

Powikłania kardi toksyczne leczenia choroby nowotworowej u dzieci

Janina Aleszewicz-Baranowska, Jan Ereciński

Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Gdańsku

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą chemio- i radioterapii stwarza ryzyko wystąpienia powikłań kardi toksycznych zarówno w trakcie leczenia, jak i w odległym czasie po jego zakończeniu, u wolnych od choroby nowotworowej pacjentów. W niniejszej pracy przedstawiono objawy ostrej i przewlekłej kardi toksyczności oraz odchylenia w badaniach dodatkowych wskazujące na efekt kardi toksyczny. Lekarze praktycy powinni znać symptomatologię i diagnostykę powikłań kardi toksycznych ze względu na stale wzrastającą liczbę pacjentów, którzy zakończyli leczenie choroby nowotworowej.

Słowa kluczowe: kardi toksyczność ostra, kardi toksyczność przewlekła, kardiomiopatia poantracyklinowa

WPROWADZENIE

Intensywna terapia chorób nowotworowych z zastosowaniem chemioterapii, radioterapii i leczenia chirurgicznego zaowocowało coraz wyższą przeżywalnością dzieci. Niestety, u części pacjentów należy się spodziewać powikłań narządowych wynikających z intensywnego leczenia oraz nowotworów wtórnych, spowodowanych chemio- i radioterapią. Efektem toksycznego działania chemioterapeutyków na serce mogą być zmiany o typie zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia, uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu i/lub przewodnictwa oraz przedwczesna choroba niedokrwienna serca [1–6]. Objawy uszkodzenia mięśnia sercowego mogą wystąpić w trakcie leczenia, w krótkim czasie po

zastosowaniu antracyklin lub ujawnić się w odległym okresie po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej.

Najlepiej poznano kardi toksyczne działanie antybiotyków antracyklinowych (ANT, *anthracyclines*). Udokumentowano również kardiologiczne działania niepożądane u chorych leczonych cyklofosfamidem, 5-fluorouracylem, amsakryną, cytozyną, arabinozyną, winkrystyną, cisplatyną, dużymi dawkami metotreksatu oraz po napromieniowaniu śródpiersia [4, 7]. Lipshultz [4] ocenia, że ponad 12% pacjentów z kardiomiopatią zastoinową leczono w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej. W opinii Greniera i Lipshultza [5] ponad 20% zgonów może wynikać z poantracyklinowej niewydolności serca.

Ze względu na czas, w jakim wystąpiły działania niepożądane, wyróżnia się:

- kardi toksyczność ostrą;
- kardi toksyczność przewlekłą.

Kardiologiczne działania niepożądane pojawiające się w czasie terapii lub bezpośrednio po jej zakończeniu (w okresie do roku od zastosowanego leczenia) definiuje się jako kardi toksyczność ostrą.

Za kardi toksyczność przewlekłą przyjmuje się działania niepożądane występujące w czasie dłuższym niż rok po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Wraz z wydłużeniem czasu obserwacji wzrasta liczba pacjentów ze zmianami w układzie sercowo-naczyniowym udokumentowanymi za pomocą badań pomocniczych.

Monitorowanie funkcji układu krążenia w czasie i po leczeniu cytostatykami obejmuje:

- wywiad z oceną samopoczucia pacjenta, występowania osłabienia, męczliwości, bólów w okolicy serca, obrzęków, wahan RR, pojawienia się nowych szmerów nad sercem, zaburzeń rytmu serca;
- badanie przedmiotowe w celu oceny stanu ogólnego dziecka, bledności; poszerzona siatka naczyń skórnych

Adres do korespondencji:

dr med. Janina Aleszewicz-Baranowska
Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca
Instytut Pediatrii Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 0 58 349 28 89
e-mail: jalesz@amg.gda.pl

lub obrzęki twarzy sugerują powikłania zakrzepowe — zespół żyły głównej górnej; uderzenie koniuszkowe, obniżone i przesunięte w lewo wskazuje na powiększenie lewej komory; słabo wyczuwalne uderzenie koniuszkowe przemawia za obniżoną kurczliwością mięśnia sercowego lub obecnością płynu w worku osierdziowym; powiększenie wątroby i/lub obrzęki jest wyrazem niewydolności prawej komory; osłuchowo ocenia się częstość rytmu serca i akcentację tonów serca; szmer nad koniuszkiem z promieniowaniem do lewej pachy powstaje zazwyczaj w niedomykalności zastawki mitralnej w wyniku poszerzenia lewej komory; zastój nad płucami — trzeszczenia, furczenia lub drobne rżężenia — mogą być wyrazem niewydolności lewej komory;

- badanie EKG służy ocenie częstości akcji serca oraz rytmu wodzącego; wyrazem uszkodzenia serca mogą być zaburzenia rytmu serca, zarówno tachy-, jak i bradyarytmie; w uszkodzeniu poantracyjnym stwierdza się zaburzenia repolaryzacji nad lewą komorą — spłaszczenie lub inwersję załamek T, obniżenie lub uniesienie odcinka ST, wydłużenie skorygowanego czasu QT; ocenia się woltaż załamek — obniżenie woltażu zespołu QRS może występować w toksycznym uszkodzeniu mięśnia sercowego;
- badanie EKG metodą Holtera (całodobowy zapis EKG) umożliwia lepszą ocenę występowania zaburzeń rytmu serca i incydentów niedokrwienia mięśnia sercowego;
- RTG klatki piersiowej służy ocenie sylwetki serca i rysunku naczyniowego płuc; w uszkodzeniu mięśnia sercowego zazwyczaj widoczne jest poszerzenie jam lewego serca; mogą występować cechy zastój nad płucami, aż do objawów obrzęku płuc włącznie; duże słabo tętniące serce stwierdza się przy dużym wysięku w worku osierdziowym;
- badanie ECHO jest szybką, nieinwazyjną, niebolesną i nieszkodliwą metodą pozwalającą na ocenę zarówno budowy, jak i czynności serca — tą metodą mierzy się wielkość jam serca, grubości ścian komór w rozkurczu i skurczu; w badaniu ECHO ocenia się czynność skurczową i rozkurczową lewej komory, rzut minutowy serca, dysfunkcję zastawek; tą samą techniką można wykazać obecność mas patologicznych w jamach serca — skrzepiny lub przerzuty nowotworowe z naciekaniami ścian; ze względu na możliwość powtarzania badanie ECHO służy do monitorowania stanu serca

w czasie i po zakończeniu leczenia; w odległej obserwacji pacjentów po leczeniu wykonuje się również badanie *stress* ECHO — po wysiłku fizycznym albo próbę farmakologiczną w czasie wlewu dobutaminy, badanie takie pozwala na ujawnienie zaburzeń kurczliwości u asymptomatycznych pacjentów i wdrożenie leczenia odciążającego lewą komorę;

- próba wysiłkowa umożliwia ocenę wydolności pacjenta, wpływ wysiłku na występujące zaburzenia rytmu i ujawnianie niedokrwienia mięśnia sercowego; badanie to wykonuje się głównie w odległej obserwacji — po zakończeniu leczenia u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych;
- badanie stężenia enzymów wskaźnikowych — aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*), aminotransferazy asparaginianowej (ASP, *aspartate aminotransferase*) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — ze względu na występowanie w wielu komórkach, zwłaszcza w wątrobie, nie stanowi czułego wskaźnika uszkodzenia mięśnia sercowego;
- kinaza fosfokreatyny — frakcja sercowa (CK-MB, *creatine kinase-myocardial bound*) jest specyficznym enzymem uwalnianym do osocza przy uszkodzeniu mięśnia sercowego;
- troponina (cTnT i cTnI) — frakcja sercowa jest bardzo czułym wskaźnikiem uszkodzenia mięśnia sercowego; są to białka strukturalne miocytów uwalniane do krążenia w razie uszkodzenia komórki, na przykład w przebiegu zawału, zapalenia mięśnia sercowego, po urazie serca lub zabiegu kardiologicznym, ale również w toksycznym uszkodzeniu mięśnia sercowego;
- cewnikowanie serca i kineangiografia umożliwiają bezpośredni inwazyjny pomiar ciśnień w jamach serca i tętnicach; badanie to u dzieci z chorobą nowotworową wykonuje się bardzo rzadko — głównie w przypadkach udokumentowanej kardiomiopatii przed planowanym przeszczepieniem serca;
- subtrakcyjną angiografię cyfrową (DSA, *digital subtraction angiography*) często wykorzystuje się w diagnostyce i monitorowaniu efektów leczenia skrzepin w dużych żyłach i jamach serca;
- scyntygrafia izotopowa mięśnia sercowego służy do oceny perfuzji mięśnia sercowego; jest wykonywana u dzieci stosunkowo rzadko — przy podejrzeniu zaburzeń ukrwienia mięśnia sercowego, na przykład po przebytym zawale, bliznowacenie mięśnia sercowego. Używając techniki izotopowej (MUGA, *multigated acquisition*)

można również ocenić frakcję wyrzutową lewej komory serca — ograniczeniem wykorzystania tej metody jest stosunkowo niewielka dostępność, koszt i konieczność podawania izotopu promieniotwórczego;

- biopsja mięśnia sercowego z oceną bioptatów pod mikroskopem świetlnym i elektronowym jest czułą metodą wykrywania uszkodzenia mięśnia sercowego. Po wprowadzeniu cewnika z biopptomem z nakłucia żyły udowej do prawej komory pobiera się 3–5 wycinków wielkości 1×1 mm z okolicy koniuszka i drogi wypływu z prawej komory; zmiany w mięśniu sercowym po ekspozycji na ANT są kompleksowe, mogą dotyczyć wielu subkomórkowych organelli i macierzy międzykomórkowej — opisywano: obrzęk śródmiąższowy, degenerację komórek z nieregularnym rozkładem miofibryli, rozerwanie miofibryli, rozstrzeń retikulum sarkoplazmatycznego i wakuole w cytoplazmie; zmiany mogą mieć charakter rozlany lub ogniskowy; w późnych stadiach stwierdza się włóknienie mięśnia sercowego; biopsję mięśnia sercowego u dzieci z chorobą nowotworową wykonuje się rzadko.

Jako czynniki ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego wymienia się:

- dużą dawkę sumaryczną ANT;
- dużą jednorazową dawkę ANT;
- młody lub zaawansowany wiek pacjentów;
- płeć żeńską;
- obecność zmian w układzie sercowo-naczyniowym przed wdrożeniem leczenia cytostatykami, na przykład przebyte zapalenie mięśnia sercowego, wada serca;
- inne stosowane łącznie z ANT cytostatyki, zwłaszcza alkilujące;
- radioterapię na okolicę serca.

OSTRA KARDIOTOKSYCZNOŚĆ ANTYBIOTYKÓW ANTRACYKLINOWYCH

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym pojawiają się w trakcie leczenia lub w ciągu pierwszego roku po jego zakończeniu. Nasilenie zmian może być bardzo różne — od przebiegu subklinicznego, ujawnianego jedynie za pomocą badań pomocniczych, aż do zgonu pacjenta w czasie infuzji ANT w mechanizmie zaburzeń rytmu serca. Często w czasie terapii badania EKG ujawniają tachykardię zatokową, nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu — pobudzenia przedwczesne, napady częstoskurczu. W zapisie EKG stwierdzano obniżenie lub uniesienie odcinka ST — zmiany załamek T polegające na jego spłasz-

czeniu lub inwersji (ujemne załamek T) oraz wydłużenie czasu QT. Większość tych zmian ulega normalizacji w przebiegu dalszej obserwacji pacjentów. Źle rokującym objawem jest obniżenie woltażu zespołów QRS — może on prognozować progresję w kierunku kardiomiopatii zastoinowej. W badaniach ECHO w przypadkach ostrej kardiotoxyczności ujawniano obniżenie parametrów skurczowych lewej komory — obniżenie frakcji wyrzutowej, frakcji skracania i zmniejszenie szybkości okrężnego skracania się włókien. Często stwierdzanym objawem w badaniu ECHO jest pojawienie się wysięku w worku osierdziowym. Zazwyczaj warstwa płynu jest niewielka, nie doprowadza do tamponady serca i nie wymaga leczenia farmakologicznego. W piśmiennictwie spotyka się jednak doniesienia kazuistyczne — ze znacznym wysiękiem w worku osierdziowym, wymagające odbarczającego nakłucia lub drenażu worka osierdziowego.

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ PRZEWLEKŁA — KARDIOMIOPATIA POANTRACYKLINOWA

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1995 roku kardiomiopatię rozumie się jako chorobę mięśnia sercowego przebiegającą z jego dysfunkcją. Poantracyklinowe uszkodzenie mięśnia sercowego daje obraz kardiomiopatii rozstrzeniowej (zastoinowej). Objawy poantracyklinowej kardiomiopatii przedstawiają szerokie spektrum kliniczne — od przypadków skąpoobjawowych do ciężkiej niewydolności serca, kończącej się zgonem mimo leczenia farmakologicznego. Najczęściej stwierdza się: męczliwość, postępujący spadek tolerancji wysiłku, duszność wysiłkową, przyspieszenie rytmu serca, bledłość, potliwość, skłonność do infekcji dróg oddechowych. Przy narastających objawach niewydolności lewej komory pojawiają się cechy zastoiny nad płucami, do objawów obrzęku płuc włącznie. Dołączające się objawy niewydolności prawej komory mają postać powiększenia narządów mięszszowych (wątroby, śledziony), obrzęków obwodowych, przesięków do jam ciała: opłucnej, otrzewnej, worka osierdziowego. Osluchując serce, stwierdza się tachykardię, rytm cwałowy, ciche tony serca; może też wystąpić szmer skurczowy zależny od niedomykalności zastawki mitralnej. Badanie EKG ujawnia tachykardię zatokową. Ponadto występują: niski lub wysoki woltaż załamek R, zaburzenia okresu repolaryzacji — płaskie, ujemne lub ujemno-dodatnie załamek T, przy współistniejącej niedomykalności zastawki mitralnej (*P-mitrale*). Złym objawem rokowniczym jest migotanie

przedsionków. Mogą też być obecne zaburzenia rytmu — pod postacią przedwczesnych pobudzeń nadkomorowych i komorowych oraz napadowe tachyarytmie. W obrazie RTG klatki piersiowej widoczna jest kardiomegalia z dominującym poszerzeniem jam lewego serca. W badaniu echokardiograficznym stwierdza się: poszerzenie jam serca, zwłaszcza lewej komory i lewego przedsionka, upośledzenie funkcji rozkurczowej i kurczliwości lewej komory — obniżenie frakcji wyrzutowej i frakcji skracania, a także słaby przyrost grubości ścian lewej komory. Mogą być obecne cechy niedomykalności zastawki mitralnej w mechanizmie dysfunkcji mięśni brodawkowatych lewej komory. Czasem stwierdza się skrzepliny w jamach lewego serca i płyn w worku osierdziowym.

W odległym czasie po leczeniu przeciwnowotworowym, zwłaszcza u pacjentów po radioterapii obejmującej śródpiersie, opisywano przedwczesne występowanie choroby niedokrwiennej serca (choroby wieńcowej).

Podejmowane są liczne próby zapobiegania kardiomiopatii poantracyklinowej [8–13]:

- ograniczanie sumarycznej dawki antracyklin;
- wydłużanie czasu infuzji tego leku;
- podawanie analogów antracyklin o udowodnionej niższej kardiotoksyczności, na przykład idarubicyny;
- stosowanie ANT w dawkach podzielonych;
- stosowanie leków kardioprotekcyjnych (kardioksan, witamina E, flawony) przed podaniem antracyklin.

Farmakoterapia poantracyklinowej kardiomiopatii jest taka sama jak każdej niewydolności zastoinowej serca. Polega na stosowaniu leków odciążających lewą komorę — zwłaszcza z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i leków β -adrenolitycznych w maksymalnej tolerowanej dawce, zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (preparaty naparstnicy) oraz zmniejszających obciążenie wstępne (leki moczopędne). Podawane są również leki poprawiające metabolizm mięśnia sercowego — karnity-

na i koenzym Q 10. Najwyższą śmiertelność stwierdza się w ciągu pierwszych 2 lat od rozpoznania kardiomiopatii [12]. U wolnych od choroby nowotworowej pacjentów słabo reagujących na leczenie farmakologiczne zaleca się przeszczepienie serca.

Ze względu na stale wzrastającą liczbę osób po przebytej chorobie nowotworowej w dzieciństwie warto przypomnieć lekarzom praktykom o niebezpieczeństwie odległych powikłań leczenia przeciwnowotworowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Lipshultz S.E., Colan S.D., Gerber R.D., Perez-Atayde A.R., Sallan S.E., Anders S.P. Late cardiac effects of doxorubicin therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 808–815.
2. Shan K., Licoff A.M., Young J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 47–58.
3. Heuquet O., Le Q.H., Moullet I. i wsp. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1864–1871.
4. Lipshultz S.E. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Progress in Pediatric Cardiol.* 2000; 12: 1–28.
5. Grenier M.A., Lipshultz S.E. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 72–85.
6. Horan P.G., McMullin M.F., McKeown P.P. Anthracycline cardiotoxicity. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1137–1138.
7. Mohita R., Saxena A., Jain Y., Gupta S., Thavaray V., Novain S., Arya L.S. Anthracycline associated cardiac toxicity in children with malignancies. *Indian Pediatrics* 2002; 39: 549–555.
8. Lipshultz S.E., Colan S.D., Silverman L.B., Levy D.E., Dalton V.K., Rifai N. Dexamethasone reduced incidence of doxorubicin-associated acute myocardiocyte injury in patients with acute lymphoblastic leukemia protocol. *Proceedings ASCO* 2002; 21: 390a.
9. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E., Simbre V., Shaikh S.L., Mone S.M. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4517–4522.
10. Swift L.P., Raphaeli A., Nudelman A., Phillips D.R., Cutts S.M. Doxorubicin — DNA adducts induce a Non-Topoisomerase II-mediated cell death. *Cancer Research* 2006; 66: 4863–4871.
11. Li L., Takemura G., Li Y., Miyata S. i wsp. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113: 535–543.
12. Bhagavan N.H., Chora R.K. Potential role of ubiquinone (coenzyme Q 10) in pediatric cardiomyopathy. *Clin. Nutr.* 2005; 3: 331–338.
13. Conklin K.A. Coenzyme Q 10 for prevention of anthracycline induced cardiotoxicity. *Integr. Cancer Ther.* 2005; 4: 110–130.