



ONKOLOGIA

Onkologia – stany nagłe

Diagnostyka pacjentów onkologicznych – płynna biopsja

Nowotwory serca – terapia

ZAPRASZAMY NA PLATFORMĘ VET EXPERT ACADEMY

Dlaczego warto do nas dołączyć?



Baza wiedzy

Platforma Vet Expert Academy daje Ci możliwość poszerzania swojej wiedzy i wykorzystywania jej w praktyce weterynaryjnej.



Bogata oferta szkoleń

Oferujemy szeroki zakres tematyczny z obszaru dietetyki, diagnostyki oraz chorób i monitorowania zdrowia zwierząt towarzyszących.



Najlepsi prelegenci

Współpracujemy z najwybitniejszymi specjalistami, cenionymi zarówno w kraju, jak i za granicą. To gwarancja edukacji na światowym poziomie.



Najnowsze badania

Przedstawiamy najnowsze doniesienia naukowe oraz innowacyjne rozwiązania stosowane w nowoczesnej medycynie weterynaryjnej.



Certyfikaty

Po ukończonych szkoleniach otrzymujesz certyfikaty, a do niektórych dodatkowo punkty edukacyjne Krajowej Izby Lekarsko-Weterynaryjnej.



Materiały do pobrania

Dzięki platformie masz ułatwiony dostęp do obszernych materiałów, badań i publikacji, które możesz wykorzystać w codziennej pracy.

Zapisz się już dziś i korzystaj!

WWW.ACADEMY.VETEXPERT.EU

✉ academy@vetexpert.pl



Szanowni Państwo!

Oddajemy w Państwa ręce kolejny numer *Veterinary Life* dotyczący onkologii. To bardzo trudny temat, który wśród właścicieli zwierząt jest postrzegany jak wyrok wydany na ich zwierzę. Ale nie zawsze tak jest. Raka można leczyć, ale każdy rodzaj nowotworu wymaga indywidualnego podejścia. Leczenie stanowi zazwyczaj kombinację terapii: chirurgii onkologicznej, chemo-, radioterapii itd. Niemniej jednak w rokowaniu największe znaczenie ma odpowiednio wczesne wykrycie choroby oraz właściwa diagnoza. Dlatego w tym numerze szczególnie polecamy artykuł dotyczący płynnej biopsji, która wskazuje nowatorskie podejście do diagnostyki chorób nowotworowych. Zachęcamy również do zapoznania się ze stanami nagłymi w chorobach nowotworowych oraz szeroko opisanym tematem nowotworów serca i kardiotoxyczności leków cytostatycznych.

Podsumowując, jest co czytać...

Zapraszamy do lektury



Agnieszka Kurosad
Redaktor naczelna

W NUMERZE 11/2025

Okiem eksperta

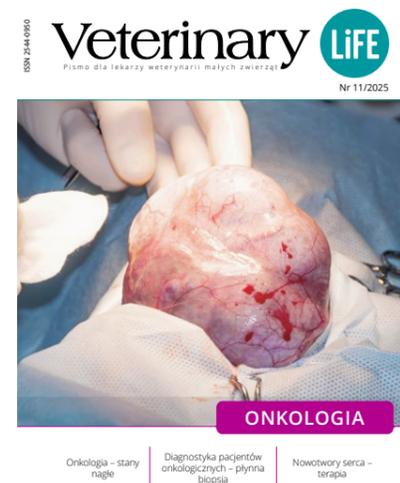
- 4 **Stany nagłe u pacjentów onkologicznych**
U. Jankowska
- 12 **Diagnostyka i terapia najczęstszych nowotworów serca u psów i kotów**
K. Kapturska
- 18 **Kardiotoksyczność leków cytostatycznych i inhibitorów kinaz tyrozynowych – część 1. Charakterystyka i diagnostyka kliniczna**
K. Kapturska
- 26 **Kardiotoksyczność leków cytostatycznych i inhibitorów kinaz tyrozynowych – część 2. Monitoring, kardioprotekcja i terapia**
K. Kapturska
- 34 **Dieta i substancje dodatkowe w chorobach nowotworowych u zwierząt**
A. Kurosad., M. Jank

Praktyka z półki

- 36 **Płynna biopsja przyszłości**
M. Rutkowska-Szulczyk

VetApteka

- 39 **DIAGNOSTYKA**
VET EXPERT K9-LIQUIDX CANINE CANCER CHECK
- 40 **DIETY**
RECOVERY dog
INTESTINAL dog
RECOVERY cat
INTESTINAL cat
- 41 **SUPLEMENTY**
NEUROSUPPORT
BIOPROTECT ULTRA
CARDIOVET
HEPATIALE FORTE
HEPATIALE FORTE LARGE BREED
HEPATIALE FORTE ADVANCED
HEPATIALE FORTE LIQUID
- 43 **KOSMETYKI**
CARYODENT™ ENZYMATIC TOOTHPASTE
CARYODENT™ ENZYMATIC SPRAY
CARYODENT™ FINGER WIPES
CARYODENT™ PROLIQUA



Veterinary LIFE

Redakcja: ul. Brukowa 36/2, 05-092 Łomianki
Redaktor naczelna: Agnieszka Kurosad, a.kurosad@vetexpert.pl
Redaktor naukowy: Małgorzata Rutkowska-Szulczyk
Korekta: Krystyna Sutowska
Skład graficzny: Michał Kaczor
Druk: KRM DRUK
Wydawca: Vet Planet Sp. z o.o. ul. Brukowa 36/2, 05-092 Łomianki
Nakład: 2000 sztuk
Wszelkie prawa zastrzeżone. Bez pisemnej zgody wydawcy żadna część publikacji nie może być powielana. Redakcja zastrzega sobie prawo do redagowania nadesłanych tekstów.
PN19893

Stany nagłe u pacjentów onkologicznych

lek. wet. **Urszula Jankowska**,

Przychodnia Weterynaryjna „Białobrzaska”,

Specjalistyczna Przychodnia Weterynaryjna „SpecVet”



Streszczenie: W przebiegu nowotworu złośliwego może wystąpić stan nagły zagrażający życiu. Onkologiczne stany nagłe wymagają szybkiego rozpoznania i optymalnego działania. Zaburzenia u tych pacjentów związane są bezpośrednio lub pośrednio z nowotworem lub wynikają z reakcji na leczenie onkologiczne. Celem tego przeglądu jest zapoznanie lekarzy praktyki ogólnej z onkologicznymi stanami nagłymi w celu pogłębienia umiejętności diagnostycznych i terapeutycznych tego rodzaju schorzeń.

Słowa kluczowe: onkologia, pies, kot

Wprowadzenie

Opieka nad pacjentami onkologicznymi, stanowi wyzwanie nie tylko dla onkologów weterynaryjnych, ale też lekarzy praktyki ogólnej. Stan nagły onkologiczny definiuje się jako ostry stan związany bezpośrednio z samym nowotworem, z zaburzeniami fizjologicznymi, które pojawiają się w następstwie zmian w organizmie związanych z nowotworem (zespół paranowotworowy) lub spowodowanych leczeniem onkologicznym oraz wymaga szybkiej interwencji w celu uniknięcia śmierci lub poważnych, trwałych powikłań. W tym przeglądzie omówimy patofizjologię, obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie często spotykanych stanów nagłych w onkologii weterynaryjnej.

ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE Hiperkalcemia nowotworowa

Hiperkalcemia jest częstym zaburzeniem elektrolitowym spotykanym przez lekarzy zajmujących się małymi zwierzętami. Istnieje kilka możliwych przyczyn hiperkalcemii, które można podzielić na niepatologiczne, przejściowe i patologiczne. Najczęstsze są przyczyny patologiczne, które obejmują nowotwory, pierwotną nadczynność przytarczyc oraz ostrą lub przewlekłą niewydolność nerek. U psów najczęstszą przyczyną hiperkalcemii są nowotwory. W przypadku kotów nowotwory są trzecią najczęstszą przyczyną, zaraz po przyczynach idiopatycznych i chorobach nerek (Savary i in. 2000, Scheck i in. 2014, de Brito i in. 2017, Withrow & MacEwen 2019). U psów typowe nowotwory związane z tym zjawiskiem obejmują przede wszystkim

chłoniaki T-komórkowe i gruczolakoraka gruczołów apokrynowych zatok przydbytowych (apocrine gland anal sac adenocarcinomas, AGASACA) (Bennett i in. 2002, Fournel-Fleury i in. 2002, Williams i in. 2003). Współistniejąca hiperkalcemia wiąże się z gorszym rokowaniem zarówno w przypadku chłoniaków T-komórkowych, jak i AGASACA (Bennett i in. 2002, Williams i in. 2003). Natomiast u kotów chłoniak i rak są najczęstszą przyczyną nowotworowej hiperkalcemii (Savary i in. 2000, Bolliger i in. 2007). Hiperkalcemia jest jednak możliwa również w przypadku innych typów nowotworów, w tym szpiczaka mnogiego, guzów przytarczyc, grasicy, czerniaka, pierwotnego raka płuc oraz ostrej i przewlekłej białaczki limfatycznej (Withrow & MacEwen 2019). W przypadku szpiczaka mnogiego ok. 20% chorych rozwija się hiperkalcemia. U psów chorych na szpiczaka mnogiego współistniejąca hiperkalcemia jest złym wskaźnikiem prognostycznym (Patel i in. 2005). Przerzuty osteolityczne i w konsekwencji nadmierne uwalnianie wapnia z kości również powodują hiperkalcemię i są najczęściej obserwowane w przypadku raka prostaty, gruczołu sutkowego, wątroby i płuc (Rosol 2000).

Do przyczyn paranowotworowej hiperkalcemii zalicza się: ektopowe wytwarzanie parathormonu (parathyroid hormone, PTH) lub peptydu podobnego do PTH (PTH-related peptide, PTH-rP), rozległe i zwykle wielogniskowe lityczne guzy kości, prostaglandyny towarzyszące nowotworowi (PGE1 i PGE2), interleukina 1-β, transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β, TGF-β) i receptor aktywatora jądrowego czynnika kappa β (receptor activator of nuclear factor kappa β, RANKL) (Withrow & MacEwen 2019). Nadmierna

produkcja białka podobnego do hormonu przytarczyc jest jedną z najważniejszych przyczyn hiperkalcemii w przebiegu nowotworu. PTH-rP jest strukturalnie i funkcjonalnie spokrewniony z PTH i jest wytwarzany zarówno w normalnych warunkach fizjologicznych, jak i przez niektóre typy komórek nowotworowych (Scheck i in. 2014). PTH-rP stymuluje osteoklastyczną resorpcję kości, zwiększoną resorpcję wapnia w kanalikach nerkowych i zmniejszoną reabsorpcję fosforanów w kanalikach nerkowych (Scheck i in. 2014). Możliwe są także inne mechanizmy poprzez uwalnianie cytokin lub bezpośrednie uwalnianie z kości w wyniku rozległej osteolizy (Kohart i in. 2017). Brak wykrywalnego PTHrP nie wyklucza zatem hiperkalcemii w przebiegu nowotworu złośliwego (Kohart i in. 2017).

Hiperkalcemia nowotworowa ma szeroko zakrojony wpływ na wiele układów narządów, prowadząc do różnych objawów klinicznych, w tym polidypsji, poliurii, anoreksji, braku apetytu, osłabienia, bradykardii (Scheck i in. 2014, Daniels & Sakakeeny 2015, Kohart i in. 2017). U kotów najczęstszymi objawami klinicznymi są anoreksja i letarg, natomiast poliuria/polidypsja i zaburzenia żołądkowo-jelitowe występują rzadziej (Savary in. 2000). Hiperkalcemia powoduje zarówno zmiany funkcjonalne, jak i strukturalne w nerkach, przy czym te ostatnie mogą nie być odwracalne nawet w trakcie leczenia (Scheck i in. 2014). Hiperkalcemia zmniejsza także pobudliwość mięśni gładkich przewodu pokarmowego, podczas gdy komórki okładzinowe w odpowiedzi na HC uwalniają jony wodorowe (Scheck i in. 2014). Klinicznie istotne skutki hiperkalcemii na serce są rzadkie u psów i kotów, ale zaburzenia rytmu mogą wystąpić w wyniku działania wapnia na komórki mięśnia sercowego lub w następstwie mineralizacji tkanki serca (Scheck i in. 2014).

U zwierząt z objawami hiperkalcemii należy szybko normalizować poziom wapnia, aby uniknąć uszkodzenia narządów, chociaż długoterminowa kontrola hiperkalcemii wymaga ostatecznego leczenia pierwotnej przyczyny. Najlepszym sposobem skorygowania hiperkalcemii nowotworowej jest skuteczne chirurgiczne usunięcie guza lub zmniejszenie objętości guza za pomocą terapii zachowawczej (np. chemioterapii w przypadku chłoniaków, szpiczaka mnogiego).

Jeśli zmniejszenie objętości guza nie jest możliwe, można rozważyć kilka opcji leczenia, które pomogą kontrolować hiperkalcemię zwierzęcia i objawy wtórne.

Stężenia PTHrP i iCa (a w konsekwencji objawy kliniczne) na ogół poprawiają się po skutecznym leczeniu guza pierwotnego. W przypadku pacjentów w stanie krytycznym terapia płynami 0,9% NaCl sprzyja zwiększaniu objętości i diurezie, skutecznie i gwałtownie rozcieńczając stężenie wapnia (Scheck i in. 2014). Diuretyki pętlowe można stosować po nawodnieniu, ale diuretyki tiazydowe są przeciwwskazane, jednakże należy je stosować wyłącznie u pacjentów dobrze nawodnionych i pod ścisłym nadzorem lekarza (Daniels & Sakakeeny 2015).

Bisfosfoniany (np. zoledronian, pamidronian) indukują apoptozę osteoklastów, hamując w ten sposób uwalnianie wapnia z kości i przejściowo zmniejszając stężenie wapnia u pacjentów z hiperkalcemią nowotworową (Daniels & Sakakeeny 2015, de Brito Galvão i in. 2017, Schenk i in. 2018). Zmniejszenie poziomu wapnia zwykle zajmuje 2–5 dni, a efekty utrzymują się przez 4–6 tygodni (Scheck i in. 2014). Szybkie podanie dożylnie bifosfonianów może zwiększyć jego potencjał nefrotoksyczny, dlatego zaleca się jego podawanie w dawce mniejszej niż 200 mg/h (Adami & Zamberlan 1996).

Po postawieniu ostatecznej diagnozy, glikokortykosteroidy są przydatne w zmniejszeniu wchłaniania i wspomaganiu wydalania wapnia poprzez wiele mechanizmów fizjologicznych (Daniels & Sakakeeny 2015). U pacjentów z nowotworami reagującymi na steroidy (np. z chłoniakiem, szpiczakiem mnogim) glikokortykosteroidy mogą utrudniać przyszłe badania stopnia zaawansowania lub, jeśli są stosowane, przed chemioterapią zwiększyć oporność na niektóre leki stosowane w chemioterapii. U tych pacjentów leczenie steroidami należy zarezerwować do leczenia paliatywnego lub wstrzymać do czasu przeprowadzenia diagnostyki stopnia zaawansowania i wdrożenia planu chemioterapii.

Hipoglikemia

Insulinoma jest najczęstszą nowotworową przyczyną hipoglikemii u psów. Hipoglikemię paranowotworową obserwuje się także w przypadku, między innymi, raka wątrobowokomórkowego, wątrobiaka, chłoniaka, mięśniakomięśnaka gładkiego, gruczolakoraka i naczyniakomięśnaka (Cohen i in. 2003, Liptak i in. 2004, Battaglia i in. 2005). Hipoglikemia w przypadku nowotworu złośliwego jest często spowodowana nadprodukcją insuliny lub insulinopodobnych czynników wzrostu przez tkankę nowotworową (Finora 2003). We wczesnych stadiach choroby stan kliniczny pacjentów jest prawidłowy, co często obserwuje się w przypadku insulinomy. Objawy kliniczne, w tym osłabienie, ataksja, dezorientacja, drgawki i zapaść, mogą wystąpić w miarę

postępu choroby podstawowej i nasilenia hipoglikemii (Goutal i in. 2012).

Przed badaniem w kierunku nadmiernej wydzielania insuliny należy wykluczyć przedawkowanie egzogennej insuliny, niedoczynność kory nadnerczy, niewydolność wątroby, posocznicę i zatrucie ksylitolem. W przypadku insulinomy rozpoznanie hipoglikemii można ustalić na podstawie stosunku insuliny do glukozy. Rozpoznanie hipoglikemii paranowotworowej wymaga nieprawidłowo podwyższonego poziomu insuliny, pomimo wyraźnej hipoglikemii, przy stosunku insuliny do glukozy >30 (Goutal i in. 2012). Ten test jest dokładny tylko u pacjentów, u których stężenie glukozy w momencie pobrania wynosi <60 mg/dl. Jednakże stany inne niż insulinoma mogą dawać zmienione parametry, a w przypadkach, w których potwierdzono insulinomę, stosunek insuliny do glukozy nadal może być prawidłowy, co utrudnia rozpoznanie (Fernandez i in. 2009). Obrazy CT i USG mogą ujawnić guz pierwotny. Jednakże często konieczna jest laparotomia zwiadowcza w celu wykrycia mniejszych guzów trzustki (Goutal i in. 2012). W przypadku guzów pozatrzustkowych ustalenie dokładnej przyczyny hipoglikemii może być również trudne.

Chirurgiczne usunięcie guza jest zalecane w przypadku insulinomy, raka wątrobowokomórkowego i mięśniakomięśnaka gładkokomórkowego. Stężenie glukozy zwykle normalizuje się po operacji po całkowitym wycięciu chirurgicznym i braku widocznych przerzutów (Goutal i in. 2012). Hipoglikemia pooperacyjna jest negatywnym wskaźnikiem prognostycznym, ponieważ niepełne wycięcie chirurgiczne lub wystąpienie przerzutów jest związane z hipoglikemią (Goutal i in. 2012). W ostrym stanie stan pacjentów z hipoglikemią stabilizuje się ciągłym wlewem dekstrozy. Leki, w tym glukokortykoidy, glukagon i beta-adrenolityki, można również stosować w celu promowania normoglikemii, podczas gdy prowadzone są dalsze badania i ostateczne metody leczenia (Smith i in. 2000; Datte i in. 2016). Postępowanie przedstawiono w tab. 1.

NOWOTWOROWE WYSIĘKI KRWOTOCZNE

W niektórych przypadkach u zwierząt mogą wystąpić ostre objawy kliniczne wtórne do wysięku krwotocznego z guza. Najczęściej dochodzi do wodosierdza i wodobrzusza związanych z nowotworem. Rzadziej spotykany jest krwotoczny wysięk opłucnowy (Nakamura i in. 2008).

Wysięk osierdziowy

Nowotwory są najczęstszą przyczyną wysięku osierdziowego u psów, przy czym najczęstszą lokalizacją jest prawy przedsionek i podstawa serca (Vicari i in. 2001; Ehrhart i in. 2002; Johnson i in. 2004). Najczęstszym nowotworem odpowiadającym za ten

stan jest naczyniakomięśnaka krwionośny (haemangiosarcoma, HSA), ale także inne nowotwory, zwłaszcza guzy podstawy serca, międzybłoniaki i chłoniaki (MacDonald i in. 2009).

Do najczęstszych objawów obserwowanych u psów należą stłumione tony serca, przyspieszony oddech, osłabienie i nietolerancja wysiłkowa (Johnson i in. 2004). Wielu z tych pacjentów może wykazywać nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym (Johnson i in. 2004). Wysięk osierdziowy może również prowadzić do rozwoju tamponady serca, która nieleczona jest śmiertelna.

U zwierząt z płynem w worku osierdziowym objawy kliniczne występują z różnym nasileniem od osłabienia do zapaści przy ostrej tamponadzie serca. Pacjenci z wysiękiem osierdziowym wykazują słabe tętno obwodowe, poszerzenie żył szyjnych lub dodatni objaw wątrobowo-szyjny, trudności w oddychaniu, wodobrzusze i wymioty (Fahey i in. 2017, Silverstein D. & Hooper K. 2022). Jednym z typowych objawów jest tętno/puls paradoksalny (*puls paradoxus*, PP). U pacjentów z tamponadą spada prędkość przepływu krwi, a także zmniejsza się objętość wyrzutowa serca, co skutkuje znacznym spadkiem ciśnienia skurczowego krwi, powyżej 10 mmHg (do 10 mmHg to norma). Tętno paradoksalne można wykryć w badaniu fizykalnym tych pacjentów. Podczas badania tętna na udzie u tych pacjentów stwierdza się słabe tętno podczas wdechu, a następnie silniejsze podczas wydechu. Połączenie normalnego fizjologicznego przesunięcia przegrody międzykomorowej podczas wdechu i patologicznego zmniejszenia napełniania lewej komory przez wysięk osierdziowy powoduje zmniejszenie objętości wyrzutowej podczas wdechu i słabsze tętno udowe w badaniu palpacyjnym. Tętno paradoksalne jest najlepiej wyczuwalne u psów w pozycji bocznej (Shaw & Rush 2007). Echokardiografia jest podstawowym badaniem diagnostycznym z czułością wynoszącą 82–99% w identyfikowaniu mas serca (MacDonald i in. 2009). Naczyniakomięśnaka krwionośny serca najczęściej lokalizuje się w prawym przedsionku i/lub prawym uszku serca (MacDonald i in. 2009; Yamamoto i in. 2013) – fot. 1.

Leczenie podstawowe polega na usunięciu płynu poprzez perikardiocentezę. Zaburzenia rytmu, szczególnie komorowe, są najczęstszym powikłaniem i występują u około 10% psów w ciągu godziny od zbiegu oraz u 15% w ciągu 48 godzin (Humm i in. 2009), a 41% z tym powikłaniem zostało poddanych eutanazji lub zmarło w ciągu 48 godzin od diagnozy, przy czym u większości podejrzewano HSA serca. Konieczne jest założenie dojścia dożylnego oraz powolny wlew płynów (koloidy i krystaloidy), aby zapobiec spadkowi ciśnienia, oraz tlen. Zazwyczaj zalecana jest premedykacja, która ma na celu wyeliminowanie ryzyka nakłucia

serca przy ewentualnym ruchu pacjenta. Podczas zabiegu bardzo ważne jest kontrolowanie rytmu serca (stałe monitorowanie zapisu EKG). Płyn pozyskany w czasie nakłucia worka osierdziowego należy zawsze przesłać do badania cytologicznego. Jednakże wykorzystanie cytologii płynu do postawienia diagnozy może również dawać mieszane wyniki w zależności od etiologii. W przypadkach, gdy wysięk ma niski hematokryt, bardziej prawdopodobne jest, że ma on przyczynę nienowotworową i klinicyści powinni rozważyć choroby zapalne i zakaźne (Cagle i in. 2014).

Niestety, w przypadku naczyńkomięsaków krwionośnych serca prawdopodobnie wysięk osierdziowy nawróci, a średni czas przeżycia stale wynosi mniej niż 30 dni (Johnson i in. 2004; MacDonald i in. 2009), nawet z wprowadzonymi różnymi terapiami czasy przeżycia pozostają krótkie (Weisse i in. 2005; Ghaffari i in. 2014; Mullin i in. 2016). Rokowanie wydaje się korzystniejsze w przypadku innych typów nowotworów w zależności od rodzaju nowotworu i zastosowanego leczenia.

Wodobrzusze

Podobnie jak wysięk osierdziowy, samostny krwotoczny wysięk do otrzewnej jest częstym zespołem obserwowanym w praktyce małych zwierząt. W przypadku psów i kotów, u których występuje krwotoczny wysięk do otrzewnej, najczęstszą przyczyną jest nowotwór złośliwy, zwykle wtórny do uszkodzenia śledziony (Pintar i in. 2003). Naczyńkomięsak krwionośny (fot. 2) jest najczęstszym nowotworem towarzyszącym neoplazji śledziony u psów, odpowiadającym za 45–51% nowotworów złośliwych śledziony (Hammond & Pesillo-Crosby 2008). U kotów przyczyną samoistnego krwawienia do jamy otrzewnej rozkładają się równomiernie pomiędzy przyczynami nowotworowymi i nienowotworowymi (Culp i in. 2010).

Objawy związane z gromadzeniem płynu w jamie otrzewnej mogą być niespecyficzne i obejmować osłabienie, ataksję, powiększenie obrysu brzucha, a nawet zapaść i śmierć (Pintar i in. 2003). Jeżeli w chwili rozpoznania stwierdza się osłabienie i powiększony obrys brzucha w połączeniu z bladeścią błon śluzowych, należy natychmiast wykonać badania obrazowe jamy brzusznej (najlepiej USG) w celu wykrycia wolnego płynu w jamie otrzewnej i zmian w jamie brzusznej, szczególnie w śledzionie. Jeśli występuje płyn, można pobrać próbkę poprzez nakłucie jamy brzusznej, aby określić, czy płyn jest krwisty. Nawet jeśli wysięk do otrzewnej jest spowodowany pękniętym guzem, komórki nowotworowe rzadko są widoczne w cytologicznej ocenie płynu. Należy przeprowadzić badania diagnostyczne w celu wyjaśnienia przyczyny wysięku, zidentyfikowania wszelkich nieprawidłowości hematologicznych wymagających interwencji oraz identyfikacji przerzutów przed

interwencją chirurgiczną w przypadku nowotworu. Do nieprawidłowości krwi, które mogą występować w przypadku krwawienia do jamy otrzewnej, zalicza się zarówno niedokrwistość regeneracyjną, jak i nieregeneracyjną, neutrofilii i trombocytopenię (Pintar i in. 2003). Małopłytkowość występuje w 75–97% przypadków krwawienia do otrzewnej spowodowanego naczyńkomięsakiem krwionośnym (Hammond & Pesillo-Crosby 2008). Nieprawidłowości biochemiczne są zazwyczaj niespecyficzne (Pintar i in. 2003 oraz Culp i in. 2008). U większości pacjentów występuje koagulopatia, a także może dojść do rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (disseminated intravascular coagulation, DIC), które występuje u około 50% psów z naczyńkomięsakiem krwionośnym (Maruyama i in. 2004 oraz Mischke i in. 2005). W przypadku naczyńkomięsaków krwionośnych przedoperacyjne rozpoznanie guza może nie być możliwe. Resekcja chirurgiczna jest najlepszą opcją wstępnego leczenia krwawiącej masy, dlatego uzasadnione jest wykonanie operacji w celu usunięcia guza i ustalenie rozpoznania na podstawie oceny histopatologicznej tkanki nowotworowej. Przyczyną krwawienia mogą być także masywne przetrzuty, wówczas operacja może nie zatamować krwawienia, dlatego przed operacją zdecydowanie zaleca się wykonanie badań oceniających stopień zaawansowania choroby nowotworowej (radiogramy klatki piersiowej w 3 projekcjach, badanie USG jamy brzusznej i badanie echokardiograficzne). Lekarz pierwszego kontaktu zajmujący się krwawieniem do jamy otrzewnej skupia się początkowo na stabilizacji pacjenta poprzez przywrócenie efektywnej objętości krążącej krwi pacjenta oraz zatrzymanie trwającego krwotoku (Herold i in. 2008).

W celu uzupełnienia tych niedoborów można zastosować infuzję dożylną płynów, która obejmuje podanie porcji płynu stanowiącej w przybliżeniu 1/4 do 1/3 całkowitej objętości krwi przez 15–30 min., ale to postępowanie może prowadzić do szybkiej redystrybucji płynu do przestrzeni śródmiąższowej, która prowadzi do powstania obrzęku, hipotermii i może zaostriżyć krwawienie. Inną opcją jest ograniczona objętość płynów (Hammond & Holm 2009). Obejmuje to użycie najmniejszej możliwej objętości płynu w celu przywrócenia objętości wewnątrznaczyniowej i zminimalizowania przesiąkania płynu śródmiąższowo. Zwykle w tym celu płyn koloidowy lub hipertoniczny łączy się z izotonicznymi krystaloidami, stosując mniejsze dawki płynów (5–10 ml/kg) ze stałą oceną pacjenta w celu doprowadzenia do wartości średniego ciśnienia tętniczego wynoszących 70 mmHg lub skurczowego ciśnienia tętniczego wynoszących 90 mmHg do czasu uzyskania ostatecznej hemostazy, zakładając, że mózgowy i nerkowy przepływ krwi jest zachowany (Hammond & Holm 2009). Należy kierować się inwazyjnym ciśnieniem tętniczym,

ponieważ pomiary nieinwazyjne mogą spowodować zawyżenie wartości ciśnienia krwi (Bosiack i in. 2010). Metoda ta pozwala na szybszą stabilizację pacjenta, ale konieczne jest szybkie chirurgiczne opanowanie krwawienia w celu uniknięcia dysfunkcji narządów, ponieważ ciśnienie krwi pacjenta jest utrzymywane na niższym poziomie oraz dochodzi do rozwoju hipernatremii spowodowanej płynem hipertonicznym (Hammond i in. 2014).

Pacjentowi, który nie reaguje na płynoterapię krystaloidowymi lub koloidowymi, ma objawy ciężkiego krwotoku lub ma wydłużony czas krzepnięcia, należy podać preparat krwiopochodny (Herold i in. 2008, Culp i Silverstein 2015). Transfuzja jest metodą leczenia, którą lekarz może zastosować w okresie przedoperacyjnym, okołoperacyjnym lub pooperacyjnym w celu ustabilizowania pacjenta z krwawieniem do jamy otrzewnej. Lekarze stosujący tę terapię powinni dążyć do utrzymania hematokrytu pacjenta powyżej 25% (Culp i Silverstein 2015). Jeśli produkty krwiopochodne lub dawca nie są łatwo dostępne, inną, choć kontrowersyjną opcją leczenia, jest autologiczna transfuzja krwi (autologous blood transfusion, ABT). Jednakże ta metoda jest kontrowersyjna ze względu na ryzyko hemolizy, koagulopatii, mikrozatorowości z tłuszczu lub powietrza, a także potencjalne rozsianie się nowotworu złośliwego lub bakteriami prowadzącej do posocznicy. W przypadku rutynowych transfuzji produkt krwiopochodny nie musi być podawany podgrzany, ale w takich przypadkach można ogrzać w misce o kontrolowanej temperaturze (<39°C). Produkty krwiopochodne nigdy nie powinny być podgrzewane w kuchence mikrofalowej. Worki na krew są podłączone do zestawów infuzyjnych, które zawierają wbudowany mikrofiltr. Należy zachować sterylność podczas procedury podłączania worka do przewodu. Preparaty tego rodzaju należy podawać przepływem grawitacyjnym. Szybkość transfuzji będzie zależała od stanu układu krążenia zwierzęcia, przy czym początkowo szybkość transfuzji powinna być niska, aby można było zaobserwować reakcje niepożądane. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia bakteryjnego, transfuzję pojedynczego worka należy wykonywać w ciągu 4 godzin. Objętość krwi do przetoczenia powinna być uzależniona od terapii ukierunkowanej na cel, nasilenia niedokrwistości, dostępności produktów krwiopochodnych i wielkości pacjenta. Opisano kilka receptur dawkowania tych produktów u psów i kotów, ale wygodnym i szybkim przelicznikiem ilości podawania krwi pełnej jest „zasada trzech jedynek”: 1 ml pełnej krwi na 1 funt (453 g) wagi ciała podnosi hematokryt o 1%, czyli inaczej 2,2 ml krwi/kg masy ciała powoduje wzrost Ht o 1%.

Rokowanie po udanej splenektomii zależy od choroby podstawowej śledziony. Długoterminowe przeżycie w przypadku

naczyńkomięsaków krwionośnych jest bardzo rzadkie, nawet w przypadku zastosowania uzupełniającej chemioterapii. Jednakże splenektomia może zapewnić wyleczenie innych zmian. W jednym z badań (Cleveland i in. 2016) u 74 ze 105 (70,5%) pacjentów występowały łagodne zmiany w śledzionie, a u 31 (29,5%) stwierdzono nowotwór złośliwy, najczęściej naczyńkomięsak krwionośny (18/31 [58%]).

ZMIANY W OBRĘBIE KOŚCIA

Kostniakomięsak jest najczęstszym pierwotnym nowotworem kości u psów. Mniej powszechne pierwotne nowotwory kości obejmują chrzęstniakomięsak, włókniakomięsak, naczyńkomięsak krwionośny, mięsak histiocytarny (Withrow & MacEwen 2019). Najczęstszą lokalizacją kostniakomięsaków u psów jest przynasada kości długich, przy czym najczęstszą lokalizacją jest dalsza część kości promieniowej i bliższa część kości ramiennej. Mogą również wystąpić przerzuty do kości, albo z kostniakomięsaka, albo z guzów pierwotnych innych narządów. Najczęstszymi miejscami przerzutów do kości są kręgi, zębra, kość ramienna i kość udowa, przy czym u zwierząt z kostniakomięsakiem częściej dochodzi do rozsiewu drogą naczyniową krwionośną niż do węzłów chłonnych, stąd częściej zmiany przerzutowe spotykane są w obrębie płuc (Hillers i in. 2005). Natomiast przerzuty innych nowotworów w obrębie kości obserwuje się rzadziej niż pierwotne guzy kości (Trost i in. 2014).

Dla lekarza pierwszego kontaktu najważniejszymi kwestiami u tych pacjentów są łagodzenie bólu (tab. 2). Multimodalne podejście do kontroli bólu zapewnia synergię analgezję przy jednoczesnym obniżeniu całkowitej dawki każdego środka przeciwbólowego, co skutkuje mniejszą liczbą skutków ubocznych (Jin & Chung 2001). Blokady nerwów kulszowego, udowego, promieniowego i ramiennego pod kontrolą USG, pod wpływem środków uspokajających lub znieczulenia, mogą zapewnić dodatkową kontrolę bólu, jednak specjalistyczny sprzęt i doświadczenie mogą ograniczać dostępność tych opcji (Bhoi i in. 2012).

Osteopatia przerostowa (ang. hypertrophic osteopathy) to stan zapalny, który może wystąpić u psów z chorobą nowotworową zlokalizowaną wewnątrz klatki piersiowej i charakteryzuje się bolesnym obrzękiem dystalnych części kończyn i proliferacją okostnej widocznej na radiogramach (Salyusarenko i in. 2013, Witherss i in. 2015). Pacjenci mogą wykazywać zaburzenia w sposobie oddychania z powodu zmian w obrębie klatki piersiowej lub objawy ogólnoustrojowego zapalenia (Witherss i in. 2015). Osteopatia przerostowa występuje najczęściej w przypadku pierwotnej lub przerzutowej neoplazji płuc, ale może również występować w przypadku nowotworu pozapłucne-

go, ziarniniaków *Spirocera lupi* oraz chorób płuc o różnej etiologii zakaźnej lub zapalnej (Witherss i in. 2015). Diagnostyką z wyboru jest wykonanie radiogramu dystalnej części kończyny i jednoczesne wykonanie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej (Lee i in. 2012). Ustąpienie choroby podstawowej w klatce piersiowej powinno skutkować ustąpieniem klinicznych objawów osteopatii przerostowej (Peeters i in. 2001, Witherss i in. 2015). Podanie leków przeciwzapalnych może złagodzić kulawizny, obrzęki i ból dystalnej kończyny, ale rzadko przynosi długoterminową ulgę (Salyusarenko i in. 2013). Osteopatia przerostowa jest rzadkim zespołem paraneoplastycznym u kotów. Zgłoszono jeden przypadek idiopatycznej osteopatii przerostowej u kota (de Melo Ocarino i in. 2006, Huang i in. 2010).

Zespół płuc i palców kotów (ang. feline lung-digit syndrome, FLDS) to jednostka kliniczna, w której pierwotne nowotwory płuc doprowadzają do zmian przerzutowych w jednym lub większej liczbie palców (Sugiyama i in. 2010, Goldfinch & Argyle 2012). Akrometastazę można odróżnić od osteopatii przerostowej na radiogramach i wiąże się ona z lizą kości ± proliferacją okostnej ograniczoną do drugiego i trzeciego paliczka palców (Gottfried i in. 2000). Często przebieg nowotworu płuc jest bezobjawowy, a zauważane są dopiero zmiany dotyczące palców. Objawy zmian w obrębie palca obejmują obrzęk, owrzodzenie, wydzielinę ropną, utratę pazurów oraz silny ból. Częściej palce kończyn piersiowych. Najczęstsze typy histologiczne pierwotnych guzów płuc odpowiadające za wystąpienie zespołu płuco-palec u kotów obejmują gruczolakoraki, rak oskrzelikowo-pęcherzykowy, rak płaskonabłonkowy, rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (Thrift i in. 2017).

STANY NAGLE WYWOŁANE CHEMIOTERAPIĄ

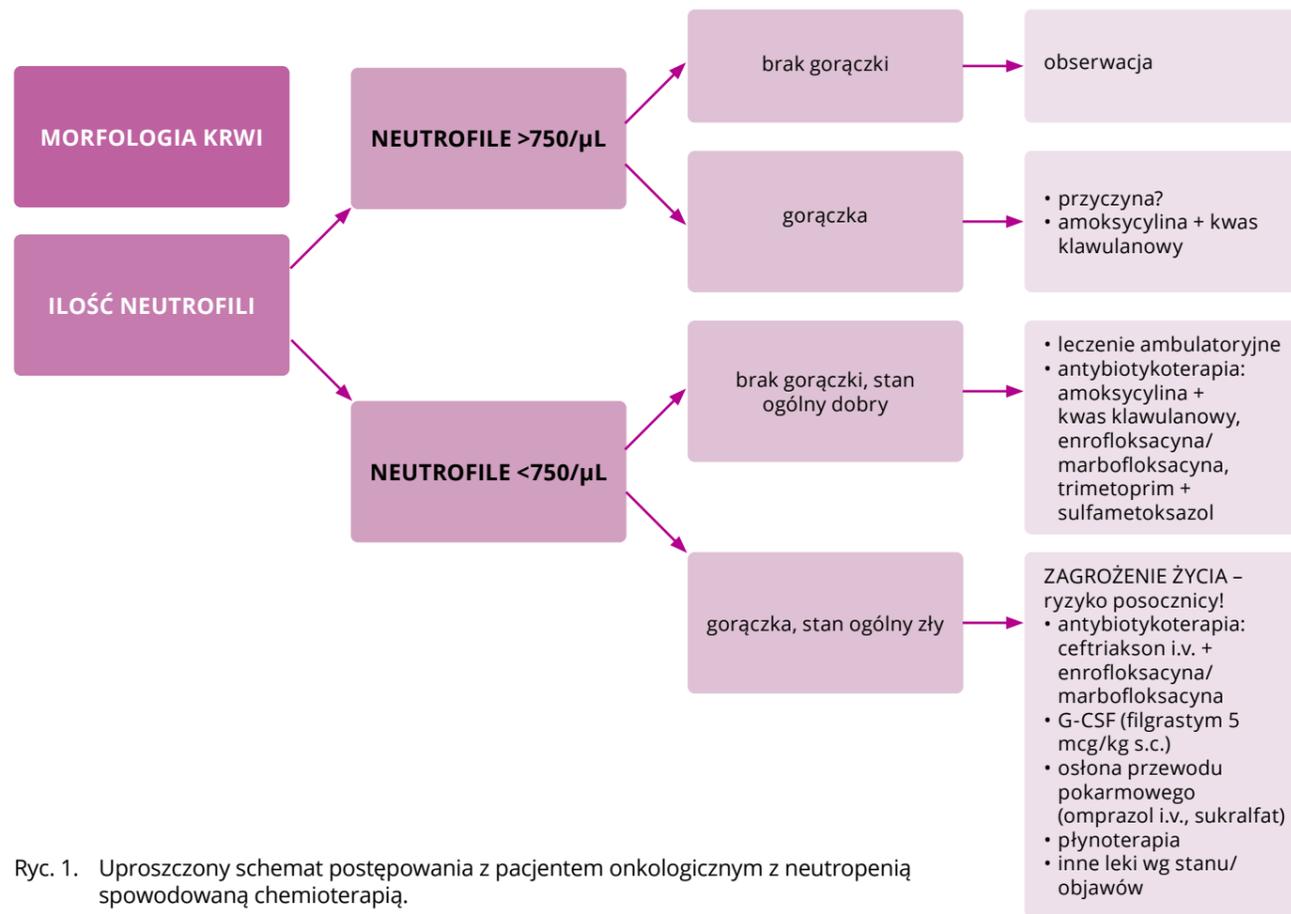
Chemioterapia jest uważana za stosunkowo bezpieczną procedurę, przy czym u mniej niż 25% zwierząt występują działania niepożądane (Withrow & MacEwen 2019), z czego u jedynie 5% wystąpią zagrażające efekty uboczne. Opublikowany konsensus w 2021 r. przez Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG-CTCAE v2) zapewnił lekarzom weterynarii skalę stopniowania działań niepożądanych, które mogą wystąpić, a także terminologię ułatwiającą dokładne i spójne zgłaszanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów onkologicznych. Taka standaryzacja terminologii jest niezbędna w przekazywaniu informacji pomiędzy lekarzami. Omawiają one szeroki zakres działań niepożądanych, które są podzielone na kategorie w oparciu o anatomię lub patofizjologię, przy czym każda z nich otrzymuje stopień od 1 (łagodne działania niepożądane) do 5 (ryzyko śmierci).

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

Zaburzenia ze strony układu pokarmowego w czasie chemioterapii występują rzadziej u psów i kotów w porównaniu z ludźmi. Istnieją dwie główne przyczyny toksyczności żołądkowo-jelitowej u pacjentów onkologicznych: wymioty ośrodkowe na skutek pobudzenia ośrodkowego wymiotnego oraz obwodowe, wynikające z bezpośredniego wpływu na przewód pokarmowy. Nudności ośrodkowe, spowodowane podaniem chemioterapii, pojawiają się gwałtownie podczas podawania leku lub w ciągu pierwszych kilku godzin po aplikacji. Ta postać mdłości rzadko jest stanem nagłym i na ogół można ją opanować za pomocą leków przeciwwymiotnych, które należy podawać profilaktycznie, przed podaniem emetogenicznego środka chemioterapeutycznego lub dodatkowo po zaobserwowaniu objawów nudności. Wskazane jest podawanie również leków osłaniających przewód pokarmowy przez cały okres chemioterapii, takich jak omeprazol lub famotydyna oraz sukralfat.

Zmniejszony apetyt, nudności, wymioty i biegunka często występują w następstwie nowotworów bezpośrednio zajmujących przewód pokarmowy lub powodujących zewnętrzny ucisk żołądka lub jelit. Objawy te występują wtórnie do niedrożności przewodu pokarmowego, zapalenia okołuzowego lub wpływają na motorykę i wchłanianie z przewodu pokarmowego. Usunięcie tych zaburzeń polega na leczeniu przyczyn pierwotnej. Można to osiągnąć poprzez chirurgiczne usunięcie nowotworu lub zmniejszenie objętości guza za pomocą innych metod leczenia (np. chemioterapii, radioterapii). Toksyczność żołądkowo-jelitowa wywołana chemioterapią może również wystąpić w wyniku bezpośredniego toksycznego działania tych leków na komórki przewodu pokarmowego. Zwykle pojawiają się 2–5 dni po podaniu cytotatyków, dlatego jeśli objawy ze strony przewodu pokarmowego występują poza tym okresem, ważne jest, aby wziąć pod uwagę inne przyczyny tych objawów (niezwiązane z chemioterapią). Prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenie stopnia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w czasie chemioterapii jest różne w zależności od różnych środków chemioterapeutycznych.

U zwierząt można zastosować kilkudziesięciu głodówkę, należy jednak zapewnić im wodę. Po ustąpieniu wymiotów można ponownie wprowadzić dietę lekkostrawną (Vail 2009). Można także podawać leki przeciwwymiotne, preferowana droga pozajelitowa. Do powszechnie stosowanych leków przeciwwymiotnych zalicza się maropitant i ondansetron (Vail 2009; Whitehead i in. 2016). U pacjentów, u których występują ciężkie działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, zaleca się dożylną terapię płynami. U tych pacjentów może być konieczne multimodalne podejście do leczenia przeciwwymiotnego, ponieważ nudności



Ryc. 1. Uproszczony schemat postępowania z pacjentem onkologicznym z neutropenią spowodowaną chemioterapią.

mogą wynikać zarówno z dysfunkcji obwodowego przewodu pokarmowego, jak i stymulacji ośrodka wymiotnego.

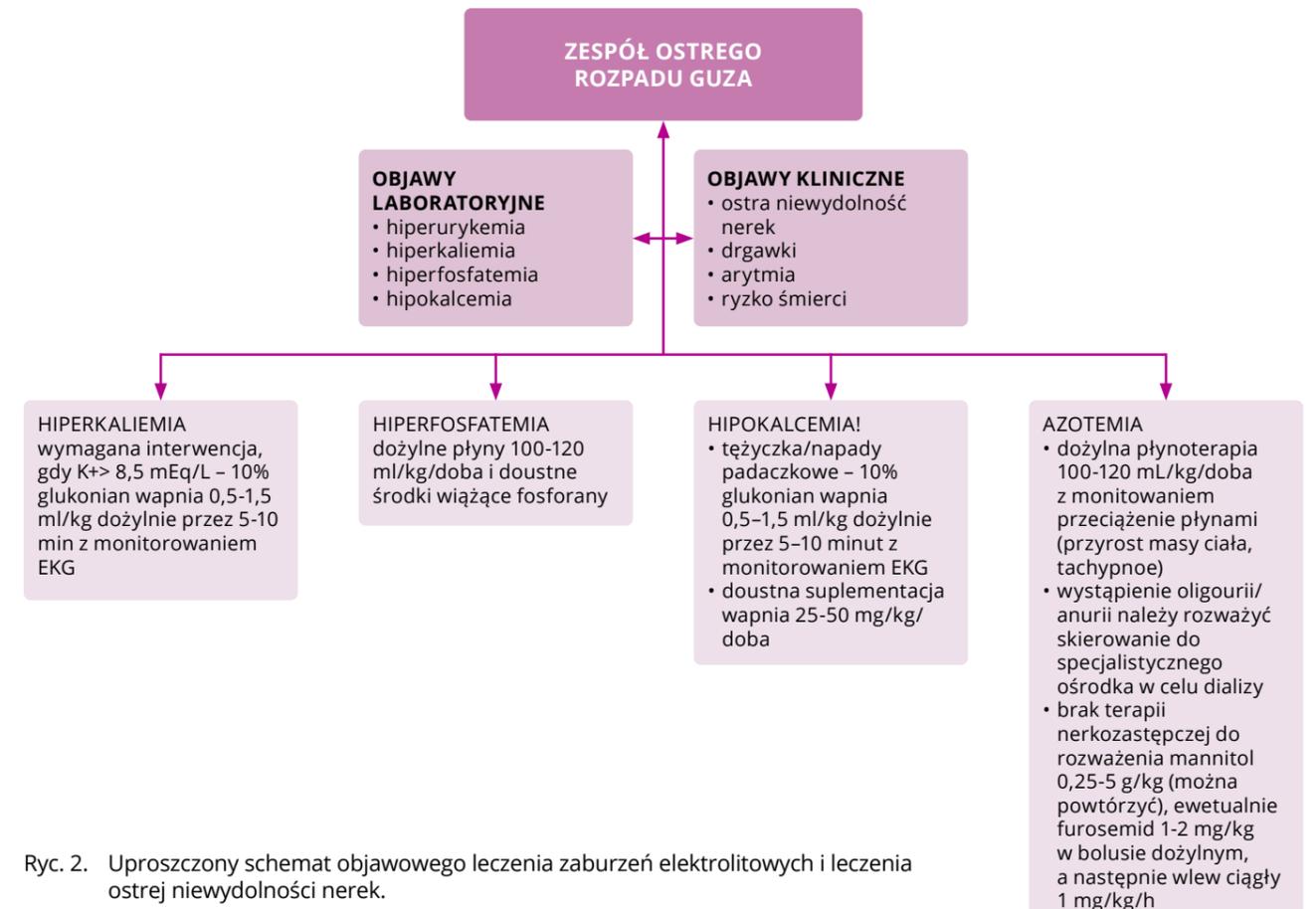
Neutropenia

Neutropenia stanowi jedno z najczęstszych powikłań chemioterapii. Czynniki ryzyka rozwoju neutropenii u pacjentów onkologicznych są zależne od zastosowanej terapii cytotoksycznej oraz indywidualnych predyspozycji i stanu zdrowia chorego zwierzęcia. Leki stosowane w chemioterapii są często związane z rozwojem neutropenii ze względu na ich działanie mielosupresyjne. Klasyfikacja neutropenii u psów i kotów wg VCOG-CTCAE v2 dla I stopnia wynosi równowartość lub poniżej dolnej wartości normy do 1500/ μ L, II stopień w zakresie 1000-1499/ μ L, w III stopniu 500-999/ μ L, IV stopień poniżej 500/ μ L, natomiast V stopień oznacza śmierć. Jednak z doświadczenia autora wynika, że objawy kliniczne związane z neutropenią nie są częste, chyba że liczba neutrofilów jest niższa niż 1000/ μ L. W większości przypadków neutropenia po chemioterapii może przebiegać bezobjawowo, dlatego często może ona pozostać niezauważona lub zostać wykryta podczas kontrolnego badania morfologicznego czy sprawdzania stanu przed kolejną chemioterapią. Neutropenii może jednak towarzyszyć gorączka (temperatura powyżej 39,2°C) i mogą występować kliniczne objawy zaka-

żenia. Czynniki ryzyka rozwoju neutropenii u psów po podaniu chemioterapii obejmują niższą masę ciała, protokoły chemioterapii chłoniaków/białaczek o wysokim stopniu złośliwości, ponadto stopień neutropenii zależy od dawki leku, a czas trwania związany jest z rodzajem chemioterapeutyku. Za leki o najsilniejszym działaniu mielosupresyjnym uważa się doksorubicynę, cyklofosfamid, winblastynę, mitoksantron, lomustynę, a według doświadczeń autora neutropenia występuje często po podaniu winkrystyny. (Brown & Rogers 2001; Sorenmo i in. 2010, Pierro i in. 2016).

Pacjenci z neutropenią mogą zgłaszać się do lecznicy weterynaryjnej z różnymi objawami klinicznymi, najczęściej zmniejszonym apetytem lub osłabieniem po chemioterapii. Objawy neutropenii mogą być tym silniej wyrażone, im bardziej intensywne jest leczenie onkologiczne oraz im bardziej nasiloną jest niewydolność szpiku kostnego na skutek podstawowej choroby nowotworowej. Jeśli objawy te pojawiają się w okolicach oczekiwanego najniższego poziomu neutrofilii po niedawno podanym cytostatyku (najczęściej 7-10 dni po chemioterapii), zwłaszcza z towarzyszącą gorączką, to należy wziąć pod uwagę gorączkę neutropeniczną. W celu potwierdzenia i określenia ciężkości neutropenii należy wykonać morfologię krwi. Postępowanie z takim pacjentami przedstawiono na ryc. 1.

U pacjentów z ciężką neutropenią może dojść do posocznicy. Jednakże, częstość występowania sepsy spowodowanej chemioterapią mielosupresyjną u pacjentów weterynaryjnych jest stosunkowo niska i prawdopodobnie ma charakter wieloczynnikowy (Sorenmo i in. 2010). Nieleczona posocznica może być śmiertelna. W przypadku pacjentów z sepsą ważne jest, jeśli to możliwe, określenie źródła zakażenia, aby wybrać najskuteczniejszą terapię. Badania diagnostyczne, w tym obrazowanie klatki piersiowej i brzucha i/lub posiewy krwi i moczu, mogą pomóc w zidentyfikowaniu źródła infekcji. Próbkę krwi do posiewów należy pobrać z różnych miejsc i należy je pobrać przed rozpoczęciem stosowania antybiotyków. Jednakże może to nie być wykonalne w przypadku wszystkich pacjentów weterynaryjnych (Dellinger i in. 2012). Po pobraniu niezbędnych próbek diagnostycznych, u tych pacjentów należy rozpocząć leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania. Zazwyczaj u pacjentów stosuje się leczenie z zastosowaniem beta-laktamów w połączeniu z fluorochinolonem (Silverstein D. & Hooper K. 2022). Zaleca się szerokie spektrum działania, ukierunkowane zarówno na mikroorganizmy Gram-dodatnie, jak i mikroorganizmy Gram-ujemne, także bakterie beztenowe (Laforcade i in. 2003, Silverstein D. & Hooper K. 2022).



Ryc. 2. Uproszczony schemat objawowego leczenia zaburzeń elektrolitowych i leczenia ostrej niewydolności nerek.

Mielosupresja i jej wtórne powikłania stanowią główną toksyczność chemioterapii ograniczającą dawkę, a tym samym efektywność leczenia. Wykazano, że zastosowanie rekombinowanego G-CSF (granulocyte colony stimulating factor/czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; czynnik ten działa na prekursorzy neutrofilów w szpiku kostnym, przyspieszając ich dojrzewanie, proliferację i zwiększając aktywność neutrofilii), u pacjentów onkologicznych u ludzi zmniejsza nasilenie i czas trwania neutropenii. Nawet ciężka neutropenia na ogół szybko ustępuje w wyniku aktywności G-CSF (Britton i in. 2014), co jest zgodne z doświadczeniem autora. Ze względu na możliwość tworzenia autoprzeciwciał, G-CSF należy rozważyć u pacjentów w szczególnych przypadkach, gdy neutropenia może być ciężka i długotrwała. Najlepszą metodą uniknięcia powikłań neutropenii jest zapobieganie jej rozwojowi. Dzięki regularnym badaniom krwi można w porę wychwycić deficyt leukocytów i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

ZESPÓŁ OSTREGO ROZPADU GUZA

Zespół ostrego rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS) to grupa zaburzeń, która rozwija się w wyniku szybkiego rozpadu komórek nowotworowych. Wówczas

uwalniają się duże ilości substancji, które pozostawały dotychczas we wnętrzu komórek guza. TLS występuje, gdy znaczna ilość komórek nowotworowych ulega uszkodzeniu i uwalnia jednocześnie swoją zawartość (kwasy nukleinowe, jony, w tym potas i fosfor) do krwioobiegu, co może prowadzić do silnej reakcji organizmu. Zespół lizy guza może wystąpić samoistnie lub częściej jest powikłaniem leczenia przeciwnowotworowego, zarówno ogólnej chemioterapii, jak i podania celowanych leków molekularnych. Postać spontaniczna zespołu lizy nowotworu dotyczy głównie chorych psów i kotów na chłoniaki i białaczki. Zespół rozpadu guza może wystąpić w ciągu kilku pierwszych dni od podania leku, np. wlewu chemioterapeutyku. Zwykle dotyczy on nowotworów, które cechują się zdolnością do szybkich podziałów komórkowych i dużą wrażliwością na zastosowaną terapię, zwłaszcza nowotwory układu krwiotwórczego.

Występują zaburzenia metaboliczne obejmujące hiperurykemię (nadmiar kwasu moczowego z rozkładu kwasów nukleinowych), hiperkaliemię, hiperfosfatemię i hipokalcemię. Zaburzenia gospodarki jonowej sprawiają, że w obrębie nerek i dróg moczowych dochodzi do wytrącania kryształów kwasu moczowego. Złogi mogą niszczyć strukturę narządów w układzie moczowym, a nawet prowadzić do ostrego uszkodzenia nerek (Mylonakis i in. 2007; Vickery &

Thamm 2007), a także powodować drgawki, arytmie i w skrajnych przypadkach doprowadzić do śmierci. Z tego powodu TLS wymaga szybkiego rozpoznania i natychmiastowego wprowadzania intensywnego leczenia. Skuteczne leczenie zespołu ostrego rozpadu guza zależy od objawowego leczenia zaburzeń elektrolitowych oraz zapobiegania/leczenia ostrej niewydolności nerek. W leczeniu zespołu rozpadu nowotworu dużą rolę odgrywa przetaczanie płynów i wspomaganie pracy nerek. Konieczne jest podanie tym pacjentom odpowiedniej ilości płynu dożylnego. Takie postępowanie pomaga usunąć z organizmu szkodliwe substancje, które zostały uwolnione do krwi z komórek guza. Wspomaganie wydalania toksyn wraz z moczem chroni przed wystąpieniem groźnych dla zdrowia i życia powikłań. Wstępne wytyczne dotyczące przepisywania płynów dożylnych zawierają następujący wzór: procent odwodnienia x masa ciała w [kg] = deficyt płynów w litrach (Cavanagh i in. 2016). Nawet przy ostrożnym podawaniu płynów pacjenci są narażeni na ryzyko przeciążenia płynami, które zazwyczaj definiuje się jako nagromadzenie płynów przekraczające 10% wyjściowej masy ciała (Cavanagh i in. 2016). Rozwój przewodnienia i/lub oligurii/anurii często wskazuje na schyłkową fazę ostrej niewydolności nerek. Gdy to nastąpi, terapia nerkozastępcza jest uważana za złoty standard leczenia, jednakże wysoki koszt

Tabela 1. Paliatywne postępowanie w hipoglikemii spowodowanej przez insulinomę.

POSTĘPOWANIE W HIPOGLIKEMII		
dieta		<ul style="list-style-type: none"> niewielkie porcje bogate w białko, tłuszcze i węglowodany złożone oraz ubogie w cukry proste należy podawać 4–6 razy dziennie, aby zapobiec skokom wydzielania insuliny przez guz i zapewnić wystarczającą ilość kalorii w częstych odstępach czasu
prednizolon	0,5-6 mg/kg/dzień PO	glukokortykoidy stosuje się w celu zwiększenia poziomu glukozy we krwi, powodując insulinoporność i glukoneogenezę w wątrobie
diazoksyd (Proglucem®)	10-40 mg/kg/dzień PO (dawkę dobową należy podzielić)	niediętetyczna pochodna benzotiadiazyny, zwiększa poziom glukozy we krwi na drodze wielu mechanizmów
propranolol	0,2-1 mg/kg 3 razy dziennie PO	nasila hipoglikemizujące działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych
glukagon	0,03 mg/kg IV	działa przeciwnie do insuliny, stymuluje wzrost poziomu glukozy we krwi
oktreatyd (Sandostatin®)	2-4 mcg/kg 2-3 razy dziennie SC	analogiem somatostatyny powodującym hiperglikemię poprzez hamujący wpływ na hormon wzrostu, insulinę, glukagon i gastrynę

i ograniczona dostępność wpływają na jego zastosowanie w weterynarii. W przypadku wystąpienia skąpomoczu/bezmoczu bez hemodializy szanse na normalizację są bardzo niskie, a rokowania dla pacjenta na tym etapie są niepomyślne. W przypadku odmowy lub braku dostępności terapii nerkozastępczej, leki rozszerzające naczyń krwionośne teoretycznie mogą zwiększać współczynnik filtracji kłębuszkowej (Keir & Kellum 2015). Równolegle należy wyrównywać zaburzenia równowagi jonowej w organizmie. Schemat podstawowego objawowego leczenia zaburzeń elektrolitowych i leczenia ostrej niewydolności nerek przedstawiono na ryc. 2.

Dokładna częstość występowania zespołu rozpadu guza u kotów i psów nie jest znana. Jednak z doświadczenia autora wynika, że TLS można również błędnie przypisywać jako ciężkie działania niepożądane po chemioterapii, niezwiązaną z lizą komórek nowotworowych. Jeśli nie obserwuje się charakterystycznych zaburzeń elektrolitowych lub jeśli nie nastąpiło wyraźne zmniejszenie objętości guza, ważne jest, aby poszukać

innych przyczyn występujących objawów klinicznych. Zespół ostrego rozpadu guza należy do stanów zagrożenia życia. Aby zapobiec groźnym konsekwencjom lizy nowotworu, u pacjentów zagrożonych wystąpieniem tego zespołu można zastosować odpowiednie przygotowanie przed podaniem dawki leku przeciwnowotworowego.

Podsumowanie

Wraz ze wzrostem możliwości leczenia nowotworów u małych zwierząt lekarze weterynarii w praktyce ogólnej mogą spodziewać się coraz większej liczby pacjentów z powikłaniami zarówno związanymi z samym nowotworem, jak i jego leczeniem. Opieka nad tymi pacjentami wymaga szybkiego rozpoznania i odpowiedniej terapii, a postępowanie powinno obejmować zarówno dyskusję z właścicielem na temat jego celów, jak i komunikację z onkologiem weterynaryjnym, aby zmaksymalizować sukces. Chociaż weterynaria może całkowicie wyleczyć niewiele nowotworów, leczenie niektórych z tych powikłań onkologicznych może być efektywne i przedłużyć dobrą jakość życia chorych zwierząt.

Tabela 2. Schemat multimodalnego podejścia do kontroli bólu.

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE		LEKI OPIOIDOWE		LEKI WSPOMAGAJĄCE	
firokoksyb	5 mg/kg/doba	metadon	0,1-0,2 mg/kg co 6-8 godz.	amantadyna	3-5 mg/kg/doba
meloksikam	0,2-0,05 mg/kg/doba	buprenorfina	0,01-0,02 mg/kg co 4-6-8 godz.	gabapentyna	5-10-20 mg/kg co 8-12 godz.
piroksikam	0,2-0,3 mg/kg/doba	fentanyl	4 mcg/kg/godz. (system transdermalny)	tramadol	2-4 mg/kg co 6-12 godz.



Piśmiennictwo:

- Adami S. & Zamberlan N. (1996) Adverse effects of bisphosphonates. *Drug Safety* 14, 158–170.
- Battaglia L., Petterino C., Zappulli V. & Castagnaro M.: Hypoglycaemia as a paraneoplastic syndrome associated with renal adenocarcinoma in a dog. *Vet Res Commun*. 2005 29, 671–675.
- Bennett P.F., DeNicola D.B., Bonney P., Glickman N.W. & Knapp D.W.: Canine anal sac adenocarcinomas: clinical presentation and response to therapy. *J Vet Intern Med*. 2002, 16, 100–104.
- Bhoi S., Sinha T.P., Rodha M., Bhasin A., Ramchandani R. & Galwankar S.: Feasibility and safety of ultrasound-guided nerve block for management of limb injuries by emergency care physicians. *J Emerg Trauma Shock*. 2012, 5, 28–32.
- Bolliger A.P., Graham P.A., Richard V., Rosol T.J., Nachreiner R.F. & Refsal K.R.: Detection of parathyroid hormone-related protein in cats with humoral hypercalcemia of malignancy. *Vet Clin Pathol*. 2002, 31, 3–8.
- Bosiack A.P., Mann F.A., Dodam J.R., Wagner-Mann C.C. & Branson K.R.: Comparison of ultrasonic Doppler flow monitor, oscillometric, and direct arterial blood pressure measurements in ill dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2010, 20, 207–215.
- Britton B.M., Kelleher M.E., Gregor T.P. & Sorenmo K.U.: Evaluation of factors associated with prolonged hospital stay and outcome of febrile neutropenic patients receiving chemotherapy: 70 cases (1997-2010). *Vet Comp Oncol*. 2014, 12, 266–276.
- Brown M.R. & Rogers K.S.: Neutropenia in dogs and cats: a retrospective study of 261 cases. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2001, 37, 131–139.
- Cagle L.A., Epstein S.E., Owens S.D., Mellema M.S., Hopper K. & Burton A.G.: Diagnostic yield of cytologic analysis of pericardial effusion in dogs. *J Vet Intern Med*. 2014, 28, 66–71.
- Cavanagh A.A., Sullivan L.A., Hansen B.D.: Retrospective evaluation of fluid overload and relationship to outcome in critically ill dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2006, 26, 578–586.
- Cleveland M.J. & Casale S.: Incidence of malignancy and outcomes for dogs undergoing splenectomy for incidentally detected non ruptured splenic nodules or masses: 105 cases (2009-2013). *J Am Vet Med Assoc*. 2016, 248, 1267–1273.
- Cohen M., Post G.S. & Wright J.C.: Gastrointestinal leiomyosarcoma in 14 dogs. *J Vet Intern Med*. 2003, 17, 107–110.
- Culp W.T. & Silverstein D.C. (2015) Thoracic and Abdominal Trauma 138, 730.
- Culp W.T., Drobotz K.J., Glassman M.M. & Aronson L.R.: Feline visceral hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med*. 2008, 22, 148–152.
- Culp W.T., Weisse C., Kellogg M.E., Gordon I.K., Clarke D.L., May L.R. & Drobotz K.J.: Spontaneous hemoperitoneum in cats: 65 cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc*. 2010, 236, 978–982.
- Daniels E. & Sakakeeny C.: Hypercalcemia: pathophysiology, clinical signs, and emergent treatment. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2015, 51, 291-299.
- Datte K., Guillaumin J., Barrett S., Monnig A. & Cooper E.: Retrospective evaluation of the use of glucagon infusion as adjunctive therapy for hypoglycemia in dogs: 9 cases. *J Vet Emerg Crit Care*. 2016, 26, 775–781.
- Day M.J., Lucke V.M. & Pearson H. (1995) A review of pathological diagnoses made from 87 canine splenic biopsies. *J Small Anim Pract*. 36, 426–433.

- de Brito Galvão J.F., Schenck P.A. & Chew D.J.: A quick reference on hypercalcemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017, 47, 241–248.
- de Melo Ocarino N., Fukushima F.B., de Matos Gomes A., Bueno D.F., de Oliveira T.S., Serakides R.: Idiopathic hypertrophic osteopathy in a cat. *J Feline Med Surg*. 2006, 8, 345–348.
- Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deuschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.-L., Moreno R.: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2012, 41, 580–637.
- Ehrhart N., Ehrhart E.J., Willis J., Sisson D., Constable P., Greenfield C., Manfra-Maretta S., Hintermeister J.: Analysis of factors affecting survival in dogs with aortic body tumors. *Vet Surg*. 2002, 31, 44–48.
- Fernandez N.J., Barton J. & Spotswood T.: Hypoglycemia in a dog. *Can Vet J*. 2009, 50, 423–426.
- Finora K.: Common paraneoplastic syndromes. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2003, 18, 123–126.
- Fournel-Fleury C., Ponce F., Felman P., Blavier A., Bonnefont C., Chabanne L., T Marchal, Cadore J.L., Goy-Thollot I., Ledieu D., Ghernati I. & Magnol J.P.: Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. *Vet Pathol*. 2002, 39, 92–109.
- Ghaffari S., Pelio D.C., Lange A.J., Arndt J.W., Chretien J.D., Focchi S.C., Bianco D. & Nakamura R.K.: A retrospective evaluation of doxorubicin-based chemotherapy for dogs with right atrial masses and pericardial effusion. *J Small Anim Pract*. 2014, 55, 254–257.
- Goldfinch N. & Argyle D.: Feline lung-digit syndrome: unusual metastatic patterns of primary lung tumours in cats. *J Feline Med Surg*. 2012, 13, 202–208.
- Gottfried SD, Popovitch CA, Goldschmidt MH, et al. Metastatic digital carcinoma in the cat: a retrospective study of 36 cats (1992-1998). *J Am Anim Hosp Assoc*. 2000;36:501-509.
- Goutal C.M., Brugmann B.L. & Ryan K.A.: Insulinoma in dogs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2012, 48, 151-163.
- Hammond T.N. & Holm J.L.: Limited fluid volume resuscitation. *Compend Contin Educ Vet*, 2009, 31, 309–321.
- Hammond T.N. & Pesillo-Crosby S.A.: Prevalence of hemangiosarcoma in anemic dogs with a splenic mass and hemoperitoneum requiring a transfusion: 71 cases (2003-2005). *J Am Vet Med Assoc*. 2008, 15, 553–558.
- Hammond T.N., Holm J.L. & Sharp C.R.: A pilot comparison of limited versus large fluid volume resuscitation in canine spontaneous haemoperitoneum. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2014, 50, 159–166.
- Herold L.V., Devey J.J., Kirby R. & Rudloff E.: Clinical evaluation and management of hemoperitoneum in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2008, 40–53.
- Hillers K.R., Dernel W.S., Lafferty M.H., Withrow S.J. & Lana S.E.: Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). *J Am Vet Med Assoc*. 2005, 226, 1364–1367.
- Huang C.-H., Jeng C.-R., Lin C.-T., Yeh L.-S.: Feline hypertrophic osteopathy: a collection of seven cases in Taiwan. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2010, 46, 346–352.
- Humm K.R., Keenaghan-Clark E.A. & Boag A.K.: Adverse events associated with pericardiocentesis in dogs: 85 cases (1999-2006). *J Vet Emerg Crit Care*. 2009, 19, 352–356.
- Jin F. & Chung F.: Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth*. 2001, 13, 524–39.
- Johnson M.S., Martin M., Binns S. & Day M.J.: A retrospective study of clinical findings, treatment and outcome in 143 dogs with pericardial effusion. *J Small Anim Pract*. 2004, 45, 546–552.
- Keir I. & Kellum J.A.: Acute kidney injury in severe

- sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *J Vet Emerg Crit Care*. 2015, 25, 200–209.
- Kohart N.A., Elshafae S.M., Breitbart J.T. & Rosol T.J.: Animal models of cancer-associated hypercalcemia. *Vet Sci*. 2017, 4, 21.
- Laforcade A.M., Freeman L.M., Shaw S.P., Brooks M.B., Rozanski E.A. & Rush J.E.: Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 2003, 674–679.
- LeBlanc A.K., Atherton M., Bentley R.T., Boudreau C.E., Burton J.H., Curran K.M., Dow S., Giuffrida M.A., Kellihan H.B., Mason N.J., Oblak M., Selmic L.E., Selting K.A., Singh A., Tjostheim A., Vail D.M., Weishaar K.M., Berger E.P., Rossmel J.H., Mazcko C.: Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Vet Comp Oncol*. 2021, 19, 311-352.
- Lee J.-H., Lee J.-H., Yoon H.-Y., Kim N.H., Sur J.-H., Jeong S.-W.: Hypertrophic osteopathy associated with pulmonary adenocarcinoma in a dog. *J Vet Med Sci*. 2012, 74, 667-672.
- Liptak J.M., Dernel W.S., Withrow S.J.: Liver tumors in cats and dogs. *Compend Contin Educ Vet*. 2004, 36, 50–57.
- Lucroy M.D.: Managing febrile neutropenia in the chemotherapy patient. *NAVCC Proceedings* 2005, 651-653.
- MacDonald K.A., Cagney O. & Magne M.L.: Echocardiographic and clinicopathologic characterization of pericardial effusion in dogs: 107 cases (1985-2006). *J Am Vet Med Assoc*. 2009, 235, 1456–1461.
- Maruyama H., Miura T., Sakai M., Koie H., Yamaya Y., Shibuya H., Sato T., Watari T., Takeuchi A., Tokuriki M. & Hasegawa A.: The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *J Vet Med Sci*. 2004, 66, 573–575.
- Mischke R., Wohlsein P. & Schoon H.A.: Detection of fibrin generation alterations in dogs with hemangiosarcoma using resonance thrombography. *Thromb Res*. 2005, 115, 229–238.
- Mullin C.M., Arkans M.A., Sammarco C.D., Vail D.M., Britton B.M., Vickery K.R., Risbon R.E., Lachowicz J., Burgess K.E., Manley C.A.: Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs. *Vet Comp Oncol*. 2016, 14, 171–183.
- Mylonakis M.E., Koutinas A.F., Papaioannou N., Lekkas S.: Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma. *Aust Vet J*. 2007, 85, 206–208.
- Nakamura R.K., Rozanski E.A. & Rush J.E.: Non-coagulopathic spontaneous hemothorax in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2008, 18, 292–297.
- Patel R.T., Caceres A., French A.F. & McManus P.M.: Multiple myeloma in 16 cats: a retrospective study. *Vet Clin Pathol*. 2005, 34, 341–352.
- Peeters D., Clercx C., Thiry A., Thiry A., Hamaide A., Snaps F., Henroteaux M., Ogilvie G.K., Day M.J.: Resolution of paraneoplastic leukocytosis and hypertrophic osteopathy after resection of a renal transitional cell carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a young bull terrier. *J Vet Intern Med*. 2001, 15, 407–411.
- Pierro J., Krick E., Flory A., Regan R., DeRegis C., Boudreaux B., Barber L., Saam D., Saba C.: Febrile neutropenia in cats treated with chemotherapy. *Vet Comp Oncol*. 2016, 15, 550–556.
- Pintar J., Breitschwerdt E.B., Hardie E.M. & Spaulding K.A.: Acute nontraumatic hemoabdomen in the dog: a retrospective analysis of 39 cases (1987-2001). *J Am Anim Hosp Assoc*. 2003, 39, 518–522.
- Rosol T.J.: Pathogenesis of bone metastases: role of tumor-related proteins. *J Bone Miner Res*. 2000, 15, 844–850.
- Salyusarenko M., Peeri D., Bibring U., Ranen E., Bdoah-Abram T., Aroch I.: Hypertrophic osteopathy: a retrospective case control study of 30 dogs. *Isr J Vet Med*. 2013, 68, 209-217.
- Savary K., Price G.S., Vaden S.L.: Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-

- 1997). *J Vet Intern Med*. 2000, 14, 184–189.
- Scheck P.A., Chew D.J., Nagodea L.A., Rosol T.J.: Disorders of calcium. Hypercalcemia and Hypocalcemia. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice* 2. 2014, 120–195.
- Schenk A., Lux C., Lane J. & Martin O.: Evaluation of zoledronate as treatment for hypercalcemia in four dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2018, 54, 54604.
- Schultze A.E.: Interpretation of canine leukocyte response. *Schalm's Veterinary Hematology* 7, 2022, 321–334.
- Shaw S.P., Rush J.E.: Canine pericardial effusion: diagnosis, treatment, and prognosis. *Compend Contin Educ Vet*. 2007, 29, 405-11.
- Silverstein D. & Hooper K.: *Animal Critical Care Medicine* 3rd ed., 2022.
- Smith S.A., Fischer J.R. & Harkin K.R.: Glucagon constant-rate infusion: a novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2000, 36, 27–32.
- Sorenmo K.U., Harwood L.P., King L.G. & Drobotz K.J.: Case-control study to evaluate risk factors for the development of sepsis (neutropenia and fever) in dogs receiving chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc*. 2010, 236, 650–656.
- Sugiyama H., Maruo T., Shida T., Ishikawa T., Kanakubo K., Madarame H., Kayanuma H. & Saganuma T.: Clinical findings in lung-digit syndrome in five cats. *J Jpn Vet Cancer Soc*. 2010, 235, 1456–1461.
- Thrift E., Greenwell C., Turner A.-L., Harvey A.M., Maher D. & Malik R.: Metastatic pulmonary carcinomas in cats ('feline lung-digit syndrome'): further variations on a theme. *JFMS Open Rep*. 2017, 3.
- Trost M.E., Inkelmann M.A., Galiza G.J.N., Silva T.M. & Kommers G.D.: Occurrence of tumours metastatic to bones and multicentric tumours with skeletal involvement in dogs. *J Comp Pathol*. 2014, 150, 8–17.
- Vail D.M.: Supporting the veterinary cancer patient on chemotherapy: neutropenia and gastrointestinal toxicity. *Top Companion Anim Med*. 2009, 24, 122-129.
- Vicari E.D., Brown D.C., Holt D.E. & Brockman D.J.: Survival times of and prognostic indicators for dogs with heart base masses: 25 cases (1986–1999). *J Am Vet Med Assoc*. 2001, 219, 485–487.
- Vickery K.R. & Thamm D.H.: Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med*. 2007, 21, 1401–1404.
- Weisse C., Soares N., Beal M.W., Steffy M.A., Drobotz K.J. & Henry C.J.: Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986-2000). *J Am Vet Med Assoc*. 2005, 226, 575–579.
- Whitehead K., Cortes Y. & Eirmann L.: Gastrointestinal dysmotility disorders in critically ill dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care*. 2016, 26, 234–253.
- Williams L.E., Gliatto J.M., Dodge R.K., Johnson J.L., Gambin R.M., Thamm D.H., Lana S.E., Szymkowski M. & Moore A.S.: Carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: 113 cases (1985-1995). *J Am Vet Med Assoc*. 2003, 15, 825–831.
- Withers S.S., Johnson E.G., Culp W.T.N., Rodriguez C.O. Jr, Skorpupski K.A., Rebhun R.B.: Paraneoplastic hypertrophic osteopathy in 30 dogs. *Vet Comp Oncol*. 2015, 13, 157-165.
- Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 6th ed., 2019.
- Yamamoto S., Hoshi K., Hirakawa A., Chimura S., Kobayashi M. & Machida N.: Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: a review of 51 cases. *J Vet Med Sci*. 2013, 75, 1433–1441.



Diagnostyka i terapia najczęstszych nowotworów serca u psów i kotów



lek. wet. **Karolina Kapturska**,

Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Przychodnia Weterynaryjna NeoVet Wojciech Hildebrand

Streszczenie: Nowotwory serca stanowią rzadkość wśród chorób onkologicznych u psów i kotów. Mięsień sercowy może być miejscem rozwoju guzów pierwotnych, jak i destynacją dla odległych metastaz, w obu przypadkach generując różnicowany obraz kliniczny w zależności od wielkości i usytuowania zmiany. Inaczej niż w pozostałych chorobach nowotworowych, typ histologiczny zdaje się mieć mniejsze znaczenie niż rozmiar i lokalizacja guza. Pomimo, iż część obserwowanych w sercu nowotworów może być wysoce złośliwa nie świadczy to automatycznie o lepszym rokowaniu u pacjentów z guzami łagodnymi. Zabiegi operacyjne są często niemożliwe, poza interwencyjną perikardiektomią, nielicznymi przypadkami niewielkich zmian ogniskowych usytuowanych w uszku prawego przedsionka lub zabiegami cytoredukcyjnymi w przypadku guzów podstawy serca. Niewiele wiadomo na temat skuteczności radioterapii, często też zmiany te są odporne na chemioterapię, przez co rzadko można mówić o szansie na choćby remisję częściową. Niemniej jednak, wciąż do dyspozycji pozostają liczne możliwości wsparcia pacjentów kardio-onkologicznych. Farmakoterapia komplikacji hemodynamicznych, próba poprawy jakości życia czy wycofania objawów klinicznych może przynieść oczekiwane rezultaty, o ile zastosowana zostanie zgodnie z kalkulacją korzyści w stosunku do ryzyka. Finalnie, druzgocąca diagnoza jaką stanowi „nowotwór serca” może przeistoczyć się w chorobę przewlekłą, towarzyszą jesieni życia naszych psów i kotów.

Słowa kluczowe: naczyniakomięsak, guz podstawy serca, chłoniak serca, chemioterapia.

Wstęp

Nowotwory serca u zwierząt towarzyszących należą do rzadkości, nie przekraczając 4,5% zmian rozrostowych u psów i kotów (1, 2). Zdecydowana większość przypadków to nowotwory pierwotne, podczas gdy przerzuty do mięśnia sercowego stanowią jedynie 14% zmian rozrostowych stwierdzanych w tej lokalizacji (3). Naczyniakomięsak jest dominującym nowotworem serca u psów, występującym tylko nieznacznie częściej niż guz podstawy serca (chemodectoma, paraganglioma), choć według niektórych autorów może stanowić do 69% wszystkich nowotworów serca u psów (4). Chemodectoma stanowi twór wywodzący się z komórek chemoreceptorowych odpowiedzialnych za detekcję zmian w ciśnieniu parcjalnym dwutlenku węgla, tlenu i wahaniach pH krwi tętniczej, zlokalizowanych między innymi w łuku aorty i kłębku szyjnym (5, 6). Guzy podstawy serca mają niższy potencjał przerzutowy i występują częściej u psów niż guzy z chemoreceptorów kłębka szyjnego (7, 8). Z uwagi na duże podobieństwo obrazu cytologicznego, związane ze wspólnym pochodzeniem neuroendokrynnym, jak również dzielenie podobnej lokalizacji, ostateczne różnicowanie chemodektomy z ektopowym rakiem tarczycy może odbyć się jedynie na podstawie różnic w ekspresji specyficznych markerów w badaniu immunohistochemicznym. Ponadto, rak ektopowy tarczycy nie przekracza 1% nowotworów serca – występuje więc znacznie rzadziej niż chemodectoma (5, 9, 10).

Specyficzne rasy wykazują predyspozycje do występowania konkretnych typów

histologicznych nowotworów serca. Podczas gdy naczyniakomięsak jest diagnozowany głównie u ras takich jak owczarek niemiecki, golden retriever czy labrador retriever, chemodectoma rozwija się częściej u ras brachycefalicznych, w tym buldogów francuskich, angielskich czy bokserów (7). Podejrzewa się udział przewlekłego niedotlenienia i ciągłego pobudzającego wpływu na baroreceptory w patofizjologii rozwoju chemodektomy (5). Niewykluczone są również predyspozycje związane bezpośrednio z genomem i mutacjami obecnymi w materiale genetycznym tej konkretnej grupy psów. Nerwiak przyzwójowy, przyzwójak niechromochłonny, paraganglioma czy chemodectoma – wszystkie te nazwy mogą być stosowane zamiennie.

Oba dominujące typy histologiczne nowotworów serca różnią się istotnie zachowaniem klinicznym. Podczas gdy naczyniakomięsaki są jednymi z bardziej złośliwych nowotworów, zarówno u psów jak i ludzi, z występowaniem makro- lub mikrometastaz w momencie diagnozy u blisko 100% pacjentów, przyzwójaki są zwykle łagodne i wolno rosnące. Rzadko dają przerzuty odległe – głównie do płuc czy mięśnia sercowego (do 30% przypadków) (5, 11), a zdecydowanie częściej są miejscowo inwazyjne (do 43% przypadków) i mogą znacząco okupować przestrzeń na niekorzyść okolicznych tkanek zdrowych, co ma istotne znaczenie w przypadku zamkniętych struktur anatomicznych ograniczonych tkanką kostną, takich jak klatka piersiowa (11). Przerzuty nowotworów złośliwych w ścianie mięśnia sercowego mogą występować nawet u 36% psów (12).

U kotów przyzwójaki zdają się nie mieć związku z budową twarzoczaszki (nie notowano zwiększonej predyspozycji np. u kotów perskich) i są nieco bardziej agresywne, gdyż przerzuty odległe notowane były u prawie połowy pacjentów w momencie diagnozy (4, 11, 13, 14). Niezłośliwe śluzaki są najczęstszymi nowotworami pierwotnymi serca u człowieka, podczas gdy u zwierząt towarzyszących są dość rzadkie. Choć mogą wywodzić się z większości struktur anatomicznych budujących serce, większość przypadków dotyczyło zastawki trójdzielną z ekspansją w kierunku prawego przedsionka czy drogi odpływu z prawej komory (15, 16). Śluzakomięsak, złośliwy odpowiednik śluzaka, może dawać metastazy odległe do płuc lub mięśnia sercowego, jednak wariant ten występuje skrajnie rzadko w populacji psów i kotów. U kotów dominującym nowotworem serca jest chłoniak, który stanowi ponad połowę przypadków guzów serca u tego gatunku (17). I niezależnie od tego, czy dotyczy on jedynie worka osierdziowego, czy po prostu nacieku mięśnia sercowego przez nowotworowo transformowane limfocyty, a w końcu czy zajmuje obie te struktury – w każdym przypadku jest nazywany terminem „pierwotny chłoniak serca”, zgodnie z wytycznymi WHO dla medycyny człowieka. Lokalizacje metastaz guzów serca obejmują od typowej destynacji większości zmian złośliwych w organizmie – płuc – aż do tych mniej oczywistych, jak np. w przypadku naczyniakomięsaka, który jest najczęstszym guzem przerzutowym stwierdzanym wewnątrzczaszkowo (18). Co więcej, aż 25% psów z guzem w uszku prawego

przedsionka wykazuje jednocześnie zmiany ogniskowe w śledzionie (przerzuty naczyniakomięsaka) – i odwrotnie, do 30% psów diagnozowanych w kierunku guza śledziony posiada również zmiany w sercu prawym. Nie ma jednak pewności, która lokalizacja jest w takich przypadkach pierwotna, a która – ogniskiem metastaz (19, 20).

Należy pamiętać, iż choroba nowotworowa należy do czynników ryzyka nadkrzepliwości krwi, a więc możemy spodziewać się epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych. Notowano przypadki zatorów w tętnicach płucnych u pacjentów ze śluzakomięsakiem serca prawego (16). Choroba zakrzepowo-zatorowa może być głównym czynnikiem warunkującym obraz kliniczny choroby – np. w przypadku rozległego zatoru w tętnicy płucnej u buldoga francuskiego z chemodektomą to właśnie jego obecność skutkująca prawie zupełną obstrukcją pnia tętnicy płucnej przyczyniła się do braku reakcji na wprowadzoną terapię i rozwoju permanentnego wodobrzusza, duszności, złego stanu ogólnego na skutek anoreksji i bólu – a w konsekwencji do podjęcia decyzji o eutanazji (obserwacje własne, przypadek niepublikowany). Co ciekawe, przyzwójaki wcale nie muszą być jednorodną i jak to często się określa – łagodną grupą nowotworów. Odnotowano przypadek przyzwójaka aktywnego hormonalnie, który był odpowiedzialny za indukcję nadciśnienia i migotania przedsionków w związku z jego aktywnością adrenergiczną. Sam fakt, że znacząca część pacjentów z chemodektomą wykazuje obecność metastaz w momencie diagnozy świadczy o ich potencjalnej agresywności, tak więc wciąż pozostaje duża niewypełniona luka w zakresie wiedzy o nowotworach serca u psów i kotów.

Objawy kliniczne

Pacjenci często nie wykazują żadnych objawów choroby nowotworowej aż do za-

awansowanego stadium, kiedy na skuteczną interwencję terapeutyczną jest zdecydowanie za późno. Często też, bo aż np. u ¼ pacjentów z guzem podstawy serca zmiany rozrostowe diagnozowane są przypadkowo, przy okazji profilaktycznego badania echokardiograficznego przed znieczuleniem do sanacji czy zabiegów ortopedycznych (21).

Objawy kliniczne, jeśli występują mogą mieć dwojaki charakter. Z jednej strony są to objawy wysoce niespecyficzne, ogólne i trudne do powiązania z konkretnym narządem bądź układem organizmu, włączając odepnięcie, spadek apetytu, wymioty, niewydolność wysiłkową czy utratę masy ciała (15). Niestety, może się zdarzyć, że pierwszym i ostatnim objawem będzie nagła śmierć sercowa. Do bardziej specyficznych objawów kierujących czynności diagnostyczne w kierunku układu krążenia (ale też niewykluczające komponenty oddechowej czy podłoża neurologicznego) należą duszność, kaszel, utrata przytomności czy wodobrzusze (1, 3, 5, 15, 19, 22). W związku z ryzykiem wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (nawet do 30% pacjentów z naczyniakomięsakiem) można zaobserwować ruchy manewrowe czy przekrzywienie głowy (18, 23, 24). U psów z guzem podstawy serca objawy stają się widoczne w momencie, gdy guz osiągnie na tyle istotne rozmiary, by wywołać efekt masy i wyrzucić ucisk na okoliczne struktury w klatce piersiowej (21). Silny, przewlekły ucisk wywierany na żyłę główną doczaszkową zmniejsza obciążenie wstępne serca prawego w konsekwencji prowadząc do prawokomorowej niewydolności serca. Co więcej, zwiększony opór naczyniowy krążenia systemowego generuje wysięki do jam ciała i redukcję frakcji wyrzutowej lewej komory.

U kotów rozpoznanie pierwszych symptomów guza w okolicy mięśnia sercowego jest jeszcze trudniejsze. Można zauważyć utrudnione oddychanie, zmniejszoną plastyczność

śródpiersia doczaszkowego czy większą niż zwykle apatię zwierzęcia, ale kaszel, jawna duszność czy sinica pojawiają się na ostatnich etapach choroby lub w ogóle (11).

Badanie kliniczne

Z punktu widzenia patofizjologii, wodopiersie u kotów z chłoniakiem osierdzia rozwija się wtórnie do zaburzonej funkcji rozkurczowej przy pogrubieniu nasierdzia, a także wskutek redukcji obciążenia wstępnego serca z uwagi na kompresję dużych naczyniowych wewnątrzpiersiowych (13). Również podobne mechanizmy leżą u podłoża objawów obserwowanych u psów. Wolny płyn w worku osierdziowym po przekroczeniu ciśnienia wewnątrz jam serca prawego prowadzi do ich kompresji, czyli generuje tamponadę. W takich warunkach spada obciążenie wstępne serca prawego, obniża się rzut i dochodzi do prawokomorowej niewydolności serca. Klinicznie można zaobserwować omdlenie, nietolerancję wysiłku czy apatię, choć podczas badania zdecydowanie bardziej zwraca uwagę stłumienie tonów serca, tachykardia, tętno brakujące i występująca bladłość błon śluzowych. Z kolei w przypadku guzów podstawy serca, często wywierających ucisk na okoliczne struktury zaobserwować można poszerzenie żył szyjnych czy nawet zespół żyły czarnej doczaszkowej. Do objawów niewydolności lewokomorowej dojeść może w przypadku kompresji naczyń płucnych doprowadzających krew do lewego przedsionka.

Dodatkowe czynności diagnostyczne

Obrazowanie klatki piersiowej i jamy brzusznej.

W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzić można wodobrzusze (od śladowego do zaawansowanego), poszerzenie żył wątrobowych i hepatomegalię wtórną do wewnątrzwątrobowego zastoj

Tabela 1.

Omacywanie	Stwierdzane nieprawidłowości	Patomechanizm / przyczyny
Oglądanie	Blade błony śluzowe, duszność	Spadek frakcji wyrzutowej (5,18,19)
	Obrzęk kończyn miednicznych	(Obserwacje własne)
	Poszerzenie żył szyjnych	Prawokomorowa niewydolność serca na skutek tamponady
	Tętno żyłne	CVCS – efekt masy np. przy HBT
Omacywanie	Wodobrzusze	Wodoosierdzie, niewydolność prawokomorowa (1)
	stłumione tony serca / szmery oddechowe	tamponada, stłumienie przenoszenia dźwięków przez płyn (1,5)
Osłuchiwanie	Tachykardia lub bradykardia	Naciek nowotworu na układ bodźco-przewodzący serca, objaw dodatkowy przy zastoinowej niewydolności serca (5,17)
	Szmer sercowy	Turbulencja przepływu krwi w związku z zátorem / obecnością guza / uciskiem z zewnątrz (efekt masy) (5)
Badanie neurologiczne	Zaburzenia świadomości, ataksja, chodzenie po okręgu, brak oczopląsu fizjologicznego	Metastazy na obszarze OUN (18)

żylnego (1). Podobnie, badanie radiograficzne klatki piersiowej może wesprzeć diagnozę zmiany rozrostowej w okolicy serca poprzez stwierdzenie obecności efektu masy – uniesienie tchawicy i poszerzenie śródpiersia doczaszkowego, czy po prostu występowanie kardiomegalii (7). Niemniej jednak, wymienione badania nie zastąpią oceny przez doświadczanego echokardiografistę. To, co szczególnie istotne, to fakt, że pacjentów z guzami serca musimy potraktować jak pacjenta onkologicznego – tak więc niezależnie od niskiej specyficzności i czułości badań obrazowych jamy brzusznej i klatki piersiowej w ocenie guza pierwotnego, ich przeprowadzenie jest niezbędne w procesie oceny zaawansowania choroby nowotworowej. Niezbędne jest wykluczenie przerzutów odległych, jak również dodatkowych zmian narządowych mogących wpłynąć na decyzję o rozpoczęciu terapii przeciwnowotworowej. Ocena stężenia troponiny sercowej nie jest pomocna w diagnostyce, chyba, że zależy nam na ocenie stopnia destrukcji mięśnia sercowego (na skutek zaawansowanej arytmii lub podejrzenia o toczące się równoległe zapalenie mięśnia sercowego) lub gdy podejrzewa się rozsiany naciek nowotworowy bez możliwości lokalizacji zmiany ogniskowej w badaniu echokardiograficznym (17). Znakowanie technetem jest przydatne tylko w przypadku diagnostyki w kierunku ekotopowego guza tarczycy (3, 25).

Badanie cytopatologiczne

Choć duża część pacjentów z guzami serca gromadzi wolny płyn w worku osierdziowym, nie jest on szczególnie przydatny w diagnostyce. Po pierwsze dlatego, że z reguły zawiera znaczną ilość erytrocytów prowadzących do rozrzedzenia i niejako „zagubienia” złączających się do wnętrza worka osierdziowego komórek nowotworu. Tylko wysięki z hematokrytem < 10% mogą być przydatne diagnostycznie. Po drugie, badanie cytologiczne płynu z worka osierdziowego cechuje się niską czułością – wyniki fałszywie ujemne mogą dotyczyć aż w 74% przypadków. Co więcej w 13% przypadków możemy otrzymać wynik fałszywie dodatni! Ogółem, 4/10 pacjentów z wodoosierdziem będzie miało nowotwór, podobny odsetek pacjentów będzie cierpiał z powodu idiopatycznego zapalenia osierdzia, a jedynie pozostałe kilkanaście procent przypadków stanowić będą przypadki, w których etiologii należy upatrywać w innych chorobach pozanowotworowych, takich jak infekcyjne, toksyczne czy urazowe (1, 22, 27). Wygląd płynu nie jest charakterystyczny i może wahać się od wspomnianego wcześniej silnie krwistego wysięku zmodyfikowanego, poprzez chłonkę (wskutek obstrukcji naczyń limfatycznych), aż do słomkowego płynu (najczęściej u pacjentów z guzami podstawy serca). Przyzwyczajając się do krwawienia do wnętrza worka, jak to się często dzieje w przypadku wysoce wrażliwych na przerwanie ciągłości, delikatnych i makroskopowo „galaretowatych” naczyńiakomięsaków

(11). Zawsze u pacjentów z wodoosierdziem diagnostyka różnicowa obejmować będzie pierwotne choroby układu krążenia, nowotwory, uraz lub podłoże idiopatyczne (11). W ocenie osadu płynu może okazać się niezbędne skorzystanie z badania immunohistochemicznego – szczególnie w przypadku konieczności różnicowania gruczolakoraka i międzybłonniaka od reaktywnego międzybłonka przybierającego zmienną morfologię na skutek drażnienia obecnością płynu (22).

Niezależnie od wartości diagnostycznej płynów z jam ciała zawsze w przypadku dostępu należy rozważyć wykonanie biopsji cienkoigłowej samej masy guza, zwykle przeprowadzanej w znieczuleniu ogólnym lub po farmakologicznej głębokiej premedykacji (11).

Badanie echokardiograficzne

Jest najskuteczniejszą metodą diagnozowania guzów serca, cechującą się 100% swoistością i 82% czułością u psów z wysiękiem do jamy osierdzia (1, 28). O ile pozwala na to stan pacjenta należy wykonać pełne badanie przed perikardiocentezą, gdyż obecny w worku osierdziowym płyn stanowi naturalny kontrast dla zmian ogniskowych w okolicy serca (1, 27). Naczyniakomięsaki lokalizują się zwykle w okolicy uszka prawego przedsionka (19), choć mogą zasiedlać również wszystkie inne dostępne w tej okolicy lokalizacje (infiltrować ściany lewej komory, przegrodę międzykomorową czy nawet naciekać i organizować się u podstawy serca), niemniej jednak takie przypadki należą do rzadkości (29). Może to być np. olbrzymia masa nieregularnie odgraniczona od przylegającego mięśnia sercowego, heteroehogenna, doprowadzająca do całkowitej obliteracji prawej komory i prawie całkowitej utraty światła komory lewej w związku ze swoim olbrzymim rozmiarem. Zmiana może cechować się nieco wyższą echogenicznością niż sąsiadujący z nią prawidłowy mięsień sercowy (18). Naczyniakomięsakom z uwagi na ich wysoką tendencję do krwawień często towarzyszy krwisty płyn w worku osierdziowym, nierzadko prowadzący do spadku HCT jak również do rozwoju tamponady, a w konsekwencji zastoinowej, prawokomorowej niewydolności serca i/lub rozwoju arytmii (19). Diagnoza stawiana jest często jako rozpoznanie domniemane na podstawie lokalizacji (26) i wyglądu ultrasonograficznego zmiany, gdyż wykonanie biopsji obarczone jest często wysokim ryzykiem – co więcej, z uwagi na wysoką zawartość krwi w tkance guza, zwykle jest niediagnostyczna (1).

Niestety, lokalizacja czy wygląd ultrasonograficzny nie zawsze są wystarczające do postawienia diagnozy z uwagi na fakt, iż zarówno chemodektoma jak i naczyńiakomięsak są guzami wysoce unaczynionymi oraz oba te typy nowotworów mogą lokalizować się u podstawy serca. Ponadto, w jednym z ostatnich badań dowiedziono, że objętość guza w badaniu przezklatkowym może być niedoszacowana nawet w 24% przypadków (19, 30).

Guz podstawy serca u psów

Chemodektomy zwykle prezentują się jako rozległe, mocno ufixowane masy u podstawy serca, nierzadko rozrastające się na całej szerokości śródpiersia, poza oczywistym wpływem mechanicznym na serce, doprowadzając jednocześnie do silnej kompresji / przesunięcia płatów płuc wewnątrz klatki piersiowej. Mniejsze zmiany rozrostowe często widoczne są w projekcji naczyniowej prawostronnej przymostkowej (w osi krótkiej) bądź w projekcji PLAX (w osi długiej). Bardzo często obecność dużej masy guza doprowadza do kompresji głównych tętnic płucnych (co wtórnie doprowadza do zwiększonego ciśnienia wewnątrz prawej komory), prawego przedsionka, żyły głównej doczaszkowej i gromadzenia płynu, czy to w worku osierdziowym, czy też na terenie klatki piersiowej (7). Niekiedy można zaobserwować obecność wolnego płynu również w jamie brzusznej, wraz z poszerzeniem żył wątrobowych, wskutek prawokomorowej niewydolności serca (3). Choć, jak wspomniano wcześniej, chemodektomy są nowotworami neuroendokrynnymi, ale zwykle nieczynnymi funkcjonalnie, notowano również przypadki przyzwójaków hormonalnie czynnych. Zmiany te, lokalizujące się w prawym przedsionku, związane były z występowaniem dodatkowych objawów klinicznych wtórnych do pobudzenia adrenergicznego, m.in. tachyarytmiami (21, 31). Podczas badania echokardiograficznego konieczna jest ocena wpływu na hemodynamikę. Przykładowo, zmiana wywierająca istotny ucisk na drogę odpływu z prawej komory spowoduje wzrost prędkości przepływu przez tętnicę płucną. Ucisk może być również bezpośrednio skierowany na pień płucny, czy nawet rozwidlenie głównych tętnic płucnych – lewej i prawej. Poszerzenie żył wątrobowych, o ile nie wynika z tamponady może być związane bezpośrednio z kompresją prawej komory przez masę guza (3).

Guzy podstawy serca u kotów

Choć odnotowano w literaturze jedynie 14 przypadków guzów podstawy serca u kotów, mogą przybierać one wszystkie formy kształtów, wyglądom i lokalizacji (32). Heteroehogenne, wielopłatowe zmiany o echogeniczności tkanki miękkiej mogą naciekać przegrodę międzyprzedsionkową (11), rozciągając się do wnętrza przedsionków. Takiej lokalizacji nie spotykano dotychczas często u psów, choć była notowana. W diagnostyce różnicowej u kotów dla takiej prezentacji zmian należy wziąć pod uwagę chłoniaka, naczyńiakomięsaka, mięśniaka prążkowanokomórkowego, guza podstawy serca (chemodektoma), śluzaka bądź przerzut raka z guza pierwotnego gruczolu sutkowego lub płuc. Ze zmian pozanowotworowych należy rozpatrywać ponadto zakrzep, ropień bądź ziarniniaka zapalnego (11). Ostatnio opublikowany przypadek kociego przyzwójaka

miał również nietypowe ognisko pierwotne, gdyż najprawdopodobniej wywodził się z glomus pulmonare. Dotychczas opisano jeden taki przypadek u psa (11, 33, 34).

Chłoniak u kota

W badaniu echokardiograficznym stwierdzić można przerost ścian mięśnia sercowego i/lub mięśni brodawkowatych oraz dodatkowo zwiększoną echogeniczność tych struktur w stosunku do prawidłowego obrazu serca (17). Zwykle nie obserwuje się poszerzenia lewego przedsionka, ani jednoczesnego nosicielstwa wirusa FeLV – obecnie odchodzi się od powiązań z etiologią wirusową, szczególnie że obecnie u mniej niż ¼ kocich pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka wynik testu jest dodatni (13).

Śluzak

Obraz echokardiograficzny śluzaków nieco różni się od reszty zmian nowotworowych w sercu. Z reguły są to zmiany nieregularne, o często silnie zróżnicowanej echogeniczności. Najczęstszą lokalizacją śluzaków jest zastawka trójdzielna, skąd mogą rozrastać się zarówno w kierunku prawego przedsionka, jak i prawej komory. Z uwagi na usytuowanie zmiany, masa guza często zaburza swobodny, wewnątrzsercowy przepływ krwi, generuje powstanie patologicznych gradientów ciśnienia wewnątrz serca prawego, co w konsekwencji uniemożliwia adekwatne napełnienie prawej komory ze wszystkimi konkonsekwencjami, jak w przypadku tamponady. Niekiedy stwierdza się w tkance guza również obszary różnicowania w kierunku tkanki chrzęstnej bądź kostnej, mogącej dawać cień na radiogramach klatki piersiowej (35).

Nowotwory osierdzia

Zmiany nowotworowe dotyczyć mogą bezpośrednio i jedynie worka osierdziowego, jak w przypadku międzybłonniaka, naczyńiakomięsaka lub chłoniaka (1) (1, 4). Worek osierdziowy może również być miejscem rozwoju metastaz z innych lokalizacji pierwotnych, np. mastocytomy, raka gruczolu mlekowego czy chłoniaków – zarówno B- jak i T-komórkowych (1, 36). Zmiany rozrostowe worka osierdziowego mogą prezentować się jako pogrubienie i wzrost echogeniczności na konkretnym obszarze (1). Choć zmiany mogą dotyczyć jedynie fragmentu osierdzia, konsekwencje hemodynamiczne mogą być spójne z uogólnionym zaciskającym zapaleniem osierdzia, doprowadzając do utraty podatności lewej komory i dysfunkcji rozkurczowej (1, 37). W takich przypadkach niezbędne jest oczywiście wykluczenie innych możliwych przyczyn obserwowanych zaburzeń, takich jak: infekcyjne urazowe bądź idiopatyczne zapalenie osierdzia, ewentualnie zmiany na skutek migracji ciała obcego. Na końcu listy rozpoznaj różnicowych powinien znaleźć się nowotwór, z uwagi na fakt, że jest to nietypowa i rzadko spotykana lokalizacja dla guzów pierwotnych, jednakże jest on wysoce prawdopodobny – szczególnie wtedy, gdy grubość worka osierdziowego

osiąga imponujące rozmiary, kilkunastu milimetrów (13).

Badanie echokardiograficzne 3D

Echokardiografia trójwymiarowa pozwala ocenić możliwości resekcji chirurgicznej i nieco dokładniej poznać charakter guza, dzięki lepszemu uwidocznieniu jego unaczynienia, czasem z lepszym skutkiem niż tomografia komputerowa (19). Pozawala na bardzo dobre uwidocznienie i różnicowanie elementów ufixowanych guza, jak i tych ruchomych fragmentów, mogących być również zakrzepami towarzyszącymi zmianom rozrostowym (35).

Badanie elektrokardiograficzne

U pacjentów z nowotworami serca obserwowano całą gamę różnorodnych zaburzeń rytmu. Od niegroźnych, do tych zagrażających życiu. Od ciężkich, zaawansowanych bradykardii spowodowanych uszkodzeniem dróg bodźco-przewodzących przez naciek nowotworowy w ścianie mięśnia sercowego – do galopujących tachyarytmii, wyzwalanych np. aktywnością hormonalną guza (18). Spośród wielu różnych rodzajów zaburzeń rytmu notowano: tachykardię zatokową z czasem trwania zespołów komorowych <70 ms (19), dodatkowe pobudzenia komorowe i nadkomorowe, jak również te pochodzące z łącza przedsionkowo-komorowego (1), bigeminię komorową (18), rozkojarzenie przedsionkowo-komorowe (1), aż do kompletnego bloku przedsionkowo-komorowego z obecnym bądź nie – komorowym rytmem zastępczym (z reguły w granicach 20 – 50 bpm) (1, 38). Nacieki komórek nowotworowych mogą niszczyć funkcję węzła przedsionkowo-komorowego, co notowano w przypadkach naczyńiakomięsaków, przyzwójaków czy chłoniaków (29). Ektopia komorowa może być wtórna do nacieku nowotworowego, ale może też wynikać z obecności obszarów niedokrwiennych (18, 20, 21). Ponadto, nawet bez klinicznie jawnych arytmii obserwowane były zmiany morfologii kompleksów QRS mogące świadczyć np. o nacieku na prawą odnogę pęczka Hisa i jej zniszczenie, generując morfologię zgodną z jej blokiem (RBBB) Notowano także występowanie pauz o czasie trwania powyżej 10 sekund spowodowanych naciekiem komórek nowotworowych na szlaki przewodzące impuls elektryczny w sercu.

Tomografia komputerowa (TK)

Choć badanie to wymaga znieczulenia ogólnego i jest stosunkowo kosztowne, można rozważyć je w przypadku konieczności oceny pod kątem możliwości resekcji chirurgicznej guza, jak również jest nieocenionym narzędziem diagnostycznym w przypadku dokładnej oceny osierdzia, które może ulegać wzmocnieniu pokontrastowemu w przypadku nacieku nowotworowego, tym samym pozwalając na pogłębienie oceny zaawanso-

wania guza i identyfikację potencjalnych metastaz do worka osierdziowego (1).

Co więcej, w niektórych przypadkach można posłużyć się tym jednym badaniem i osiągnąć wszystkie cele podczas jednej procedury (7). Ocena za pomocą TK pozwala również na identyfikację przerzutów na terenie mięśnia sercowego, szczególnie w przypadkach nowotworów złośliwych z guzem pierwotnym w lokalizacji pozasercowej, o wysokim potencjale przerzutowym (26). Dodatkowym aspektem przemawiającym za wykonaniem TK jest przygotowanie pacjenta do radioterapii. Niekiedy pole naświetlania będzie wymagało rozszerzenia poza obszar guza pierwotnego – np. w przypadku identyfikacji limfadenopatii mogących świadczyć o zajęciu okolicznych węzłów chłonnych przez nowotwór (7).

Leczenie guzów serca

Naczyniakomięsak

Resekcja chirurgiczna w połączeniu z chemioterapią adiuwantową opartą na doksorubicynie pozwala wydłużyć medianę czasu przeżycia (MST – median survival time) u psów z naczyńiakomięsakami serca (1, 39, 40). Rokowanie u pacjentów bez podjęcia terapii jest fatalne, z MST wynoszącą zaledwie kilka dni. Co więcej, sama resekcja worka osierdziowego nie wpływa istotnie na wydłużenie czasu przeżycia, o ile nie jest połączona z chemioterapią. Należy też wziąć pod uwagę, że nasierdzie nie ulega usunięciu w przypadku perikardiektomii, z powodu dużego ryzyka indukcji arytmii przy manipulacjach tak blisko mięśnia sercowego. Nawrót wodoosierdzia, a co za tym idzie również następowego wodobrzusza może wynikać z zaciskającego, wysiękowego zapalenia nasierdzia, obecnego nawet po zabiegu perikardiektomii (41). Z drugiej strony wykazano, że połączenie zabiegu chirurgicznego z odpowiednią chemioterapią pozwala wydłużyć czas przeżycia średnio do 6 miesięcy (19, 42, 43). Niestety, rekomendowany dla pacjentów z naczyńiakomięsakami śledziony, adiuwantowo po splenektomii protokół VAC nie został nigdy oceniony w przypadku lokalizacji guza w prawym przedsionku, czy w ogóle w sercu. Alternatywnie stosowano monoterapię doksorubicyną IV w dawce 30 mg/m² co 3 tygodnie, w połączeniu z terapią metronomiczną cyklofosfamidem (IV, w dawce 30 mg/m² co 3 tygodnie) oraz lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (19).

W jednym z badań oceniających skuteczność radioterapii u pacjentów z sercową formą naczyńiakomięsaka uzyskano odpowiedź od całkowitego wycofania guza (CR – complete response) do przypadków u których wzrost guza uległ zatrzymaniu (SD – stable disease). Niezależnie od wpływu na samą masę guza, u wszystkich pacjentów połączenie radioterapii z winblastyną i propranololem doprowadziło do wycofania wodoosierdzia przy medianie czasu przeżycia

wolnego od progresji (PFS – progression free survival) – 290 dni, a MST blisko roku (dokładnie – 326 dni) (44). Radioterapia stereotaktyczna w ostatnim badaniu oceniającym jej skuteczność w przypadku naczyniakomięśnaka prawego uszka pozwoliła zredukować wymaganą częstotliwość wykonywanych punkcji worka osierdziowego zmniejszając tempo gromadzenia wysięku (1, 45).

Terapia guzów podstawy serca ze szczególnym uwzględnieniem przyzwojaka

Dla pacjentów bezobjawowych z guzem podstawy serca zaleca się wykonanie kontrolnych badań, najlepiej przy użyciu tomografii komputerowej, co trzy do sześciu miesięcy w celu oceny tempa wzrostu guza (21). Szybki wzrost może świadczyć o ektopowym guzie tarczycy. Wśród możliwości interwencji chirurgicznej znajduje się stentowanie tętnicy płucnej, perikardiektomia lub, choć rzadko możliwa, zabieg cytoredukcyjny (5). Oczywiście, w sytuacjach zagrożenia życia (tamponada, silna duszność) podstawowymi, a zarazem prostymi do przeprowadzenia zabiegami terapeutycznymi są perikardio-centeza i/lub abdominocenteza. Przez dłuższy czas cytowano doniesienia o korzystnych efektach w zakresie wydłużenia czasu przeżycia po usunięciu worka osierdziowego u pacjentów z guzem podstawy serca, nawet u tych bez wodoosierdza, niemniej jednak te obserwacje nie zostały potwierdzone (5, 7, 21, 46). Wciąż jednak brakuje na ten temat randomizowanych badań prospektywnych, a wszystkie prezentowane w literaturze wnioski wynikają z prac retrospektywnych, z definicji charakteryzujących się istotnymi ograniczeniami.

W terapii guzów podstawy serca rozważano również naświetlania klatki piersiowej, szczególnie przy użyciu radioterapii stereotaktycznej (3, 5). Radioterapia jest atrakcyjnym rozwiązaniem dla tych pacjentów, ponieważ możliwości chirurgiczne są z reguły mocno ograniczone (7, 47), guzy mają wyraźnie ograniczone brzożę i mogą być łatwo odgraniczone od okolicznej, zdrowej tkanki – co więcej – guzy neuroendokrynne charakteryzują się wysoką radioopornością (7, 48). Dzięki dawce 30 Gy można było uzyskać PR w ¼ przypadków, a stabilizację wzrostu guza (SD – stable disease) w 60% przypadków na blisko rok (21). Naczyniakomięśnaki i śluzaki będą wykazywały radiooporność (7, 21, 49). W innym badaniu przy zastosowaniu zarówno terapii stereotaktycznej, jak i konwencjonalnej uzyskano odpowiedź na naświetlanie w 50% przypadków, a w ¼ z nich – chorobę stabilną (SD) (7). Niemniej jednak, niezależnie od bezwzględnych wymiarów guza widocznych w kontrolnych badaniach obrazowych u większości pacjentów odnotowano poprawę stanu klinicznego, w tym eliminację arytmii! MST wynosiła 785 dni, a rodzaj za-

stosowanej radioterapii nie miał wpływu na przeżywalność pacjentów natomiast pacjenci z zaburzeniami rytmu w momencie diagnozy cechowali się gorszym rokowaniem. Również rodzaj odpowiedzi na radioterapię (PR vs. SD; SD vs. PD) był wyraźnie skorelowany z MST – najdłuższe okresy przeżycia notowano u psów z PR. Przy użyciu konwencjonalnej radioterapii (dawka łączna = 57,5 Gy) w jednym przypadku uzyskano redukcję objawów klinicznych aż na 32 miesiące (7, 50).

Dla psów doświadczających objawów klinicznych z tytułu obecności zmiany u podstawy serca opisano różne, potencjalnie użyteczne schematy terapeutyczne, oparte na zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (szczególnie tokeranibu) i leków cytostaticznych (cisplatyny, doksorubicyny, cyklofosfamidu, dakarbazyny). Tacy pacjenci z różnych względów – finansowych, logistycznych, bądź w związku z wysokim ryzykiem powtarzalnych znieczuleń – rezygnują z radioterapii. U ludzi z przyzwojakami nie stwierdzono zadowalającej odpowiedzi na żaden z klasycznych leków cytostaticznych – cisplatynę, doksorubicynę, cyklofosfamid czy dakarbazynę (5, 51).

W medycynie człowieka leki z grupy Inhibitorów Kinazy Tyrozynowej są podstawą leczenia guzów neuroendokrynnych. Tokeranib wykazuje działanie antyangiogenne, z uwagi na zdolność do hamowania receptora dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, VEGF-2 i płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGF (3, 52). U pacjentów z guzem podstawy serca stosowany w dawce 2,3 – 3,2 mg/kg masy ciała w schemacie poniedziałek – środa – piątek uzyskano odpowiedź jedynie w 10% przypadków, jednak aż 90% pacjentów doświadczyło istotnej poprawy jakości życia i wycofania objawów klinicznych, w tym wycofania wodoosierdza. Co drugi pies doświadczał łagodnych objawów niepożądanych (biegunka, neutropenia, wymioty, depigmentacja okrywy włosowej i utrata masy ciała), niewykraczających jednak poza stopień 1 i 2 wg kryteriów VCOG (53). W przytoczonym badaniu uzyskano medianę czasu przeżycia wynoszącą 823 dni, na który obecność przerzutów w momencie diagnozy nie miała wpływu (5). Leki działające stricte na układ krążenia (np. diuretyki) mogą zostać wycofane, by nie wpływać na obiektywną ocenę odpowiedzi na tokeranib, jedynie u pacjentów wystarczająco stabilnych hemodynamicznie (3). Tokeranib jest też dobrze tolerowany u kotów, a jego toksyczne działanie ogranicza się, w większości przypadków, podobnie jak u psów, do łagodnych objawów żołądkowo-jelitowych i mielosupresji (11, 54). Nieco większym problemem może okazać się hepatotoksyczność u tego gatunku (54). Szczególnie imponujące efekty osiągnęto u psów w terapii ektopowych guzów tarczycy, gdzie odpowiedź na tokeranib oznaczała często zupełne wycofanie zmian (CR – complete response) (5, 52) + obserwacje własne.

Rokowanie u pacjentów z przyzwojakiem

jest znacznie korzystniejsze niż w przypadku łatwo krwawiącego i niezwykle agresywnego naczyniakomięśnaka, a mediana czasu przeżycia u psów często wynosi ponad dwa lata (5, 46, 55). Skąpa liczba doniesień o przyzwojakach u kotów nie pozwala ocenić jednoznacznie charakteru tych guzów, jednakże wydają się one być nieco bardziej agresywne niż u psów, jednocześnie cechując się nieco gorszym rokowaniem. Cykliczne punkcje i terapia paliatywna pozwala wydłużyć życie maksymalnie do sześciu tygodni (11). Usunięcie worka osierdziowego lub zabieg cytoredukcji nie pozwala na uzyskanie czasów przeżycia dłuższych niż 19 miesięcy (11, 56).

Chłoniak mięśnia sercowego

Chłoniak mięśnia sercowego powinien być leczony systemowo, jak w przypadku każdej innej lokalizacji. Terapią z wyboru jest u kotów schemat COP, odpowiednik CHOP dla psów, złożony z winkrystyny, cyklofosfamidu i prednizolonu z wyłączeniem doksorubicyny (H), która u tego gatunku jest wysoce nefrotoksyczna. Jeden z kocich pacjentów z chłoniakiem worka osierdziowego poddany terapii schematem Wisconsin – Madison osiągnął imponujący czas przeżycia – 750 dni. Z drugiej jednak strony koty z chłoniakami T-komórkowymi, niezależnie od rodzaju wprowadzonej terapii (chemioterapia, sterydoterapia) nie żyły dłużej niż 10 dni. W leczeniu chłoniaka serca u kotów wykorzystywane były ponadto L-asparaginaza, metotreksat, doksorubicyna i cytarabina (17).

Podsumowanie

Nowotwory serca u zwierząt towarzyszących, choć należą do chorób rzadkich i nie stanowią podstawowego problemu u większości pacjentów poddanych terapii nowotworowej jakich spotykamy w klinikach onkologicznych, nie powinny być bagatelizowane. Zarówno guzy pierwotne, jak i metastazy do mięśnia sercowego mogą mieć istotny wpływ na jakość życia pacjentów, determinować racjonalność decyzji dotyczących wyboru terapii oraz wpływać na indywidualną prognozę w każdym konkretnym przypadku. Nie ma dwóch identycznych guzów serca, bo choć histologicznie brak im dużej różnorodności – mówimy najczęściej albo o naczyniakomięśnaku, przyzwojakach lub w ostateczności chłoniaku, co pokrywa ok. 90% przypadków - to klinicznie prezentują cały wachlarz symptomów oraz różne następstwa hemodynamiczne. Niekiedy bardzo duże zmiany ogniskowe stanowią relatywnie dużo mniejszy problem kliniczny niż niewielkie guzy usytuowane na przebiegu fizjologicznej drogi przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu, generujące groźne dla życia zaburzenia rytmu. Co więcej leczenie pacjentów kardio-onkologicznych nie jest jedynie ograniczone do opieki onkologicznej, choć ta powinna stanowić podstawę. Niezbędna jest także, niezależnie od rokowania i możliwości terapeutycznych w stosunku

do choroby pierwotnej (nowotworu serca), jak najszerzej zakrojona opieka nad hemodynamiką i próba stabilizacji krążeniowej pacjentów, by mogły sprostać trudom terapii przeciwnowotworowej. Leczenie objawowe pozwoli im czasem pełni cieszyć się czasem, który im pozostał – bez konieczności walki z niewydolnością wysiłkową czy osłabieniem na co dzień. Aby jednak leczenie było spójne i jak najmniej toksyczne dla pacjentów, niezbędne jest połączenie wiedzy z obu dziedzin – kardiologii i onkologii – dla wspólnego dobra lekarzy, opiekunów, a przede wszystkim pacjentów.

Piśmiennictwo:

- Gunasekaran T, Olivier NB, Smedley RC, Sanders RA. Pericardial Effusion in a Dog with Pericardial Hemangiosarcoma. *J Vet Cardiol.* 2019 Jun;23:81–7.
- Walter JH, Rudolph R. Systemic, Metastatic, Eucardiac and Heterotopic Tumours of the Heart in Neoplastic Dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A.* 1996;43(1–10):31–45.
- Gregory J, Thomason J, Hocker S. Toceranib phosphate resolves right heart obstruction secondary to a heart base neoplasm in a dog. *J Vet Cardiol.* 2022 Dec;44:38–42.
- Treggiari E, Pedro B, Dukes-McEwan J, Gelzer AR, Blackwood L. A descriptive review of cardiac tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 2017 Jun;15(2):273–88.
- Lew FH, McQuown B, Borrego J, Cunningham S, Burgess KE. Retrospective evaluation of canine heart base tumours treated with toceranib phosphate (Palladia): 2011–2018. *Vet Comp Oncol.* 2019 Dec;17(4):465–71.
- Owen TJ, Bruyette DS, Layton CE. Chemodectoma in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian.* 1996;18(3):253–6.
- Hansen KS, Théon AP, Willcox JL, Stern JA, Kent MS. Long-term outcomes with conventional fractionated and stereotactic radiotherapy for suspected heart-base tumours in dogs. *Vet Comp Oncol.* 2021 Mar;19(1):191–200.
- Yates WD, Lester SJ, Mills JH. Chemoreceptor tumors diagnosed at the Western College of Veterinary Medicine 1967–1979. *Canadian Veterinary Journal.* 1980;21(4):124–9.
- Brown PJ, Rema A, Gartner F. Immunohistochemical characteristics of canine aortic and carotid body tumours. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2003 Apr;50(3):140–4.
- Almes KM, Heaney AM, Andrews GA. Intracardiac ectopic thyroid carcinosarcoma in a dog. *Vet Pathol.* 2008 Jul;45(4):500–4.
- Saunders R, Krapovich N, Marshall HC. Intracardiac malignant nonchromaffin paraganglioma (chemodectoma) in a cat. *J Vet Cardiol.* 2021 Oct;37:1–7.
- Aupperle H, März I, Ellenberger C, Buschatz S, Reischauer A, Schoon HA. Primary and secondary heart tumours in dogs and cats. *J Comp Pathol.* 2007 Jan;136(1):18–26.
- Amati M, Venco L, Roccabianca P, Santagostino SF, Bertazzolo W. Pericardial lymphoma in seven cats. *J Feline Med Surg.* 2014 Jun;16(6):507–12.
- Adetunji SA, Chen K, Thomason J, Matias-Ferreira F. Case report: Malignant chemodectoma with hepatic metastasis in a cat. *Front Vet Sci.* 2023;10:1216439.
- Campbell MD, Gelberg HB. Endocardial ossifying myxoma of the right atrium in a cat. *Vet Pathol.* 2000 Sep;37(5):460–2.
- Machida N, Hoshi K, Kobayashi M, Katsuda S, Yamane Y. Cardiac myxoma of the tricuspid valve in a dog. *J Comp Pathol.* 2003 Nov;129(4):320–4.
- Tanaka S, Suzuki R, Hirata M, Kagawa Y, Koyama H. Unusual diagnosis of feline cardiac lymphoma using cardiac needle biopsy. *BMC Vet Res.* 2022 Jun 28;18(1):251.
- Bunn TA, Robveille C, Irwin PJ, Langner K. A neurological presentation caused by brain metastases in a dog with interventricular septal hemangiosarcoma. *Aust Vet J.* 2021 Apr;99(4):119–23.
- Boz E, Papa M, Claretti M, Bussadori R, Serrano Lopez B, Rossi C, et al. Real-time three-dimensional echocardiographic study of a cardiac hemangiosarcoma in a dog. *J Vet Cardiol.* 2020 Apr;28:31–6.
- Ware WA, Hopper DL. Cardiac tumors in dogs: 1982–1995. *J Vet Intern Med.* 1999 Apr;13(2):95–103.
- Kruckman-Gatesy CR, Ames MK, Griffin LR, Boss MK, Rao S, Leary D, et al. A retrospective analysis of stereotactic body radiation therapy for canine heart base tumors: 26 cases. *J Vet Cardiol.* 2020 Feb;27:62–77.
- Choi EW. Pericardial malignant mesothelioma diagnosed in a dog by immunocytochemistry of the pericardial fluid: a case report. *BMC Vet Res.* 2023 Jul 21;19(1):89.
- De Nardi AB, de Oliveira Massoco Salles Gomes C, Fonseca-Alves CE, de Paiva FN, Linhares LCM, Carra GJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Canine Hemangiosarcoma: A Review Based on a Consensus Organized by the Brazilian Association of Veterinary Oncology, ABRO-VET. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 29;15(7):2025.
- Waters DJ, Hayden DW, Walter PA. Intracranial Lesions in Dogs With Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 1989;3(4):222–30.
- Branam JE, Leighton RL, Hornof WJ. Radioisotope imaging for the evaluation of thyroid neoplasia and hypothyroidism in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1982 May 1;180(9):1077–9.
- Vignoli M, Terragni R, Rossi F, Frühauf L, Bacci B, Ressel L, et al. Whole body computed tomographic characteristics of skeletal and cardiac muscular metastatic neoplasia in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2013;54(3):223–30.
- MacDonald KA, Cagney O, Magne ML. Echocardiographic and clinicopathologic characterization of pericardial effusion in dogs: 107 cases (1985–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2009 Dec 15;235(12):1456–61.
- Cagle LA, Epstein SE, Owens SD, Mellema MS, Hopper K, Burton AG. Diagnostic yield of cytologic analysis of pericardial effusion in dogs. *J Vet Intern Med.* 2014;28(1):66–71.
- Maneval KL, Karlin ET, Dos Santos L, Priest K. Third-degree atrioventricular block secondary to infiltrative cardiac hemangiosarcoma in a dog. *J Vet Cardiol.* 2022 Aug;42:43–6.
- Rajagopalan V, Jesty S a., Craig L e., Gompf R. Comparison of Presumptive Echocardiographic and Definitive Diagnoses of Cardiac Tumors in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2013;27(5):1092–6.
- Wey AC, Moore FM. Right atrial chromaffin paraganglioma in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology.* 2012 Sep 1;14(3):459–64.
- Hansen SC, Smith AN, Kuo KW, Fish EJ, Koehler JW, Martinez-Romero G, et al. Metastatic neuroendocrine carcinoma of aortic body origin in a cat. *Vet Clin Pathol.* 2016 Sep;45(3):490–4.
- Yanagawa H, Hatai H, Taoda T, Boonsriroj H, Kimitsuki K, Park CH, et al. A Canine Case of Primary Intra-Right Atrial Paraganglioma. *Journal of Veterinary Medical Science.* 2014;76(7):1051–3.
- Herrero BA, Ecklund AE. Primary tumor of the glomus pulmonale producing pulmonary stenosis in a Boston terrier. *Am Heart J.* 1967 Feb;73(2):188–94.
- Mellish C, Côté É, Aburto E, Lichtenberger J. Mineralized, obstructive cardiac myxoma with chondroid differentiation in a cocker spaniel. *Can Vet J.* 2022 Apr;63(4):411–5.
- Girard C, Hélie P, Odin M. Intrapericardial Neoplasia in Dogs. *J VET Diagn Invest.* 1999 Jan 1;11(1):73–8.
- Sagrístá-Sauleda J, Angel J, Sánchez A, Permyner-Miranda G, Soler-Soler J. Effusive-Constrictive Pericarditis. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(5):469–75.
- Stern JA, Tobias JR, Keene BW. Complete atrioventricular block secondary to cardiac lymphoma in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology.*

- 2012 Dec 1;14(4):537–9.
- Weisse C, Soares N, Beal MW, Steffey MA, Drobatz KJ, Henry CJ. Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2005 Feb 15;226(4):575–9.
- Lestuzzi C, Laffaras C, Bearz A, Gralec R, Viel E, Buonadonna A, et al. Malignant pericardial effusion: sclerotherapy or local chemotherapy? *Br J Cancer.* 2009 Aug;101(4):734–5.
- Stergioula A, Kokkali S, Pantelis E. Multimodality treatment of primary cardiac angiosarcoma: A systematic literature review. *Cancer Treat Rev.* 2023 Nov;120:102617.
- Yamamoto S, Hoshi K, Hirakawa A, Chimura S, Kobayashi M, Machida N. Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: a review of 51 cases. *J Vet Med Sci.* 2013 Nov;75(11):1433–41.
- Mullin CM, Arkans MA, Sammarco CD, Vail DM, Britton BM, Vickery KR, et al. Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs. *Vet Comp Oncol.* 2016 Dec;14(4):e171–83.
- Moirano S, Turek M, Sanchez D, Vail D, Van Asselt N, Lawrence J, et al. Intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for canine right atrial tumors: A retrospective study of seven dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2023 Nov;64(6):1099–102.
- Nolan MW, Arkans MM, LaVine D, DeFrancesco T, Myers JA, Griffith EH, et al. Pilot study to determine the feasibility of radiation therapy for dogs with right atrial masses and hemorrhagic pericardial effusion. *J Vet Cardiol.* 2017 Apr;19(2):132–43.
- Ehrhart N, Ehrhart EJ, Willis J, Sisson D, Constable P, Greenfield C, et al. Analysis of factors affecting survival in dogs with aortic body tumors. *Veterinary Surgery.* 2002;31(1):44–8.
- dvm ms, ROUSE G, Orton C. Removal of Five Canine Cardiac Tumors Using a Stapling Instrument. *Veterinary Surgery.* 2008 Jun 28;15:103–6.
- Théon AP, Marks SL, Feldman ES, Griffey S. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc.* 2000 Jun 1;216(11):1775–9.
- Magestro LM, Gieger TL, Nolan MW. Stereotactic body radiation therapy for heart-base tumors in six dogs. *J Vet Cardiol.* 2018 Jun;20(3):186–97.
- Rancilio NJ, Higuchi T, Gagnon J, McNeil EA. Use of three-dimensional conformal radiation therapy for treatment of a heart base chemodectoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 2012 Aug 15;241(4):472–6.
- Massey V, Wallner K. Treatment of metastatic chemodectoma. *Cancer.* 1992 Feb 1;69(3):790–2.
- London C, Mathie T, Stingle N, Clifford C, Haney S, Klein MK, et al. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Vet Comp Oncol.* 2012 Sep;10(3):194–205.
- LeBlanc AK, Atherton M, Bentley RT, Boudreau CE, Burton JH, Curran KM, et al. Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 2021 Jun;19(2):311–52.
- Harper A, Blackwood L. Toxicity and response in cats with neoplasia treated with toceranib phosphate. *J Feline Med Surg.* 2017 Jun;19(6):619–23.
- Vicari ED, Brown DC, Holt DE, Brockman DJ. Survival times of and prognostic indicators for dogs with heart base masses: 25 cases (1986–1999). *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Aug 15;219(4):485–7.
- Willis R, Williams AE, Schwarz T, Paterson C, Wotton PR. Aortic body chemodectoma causing pulmonary oedema in a cat. *J Small Anim Pract.* 2001 Jan;42(1):20–3.

Kardiotoksyczność leków cytostatycznych i inhibitorów kinaz tyrozynowych

część 1. Charakterystyka i diagnostyka kliniczna

lek. wet. **Karolina Kapturska**,
Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Przychodnia Weterynaryjna NeoVet Wojciech Hildebrand



Rozwój onkologii weterynaryjnej pozwala na coraz skuteczniejsze leczenie chorób nowotworowych u psów i kotów oraz uzyskanie dłuższych czasów przeżycia. Do codzienności onkologii weterynaryjnej wprowadzono zaawansowane metody terapeutyczne, oparte nie tylko na stosowaniu klasycznych leków cytostatycznych, ale również na terapii molekularnej i radioterapii megawoltowej, a każda z tych form leczenia przeciwnowotworowego może nieść ze sobą ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego. Choć powszechnie znana jest kardiotoksyczność antracyklinowa, wiele innych, często stosowanych substancji czynnych może prowadzić do rozwoju nadciśnienia, kardiomiopatii, arytmii, a nawet nagłej śmierci sercowej. Na podstawie badań na psach, jak również ekstrapolując doniesienia z medycyny człowieka i nowatorskie badania na zwierzętach laboratoryjnych, w myśl onkologii porównawczej, jesteśmy w stanie wstępnie określić czynniki ryzyka sprzyjające rozwojowi kardiotoksyczności u małych zwierząt poddanych terapii onkologicznej, jak również wyznaczyć rozsądne wytyczne dla monitorowania, zapobiegania i leczenia powikłań sercowo-naczyniowych, możliwe do realizacji w warunkach praktyki lekarsko-weterynaryjnej.

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, CTRCD, kardiionkologia

Wstęp

Postęp medycyny w zakresie leczenia nowotworów doprowadził do istotnego wzrostu przeżywalności pacjentów onkologicznych, jednocześnie generując nowy problem kliniczny jakim są powikłania sercowo-naczyniowe u pacjentów w remisji, u których choroby układu krążenia są obecnie drugą wiodącą przyczyną śmierci (1, 2). Konwencjonalna chemioterapia, jak i nowe terapie celowane, niosą ze sobą wysokie ryzyko kardiotoksyczności, wywołując niewydolność serca, dysfunkcję skurczową lewej komory, nadciśnienie tętnicze, epizody zatorowości, skurcz naczyń wieńcowych i zaburzenia rytmu. Również radioterapia nie pozostaje obojętna wobec układu krążenia i pacjenci po cyklach naświetlań, szczególnie przekraczających łączną dawkę 30 Gy mogą doświadczyć choroby wieńcowej, zapalenia osierdza, z obecnością lub bez wolnego płynu, choroby zwyrodnieniowej zastawek przedsionkowo-komorowych czy, podobnie jak w przypadku farmakoterapii – zaburzeń przewodzenia czy rozwoju arytmii (3, 4). Naświetlanie śródpiersia jest ponadto znanym czynnikiem ryzyka dla rozwoju szczególnego rodzaju kardiomiopatii indukowanej radioterapią, a także neuropatii i zaburzenia autonomicznej regulacji pracy układu krążenia (4, 5). Choć początkowo znano jedynie kardiotoksyczność antracyklinową oraz tę związaną ze stosowaniem trastuzumabu – obecnie w medycynie człowieka znanych jest ponad 9(!) klas substancji czynnych, które poprzez różne mechanizmy działania mogą prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych – szczegóły, ryc. 1. (6). Już w latach 60. ubiegłego wieku, gdy pojawiły się spekulacje o związku terapii przeciwnowotworowych z chorobami serca,

narodziła się koncepcja kardio-onkologii – holistycznego podejścia multidyscyplinarnego w praktyce klinicznej (7).

Kardiotoksyczność chemioterapii

Obecnie świadomość kardiotoksyczności terapii przeciwnowotworowej wzrosła niewspółmiernie do możliwości jej wczesnego wykrywania i skutecznej profilaktyki. Wciąż podstawą schematów terapeutycznych w onkologii małych zwierząt są stosowane od lat te same leki cytostatyczne, takie jak cisplatyna, cyklofosfamid i antybiotyki antracyklinowe, spośród których wszystkie cechują się większym lub mniejszym potencjałem uszkodzającym w stosunku do układu krążenia (8). Choć radioterapia jako jedyny czynnik może stać u podłoża rozwoju kardiomiopatii restrykcyjnej, należy również pamiętać o jej potencjale uwrażliwiającej kardiomiocyty na kardiotoksyczność polekową, szczególnie tej antracyklinowej (9). Naświetlanie klatki piersiowej uszkadza śródbłonek naczyń wieńcowych, a poprzez potęgowanie stresu oksydacyjnego w kardiomiocytach, sprzyja ich uszkodzeniom.

Doksorubicyna (DOX) i inne antybiotyki antracyklinowe

DOX jest pierwszą antracykliną pozyskaną z bakterii glebowej *Streptomyces peucetius* wprowadzoną do leczenia onkologicznego. Szybko stało się jasne, że pacjenci onkologiczni przyjmujący DOX rozwijali objawy sercowo-naczyniowe, których prevalencja wzrastała istotnie przy przekroczeniu dawki kumulacyjnej 400 mg/m²,

natomiast przy dawce 700 mg/m² – dotyczyły już 18% pacjentów (7). Objawy kliniczne mogą wystąpić po kilku miesiącach, latach bądź dekadach od zakończenia leczenia choroby nowotworowej. Co ciekawe, poza jej standardowym mechanizmem przewlekłej kardiotoksyczności kumulatywnej, DOX tak u człowieka jak i u psów, może wywołać ostre uszkodzenie mięśnia sercowego, nawet po podaniu pojedynczej dawki (10, 11). DOX działa poprzez hamowanie syntezy DNA, RNA i białek, a jej toksyczność w stosunku do układu krążenia dzieli się na toksyczność ostrą i przewlekłą, tę zależną od wysokości osiągniętej dawki kumulacyjnej. Aktywność przeciwnowotworowa antracyklin związana jest z wartością jej całkowitego stężenia w surowicy krwi (area under the curve, AUC), a kardiotoksyczność wynika głównie z osiągniętego przez lek przejściowego stężenia maksymalnego (C_{max}). Mechanizm kardiotoksycznego działania antracyklin wiązany był z działaniem wolnych rodników i zaburzeniem prawidłowej funkcji topoisomerazy 2-β DNA (12). Uszkodzenie mitochondriów na skutek stosowania DOX może zostać zastrzone poprzez równoczesne stosowanie lapatinibu, który ma zdolność do zmiany potencjału błonowego mitochondriów, co zostało potwierdzone na linii komórkowej kardiomiocytów szczerzego embrionu (13). Kombinacja obu substancji czynnych istotnie zwiększyła stres oksydacyjny w kardiomiocytach indukując ferroptozę w komórkach linii H9c2 (13). Mimo ewidentnego działania uszkodzającego w stosunku do mięśnia sercowego, ze względu na swoją wysoką aktywność przeciwnowotworową wciąż pozostaje jednym z najczęściej stosowanych leków cytostatycznych,



Ryc. 1. Rodzaje powikłań sercowo-naczyniowych terapii przeciwnowotworowej.

stanowiąc podstawę schematów leczenia chłoniaków, raków, białaczek i mięsaków u psów i kotów (14). U psów objawy kliniczne kardiotoksyczności po DOX występują u nie więcej niż jednej piątej pacjentów i głównie są to zaburzenia rytmu, dużo rzadziej klinicznie jawna zastoinowa niewydolność serca (CHF, congestive heart failure) (15). Epirubicyna (EPI), stereoizomer DOX cechuje się podobną aktywnością przeciwnowotworową, lecz istotnie niższym potencjałem uszkodzającym w stosunku do układu krążenia (16). Opisano przypadek kardiomiopatii rozstrzeniowej u psa po podaniu EPI, jednak ten pacjent przyjął wcześniej sześć dawek DOX, osiągając wysoką dawkę kumulacyjną przy której ryzyko dysfunkcji skurczowej jest wysokie. Nie można więc jednoznacznie ocenić, czy i który z tych leków odpowiadał finalnie za rozwój fenotypu DCM, a finalnie za zgon w wyniku rozwoju pełnoobjawowej, opornej na terapię CHF (17).

Cyklofosfamid (CP)

CP należy do grupy leków cytostatycznych o działaniu alkilującym, interferującym z replikacją DNA oraz transkrypcją i replikacją RNA, w efekcie prowadząc do zaburzenia funkcji kwasów nukleinowych (14). W mięśniu sercowym doprowadza do obrzęku kardiomiocytów oraz wybroczyn z degeneracją i martwicą miofibrilli. Choć dokładny mechanizm uszkodzający CP pozostaje nieznan, podobnie jak w przypadku DOX podejrzewany jest stres oksydacyjny oraz bezpośrednie uszkodzenie śródbłonna z przesączaniem się białek i toksycznych metabolitów z łożyska naczyniowego do przestrzeni międzykomórkowej (18). Zmiany te prowadzą do uszkodzenia mięśnia sercowego i powstawania mikrozakrzepów w jego ścianie (18). CP powoduje nasiloną produkcję reaktywnych form tlenu, zaburza równowagę redox, generuje peroksydację lipidów w tkance mięśnia sercowego (19). Dochodzi jednocześnie do bezpośredniego uszkodzenia DNA, aktywacji kaspaz 3 i 9, a w efekcie – do uruchomienia mitochondrialnej ścieżki programowanej śmierci komórki – apoptozy (20).

Cisplatyna

Toksyczność w stosunku do układu krążenia to główne działanie niepożądane cisplatyny limitujące jej stosowanie w onkologii. Zachodzi na skutek zaburzenia funkcji mitochondriów, dysregulacji równowagi redox, indukowaniu mitofagii (autofagii mitochondriów) i apoptozy (21). Na skutek uszkodzającego działania cisplatyny dochodzi do uwalniania enzymów wewnątrzkomórkowych kardiomiocytów i zwiększenia bezwzględnej masy serca. Dodatkowo, dochodzi do wzrostu stężenia angiotensyny II, kinazy kreatynowej (CK), dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i mediatorów zapalnych w surowicy krwi (22). W badaniu histopatologicznym stwierdzo-

no cechy toksycznego uszkodzenia mięśnia sercowego z dezorganizacją włókien, zdegenerowanymi, pyknotycznymi jądrami oraz znacznym wzrostem udziału włókien kolagenowych w strukturze miokardium. Na poziomie molekularnym doszło do zwiększenia odsetka jąder p53 pozytywnych i nasilenia ekspresji TNF-α. Ultrastrukturalnie stwierdzono obrzęk mitochondriów, przerwanie miofibrilli i poszerzenie czy nawet rozerwanie połączeń międzykomórkowych pomiędzy kardiomiocytami (23). Ponadto, odnotowano istotny wzrost peroksydacji lipidów, produkcji tlenu azotu (NO) wraz z redukcją stężenia glutationu oraz aktywności ATP-azowej pompy sodowo-potasowej (24).

5-fluorouracyl

Duże badania retrospektywne z medycyny człowieka wskazują, że klinicznie jawna kardiotoksyczność występuje u 1,3 – 4,3% pacjentów przyjmujących 5-FU (25). Choć dokładny mechanizm długo pozostawał nieznan jako główną przyczynę uszkodzenia mięśnia sercowego podejrzewano skurcz naczyń wieńcowych. Ostatnie badania na modelu mysim i liniach komórkowych pozyskanych z embrionu szczura wskazują jednak raczej na zdolność 5-FU do indukowania ferroptozy w kardiomiocytach. Co więcej, lek ten podobnie jak CP, powoduje istotny wzrost CK i LDH w surowicy krwi badanych myszy (26).

Paklitaksel

Stosowany w onkologii człowieka w terapii guzów sutka, raka z komórek przejściowych pęcherza moczowego (TCC) i raka prostaty (27). Był również w ostatnim czasie badany w kontekście nowych rozwiązań terapeutycznych w leczeniu nowotworów wątroby (28), czerniaka u psów na modelu mysim (29), i naczyniakomięsaka, wykazując się wysoką skutecznością w badaniach in vitro (30). W jednym z nowszych badań oceniających skuteczność paklitakselu w leczeniu zmian nowotworowych u psów jego potencjał kardiotoksyczny nie był niestety oceniany (31). Lek wykazał się dobrą skutecznością z jednoczesnym występowaniem łagodnych efektów ubocznych, głównie z przewodu pokarmowego (stopień 1 – 2 wg VCOG-CTCAE) (32). W zakresie działań niepożądanych związanych z układem krążenia notowano u pacjentów bradykardię, zwykle bezobjawowe, niewymagające interwencji farmakologicznej (33).

Inhibitory kinazy tyrozynowej

Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors) to cząsteczki blokujące aktywność kinaz zaangażowanych we wzrost komórek nowotworowych i proces angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych zaopatrujących guz. Część z substancji czynnych

z uwagi na swą uniwersalną strukturę jest w stanie hamować kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt różnych kinaz, jak np. sunitynib czy sorafenib, stosowane w medycynie człowieka (34). Właśnie te związki o wielu różnych punktach uchwytu, w tym zdolne do blokowania sygnałów indukowanych za pomocą czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF – vascular endothelial growth factor) odpowiadają za klinicznie jawną kardiotoxycyzość TKI. Składają się na nią: uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, skurcz naczyń i zwiększona krzepliwość krwi skutkująca epizodami zakrzepowo-zatorowymi. W medycynie człowieka notowano również przypadki CHF. Patomechanizmy leżące u podłoża tych zjawisk wynikają z faktu, że szlaki sygnałowe biorące udział w przebudowie mięśnia sercowego jak i te odpowiedzialne za wzrost i angiogenezę w przypadku nowotworów są niezwykle podobne (35–37). Jak pokazały ostatnie badania, upośledzenie funkcji skurczowej wynika z obniżenia stężenia wapnia w siateczce śródplazmatycznej i spowolnienia transportu jonów wapnia w obrębie ważnych dla kurczliwości włókien kardiomiocytów kompartmentów wewnątrzkomórkowych (38). Tokeranib jest powszechnie stosowany pozaulotkowo w onkologii małych zwierząt w terapii raków tarczycy (39), guzów podstawy serca (40), nowotworów przewodu pokarmowego (41) i oczywiście, nieoperacyjnych guzów z komórek tucznych, w kierunku którego pierwotnie był badany (42). Spośród różnych badań z medycyny weterynaryjnej, nadciśnienie stopnia 1 i 2 wg kryteriów VCOG-CTCAE stwierdzano u od 7 do 37% psów, a proteinurię (stopień 1 – 3) u od 7 do 26% psów w grupie badanej (39, 41, 43). Brak natomiast doniesień o dysfunkcji skurczowej po zastosowaniu TKI u małych zwierząt.

Objawy kardiotoxycyzości u psów i kotów

Pierwszy protokół powstały dla ujednoczenia monitoringu pacjentów poddanych leczeniu onkologicznemu w kontekście chorób serca powstał na przełomie lat 70. i 80. ubiegłego wieku i był oparty głównie na ocenie frakcji wyrzutowej lewej komory, LVEF – left ventricular ejection fraction (44). Dysfunkcja skurczowa wtórna do terapii przeciwnowotworowej, CTRCD – Cancer therapeutic-related cardiac dysfunction, definiowana jest jako redukcja LVEF, o 15% w stosunku do wartości wyjściowej lub o 10% poniżej 53% (dolna granica normy), potwierdzona w badaniu kontrolnym w ciągu 2 - 3 tygodni (45). Choć kardiotoxycyzość chemioterapii może w równym stopniu dotyczyć prawej jak i lewej komory serca, nie potwierdzono jakoby kardiomiopatia prawokomorowa miała niekorzystny wpływ na średni czas przeżycia pacjentów, którzy pokonali chorobę nowotworową. W medycynie weterynaryjnej Veterina-

ry Co-operative Oncology Group wydała konsensus w sprawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych chemioterapii, w których zostały określone jasne zasady opisywania jawnych klinicznie działań ubocznych leków cytostatycznych w stosunku do układu krążenia, w tym epizodów choroby zatorowo-zakrzepowej – szczegółowo przedstawione w tab. 1.a. i 1.b. (32).

Toksycyzość poantracyklinowa ostra może pojawić się podczas wlewu dożylnego leku lub w ciągu kilku kolejnych godzin lub dni po jego podaniu i zwykle polega na wystąpieniu nagłych arytmii lub epizodach kryzysu nadciśnieniowego, w zaawansowanych przypadkach prowadząc do zatrzymania akcji serca (14). Jedno z większych i bardziej aktualnych badań oceniających ryzyko wystąpienia klinicznie jawnej kardiotoxycyzości antracyklinowej w populacji psów poddanych chemioterapii wykazało, że 4% psów rozwija objawy kliniczne niewydolności krążenia, w tym nagłą śmierć sercową (46). Średni czas do wystąpienia objawów takich jak omdlenie, osłabienie, apatia, niewydolność wysiłkowa czy duszność to 194 dni od przyjęcia pierwszej dawki DOX, w zakresie od 50 do 928 dni. Średni czas przeżycia natomiast po ich wystąpieniu wynosił już jedynie 29 dni, w zakresie do 0 – 913 dni (46). Generalnie, psy uważane są za bardziej wrażliwe na kardiotoxyczne działanie DOX niż ludzie, u których objawy uszkodzenia mięśnia sercowego występują dopiero po przekroczeniu dawki kumulacyjnej 550 mg/m², natomiast u psów notowane były już przy dawkach lekko powyżej 120 mg/m². Co więcej, potwierdzono występowanie zmiennej osobniczo wrażliwości na uszkadzający wpływ antracyklin, zarówno u psów jak i u ludzi (11).

U ludzi po podaniu CP notowano przypadki zapalenia osierdza (47,48) jak i nagłej śmierci sercowej już po pojedynczych dawkach (49). W badaniu elektrokardiograficznym notowano niskonapięciowy zapis, a w badaniu echokardiograficznym – istotne pogrubienie mięśnia sercowego, zwiększenie jego echogeniczności, dysfunkcję skurczową i obecność wolnego płynu w worku osierdziowym (49). U psów z naczyniakomiesakiem poddanych chemioterapii z wykorzystaniem schematu terapeutycznego VAC, opartego na DOX, winkrystynie i CP, 3 z 15 psów doświadczyło objawów kardiotoxycyzości przy dawkach kumulacyjnych DOX nie przekraczających 150 mg/m² (50). Co ciekawe, dwa z nich były przedstawicielami ras zaliczanych w badaniu Hallmana i in. (2019) do ras predysponowanych do rozwoju DCM – wilczarz irlandzki rozwinął AF z FS% – 27, a doberman pinczer – VPCs ze spadkiem FS% z 33 do 26%. W ostatnim przypadku odnotowano przedwczesne pobudzenia przedsionkowe z dramatycznym spadkiem frakcji skracania do 11,8% (50). Opisano również przypadek nagłej śmierci sercowej

u owczarka niemieckiego po 6 podaniach doksorubicyny i cyklofosfamidu. Pacjent wykazywał objawy ogólnego osłabienia, a w badaniu klinicznym stwierdzono migotanie przedsionków (11). Histopatologicznie potwierdzono cechy podostrej lub przewlekłej formy kardiomiopatii, ze zwyrodnieniem wodniczkowym potwierdzającym obraz typowy dla kardiomiopatii antracyklinowej (11).

Na skutek podania 5-FU u ludzi obserwowano ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, duszność i spadek ciśnienia tętniczego krwi (25). Do 2% pacjentów może doświadczyć ciężkich powikłań w zakresie układu krążenia, wśród których notowano rozległy zawał mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny i asystolię komorową. Wystąpienie któregośkolwiek z wyżej wymienionych objawów wyklucza dalsze stosowanie 5-FU u danego pacjenta.

W onkologii człowieka stosowanie grupy TKI związane było z występowaniem działań niepożądanych w postaci nadciśnienia, zastoinowej niewydolności krążenia na skutek lewokomorowej dysfunkcji skurczowej czy wydłużenia odstępu QT (51). Co ciekawe, nie stwierdzono aby stopień wydłużenia interwału QTc korelował z ryzykiem wystąpienia torsade de pointes (TdP) i nagłej śmierci sercowej (51). Do ostatnich leków dość często używanych w onkologii psów i kotów należą cytarabina i arabinozyd cytozyny – oba leki wykazujące tendencję do wywołania zapalenia osierdza u ludzi, na szczęście dobrze reagującego na terapię objawową przy pomocy sterydów (52-54). W populacji psów przyjmujących tokeranib notowano nadciśnienie stopnia 1 i 2 wg kryteriów VCOG-CTCAE (7 – 37%, w zależności od badania), a proteinurię stopnia od 1 do 3 – u od 7 do 26% psów leczonych (39, 41, 43). U kotów powikłania sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem tokeranibu nie są często notowane, z uwagi na brak rejestracji leku dla tego gatunku zwierząt. Jedno z dostępnych badań wskazuje na możliwy udział leku w indukcji zastoinowej niewydolności serca u kota, jednak pacjentowi nie wykonano badania echokardiograficznego przed rozpoczęciem terapii. Nie ma więc pewności, czy nie był bezobjawowo chory na kardiomiopatię przerostową, która bez względu na zastosowane leczenie ulegałaby samoistnej progresji, powodując niewydolność krążenia, a w konsekwencji zgon zwierzęcia (55).

Na chwilę obecną jedynym lekiem cytostatycznym związanym, poza chorobą wieńcową jedynie z indukcją polekowego naciśnienia tętniczego jest cisplatyna (22). U małych zwierząt nie notowano do tej pory przypadków nadciśnienia po zastosowaniu cisplatyny.

Tabela 1.a. Kryteria dla oceny powikłań sercowo-naczyniowych chemioterapii u małych zwierząt: ogólne działania niepożądane związane z układem krążenia (32). W każdej kategorii działań niepożądanych stopień 5 – zgon, wg wytycznych VCOG-CTCAE.

Działania niepożądane związane z układem krążenia	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Nabyta choroba zwyrodnieniowa zastawek przedsionkowo-komorowych	Pogrubienie zastawek przedsionkowo-komorowych bez konieczności leczenia	Umiarkowana niedomykalność bądź zwężenie, leczenie niewymagane	Ciężka niedomykalność bądź stenoza, kontrolowana farmakologicznie	Zagrażająca życiu, słabo reagująca na terapię
CPA	-	-	-	Zagrożenie życia
Infekcyjne zapalenie wsierdza	-	-	CHF lub arytmia odpowiadająca na interwencję farmakologiczną	Ciężka, lub nawracająca CHF; arytmie zagrażające życiu: VT, AVB III
Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory	Bezobjawowa, bez konieczności interwencji	Bezobjawowa wymagająca interwencji farmakologicznej (np. poszerzenie LA)	Objawowa CHF odpowiadająca na terapię	Nawracająca, niestabilna CHF bez reakcji na leczenie
Dysfunkcja skurczowa lewej komory	Bezobjawowa, EF w spoczynku 45-50%	Bezobjawowa, spoczynkowa EF 40-45%	Objawowa, odpowiadająca na leczenie: EF 20-40%	Nawracająca CHF nieodpowiadająca na leczenie EF <20%
Zapalenie mięśnia sercowego	-	-	CHF odpowiadająca na leczenie	Ciężka, nawracająca CHF
Wodoosierdzie	-	Bezobjawowa	Tamponada	Zagrożenie życia
Nadciśnienie płucne, pulmonary hypertension PHT	-	Bezobjawowe	Omdlenia, wodobrzusze, niewydolność wysiłkowa, odpowiada na terapię	Wodobrzusze, omdlenia, nietolerancja wysiłkowa oporna na terapię lub słabo kontrolowana
Bradykardia zatokowa	Pies < 60 bpm Kot <140 bpm	< 40 bpm < 120 bpm	< 30 bpm < 100 bpm	< 20 bpm < 80 bpm
Tachykardia zatokowa	Pies >140 bpm Kot >220 bpm	>180 bpm >230 bpm	>200 bpm >240 bpm	>240 bpm >260 bpm
Nadciśnienie tętnicze (>160 mmHg)	Bezobjawowe, przejściowe <24h, nie wymagające leczenia	Nawracające lub przetrwałe >24h, wskazana terapia	Wymaga >1 leku do skutecznej kontroli	Zagrażająca życiu (przełom nadciśnieniowy)
Hipotensja (BP <100 mmHg)	Bezobjawowe, przejściowe <24h, nie wymagające leczenia	krótkotrwała terapia płynozastępcza bez konsekwencji hemodynamicznych	Długotrwała terapia, bez długotrwałych konsekwencji	Wstrząs
Inne	Bezobjawowe lub z łagodnymi objawami	Umiarkowane, wymagające niewielkiej interwencji	Ciężkie lub wymagające hospitalizacji, ale nie zagrażające życiu	Zagrażające życiu, wymagające pilnej interwencji
Zakrzepica	-	Zakrzepica żył głębokich bez konieczności interwencji	Zakrzepica żył głębokich z wymaganą interwencją (leki przeciwkrzepliwie)	Zatorowość płuca zagrażająca życiu, zator w tt. udowych, itp.

Czynniki ryzyka kardiotoxycyzości indukowanej chemioterapią

W jednym z większych badań w medycynie weterynaryjnej oceniających ryzyko wystąpienia kardiotoxycyzości poantracyklinowej u psów nie stwierdzono, aby wiek pacjenta, interwały pomiędzy poda-

niami leków cytostatycznych (14 dni vs. 21 dni), łączna liczba podań, czas trwania infuzji (1h vs. 15 min), równoczesne stosowanie innych substancji czynnych o znanym potencjale kardiotoxycznym czy jednoczesne naświetlanie klatki piersiowej były istotnie skorelowane ze zwiększeniem ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego czy wystąpieniem klinicznych

objawów kardiotoxycyzości (46). Istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych chemioterapii związanych z układem sercowo-naczyniowym wykazały natomiast psy predysponowane rasowo do DCM, w których to objawy kliniczne rozwinęły się w trakcie leczenia onkologicznego aż u 15,4% pacjentów, w porównaniu do 3,0% pozostałych psów (spoza

Tabela 1.b. Kryteria dla oceny powikłań sercowo-naczyniowych chemioterapii u małych zwierząt: zaburzenia rytmu (32).
W każdej kategorii działań niepożądanych stopień 5 – zgon, wg wytycznych VCOG-CTCAE.

Zaburzenia rytmu	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Arytmie nadkomorowe i złącza p-k: tachykardia zatokowa, APCs, bigeminia, trigeminia przedsionkowa, ogniskowa tachykardia przedsionkowa, OAVRT, PJRT, migotanie/trzepotanie przedsionków, parasystolia przedsionkowa, JPCs, JT, inne	Bezobjawowy, nie wymaga interwencji	Nagła interwencja farmakologiczna nie jest wymagana	Nie do końca kontrolowana farmakologicznie lub kontrolowana przy użyciu implantacji urządzeń, np. stymulator	Zagrożenie życia (współistniejąca CHF, hipotensja, zapas, wstrząs)
Bradyarytmie, np. bradykardia zatokowa, zatrzymanie zatokowe, SSS, atrial standstill, rytm zatokowo-komorowy, asystolia komorowa, zatrzymanie akcji serca, PEA, dysocjacja elektryczno-mechaniczna				
Zaburzenia przewodzenia: AVB, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, BBB, inne				
Arytmie komorowe: VPCs, bigeminia, trigeminia, przyspieszony rytm idiowentrikularny, monomorficzna tachykardia komorowa, polimorficzna tachykardia komorowa, fenomen R na T, Torsade de pointes, migotanie komór, parasystolia komorowa, inne...				

grupy ryzyka dla rozwoju DCM). Ponadto, w wyniku przytoczonego badania wyróżniono czynniki prognostyczne pozwalające przewidzieć wystąpienie klinicznie jawnej kardiotoxyczności: spadek FS% po 5-tej dawce DOX i wystąpienie VPCs w badaniu

EKG były istotnie statystycznie skorelowane z występowaniem uszkodzenia mięśnia sercowego w analizie wieloczynnikowej (odpowiednio: p – 0,04, p – 0,008). Należy pamiętać, że samo tylko uszkodzenie mięśnia sercowego po zastosowaniu DOX

może odpowiadać za 2% zgonów pacjentów onkologicznych, niezależnie od stopnia odpowiedzi na chemio- i /lub radioterapię ich choroby podstawowej (46).

Tabela 2. Metody obrazowania stosowane w medycynie człowieka w diagnostyce kardiotoxyczności indukowanej chemioterapią – porównanie i charakterystyka.

Metoda diagnostyczna	Oceniane parametry	Zalety metody	Wady metody + uwagi
Echokardiografia przezklatkowa, klasyczna (TTE, transthoracic echocardiography)	Ocena funkcji skurczowej lewej komory: LVEF%, MAPSE; Ocena funkcji prawej komory: TAPSE, RV fractional area shortening, niedomykalność zastawki trójdzielnej (prędkość), np. u pacjentów stosujących TKI Ocena funkcji rozkurczowej: stosunek fali E/A, czas izowolumetrycznej relaksacji lewej komory, IVRT;	Łatwodostępna Niedroga Bezpieczna Nie wymaga sedacji pacjenta	Niewielka dokładność Niewielka powtarzalność (uzależniona od badającego jak również od użytego sprzętu) Możliwe stwierdzenie zmian jedynie po wystąpieniu uszkodzenia mięśnia sercowego (stosunkowo późno)
Doppler Tkankowy, (Tissue Doppler Imaging, TDI)	Doppler tkankowy w RV + LV: peak systolic velocity of the mitral annulus (s') → DTI; Strain imaging and tissue velocity index są w stanie wykryć zmiany w funkcji skurczowej lewej komory do 3 miesięcy przed spadkiem LVEF w echo; opisuje deformację miokardium jako % długości wyjściowej podczas cyklu pracy serca. Strain rate to częstość deformacji / sekundę, który może być mierzony w kierunku podłużnym, promienistym i obwodowym;	Wykrywa zmiany wcześniej niż standardowa echokardiografia Nie wymaga znieczulenia	Lepsza powtarzalność pomiarów niż w przypadku klasycznych metod (56); mniejsza dostępność
Rezonans Magnetyczny Serca (Cardiac Magnetic Resonance, CMR)	Złoty standard w ocenie funkcji lewej komory, niezbędne badanie przed decyzją o przedwczesnym zakończeniu chemioterapii z uwagi na jej kardiotoxyczność (57) Pozwala na ocenę funkcji skurczowej i rozkurczowej, struktury miokardium oraz ocenę funkcji zastawek; ponadto pozwala ocenić grubość osierdza, obecność zwłóknienia / blizn na terenie miokardium czy obecność nacieku nowotworowego; pozwala również na wykrycie obrzęku miokardium na skutek ostrego zapalenia po podaniu antracyklin (58)	Brak ekspozycji na szkodliwe promieniowanie	Duży koszt badania, trudnodostępna metoda, wymaga znieczulenia ogólnego u małych zwierząt Nie może być zastosowana u pacjentów z sztucznym stymulatorem serca
Tomografia komputerowa (computed tomography, CT)	Pozwala na ocenę LVEF, struktury zastawek i osierdza, ryzyka choroby wieńcowej; Szczególnie podczas terapii z wykorzystaniem 5-FU, TKI, cisplatyny	Lepsza dostępność niż MRI	Duże dawki promieniowania, wymaga użycia kontrastu, mniej dokładna przy wysokim HR

Diagnostyka powikłań sercowo-naczyniowych terapii przeciwnowotworowej

Obrazowanie jest podstawą diagnostyki zmian leżących u podłoża prezentowanych klinicznie objawów kardiotoxyczności, jak również do wykrywania subklinicznych zaburzeń układu krążenia. Dokładne wy-szczególnienie charakterystyki, wad i zalet każdej z dostępnych w medycynie weterynaryjnej metod diagnostycznych zawarto w tab. 2.

Standardowe badanie echokardiograficzne coraz częściej w medycynie człowieka zastępują bardziej zaawansowane metody, takie jak analiza odkształcenia mięśnia sercowego metodą śledzenia markerów akustycznych w ocenie globalnego odkształcenia podłużnego (global longitudinal strain GLS). Upraszczając, jest to średnia zmiana w długości lewej komory w kierunku podłużnym koniuszkowym, gdzie pomiarów dokonuje się w projekcji koniuszkowej dwu-, trzy- i czterojamowej. Wskaźnik ten okazał się najbardziej czuły we wczesnej diagnostyce kardiotoxyczności antracyklinowej u ludzi i dowiedziono, że spadek GLS o 15% od wartości wyjściowej uznany jest za patologię i sugeruje uszkodzenie m. sercowego (10). W weterynarii, od roku znane są normy dla dwuwymiarowej oceny odkształcenia miokardium metodą śledzenia markerów akustycznych (2D-STE, speckle tracking echocardiography) do oceny funkcji skurczowej uzyskane z pomiarów na zdrowych dobermanach (59). Średnia z pomiarów uzyskanych z projekcji dwu-, trzy- i czterojamowej powinna być podstawą oceny funkcji skurczowej lewej komory, natomiast alternatywnie można zastosować pomiary jedynie z badania GLS w projekcji koniuszkowej czterojamowej, gdyż wyniki nie różnią się od siebie znacząco (59).

Ocena prawej komory

2D STE okazała się również niezwykle przydatna do oceny regionalnej i ogólnej deformacji mięśnia sercowego poprzez ocenę odkształcenia i jego częstotliwości w odniesieniu do funkcji skurczowej prawej komory. Co więcej, pomiary te są niezależne poprzez wpływ geometrii komory i kąta badania konkretnej struktury (60). Poprzeczne odkształcenie prawej komory i jego częstotliwość spadają wraz z postępem nadciśnienia płucnego, choć te zaawansowane metody diagnostyczne nie wykazywały wyższości ponad standardowe badanie echokardiograficzne w diagnostyce PHT (61). W badaniach metodą rezonansu magnetycznego dowiedziono, że kardiotoxyczność indukowana lekami cytostatycznymi objawia się w prawym sercu łagodniej i postępuje wolniej niż ta dotycząca lewej komory (62). Obrazowanie MRI

pozwała na wcześniejsze wykrycie symptomów kardiotoxyczności antracyklinowej w porównaniu do standardowej echokardiografii, jak i jej bardziej zaawansowanych modyfikacji, takich jak TDI (62). W ocenie pacjentów z chłoniakiem poddanych chemioterapii wielolekowej z zastosowaniem m.in. antracyklin i cyklofosfamidu, przy użyciu echokardiografii 3D wykazano, że ocena frakcji wyrzutowej prawej komory (RVEF%) oraz zmiany w objętości końcowoskurczowej prawej komory (RVESV) była przydatna w diagnostyce kardiotoxyczności indukowanej chemioterapią (63).

Wykorzystanie biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego

W medycynie człowieka wykazano brak korelacji pomiędzy stężeniem troponin T w surowicy krwi oraz spadkiem LVEF% u pacjentów po zastosowaniu leków cytostatycznych o potencjale kardiotoxycznym. Wysokoczułe testy oceniające subtelne zmiany cTnT pozwoliły na wykrycie uszkodzenia kardiomiocytów przed ewidentną zmianą frakcji wyrzutowej widoczną w badaniu obrazowym (64). Choć ocena stężenia troponiny T lub troponiny I jest od dawna znanym markerem uszkodzenia mięśnia sercowego, z uwagi na jej niewielką czułość u pacjentów kardio-onkologicznych wciąż poszukiwane są nowe markery diagnostyczne, a najnowsze doniesienia mówią o potencjalnej możliwości wykorzystania m.in. S100A1 czy mikroRNA, np. miR-502 (65,66).

W badaniach na psach dowiedziono, że w związku z administracją DOX spadał stosunek fali E/A jak również wzrastało stężenie troponiny I w surowicy krwi. Choć badanie zostało przeprowadzone na niewielkiej liczbie pacjentów (n=13), a zastosowane dawki DOX nie przekraczały progu kardiotoxyczności (150 mg/m²) wyniki te świadczą o możliwości oceny tych parametrów w ocenie ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego. Nie ma jednak pewności co do istnienia korelacji pomiędzy wzrostem tych parametrów a rozwojem klinicznie jawnych symptomów uszkodzenia układu krążenia. Do podobnych wniosków doszedł Tater i in. (2017) wskazując, że stosowanie DOX w standardowych dawkach wcale nie musi prowadzić do wzrostu stężenia biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego czy zmian w badaniach obrazowych, a tym samym nie generować istotnej klinicznie kardiotoxyczności u pacjentów weterynaryjnych (67).

Co ciekawe, w przypadku kardiotoxyczności indukowanej 5-FU nie potwierdzono w badaniach na szczurach mechanizmu związanego ze skurczem naczyń wieńcowych i nadal trwają badania nad ustaleniem przyczyn jego uszkodzającego działania na układ krążenia. W przypadku tego leku pomocny w wykryciu wczesnych

znaków uszkodzenia mięśnia sercowego okazuje się NT-proBNP, choć oczywiście niezbędne są dalsze badania u gatunku docelowego (68). NT-proBNP podobnie jak troponina I może charakteryzować się zależną od gatunku farmakokinetyką i farmakodynamiką, co oczywiście może mieć istotny wpływ na harmonogram pobierania krwi przy ocenie pacjentów narażonych na kardiotoxyczne działanie leków cytostatycznych (69). Wskazuje to również na fakt, że różne substancje czynne działające na kardiomiocyty uszkodzająco za pomocą różnych mechanizmów, mogą wymagać odrębnych testów diagnostycznych dla odpowiednio wczesnego wykrywania toksycznego działania w stosunku do układu krążenia.

Podsumowanie

Pomimo niepewnej istotności klinicznej, bez wątpienia ryzyko kardiotoxyczności u psów i kotów poddanych terapii przeciwnowotworowej istnieje. W przyszłości jako lekarze weterynarii specjalizujący się w poszczególnych dziedzinach nauk klinicznych zmuszeni będziemy pochylić się nad złożonymi problemami pacjentów geriatrycznych, którzy dzięki prężnemu rozwojowi metod diagnostycznych i terapeutycznych potrafią żyć z chorobą nowotworową długi czas, gdyż niejako staje się ona kolejną w repertuarze chorób przewlekłych. Obecnie istnieją już dobre podstawy techniczne i merytoryczne, znamy czynniki ryzyka i leki o największym potencjale kardiotoxyczności stosowane w onkologii małych zwierząt. Niemniej jednak wciąż poszukuje się nowych, znacznie czulszych parametrów diagnostycznych zdolnych do wykrycia zaburzeń układu krążenia zanim staną się one poważne i nieodwracalne. W momencie, gdy pacjenci prezentują objawy kliniczne zwykle jest już za późno na skuteczną interwencję, dlatego tak ważne jest skupienie się na subtelnych oznakach możliwych skutków ubocznych leków cytostatycznych. W kolejnej części omówione zostaną metody prewencji, leczenia i monitorowania pacjentów kardio-onkologicznych w medycynie małych zwierząt.

Piśmiennictwo:

1. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, i in. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. JAMA. 14 lipiec 2010;304(2):172-9.
2. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, i in. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. CA Cancer J Clin. wrzesień 2022;72(5):409-36.
3. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, i in. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. Int J Biol Sci. 2019;15(10):2128-38.
4. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. Eur Heart J. marzec 2014;35(10):612-23.

5. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brannum D, i in. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 14 marzec 2013;368(11):987-98.
6. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitello C, Aseyev O, Lenihan D, i in. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* lipiec 2016;66(4):309-25.
7. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenecweig M, i in. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* listopad 1979;91(5):710-7.
8. Kamphuis JAM, Linschoten M, Cramer MJ, Gort EH, van Rhenen A, Asselbergs FW, i in. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction of Nonanthracycline Chemotherapeutics: What Is the Evidence? *JACC CardioOncology.* grudzień 2019;1(2):280-90.
9. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Mackenzie R, Crump M, Chen Z, i in. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma.* sierpień 2008;49(8):1486-93.
10. Farina K, Kalac M, Kim S. Acute cardiomyopathy following a single dose of doxorubicin in a patient with adult T-Cell leukemia/lymphoma. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* czerwiec 2021;27(4):1011-5.
11. Banco B, Grieco V, Servida F, Giudice C. Sudden death in a dog after doxorubicin chemotherapy. *Vet Pathol.* wrzesień 2011;48(5):1035-7.
12. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, i in. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* listopad 2012;18(11):1639-42.
13. Sun L, Wang H, Xu D, Yu S, Zhang L, Li X. Lapatinib induces mitochondrial dysfunction to enhance oxidative stress and ferroptosis in doxorubicin-induced cardiomyocytes via inhibition of PI3K/AKT signaling pathway. *Bioengineered.* styczeń 2022;13(1):48-60.
14. Plumb, Donald C. *Plumb's Veterinary Drug Handbook.* 7th Edition. Pharma Vet Inc. Stockholm, Wisconsin;
15. Mauldin GE, Fox PR, Patnaik AK, Bond BR, Mooney SC, Matus RE. Doxorubicin-induced cardiotoxicosis. Clinical features in 32 dogs. *J Vet Intern Med.* 1992;6(2):82-8.
16. Marrington AM, Killick DR, Grant IA, Blackwood L. Toxicity associated with epirubicin treatments in a large case series of dogs. *Vet Comp Oncol.* czerwiec 2012;10(2):113-23.
17. Lee YR, Kang MH, Park HM. Anthracycline-induced cardiomyopathy in a dog treated with epirubicin. *Can Vet J Rev Veterinaire Can.* czerwiec 2015;56(6):571-4.
18. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, i in. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 1 styczeń 2013;1(1):2324709613480346.
19. Kumar D, Jugdutt BI. Apoptosis and oxidants in the heart. *J Lab Clin Med.* listopad 2003;142(5):288-97.
20. Kupsco A, Schlenk D. Oxidative stress, unfolded protein response, and apoptosis in developmental toxicity. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2015;317:1-66.
21. Atef MM, Hafez YM, El-Deeb OS, Basha EH, Ismail R, Alshenawy H, i in. The cardioprotective effect of human glucagon-like peptide-1 receptor agonist (semaglutide) on cisplatin-induced cardiotoxicity in rats: Targeting mitochondrial functions, dynamics, biogenesis, and redox status pathways. *Cell Biochem Funct.* czerwiec 2023;41(4):450-60.
22. Mahmoud Refaie MM, Ahmed Rifaai R, Bayoumi AMA, Shehata S. Sacubitril/valsartan cardioprotective effect against cisplatin-induced cardiotoxicity via modulation of VEGF/eNOS and TLR4/TNFA/IL6 signalling pathways. *J Pharm Pharmacol.* 1 wrzesień 2023;75(9):1237-48.
23. El-Hawary AA, Omar NM. The influence

- of ginger administration on cisplatin-induced cardiotoxicity in rat: Light and electron microscopic study. *Acta Histochem.* lipiec 2019;121(5):553-62.
24. Khadrawy YA, Hosny EN, El-Gizawy MM, Sawie HG, Aboul Ezz HS. The Effect of Curcumin Nanoparticles on Cisplatin-Induced Cardiotoxicity in Male Wistar Albino Rats. *Cardiovasc Toxicol.* czerwiec 2021;21(6):433-43.
25. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev.* grudzień 2013;39(8):974-84.
26. Li D, Song C, Zhang J, Zhao X. ROS and iron homeostasis dependent ferroptosis play a vital role in 5-Fluorouracil induced cardiotoxicity in vitro and in vivo. *Toxicology.* 28 luty 2022;468:153113.
27. Chae HK, Yang JI, An JH, Lee IH, Son MH, Song WJ, i in. Use of oral paclitaxel for the treatment of bladder tumors in dogs. *J Vet Med Sci.* 30 maj 2020;82(5):527-30.
28. Culp WTN, Johnson EG, Giuffrida MA, Rebhun RB, Cawthra JK, Schwanz HA, i in. Evaluation of the use of a novel bioabsorbable polymer drug-eluting microsphere for transarterial embolization of hepatocellular neoplasia in dogs. *PLoS One.* 2022;17(8):e0269941.
29. Yang JI, Jin B, Kim SY, Li Q, Nam A, Ryu MO, i in. Antitumor effects of Liporaxel (oral paclitaxel) for canine melanoma in a mouse xenograft model. *Vet Comp Oncol.* czerwiec 2020;18(2):152-60.
30. Reckelhoff CR, Lejeune A, Thompson PM, Shiomitsu K. In vitro effects of the chemotherapy agent water-soluble micellar paclitaxel (Paccal Vet) on canine hemangiosarcoma cell lines. *Vet Comp Oncol.* marzec 2019;17(1):32-41.
31. Chae HK, Oh YI, Park S, An JH, Seo K, Kang K, i in. Retrospective analysis of efficacy and safety of oral paclitaxel for treatment of various cancers in dogs (2017-2021). *Vet Med Sci.* lipiec 2022;8(4):1443-50.
32. LeBlanc AK, Atherton M, Bentley RT, Boudreau CE, Burton JH, Curran KM, i in. Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* czerwiec 2021;19(2):311-52.
33. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* wrzesień 1991;9(9):1704-12.
34. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, i in. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* styczeń 2008;26(1):127-32.
35. Hoshijima M, Chien KR. Mixed signals in heart failure: cancer rules. *J Clin Invest.* kwiecień 2002;109(7):849-55.
36. Ghatlala P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, i in. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* maj 2015;94(2):228-37.
37. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, i in. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet Lond Engl.* 15 grudzień 2007;370(9604):2011-9.
38. Schneider C, Wallner M, Kolesnik E, Herbst V, Mächler H, Pichler M, i in. The Anti-Cancer Multikinase Inhibitor Sorafenib Impairs Cardiac Contractility by Reducing Phospholamban Phosphorylation and Sarcoplasmic Calcium Transients. *Sci Rep.* 28 marzec 2018;8(1):5295.
39. Sheppard-Olivares S, Bello NM, Wood E, Szivek A, Biller B, Hocker S, i in. Toceranib phosphate in the treatment of canine thyroid carcinoma: 42 cases (2009-2018). *Vet Comp Oncol.* grudzień 2020;18(4):519-27.
40. Lew FH, McQuown B, Borrego J, Cunningham S, Burgess KE. Retrospective evaluation of ca-

- nine heart base tumours treated with toceranib phosphate (Palladia): 2011-2018. *Vet Comp Oncol.* grudzień 2019;17(4):465-71.
41. Berger EP, Johannes CM, Jergens AE, Allenspach K, Powers BE, Du Y, i in. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) use in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of dogs. *J Vet Intern Med.* listopad 2018;32(6):2045-53.
42. London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, Boucher JF, Rusk AW, Rosenberg MP, i in. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 czerwiec 2009;15(11):3856-65.
43. Tjostheim SS, Stepien RL, Markovic LE, Stein TJ. Effects of Toceranib Phosphate on Systolic Blood Pressure and Proteinuria in Dogs. *J Vet Intern Med.* lipiec 2016;30(4):951-7.
44. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, i in. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med.* czerwiec 1987;82(6):1109-18.
45. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, i in. 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. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* wrzesień 2014;27(9):911-39.
46. Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. *J Vet Intern Med.* marzec 2019;33(2):783-91.
47. Yamamoto R, Kanda Y, Matsuyama T, Oshima K, Nannya Y, Suguro M, i in. Myopericarditis caused by cyclophosphamide used to mobilize peripheral blood stem cells in a myeloma patient with renal failure. *Bone Marrow Transplant.* wrzesień 2000;26(6):685-8.
48. Avci H, Epikmen ET, Ipek E, Tunca R, Birincioglu SS, Akşit H, i in. Protective effects of silymarin and curcumin on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol.* 14 czerwiec 2017;69(5):317-27.
49. Katayama M, Imai Y, Hashimoto H, Kurata M, Nagai K, Tamita K, i in. Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy. *J Cardiol.* październik 2009;54(2):330-4.
50. Hammer AS, Couto CG, Filippi J, Getzy D, Shank K. Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med.* 1991;5(3):160-6.
51. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *The Oncologist.* 2013;18(8):900-8.
52. Hermans C, Straetmans N, Michaux JL, Ferrant A. Pericarditis induced by high-dose cytosine arabinoside chemotherapy. *Ann Hematol.* 1997;75(1-2):55-7.
53. Vaickus L, Letendre L. Pericarditis induced by high-dose cytarabine therapy. *Arch Intern Med.* wrzesień 1984;144(9):1868-9.
54. Reykdal S, Sham R, Kouides P. Cytarabine-induced pericarditis: a case report and review of the literature of the cardio-pulmonary complications of cytarabine therapy. *Leuk Res.* luty 1995;19(2):141-4.
55. Harper A, Blackwood L. Toxicity and response in cats with neoplasia treated with toceranib phosphate. *J Feline Med Surg.* czerwiec 2017;19(6):619-23.
56. Bayram C, Çetin İ, Tavil B, Yaralı N, Ekici F, Isik P, i in. Evaluation of cardiotoxicity by tissue Doppler imaging in childhood leukemia survivors treated with low-dose anthracycline. *Pediatr*

Cardiol. kwiecień 2015;36(4):862-6.

57. American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, i in. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. A report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group. *J Am Coll Radiol JACR.* październik 2006;3(10):751-71.
58. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, Wassmuth R, Messroghli D, Utz W, i in. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* luty 2009;2(2):131-8.
59. Hertzsch S, Wess G. Two-dimensional speckle tracking-derived global longitudinal strain in healthy Doberman Pinschers: method evaluation, variability, and reference values. *J Vet Cardiol Off J Eur Soc Vet Cardiol.* luty 2023;45:3-14.
60. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, i in. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* styczeń 2011;30(1):71-83.
61. Caivano D, Rishniw M, Birettoni F, Petrescu VF, Porciello F. Transverse Right Ventricle Strain and Strain Rate Assessed by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Dogs with Pulmonary Hypertension. *Vet Sci.* 7 luty 2020;7(1):19.
62. Wang R, Zhou Z, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Strigenz A, Wang H, i in. Monitoring of anthracycline-induced myocardial injury using serial cardiac magnetic resonance: An animal study. *Int J Cardiol.* 1 kwiecień 2021;328:111-6.
63. Shen Y, Zhang H, Zhang Q, Zhang B, Ni Y, Zhao R, i in. Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Three-Dimensional Echocardiography Is Associated with Long-Term Adverse Clinical Cardiac Events in Patients with Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* czerwiec 2022;35(6):600-608.e3.
64. Prayogo AA, Suryantoro SD, Savitri M, Hendrata WM, Wijaya AY, Pikir BS. High Sensitivity Troponin T as Complementary Modality for Determining Doxorubicin Regimen Cardiotoxicity in Non-Hodgkin Lymphoma Patients. *Adv Pharm Bull.* styczeń 2022;12(1):163-8.
65. Eryilmaz U, Demirci B, Aksun S, Boyacioglu M, Akgullu C, Ilgenli TF, i in. S100A1 as a Potential Diagnostic Biomarker for Assessing Cardiotoxicity and Implications for the Chemotherapy of Certain Cancers. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145418.
66. Beaumier A, Robinson SR, Robinson N, Lopez KE, Meola DM, Barber LG, i in. Extracellular vesicular microRNAs as potential biomarker for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Vet Intern Med.* maj 2020;34(3):1260-71.
67. Tater G, Eberle N, Hungerbuehler S, Joetzke A, Nolte I, Wess G, i in. Assessment of cardiac troponin I (cTnI) and tissue velocity imaging (TVI) in 14 dogs with malignant lymphoma undergoing chemotherapy treatment with doxorubicin. *Vet Comp Oncol.* marzec 2017;15(1):55-64.
68. Muhammad RN, Sallam N, El-Abhar HS. Activated ROCK/Akt/eNOS and ET-1/ERK pathways in 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity: modulation by simvastatin. *Sci Rep.* 7 wrzesień 2020;10(1):14693.
69. Dunn ME, Coluccio D, Hirkaler G, Mikaelian I, Nicklaus R, Lipshultz SE, i in. The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* październik 2011;123(2):368-73.

Preparat zawierający najlepiej wchłaniane żelazo – żelazo hemowe oraz miedź i witaminy: C, B6, B9 i B12, które biorą udział w procesie hemopozy oraz syntezy hemoglobiny, mioglobiny, hemu itd.

WWW.VETEXPERT.EU POLUB NAS NA   

Kardiotoksyczność leków cytostatycznych i inhibitorów kinaz tyrozynowych część 2. Monitoring, kardioprotekcja i terapia



lek. wet. **Karolina Kapturska**,
Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, Przychodnia Weterynaryjna NeoVet Wojciech Hildebrand

Rozwój onkologii weterynaryjnej pozwala na coraz skuteczniejsze leczenie chorób nowotworowych u psów i kotów oraz uzyskanie dłuższych czasów przeżycia. Do codzienności onkologii weterynaryjnej wprowadzono zaawansowane metody terapeutyczne, oparte nie tylko na stosowaniu klasycznych leków cytostatycznych, ale również na terapii molekularnej i radioterapii megawoltowej, a każda z tych form leczenia przeciwnowotworowego może nieść ze sobą ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego. Choć powszechnie znana jest kardiotoksyczność antracyklinowa, wiele innych, często stosowanych substancji czynnych może prowadzić do rozwoju nadciśnienia, kardiomiopatii, arytmii, a nawet nagłej śmierci sercowej. Na podstawie badań na psach, jak również ekstrapolując doniesienia z medycyny człowieka i nowatorskie badania na zwierzętach laboratoryjnych, w myśl onkologii porównawczej, jesteśmy w stanie wstępnie określić czynniki ryzyka sprzyjające rozwojowi kardiotoksyczności u małych zwierząt poddanych terapii onkologicznej, jak również wyznaczyć rozsądne wytyczne dla monitorowania, zapobiegania i leczenia powikłań sercowo-naczyniowych, możliwe do realizacji w warunkach praktyki lekarsko-weterynaryjnej.

Słowa kluczowe: kardiotoksyczność, CTRCD, kardiionkologia

Monitoring

Zgodnie z zaleceniami w medycynie człowieka, każdy pacjent onkologiczny powinien przejść ocenę kondycji układu krążenia przed rozpoczęciem chemioterapii, w czasie jej zakończenia oraz sześć miesięcy później w przypadku przyjęcia dawki kumulacyjnej <math><240\text{ mg/m}^2</math> dokсорubicyny. Po jej przekroczeniu konieczna jest kontrola przed każdą kolejną dawką (50 mg/m²) (1). Ekstrapolując powyższe zalecenia na medycynę weterynaryjną, powinno się za wartość progową obrać 150 mg/m² dokсорubicyny. Wytyczne towarzystwa ESMO zakładają wykonanie badania echokardiograficznego na początku terapii, a następnie w trzy, sześć, dziewięć, dwanaście i osiemnaście miesięcy po jej rozpoczęciu, a ocena stężenia troponin w surowicy krwi zalecana jest po każdym cyklu chemioterapii (2).

W medycynie człowieka przeprowadzono badania wskazujące, że utrzymujące się wysokie stężenie troponiny I w ciągu 72 h po podaniu leku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych wskutek dysfunkcji skurczowej lewej komory w przyszłości (3). Co więcej, pacjenci, u których nie stwierdzano nawet przejściowego wzrostu stężenia cTnI, stanowili grupę o zmniejszonym ryzyku rozwoju objawów kardiotoksyczności. Jak się okazuje, jest to użyteczne narzędzie do projektowania schematu monitorowania układu krążenia dla każdego pacjenta indywidualnie (3). Jedynym ograniczeniem w tym przypadku jest fakt, że wzrost stężenia cTnI w surowicy krwi na skutek podania antracyklin jest nieznaczny i wymaga dużo czulszych testów od większości obecnie komercyjnie dostępnych w laboratoriach metod. Niezbędna jest również ocena wartości

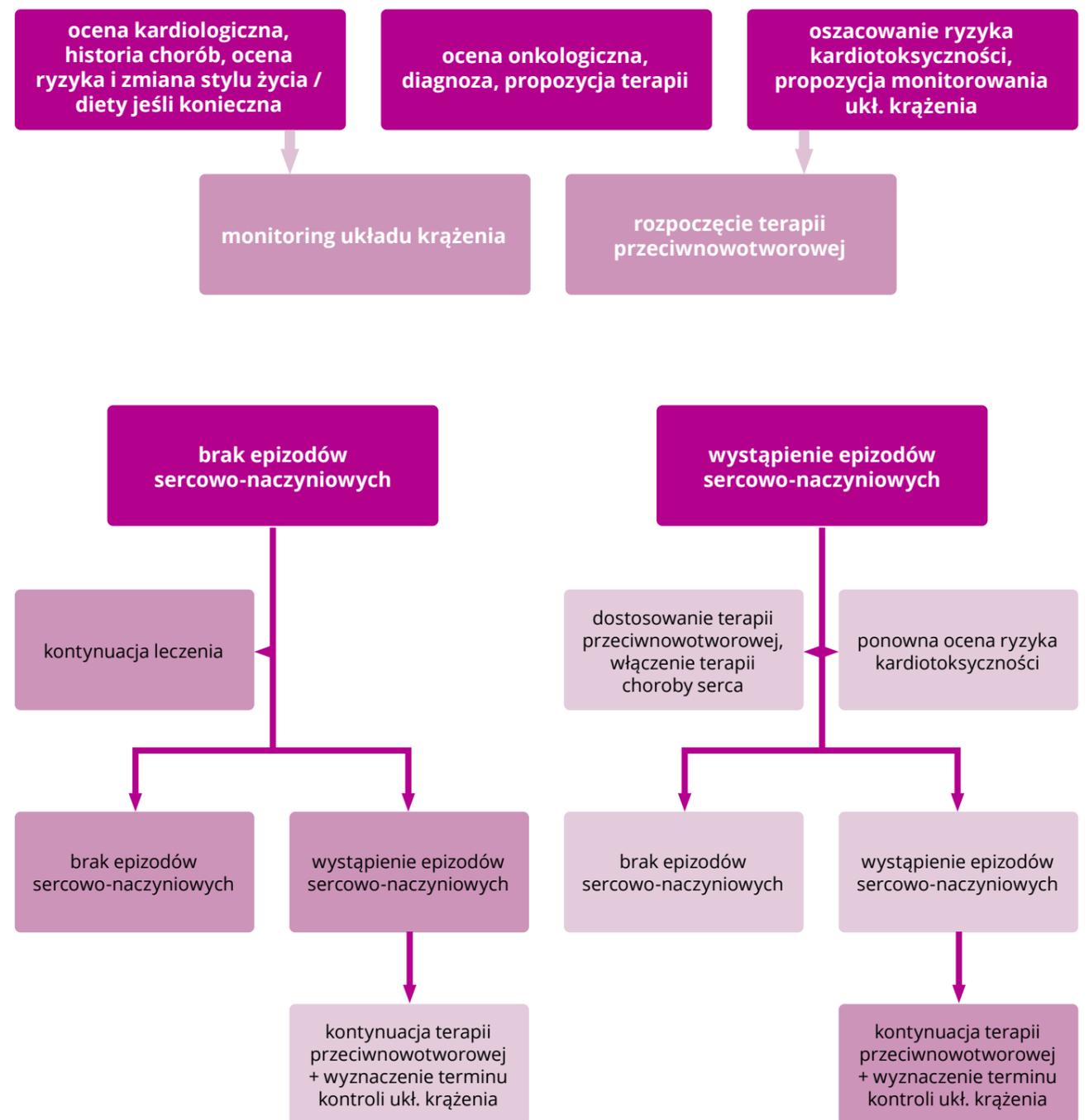
bezwzględnej tego parametru, a nie jedynie informacja o tym, że znajduje się on poniżej progu dla przyjętych w laboratorium wykonującym badanie górnych norm referencyjnych.

Hallman i in. (2019) w badaniach dotyczących kardiotoksyczności antracyklinowej u psów uznali za stosowne wykonanie badania EKG przed pierwszym, czwartym i szóstym podaniem dokсорubicyny, jak również ocenę rytmu przed każdą kolejną dawką u pacjentów w grupie ryzyka dla rozwoju DCM, czyli u ras American Cocker Spaniel, bokser, dog niemiecki, wilczarz irlandzki, doberman pinczer i nowofundland (4).

Odpowiednio zaplanowany monitoring jest niezwykle istotny z jednego ważnego powodu. Istnieje okno czasowe wynoszące około sześciu miesięcy, podczas którego

Tabela 1. Propozycja interwałów dla monitoringu układu krążenia u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej. Adaptacja własna dla celów medycyny weterynaryjnej na podstawie wytycznych stosowanych w onkologii człowieka (5).

Wartość początkowa LVEF > 50%	Wartość początkowa LVEF < 50%	Radioterapia z polem naświetlania obejmującym serce
Badanie przy dawce 90 - 120 mg/m ²	Nie podawać leków cytostatycznych o potencjale kardiotoksycznym, gdy LVEF < 30%	Wysokie dawki kumulacyjne >15 Gy lub wysokie dawki pojedyncze >1 Gy/dobę
Ponowna ocena przy dawce kumulacyjnej 150 mg/m ²	Powtarzalne pomiary przed każdym podaniem	Współwystępująca choroba serca
Badanie przy każdym kolejnym podaniu powyżej 150 mg/m ²	Przerwać terapię, jeśli nastąpi spadek LVEF ≥10% od wartości wyjściowej lub ≤30%	Jednoczesna chemioterapia z użyciem antracyklin
Przerwanie terapii przy spadku LVEF ≥10% od wartości wyjściowej i ≤50%		Pacjent z grupy wysokiego ryzyka dla incydentów sercowo-naczyniowych: DCM, cukrzyca, otyłość, nadciśnienie



Ryc. 1. Algorytm monitorowania kardiotoksyczności w medycynie człowieka.

wprowadzenie farmakoterapii daje pacjentom szansę na odzyskanie funkcji skurczowej, a zmiany w mięśniu sercowym mogą być odwracalne (6). Po upływie tego czasu szanse na powrót funkcji skurczowej do stanu pierwotnego istotnie maleją.

Większość ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych wynikających z zastosowania u pacjentów antracyklin czy terapii celowanej pojawia się w czasie pierwszych dwóch lat od zakończenia terapii (7). W kontekście takich obserwacji argument odnoszący się do potencjalnych chorób układu krążenia rozwijających się po wielu

latach, nawet dekadach, głównie u młodych dorosłych leczonych w dzieciństwie np. w kierunku białaczek, traci na znaczeniu.

Choć zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory mogą odzwierciedlać subkliniczne uszkodzenie wtórne do zastosowanych leków cytostatycznych, nie stwierdzono wartości prognostycznej tego parametru i jego znaczenie pozostaje niepewne (1). Również poleganie wyłącznie na stężeniu biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego w surowicy krwi jako czynnika mającego limitować terapię lekami cytostatycznymi jest niewystarczające.

Nie sprecyzowano do tej pory jednoznacznie, kiedy należy oznaczać stężenia troponin i nt-proBNP u pacjentów poddanych chemioterapii. Wiadomo jednak, że przewlekły wzrost troponiny I ponad wartości prawidłowe wskazuje na poważniejsze uszkodzenie serca na skutek chemioterapii niż ich przejściowy wzrost (3). Nie wiadomo także, jaki związek z dysfunkcją lewej komory może mieć NT-proBNP w kontekście oceny ryzyka kardiomiopatii indukowanej chemioterapią. Metody monitorowania będą uzależnione również od rodzaju leków stosowanych u konkretnego pacjenta,

Tabela 2. Strategie pozwalające ograniczyć ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego po podaniu antracyklin (9).

Strategia	Mechanizm ochronny	Korzyść kliniczna	Ograniczenia
Wolny wlew	Obniżenie C _{max}	Redukcja ekspozycji kardiomiocytów na wysoką koncentrację antracyklin	Wydłużenie czasu hospitalizacji (w onkologii człowieka nawet do 48 – 72 h)
Doksorubicyna liposomalna	Ograniczona dyfuzja przez śródbłonek na obszarze serca	Zachowanie aktywności przeciwnowotworowej z ograniczeniem uszkodzenia mięśnia sercowego	Ograniczone wskazania Wysoka cena
Deksrazoksan	Chelatacja jonów żelaza oraz łagodzenie uszkodzeń indukowanych działaniem reaktywnych form tlenu + hamowanie topoizomeryzy IIβ (10)	Bezpośrednie ograniczenie kardiotoxyczności wskutek interakcji z patomechanizmem jej powstawania	Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych Ograniczenie aktywności przeciwnowotworowej antracyklin (11) Bezpieczeństwo u kotów nieznanie (12)

np. przy terapii paliatywnej z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej pacjenci będą wymagali odpowiednio dostosowanego monitoringu EKG, cyklicznych pomiarów ciśnienia jak i oceny jonogramu (8). Należy też pamiętać, że optymalnie ta sama metoda diagnostyczna powinna zostać użyta do monitoringu układu krążenia przed, w trakcie i po zakończeniu chemioterapii, aby uzyskane wyniki mogły być swobodnie porównane.

Kardioprotekcja

Najlepszą strategią zapobiegania kardiotoxyczności poantracyklinowej jest ograniczenie do niezbędnego minimum ich dawki kumulacyjnej w schemacie terapeutycznym konkretnego pacjenta. Nie zawsze jednak jest to postępowanie wystarczające, czy też w ogóle brane pod uwagę ze względu na istotność skutecznego leczenia choroby podstawowej, jaką jest nowotwór.

Istnieje jednak wiele innych metod ograniczenia uszkadzającego wpływu leków cytostaticznych na układ krążenia, choć w dużej mierze będą one uzależnione od rodzaju leku i stanu pacjenta. Ciągły wlew dożylny DOX wydłużony w czasie do 30 lub 60 minut pozwala na istotne zmniejszenie stężenia maksymalnego leku (C_{max}) w surowicy krwi, bez wpływu na jego skuteczność przeciwnowotworową (13). W medycynie człowieka często korzysta się również z analogów DOX o niższym potencjale uszkadzającym w stosunku do układu krążenia, lub jej form liposomalnych (13, 14) (15). Obecnie takie rozwiązanie pozwoliło ograniczyć kardiotoxyczność również w przypadku paklitakselu (16), (17). Zmiany histopatologiczne w postaci wakuolizacji i utraty włókien kurczliwych psich kardiomiocytów powstające na skutek stosowania klasycznej DOX, nie występowały przy wykorzystaniu form liposomalnych (18, 19). Zmiana formulacji leku pozwoliła również na istotne ograniczenie innych działań niepożądanych, takich jak anoreksja, utrata

masy ciała, utrata okrywy włosowej i objawy żołądkowo-jelitowe (19).

Zgodnie z zaleceniami z onkologii człowieka, stosowanie deksrazoksanu wskazane jest jedynie u kobiet z rakiem piersi, które przyjęły ponad 300 mg/m² dawki kumulacyjnej DOX. Nie powinien być stosowany ad hoc u każdego pacjenta z uwagi na możliwe działania niepożądane, jak również doniesienia o jego antagonistycznym wpływie na efekt przeciwnowotworowy leków cytostaticznych (13). Pomimo niewielkiej grupy badawczej, Pino i in. (2021) wykazali, że karwedilol podawany w dawce 0.39 mg/kg ± 0.04 dwa razy dziennie pozwala na redukcję deterioracji funkcji rozkurczowej wskutek działania DOX i w związku z tym może wywierać efekt ochronny w stosunku do układu krążenia (20). W onkologii człowieka profilaktyczne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków z grupy β-blokerów, czy antagonistów receptora angiotensyny, sartanów (ARB) w zapobieganiu kardiomiopatii poantracyklinowej pozostaje kontrowersyjne. Obecnie zaleca się raczej korzystanie z większych interwałów czasowych pomiędzy podaniem dwóch leków cytostaticznych o potencjalnie uszkadzającym DOX i trastuzumabu (2). Czasami pomocne mogą okazać się działania zupełnie trywialne, takie jak uzupełnienie mikro- i makroelementów w przypadkach stwierdzenia ich niedoborów, m.in. potasu i magnezu (8).

Tauryna stanowi ponad połowę aminokwasów w białkach budujących mięsień sercowy. Chemioterapia potrafi istotnie zmniejszyć jego masę bezwzględną. Suplementacja tauryny u pacjentów poddanych chemioterapii dzięki jej aktywności antyoksydacyjnej, przeciwzapalnej i przeciwapoptotycznej pozwoliła istotnie ograniczyć utratę masy mięśni poprzecznie prążkowanych budujących miokardium. Niemniej jednak, niezbędne są dalsze badania w tym zakresie i nie ma obecnie jasnych rekomendacji co do prewencyjnego wpro-

wadzenia suplementacji tauryny u pacjentów przyjmujących leki cytostaticzne (21).

Do niezwykle interesujących wniosków doszli badacze w zespole Brito i in. (2016) – wykazali oni, że wysiłek fizyczny u samicy szczura poddanych chemioterapii podczas ciąży miał ochronny wpływ na kardiomiocytów płodów, zwiększając ich żywotność i ograniczając cytotoxyczny wpływ DOX dzięki nasileniu odpowiedzi antyoksydacyjnej oraz ochronie przed pęknięciami helisy DNA (22).

Profilaktyka w fazie badań przedklinicznych

Obecnie wiele badań in vitro lub z wykorzystaniem zwierząt doświadczalnych skupia się na poszukiwaniu substancji będących w stanie powstrzymać uszkadzający wpływ leków cytostaticznych na kardiomiocyt. Ponieważ większość mechanizmów kardiotoxyczności chemioterapii opiera się na indukowaniu nasilonej produkcji reaktywnych form tlenu, utlenianiu związków wewnątrzkomórkowych czy działaniu prozapalnym – związki o działaniu przeciwstawnym będą użyteczne w wyeliminowaniu wolnych rodników, zwiększaniu odpowiedzi enzymów antyoksydacyjnych czy redukcji generowanych w ustroju cytokin prozapalnych. Takie właściwości stwierdzono w przypadku bosentanu (zdolnego do zapobiegania uszkodzeniom na skutek podania 5-FU) (23), simwastatyny (24), sylimaryny (25), resweratrolu (26), propolisu pszczelego (27) czy naturalnych flawonoidów (28). Szczególnie w tej ostatniej grupie odkrywano są liczne substancje czynne o zbawiennym wpływie na układ krążenia bez związku z ryzykiem wywołania poważnych działań niepożądanych.

U ludzi, psów i szczurów DOX powoduje wzrost cytokin prozapalnych w surowicy krwi – interferonu γ (IFN-γ), interleukiny 1β (IL-1β), czynnika martwicy nowotwo-

także znaczną redukcję zmian histopatologicznych mięśnia sercowego narażonego na kardiotoxyczne działanie DOX (33).

Z kolei na modelu mysim potwierdzono ochronną aktywność flawonu – kardamoniny, pozyskiwanego z Alpinii purpurowej dzięki jej aktywności antyoksydacyjnej, przeciwapoptotycznej i hamującej reakcje zapalne (34). Kurkumina zawarta w kurkumie hamowała destrukcyjny wpływ DOX – poprawiała rytm serca, zapis EKG (szczególnie w zakresie stabilizacji odcinka ST), profil CK i LDH w surowicy krwi i podobnie jak ekstrakty roślinne badane na szczurach, eliminowała w znacznym stopniu patologiczne zmiany widoczne w obrazie mikroskopowym. Potencjalny mechanizm leżący u podstaw kardioprotekcyjnych właściwości kurkuminy może opierać się w dużym stopniu o jej podstawową funkcję antyoksydacyjną, niemniej jednak badacze odkryli również wysoki potencjał związku do poprawy funkcji mitochondriów (35). Kurkumina chroni nie tylko przed kardiotoxycznością antracyklinową, ale również przed inhibitorem topoizomeryzy I – irynotekaniem (CPT-11) (36). Co ciekawe, od wielu już lat funkcjonuje w weterynarii „przepis” na idealny suplement diety dla pacjentów przewlekłe chorych, geriatrycznych czy cierpiących na choroby nowotworowe (ryc. 1). Znany z medycyny i kosmologii koenzym Q10 pozwalał na ograniczenie apoptozy kardiomiocytów myszy w niewydolności serca, redukcję stężenia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego i niepożądanych następstw stresu oksydacyjnego na modelu mysim po zastosowaniu DOX (37).

Pomocy próbowano szukać również w starożytnej medycynie chińskiej. Oksymatryna pozyskiwana z Sophora flavescens, roślina potocznie zwanej Ku Shen stosowanej we wschodnim ziołolecznictwie od II wieku przed naszą erą, okazuje się być obiecującym kardioprotektantem również w kontekście działań ubocznych DOX. Oksymatryna wykazuje zdolność do hamowania apoptozy i redukcji stresu oksydacyjnego kardiomiocytów, co potwierdzają badania in vitro na szczurzej linii komórkowej H9c2, jak również bezpośrednio, in vivo na szczurach (38).

W ochronie przed uszkadzającym wpływem cisplatin na serce wciąż poszukuje się nowych rozwiązań. Większość badań przeprowadzanych jest na małych zwierzętach laboratoryjnych, u których stwierdzono ochronny wpływ inhibitorów c-Met (np. kapmatynibu) (39), venlafaksyny (40), semaglutynu (41) czy sakubitrylu z walsartanem (42). Niektóre z badanych związków pozwoliły ponadto na zwiększenie potencjału przeciwnowotworowego klasycznej chemioterapii (39). Niemniej jednak, głównym celem jest poszukiwanie kardioprotektantów, będących w stanie wywrzeć ochronny wpływ na kardiomiocyt u pacjentów poddanych leczeniu za pomo-

cią kardiotoxycznych leków cytostaticznych. Przykładowo imbir, świetnie znany ze swych właściwości antyoksydacyjnych, antyapoptotycznych i przeciwzapalnych, w badaniu na szczurach wykazał silny efekt ochronny, w dużej mierze niwelujący kardiotoxyczny potencjał cisplatin (43). Podobnie zresztą kurkumina, wspomniana wcześniej jako potencjalna ochrona przed uszkodzeniem antracyklinowym, wykazuje dobre efekty w przypadku uszkodzenia kardiomiocytów indukowanego związkami platyny (44). Znany z terapii naturalnych polifenol – kwas synapinowy, tudzież synapowy, pochodna kwasu kumarowego występująca w gorczyku czy oliwkach, pozwala na poprawę parametrów elektrokardiograficznych (czas trwania zespołów QRS, odstępu QT), spadek stężenia cytokin prozapalnych czy poprawę profilu antyoksydacyjnego na modelu szczurzym (45). Cisplatin bowiem prowadzi do wydłużenia czasu trwania zespołów QRS, odstępu QT, wzrostu stężenia TNF-α i IL-6. Co więcej, zmiany w obrazie mikroskopowym serc szczurów poddanych działaniu cisplatin również były istotnie mniej zaawansowane w grupie zwierząt suplementowanych kwasem synapowym (45). Na modelu szczurzym dowiedziono także, że naturalny składnik cytrusów i zielonych warzyw, zwany niegdyś witaminą P2 – hesperydyna – może być doskonałym suplementem diety redukującym kardiotoxyczne działanie cisplatin (46).

Choć większość badań oceniających skuteczność wyżej wymienionych związków jako kardioprotektantów dotyczy modelu mysiego lub szczurzego, możliwe, że w niedalekiej przyszłości będą w stanie wkroczyć do codziennej onkologii klinicznej ludzi i zwierząt towarzyszących – szczególnie, że nie są to związki toksyczne, w większości przypadków są łatwo dostępne i niedrogie. Nie ma żadnych przeciwwskazań, poza nielicznymi wyjątkami dotyczącymi konkretnych osobników takich jak alergie, nietolerancje pokarmowe czy preferencje smakowe, do wprowadzenia suplementacji naturalnymi ekstraktami roślinnymi.

Leczenie

Dysfunkcja skurczowa

W medycynie człowieka powikłania terapii antracyklinami w postaci dysfunkcji skurczowej leczone są z wykorzystaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistów aldosteronu (ARBs), ew. leków z grupy β-blokerów (47). Pacjenci prezentujący objawy kliniczne dysfunkcji skurczowej z LVEF% <40 przechodzą na terapię wyłącznie niewydolności serca z zawieszeniem leczenia onkologicznego. U pacjentów z LVEF% w zakresie między 40 – 50% zaleca się badania kontrolne co 3 tyg. (2). Podobnie u pacjentów z prawidłową frakcją wyrzutową – chemioterapia może być kontynuowana, jednak z zastrzeżeniem, że niezbędna jest wzmocniona ostroż-

Składniki

0,5 szklanki sproszkowanej kurkumy

2 szklanki ciepłej wody

1,5 łyżeczki świeżo mielonego czarnego pieprzu

70 ml oleju kokosowego lub oliwy tłoczonej na zimno

Przygotowanie

Wszystkie składniki miksuje się na gładką pastę. Podawać dwa razy dziennie do pokarmu.

Dawka: ¼ łyżeczki do ½ łyżeczki dla mniejszych psów, maksymalnie 1 łyżeczka dla dużych ras. W lodówce można taką pastę przechowywać do 2 tygodni.

Ryc. 2. Przepis na domowy kardioprotektant - suplement diety z kurkumą i czarnym pieprzem.

rów α (tumor necrosis factor, TNF-α) oraz wywołuje zaburzenia równowagi redox zwiększając stres oksydacyjny w kardiomiocytach, w warunkach prawidłowych neutralizowany przez aktywność peroksydazy glutationowej (GDH), katalazy (CAT) i dysmutazy nadtlenkowej (D). Dodatkowo, w badaniach krwi stwierdza się istotny wzrost stężenia biomarkerów uszkodzenia mięśnia sercowego, w tym troponiny I, kinazy kreatynowej (CK), dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). Bioflawonoid pozyskany z cytrusów, hesperydyna, z uwagi na swoje bioaktywne właściwości, w tym działanie przeciwapoptotyczne, podawana szczurom przyjmującym DOX w dawce 100 mg/kg m.c. dziennie, 5 dni w tygodniu, pozwoliła uzyskać znaczącą kardioprotekcję (29), podobnie jak naringina (30), inny flawonoid cytrusowy czy indolo-3-karbinol (I3C) występujący w roślinach kapustowatych (31). Związek z grupy karotenoidów, krocyna, występująca w krokusach i gardeniach, poza kardioprotekcją (oceniającą m.in. na podstawie obniżonych stężeń biomarkerów uszkodzenia kardiomiocytów w porównaniu do grupy kontrolnej) wykazywała skuteczność w zakresie poprawy profilu lipidowego surowicy badanych szczurów (32). Ekstrakt roślinny z Kalanchoe integra skutecznie hamował produkcję tlenu azotu, wzrost parametrów biochemicznych związanych z kardiotoxycznością (AST, ALT, ALKP, CK, LDH) oraz stymulował aktywność fizjologicznych mechanizmów obronnych przeciwko uszkodzeniu oksydacyjnemu SOD, CAT i GPX (33). Poza efektami biochemicznymi obserwowano

ność i częste kontrole echokardiograficzne. U pacjentów bezobjawowych z LVEF% < 40 lub spadkiem $\geq 15\%$ od wartości wyjściowej poniżej 50%, antracykliny powinny zostać wstrzymane z równoczesnym rozpoczęciem farmakoterapii niewydolności krążenia. Następnie wymagana jest ocena korzyści w stosunku do ryzyka u każdego pacjenta indywidualnie (2).

Nadciśnienie tętnicze

Szczególnie narażeni na nadciśnienie tętnicze wtórne po terapii przeciwnowotworowej są pacjenci przyjmujący inhibitory VEGF (48). W onkologii weterynaryjnej brak czystych inhibitorów tego czynnika, jednakże tokeranib, poza standardową inhibicją receptora kinaz tyrozynowych wykazuje pewną aktywność w tym zakresie (49,50). Niezbędnym elementem monitoringu układu krążenia u psów i kotów przyjmujących tokeranib powinna być więc systematyczna kontrola ciśnienia tętniczego krwi.

Należy pamiętać, że pacjenci onkologiczni często przyjmują inne grupy leków o znanej aktywności prohipertensyjnej, takie jak kortykosterydy czy niesterydowe leki przeciwzapalne – wszystkie wyszczególnione w „ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats” (51). Dodatkowo, w tej grupie pacjentów stwierdzano nadciśnienie nieco częściej niż w standardowej populacji psów, dlatego też należy pamiętać o tym parametrze u pacjentów onkologicznych (50). Kortykosterydy wiążano również ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AF u pacjentów onkologicznych.

Zgodnie z wytycznymi z medycyny człowieka, lekami przeciwnadciśnieniowymi rekomendowanymi w przypadku nadciśnienia indukowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej / inhibitorami VEGF zalecane są, podobnie jak w przypadku dysfunkcji skurczowej – ACEI, ARBs; oraz leki z grupy β -blokerów o aktywności wazodylatacyjnej: karwedilol, nebiwolol. Niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (np. werapamil, diltiazem) nie są zalecane z uwagi na ich zdolność do hamowania cytochromu P450, co może skutkować niekorzystnymi interakcjami farmakologicznymi, natomiast z powodzeniem można stosować dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, np. amlodypinę (47). Z uwagi na brak badań na temat leczenia nadciśnienia indukowanego chemioterapią na populacji psów i kotów należy stosować zalecenia ACVIM jak w terapii standardowego nadciśnienia tętniczego, ewentualnie rozważyć zmniejszenie dawki leku lub w przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne przerwać terapię, o ile nie wiąże się to z istotną szkodą dla pacjenta w zakresie choroby podstawowej (51).

Przy wyborze leków obniżających ciśnienie tętnicze należy wziąć pod uwagę stan układu wydalniczego oraz konieczność cotygodniowej kontroli ciśnienia na początku terapii w celu odpowiedniego dostosowania dawki i rodzaju leków, które w ciągu trwania terapii można wydłużyć do kontrolnego pomiaru co 3 tygodnie (52).

Choroba wieńcowa

Najczęściej związana jest z podawaniem 5-FU mogącym powodować skurcz tętnic wieńcowych i uszkodzenie śródbłonna

i w konsekwencji niedokrwienie m. sercowego (53). Przy zastosowaniu 5-FU zaleca się monitoring układu krążenia, ocenę troponinu oraz profilaktykę w postaci nitratów lub blokerów kanałów wapniowych (52).

Zaburzenia rytmu

U pacjentów onkologicznych przyczyn zaburzeń rytmu może być wiele – począwszy od rozległych zabiegów operacyjnych, przewlekłych stanów zapalnych czy zaburzeń równowagi w działaniu autonomicznego układu nerwowego poprzez manifestację zespołów paranowotworowych (zaburzeń makro- i mikroelementów, równowagi kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej) oraz zaburzeń metabolicznych, aż do zajęcia mięśnia sercowego przez chorobę nowotworową. Oczywiście, arytmie mogą wystąpić również jako efekt uboczny terapii przeciwnowotworowej, a migotanie przedsionków (atrial fibrillation, AF) to najczęściej występujące zaburzenie. Na szczęście, wystąpienie AF rzadko zmusza lekarzy do przerwania czy zaprzestania terapii onkologicznej (47, 52).

Niezbędne w ocenie etiologii obserwowanych zaburzeń rytmu jest przede wszystkim ocena równowagi elektrolitowej, wykluczenie sepsy oraz zaburzeń funkcjonowania tarczycy. Jeśli którykolwiek z czynników wystąpi, musi zostać skorygowany przed włączeniem terapii przeciwararytmicznej. Do kontroli rytmu zaleca się β -blokery lub niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych (CCB), a digoksynę u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową (47). AF zwiększa ryzyko epizodów zatorowości, potęgowane przez chorobę podstawową, zaleca się więc wpro-

Tabela 3. Dawki leków w terapii powikłań kardiologicznych indukowanych chemioterapią u małych zwierząt.

Rodzaj zaburzenia	Substancja czynna	Dawka	Uwagi
Dysfunkcja skurczowa (56)	Pimobendan	0,25 – 0,3 mg/kg m.c. PO Co 12 h	Brak w medycynie człowieka
Nadciśnienie tętnicze (51)	Benazepril, enalapril (ACEI)	0,5 mg/kg co 12-24 h u psów, co 12 godzin u kotów (benazepril), co 24h u kotów (enalapril)	-
	Telmisartan (ARBs)	1 mg/kg co 24 h doustnie	Opisywano przypadki stosowania co 5 mg/kg m.c. u psa
	Amlodypina (CCB)	0,1-0,25 mg/kg co 24 h max 0,5 mg/kg, u kotów także 0,625 – 1,25 mg na kota co 24 h	Uwaga – podwójne dawkowanie dla kotów!
	Propranolol (β -bloker)	0,2-1,0 mg/kg co 8 h u psa; miareczkować do efektu; 2,5-5 mg/kota co 8 h	Również w terapii zaburzeń rytmu
	Atenolol (β -bloker)	0,25-1,0 mg/kg co 12 h u psa, 6,25 – 12,5 mg/kota co 12 h	
Zaburzenia rytmu (57)	Digoksyna	2,5-7 μ g/kg co 12 h PO u psa; max 0,25 mg/psa PO co 12 h; u kotów 10 μ g/kg PO co 24 – 48 h;	Zawsze miareczkować wg efektu i stężenia w surowicy krwi
	Werapamil, diltiazem	Niezalecane u pacjentów onkologicznych z uwagi na inhibicję cytochromu P450 – możliwe interakcje farmakologiczne	

Tabela 4. Przykłady leków o znanym potencjale do wydłużenia odstępu QT i pozostałych czynników ryzyka związanych z rozwojem TdP.

Kategoria leków	Przykłady substancji czynnych	Pozostałe czynniki
Przeciwbakteryjne	Amantadyna, klarytromycyna, erytromycyna, moksyflokscyna, sulfometoksazol z trimetoprimem	Zaawansowany wiek, predyspozycje genetyczne w postaci polimorfizmu genów kodujących kanały jonowe lub enzymów wątrobowych metabolizujących ksenobiotyki
Przeciwnowotworowe	Tamoksifen	Bradykardia
Antyarytmiczne	Sotalol, prokainamid, amiodaron, flekainid	Hipokaliemia
Leki prokinetyczne	Cizaprid	Hipomagnezemia
Hormony	Fludrokortyzon, wazopresyna	CHF z niską frakcją wyrzutową
Przeciwdepresyjne	Amitryptylina, klomipramina	Zaburzenia rytmu
Przeciwpowrotowe	Chloropromazyna, haloperidol, metadon	Interakcje międzylekowe (blokery kanałów jonowych, inhibitory enzymów cytochromu P450)

wadzenie terapii przeciwrzepliwiej – drobnocząsteczkowej heparyny bądź rywaroksabanu (47, 54). Warfaryna jest niezalecana z uwagi na jej liczne interakcje z innymi lekami. Należy pamiętać, że w przypadku małopłytkowości (u ludzi < 30.000/ μ L, u psów i kotów < 40.000/ μ L) i/lub koagulopatii, podwójna terapia przeciwkrzepliwia jest przeciwwskazana.

Leczenie z użyciem TKI należy bezwzględnie przerwać, jeśli wystąpią ciężkie formy arytmii w postaci long QT (47, 52). Podobnie jak w przypadku AF, obowiązuje zasada korekcji chorób towarzyszących, mogących prowadzić lub zaostrzać zaburzenia przewodzenia (zaburzenia równowagi elektrolitowej, destabilizacja funkcji tarczycy, ciężka infekcja ogólnoustrojowa). Ponadto, należy wykluczyć wpływ równocześnie stosowanych, innych leków, gdyż wydłużenie QT może wystąpić po podaniu leków przeciwwymiotnych, niektórych antybiotyków i leków przeciwdepresyjnych (47, 52). I tak, jednym z częściej stosowanych w praktyce onkologicznej leków przeciwwymiotnych jest ondansetron, z grupy inhibitorów 5-HT₃. Wydłużenie QT jest dawkozależne, dlatego u pacjentów geriatrycznych, u których istnieje duże ryzyko interakcji wielolekowych z tytułu leczenia innych chorób towarzyszących powinno się restrykcyjnie przestrzegać rekomendowanej dawki leku (55). W skrajnych przypadkach wydłużenie QT może prowadzić do groźnej dla życia tachykardii komorowej, z nagłą śmiercią sercową łącznie.

Choć terapia niewydolności krążenia powstałej jako działanie niepożądane terapii przeciwnowotworowej nie różni się istotnie od tej powstałej na skutek innych czynników etiologicznych, należy pamiętać o pewnych aspektach mogących utrudniać stabilizację pacjenta onkologicznego. Pacjenci z nowotworami mogą doświadczać epizodów hipotensji, są bardziej obciążeni wystąpieniem niewydolności nerek i interakcji pomiędzy lekami (58). Naukowcy wciąż nie ustają w poszukiwaniach nowych substancji czynnych mogących przywracać funkcję skurczową i normalizować stężenie

biomarkerów związanych z uszkodzeniem kardiomiocytów u pacjentów w niewydolności krążenia, np. za pomocą związków wpływających na zaburzenia metabolizmu energetycznego w mitochondriach (59), tak by możliwe było skuteczne leczenie kardiotoxyczności związanej z lekami cytostatykami.

Przyszłość kardiologii weterynaryjnej

Choć LVEF% jest uznany za jeden z istotniejszych parametrów w ocenie uszkodzenia mięśnia sercowego u pacjentów poddanych chemioterapii do jego obniżenia dochodzi w momencie, gdy istotne zmiany destrukcyjne dotyczące dużej części mięśnia sercowego są już obecne i moment odpowiedni dla włączenia wczesnej profilaktyki farmakologicznej czy terapii wspomagającej został już dawno przeoczony (6). Dodatkowo na GLS, który

jest jeszcze bardziej czuły w wykrywaniu podklinicznych form kardiotoxyczności, mają wpływ czynniki zewnętrzne, takie jak wiek, płeć i ciśnienie napełniania. Co więcej, był oceniany jedynie u pacjentek z rakiem piersi lub złośliwymi nowotworami krwiopochodnymi leczonych antracyklinami. Ekstrapolacja wyników tych badań na całość farmakoterapii onkologicznej byłaby dużym nadużyciem i wymaga przeprowadzenia dokładnych badań – na pacjentach cierpiących na inne rodzaje nowotworów, leczonych z zastosowaniem pozostałych substancji czynnych o znanym potencjale kardiotoxycznym, takich jak cyklofosfamid czy cisplatyna. Choć rezonans magnetyczny serca uznany jest za złoty standard oceny zmian zachodzących w układzie krążenia na skutek terapii onkologicznej, jest on metodą wysoce kosztowną, wymagającą zastosowania znieczulenia ogólnego i np. nie może być wykorzystany u pacjentów



Ryc. 3. Główne zadania zespołów pracujących w myśl holistycznego podejścia do pacjenta kardio-onkologicznego.

ze sztucznym stymulatorem serca, a tych w weterynarii również jest coraz więcej.

Z kolei wiek, płeć i stan układu wydalniczego mogą mieć wpływ na stężenie przedsiorkowych peptydów natriuretycznych w surowicy krwi. Obecnie dostępne metody oceny troponin mogą być niewystarczająco czułe do wykrywania subtelných wzrostów ich stężeń w surowicy pacjentów doświadczających uszkodzenia mięśnia sercowego na skutek przyjmowanych leków cytostatycznych czy radioterapii (60, 61). Biomarkerami przyszłości w kardiologii są microRNA i ceramidy. Obecnie wiadomo, że miR-1 wykazuje się wyższą skutecznością w stosunku do troponin w przewidywaniu uszkodzenia mięśnia sercowego u pacjentek z rakiem piersi przyjmujących antracykliny (62). Wczesna akumulacja ceramidów wewnątrz sznurzy kardiomyocytów po ekspozycji na doxorubicynę poprzedza ich apoptozę, co z kolei pozwala potraktować ten parametr jako idealny biomarker do wykrywania uszkodzeń mięśnia sercowego na bardzo wczesnym etapie (63). Dzięki wczesnej detekcji zmian już na początkowym ich etapie, biomarkery mogą okazać się przydatne w decyzji o wprowadzeniu kardioprotekcji, np. w postaci inhibitorów konwertazy angiotensyny, a w skrajnych przypadkach o zaprzestaniu stosowania konkretnego leku cytostatycznego (64).

Postęp badań molekularnych w zakresie chorób genetycznych u zwierząt towarzyszących być może pozwoli w przyszłości ustalić warianty genowe odpowiadające za wrażliwość bądź oporność na uszkodzenie mięśnia sercowego indukowane lekami cytostatycznymi.

Nie istnieją obecnie żadne uniwersalne wytyczne w odniesieniu do częstości przeprowadzania kontroli kardiologicznych u pacjentów onkologicznych, brak jest także jednoznacznych wytycznych mówiących o odpowiednim czasie czy o czynnikach decydujących o konieczności wprowadzenia terapii kardioprotekcyjnej. Co więcej, zachodzi obawa, że odszetk pacjentów doświadczających kardiotoxycywności wciąż jest niedoszacowany z uwagi na jej bezobjawowy przebieg i najczęściej przypadkową diagnostykę. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym przeniesienie zaleceń dla pacjentów onkologicznych z rekomendacji dotyczących leczenia klasycznej niewydolności serca jest fakt, iż większość badań nad CHF wykluczała pacjentów z chorobą nowotworową z grupy badawczej. Wiadomym jest, że choroby nowotworowe jak i układu krążenia posiadają wspólne czynniki ryzyka, do których należą nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość czy kontakt z dymem papierosowym. Z uwagi na ścisły związek i wspólną koegzystencję człowieka, psa i kota, to samo środowisko życia i narażenie na podobne ksenobiotyki w codziennym życiu wskazuje, że dokładnie tych samych

kompliakacji i czynników ryzyka można spodziewać się u zwierząt towarzyszących.

Podsumowanie

Oczywiście, biorąc pod uwagę olbrzymie braki w wiedzy na temat charakteru kardiotoxycywności indukowanej chemioterapią u zwierząt towarzyszących ciężko jest mówić obecnie o konkretnych wytycznych gotowych dla zastosowania w praktyce klinicznej. Niemniej jednak, kardiotoxycywność antracyklinowa może mieć istotne znaczenie dla rokowania u pacjentów onkologicznych, u których czas przeżycia szacowany jest na powyżej sześć miesięcy (4). Biorąc pod uwagę szybki postęp w onkologii zarówno weterynaryjnej jak i medycynie człowieka – wskazane jest zastanowić się, za pięć lat nie dojdzie do sytuacji, w której skuteczna i długotrwała terapia przeciwnowotworowa będzie dostępna dla małych zwierząt czyniąc z chorób nowotworowych kolejne choroby przewlekłe. Niezbędne więc będzie opracowanie metod zapobiegania, monitorowania i leczenia poważnych działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, niejednokrotnie związanych z ryzykiem przedwczesnej śmierci pacjenta wolnego od choroby nowotworowej.

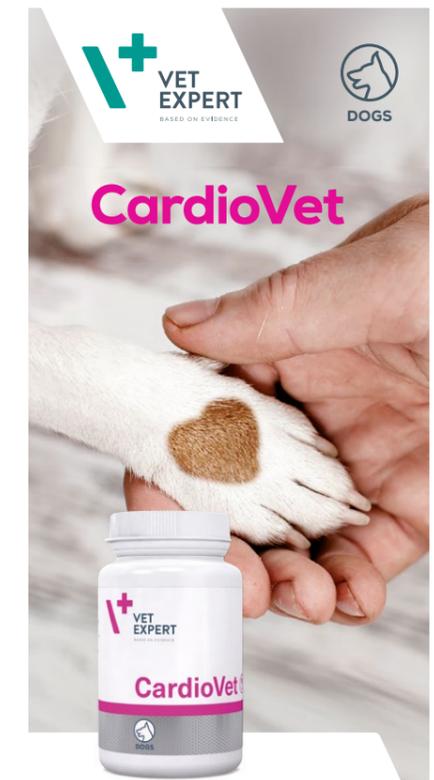
Piśmiennictwo:

- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Sep;27(9):911–39.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vi155–166.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004 Jun 8;109(22):2749–54.
- Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar;33(2):783–91.
- Susan F. Dent. *Practical Cardio-Oncology.* 1st ed. CRC Press; 1st edition; 2019.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jan 19;55(3):213–20.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015 Jun 2;131(22):1981–8.
- Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist.* 2013;18(8):900–8.
- Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1257:181–92.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007 Sep 15;67(18):8839–46.
- Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Apr;15(4):1318–32.
- Plumb, Donald C. *Plumb's Veterinary Drug Handbook.* 7th Edition. Pharma Vet Inc. Stockholm, Wisconsin;
- Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. 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.
- Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Exp Hematol Oncol.* 2012 Apr 23;1(1):10.
- Zabielska-Koczywa K, Lechowski R. The Use of Liposomes and Nanoparticles as Drug Delivery Systems to Improve Cancer Treatment in Dogs and Cats. *Molecules.* 2017 Dec 7;22(12):E2167.
- Lu J, Han B, Zhang B, Zou B, Hu M, Liu H, et al. PEG2000-PLA-based nanoscale polymeric micelles reduce paclitaxel-related toxicity in beagle dogs. *J Control Release.* 2023 Oct;362:197–209.
- Rigacci L, Annibaldi O, Kovalchuk S, Bonifacio E, Pregnolato F, Angrilli F, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen (R-COMP) for the treatment of lymphoma patients with advanced age or cardiac comorbidity. *Hematol Oncol.* 2020 Oct;38(4):478–86.
- Herman EH, Rahman A, Ferrans VJ, Vick JA, Schein PS. Prevention of chronic doxorubicin cardiotoxicity in beagles by liposomal encapsulation. *Cancer Res.* 1983 Nov;43(11):5427–32.
- Kanter PM, Bullard GA, Ginsberg RA, Pilkievicz FG, Mayer LD, Cullis PR, et al. Comparison of the cardiotoxic effects of liposomal doxorubicin (TLC D-99) versus free doxorubicin in beagle dogs. *In Vivo.* 1993;7(1):17–26.
- Pino EHM, Weber MN, de Oliveira LO, Vieira LC, Dos Santos KHS, Liu IP, et al. Evaluation of cardioprotective effects of carvedilol in dogs receiving doxorubicin chemotherapy: A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled pilot study. *Res Vet Sci.* 2021 Mar;135:532–41.
- Samadi M, Haghi-Aminjan H, Sattari M, Hoshanghi Shayesteh MR, Bameri B, Armandeh M, et al. The role of taurine on chemotherapy-induced cardiotoxicity: A systematic review of non-clinical study. *Life Sci.* 2021 Jan 15;265:118813.
- Brito VB, Nascimento LVM, Nunes RB, Moura DJ, Lago PD, Saffi J. Exercise during pregnancy decreases doxorubicin-induced cardiotoxic effects on neonatal hearts. *Toxicology.* 2016 Aug 10;368–369:46–57.
- Refaie MMM, Abdel-Gaber SA, Rahman SAAE, Hafez SMNA, Khalaf HM. Cardioprotective effects of bosentan in 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *Toxicology.* 2022 Jan 15;465:153042.
- Muhammad RN, Sallam N, El-Abhar HS. Activated ROCK/Akt/eNOS and ET-1/ERK pathways in 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity: modulation by simvastatin. *Sci Rep.* 2020 Sep 7;10(1):14693.
- Safarpour S, Safarpour S, Moghadamnia AA, Kazemi S, Ebrahimpour A, Shirafkan F, et al. Cardioprotective effect of silymarin nano-emulsion on 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity in rats. *Arch Pharm (Weinheim).* 2022 Jul;355(7):e2200060.
- Li D, Song C, Zhang J, Zhao X. Resveratrol alleviated 5-FU-induced cardiotoxicity by attenuating GPX4 dependent ferroptosis. *J Nutr Biochem.* 2023 Feb;112:109241.

- Barary M, Hosseinzadeh R, Kazemi S, Liang JJ, Mansoori R, Sio TT, et al. The effect of propolis on 5-fluorouracil-induced cardiac toxicity in rats. *Sci Rep.* 2022 May 23;12(1):8661.
- Safarpour S, Pirzadeh M, Ebrahimpour A, Shirafkan F, Madani F, Hosseini M, et al. Protective Effect of Kaempferol and Its Nanoparticles on 5-Fluorouracil-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Biomed Res Int.* 2022;2022:2273000.
- Alharbi FK, Alshehri ZS, Alshehri FF, Alhajlah S, Khalifa HA, Dahrhan N, et al. The role of hesperidin as a cardioprotective strategy against doxorubicin-induced cardiotoxicity: The antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, and cytoprotective potentials. *Open Vet J.* 2023 Dec;13(12):1718–28.
- Kwatra M, Kumar V, Jangra A, Mishra M, Ahmed S, Ghosh P, et al. Ameliorative effect of naringin against doxorubicin-induced acute cardiac toxicity in rats. *Pharm Biol.* 2016;54(4):637–47.
- Adwas AA, Elkhoely AA, Kabel AM, Abdel-Rahman MN, Eissa AA. Anti-cancer and cardioprotective effects of indol-3-carbinol in doxorubicin-treated mice. *J Infect Chemother.* 2016 Jan;22(1):36–43.
- Abdulkareem Aljumaily SA, Demir M, Elbe H, Yigitgurk G, Bicer Y, Altinoz E. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of crocin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Dec;28(46):65802–13.
- Asiedu-Gyekye JJ, Arhin E, Arthur SA, N'guessan BB, Amponsah SK. Genotoxicity, nitric oxide level modulation and cardio-protective potential of Kalanchoe Integra Var. Crenata (Andr.) Cuf Leaves in murine models. *J Ethnopharmacol.* 2022 Jan 30;283:114640.
- Qi W, Boliang W, Xiaoxi T, Guoqiang F, Jianbo X, Gang W. Cardamonin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice by restraining oxidative stress and inflammation associated with Nrf2 signaling. *Biomed Pharmacother.* 2020 Feb;122:109547.
- He H, Luo Y, Qiao Y, Zhang Z, Yin D, Yao J, et al. Curcumin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppressing oxidative stress and preventing mitochondrial dysfunction mediated by 14-3-3γ. *Food Funct.* 2018 Aug 15;9(8):4404–18.
- Ciftci O, Turkmen NB, Taslidere A. Curcumin protects heart tissue against irinotecan-induced damage in terms of cytokine level alterations, oxidative stress, and histological damage in rats. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2018 Aug;391(8):783–91.
- Pei Z, Ma L, Li Y, Yang J, Yang Q, Yao W, et al. CoQ10 Improves Myocardial Damage in Doxorubicin-Induced Heart Failure in C57BL/6 Mice. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022 Aug 15;27(8):244.
- Zhang YY, Yi M, Huang YP. Oxymatrine Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(2):626–35.
- Shaker ME, Shaaban AA, El-Shafey MM, El-Mesery ME. The selective c-Met inhibitor capmatinib offsets cisplatin-nephrotoxicity and doxorubicin-cardiotoxicity and improves their anticancer efficacies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020 Jul 1;398:115018.
- Ali MIM, Imbaby S, Arafat HEK, Maher SA, Kolieb E, Ali SM. Cardioprotective and renoprotective effects of venlafaxine on cisplatin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Life Sci.* 2023 May 1;320:121561.
- Atef MM, Hafez YM, El-Deeb OS, Basha EH, Ismail R, Alshenawy H, et al. The cardioprotective effect of human glucagon-like peptide-1 receptor agonist (semaglutide) on cisplatin-induced cardiotoxicity in rats: Targeting mitochondrial functions, dynamics, biogenesis, and redox status pathways. *Cell Biochem Funct.* 2023 Jun;41(4):450–60.
- Mahmoud Refaie MM, Ahmed Rifaai R, Bayoumi AMA, Shehata S. Sacubitril/valsartan cardioprotective effect against cisplatin-induced cardiotoxicity via modulation of VEGF/eNOS and TLR4/TNFA/IL6 signalling pathways. *J Pharm Pharmacol.* 2023 Sep 1;75(9):1237–48.

- El-Hawwary AA, Omar NM. The influence of ginger administration on cisplatin-induced cardiotoxicity in rat: Light and electron microscopic study. *Acta Histochem.* 2019 Jul;121(5):553–62.
- Khadravy YA, Hosny EN, El-Gizawy MM, Sawie HG, Aboul Ezz HS. The Effect of Curcumin Nanoparticles on Cisplatin-Induced Cardiotoxicity in Male Wistar Albino Rats. *Cardiovasc Toxicol.* 2021 Jun;21(6):433–43.
- Yildirim C, Cangi S, Orkmez M, Yilmaz SG, Bozdayi MA, Yamaner H, et al. Sinapic Acid Attenuated Cisplatin-Induced Cardiotoxicity by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation with GPX4-Mediated NF-κB Modulation. *Cardiovasc Toxicol.* 2023 Jan;23(1):10–22.
- Oguzturk H, Ciftci O, Cetin A, Kaya K, Disli OM, Turtay MG, et al. Beneficial effects of hesperidin following cis-diamminedichloroplatinum-induced damage in heart of rats. *Niger J Clin Pract.* 2016;19(1):99–103.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768–801.
- Camarda N, Travers R, Yang VK, London C, Jaffe IZ. VEGF Receptor Inhibitor-Induced Hypertension: Emerging Mechanisms and Clinical Implications. *Curr Oncol Rep.* 2022 Apr;24(4):463–74.
- Leong ZP, Hikasa Y. Effects of toceranib compared with sorafenib on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and cardiopulmonary remodeling in rats. *Vascul Pharmacol.* 2018 Nov;110:31–41.
- Tjostheim SS, Stepien RL, Markovic LE, Stein TJ. Effects of Toceranib Phosphate on Systolic Blood Pressure and Proteinuria in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2016 Jul;30(4):951–7.
- Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, Jepson RE, Papich M, Stepien RL, et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2018 Nov;32(6):1803–22.
- Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol.* 2016 Jul;32(7):831–41.
- Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014 Sep 4;15:47.
- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anti-coagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1612–76.
- Orozco BS, Lee SC, Fuchs RT, Fushianes GD, Cole JB. QT prolongation, torsades des pointes, and cardiac arrest after 4 mg of IV ondansetron. *Am J Emerg Med.* 2023 Jun;68:214.e3–214.e6.
- Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019 May;33(3):1127–40.
- Gelzer ARM, Kraus MS, Rishniw M, Moise NS, Pariaut R, Jesty SA, et al. Combination therapy with digoxin and diltiazem controls ventricular rate in chronic atrial fibrillation in dogs better than digoxin or diltiazem monotherapy: a randomized crossover study in 18 dogs. *J Vet Intern Med.* 2009;23(3):499–508.
- Shah S, Nohria A. Advanced heart failure due to cancer therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(4):16.
- Sabbah HN, Gupta RC, Kohli S, Wang M, Hachem S, Zhang K. Chronic Therapy With Ela-

- mipretide (MTP-131), a Novel Mitochondria-Targeting Peptide, Improves Left Ventricular and Mitochondrial Function in Dogs With Advanced Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016 Feb;9(2):e002206.
- Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clin Biochem.* 2015 Mar;48(4–5):223–35.
- Sorodoc V, Sirbu O, Lionte C, Haliga RE, Stolica A, Ceasosvich A, et al. The Value of Troponin as a Biomarker of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Life (Basel).* 2022 Aug 3;12(8):1183.
- Rigaud VOC, Ferreira LRP, Ayub-Ferreira SM, Ávila MS, Brandão SMG, Cruz FD, et al. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget.* 2017 Jan 24;8(4):6994–7002.
- Delpy E, Hatem SN, Andrieu N, de Vaumas C, Henaff M, Rucker-Martin C, et al. Doxorubicin induces slow ceramide accumulation and late apoptosis in cultured adult rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res.* 1999 Aug 1;43(2):398–407.
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006 Dec 5;114(23):2474–81.



WSPOMAGA PRACĘ SERCA I PRAWIDŁOWEGO FUNKCJONOWANIA UKŁADU KRĄŻENIA

WWW.VETEXPERT.EU
POLUB NAS NA



Dieta i substancje dodatkowe w chorobach nowotworowych u zwierząt

dr n. wet. **Agnieszka Kurosad ***,
prof. dr hab. **Michał Jank **,***

*Vet Planet Sp. z o.o.,

** Katedra Nauk Przedklinicznych i Chorób Zakaźnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu



Choroba nowotworowa jest chorobą przewlekłą i wyniszczającą, której leczenie wymaga połączenia farmako-, radioterapii, chirurgii onkologicznej oraz dietoterapii. Ogólne zalecenia wiążą się z wprowadzeniem diety z wysoką zawartością tłuszczu, białka i niską węglowodanów. Rekomenduje się również podawanie kwasów Omega-3, niektórych aminokwasów czy kompleksów antyoksydantów.

Słowa kluczowe: dieta, nowotwór, pies, kot

Choroba nowotworowa należy do chorób przewlekłych i wyniszczających, której terapia łączy w sobie elementy farmako-, radioterapii, chirurgii onkologicznej oraz dietoterapii. Łącząc wskazane formy leczenia możemy w niektórych przypadkach uzyskać remisję lub tylko poprawić komfort życia chorego zwierzęcia. Niemniej jednak bardzo trudno mówić o ujednoliconych wytycznych dietetycznych, które są często zależne od przypadku, t.j. aktualnego stanu zdrowia, etapu choroby, kondycji zwierzęcia, występowania chorób współistniejących ect. Standardowe podejście żywieniowe zaleca wprowadzenie diety wysokotłuszczowej, wysokobiałkowej z niską zawartością węglowodanów oraz suplementację związkami, które mogą przynieść zwierzęciu wymierne korzyści (np. kwasy Omega-3, kompleksy antyoksydantów ect.).

Kacheksja nowotworowa

Kacheksja „nowotworowa”, czyli wyniszczenie to utrata masy ciała (tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy mięśniowej) następująca w efekcie działania wyprodukowanych w nadmiernej ilości mediatorów zapalnych i hormonów (m.in.: cytokin, katecholamin, kortyzolu, insuliny, glukagonu). Dochodzi wówczas do niemożności wykorzystania energii z tłuszczu oraz jej produkcji z aminokwasów, co powoduje utratę masy mięśniowej. Wyniszczeniu towarzyszy nasilający się brak apetytu, ograniczenie regeneracji oraz znaczne upośledzenie odporności. Powoduje to drastyczne pogorszenie jakości życia zwierzęcia, co w konsekwencji prowadzi do skrócenia czasu jego przeżycia. Niemniej jednak wyniki ostatnich badań wskazują, że prawdopodobnie cały proces prowadzący do wyniszczenia rozpoczyna się znacznie wcześniej, nim pojawiają się pierwsze objawy kliniczne, co daje potencjalnie duże możliwości przeciwdziałania rozwojowi kacheksji (5).

Zmiany metaboliczne i ich wpływ na kształtowanie bilansu diety

W chorobie nowotworowej dochodzi do szeregu zmian metabolicznych, gł. dotyczących węglowodanów, które stanowią najefektywniejsze źródło energii dla komórek nowotworowych. Wykorzystanie cukrów prostych, powoduje nadprodukcję mleczanów, które stanowią dodatkowe „obciążenie” metaboliczne dla organizmu, a ich eliminacja wymaga dodatkowych nakładów energii. Wykazano to u psów z chłoniakiem, u których stosowano dietę z wysoką zawartością łatwostrawnych węglowodanów (17). Jednocześnie odwracając sytuację i wprowadzając dietę niskowęglowodanową ale wysokotłuszczową zaobserwowano większą możliwość wejścia chorych zwierząt w proces remisji. Dlatego generalnie w chorobie nowotworowej zaleca się, aby dieta nie zawierała więcej niż 20% EM z węglowodanów (25% węglowodanów w suchej masie). Jednocześnie rekomenduje się zwiększenie udziału włókna, szczególnie w chorobach onkologicznych przewodu pokarmowego. Włókno, szczególnie frakcji fermentowalnej, pozwala na wyrównanie mikrobiomu oraz produkcję korzystnych dla organizmu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Drugim najczęściej wykorzystywanym przez komórki nowotworowe składnikiem diety są białka, które w procesie glukoneogenezy dostarczają energię (16). Brak dostępności aminokwasów i ich pochodnych dla komórek organizmu ogranicza procesy naprawcze, regeneracyjne, zmniejsza odporność i upośledza procesy trawienne. Dodatkowo niektóre aminokwasy mogą być preferencyjnie wykorzystywane przez nowotwór, choć większość powoduje ograniczenie wzrostu guza lub hamowanie metastazy. Przykładem może być arginina,

która stymuluje blastogenezę limfocytów, a dodana do roztworów parenteralnych hamuje wzrost i metastazę guzów u gryzoni (2, 20). Natomiast glicyna wykazuje silny efekt redukcji cytotoxyczności cisplatin i wpływa na zmniejszenie toksyczności metotreksatu (7). Stosowana u szczurów w dawce 1g/kg masy ciała przez 11 tygodni istotnie obniża stężenie glutationu oraz nasila aktywność procesu apoptozy komórek nowotworowych. Kontrowersyjnym natomiast aminokwasem jest nadal glutamina. Ma ona silny troficzny wpływ na enterocyty, ale może być również wykorzystywana przez komórki nowotworowe, co potwierdziły badania na szczurach z guzem gruczołu mlekowego.

Najbezpieczniejszym składnikiem pokarmowym w dietach onkologicznych jest tłuszcz. Jego wykorzystanie przez komórki nowotworowe jest bardzo ograniczone, co pozwala na preferencyjne wykorzystanie energii z tłuszczu przez organizm. Zaleca się, aby jego zawartość w diecie onkologicznej wynosiła od 50 do 65% energii dostarczanej w postaci tłuszczu (25-40% tłuszczu w s.m.). Niemniej jednak nie zawsze można stosować dietę wysokotłuszczową. Jest ona przeciwwskazana w przypadku hiperlipidemii oraz przy współistniejących chorobach trzustki. Istotną rolę odgrywają również kwasy Omega-3, w tym kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Zaleca się, aby ich zawartość w dietach onkologicznych była wyższa niż 5% s.m., przy ogólnej zawartości tłuszczu w diecie, wynoszącej od 25 do 40% s.m. Do tej pory nie ustalono również optymalnego stosunku kwasów Omega-6:Omega-3, ale przyjmuje się, że powinien być bliski 1:1. Kwasy EPA i DHA mają zdolność do hamowania wzrostu i przerzutowości guzów. Jednocześnie wpływają na normalizację stężenia mleczanów i insuliny, hamują degradację białek i stymulują ich syntezę. Poprzez redukcję stężenia cytokin prozapalnych prawdopodobnie stabilizują apetyt i hamują progres kacheksji (4). U psów z chłoniakiem, których dietę suplementowano kombinacją kwasów Omega-3 z arginina, zaobserwowano wydłużenie czasu ich przeżycia (14). A w przypadku radioterapii nowotworów skóry nosa u psów zaobserwowano istotne zmniejszenie efektów ubocznych związanych z procesem naswietlania, jak również

przyspieszanie gojenia się ran (1). Kwasy te w połączeniu z różnymi rodzajami włókna są także wykorzystywane w terapii nowotworów jelita grubego. Ich skuteczność potwierdzono u szczurów, u których stosowano połączenie kwasów tłuszczowych z pektyną oraz celulozą.

Dieta onkologiczna powinna być pokarmem pełnowartościowym i zbilansowanym, dlatego wskazany jest dodatek wszystkich niezbędnych dla zwierząt witamin i związków mineralnych. Niemniej jednak nie zaleca się przekraczania ilości rekomendowanych ponieważ nadal nie wiadomo w jakim stopniu mogą być wykorzystywane przez komórki rakowe. Dlatego zaleca się wysoko idącą ostrożność w ich stosowaniu w nadmiernej ilości, poza potwierdzonymi przypadkami ich skutecznego działania. Dobrym przykładem jest witamina E, która jako przeciwutleniacz chroni materiał genetyczny przed niekorzystnym działaniem wolnych rodników. Niemniej jednak w badaniu na szczurach z wykorzystaniem mieszaniny olei z ryb z witaminą E wykazano antyoksydacyjne działanie protekcyjne w stosunku do nowotworu, czego nie oczekiwano i co było efektem niepożądanym. W chwili obecnej trwają badania nad wykorzystaniem potencjału przeciwutleniającego związków pochodzenia roślinnego, np. gallusanu epigallokatechiny (z zielonej herbaty), genisteiny (np. z soi), kurkuminy (kurkuma), silibinin (ostrop) czy kwercetyna (cebula, jabłko) (10). W większości przypadków uzyskano efektywne działanie opisanych substancji czynnych w badaniach *in vitro*. Przykładowo kurkumina, uzyskiwana z ostryżu długiego (*Curcuma longa*), mająca działanie przeciwwzapalne, przeciwutleniające i przeciwnowotworowe była sprawdzana w badaniach na komórkach nowotworowych kostniakomięsaka psa oraz czerniaka i raka sutka człowieka. W tych doświadczeniach zaobserwowano obniżoną żywotność komórek nowotworowych w obecności kurkuminy. Podobny efekt zaobserwowano w stosunku do linii komórek białaczki, raka piersi, kostniakomięsaka, czy raka wątrobowokomórkowego przy wykorzystaniu kwercetyny, flawonoidu, obecnego w wielu owocach i warzywach (np. w czerwonej cebuli czy winogronach). Dodatkowo wykazano, że kwercetyna działa jako inhibitor metaloproteiny 2 i 9 (MMP-2, MMP-9), co może zapobiegać przerzutowaniu komórek nowotworowych. A poprzez zwiększenie syntezy białek proapoptotycznych (Bax, FasL) i obniżenie syntezy białek antyapoptotycznych (Bcl-2) indukuje proces śmierci programowanej komórek nowotworowych. Niemniej jednak, podobnie jak w przypadku wcześniej opisanych związków również i kwercetyna czeka na realne potwierdzenie w badaniach *in vivo*.

W terapii chorób nowotworowych wykorzystuje się również efekt hamowania reakcji nitrozowania, przez co blokowany

jest proces nowotworzenia. Działanie takie wykazują witamina E i C. Niemniej jednak ich efektywne dawki są bardzo wysokie i wynoszą od 100 do 3200 IU na zwierzę na dzień w przypadku wit. E oraz od 250 do 20 000 mg na zwierzę w przypadku wit. C (10, 11). Inną aktywność w stosunku do komórek nowotworowych skóry kotów (np. raka płaskokomórkowego) wykazują naturalne i syntetyczne pochodne witaminy A (retinol, retinal, kwas retinowy itd). Pobudzają one komórki rakowe do różnicowania się, co może zwiększać ich podatność na chemo- i radioterapię. Niemniej jednak i w tym przypadku zalecane dawki witaminy A są wysokie i wynoszą do 20 000 IU, podanych w ciągu tygodnia (10, 19).

W przypadku chorób nowotworowych u ludzi oraz u psów wykazano obniżenie stężenia selenu w osoczu. Dodatkowo u psów z chłoniakiem i osteosarcomą wykazano również obniżone stężenie chromu i żelaza. W badaniach na szczurach wykazano, że wprowadzenie selenu do ich diety zahamowało procesy karcinogenezy umiejscowione w okrężnicy, gruczoł mlekowy i żołądka. Natomiast u myszy jego stosowanie zmniejszało nefrotoksyczność cisplatin, zwiększając jednocześnie jej działanie przeciwnowotworowe (15, 10). Należy jednak pamiętać, że selen posiada bardzo niewielki margines bezpieczeństwa przy stosowaniu i łatwo można doprowadzić do jego przedawkowania (22).

W terapii nowotworów wykorzystuje się również synergistyczne działanie antykachetyczne połączenia HMB (3-hydroksy-3-metyloamalan) z arginina i glutamina. Uważa się, że HMB może hamować aktywność enzymów proteolitycznych w mięśniach szkieletowych i/lub poprzez przemianę, którym podlega w organizmie - stabilizować błony komórek mięśniowych (9). To pozwala na wzmocnienie włókien mięśniowych, które stają się bardziej wytrzymałe na wysiłek i nie dochodzi tak szybko do rozpadu komórek mięśniowych oraz wyniszczenia. Zalecane dla psa dawki zawierają się w zakresie od 35 do 50 mg/kg m.c./dzień.

Podsumowując, właściwa dieta, zapewniająca optymalne odżywienie organizmu, może stanowić odpowiednie wsparcie dla terapii onkologicznej. A stosowane w rozsądny sposób substancje dodatkowe o potwierdzonym naukowo działaniu mogą zwiększyć komfort życia chorego zwierzęcia.

Piśmiennictwo:

- Anderson C.R., Ogilvie G.K., LaRue S.M., Powers B.E. et al.: Effect of fish oil and arginine on acute effects of radiation injury in dogs with neoplasia: A double blind study. Proceedings. Veterinary Cancer Society. 1997:33-34.
- Barbul A., Sisto D.A., Wasserkrug H.L. et al.: Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human being. Surgery 1981; 90: 244-251;
- Chlebowski R.T., Herber D.: Metabolic abnormalities in cancer patient: carbohydrate me-

- tabolism. Surg Clin N Amer 1986; 66: 957-968;
- Fascetti A., Delaney S.J.: Applied Veterinary Clinical Nutrition. Wiley-Blackwell Publ. 2012.
- Freeman L.M. Cachexia and Sarcopenia: Emerging Syndromes of Importance in Dogs and Cats J Vet Intern Med 2012;26:3-17
- Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ, et al. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. J Vet Intern Med 1998;12:440-448.
- Heyman S.N., Rosen S., Silva P. et al.: Protective action of glycine in cisplatin nephrotoxicity. Kidney Int. 1991; 40: 273-279
- Jank M. Żywnienie psów i kotów w chorobie nowotworowej Część I. Wyniszczenie spowodowane nowotworzeniem oraz cechy karmy przeznaczonej dla chorujących zwierząt. Życie Weterynaryjne, 2004:79, 21-24.
- Jank M., Ostaszewski P., Rosochacki S.J., Wilczak J., Bałasińska B.: Leucine metabolite 3-hydroxy-3-methylbutyrate (HMB) does not affect muscle cathepsin and calpain activities during impaired post-dexamethasone recovery period. Polish J Vet. Sci. 2001, 4, 71-76
- Lamson D.W., Brignall M.S.: Antioxidants and cancer antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. Altern. Med. Rev. 1999, 4, 304-329.
- Laviano A, Inui A, Marks DL, et al. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;295:E1000-E1008.
- Lowry SF, Perez JM. The hypercatabolic state. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, et al, eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:1381-1400.
- McAndrew P.F.: Fat metabolism and cancer. Surg Clin N Amer 1986; 66: 1003-1012
- Ogilvie G.K., Fettman M.J., Mallinckrodt C.H., Walton J.A., Hansen R.A., Davenport D.J., Gross K.L., Richardson K.L., Rogers Q., Hand M.S.: Effect of fish oil and arginine on remission and survival time in dogs with Lymphoma. Cancer, Submitted 1998
- Ogilvie G.K., Marks S.L.: Cancer. W: Hand M.S., Thatcher C.D., Remillard R.L., Roudebush P. (red). Small Animal Clinical Nutrition, Mark Morris Institute, 2000, s. 887-905
- Ogilvie G.K., Walters L.M., Salman M.D. et al.: Alterations in select aspects of carbohydrate, lipid and amino acids metabolism in dogs with non-hematopoietic malignancies. Am J Vet Res 1994; 8: 62-66).
- Ogilvie G.K., Walters L.M., Salman M.D. et al.: Treatment of dogs with lymphoma and diet high in carbohydrate or high in fat. Am J Vet Res. 1991; 8:95-104
- Petretta M, Colao A, Sardu C, et al. NT-proBNP, IGF-I and survival in patients with chronic heart failure. Growth Horm IGF Res 2007;17:288-296.
- Scanlan N.: Antioxidant and coenzyme Q10 for cancer prevention and treatment. W: Mat. AHVMA Annual Conference, 1999.
- Tachibana K., Mukai K., Hirauka I et al.: Evaluation of the effect of arginine enriched amino acid solution on tumor growth. JPEN 1985; 9: 428-434
- von Haehling S, Lainscak M, Springer J, et al. Cardiac cachexia: A systematic overview. Pharmacol Therapeut 2009;121:227-252.
- Weitzman S.: Alternative nutritional cancer therapies. Int. J. Cancer: Supplement 11, 1998, 69-72.
- Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:S37-S50.

Płynna biopsja przyszłości

Możliwości wykorzystania biopsji płynnej i sekwencjonowania nowej generacji (NGS) w diagnostyce onkologicznej i monitorowaniu terapii u psów

lek. wet. **Małgorzata Rutkowska-Szulczyk**, specjalista weterynaryjnej diagnostyki laboratoryjnej, Vet Planet Sp. z o.o.



Rzeczywistość medycyny weterynaryjnej w ostatnich latach jest niezwykle dynamiczna. Pojawiają się nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne a większość z nas, lekarzy weterynarii z nadzieją patrzy w przyszłość. Czy pojawią się rozwiązania, które pozwolą prawidłowo zdiagnozować i wyleczyć wszystkich naszych pacjentów? Zapewne nie prędko, jednak warto podążać za rozwojem i przyrzeć się innowacyjnym rozwiązaniom, jakie oferuje współczesna weterynaria.

Nowotwory u psów

Jedną z gałęzi medycyny, w której obserwujemy spektakularną „ewolucję” jest onkologia weterynaryjna. Dziedzina, w której specjalistyczna wiedza nierozdzielnie łączy się z trudnymi decyzjami i emocjami, a skala problemu nowotworów u zwierząt rośnie w bardzo szybkim tempie.

Nowotwory stanowią jedną z głównych przyczyn śmierci psów. Szacuje się, że od 30% do 50% psów zachoruje na nowotwór w ciągu swojego życia, a ryzyko to jest jeszcze większe w przypadku starszych zwierząt. W praktyce oznacza to, że co trzeci pies będzie dotknięty nowotworem. Rocznie diagnozuje się je u około 8% psów a zapadalność jest 10 razy wyższa niż u ludzi, gdyż ryzyko wystąpienia nowotworu jest bezpośrednio skorelowane ze znacznie krótszym czasem życia. Na szczęście, rozwój nowoczesnych technologii diagnostycznych umożliwia skuteczniejsze wykrywanie i leczenie tych chorób. Według badań, aż 93% onkologów weterynaryjnych deklaruje gotowość do korzystania z najnowszych metod diagnostycznych, co może znacznie poprawić skuteczność leczenia nowotworów u psów.

Na częstość występowania nowotworów u psów, podobnie jak u ludzi, wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe, które wzajemnie się przenikają. Z jednej strony, predyspozycje genetyczne wynikają z obecności mutacji w określonych genach, które mogą znacząco zwiększać ryzyko zachorowania na określone typy nowotworów. Takie mutacje często występują u konkretnych ras psów, co jest konsekwencją hodowli selektywnej, mającej na celu utrwalenie pożądanych cech wyglądu czy zachowania. Niestety, proces ten niejednokrotnie prowadzi do niezamierzonego utrwalenia genów zwiększających podatność na choroby, w tym nowotwory. Z drugiej strony, środowisko, w jakim żyją psy, również odgrywa istotną rolę w rozwoju nowotworowych patologii. Psy, żyjąc obok człowieka, są narażone na

działanie licznych czynników rakotwórczych obecnych w otoczeniu, takich jak substancje chemiczne zawarte w powietrzu, glebie, wodzie czy żywności, a także dym papierosowy, pestycydy, czy promieniowanie UV. Styl życia psa, w tym poziom aktywności fizycznej, dieta oraz kontakt z toksynami, również wpływają na ogólny stan zdrowia i ryzyko wystąpienia chorób nowotworowych.

Nowotwory u psów wiążą się ze znacznym ryzykiem śmiertelności, ponieważ wiele przypadków diagnozowanych jest dopiero w zaawansowanych stadiach choroby. Często w tym momencie nowotwór zdążył już się rozprzestrzenić, mikro- i makroskopowo, czego konsekwencją jest brak możliwości całkowitego wyleczenia. W związku z wysoką częstotliwością występowania nowotworów u psów, opieka onkologiczna staje się kluczowym elementem w kompleksowej opiece zdrowotnej nad zwierzętami.

Nowotwory jako choroby genomu

Początkowo nowotwory definiowano głównie na podstawie organu lub tkanki, z której się wywodziły lub cech komórkowych. Możliwości diagnostyczne klinicystów były wówczas ograniczone do badań makroskopowych i/lub mikroskopowych. Postęp w medycynie molekularnej w ostatnich dwóch dekadach umożliwił głębsze zrozumienie procesów nowotworowych. Ujawniono, że normalne komórki z czasem akumulują losowe zmiany genomowe – mutacje, wynikające z błędów replikacji DNA, działania czynników endogennych (np. wolnych rodników) oraz ekspozycji na egzogenne czynniki środowiskowe, takie jak różne formy promieniowania czy mutagenne substancje chemiczne obecne w żywności i powietrzu.

Nowotwór rozwija się, gdy jedna lub więcej mutacji umożliwia populacji komórek niekontrolowany wzrost. Większość losowych zmian zachodzących w komórkach jest

„szybko naprawiana” przez wewnątrzkomórkowe mechanizmy naprawy DNA lub, jeśli są na tyle poważne, że nie uda się ich cofnąć, prowadzą do śmierci komórki, nie powodując negatywnych skutków dla organizmu. Jeśli jednak mutacje wystąpią w krytycznych obszarach genomu i nie zostaną naprawione, rozpoczyna się ciąg zdarzeń prowadzących do rozwoju nowotworu. Takie zmiany stymulują dotknięte nimi komórki do wzrostu i/lub przeżycia, poprzez zwiększenie ich replikacji lub zahamowanie mechanizmów kontrolujących podziały komórkowe.

Wraz z upływem czasu proces ten może się nasilać, gdy kumulują się kolejne nowe mutacje w kluczowych genach, co prowadzi do szybszego wzrostu guza, inwazji na otaczające tkanki, przerzutowania do odległych narządów drogami limfatycznymi i naczyniowymi oraz unikania mechanizmów obronnych układu odpornościowego. Gdy liczba komórek osiągnie około miliarda, nowotwór ma już mniej więcej 1 cm średnicy i waży około 1 g. To właśnie na tym etapie zazwyczaj masa staje się wykrywalna podczas badań fizykalnych i obrazowych oraz może już powodować objawy kliniczne, takie jak krwawienie, kulawizną, utratę masy ciała czy apatię.

Ekstremalna różnorodność cech genomowych pomiędzy różnymi typami nowotworów, w połączeniu z fundamentalnym zrozumieniem nowotworu jako „choroby genomu”, otworzyły drzwi dla nowatorskiego podejścia diagnostycznego. Podejścia, które wykracza poza tradycyjną koncepcję testu dedykowanego dla określonego typu nowotworu i promuje model „pan-nowotworowy” (*pan-cancer*). W tym modelu pojedynczy, złożony test diagnostyczny może być wykorzystany do wykrywania i charakteryzowania wielu różnych typów nowotworów.

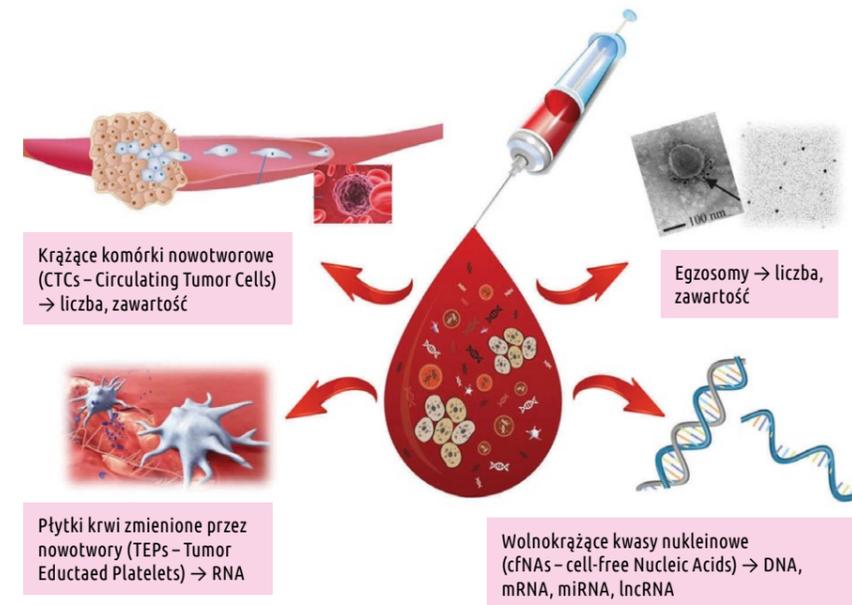
Płynna biopsja jako nowoczesne podejście do diagnostyki nowotworowej

Tradycyjna diagnostyka onkologiczna jest skomplikowanym i często bardzo inwazyjnym procesem. Obejmuje między innymi badania obrazowe czy biopsję tkankową, które choć skuteczne, wiążą się z pewnym ryzykiem powikłań. Biopsja płynna pozwala na analizę biomarkerów nowotworowych obecnych w płynach ustrojowych, takich jak krew, mocz czy płyn mózgowo-rdzeniowy, które

można uzyskać z minimalną inwazyjnością.

Płynna biopsja, oparta na analizie krwi pacjentów z nowotworem, może obejmować badanie krążących kwasów nukleinowych (głównie wolnokrążące cfDNA – *cell-free DNA*, obejmujące nowotworowe ctDNA – *circulating-tumor DNA*), krążących komórek nowotworowych (CTC), białek i innych biomarkerów – ryc.1.

Możliwość wykrywania we krwi bio-



Ryc. 1. Biopsja płynna dostarcza użytecznych klinicznie informacji a próbki krwi mogą być analizowane pod różnym kątem.

Źródło: Boerrigter E, Groen LN, Van Erp NP, Verhaegh GW, Schalken JA. Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Feb;20(2):219-230.

markerów związanych z nowotworami nie się za sobą wyjątkowe korzyści, zwłaszcza w przypadkach pacjentów z nowotworem (lub jego podejrzeniem), gdzie pobranie próbki tkanki do tradycyjnej analizy histologicznej może być szczególnie ryzykowne, trudne lub wręcz niemożliwe. Konwencjonalna ścieżka prowadząca do diagnozy nowotworu u zwierząt towarzyszących różni się w zależności od rodzaju nowotworu, jego lokalizacji oraz indywidualnych cech pacjenta. Wśród najpowszechniej stosowanych metod diagnostycznych wymienia się cytologię i biopsję, które pozwalają na postawienie wstępnej lub ostatecznej diagnozy, opracowanie planu leczenia i przewidywanie rokowania.

Wyzwania kliniczne i ekonomiczne związane z analizą tkanek zaowocowały poszukiwaniem „nieinwazyjnych” metod opartych na analizie biomarkerów obecnych w łatwo dostępnych płynach ustrojowych, takich jak krew, mocz czy wydzieliny. Spośród dostępnych biomarkerów największy potencjał wykazuje analiza wolnokrążącego DNA (*cell-free DNA*), uwolnionego z komórek nowotworowych.

cfDNA – charakterystyka i pochodzenie

Historia biopsji płynnej sięga lat 40. XX wieku, kiedy to po raz pierwszy wykryto we krwi wolnokrążące DNA (cfDNA). Jednak dopiero w latach 90. XX wieku zidentyfikowano cfDNA pochodzące z komórek nowotworowych – ctDNA (*circulating-tumor DNA*), co otworzyło nowe możliwości w dia-

starcza stałej ilości cfDNA do krwiobiegu, co umożliwiła ich analizę za pomocą zaawansowanych technologii, takich jak sekwencjonowanie nowej generacji (NGS).

Aby biopsja płynna miała najwyższą wartość kliniczną, powinna być zdolna do wykrywania wielu klas zmian genomowych związanych z nowotworami w cfDNA z wysoką dokładnością, nawet przy jego niskim stężeniu w krążeniu. Biologia cfDNA umożliwia w unikalny sposób ocenę niektórych cech genomowych w krążeniu, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat obecności i pochodzenia nowotworu.

Obecnie jedyną technologią, która może jednocześnie analizować wszystkie główne klasy zmian genomowych w cfDNA, a także wybrane cechy, jest sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Wiodące testy biopsji płynnej stosowane obecnie lub opracowywane w medycynie ludzkiej wykorzystują tę właśnie zaawansowaną technikę do oceny szerokiego zakresu zmian i cech w genomie, które są związane z nowotworami.

Zastosowania kliniczne płynnej biopsji w onkologii

Biopsja płynna łączy wygodę pobrania próbki krwi z mocą technologii genomowej. Niezwykle mało prawdopodobne jest, aby całkowicie zastąpiła tradycyjną biopsję tkankową w diagnozowaniu i leczeniu nowotworów u zwierząt. Z uwagi na jej nieinwazyjny charakter oraz zdolność do wykrywania sygnałów nowotworowych z dowolnej zlośliwej zmiany w organizmie, stanowi wartość dodaną w różnych scenariuszach klinicznych.

Płynna biopsja w medycynie weterynaryjnej oferuje szereg zastosowań (ryc. 2.), w tym:

- Wczesna diagnostyka nowotworów:** Wykrywanie nowotworów na wczesnym etapie, kiedy objawy kliniczne nie są jeszcze manifestowane.
- Personalizacja terapii:** Dobór terapii celowanej na podstawie profilu mutacyjnego nowotworu.
- Monitorowanie leczenia:** W przypadku długoterminowego leczenia (chemioterapia, radioterapia) umożliwia monitorowanie odpowiedzi na leczenie, w tym pojawienia się mutacji oporności lub nowych wariantów genomowych, potencjalnie możliwych do leczenia innym lekiem.
- Wykrywanie wznowy:** Identyfikacja minimalnej choroby resztkowej (MRD – *Minimal Residual Disease*), czyli śladowych ilości komórek nowotworowych pozostających w organizmie po leczeniu, które mogą prowadzić do nawrotu choroby. U pacjentów w pełnej remisji lub po wyleczeniu płynna biopsja pozwala na wykrycie nawrotu oraz na ocenę jego ryzyka.

Ograniczenia i wyzwania płynnej biopsji

Analiza cfDNA poprzez płynną biopsję ma potencjał zrewolucjonizowania pewnych

aspektów opieki onkologicznej w weterynarii, umożliwiając bezpieczne, nieinwazyjne badania w różnych odstępach czasu, dostosowanych do potrzeb każdego pacjenta i przypadku klinicznego. Biopsja płynna z pewnością nie rozwiąże wszystkich problemów związanych z nowotworami u zwierząt, mając, jak każda technologia, swoje ograniczenia.

Warto pamiętać, że niektóre guzy mogą nie uwalniać do krwiobiegu wystarczających ilości ctDNA, aby umożliwić ich wykrycie i scharakteryzowanie mutacji. Taka sytuacja może dotyczyć mniejszych guzów w początkowej fazie choroby lub w przypadku niektórych nowotworów, z tendencją do uwalniania mniejszych ilości ctDNA (np. guzy ośrodkowego układu nerwowego).

Wprowadzenie biopsji płynnej do praktyki weterynaryjnej na szeroką skalę wymaga głębokiej edukacji. Brak wiedzy na temat tej nowatorskiej technologii stanowi praktyczne ograniczenie, które może spowolnić tempo adaptacji i wpłynąć na zakres jej zastosowania.

Podsumowanie

Wraz z rozwojem dziedziny onkologii w medycynie ludzkiej, nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne pojawiają się również w weterynarii. Jednym z przełomowych rozwiązań jest płynna biopsja – obiecujące, nieinwazyjne narzędzie, które ma szansę zrewolucjonizować podejście do opieki także nad weterynaryjnymi pacjentami onkologicznymi. Wszędzie tam, gdzie tradycyjne, inwazyjne metody diagnostyczne są ryzykowne lub

trudno dostępne, zastosowanie płynnej biopsji otwiera nowe możliwości w diagnozowaniu i monitorowaniu nowotworów u zwierząt towarzyszących. W porównaniu z obecnymi metodami oceny odpowiedzi na leczenie, biopsja płynna stanowi komplementarne narzędzie, które pozwala lepiej zrozumieć ewolucję nowotworu.

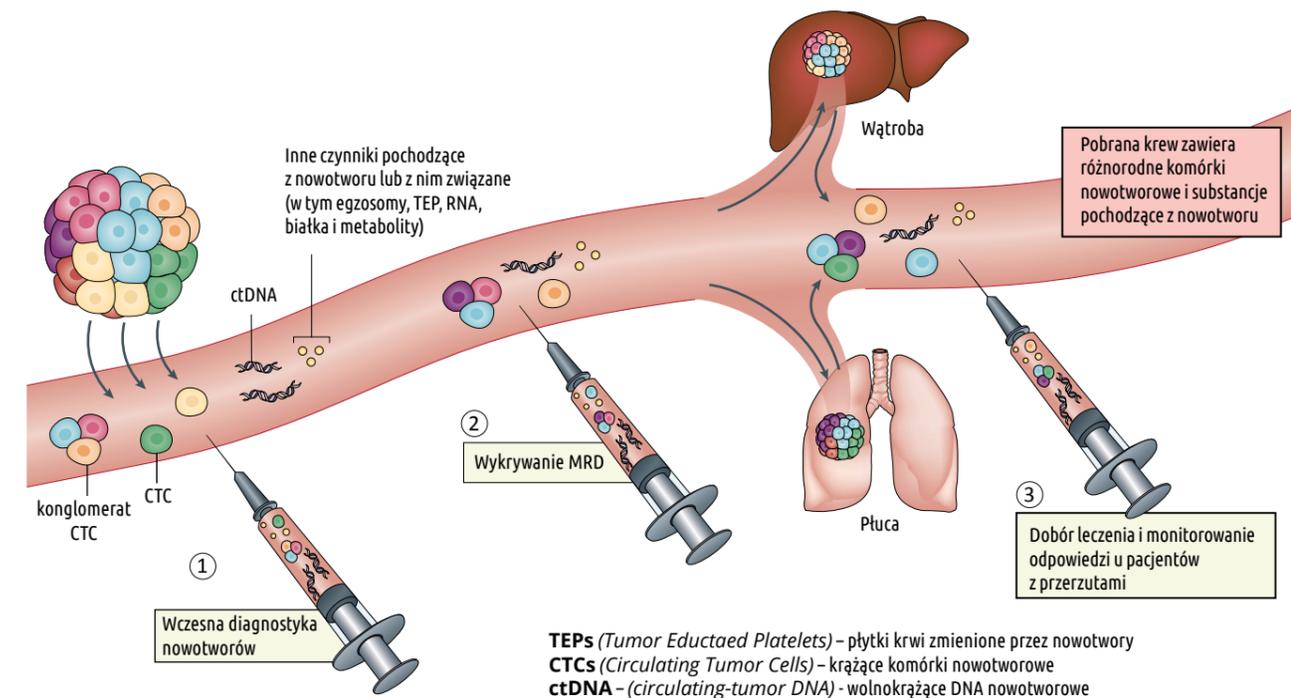
U progu nowej ery medycyny genomowej narzędzia takie jak płynna biopsja, pozwalają nam, lekarzom weterynarii, otoczyć onkologicznych pacjentów najlepszą możliwą opieką, wykrywając nowotwory na wczesnym etapie, gdy możliwe jest ich wyleczenie, umożliwiając wybór terapii celowanych oraz monitorowanie odpowiedzi na leczenie i wreszcie, dając szansę na jak najszybsze wykrycie wznowy. Przyszły rozwój technologii genomowych i integracja z innymi narzędziami diagnostycznymi mogą jeszcze bardziej zwiększyć wartość tej metody.

Nowoczesne narzędzia w połączeniu z postępem technologicznym w profilowaniu DNA, zmieniają podejście do diagnostyki nowotworów w kierunku jak najwcześniejszego ich wykrywania, mając na celu poprawę wyników leczenia. Testy płynnej biopsji już zrewolucjonizowały sposób zarządzania nowotworami w medycynie ludzkiej – i są gotowe, aby wyrzucić podobny wpływ na medycynę weterynaryjną. Czy i my jesteśmy gotowi?

Piśmiennictwo:

1. Brian W. Davis, Elaine A. Ostrander, 'Domestic Dogs and Cancer Research: A Breed-Based Ge-

nomics Approach', ILAR Journal 2014, Volume 5 Number 1, Pang, L & Argyle, D 2016, 'Veterinary Oncology: Biology, Big Data and Precision Medicine', Veterinary Journal, vol. 213, pp. 38-45,
 2. Zoetis internal estimates based on industry data for core animal health market and diagnostics, genetic tests and biodevices as shared at Kisaco'23
 3. Boerrigter E, Groen LN, Van Erp NP, Verhaegh GW, Schalken JA. Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies. Expert Rev Mol Diagn. 2020 Feb;20(2):219-230.
 4. Chibuk J, Flory A, Kruglyak KM, Leibman N, Nahaama A, Dharajiya N, van den Boom D, Jensen TJ, Friedman JS, Shen MR, Clemente-Vicario F, Chorny I, Tynan JA, Lytle KM, Holtvoigt LE, Murtaza M, Diaz Jr. LA, Tsui DWY and Grosu DS (2021) Horizons in Veterinary Precision Oncology: Fundamentals of Cancer Genomics and Applications of Liquid Biopsy for the Detection, Characterization, and Management of Cancer in Dogs. Front. Vet. Sci. 8:664718.
 5. Kruglyak KM, Chibuk J, McLennan L, Nakashe P, Hernandez GE, Motalli-Pepio R, Fath DM, Tynan JA, Holtvoigt LE, Chorny I, Grosu DS, Tsui DWY and Flory A (2021) Blood-Based Liquid Biopsy for Comprehensive Cancer Genomic Profiling Using Next-Generation Sequencing: An Emerging Paradigm for Non-invasive Cancer Detection and Management in Dogs. Front. Vet. Sci. 8:704835
 6. Meichner K, McCleary-Wheeler AL, Mochizuki H and Stokol T (2022) Editorial: Comparative Oncology—Advances in Veterinary Molecular Oncology. Front. Vet. Sci. 8:812856
 7. Flory A, Kruglyak KM, Tynan JA, McLennan LM, Rafalko JM, Fiaux PC, et al. (2022) Clinical validation of a next-generation sequencing-based multi-cancer early detection "liquid biopsy" blood test in over 1,000 dogs using an independent testing set: The CANcer Detection in Dogs (CANDiD) study. PLoS ONE 17(4): e0266623
 8. Ignatiadis, M., Sledge, G.W. & Jeffrey, S.S. Liquid biopsy enters the clinic — implementation issues and future challenges. Nat Rev Clin Oncol 18, 297–312 (2021).



Ryc. 2. Różnorodne zastosowanie kliniczne płynnej biopsji. Źródło: Ignatiadis, M., Sledge, G.W. & Jeffrey, S.S. Liquid biopsy enters the clinic — implementation issues and future challenges. Nat Rev Clin Oncol 18, 297–312 (2021).

NOWOŚĆ

DIAGNOSTYKA +

Vet Expert K9-LiquiDX Canine Cancer Check

– nowoczesne rozwiązanie diagnostyczne dedykowane pacjentom onkologicznym

Badanie oparte na płynnej biopsji pozwala wykryć wolnokrążące DNA (cfDNA) uwalniane przez obumierające komórki nowotworowe. Wyizolowany materiał genetyczny jest poddawany sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS) a uzyskane dane przechodzą szczegółową analizę bioinformatyczną.

JAKICH KORZYŚCI DOSTARCZA BADANIE?



- ✓ **Minimalna inwazyjność** badania, dzięki wykorzystaniu krwi żyłnej, nie jest wymagane znieczulenie pacjenta.
- ✓ **Wczesne wykrywanie** nowotworów (identyfikacja minimalnej choroby resztkowej – MRD), zanim wystąpią objawy kliniczne.
- ✓ **Szybka interwencja**, pozwalająca uzyskać lepsze wyniki leczenia i korzystniejsze rokowanie oraz poprawić jakość życia pacjentów.
- ✓ **Precyzyjny monitoring**, umożliwiający opracowanie spersonalizowanych strategii leczenia opartych na indywidualnym profilu genetycznym.
- ✓ **Kompleksowy raport z badania** dający dostęp do szczegółowych danych odnośnie 69 możliwych mutacji charakterystycznych dla poszczególnych typów nowotworów.

JAK KORZYSTAĆ Z VET EXPERT K9-LIQUIDX CANINE CANCER CHECK?

Krok 1:
Pobranie krwi:
Pobierz od pacjenta do specjalnej probówki ze stabilizatorem 5-9 ml świeżej krwi żyłnej. UWAGA! Probówkę należy wcześniej zamówić u Przedstawiciela Vet Expert.

Krok 2:
Dokładne wymieszanie próbek:
Delikatnie obróć probówkę 10 razy.

Krok 3:
Wysyłka:
Odpowiednio zabezpiecz próbkę krwi w dedykowanym opakowaniu, zgłoś odbiór (cc@vetexpert.pl lub telefonicznie) i wyślij do laboratorium referencyjnego. UWAGA! Komplet dokumentów do wysyłki otrzymasz od nas drogą mailową.

Krok 4:
Sekwencjonowanie materiału genetycznego:
W specjalistycznym laboratorium próbka jest poddawana zaawansowanemu sekwencjonowaniu nowej generacji.

Krok 5:
Analiza danych:
Nasz zespół ekspertów analizuje zebrane dane i przekazuje je w formie spersonalizowanego raportu z badania, który jest dostarczany mailowo do 14 dni.



PŁYNNĄ BIOPSJĄ – REWOLUCJA W DIAGNOSTYCE PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH

Poznaj najnowocześniejsze rozwiązania diagnostyczne

Vet Expert K9-LiquiDX Canine Cancer Check.



Prowadzący:
dr n. wet. **Maciej Parys**

Odwiedź naszą platformę i obejrzyj webinar



+ DIETY



RECOVERY



Monoproteinowa, wysokobiałkowa i wysokotłuszczowa karma dietetyczna z dodatkiem kwasów Omega-3 z oleju z łososia, dla psów w okresie rekonwalescencji.

Skład:

Mięso i pochodne (61% kurczak); ryż (6%); minerały (1%); oleje i tłuszcze (0,2% olej z łososia), MOS (0,1%), FOS (0,1%).

Składniki analityczne:

Białko: 12%, Tłuszcz: 10,2%, Włókno: 0,2%, Popiół: 2,2%, Wilgotność: 75%, Kwasy tłuszczowe: Omega-6 1,1%, Kwasy tłuszczowe Omega-3: 0,17%, EM: 138 kcal/100 g

Opakowania:

400 g



RECOVERY CAT



Monoproteinowa, wysokobiałkowa i wysokotłuszczowa karma dietetyczna dla kotów w okresie rekonwalescencji.

Skład:

Mięso i pochodne (68% kurczak); zboża (2% płatki owsiane); minerały (1%); oleje i tłuszcze (0,2% olej z łososia), MOS (0,1%).

Składniki analityczne:

Białko: 10,8%, Tłuszcz: 6,3%, Włókno: 0,4%, Popiół: 2,7%, Wilgotność: 77%, EM: 114,3 kcal/100 g.

Opakowania:

100 g



INTESTINAL



Monoproteinowa karma dietetyczna z łatwostrawnym źródłem białka (jagnięcina) wyrównująca zaburzenia trawienne i ograniczająca zaburzenia wchłaniania jelitowego.

Skład:

mięso i produkty pochodzenia zwierzęcego mięso i produkty pochodzenia zwierzęcego (50% jagnięcina), warzywa (10% ziemniaki), produkty pochodzenia roślinnego (0,1% Yucca Schidigera, 0,1% FOS, 0,1% MOS) oleje i tłuszcze (0,1% olej z łososia).

Składniki analityczne:

Białko: 8,6%, Tłuszcz: 5,2%, Popiół: 1,9%, Wilgotność 8%, Wapń 0,18%, Fosfor 0,15%, Potas 0,30%, Sód 0,16%

Opakowania:

200 g i 400 g



INTESTINAL CAT



Karma dietetyczna z łatwostrawnym źródłem białka: kurczak, wołowina, wyrównująca zaburzenia trawienne i ograniczająca zaburzenia wchłaniania jelitowego.

Skład:

mięso i podroby (50% kurczak, 18% wołowina), warzywa (2% ziemniaki), minerały (1%), cukry (0,1% MOS; 0,1% FOS), oleje i tłuszcze (0,2% olej z łososia), drożdże (0,1%).

Składniki analityczne:

Białko: 11,1%, Tłuszcz: 4,9%, Popiół: 3%, Włókno: 0,4%, Wilgotność: 78%, Na: 0,22%, K: 0,24%, EM: 96,4 kcal/100g.

Opakowania:

100 g

SUPLEMENTY +

NEUROSUPPORT



Preparat w kapsułkach twist off, przeznaczony dla psów i kotów w celu wspomagania optymalnego funkcjonowania układu nerwowego. Zawiera kompleks składników o silnych właściwościach przeciwutleniających.

Skład:

olej z ryb (źródło kwasów EPA i DHA), suszona acerola (*Malpighia glabra* L.), suszone kwiaty aksamitki wzniesionej (*Tagetes erecta* L.) (źródło luteiny i zeaksantyny), lecytyna, witaminy, minerały i ekstrakty roślinne, w tym: ekstrakty ze skórki winorośli właściwej (*Vitis vinifera* L.), z zielonej herbaty (*Camellia sinensis* L.) i z suszonych kłączy ostroży długiego (*Curcuma longa* L.).

Opakowanie:

45 kaps.



BIOPROTECT ULTRA



Preparat przeznaczony dla psów i kotów, pomagający przywrócić równowagę mikrobiomu jelit oraz prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej w przypadku dysbiozy przewodu pokarmowego. Zalecany do długotrwałego stosowania wspomagająco w stanach nieprawidłowej pracy przewodu pokarmowego, w szczególności trzustki oraz enteropatii różnego tła.

Skład:

Yarrowia lypolitica, galaktooligosacharydy, inaktywowany *Limosilactobacillus reuteri*, mikrooczkowany maślan sodu, stearynian magnezu. Dodatki na kapsułkę zootechniczne: *Lactobacillus acidophilus* 50 mg (5 x 10⁹ CFU), *Enterococcus faecium* 5 mg (5 x 10⁸ CFU) oraz dietetyczne : L-tryptofan 50 mg.

Opakowanie:

30 kaps.



CARDIOVET



Preparat w tabletkach, przeznaczony dla psów w celu wspomagania pracy serca i prawidłowego funkcjonowania układu krążenia.

Skład:

stearynian magnezu, drożdże selenowe.

Opakowanie:

90 kaps.

Dodatki dietetyczne (g/kg):

L-winian L-karnityny 428,6 g, tauryna 158,7 g, witamina E 47600 IU.



LINIA HEPATIALE



HEPATIALE FORTE

Preparat w tabletkach, przeznaczony dla psów i kotów w celu wsparcia prawidłowego funkcjonowania wątroby.

Skład:

nasiona soi *Glycine max.* (L.) Merr., fosforan dwuwapniowy, L-arginina, L-glutamina, stearynian magnezu.

Opakowanie:

40 kaps.



HEPATIALE FORTE LARGE BREED

Preparat w tabletkach, przeznaczony dla psów i kotów w celu wsparcia prawidłowego funkcjonowania wątroby.

Skład:

nasiona soi *Glycine max.* (L.) Merr., L-arginina, L-glutamina, stearynian magnezu.

Opakowanie:

40 kaps.



HEPATIALE FORTE ADVANCED

Preparat w tabletkach, przeznaczony dla psów i kotów w celu wsparcia prawidłowego funkcjonowania wątroby.

Skład:

L-arginina, L-glutamina, nasiona soi *Glycine max.* (L.) Merr., fosforan dwuwapniowy, stearynian magnezu.

Dodatki dietetyczne (g/kg):

betaina bezwodna 126,6 g, tlenek cynku 0,7 g.

Dodatki sensoryczne (g/kg):

2b ekstrakt z ostropestu plamistego *Silybum marianum* (L.) 90,4 g.

Opakowanie:

30 kaps.



HEPATIALE FORTE LIQUID

Preparat w płynie, przeznaczony wyłącznie dla psów w celu wsparcia prawidłowego funkcjonowania wątroby.

Skład:

dekstroza, sorbitol, 1,2-propanodiol, cytrynian sodu.

Dodatki dietetyczne na 1l:

L-karnityna 3500 mg, chlorek choliny 3000 mg, bezwodna betaina 2500 mg, witamina B2 1000 mg, witamina B6 750 mg.

Dodatki sensoryczne na 1l:

substancje aromatyzujące.

Opakowanie:

250 ml

KOMPLEKSOWA LINIA PRODUKTÓW STOMATOLOGICZNYCH

Veterinary Oral Care

CARYODENT™



CARYODENT™ ENZYMATYCZNA PASTA DO ZĘBÓW DLA PSÓW I KOTÓW

ENZYMATYCZNA PASTA DO ZĘBÓW DLA PSÓW I KOTÓW



poj. 50 ml

Enzymatyczna pasta (kompleks naturalnych enzymów), bazująca na β-kariofilenie z dodatkiem hydroksyapatytu ogranicza narastanie płytki nazębnej, stabilizuje mikrobiom jamy ustnej i wspiera procesy remineralizacji szkliska zębów

CARYODENT™ ENZYMATYCZNY SPRAY DO ZĘBÓW

ENZYMATYCZNY SPRAY DO ZĘBÓW



poj. 50 ml

Adhezyjny spray z cichym aplikatorem ma potrójne działanie: rozpuszcza istniejącą płytkę nazębną (kompleks naturalnych enzymów), hamuje narastanie nowej (beta-kariofilen), utrzymuje równowagę mikrobiomu jamy ustnej (prebiotyki, beta-kariofilen), oraz odświeża oddech (ekstrakt z szałwii).

CARYODENT™ FINGER WIPES:

CZYŚCIKI DO ZĘBÓW



50 szt.

Wygodne nakładki na palec z wypustkami nasączone roztworem chlorku cetylopirydyniowego oraz olejem z oregano (źródła β-kariofilenu) pozwalają na delikatne czyszczenie zębów (usuwanie płytki nazębnej, wyrównanie mikrobiomu jamy ustnej)

CARYODENT™ PROLIQUA:

PŁYN STOMATOLOGICZNY DLA PSÓW I KOTÓW



poj. 250 ml

Dodatek do wody pitnej, bazujący na β-kariofilenie, algach brunatnych i wyciągu z granatu, ogranicza tworzenie się płytki nazębnej, reguluje mikrobiom jamy ustnej i odświeża oddech

NOWY WYMIAR DIAGNOSTYKI ONKOLOGICZNEJ



VET EXPERT K9-LIQUIDX CANINE CANCER CHECK

Dołącz do rewolucji i poznaj
nasze rozwiązanie diagnostyczne!

Nowoczesne, precyzyjne badanie oparte na płynnej biopsji i sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS), wspierające wczesne wykrywanie i monitorowanie nowotworów u psów.

Masz pytania lub chcesz wprowadzić badanie do swojej praktyki?
Skontaktuj się z nami bezpośrednio: cc@vetexpert.pl