13. Aneks

OCENA KARDIOTOKSYCZNOŚCI ANTRACYKLIN JAKO LECZNIA PIERWSZEGO RZUTU

DATA URODZENIA PACJENTA: PŁEĆ: M / K

ROZPOZNANIE: DLBCL lub inne: _____ DATA: _____

STADIUM (ZAKREŚL): I/II III/IV A B IPI: _____

NIEWYDOLNOŚĆ KRĄŻENIA: T / N NYHA: _____ (LVEF %: _____)

CZYNNIKI RYZYKA (ZAKRZEŚL) : NADCISNIENIE, HIPERCHOLESTEROLEMIA, NADWAGA, PALENIE, CUKRZYCA

W WYWIADZIE : NIEWYDOLNOŚĆ KRĄŻENIA, ZAWAŁ MS, UDAR, ZABURZENIA RYTMU SERCA

CHEMIOTERAPIA: CHOP CHOP-R lub inna: _____

ANTRACYKLINA: _____ DAWKA NA M2: _____ DAWKA NA CYKL: _____ ILOŚĆ CYKLI: _____

REDUKCJA DAWKI: T / N

WCZEŚNIEJSZE ZAKOŃCZENIE LECZENIA: T / N

OPÓŹNIENIE CYKLI T / N

JEŚLI TAK TO CZY SPOWODU KARDIOTOKSYCZNOŚCI : T/N

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA: CR PR SD PD

DATA OSTATNIEJ OBSERWACJI: _____ ŻYJE: T / N

DAT A EWENTUALNEJ WZNOWY: _____ WZNOWA: T / N

PRZYCZYNA ZGONU (zakreśl): UDAR / ZAWAŁ MS / NAGŁA ŚMIERĆ SERCOWA/ PROGRESJA

lub inna:

OCENA WYDOLNOŚCI LEWOKOMOROWEJ SERCA

DATA OCENY _____

RENTA T / N PRACUJE T / N

NIEWYDOLNOŚĆ KRĄŻENIA: T / N NYHA: _____ (LVEF %: _____)

BÓL DUSZNICOWY: T / N CCS: _____ ZAWAŁ SERCA T / N EPIZOD WIĘCOWY T / N

DUSZNOŚĆ: T / N OBRZEKI PODUDZI T / N NYKTURIA T / N

INNE:
