

# OKVARA SRCA PO ZDRAVLJENJU RAKA V OTROŠTVU

*Veronika Velenšek-Prestor*

## UVOD

Z okvaro srca po zdravljenju sta vzročno povezana obsevanje in kemoterapija. Obsevanje okvari perikard, zaklopke, miokard in prevodni sistem ter spodbudi nastanek zgodnje ateroskleroze. Hkrati večja kardiotsični učinek citostatikov. Med citostatiki so za srce najbolj toksični antraciklini. Znana je tudi večja kardiotsičnost pri sočasnem zdravljenju z obsevanjem in antraciklini ter antraciklini in alkilirajočimi sredstvi (1–7).

Kardiotsičnost kemoterapije in obsevanja je odvisna od več dejavnikov. Slednji se lahko nanašajo na bolnika (spol in starost ob diagnozi), na bolezen (vrsta maligne bolezni) in način zdravljenja (kemoterapija, obsevanje, skupni odmerki, enkratni odmerki). Pomembno je tudi trajanje opazovanja. Dejavniki tveganja pa se med seboj prepletajo in je njihov individualni vpliv težko dobro opredeliti. Zelo pomembna so tudi individualna bolnikova občutljivost na kardiotsično zdravljenje in detoksifikacijski encimi v miokardu (1, 5–10).

## NAMEN RAZISKAVE

V raziskavi nas je zanimala pogostost pozne okvare srca po zdravljenju raka v otroštvu v letih 1968–98 v Sloveniji s kemoterapijo, obsevanjem, operacijo ali njihovo kombinacijo in opredelili skupine, pri katerih je tveganje za okvaro srca največje, in tiste, kjer je tveganje zanjo najmanjše.

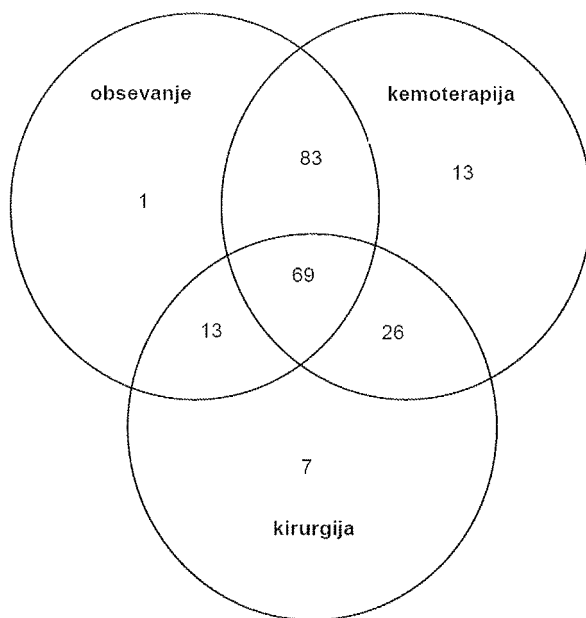
## PREISKOVANCI IN METODE

V raziskavo smo vključili 211 bolnikov, 113 moških in 98 žensk, ki so se zdravili zaradi raka v letih 1968–1998, ko so bili stari od dva meseca do osemnajst let. Imeli so razne oblike maligne bolezni (tabela 1), največ pa akutno limfoblastno levkemijo. Kardiološko oceno smo delali, ko so bili stari več kot osemnajst let in vsaj pet let po končanem zdravljenju.

Otroci so bili zdravljeni z operacijo, z obsevanjem, s kemoterapijo ali s kombinacijo vseh treh načinov zdravljenja (slika 1). Potek zdravljenja je bil pri nekaterih načrtovan individualno glede na obseg bolezni in splošno zdravstveno stanje. Zaradi velike raznolikosti zdravljenja v raznih obdobjih smo bolnike razdelili v obdobja (1968–1978, 1979–1988 in 1989–1998).

*Tabela 1. Porazdelitev bolnikov glede na diagnozo maligne bolezni*

Maligna bolezen	Število (odstotni 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 %)
Ostali tumorji	16 (7,6 %)



*Slika 1. Porazdelitev bolnikov glede na način zdravljenja.*

Porazdelitev bolnikov po načinu njihovega zdravljenja prikazuje slika 1. Operiranih je bilo 56 otrok, 56 jih je imelo biopsijo, 191 kemoterapijo, 166 je bilo obsevanih, pri čemer je imelo srce v obsevalnem polju 56 otrok. Skupni odmerek obsevanja na področje srca je znašal 10–42 Gy. Kemoterapijo z antraciklini je imelo 146 otrok v skupnem odmerku 50–620 mg/m<sup>2</sup>. Sočasno kemoterapijo z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi je prejelo 136 otrok. Kemoterapijo z antraciklini in obsevanje srca je zaporedno imelo 33 otrok.

Opazovanje je trajalo 5–32 let, povprečno 16 let.

Preiskave za oceno strukture in delovanja srca so obsegale 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

Pri 112 bolnikih (53 %) smo ugotovili spremembe v strukturi ali delovanju srca, ki pa niso bili simptomatske. Spremembe v EKG je imelo 19 bolnikov (9,2 %), nanje ni vplival nobeden 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 takega, ki bi vplival na izid.

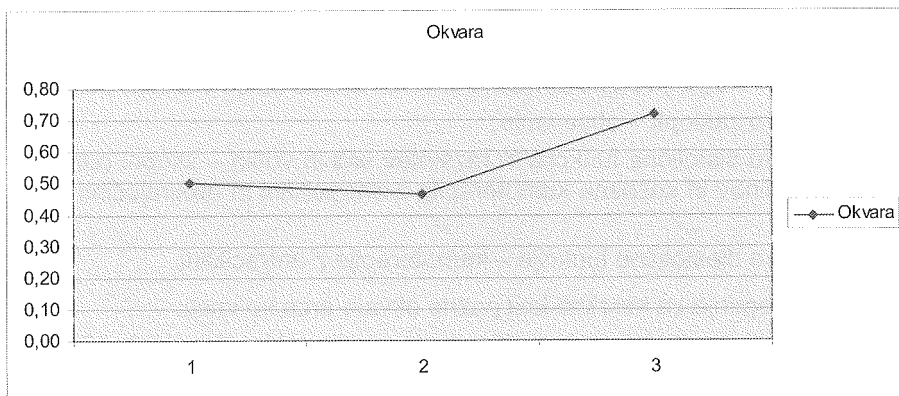
Okvaro zaklopk je imelo 48 bolnikov (23 %). Obsevanje srca je vplivalo na okvaro zaklopk ( $p = 0,00001$ ) tako po univariatni kot multivariatni analizi. Okvaro sistolične funkcije je imelo 15 bolnikov (7,2 %), zvečane srčne votline z okvaro sistolične funkcije pa 9 bolnikov. Skupni odmerek antraciklinov ( $p = 0,003$ ) in hkratno zdravljenje z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi ( $p = 0,049$ ) sta imela vpliv na zvečanje srčne votline. K okvari sistolične funkcije sta prispevali vrsta maligne bolezni ( $p = 0,033$ ) in sočasna kemoterapija z antraciklini in alkilirajočimi sredstvi ( $p = 0,05$ ).

Pri 57 bolnikih (28 %) smo ugotovili okvaro diastolične funkcije. V univariatni analizi sta k nastanku njene okvare prispevala obsevanje ( $p = 0,014$ ) in kemoterapija z antraciklini ( $p = 0,013$ ), v multivariatni analizi pa so se kot edini dejavnik tveganja za okvaro diastolične funkcije pokazali antraciklini.

Rezultati multivariatne analize z odločitvenimi drevesi so pokazali, da je obdobje zdravljenja maligne bolezni dejavnik, ki ima najmočnejši vpliv na okvaro srca. Skupina z največjim tveganjem za okvaro srca so bolniki, ki so

bili zdravljeni v zadnjem obdobju, to je v letih 1989 –1998. Pri njih je bila verjetnost za okvaro kar 73-odstotna (slika 2).

Med bolniki, ki so bili zdravljeni poprej (v obdobjih 1968–78 in 1979–88), so imeli večje tveganje (89-odstotno) za okvaro srca tisti bolniki s Hodgkinovo boleznijo, ki so prejeli odmerek obsevanja nad 30 Gy, in tisti, ki so bili zdravljeni zaradi sarkomov (86-odstotno). Najmanjše tveganje za okvaro srca (20-odstotno) pa so imeli bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi možganskih tumorjev, in bolniki, ki so prejeli majhen skupni odmerek antraciklinov, manj kot 200 mg/m<sup>2</sup> (12-odstotno).



Slika 2. Pogostost okvare srca v različnih obdobjih zdravljenja (1: 1968–78, 2: 1979–88, 3: 1989–98).

Iz slike 2 je razvidno, da je bila verjetnost za okvaro srca največja v zadnjem obdobju, ko je porasla s približno 50 na 70 odstotkov.

### Srčna smrt

En bolnik je umrl zaradi nenadne srčne smrti 22 let po končanem zdravljenju Hodgkinove bolezni. Zdravljen je bil v dvakrat, v starosti 13 in 14 let, s kemoterapijo in z obsevanjem prizadetih območij, tudi mediastinuma, v skupnem odmerku 30 Gy. Na zadnjem kontrolnem pregledu tri mesece pred smrtjo je bil brez kliničnih težav. Anamneza glede bolezni srca in ožilja je bila negativna. Obremenitvenega testiranja in ehokardiografije še ni opravil. Obdukcija je pokazala fibrozno zadebelitev stene levega prekata, najverjetneje po ishemiji.

Ena bolnica je umrla zaradi kroničnega kongestivnega srčnega popuščanja sedem let po končanem zdravljenju, ki ga je bila deležna zaradi embrionalnega rabdomyosarkoma leve strani prsnega koša, ko je bila stara 3 leta. Dobila je kemoterapijo z antraciklini (velik skupni odmerek) in alkilirajočimi sredstvi in bila obsevana. 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 1968–98, je 53-odstotna (112 bolnikov); vsi so bili brez simptomov. Zaradi srčne smrti sta umrla dva (1 %).

Kot dejavniki tveganja za posamezne okvare na srcu so se v analizi pokazali:

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

Največje tveganje za kakršne koli pozne okvare srca so imeli:

- vsi bolniki, ki so bili zdravljeni v zadnjem obdobju, tj. v letih 1989 do 1998. Pri njih je bila verjetnost za okvaro 73-odstotna.
- Najmanjše tveganje za pozne okvare na srcu so imeli:
- 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.

Ker je delež ugotovljenih sprememb na srcu v zadnjem obdobju velik, je nujno s kardiološkimi preiskavami spremljati vse bolnike, ki so bili zdravljeni zaradi raka v otroštvu s kemoterapijo in obsevanjem. Čeprav bolniki nimajo simptomov, jih ogroža nenadna srčna smrt. Zato jih je treba spremljati z ehokardiografijo najmanj na tri do pet let oziroma glede na ugotovljene spremembe (ocena sistolične funkcije – FS, diastolične funkcije – IVRT, ter strukture in delovanja srčnih zaklopk). Subklinično okvaro zdravimo kot kronično srčno popuščanje funkcijskega razreda 1 ali 2 (inhibitor ACE).

Ob kontrolem pregledu je treba seznaniti bolnike z vplivom vsakdanjih življenjskih navad na zdravje. Priporočimo jim zmerno telesno dejavnost, odsvetujemo pa tekmovalni šport, pri katerem trening obsega dvigovanje uteži in vadbo na napravah (*fitness*). Svetujemo, da se vzdržijo kajenja in pitja alkoholnih pijač, priporočamo pa ustrezno prehrano z malo holesterola in

trigliceridov. Morebitno nosečnost mora spremljati tudi kardiolog. Pri vseh posegih v splošni anesteziji je treba anesteziologa opozoriti, da je pacient zaradi nekdanjega zdravljenja z antraciklini ogrožen z motnjami srčnega ritma (2, 11).

## LITERATURA

1. Truesdell S, Schwarts CL, Clark E, et al. Cardiovascular effect of cancer therapy. In: Schwarts CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS, editors. *Survivors of childhood cancer*. Louis, Mo: Mosby, 1994; 159–75.
2. Schwartz CL. Late effects of treatment in long-term survivors of cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 355–66.
3. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 181–91.
4. 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: 1544–52.
5. La Monte CS, Yeh SDJ, Straus DJ. Long-term follow-up of cardiac function in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal irradiation and combination chemotherapy including doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 439–44.
6. Velenšek-Prestor V, Rakovec P, Koželj M, Jereb B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hemat Oncol* 2000; 17: 527–40.
7. Goorin AM, Chauvenet AR, Perez Atayde AR, Cruz J, McKone R, Lipshultz SE. Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J Pediatr* 1990; 116: 144–7.
8. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy L. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *Jama* 1991; 266: 1672–7.
9. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *Jama* 1993; 270: 1949–55.
10. Pihkala J, Saarinen UM, Lundstrom U, Virtanen K, Siimes MA, Pesonen E. Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur J Cancer* 1996; 32 A: 97–103.
11. Velenšek-Prestor V, Rakovec P, Koželj M, Jereb B. Pomen sledenja srčne funkcije pri mladostnikih, zdravljenih z antraciklini zaradi raka v otroštvu. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 499–504.