

Okvara srca po zdravljenju raka v otroštvu

V. Velenšek Prestor, U. Mazič, P. Rakovec, D. Demšar, C. Kržišnik, B. Jereb, M. Benedik Dolničar, J. Anžič

Uvod

Zdravljeni zaradi maligne bolezni v otroštvu so ena največjih novih skupin z večjim tveganjem za bolezni srca in ožilja. Z okvaro srca po zdravljenju sta povezana obsevanje in kemoterapija. Obsevanje povzroči okvaro perikarda, zaklopk, miokarda, prevodnega sistema in vzpodbudi nastanek zgodnje ateroskleroze. Hkrati okrepi kardiotoksični učinek antraciklinov in drugih citostatikov. Med citostatiki so za srce najbolj toksični antraciklini, nekatere študije pa opisujejo subklinične spremembe v delovanju srca tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo brez antraciklinov. Znana je tudi večja verjetnost kardiotoksičnosti pri sočasnem zdravljenju z obsevanjem in antraciklini ter antraciklini in alkilirajočimi sredstvi.

Kardiotoksičnost kemoterapije in obsevanja je odvisna od različnih dejavnikov. Slednji se lahko nanašajo na bolnika (spol in starost ob diagnozi), na bolezen (vrsta maligne bolezni) in način zdravljenja (kemoterapija, obsevanje, skupni odmerek, enkratni odmerek). Pomembno je tudi trajanje opazovanja. Dejavniki tveganja pa se med seboj prepletajo in jih lahko dobro razmejimo le do neke mere. Zelo pomembna je tudi individualna občutljivost posameznika za kardiotoksično zdravljenje in prisotnost detoksifikacijskih encimov v miokardu.

Namen raziskave

V raziskavi smo ugotavljali pogostost pozne okvare srca po zdravljenju raka v otroštvu v letih 1968 do 1998 v Sloveniji s kemoterapijo, obsevanjem, kirurgijo ali njihovo kombinacijo. Na podlagi znanih izbranih dejavnikov tveganja smo opredelili skupine, pri katerih je tveganje za okvaro srca največje, in skupine, kjer je tveganje zanjo najmanjše.

Preiskovanci in metode

V raziskavo smo vključili 211 bolnikov, 113 moških in 98 žensk, ki so se od 1968 do 1998 zdravili zaradi raka, stari dva meseca do osemnajst let. V času kardiološke ocenitve so bili stari več kot osemnajst let, po končanem zdravljenju pa je minilo vsaj pet let.

Zdravljeni so bili zaradi različnih oblik maligne bolezni (preglednica 1). Največ otrok je imelo akutno limfoblastno levkemijo.

Raziskavo je denarno omogočilo Ministrstvo za znanost in tehnologijo

Preglednica 1. Porazdelitev bolnikov glede na diagnozo maligne bolezni.

Maligna bolezen	Število (delež) bolnikov
Levkemija	77 (36,5 %)
Ne-Hodgkinov limfom	22 (10,5 %)
Hodgkinov limfom	54 (25,6 %)
Sarkomi	25 (11,8 %)
Tumorji osrednjega živčevja	17 (8 %)
Drugi tumorji	16 (7,6 %)

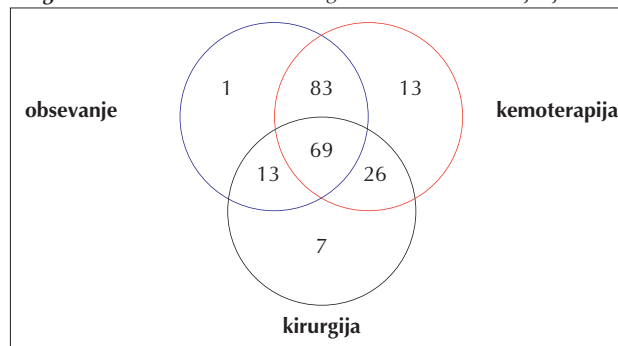
Otroci so bili zdravljeni z operacijo, z obsevanjem, s kemoterapijo ali s kombinacijo omenjenih načinov zdravljenja (diagram 1). Potek zdravljenja je bil ponekod načrtovan tudi individualno glede na obseg bolezni in splošno zdravstveno stanje otroka. Zaradi velike raznolikosti zdravljenja v različnih obdobjih smo bolnike razdelili na tri obdobja (preglednica 2).

Preglednica 2. Porazdelitev bolnikov glede na obdobje zdravljenja maligne bolezni.

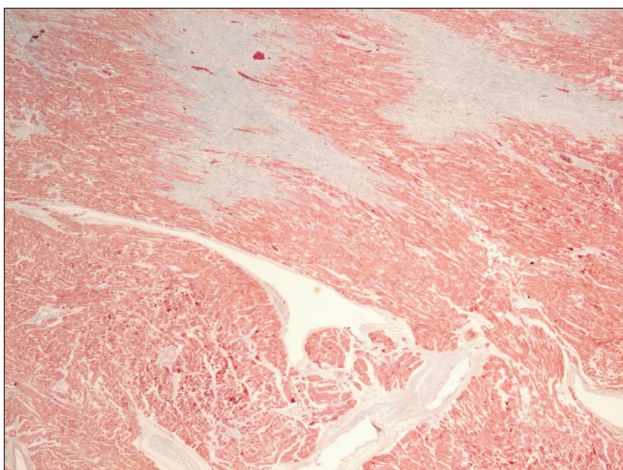
Obdobje zdravljenja (leta)	Število (delež) bolnikov
1968–1978	39 (18,5 %)
1979–1988	112 (53 %)
1989–1998	60 (28,5 %)

Več kot polovica otrok, ki smo jih vključili v raziskavo, je bila zdravljena v drugem časovnem obdobju (1979 do 1988).

Diagram 1. Porazdelitev bolnikov glede na način zdravljenja.



Porazdelitev bolnikov glede na način zdravljenja je prikazan na sliki 1. Operacijo je imelo 56 otrok, 56 otrok biopsijo, kemoterapijo 191, obsevanje 166, srce pa je imelo v obsevalnem polju 56 otrok. Skupni odmerek obsevanja na območje srca je bil 10 do 42 Gy (preglednica 3). Kemoterapijo z antraciklini je imelo 146 otrok, v skupnem odmerku 50 mg/m² do 620 mg/m² (preglednica 4). Sočasno



Slika 1. Dopplerski zapis hitrosti toka krvi skozi mitralno zaklopko pri bolniku, ki je bil zdravljen z antraciklini (motnja relaksacije).

kemoterapijo z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi je prejelo 136 otrok. Kemoterapijo z antraciklini in obsevanje srca je zaporedno imelo 33 otrok.

Preglednica 3. Porazdelitev bolnikov glede na prejeti skupni odmerek obsevanja na srce.

Skupni odmerek obsevanja (Gy)	Število (delež) bolnikov
< 30	30 (53,6 %)
≥ 30	26 (46,4 %)

Preglednica 4. Porazdelitev 146 bolnikov glede na prejeti skupni odmerek antraciklinov.

Skupni odmerek antraciklinov (mg/m ²)	Število (delež) bolnikov
≤ 200	62 (42,5 %)
201–400	70 (47,9 %)
> 400	14 (9,6 %)

Opazovanje je trajalo 5 do 32 let. Povprečno trajanje je bilo 16 let (preglednica 5).

Preglednica 5. Porazdelitev bolnikov glede na dolžino opazovanja (čas od diagnoze do kardiološke ocenitve).

Trajanje opazovanja (leta)	Število (delež) bolnikov
5–10	38 (18 %)
11–15	48 (22,7 %)
16–20	76 (36 %)
> 20	49 (23,3 %)

Kardiološke preiskovalne metode

Preiskave za oceno strukture in delovanja srca smo naredili v sodelovanju s Službo za kardiologijo Pediatrične klinike in Kliničnim oddelkom za kardiologijo Interne klinike. Preiskave so vključevale: anamnezo, fizikalni pregled, elektrokardiogram (EKG), obremenitveno testiranje na sobnem kolesu in ehokardiografijo.

Za obdelavo podatkov smo uporabili opisno in univariatno analizo (test hi-kvadrat) ter multivariatno analizo (model odločitvenega drevesa).

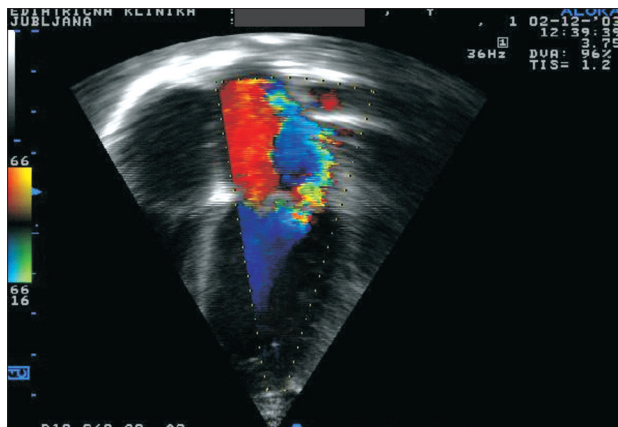
Rezultati

V rezultatih raziskave smo pri največ, tj. pri 57 bolnikih (28 %), ugotovili okvaro diastolične funkcije. V univariatni analizi sta na okvaro diastolične funkcije (razmerje E/A) vplivala obsevanje ($p = 0,014$) in kemoterapija z antraciklini ($p = 0,013$), v multivariatni analizi pa so antraciklini edini dejavnik tveganja za okvaro diastolične funkcije (diagram 2). Okvaro zaklopk je imelo 48 bolnikov (23 %). Obsevanje srca je vplivalo na okvaro zaklopk ($p = 0,00001$) v univariatni in multivariatni analizi (diagram 3). Okvaro sistolične funkcije je imelo petnajst bolnikov (7,2 %), večje srčne votline za okvaro sistolične funkcije pa devet bolnikov. Skupni odmerek antraciklinov ($p = 0,003$) ter hkratno zdravljenje z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi ($p = 0,049$) je vplivalo na večje srčne votline. Na okvaro sistolične funkcije je vplivala vrsta maligne bolezni ($p = 0,033$) ter sočasna kemoterapija z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi ($p = 0,05$).

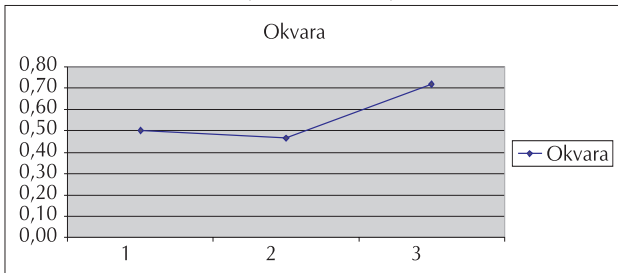
Spremembe na EKG je imelo 19 bolnikov (9,2 %), nanje ni vplival noben od testiranih dejavnikov tveganja. Pri obremenitvenem testiranju 83 bolnikov ni doseglo pričakovane delovne obremenitve. Vrsta maligne bolezni ($p = 0,00001$) in kirurški poseg ($p = 0,049$) sta vplivala na doseženo delovno obremenitev v univariatni analizi, multivariatna analiza pa med izbranimi dejavniki tveganja ni našla dejavnika, ki bi vplival na izid.

Rezultati multivariatne analize z odločitvenimi drevesi so pokazali, da je obdobje zdravljenja maligne bolezni dejavnik, ki najmočneje vpliva na okvaro srca in deli osnovno skupino na podskupini. Razvidno je še bilo, da so skupina z največjim tveganjem za okvaro srca bolniki, ki so bili zdravljeni v zadnjem obdobju (1989 do 1998). Pri njih je verjetnost za okvaro kar 73-odstotna (diagram 4).

Med bolniki, ki so bili zdravljeni v zgodnejših obdobjih (1968 do 1978 in 1979 do 1988), imajo večje tveganje za okvaro srca bolniki s Hodgkinovo boleznijo, ki so prejeli odmerek obsevanja nad 30 Gy (89 %), in bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi sarkomov (86 %). Najmanjše tveganje za okvaro srca imajo bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi možganskih tumorjev (20 %), in bolniki, ki so prejeli majhen skupni odmerek antraciklinov, kar je pod 200 mg/m² (12 %).



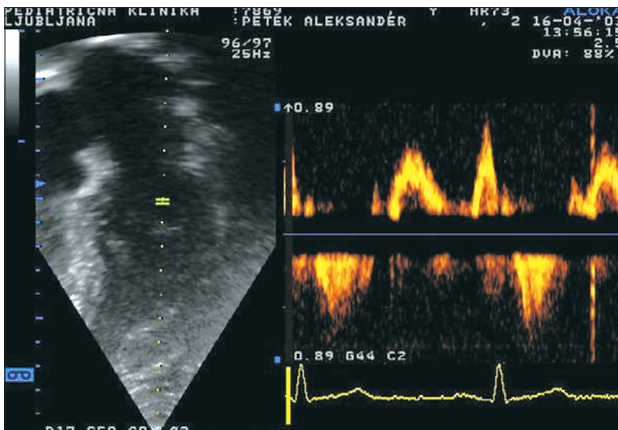
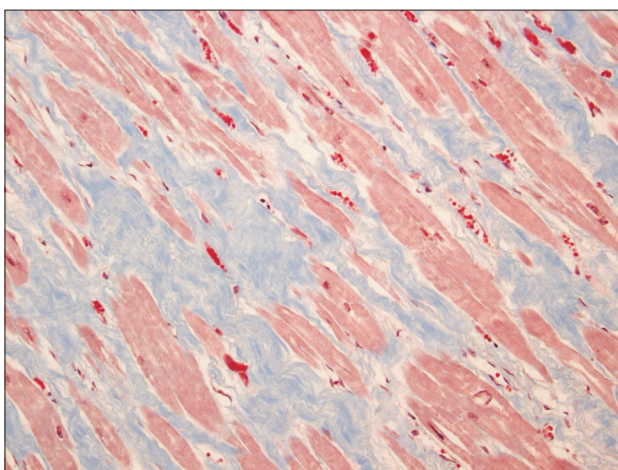
Slika 2. Dopplerjeva ehokardiografija: mitralna insuficienca pri bolniku, ki je bil zdravljen z obsevanjem mediastinuma.

Diagram 2. Pogostost okvare srca v različnih obdobjih zdravljenja. (1: 1968–1978, 2: 1979–1988, 3: 1989–1998)

Iz diagrama 2 je razvidno, da je verjetnost za okvaro srca največja v zadnjem obdobju, kjer poraste s približno 50 na 70 odstotkov. Pogostost okvare v prvem in drugem obdobju zdravljenja je približno enaka.

Srčna smrt

En bolnik je umrl zaradi nenadne srčne smrti 22 let po končanem zdravljenju Hodgkinove bolezni, stadij III B. Zdravljen je bil dvakrat, v starosti trinajst in štirinajst let, s kemoterapijo brez antraciklinov (shema MOPP – nitrogen mustard, vinkristin, prokarbazin, pronison) in z obsevanjem

**Slika 3.** Mi: Intersticijska fibroza miokarda. Barvanje Masson trikrom, 200-kratna povečava.**Slika 4.** Mi: Predeli vezivnega tkiva med mišičnimi vlakni. Barvanje Masson trikrom, 40-kratna povečava.

prizadetih območij, tudi mediastinuma, v skupnem odmerku 30 Gy. Na zadnjem kontrolnem pregledu tri mesece pred dogodkom je bil brez kliničnih težav. Anamneza glede bolezni srca in ožilja je bila negativna. Obremenitvenega testiranja in ehokardiografije še ni opravil. Obdukcija je prikazala fibrozno zadebelitev stene levega prekata, najverjetneje po ishemiji. Patohistološki prikaz stene levega prekata sledi na slikah 3 in 4.

Ena bolnica je umrla zaradi kroničnega kongestivnega srčnega popuščanja sedem let po končanem zdravljenju. Zdravljena je bila v starosti treh let zaradi embrionalnega rabdomiosarkoma leve strani prsnega koša. Prejemala je kemoterapijo z antraciklini (velik skupni odmerek nad 400 mg/m²) in alkilirajočimi sredstvi, obsevali so ji tudi tumor (45 Gy). V obsevalnem polju je imela tudi srce. Ob smrti ni bila v remisiji osnovne bolezni.

Sklepi

Pogostost pozne okvare srca pri naših bolnikih, ki so bili zdravljeni v letih od 1968 do 1998, je 53-odstotna (112 bolnikov), vsi so bili brez simptomov. Zaradi srčne smrti sta umrla dva bolnika (1 %).

Dejavniki tveganja za posamezne okvare na srcu so:

- obsevanje za okvaro zaklopk,
- skupni odmerek antraciklinov ter sočasna kemoterapija z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi za okvaro sistolične funkcije in razširitev srčnih votlin,
- kemoterapija z antraciklini za okvaro diastolične funkcije.

Največje tveganje za kakršne koli pozne okvare srca imajo:

- vsi bolniki, ki so bili zdravljeni v zadnjem obdobju, tj. v letih 1989 do 1998; pri njih je verjetnost za okvaro 73-odstotna,
- bolniki, ki so bili zdravljeni v prvem (1968 do 1978) in drugem obdobju (1979 do 1988) zaradi Hodgkinovega limfoma in so prejeli večji skupni odmerek obsevanja (30 Gy in več),
- bolniki, ki so bili zdravljeni v prvem in drugem obdobju zaradi sarkomov.

Najmanjše tveganje za pozne okvare na srcu imajo:

- bolniki, ki so bili zdravljeni v prvem in drugem obdobju zaradi možganskega tumorja,
- bolniki, ki so bili zdravljeni v zgodnejših časovnih obdobjih in so prejeli majhen skupni odmerek antraciklinov.
- V raziskavi smo ugotovili, da se pozna okvara srca pojavi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem in antraciklini v visokih odmerkih (nad 400 mg/m²). Hkrati smo potrdili hipotezo, da pride do okvare srca tudi pri tistih bolnikih, ki so bili zdravljeni s srednje velikimi (200 do 400 mg/m²) in manjšimi skupnimi odmerki antraciklinov (pod 200 mg/m²) v kombinaciji z drugimi citostatiki in/ali obsevanjem.
- S precejšnjo verjetnostjo lahko trdimo, da so kardiotoksični tudi nekateri neantraciklinski citostatiki ali njihove kombinacije. Bolniki z največjim tveganjem za okvaro srca (zadnje obdobje zdravljenja) so prejemali kemoterapevtske sheme, sestavljene iz več citostatikov.
- Ker je delež ugotovljenih sprememb na srcu v zadnjem obdobju velik, je nujno spremljati s kardiološkimi

preiskavami vse bolnike, ki so bili v otroštvu zaradi raka zdravljeni s kemoterapijo in obsevanjem. Čeprav nimajo simptomov, lahko pride do nenadne srčne smrti.

- Bolnike je treba spremljati z ehokardiografijo najmanj vsakih tri do pet let oziroma glede na ugotovljene spremembe. Pri vseh bolnikih je treba oceniti sistolično (FS), diastolično funkcijo (IVRT) ter strukturo in delovanje srčnih zaklopk. Subklinično okvaro sistolične funkcije (zmanjšanje FS) ali diastolične funkcije z razširitvijo levega prekata zdravimo kot kronično srčno popuščanje funkcijskega razreda 1 ali 2. Osnovno zdravilo je ACE-inhibitor, pri težjih oblikah (simptomatski bolniki) še betaadrenergični zaviralci in aldakton. Z zdravljenjem je možno preprečiti nadaljnje slabšanje okvare srca. Kljub rednemu spremljanju bolnikov pa lahko pride tudi do nenadne srčne smrti. Ker so zmogljivosti naprav in razpoložljivost osebja omejene, je treba pogosteje spremljati predvsem bolnike, pri katerih število ugotovljenih sprememb z leti narašča (okvara sistolične funkcije, zaklopk).
- Ob kontrolnem pregledu je treba bolnike seznaniti z vplivom vsakdanjih življenjskih navad. Priporočljiva je zmerna telesna dejavnost, kot so kolesarjenje, tek, plavanje, tenis, odsvetujemo pa tekmovalni šport, pri katerem treniranje vključuje dvigovanje uteži in vadbo na napravah (fitnes). Svetujemo izogibanje kajenju in pitju alkoholnih pijač, priporočamo pa ustrezno prehrano z malo holesterola in trigliceridov. Med morebitno nosečnostjo je potrebno spremljanje kardiologa. Pri vseh posegih v splošni anesteziji je treba zaradi možnih motenj srčnega ritma po zdravljenju z antraciklini o tem obvestiti anesteziologa. Potrebno pa je tudi seznanjanje zdravnikov in študentov medicine z možnimi poznimi posledicami zdravljenja na srcu s kemoterapijo in obsevanjem ter vključitev področja v dodiplomski in podiplomski študij.

Viri

1. Truesdell S, Schwartz CL, Clark E et al. Cardiovascular effect of cancer therapy. In: Schwartz CL, Hobbie WL, Constone LS eds. *Survivors of childhood cancer*. Mosby, 1994; 159-175.
2. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin A, Epstein ML, Lipshultz S. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The pediatric oncology group experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1544-1552.
3. Shan K, Lincoff M, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47-58.
4. Schwartz CL. Late effects of treatment in long-term survivors of cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 355-366.
5. Hawkins MM. Long-term survivors of childhood cancers: What knowledge have we gained? *Nat Clin Pract Oncol* 2004; 1(1): 26-31.
6. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, Guchelaar HJ: Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer treatment reviews* 2004; 30: 181-191.
7. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949-1955.
8. Velenšek-Prestor V, Rakovec P, Koželj M, Jereb B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hemat Oncol* 2000; 17: 527-540.
9. Bigras JL, Fournier A, Mc Crindle BW, Cartwright D, Davignon A, Leclerc JM. Functional cardiac disturbances related to chemotherapy independent of anthracyclines use in children with neoplastic disease. *The American Journal of Cardiology* 1995; 75: 101-103.