

## Άρθρο Ανασκόπησης

# «Ωφελέειν, ή μη Βλάπτειν». Χημειοθεραπεία ή Υγιής Καρδιά;

ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ Κ. ΔΗΜΟΣ, ΠΑΥΛΟΣ Ν. ΣΤΟΥΓΙΑΝΝΟΣ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Γ. ΤΡΙΚΑΣ

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Η ΕΛΠΙΣ»

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Χημειοθεραπεία,  
καρδιοτοξικότητα,  
καρδιά.**

Από την εποχή του Ιπποκράτη είχαν επισημανθεί οι βλάβες που μπορεί να προκαλέσει η αλόγιστη ιατρική πρακτική. Έτσι, η υπέρτατη ιπποκρατική εντολή στον ιατρό ήταν «ΩΦΕΛΕΕΙΝ, Ή ΜΗ ΒΛΑΠΤΕΙΝ». Στη σύγχρονη ιατρική θεραπευτική, η αποτίμηση των πραγματικών διαστάσεων της συμβολής της χημειοθεραπείας στους ογκολογικούς ασθενείς περιλαμβάνει εκτός από τη θετική της συνεισφορά και τις αρνητικές της επιπτώσεις.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
8 Μαΐου 2010  
Ημερ. αποδοχής:  
24 Σεπτεμβρίου 2010

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Αθανάσιος Γ. Τρίκας

Μπιζανίου 52,  
166 73 Πανόραμα  
Βούλας, Αθήνα  
e-mail: [atrikas@otenet.gr](mailto:atrikas@otenet.gr)

**Η** ισορροπία ανάμεσα στο προσδοκώμενο όφελος και την αναμενόμενη τοξικότητα είναι ένας καθημερινός προβληματισμός στους ογκολογικούς ασθενείς, καθότι φάρμακο ή θεραπευτική πρακτική χωρίς τοξικότητα δεν υφίσταται παρά μόνο στα πλαίσια του ιδεατού. Έτσι, π.χ. φάρμακα, τα οποία μεταξυ των άλλων χορηγούνται για τη βελτίωση συμπτωμάτων, δηλ. για την αναβάθμιση της ποιότητας ζωής, μπορεί γρήγορα να οδηγήσουν στον αντίποδα, δηλαδή στην υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και σε απρόβλεπτες καταστάσεις.

Η παθολογική φυσιολογία της τοξικότητας δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί και η πρόβλεψη δεν είναι πάντα εύκολη, καθότι η ίδια δόση και ο ίδιος τρόπος χορήγησης δυνατόν να επιφέρει διαφορετική τοξικότητα. Στις δράσεις και παρενέργειες των φαρμάκων εμπλέκονται πολλές μη γενετικές παράμετροι, όπως αλληλεπίδραση φαρμάκων, ηλικία (χρονολογική και βιολογική), γενική κατάσταση, λειτουργικότητα των οργάνων, φύση της ασθένειας, αλλά και πολλές γονιδιακές ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς, όπως π.χ. γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα που μεταβολίζουν τα φάρμακα (Πίνακας 1).

Πολλά κυτταροστατικά και κυτταροτο-

ξικά φάρμακα (Πίνακας 2) που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση διαφόρων μορφών καρκίνου έχουν σοβαρές παρενέργειες που σχετίζονται με την εμφάνιση τοξικότητας σε φυσιολογικούς ιστούς, όπως η καρδιά, οι οποίοι αποτελούνται από κύτταρα με περιορισμένη αναγεννητική ικανότητα. Αν και στόχος των νεότερων φαρμάκων ήταν να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα και να μειωθεί η τοξικότητα, δυστυχώς αυτό δεν κατέστη εφικτό ούτε με τους παράγοντες εκείνους που στοχεύουν σε ειδικούς υποδοχείς και μεταβολικές οδούς των καρκινικών κυττάρων και δεν ενέχονται στις διαδικασίες εξέλιξης και αναγέννησης των φυσιολογικών κυττάρων. Η καρδιοτοξικότητα παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εκείνες που τα κλασικά χημειοθεραπευτικά συνδυάζονται με τους νεότερους παράγοντες, για να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή ελεύθερης νόσου επιβίωση.<sup>1</sup>

### Χημειοθεραπευτικά φάρμακα και καρδιά

Στο παρελθόν η καρδιοτοξικότητα θεωρούνταν σπάνια και σχετικά ασήμαντη παρενέργεια της χημειοθεραπείας, όμως τα τελευταία χρόνια αυτή η λανθασμένη άποψη έχει αλλάξει. Παραδείγματος χάριν,

**Πίνακας 1.** Υποκείμενοι επιβαρυντικοί παράγοντες.

- *Εξαρτώμενοι από τον ασθενή*
  - προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος
  - παράγοντες κινδύνου για ΣΝ
  - γενετικό υπόστρωμα
  - ηλικία του ασθενούς
  - εγκυμοσύνη
  - άθληση
- *Εξαρτώμενοι από τη θεραπεία*
  - οδός χορήγησης των φαρμάκων
  - δοσολογία των φαρμάκων
  - μεσοδιάστημα χωρίς χημειοθεραπεία
  - συνδυασμός φαρμάκων και/ή ακτινοθεραπείας
  - διάρκεια επιβίωσης μετά τη ΧΜΘ

**Πίνακας 2.** Χημειοθεραπευτικά φάρμακα με καρδιοτοξικές επιπτώσεις.

- *Κυτταροτοξικά*
  - Ανθρακυκλίνες
    - Δοξοροβουκίνη
    - Νταουνορουμπικίνη
    - Επιρουβικίνη
    - Ιδαρουβικίνη
  - Μιτοξαρόνη
  - Μπλεομυκίνη
- *Αλκυλιωτικοί παράγοντες*
  - Κυκλοφωσφαμίδη
  - Ιφωσφαμίδη
  - Σιοπλατίνη
  - Μυτομικίνη
  - Βουσουλφάνη
- *Αντιμεταβολίτες*
  - 5-Φλουροουρακίλη
- *Καπεσιβατίνη*
  - Μεθοτρεξάτη
  - Φλουδαραδίνη
- *Αναστολείς της μίτωσης*
  - Πακλιταξέλη
  - Δοσεταξέλη
  - Αλκαλοειδή της Βίνκα
- *Αναστολείς της τοποϊσομεράσης*
  - Ετοπousίδη
  - Τενιπousίδη
- *Μονοκλωνικά αντισώματα*
  - Τραπουζουμάμπη
  - Ριτουξιμάμπη
- *Αναστολείς της τυροκινάσης*
  - Ιματινίμπη
  - Σουντινίμπη
- *Διάφορα*
  - Τρετινοΐνη
  - Πεντοστατίνη
  - Ιντερφερόνη
  - Ιντερλευκίνη-2

η ανθρακυκλίνη (doxorubicin- DOX) προκαλεί συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) ή άλλο καρδιαγγειακό συμβάν. Καρδιακά συμβάματα μπορεί

να εμφανιστούν και σε πολύ μικρότερες δόσεις, αν ο ασθενής έχει παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), αρρυθμίες, βαλβιδοπάθειες, στεφανιαία νόσο (ΣΝ), μεταβολικές διαταραχές, προχωρημένη ηλικία ή έχει ακτινοβοληθεί στο θώρακα λόγω λεμφώματος ή καρκίνου του μαστού.<sup>2</sup> Έτσι φαίνεται, ότι ο δισεξααρτωμενος κίνδυνος καρδιοτοξικότητας είναι μάλλον υψηλότερος από ότι γενικά πιστεύεται και η ανάγκη τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς ενδεχομένως περιορίζει την επίτευξη της μέγιστης δυνατής δραστηριότητας στον συγκεκριμένο ασθενή.

Ένα άλλο σημείο που πρέπει να λάβει κανείς υπόψη είναι η μακροχρόνια απόδοση του καρδιαγγειακού συστήματος σε ασθενείς που επιβίωσαν από ένα νεόπλασμα. Στις Η.Π.Α αυτή τη στιγμή υπάρχουν 270.000 ασθενείς που έχουν επιβιώσει από κάποια μορφή παιδικού καρκίνου και περισσότεροι από 10.000.000 ασθενείς που έχουν επιβιώσει από κάποια μορφή καρκίνου κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής τους.<sup>3,4</sup> Μελέτη από τις Σκανδιναβικές χώρες έδειξε, ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν στην 5/ετία καρδιακή θνησιμότητα 5,9%.<sup>5</sup> Παρόμοια ήταν και τα νούμερα που παρατηρήθηκαν στην Childhood Cancer Survivor Study, κατά την οποία τα παιδιά που επιβίωσαν από έναν καρκίνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, δεκαετίες μετά, παρουσίασαν 15/πλάσια ποσοστά ΣΚΑ, 10/πλάσια ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων και 9/πλάσια ποσοστά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.<sup>3</sup> Μάλιστα, σύμφωνα με τους ερευνητές, ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος από την εμφάνιση ενός δεύτερου νεοπλασματος ιδιαίτερα στα άτομα που χορηγήθηκαν ανθρακυκλίνες και/ή ακτινοβολίες.<sup>3</sup> Επιπλέον, μελέτες σε ασυμπτωματικά παιδιά που επιβίωσαν ενός νεοπλασματος έδειξαν, ότι ακόμα και χαμηλή δόση DOX έχει την τάση να προκαλεί ασυμπτωματικές καρδιακές ανωμαλίες που αποκαλύπτονται με αναίμακτες μεθόδους, ενώ σε μεγαλύτερη δόση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών ανωμαλιών κατά 4-5 φορές.<sup>6</sup> Αυτές οι παρατηρήσεις είναι ενδεικτικές, ότι για τα παιδιά δεν υπάρχει απολύτως «ασφαλής» δόση ανθρακυκλινών.<sup>7</sup> Φαίνεται, ότι κάθε έκθεση στα αντινεοπλασματικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσει καρδιακές ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά κάτω από κάποιες συνθήκες, οι οποίες δεν θα είχαν την ίδια επίδραση σε υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας.<sup>1</sup> Τα παραπάνω μπορεί να ισχύουν και για ενήλικες, οι οποίοι αντιμετωπίζονται με «ασφαλείς» δόσεις χημειοθεραπευτικών.

Εντούτοις, για την ώρα, δεν υπάρχουν στοιχεία, που να συνηγορούν υπέρ της αποφυγής χορήγησης χημειοθεραπευτικών παραγόντων με σκοπό την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών, ενώ αντίθετα οι μελέτες δείχνουν ότι το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο είναι πολύ μεγαλύτερο.<sup>9</sup> Ωστόσο, η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με προσοχή και με τακτική παρακολούθηση του ασθενούς, δεδομένου ότι υπάρχουν και μελέτες που κατέληξαν σε πιο συγκρατημένα αποτελέσματα.<sup>10</sup> Επιπλέον, σε κάποιες κατηγορίες ασθενών, όπως παραδείγματος χάριν σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού, αντί για τα κλασικά χημειοθεραπευτικά προτιμώνται στοχευμένες θεραπείες, οι οποίες έχουν μέτρια καρδιοτοξικότητα, όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή επιτείνουν την καρδιοτοξικότητα όταν συγχορηγούνται με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Η καρδιοτοξικότητα των στοχευμένων θεραπειών ή των συνδυασμένων θεραπειών φαίνεται ότι είναι αντιμετωπίσιμη και αναστρέψιμη κατά τη διάρκεια μιας βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης περιόδου παρακολούθησης, αλλά υπάρχει και η πιθανότητα εμφάνισης όψιμης καρδιοτοξικότητας<sup>11</sup> (Εικόνα 1).

Για το λόγο αυτό και επειδή το προσδόκιμο επιβίωσης έχει αυξηθεί σημαντικά σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο, είναι σημαντική η στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών για να διαγνωστεί εγκαίρως η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) ή άλλης καρδιαγγειακής επιπλοκής. Η ΣΚΑ, η οποία προκαλείται από τα αντινεοπλασματικά φάρμακα δεν απαντά πάντα στην κλασική αγωγή, ιδιαίτερα όταν είναι αποτέλεσμα αθροιστικής χορήγησης ανθρακυκλινών. Σε μερικές περιπτώσεις η μεταμόσχευση της καρδιάς μπορεί να αποτελεί τη μόνη ενδεδειγμένη

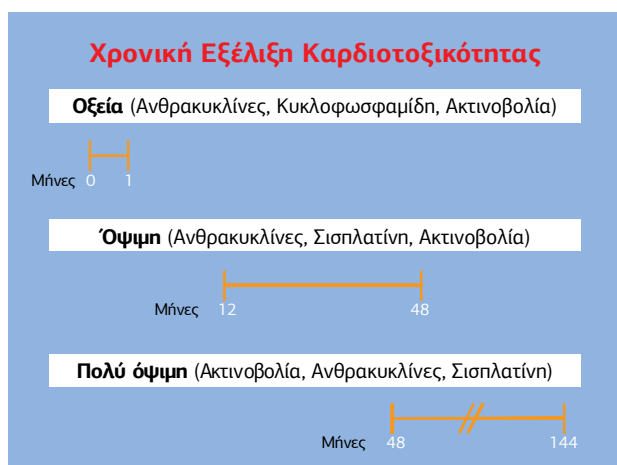
αντιμετώπιση για ασθενείς που επιβίωσαν ενός νεοπλασματος, αλλά έχουν όψιμη, βαριά ΚΑ.<sup>12</sup>

### Καρδιοτοξικότητα των Χημειοθεραπευτικών Παραγόντων

Οι κλινικές εκδηλώσεις της προκαλούμενης από τα χημειοθεραπευτικά καρδιοτοξικότητας είναι πολλές και διαφορετικές, ανάλογα με το είδος του χρησιμοποιούμενου φαρμάκου και την ύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (Πίνακας 3).

### Τοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες

Το πρόβλημα της καρδιοτοξικότητας από τις ανθρακυκλίνες είναι γνωστό από 40/ετίας. Όρια ασφαλείας έχουν καθοριστεί όχι μόνο για την DOX, αλλά και για τα ανάλογά της, όπως η epirubicin (EPI), η daunorubicin (DNR), και η idarubicin (IDA). Πιστεύεται, ότι οι ανθρακυκλίνες μπορεί να γίνονται καρδιοτοξικές μετά από μείωση κατά ένα ή δύο ηλεκτρόνια. Η μείωση κατά ένα ηλεκτρόνιο οδηγεί στον σχηματισμό ελεύθερων ριζών, οι οποίες προκαλούν οξειδωτικό stress και απώλεια ενέργειας από τα καρδιομυοκύτταρα. Η απώλεια δύο ηλεκτρονίων έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου και του σιδήρου του οργανισμού. Το οξειδωτικό stress, η διαταραχή των ιόντων ασβεστίου και του σιδήρου καθώς και οι συνοδές μεταβολές στην έκφραση εξειδικευμένων καρδιακών γονιδίων τελικά οδηγούν στην εμφάνιση μυοκαρδιοπάθειας.<sup>13</sup> Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών αυξήθηκε η γνώση μας, όσον αφορά στους φαρμακοκινητικούς και μεταβολικούς παράγοντες που καθορίζουν την καρδιοτοξικότητα των ανθρακυκλινών. Η DOX και η EPI διαχέονται από καρδιομυοκύτταρα στο πλάσμα, ενώ άλλες ανθρακυκλίνες δεν έχουν αυτή τη δυνατότητα. Έτσι, μεταβολίτες αυτών συγκεντρώνονται μέσα στην καρδιά και σχηματίζουν δεξαμενές, οι οποίες παραμένουν εκεί κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Αυτό εξηγεί ενδεχομένως γιατί οι ανθρακυκλίνες προκαλούν την εμφάνιση όψιμης καρδιοτοξικότητας και γιατί αυξάνεται η καρδιοτοξικότητά τους όταν συγχορηγούνται με άλλα χημειοθεραπευτικά, τα οποία από μόνα τους έχουν μικρή ή καμία επίδραση στην καρδιά.<sup>14</sup> Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα τοξικής συνέργειας είναι ο συνδυασμός μιας ανθρακυκλίνης και μιας ταξάνης π.χ. πακλιταξέλη (PTX). Μεγάλες μελέτες έδειξαν, ότι ο συνδυασμός DOX και PTX οδηγεί σε μυοκαρδιοπάθεια και ΚΑ το περίπου 19% των ασθενών που λαμβάνει 420-480 mg DOX/m<sup>2</sup>. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει,



Εικόνα 1. Χρόνια Εξέλιξη Καρδιοτοξικότητας.

**Πίνακας 3.** Καρδιαγγειακές βλάβες που προκαλούνται από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.<sup>64,65,66</sup>

Παραδείγματα χημειοθεραπευτικών	Πιθανή καρδιαγγειακή βλάβη	Αποτελέσματα Συστηματικό μακρο-περιβάλλον				Τοπικό μικρο-περιβάλλον		
		Βλάβη DNA	Αποκλεισμός ATP	Πρωτεϊνες απόπτωσης	ROS	Βλάβη ενδοθηλιακών κυττάρων	Αποκλεισμός σηματοδοτικών οδών κυττάρου	ADCC
Ανθρακυκλίνες	ΚΑ, οξεία μυοκαρδίτις, δυσλειτουργία αρ κοιλίας, αρρυθμία	+	+	+	+	-	-	-
Καπεσιταμίνη, 5-Φλοροουρακίλη	Ισχαμία, περικαρδίτις, ΚΑ, καρδιογενής καταπληξία	+	+	+	+	+	-	-
Πακλιταξέλη, Αλκαλοειδή της Βίνκα	Φλ. βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, υπόταση, ΚΑ, ισχαμία	+	?	?	?	?	-	-
Κυκλοφωσφαμίδη	Νευροορμονική δράση, ανεπάρκεια μιτροειδούς	+	?	?	?	+	-	-
Ιματινίμη	Αρρυθμία, ΚΑ, αγγειοίδημα, δυσλειτουργία αρ κοιλίας	-	+	+	-	<>	<>	-
Σοραφενίδη	Υπέρταση, αρρυθμία	-	-	-	-	<>	<>	-
Σουντινίμη	Υπέρταση, αρρυθμία	-	-	-	-	<>	<>	-
	LDL/HDL	-	-	-	-	-	-	-
	διαταραχές, θρομβοεμβολικά επεισόδια							
Τραστοζουμάμη	Αρρυθμία, ΚΑ, αγγειοίδημα, δυσλειτουργία αρ κοιλίας	-	-	-	-	<>	<>	+
Μπεβασιζουμάμη	Υπέρταση, θρομβοεμβολικά επεισόδια	-	-	-	-	<>	<>	-
Cox-2 αναστολείς	θρομβοεμβολικά επεισόδια	-	-	-	-	<>	-	-
Ακτινοβολία θώρακα	Μυοκαρδιακή ίνωση, βαλβιδοπάθειες, δυσλειτουργία αρ κοιλίας	+	-	<>	+	+	-	-

+ = πολύ πιθανό, - = απίθανο, ? = άγνωστο, < > = λιγότερο πιθανό.

ADCC = κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντισώματα, ROS = αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου, SERMs = εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων οιστρογόνων, LVD = δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ΚΑ = καρδιακή ανεπάρκεια.

ότι η PTX επιταχύνει την από τις ανθρακυκλίνες προ-αγόμενη καρδιοτοξικότητα. Παρόμοια αποτελέσματα

παρατηρήθηκαν και με τη χορήγηση ενός αναλόγου της PTX, την docetaxel (DCT).<sup>15</sup>

## Τοξικότητα από τις ταξάνες

Οι ταξάνες PTX και DCT μπορεί να παρουσιάσουν παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα με προεξάρχουσα την ασυμπτωματική φλεβοκομβική βραδυκαρδία, η οποία παρατηρείται περίπου στο 29% των ασθενών.<sup>16</sup> Η βραδυκαρδία μπορεί να παρουσιαστεί αρκετές ώρες μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης και αποκαθίσταται με τη διακοπή του φαρμάκου. Καλλιέργειες μυοκαρδιακών κυττάρων έδειξαν, ότι οι ταξάνες έχουν τοξική επίδραση, η οποία είναι ενδεχομένως αποτέλεσμα της επίδρασης των ταξανών στο μικροσωληνώδες δίκτυο των μυοκαρδιακών κυττάρων που οδηγεί στη διαταραχή της ικανότητας των κυττάρων να αντικαταστήσουν τα σαρομερίδια. Το συγκεκριμένο εύρημα είναι ανησυχητικό, γιατί υποδεικνύει ότι οι ταξάνες είναι από μόνες τους τοξικές, ανεξάρτητα από τη συγχορήγηση ανθρακυκλινών, ιδιαίτερα σε συνθήκες αυξημένου μυοκαρδιακού στρες. Η τοξικότητα του συνδυασμού ανθρακυκλινών και ταξανών μπορεί να περιοριστεί με μείωση της δόσης της DOX σε 360 mg/m<sup>2</sup> και με χορήγηση του ενός από τα δύο φάρμακα με καθυστέρηση 4 ημερών.<sup>17</sup>

## Τοξικότητα από άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες

Η καρδιοτοξικότητα είναι σημαντική επιπλοκή και άλλων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, όπως των αλκυλιωτικών παραγόντων, των αντιμεταβολιτών, των αντιβιοτικών, των αναστολέων της τοποϊσομεράσης, και των tubulin-active παραγόντων.<sup>18,19</sup> Οι χημειοθεραπευτικοί αυτοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν μυοκαρδιοπάθεια παρόμοια με εκείνη των ανθρακυκλινών, ισχαιμία, μυοκαρδίτιδα και οξεία περικαρδίτιδα. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της bleomycin, η οποία μπορεί να προκαλέσει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τόσο μετά από χορήγηση μιας δόσης όσο και πολλά χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και της ifosfamide, η οποία προκαλεί αρρυθμίες σε χαμηλές συνολικές δόσεις ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε υψηλές συνολικές δόσεις.<sup>20,21</sup> Καρδιοτοξικότητα μπορεί να προκαλέσουν τροποποιητές της βιολογικής απάντησης (interferons, interleukin-2), παράγοντες διαφοροποίησης (trans-retinoic acid, arsenic trioxide), ορμόνες (diethylstilbestrol, estramustine) και αντιορμόνες (αναστολείς των αρωματασών). Η καρδιοτοξικότητα των παραπάνω χημειοθεραπευτικών που δεν ανήκουν στην ομάδα των ανθρακυκλινών φαίνεται, ότι

δεν μπορεί πάντα να προβλεφθεί και ενίοτε είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά.

## Τοξικότητα από τη στοχευμένη θεραπεία

Καρδιοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί και με τη στοχευμένη θεραπεία, δηλαδή με αντισώματα ή με μικρής μάζας αναστολείς που στοχεύουν σε «ειδικούς για τον όγκο» υποδοχείς. Ο υποδοχέας HER2, ο οποίος ανήκει σε μια ευρύτερη ομάδα υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, υπερεκφράζεται σε περίπου 25% των καρκίνων του μαστού. Στο παρελθόν, η έκφραση αυτή σχετιζόταν με επιθετική νόσο και κακή πρόγνωση. Τα τελευταία χρόνια αυτό έχει αλλάξει με τη χρήση της Trastuzumab (Herceptin), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο χορηγείται σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού και σαν βοηθητική θεραπεία σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού. Σε αυτούς τους ασθενείς η πρόγνωση έχει βελτιωθεί σημαντικά.<sup>22</sup> Η Trastuzumab στο υγιές μυοκάρδιο προκαλεί έκπτωση της συστολικής λειτουργικότητας, η οποία είναι ανεξάρτητη από τη χορηγούμενη δόση, υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου και δεν υποτροπιάζει με την επαναχορήγηση αυτού, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις η ενδομυοκαρδιακή βιοψία αποκαλύπτει σοβαρές δομικές αλλοιώσεις.<sup>23,24</sup> Τα χαρακτηριστικά της προκαλούμενης από την Trastuzumab καρδιοτοξικότητας (Τύπου II) είναι διαφορετικά από εκείνη που προκαλείται από τις ανθρακυκλίνες (Τύπου I). Αν και η Trastuzumab έχει μία «ήπια» σχετικά δράση στο μυοκάρδιο, μια μελέτη έδειξε, ότι ο συνδυασμός Trastuzumab, DOX και cyclophosphamide προκαλεί σοβαρού βαθμού ΚΑ στο 16% των ασθενών. Αντίθετα, τα αντίστοιχα ποσοστά με τη χορήγηση DOX-cyclophosphamide είναι 4%, Trastuzumab με PTX 2%, και μόνο Trastuzumab 1%.<sup>25</sup> Με την παραπάνω μελέτη έγινε φανερό, ότι η Trastuzumab μπορούσε να επιδεινώσει την καρδιοτοξικότητα της DOX ακόμα και σε μικρότερες δόσεις αυτής. Παράλληλα, μελέτες διαδοχικής χορήγησης ανθρακυκλινών και Trastuzumab, είχαν εξίσου απογοητευτικά αποτελέσματα με την επίπτωση της σοβαρής/συμπτωματικής ΚΑ να παραμένει σε υψηλά επίπεδα.<sup>11</sup> Γι' αυτό ο FDA συνέστησε την αποφυγή της συγχορήγησης ανθρακυκλινών και Trastuzumab. Οι ως τώρα γνωστές μελέτες της Trastuzumab συμπεριλαμβάναν άτομα με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Γεννάται το ερώτημα πια θα είναι η επίδραση του φαρμάκου στο μυοκάρδιο ασθενών με προεξάρχουσα καρδιακή νόσο ή πολλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια; Και για να γίνουν τα

πράγματα πιο σύνθετα δεν είναι ακόμα γνωστό πια θα είναι η μακροχρόνια επίδραση της Trastuzumab στο μυοκάρδιο. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης, ότι η συνύπαρξη ενός γονιδιακού πολυμορφισμού του HER2 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για καρδιακά συμβάντα, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στον όγκο και στη μακροχρόνια επιβίωση.<sup>26</sup> Και άλλοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη στοχευμένη θεραπεία των νεοπλασμάτων έχουν ενοχοποιηθεί για δυσμενείς επιδράσεις στο μυοκάρδιο. Η sunitinib και η sorafenib είναι φάρμακα που αναστέλλουν κινάσες, οι οποίες, προάγουν την αύξηση των καρκινικών κυττάρων και τη νεοαγγειογένεση, ενώ η bevacizumab είναι ένας αντι-VEGF (vascular endothelial growth factor) παράγοντας.

### Ανεπιθύμητες παρενέργειες της χημειοθεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα (Πίνακας 4)

#### Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η πιο χαρακτηριστική παρενέργεια της χρόνιας καρδιοτοξικότητας είναι η ασυμπτωματική συστολική και/ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας που καταλήγει σε σοβαρή συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια που τελικά μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.

Η ενδοκαρδιακή βιοψία είναι η πιο ευαίσθητη και ειδική μέθοδος για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της καρδιοτοξικότητας, αλλά είναι δύσκολο να εφαρμοστεί σε τακτική βάση, δεδομένου του επεμβατικού της χαρακτήρα.<sup>27</sup> Γι' αυτό το λόγο, προτιμάται η παρακολούθηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας είτε με υπερηχογράφημα είτε με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, αν και οι δύο μέθοδοι έχουν χαμηλότερη ευαισθησία σε σχέση με τη βιοψία. Ως δείκτης πρώιμης μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας έχει προταθεί η εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας.<sup>28,29</sup> Εντούτοις, για την ώρα δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να αποδεικνύουν, ότι η συστηματική εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας είναι χρήση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη για την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της καρδιοτοξικότητας. Βιοχημικοί δείκτες, όπως η τροπονίνη I και T μπορεί επίσης να βοηθήσουν στην πρώιμη ανίχνευση της καρδιοτοξικότητας, πριν γίνει εμφανής η μείωση του κλάσματος εξωθήσεως στο υπερηχογράφημα<sup>30</sup> (Πίνακας 5). Ιδιαίτερα, μια μελέτη έδειξε, ότι αν τα επίπεδα της τροπονίνης I παρουσιάσουν μικρή αύξηση κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επιπλοκές από καρδιαγγειακό σύστημα.<sup>31</sup> Αντίθετα, αν κατά τη

**Πίνακας 4.** Κλινικές εκδηλώσεις της καρδιοτοξικότητας προκαλούμενης από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

1. Καρδιακή Ανεπάρκεια
2. Ισχαμία
3. Υπόταση
4. Υπέρταση
5. Οίδημα
6. Διαταραχές του Ρυθμού
7. Θρομβοεμβολικά Επεισόδια
8. Μυοκαρδίτιδα, Περικαρδίτιδα

διάρκεια της χημειοθεραπείας και τους επόμενους μήνες τα επίπεδα της τροπονίνης I παραμένουν χαμηλά, οι ασθενείς έχουν άριστη πρόγνωση όσον αφορά στη μυοκαρδιακή λειτουργία. Για να επιβεβαιωθούν, όμως τα παραπάνω αποτελέσματα, είναι απαραίτητες μακροχρόνιες, προοπτικές μελέτες.

Ένας άλλος δείκτης εκτίμησης της μυοκαρδιακής λειτουργικότητας είναι το B-type natriuretic peptide (BNP), μια νευροορμόνη, η οποία αυξάνεται σε απόκριση της υπερφόρτωσης όγκου<sup>32</sup> (Πίνακας 6). Μελέτες σε ασθενείς με νεοπλάσματα έδειξαν, ότι υψηλά επίπεδα του BNP σχετίζονται με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με ανθρακυκλίνες.<sup>33,34</sup> Επίσης, το BNP είναι αυξημένο και πριν την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών και μεταμόσχευση μυελού.<sup>35</sup>

Δεδομένου, ότι η μείωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου είναι μια πιθανή επιπλοκή της χημειοθεραπείας και κυρίως των ανθρακυκλινών, διάφορες τεχνικές έχουν προταθεί για την αποφυγή της. Σημαντικό ρόλο στη μείωση των επιπλοκών παίζει η μείωση της δόσης σε λιγότερο από 400 mg/m<sup>2</sup> και η επιβράδυνση της χορήγησης του φαρμάκου.<sup>36</sup> Οι λιποσωμικές μορφές των ανθρακυκλινών μπορεί περαιτέρω να μειώσουν την καρδιοτοξικότητά τους.<sup>37,38</sup> Η dextrazoxane, η οποία είναι ένα παράγωγο του ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), μπορεί να μειώσει την ποσότητα του ελεύθερου σιδήρου μέσα στα μυοκύτταρα και έτσι να ελαττώσει τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης ανθρακυκλίνης.<sup>39</sup> Η dextrazoxane γενικά χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, που έλαβαν υψηλές δόσεις ανθρακυκλίνης (>300 mg/m<sup>2</sup>), αλλά δεν συνιστάται η χορήγησή της από την αρχή της θεραπείας, γιατί μπορεί να μειώσει την αντινεοπλασματική δράση των ανθρακυκλινών. Η dextrazoxane σε ορισμένες μελέτες έδειξε βελτίωση της επιβίωσης,

**Πίνακας 5.** Κλινικές μελέτες για την τροπονίνη ως δείκτης καρδιοτοξικότητας από προκληθείσα χημειοθεραπεία.

Συγγραφέας	Πληθυσμός μελέτης	No. (%) τροπονίνη	Τύπος τροπονίνης	Μέθοδος μέτρησης τροπονίνης	Cutoff (μg/L)
Cardinale et al	Προχωρημένη νεοπλασία με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων	204 (32)	I	Dade Stratus II	>0, 50
Cardinale et al	Καρκίνος του μαστού με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων	211 (33)	I	Dade Stratus II	>0,50
Sandriet et al	Προχωρημένη νεοπλασία με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων	179 (32)	I	Dade Stratus CS	>0,08
Auner et al	Καρκίνος του αίματος	78 (15)	T	Roche Elecsys (third generation)	>0,03
Cardinale et al	Προχωρημένη νεοπλασία με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων	703 (30)	I	Dade Stratus CS	>0,08
Lipshultz et al	Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία σε παιδιά	76 (32)	T	Roche Elecsys (third generation)	>0,03
Kilickap et al	Προχωρημένη νεοπλασία με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων	41 (34)	T	Roche Elecsys (third generation)	>0,01

αλλά αν αυτή η βελτίωση ήταν αποτέλεσμα βελτίωσης της καρδιακής λειτουργικότητας δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο.

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να αναστραφεί με τη διακοπή της θεραπείας, την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και την επιθετική θεραπεία της ΚΑ. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ) και οι β-αναστολείς είναι οι πιο σημαντικοί φαρμακευτικοί παράγοντες στην ΚΑ. Η χρήση τους σε ασθενείς με νεόπλασμα και ΚΑ είναι απαραίτητη, δεν υπάρχουν αντενδείξεις και επιβάλλεται ακόμα και σε εκείνους που βρίσκονται υπό αγωγή με χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Μάλιστα, η καρδιακή λειτουργία συχνά επιδεινώνεται στους ασθενείς εκείνους με ΚΑ, των οποίων η συγκεκριμένη αγωγή διακόπτεται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Σε ασθενείς με νεοπλασία, η πρωτοεμφανιζόμενη ΚΑ δεν οφείλεται πάντα στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Γι' αυτό το λόγο, είναι απαραίτητη η διερεύνησή της και ο αποκλεισμός πιθανής άλλης αιτίας, όπως της ισχαιμίας (Πίνακας 7).

### Ισχαιμία

Το οπισθοστερνικό άλγος είναι μια ακόμα παρενέργεια που μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χημειοθεραπεία διακόπτεται, γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και μετρώνται τα καρδιακά ένζυμα. Αν διαπιστωθεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ), ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τις υπάρχοντες οδηγίες του American College of Cardiology, του American Heart και της European Heart Society.<sup>40,41</sup> Ο χαμηλός αριθμός των αιμοπεταλίων και οι εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι ένα ιδιαίτερο πρόβλημα σε ορισμένους ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο, γιατί η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί αντένδειξη. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί ασπιρίνη και έντονη αντιισχαιμική αγωγή με νιτρώδη και β-αναστολείς. Η επεμβατική αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ασθενών επίσης αντενδείκνυται, γιατί δεν μπορεί να χορηγηθεί ηπαρίνη. Η χορήγηση αιμοπεταλίων δεν επιτρέπεται, γιατί τα αιμοπετάλια ευδοτώνουν περαιτέρω τις θρομβώσεις. Πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν

**Πίνακας 6.** Κλινικές μελέτες για το BNP, ως δείκτης καρδιοτοξικότητας από προκληθείσα χημειοθεραπεία.

Συγγραφέας	Πληθυσμός μελέτης	No. (%) NP	Νατριουρητικό πεπτιδίο	Μέθοδος μέτρησης	Ουδός	Συμπεράσματα
Suzuki et al	Καρκίνος αίματος	27 (?)	BNP	Δεν ορίστηκε	Δεν ορίστηκε	Τα επίπεδα αυξήθηκαν μετά τη θεραπεία
Nousiainen et al	Οξεία μυελογενής λευχαιμία	10 (?)	BNP	RIA Method	Δεν ορίστηκε	Το BNP συσχετίστηκε με διαστολική δυσλειτουργία
Nousiainen et al	Οξεία λευχαιμία	28 (25)	BNP	RIA Method	Δεν ορίστηκε	Το BNP δεν είχε προγνωστική αξία
Okumura et al	Παιδιατρικοί καρκίνοι	13 (?)	BNP	Shonogi IRMA	8,5 ng/L	Το BNP δεν συσχετίστηκε με χαμηλό ΚΕ, αλλά με μελλοντική ΚΑ
Hayakawa et al	Καρκίνος μαστού	34 (?)	BNP	Shonogi IRMA	40 ng/L	Τα επίπεδα του BNP αυξήθηκαν σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία
Meinardi et al	Non-Hodgkin λέμφωμα	39 (?)	BNP	Shonogi IRMA	Δεν ορίστηκε	Τα επίπεδα του BNP αυξήθηκαν μετά την θεραπεία, αλλά δεν συσχετίστηκαν με κοιλιακή δυσλειτουργία
Nousiainen et al	Παιδιατρικοί καρκίνοι	28 (?)	BNP	RIA Method	Δεν ορίστηκε	Το BNP συσχετίστηκε με διαστολική δυσλειτουργία
Poutanen et al		39 (?)	BNP	Shonogi IRMA	Δεν ορίστηκε	Χωρίς κλινική σημασία
Daugaard et al	Προχωρημένη νεοπλασία με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων	107 (?)	BNP	RIA Method	Δεν ορίστηκε	Χωρίς αξία για αντικατάσταση το ΚΕ
Sandri et al	Προχωρημένη νεοπλασία με χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων	52 (69)	BNP	Roche Elecsys	Άνδρες >88 ng/L (<50 χρ.), >227 ng/L (<50 χρ.) Γυναίκες >153 ng/L (<50 χρ.), >334 ng/L (<50 χρ.)	Μεγάλη αύξηση του BNP συνδέθηκε με ανάπτυξη καρδιακής δυσλειτουργίας
Horacek et al	Οξεία μυελογενής λευχαιμία	15 (7)	NT-proBNP	Roche Elecsys	Δεν ορίστηκε	Τα επίπεδα του BNP αυξήθηκαν μετά την θεραπεία
Dichon et al	Καρκίνος μαστού	79 (49)	NT-proBNP	Shonogi IRMA	51,3 ng/L	Τα επίπεδα του BNP προέβλεψαν ανάπτυξη ΚΑ, (ευαισθησία 83% και ειδικότητα 90%)
Soker et al	Καρκίνος αίματος	31 (?)	NT-proBNP	Roche Elecsys	Δεν ορίστηκε	Τα επίπεδα αυξήθηκαν σε ασθενείς με κοιλιακή δυσλειτουργία

NP= Νατριουρητικό πεπτιδίο, ΚΕ= Κλάσμα εξωθήσεως, ΚΑ= καρδιακή ανεπάρκεια.

ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ΟΣΣ. Η ενδοφλέβια χορήγηση cisplatin μπορεί να προκαλέσει οπισθο-

στερνικό άλγος, αίσθημα παλμών και αύξηση των καρδιακών ενζύμων.<sup>42</sup> Η cisplatin αποτελεί ιδιαίτε-



**Πίνακας 7.** Επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ανά χημειοθεραπευτικό παράγοντα.

---

Ανθρακυκλίνες (6-10%)
Μιτοξατρόνη (Novantrone) (1-5%)
Κυκλοφωσφαμίδη (Endoxan) (1-5%)
Μιτομυκίνη (Mutamycin) (1-5%)
Τραστοζουμάμπη (Herceptin) (1-5%)
Αλεμτουζουμάβη (Campath) (<1%)

---

ρη περίπτωση χημειοθεραπευτικού παράγοντα, γιατί μπορεί όψιμα να προκαλέσει υπέρταση, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μυοκαρδιακή ισχαιμία και έμφραγμα, ακόμα και 10 έως 20 χρόνια μετά την ύφεση του μεταστατικού καρκίνου των όρχεων.<sup>43</sup> Επιπλέον, οι ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία του μεσοθωρακείου είναι σε αυξημένο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μετά από θεραπεία με etoposide ή άλλους παράγοντες.<sup>44,45</sup> Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με πρόκληση ΟΣΣ είναι η 5-fluorouracil (5-FU), η capecitabine (Xeloda), τα αλκαλοειδή της vinca, η interferon-α και η bevacizumab<sup>49,50</sup> (Πίνακας 8).

### Υπόταση

Η υπόταση είναι μια συχνά παρατηρούμενη παρενέργεια της etoposide.<sup>51</sup> Επίσης η χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να προκαλέσει υπόταση λόγω της μαζικής απελευθέρωσης κυτοκινών. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί ακόμα να προκαλέσουν πυρετό, δύσπνοια ακόμα και τον θάνατο.<sup>52,53</sup> Η alemtuzumab (Campath), ένα IgG αντίσωμα εναντίον του CD52 αντιγόνου έχει σχετιστεί με υπόταση, βρογχόσπασμο και εξάνθημα από την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Η Cetuximab (Erbix), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τον human epidermal growth factor receptor μπορεί να προκαλέσει σημαντικές παρενέργειες, όπως υπόταση, βρογχόσπασμο και ουρική αρθρίτιδα σε περίπου 3% των ασθενών.<sup>54</sup> Η Rituximab (Rituxan), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του CD20 αντιγόνου μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, όπως υπόταση, αγγειοοίδημα και βρογχόσπασμο μέσα στις πρώτες ώρες της έγχυσης

**Πίνακας 8.** Επίπτωση των ισχαιμικών συμβαμάτων ανά χημειοθεραπευτικό παράγοντα.

---

(5-FU) Φλουοροουρακίλη, (1-5%)
Σισπλατίνη (Platinol) (1-5%)
Καπεσιταβίνη (Xeloda) (<1%)
Ιντερλευκίνη-2 (<1%)

---

**Πίνακας 9.** Επίπτωση της υπότασης ανά χημειοθεραπευτικό παράγοντα.

---

Ετοποσίδη (Vepesid) (1-5%)
Αλεμτουζουμάμπη (Campath) (6-10%)
Ριτουξιμάμπη (Mabthera) (1-5%)
Ιντερλευκίνη-2 (>10%)

---

του.<sup>55</sup> Γι' αυτό στους ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο συνιστάται η παρακολούθηση για υπόταση. Τα αντιπυαμινικά, τα στεροειδή και οι αργές εγχύσεις μπορούν να προλάβουν, αλλά και να θεραπεύσουν αυτές τις παρενέργειες. Άλλα μέτρα περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, αγγειοσπαστικών παραγόντων, βρογχοδιασταλτικών και διφαινοδραμίνης (Πίνακας 9).

### Υπέρταση

Η bevacizumab μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπέρταση. Στις κλινικές μελέτες ΑΥ παρατηρήθηκε μέχρι και στο 5% των ασθενών, με σπάνια αναφερόμενα περιστατικά εγκεφαλοπάθειας και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. ΑΥ μπορεί να προκληθεί και από την interferon-α. Η ΑΥ αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων<sup>56</sup> (Πίνακας 10).

### Διαταραχές του ρυθμού

Το τριοξειδίο του αρσενικού μπορεί να προκαλέσει ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές με παράταση του QT σε >50% των ασθενών που το λαμβάνουν. Άλλες παρενέργειες είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, οι μη ειδικές διαταραχές του ST-T, η κολπική μαρμαρυγή και το torsades de pointes. Επιπλέον, το τριοξειδίο του αρσενικού έχει σχετισθεί με την εμφάνιση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.<sup>57,58</sup> Γι' αυτό το λόγο συνιστάται η ΗΚΓ παρακολούθηση των ασθενών εκείνων που λαμβάνουν τριοξειδίο του αρσενικού, ιδιαίτερα αν συγχωρηγούνται και άλλοι παράγοντες που παρατείνουν το QT.

**Πίνακας 10.** Επίπτωση της υπέρτασης ανά χημειοθεραπευτικό παράγοντα.

---

Μπεβασιζουμάμπη (Avastin) (1-5%)
Σισπλατίνη (Platinol) (>10%)
Ιντεροφερόνη-α (1-5%)

---

Η θαλιδομίδη είναι σχετικά ασφαλής ως προς την πρόκληση καρδιαγγειακών διαταραχών και γενικά είναι καλώς ανεκτή. Η πλειονότητα των παρενεργειών μπορεί να αντιμετωπιστεί με τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης. Εντούτοις, η θαλιδομίδη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή φλεβοκομβική βραδυκαρδία.<sup>59</sup> Η βραδυκαρδία είναι συνήθως ασυμπτωματική, αλλά σε ασθενείς με συνυπάρχουσες διαταραχές στο σύστημα αγωγής μπορεί να είναι απαραίτητη η εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Τέλος, η πακλιταξέλη έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, έκτακτες κοιλιακές συστολές και κοιλιακή ταχυκαρδία<sup>60</sup> (Πίνακας 11).

### Οίδημα

Η θεραπεία με την imatinib mesylate (Gleevec), έναν ειδικό αναστολέα της BCR-ABL tyrosine kinase έχει σχετιστεί με την εμφάνιση οιδήματος, το οποίο μπορεί να εξελιχθεί λόγω σημαντικής κατακράτησης υγρών σε εμφάνιση περικαρδιακής και πλευριτικής συλλογής.<sup>61</sup> Η παρουσία οιδήματος σπάνια είναι απειλητική για τη ζωή και συχνά αντιμετωπίζεται πλήρως με τη χορήγηση διουρητικών (Πίνακας 12).

### Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Η χορήγηση bevacizumab έχει σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Ο κίνδυνος θανατηφόρας αρτηριακής θρόμβωσης είναι επίσης αυξημένος. Θρομβώσεις μπορεί να προκληθούν από τη χορήγηση paclitaxel και θαλιδομίδης.<sup>62,63</sup> Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα συνι-

**Πίνακας 11.** Επίπτωση των διαταραχών ρυθμού ανά χημειοθεραπευτικό παράγοντα.

Πακλιταξέλη (Taxol) (<1%)
Θαλιδομίδη (Thalomid) (1-5%)
Τριοξείδιο του αρσενικού (Trisenox) (>10%)

**Πίνακας 12.** Επίπτωση της εμφάνισης οιδημάτων ανά χημειοθεραπευτικό παράγοντα.

Ιματινίμπη (Gleevec) (1-3%)
Θαλιδομίδη (Thalomid) (1-5%)

στάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων κουμαρινικών για την πρόληψη πιθανής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (Πίνακας 13).

### Παρακολούθηση των ογκολογικών ασθενών από τον κλινικό καρδιολόγο σε συνεργασία με τον ογκολόγο

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για τον ορισμό, τη διαγνωση ή τη θεραπεία της καρδιοτοξικότητας από τα αντινεοπλασματικά φάρμακα. Οπότε φαίνεται να είναι επιτακτική η ανάγκη οι εν λόγω κατευθυντήριες γραμμές να καθοριστούν. Εν τω μεταξύ, οι ασθενείς με καρκίνο και καρδιαγγειακές ασθένειες πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τις υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας, της American Heart Association και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τους καρδιολογικούς ασθενείς γενικότερα.

Η πρόληψη της καρδιοτοξικότητας ξεκινά πριν από την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου, με τη συνεργασία του ογκολόγου και του καρδιολόγου. Ο πρώτος λαμβάνει ένα πλήρες ιστορικό και αξιολογεί αντικειμενικά τον ασθενή όσον αφορά τη θεραπεία ή/και την πρόληψη του καρκίνου ενώ ο δεύτερος αξιολογεί την καρδιαγγειακή λειτουργία, τις αιματολογικές εξετάσεις, την αρτηριακή πίεση, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, την αξιολόγηση των διαταραχών ρυθμού, το υπερηχογράφημα για την εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας. Σε ασθενείς με LVEF <50%, ΚΑ, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη, ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό ή θρομβοεμβολικά επεισόδια, ανθεκτική ΑΥ ή σοβαρές αρρυθμίες θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω του κινδύνου εκδήλωσης ανεπιθύμητων παρενεργειών που οφείλονται σε καρδιοτοξικότητα.

Έτσι, το καρδιαγγειακό προφίλ θα πρέπει να ληφθεί υπόψη από τον ογκολόγο για να αποφασιστεί η θεραπευτική προσέγγιση, όσον αφορά την επιλογή των φαρμάκων, το χρονοδιάγραμμα της θεραπείας η δόση του φαρμάκου χορηγείται κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας, η αθροιστική δόση, η οδός χορήγησης είναι σημαντικοί παράγοντες

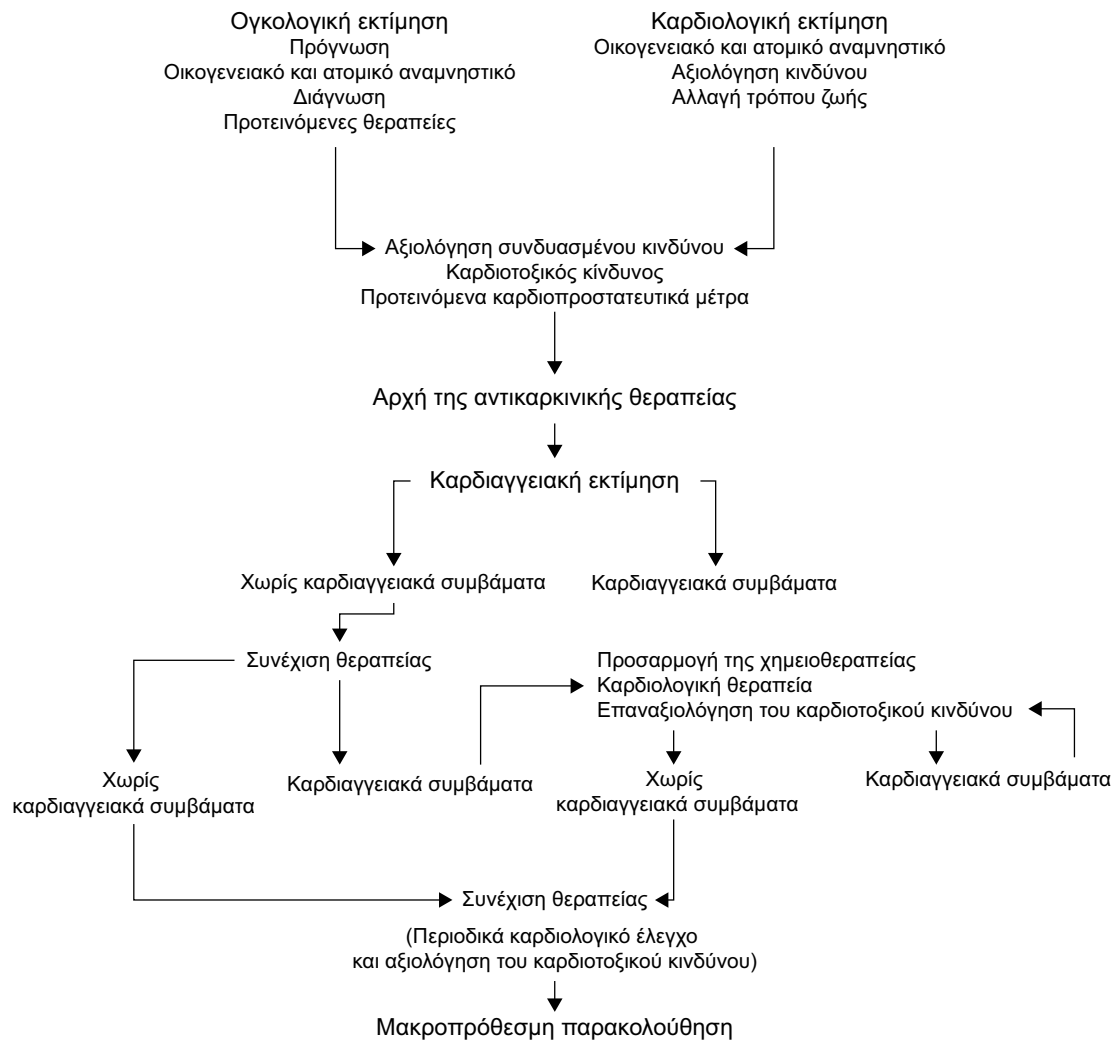
**Πίνακας 13.** Επίπτωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανά χημειοθεραπευτικό παράγοντα.

Μπεβασιζουμάμπη (Avastin) (5%)
Θαλιδομίδη (Thalomid) (5%)

**Πίνακας 14.** Καρδιαγγειακή παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο.

Προσέγγιση	Πριν τη χημειοθεραπεία	Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας/ και της παρακολούθησης (follow-up)
Κλινική αξιολόγηση	Οικογενειακό και Ατομικό Αναμνηστικό	Φυσική εξέταση, αξιολόγηση της θεραπείας του καρκίνου, επαναξιολόγηση του κινδύνου
Εξετάσεις	Αξιολόγηση της ΑΠ, της α/α θώρακος, του ΚΕ με: triplex καρδιάς ή MUGA, του ΗΚΓ	Παρακολούθηση της ΑΠ, της α/α θώρακος, του ΚΕ με: triplex καρδιάς ή MUGA, του ΗΚΓ
Δείκτες	Τροπονίνη, BNP, μυελοπεροξειδάση	Τροπονίνη, BNP, μυελοπεροξειδάση
Πρόληψη-Θεραπεία	Αλλαγή τρόπου ζωής, ACE II, b-blockers, πρόληψη θρομβοεμβολής με ασπιρίνη ή αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα	ΑΜΕΑ, ACE II, b-blockers, τιτλοποίηση του καρδιολογικού θεραπευτικού σχήματος, άλλες κατάλληλες θεραπείες (δηλ. αντιπηκτική αγωγή), αλλαγή χημειοθεραπευτικού σχήματος (φαρμάκων, χρονοδιάγραμματος ή αναστολή της θεραπείας)

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, Α/α θώρακος: ακτινογραφία θώρακος, ΚΕ: κλάσμα εξωθήσεως, MUGA: multiple gated acquisition (ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία), BNP: Β νατριουρητικό πεπτιδίο.



**Σχήμα 1.** Ο καρδιολόγος και ο ογκολόγος θα πρέπει να συνεργαστούν από κοινού, για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την επιλογή της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα. Επιπλέον, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας ώστε ενδεχόμενες καρδιαγγειακές μεταβολές να ανιχνευθούν έγκαιρα και να αντιμετωπιστούν είτε με την παρέμβαση του καρδιολόγου είτε με τη διαφοροποίηση της θεραπείας από τον ογκολόγο.

που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την αποφυγή της καρδιοτοξικότητας.

Ως φαίνεται, ο κλινικός καρδιολόγος και ο ογκολόγος θα πρέπει να συνεργαστούν από κοινού για τη βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου και συνολική επιβίωση των ασθενών (Πίνακας 14, Σχήμα 1).

## Συμπέρασμα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της προκαλούμενης από τα χημειοθεραπευτικά καρδιοτοξικά φάρμακα είναι πολλές και διαφορετικές, ανάλογα με το είδος του χρησιμοποιούμενου φαρμάκου και την ύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Η καλύτερη κατανόηση των παρενεργειών και η πληρέστερη επικοινωνία μεταξύ καρδιολόγων και ογκολόγων θα έχει όχι μόνο όφελος στην έγκαιρη πρόληψη κινδύνων αλλά και στην καλύτερη επιλογή αντινεοπλασματικών θεραπειών.

Έτσι, επιδιώκοντας να προβλέψει την αντίδραση του οργανισμού και της νόσου στη φαρμακευτική αγωγή, η εξατομικευμένη μοριακή και γονιδιωματική ιατρική στοχεύει σε ένα ακόμη υψηλότερο αγαθό υγείας: το «**ΟΦΕΛΕΙΝ ΚΑΙ ΜΗ ΒΛΑΠΤΕΙΝ**».

Ως φαίνεται, η ιπποκρατική παράδοση μας αφήνει τη σμίλη για να κατεργαστούμε το πέρασμα στη νέα κλινική ιατρική!

## Βιβλιογραφία

- Zuppinger C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007; 7: 61-66.
- Portera CC, Swain SM. The heart of the matter. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3794-3796.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1572-1582.
- Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol.* 2008; 21: 978-989.
- Moller TR, Garwicz S, Barlow L, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3173-3181.
- Hudson MM, Rai SN, Nunez C, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3635-3643.
- Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8: 1039-1058.
- Limat S, Demesmay K, Voillat L, et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003; 14: 277-281.
- Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 37-43.
- Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3808-3815.
- Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3525-3533.
- Thomas X, Le QH, Fiere D. Anthracycline-related toxicity requiring cardiac transplantation in long-term disease-free survivors with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2002; 81: 504-507.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004; 56: 185-229.
- Salvatorelli E, Menna P, Gianni L, Minotti G. Defective taxane stimulation of epirubicinol formation in the human heart: Insight into the cardiac tolerability of epirubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 320: 790-800.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2302-2313.
- McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 273-279.
- Perotti A, Cresta S, Grasselli G, Capri G, Minotti G, Gianni L. Cardiotoxic effects of anthracycline-taxane combinations. *Expert Opin Drug Saf.* 2003; 2: 59-71.
- Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev.* 2004; 30: 181-191.
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7685-7696.
- Ozben B, Kurt R, Oflaz H, et al. Acute anterior myocardial infarction after chemotherapy for testicular seminoma in a young patient. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007; 13: 439-442.
- Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 31-36.
- Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007; 357: 39-51.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2900-2902.
- Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4107-4115.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344: 783-792.
- Beauchair S, Formento P, Fischel JL, et al. Role of the HER2 [Ile655Val] genetic polymorphism in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2007; 18: 1335-1341.

27. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62: 857-864.
28. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J.* 1989; 118: 92-98.
29. Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol.* 1994; 33: 645-649.
30. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation.* 1997; 96: 2641-2648.
31. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004; 109: 2749-2754.
32. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2001; 141: 367-374.
33. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 1999; 62: 135-141.
34. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 2746-2753.
35. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 309-313.
36. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol.* 1984; 2: 112-117.
37. Gill PS, Espina BM, Muggia F, et al. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 996-1003.
38. Muggia FM. Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancers. *Drugs.* 1997; 54: 22-29.
39. Von Hoff DD. Phase I trials of dexrazoxane and other potential applications for the agent. *Semin Oncol.* 1998; 25: 31-36.
40. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al. ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2008.
41. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008.
42. Berliner S, Rahima M, Sidi Y, et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest.* 1990; 8: 583-586.
43. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 1725-1732.
44. Schechter JP, Jones SE, Jackson RA. Myocardial infarction in a 27-year-old woman: possible complication of treatment with VP-16-213 (NSC-141540), mediastinal irradiation, or both. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 59: 887-888.
45. Airey CL, Dodwell DJ, Joffe JK, Jones WG. Etoposide-related myocardial infarction. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995; 7: 135.
46. Gradishar WJ, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol.* 1990; 1: 409-414.
47. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol.* 2002; 13: 797-801.
48. Yancey RS, Talpaz M. Vindesine-associated angina and ECG changes. *Cancer Treat Rep.* 1982; 66: 587-589.
49. Lejone JL, Vernant JP, Macquin J, Castaigne A. Myocardial infarction following vinblastine treatment. *Lancet.* 1980; 2: 692.
50. Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2574-2576.
51. Cohen MH, Broder LE, Fossieck BE, Ihde DC, Minna JD. Phase II clinical trial of weekly administration of VP-16-213 in small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep.* 1977; 61: 489-490.
52. Albanell J, Baselga J. Systemic therapy emergencies. *Semin Oncol.* 2000; 27: 347-361.
53. Mellstedt H. Monoclonal antibodies in human cancer. *Drugs Today (Barc).* 2003; 39: 1-16.
54. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1201-1208.
55. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2003; 60: 1631-1641; quiz 42-43.
56. Soignet SL. Clinical experience of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Oncologist.* 2001; 6: 11-16.
57. Huang SY, Chang CS, Tang JL, et al. Acute and chronic arsenic poisoning associated with treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1998; 103: 1092-1095.
58. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood.* 2001; 98: 266-271.
59. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia.* 2003; 17: 775-779.
60. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 1704-1712.
61. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002; 346: 645-652.
62. Fanelli M, Sarmiento R, Gattuso D, et al. Thalidomide: a new anticancer drug? *Expert Opin Investig Drugs.* 2003; 12: 1211-1225.
63. Sevelda P, Mayerhofer K, Obermair A, Stolzlechner J, Kurz C. Thrombosis with paclitaxel. *Lancet.* 1994; 343: 727.
64. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms

- of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007; 75: 332-344.
65. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5204-5212.
66. Sereno M, Brunello A, Chiappori A, et al. Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs. *Clin Transl Oncol*. 2008; 10: 35-46.
67. Albini A, Pennesi G, Donatelli D, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 14-25.