

Zaburzenia kardiologiczne zaliczane są do późnych powikłań radioterapii obszaru klatki piersiowej i najczęściej ujawniają się po ok. 10 latach od zakończenia leczenia promieniowaniem jonizującym. Mogą one stanowić istotny problem u chorych na raka piersi lub z chłoniakiem Hodgkina z uwagi na spodziewany długi okres przeżycia w tej grupie pacjentów. Opisywane zaburzenia były zlokalizowane głównie w osierdziu i naczyniach wieńcowych, ale może także wystąpić dysfunkcja mięśnia sercowego, układu bódźoprzewodzącego czy zastawek serca. Podczas stosowania starszych technik napromieniania odsetek powikłań kardiologicznych po leczeniu był znaczący. Wraz z postępem radioterapii dawka, jaką otrzymuje serce, uległa istotnej redukcji, ale popromienne uszkodzenie serca stanowi nadal spory odsetek skutków ubocznych leczenia onkologicznego. Może to być związane z wykorzystaniem nowych, bardziej kardiotoxycznych leków w schematach chemioterapii, która poprzedza napromienianie, lub na skutek potencjalnej nadwrażliwości komórek śródbłonna na niskie dawki promieniowania jonizującego. Celem pracy jest przegląd dostępnego piśmiennictwa opisującego możliwe powikłania kardiologiczne po stosowaniu promieniowania jonizującego u pacjentów z chorobą nowotworową.

Słowa kluczowe: radioterapia, kardiotoxyczność, popromienne choroby serca.

Wpływ radioterapii na zaburzenia pracy serca

The influence of radiotherapy on cardiac disorders

Ewa Ziółkowska¹, Anita Woźniak-Wiśniewska^{2,3}, Tomasz Wiśniewski⁴, Roman Makarewicz⁴, Władysław Sinkiewicz^{2,3}

¹Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

²Oddział Kardiologii z Zakładem Diagnostyki Kardiologicznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

³Katedra i Zakład Fizycznych Podstaw Fizjoterapii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

⁴Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Wstęp

Uszkodzenie serca wywołane promieniowaniem jonizującym jest stosunkowo częste. W przypadku choroby Hodgkina powikłania sercowo-naczyniowe są drugą przyczyną (po wtórnych nowotworach) chorobowości związanej z leczeniem [1]. W populacji ludzi dorosłych, po 11–18 latach od leczenia 5–10% osób prezentuje objawy uszkodzenia naczyń wieńcowych [2].

Choroby sercowo-naczyniowe mogą wystąpić jako powikłanie ostre lub przewlekłe. Dawki tolerancji serca na promieniowanie jonizujące wynoszą odpowiednio ok. 60 Gy, gdy 25% lub mniej objętości serca podlega napromienianiu, lub ok. 45 Gy, gdy 65% objętości serca jest w polu napromienianym, przy klasycznym frakcjonowaniu po 2 Gy na dobę [3].

Z powodu lokalizacji ryzyko popromienne uszkodzenia serca jest największe podczas radioterapii chłoniaków, raka piersi, raka przetyku, grasiczaków czy raka płuca [1]. Klinicznie ryzyko to jest najbardziej istotne u chorych na raka piersi lub z chłoniakiem Hodgkina z uwagi na spodziewany długi okres przeżycia w tej grupie chorych, dlatego większość cytowanych badań dotyczyła tych dwóch jednostek chorobowych.

Opisywane zaburzenia były zlokalizowane w osierdziu i naczyniach wieńcowych, ale można także spotkać opisy dysfunkcji mięśnia sercowego, układu bódźoprzewodzącego czy zastawek serca [1, 4–6].

Wpływ promieniowania jonizującego na poszczególne części serca

Osierdzie

Osierdzie jest najczęstszym obszarem wczesnych zmian popromiennych. Przy stosowaniu starszych technik radioterapii u 20–40% pacjentów obserwowano zapalenie osierdzia, które miało przebieg ostry lub rzadziej przewlekły [7].

Ostre zapalenie zwykle pojawia się kilka tygodni po leczeniu. Objawia się gorączką, tachykardią, bólem w klatce piersiowej i wysiękiem w worku osierdziowym. Zmiany w elektrokardiogramie obejmują: uniesienie odcinka ST, spłaszczenie lub odwrócenie załamka T, obniżenie amplitudy zespotów QRS. W obrazie rentgenowskim klatki piersiowej można zaobserwować powiększenie wymiarów serca [1]. W większości przypadków pacjenci z objawami ostrego zapalenia osierdzia otrzymali wcześniej dawkę promieniowania nie mniejszą niż 40 Gy przez 4 tyg. na ponad połowę objętości serca [1].

Guzy śródpiersia lub rak płuca naciekający śródpiersie mogą ulegać martwicy pod wpływem radioterapii i przez to zwiększać ryzyko ostrego zapalenia osierdzia, z uwagi na bliskie sąsiedztwo worka osierdziowego.

Cardiological disturbances are one of the late complications of radiotherapy of the area of the chest and usually appear over 10 years after the end of treatment. It is an essential problem in patients with breast cancer or Hodgkin's lymphoma due to long-term survival in this group. Described disturbances were located mostly in the pericardium and coronary vessels, but can also involve the myocardium, the conducting system or valves of the heart. During the use of older techniques of irradiation the percentage of cardiological complications after the treatment was significant. Nowadays the dose which the heart receives is significantly reduced, but radiation damage of the heart is still common. It could be connected with the use of new, more cardiotoxic agents during chemotherapy, or result from potential hypersensitivity of the endothelial cells to low radiation doses. The aim of the study is to review the accessible literature about cardiological complications after the use of ionizing radiation.

Key words: radiotherapy, cardiac toxicity, radiation-induced heart disease.

Przewlekłe lub zaciskające zapalenie osierdzia rozwija się w ciągu 5–10 lat po przebyciu ostrego zapalenia osierdzia u ok. 20% pacjentów [1]. Postać przewlekła objawia się skróconym oddechem, bólem w klatce piersiowej, gorączką, wysiękiem opłucnowym, objawem Kussmaula i tętnem paradoksalnym. Dochodzi do pogrubienia osierdzia na skutek odkładania się włókniaka i kolagenu. Często blaszki osierdzia mogą zrosnąć się ze sobą, z opłucną lub z sercem [4]. Zastosowanie mają leki przeciwzapalne, a czasami konieczne jest leczenie kardiochirurgiczne.

Obecnie wraz z wprowadzeniem nowych technik leczenia nie podaje się tak dużych dawek promieniowania jonizującego na serce i w związku z tym częstość występowania popromiennego zapalenia osierdzia maleje.

Naczynia wieńcowe

Choroba naczyń wieńcowych jest najczęstszym późnym powikłaniem kardiologicznym stosowania radioterapii, choć wydaje się, że podłożem patofizjologicznym nagłej śmierci bezpośrednio po radioterapii może być również skurcz naczyń wieńcowych [8]. Radioterapia może uszkadzać naczynia każdego rozmiaru [1].

Krytyczne zmiany w naczyniach wieńcowych pojawiają się 10–15 lat po radioterapii [9–11]. Z kolei zauważalne zaburzenia w perfuzji, obserwowane w badaniu scyntygraficznym, występowały od 6 mies. do 2 lat od zakończenia leczenia promieniami i po tym czasie częściowo ustępowały [12–15]. Zaburzenia morfologiczne obserwowane w naczyniach były zbliżone do miażdżycowych, np. degeneracja komórek mięśniowych, uszkodzenie *vasa vasorum* lub odkładanie włókniaka [12]. Dokładny mechanizm tej patologii nie jest znany, ale zakłada się, że radioterapia prowadzi do uszkodzeń śródbłonna, które inicjują przyspieszenie procesu miażdżycowego. Przyjmuje się, że na skutek promieniowania jonizującego i miejscowej odpowiedzi zapalnej powstają duże ilości wolnych rodników tlenowych, które skutkują zmniejszeniem dostępnego tlenu azotu. Wiadomo, że radioterapia może inicjować lub przyspieszać proces miażdżycowy, ale zmiany te rzadko zdarzają się u pacjentów bez innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, do których zalicza się: dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów i otyłość [16, 17].

Na podstawie doświadczeń na zwierzętach obliczono współczynniki α/β dla tkanki łącznej mięśnia sercowego oraz dla naczyń wieńcowych, które wynoszą odpowiednio 2,4–2,9 Gy oraz 1,8–2,8 Gy [18].

Przy analizowaniu dostępnych badań zauważono, że przednia część serca włącznie z tętnicą przednią zstępującą (*left anterior descending* – LAD) są najbardziej narażone na promieniowanie podczas radioterapii raka piersi lub chłoniaka Hodgkina [1, 13, 14]. Dawka zdeponowana w gałęzi zstępującej przedniej jest z reguły większa niż dawka na całe serce lub na dwa pozostałe naczynia wieńcowe. Lokalizacja zmian miażdżycowych w populacji ogólnej przedstawia się następująco:

- 40–50% w tętnicy przedniej zstępującej,
- 30–40% w prawej tętnicy wieńcowej,
- 15–20% w tętnicy okalającej [19].

Wynika z tego, że największą dawkę promieniowania otrzymuje naczynie najczęściej objęte procesem miażdżycowym. Całkowite zamknięcie LAD może prowadzić do zawału lewej komory serca, więc uszkodzenie popromienne tego naczynia może przyczynić się do wzrostu liczby zgonów z przyczyn kardiologicznych u pacjentów poddawanych radioterapii [14, 19].

Mięsień sercowy

Mięsień sercowy jest strukturą serca stosunkowo promieniooporną, z uwagi na niewielką aktywność mitotyczną komórek mięśnia sercowego [1]. Jednakże często może występować rozsiane włóknienie śródtkankowe prowadzące do niewydolności serca [4]. Klinicznie obserwowano pogorszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca u 4% pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina leczonych średnią dawką promieniowania jonizującego ok. 35 Gy przy obserwacji trwającej 9 lat [4].

Zbliżone skutki obserwowano u kobiet chorych na raka sutka, u których bezpośrednio po radioterapii dochodziło do przejściowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej i powrotu tego parametru do normy w ciągu 2–6 mies. [20, 21].

Późny odczyn popromienny polega na nasilonym włóknieniu, które może prowadzić do kardiomiopatii restrykcyjnej. Główną zmianą występującą po samodzielnej radioterapii jest dysfunkcja rozkurczowa. Zaburzenia funkcji skurczowej pojawiają się z kolei po leczeniu skojarzonym z antracyklinami [4, 22].

Zastawki serca

Częstość występowania choroby zastawkowej serca rośnie wraz z upływem czasu od radioterapii. Badanie dotyczące 15-letniej obserwacji pacjentów leczonych radioterapią na obszar klatki piersiowej w młodym wieku, wykazało, że 29% z nich ma zauważalne zmiany subkliniczne w pracy zastawek serca [5]. Natężenie obserwowanych zmian korelowało z czasem od zakończenia radioterapii [5]. W innym badaniu istotną chorobę zastawkową obserwowano u 6,2% pacjentów w wieloletniej obserwacji, której mediana wynosiła 22 lata. Stenoza aortalna była najczęściej wykrywaną wadą wśród nich [6].

Układ przewodzący

Wydłużenie odstępu QT obserwowano po stosunkowo dużych dawkach promieniowania podanych na serce, a szczególnie po dużych dawkach frakcyjnych [1]. Opisano także inne zaburzenia przewodzenia, tj. bloki serca różnego stopnia lub zespół chorej zatoki [23]. U osób, które w wieku dziecięcym przebyły radioterapię klatki piersiowej, obserwowano zaburzenia w postaci przetrwałej tachykardii, utraty rytmu okołodobowego i oddechowego. Powyższe objawy mogą być skutkiem uszkodzenia autonomicznego układu nerwowego [22].

Czynniki ryzyka kardiotoksyczności radioterapii

Objętość serca w polu napromienianym

Ryzyko kardiotoksyczności jest proporcjonalne do objętości napromienianej serca [24].

Dużo nowych informacji wniosło wykorzystanie scyntygrafii perfuzyjnej serca. W jednym z badań u 50% pacjentów (u 6 osób z 12) poddanych radioterapii, u których lewa komora serca była w polu napromienianym, rozwinęły się nowe zaburzenia perfuzji zlokalizowane w przedniej ścianie serca, czyli w rejonie otrzymującym zwiększoną dawkę promieniowania jonizującego [14]. Hardenberg i wsp. [25] przeprowadzili zbliżone doświadczenie i wykazali, że zaburzenia perfuzji wystąpiły wśród 12 pacjentek z 17 leczonych.

Inne badanie przeprowadzono na grupie pacjentek z lewostronnym rakiem piersi poddanych radioterapii z pól tangencjalnych. Zaburzenia perfuzji naczyń wieńcowych dotyczyły głównie LAD i ujawniły się w ciągu 6 mies., a ich ciężkość korelowała z objętością lewej komory serca otrzymującą dawkę > 25 Gy. Nie obserwowano zaburzeń w przepływie krwi przez prawą tętnicę wieńcową i gałąź okalającą [13].

Niestety, są to zbyt małe grupy badane, aby wyciągnąć ogólne wnioski, ale dostępne dane sugerują, że napromienianie części serca w dawce 25 Gy lub więcej może wiązać

się z rozwojem zaburzeń w obrębie naczyń wieńcowych w tym obszarze.

Wiek

Młodszy wiek w czasie ekspozycji na promieniowanie jonizujące jest czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych, szczególnie w przebiegu leczenia chłoniaka Hodgkina i raka piersi (najwyższe ryzyko występuje u dzieci i młodzieży) [1]. W grupie wiekowej poniżej 21. roku życia u osób poddanych radioterapii ryzyko względne zawału serca wynosi 41,5 w stosunku do populacji ogólnej. Trzeba podkreślić, że badanie przeprowadzono w latach 1961–1991 u dzieci napromienianych dawką > 42 Gy na śródpiersie, czyli przekraczającą przeciętne dawki stosowane aktualnie w pediatrii [26].

Z kolei w badaniu przeprowadzonym u kobiet poniżej 60. roku życia z lewostronnym rakiem piersi i zajętymi węzłami chłonnymi pachy, które zostały poddane uzupełniającej radioterapii, oceniono, że ryzyko względne zawału serca zakończonego zgonem wynosi 2,2 w stosunku do kobiet z rakiem piersi po prawej stronie. Nie zaobserwowano wzrostu ryzyka u kobiet powyżej 60. roku życia [27].

Wydaje się, że radioterapia klatki piersiowej jest drugorzędym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Wpływ napromieniania jest istotny w przypadku nieobecności klasycznych czynników ryzyka, tj. palenia papierosów, cukrzycy, dyslipidemii i otyłości, czyli w przypadku pacjentów młodych. U osób w starszym wieku radioterapia nie pełni znaczącej funkcji sprawczej, prawdopodobnie z uwagi na duże zaawansowanie zmian miażdżycowych w chwili rozpoczęcia leczenia.

Czas od ekspozycji

Większość badań informuje, że potrzeba minimum 10 lat, aby ryzyko zgonu z powodu zawału serca u pacjentów napromienianych gwałtownie wzrosło powyżej 10% [9–11]. Jednakże niektórzy badacze twierdzą, że ryzyko rośnie już po 4–5 latach [1, 27]. W 4 prospektywnych badaniach [12–15] przeprowadzonych w latach 90. XX w. perfuzja sercowa przy użyciu scyntygrafii była badana bezpośrednio przed radioterapią i w okresach 6-miesięcznych po radioterapii kobiet z lewostronnym rakiem piersi. Z uwagi na ocenę przed leczeniem oraz krótkie okresy obserwacji po radioterapii założono, że występowanie nowych ubytków w perfuzji mięśnia sercowego jest związane z leczeniem promieniami jonizującymi. Duża część pacjentów (37–70%) rozwinęła nowe ubytki perfuzji w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia, co sugeruje, że część z nich może rozwinąć się w kolejnych latach w obszary zawałowe lub niedokrwienne mięśnia sercowego [28].

Formowanie nowych blaszek miażdżycowych zajmuje przynajmniej kilka lat, więc zaskakujące jest tak szybkie pojawienie się ubytków perfuzji po radioterapii. Być może napromienianie przyspieszyło proces miażdżycowy, który rozpoczął się przed leczeniem, ale nie był wystarczająco zaawansowany, aby wywołać jakiegokolwiek zaburzenia. Innym wytłumaczeniem może być to, że obserwowane zaburzenia perfuzji mogą wynikać z uszkodzenia mikrokrążenia w mięśniu sercowym na skutek promieniowania [14]. Jedno z badań sugeruje, że obserwowane zmiany mogą ulegać spontanicznej regresji w ciągu 12 mies. od wystąpienia [13].

Dawka, sprzęt, technika

Większość badań nie uwzględniła pomiarów dozymetrycznych, ale zauważono, że wyższa śmiertelność była w badaniach, w których przewidziana dawka na serce była większa [28].

Przyjmuje się, że dawka całkowita > 35–40 Gy i dawka frakcyjna > 2 Gy/dobę w przypadku radioterapii śródpiersia mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [1].

Mimo że od lat wiadomo, iż dawka promieniowania > 45 Gy może powodować uszkodzenie serca, to od kilku lat są dowody zwiększonego ryzyka chorób serca wyindukowanych napromienianiem przy dawkach poniżej 5 Gy [28].

Osoby, które przeżyły atak bombowy w Hiroszynie lub Nagasaki i otrzymały dawkę na całe ciało odpowiadającą zakresowi 0–4 Gy, miały zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób naczyniowych. Udowodniono liniową zależność między dawką a ryzykiem choroby serca, z tym że nie zaobserwowano dawki progowej, a zwiększenie dawki o 1 Gy zwiększa ryzyko uszkodzenia serca o ok. 17% (90% CI 0,08–0,26) [29, 30]. Nie jest wyjaśnione, czy można odnieść te dane do innych przypadków ekspozycji na promieniowanie jonizujące, ale zwiększoną śmiertelność z powodu chorób serca obserwowano także u pacjentów z napromienianymi węzłami okołoaortalnymi z powodu raka jądra, u których serce otrzymywało ok. 1 Gy promieniowania rozproszonego [31].

Większość badań opiera wyniki na leczeniu przeprowadzonym 30–40 lat temu. Nowe techniki (3DCRT, IMRT) zmniejszają całkowitą dawkę na serce i przez to mogą obniżyć ryzyko powikłań kardiologicznych.

Badanie przeprowadzone u pacjentów z chorobą Hodgkina leczonych promieniowaniem jonizującym w różnych okresach pokazuje zmniejszenie ryzyka względnego zawału serca zakończonego zgonem wynoszącego 6,3 dla populacji leczonej w latach 1950–1966 do poziomu 2,0 dla chorych leczonych pomiędzy 1967 a 1985 rokiem [32].

Z kolei badanie przeprowadzone w Stanford w latach 1960–1991 ujawniło, że po zastosowaniu otłowianych osłon na obszar pod rozwidleniem tchawicy u pacjentów leczonych radioterapią z powodu choroby Hodgkina uzyskano redukcję ryzyka względnego zgonu sercowego z przyczyn innych niż zawał z poziomu 5,3 do 1,4 [33]. Zastanawiający jest fakt, że redukcja ryzyka zgonu spowodowanego zawałem była niewielka (z RR 3,7 do 3,4). Przypuszcza się, że przyczyny trzeba upatrywać w braku możliwości ostłonięcia początkowych odcinków naczyń wieńcowych.

Postęp w budowie aparatów terapeutycznych oraz technik planowania leczenia doprowadził do dalszej redukcji dawki zdeponowanej w sercu, co powinno skutkować zmniejszeniem ryzyka powikłań kardiologicznych, ale przegląd badań *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* [34] nie potwierdził, aby większa śmiertelność zależała od techniki radioterapii lub czasu rozpoczęcia badania.

W 2006 r. przeprowadzono badanie z udziałem 50 chorych z rozpoznanym lewostronnym rakiem piersi, w którym oceniono, że średnia dawka, jaką otrzymało całe serce, wynosiła 2,3 Gy, natomiast poszczególne naczynia wieńcowe otrzymały odpowiednio: tętnica przednia zstępująca 7,6 Gy oraz prawa tętnica wieńcowa i tętnica okalająca po ok. 2 Gy.

Pomimo znaczącego zmniejszenia dawki zdeponowanej w sercu na przestrzeni 40 lat, okazało się, że nadal około połowa pacjentów (22 z 50) otrzymuje dawkę ponad 20 Gy na część serca [35].

Niewątpliwie znaczna redukcja dawki całkowitej otrzymanej przez serce, jaka dokonana się w ciągu ostatnich 30 lat, prowadzi do zmniejszenia częstości powikłań sercowych, w szczególności zapalenia osierdzia czy dysfunkcji mięśnia sercowego. Nadal jednak istnieją dowody, że nawet niewielkie dawki zdeponowane w obszarze tętnic wieńcowych mogą skutkować istotnym przyspieszeniem procesów miażdżycowych i w konsekwencji zawałem serca. Istnieje pilna potrzeba dalszych badań określających zależność między dawką podaną na krytyczne obszary serca a rozwojem powikłań kardiologicznych.

Poprzedzająca chemioterapia

Wszystkie leki stosowane w chemioterapii nowotworów mogą mieć niekorzystny wpływ na pracę serca. Największy problem stanowią nadal antracykliny, ponieważ są powiązane ze zwiększonym ryzykiem kardiomiopatii [36]. W mechanizmie uszkodzenia kardiomiocytów na skutek chemioterapii pośredniczą wolne rodniki i zwiększone wchłanianie żelaza przez komórki mięśnia sercowego [37]. Kardiomiopatia może się ujawnić jako postać ostra lub podostra występująca bezpośrednio po podaniu leku (obecnie rzadko obserwowana i z reguły odwracalna), lub częściej jako postać przewlekła objawiająca się w ciągu roku od leczenia [38]. Występuje także odmiana późna, która może pojawić się u uprzednio bezobjawowego pacjenta po latach lub dziesięcioleciach po podaniu antracyklin. Postać przewlekła i późna mogą prowadzić do rozwoju niewydolności serca, która jest oporna na leczenie moczopędne i inotropowe oraz cechuje się znaczącą śmiertelnością. Częstość występowania obu odmian jest zależna od dawki [39]. W jednym badaniu stwierdzono, że częstość występowania kardiomiopatii rośnie z 4% przy dawce leku < 550 mg/m², poprzez 18% przy dawce 550–600 mg/m², do 36% przy dawce > 600 mg/m² [36]. Czynniki rozwoju kardiomiopatii indukowanej antracyklinami są młody wiek (poniżej 5 lat), płeć żeńska, rasa czarna, radioterapia śródpiersia, współwystępowanie chorób serca, nadciśnienie tętnicze i choroby wątroby [40]. Skojarzenie chemioterapii z napromienianiem obszaru klatki piersiowej zwiększa ryzyko powikłań ze strony serca. W badaniu przeprowadzonym w grupie pacjentek napromienianych z powodu lewostronnego raka piersi po uprzedniej chemioterapii opartej na doksorubicynie w dawce kumulatywnej wynoszącej 300 mg/m² wykazano, że niewydolność serca wystąpiła aż u 2,6% w porównaniu z grupą kontrolną składającą się z kobiet, u których zastosowano napromienianie na obszar prawej połowy klatki piersiowej lub nie poddano ich radioterapii i odsetek niewydolności serca wynosił tylko 0,3% [41]. Zaobserwowano, że zarówno niewydolność, jak i zawał serca pojawiają się po leczeniu antracyklinami skojarzonymi z radioterapią w ciągu 2 lat (mediana; zakres 0,5–10,7) [42].

Należy pamiętać, że inne chemioterapeutyki również oddziałują niekorzystnie na mięsień sercowy, pomimo że ich mechanizm działania toksycznego nie jest dobrze poznany.

Tabela 1. Zalecenia leczenia onkologicznego bezpiecznego dla serca (dawki związane z 5-procentową częstością występowania kardiotoxyczności)

Table 1. Recommendations of the oncological safe treatment for the heart (doses connected with the 5% frequency of the cardiotoxicity)

Radioterapia		Chemioterapia	
objętość serca	dawka krytyczna	lek	dawka maksymalna
≤ 25%	60 Gy	dokсорubicyna	450 mg/m ²
≤ 65%	45 Gy	daunorubicyna	900 mg/m ²
100% objętości struktur serca	dawka krytyczna	epirubicyna	935 mg/m ²
naczynia wieńcowe	30 Gy	idarubicyna	225 mg/m ²
zastawki serca	30 Gy	mitoksantron	200 mg/m ²

Jeden z częściej stosowanych leków, 5-fluorouracyl, wpływa na serce przez skurcz naczyń wieńcowych, modulację odpowiedzi immunologicznej lub bezpośrednio uszkodzenie komórek mięśnia sercowego. Częstość występowania powikłań kardiologicznych zawiera się pomiędzy 1 a 5%, klinicznie manifestują się one jako zaburzenia rytmu, zmiany niedokrwienne, a nawet nagły zgon sercowy. Podawanie leku w postaci krótko trwającej iniekcji jest bezpieczniejsze od ciągłych wlewów [43].

Zastosowanie przeciwciała monoklonalnego, trastuzumabu, poprawia przeżycie u chorych na raka piersi, u których w przebiegu progresji nowotworowej dochodzi do nadekspresji receptora HER2. Niestety, receptory HER występują także w sercu, gdzie odgrywają istotną rolę w rozwoju komórek mięśnia sercowego i w szlaku ochrony przed apoptozą [1].

Dysfunkcję mięśnia sercowego obserwowano u 4–7% pacjentów podczas monoterapii trastuzumabem, natomiast przy skojarzeniu z antracyklinami aż u 27%. Za czynniki ryzyka powikłań kardiologicznych uważa się: starszy wiek, graniczne i obniżone wartości frakcji wyrzutowej lewej komory po wcześniejszej chemioterapii oraz wcześniejsze leczenie antracyklinami [44].

Co ciekawe, niewydolność serca po terapii trastuzumabem wydaje się całkowicie odwracalna po czasowym przerwaniu podawania leku i zastosowaniu typowego leczenia kardiologicznego. U większości chorych powrót funkcji serca do wartości prawidłowych nastąpił w ciągu 3–6 mies. [45].

Podsumowanie

Metaanaliza EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) [34] obejmuje 40 badań – łącznie 20 tys. kobiet z rakiem piersi, poddanych wieloletniej obserwacji po leczeniu uzupełniającym promieniowaniem jonizującym i porównanych z grupą pacjentek, których nie podano radioterapii. Przy wykluczeniu przyczyn zgonów innych niż nowotwór, przeżycia 20-letnie kształtowały się na poziomie 53,4% u pacjentek napromienianych w stosunku do 49,6% w grupie kontrolnej. Niestety, uzyskaną korzyść trzeba pomniejszyć z uwagi na wyższą śmiertelność z powodu chorób nienowotworowych w grupie pacjentek, które otrzymały leczenie promieniami jonizującymi. Oceniając tylko przyczyny śmierci inne niż nowotwór, przeżycia 20-letnie wynosiły 69,5% w grupie z radioterapią w stosunku do 73,8% w grupie kontrolnej. Analizując przyczyny zgonów, odkryto, że najczęściej są skutkiem chorób sercowo-naczy-

niowych. W podsumowaniu zaznaczono, że całkowita poprawa przeżycia u kobiet otrzymujących radioterapię wyniosła tylko 1,2% w ciągu 20 lat obserwacji (37,1 vs 35,9%).

Przy planowaniu leczenia należy więc starać się jak najbardziej oszczędzić serce, w przeciwnym razie bowiem korzystne wyniki leczenia radioterapią w postaci zwiększenia odsetka przeżyć bez choroby zostaną utracone na skutek większej liczby zgonów z przyczyn kardiologicznych.

Pomimo poprawy technik planowania i leczenia nadal u 6% pacjentów leczonych w latach 90. ponad 15% objętości serca było objętych w polu napromienianym [46]. Nawet gdy serce znajduje się poza polem, to może otrzymać ok. 1–2 Gy na skutek promieniowania rozprzosezonego. Obecnie nie ma bezpośrednich dowodów na niebezpieczeństwo takiej dawki, jednakże na podstawie badań osób, które przeżyły wybuch bomby w Nagasaki i Hiroszynie, oszacowano, że dawki te mogą zwiększać współczynnik śmiertelności na skutek chorób serca nawet o 20–30% [29]. Potrzeba przynajmniej 10 lat, aby dysfunkcja mięśnia sercowego ujawniła się klinicznie, więc problem powikłań kardiologicznych wydaje się szczególnie istotny u pacjentów młodych. W ich przypadku spodziewamy się uzyskać długoletnie przeżycia, a nawet wyleczenie z choroby nowotworowej. Miażdżyca naczyń, która jest najczęstszą przyczyną chorób serca, rozwija się od ok. 20. roku życia i postępuje z wiekiem, ale bardzo rzadko jest przyczyną uszkodzenia mięśnia sercowego u osób poniżej 40. roku życia. Radioterapia w obszarze klatki piersiowej u młodych osób może wiązać się z przyspieszeniem rozwoju zmian miażdżycowych i degeneracyjnych mięśnia sercowego, co w konsekwencji będzie zwiększać umieralność z przyczyn nienowotworowych. Z tego względu podczas planowania leczenia takich pacjentów powinno się zwracać szczególną uwagę na dawkę i obszar serca, jaki podaje się napromienianiu.

Piśmiennictwo

- Gaya AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol* 2005; 17: 153-159.
- Lund MB, Ihlen H, Voss BM, Abrahamson AF, Nome O, Kongerud J, Stugaard M, Forfang K. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: an echocardiographic study. *Heart* 1996; 75: 591-5.
- Steele GG. Basic clinical radiobiology. 2nd ed. Arnold Press, London 1997; 30-9.
- Constine LS, Schwartz RG, Savage DE, King V, Muhs A. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 897-906.

5. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743-9.
6. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290: 2831-7.
7. Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* 1976; 37: 2813-25.
8. Martí V, García J, Augé JM, Obrador D, Ballester M. Coronary arterial spasm and cardiac arrest following mediastinal radiation therapy for Hodgkin's disease. *Chest* 1991; 100: 1180-2.
9. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 15-29.
10. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003; 326: 256-7.
11. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557-65.
12. Yu X, Prosnitz RR, Zhou S, et al. Symptomatic cardiac events following radiation therapy for left-sided breast cancer: possible association with radiation therapy-induced changes in regional perfusion. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 93-197.
13. Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou SM, Light K, Hardenbergh PH. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 914-20.
14. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 899-905.
15. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023-8.
16. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1205-11.
17. Jurado J, Thompson PD. Prevention of coronary artery disease in cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 620-4.
18. Gillette EL, McChesney SL, Hoopes PJ. Isoeffect curves for radiation induced cardiomyopathy in the dog. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2091-7.
19. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950-1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1484-95.
20. Lagrange J, Darcourt J, Benoliel J, Bensadoun R, Migneco O. Acute cardiac effects of mediastinal irradiation: assessment by radionuclide angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 897-903.
21. Ikaheimo MJ, Niemela KO, Linnaluoto MM, Jakobsson MJT, Takkunen JT, Taskinen PJ. Early cardiac changes related to radiation therapy. *Am J Cardiol* 1985; 56: 943-6.
22. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55-75.
23. Orzan F, Brusca A, Gaita F, Giustetto C, Figliomeni MC, Libero L. Associated cardiac lesions in patients with radiation induced complete heart block. *Int J Cardiol* 1993; 39: 151-6.
24. Vallis KA, Pintilie M, Chong N, Holowaty E, Douglas PS, Kirkbride P, Wielgosz A. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1036-42.
25. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, Kedem R, Borges-Neto S, Hollis D, Prosnitz LR, Marks LB. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023-8.
26. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1208-15.
27. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625-31.
28. Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary view. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 236-46.
29. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003; 160: 381-407.
30. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part II. Noncancer mortality: 1950e1990. *Radiat Res* 1999; 152: 374-89.
31. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1513-23.
32. Boivin JF, Hutchison GB, Lubin JH, Mauch P. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69: 1241-7.
33. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949-55.
34. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
35. Taylor CW, Povall JM, McGale P, Nisbet A, Dodwell D, Smith JT, Darby SC. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 501-7.
36. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302-14.
37. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990; 4: 3076-86.
38. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47-58.
39. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672-7.
40. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al.; Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2008; 121: 387-96.
41. de Graaf H, Dolsma WV, Willemsse PH, van der Graaf WT, Sleijfer DT, de Vries EG, Mulder NH. Cardiotoxicity from intensive chemotherapy combined with radiotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 943-5.
42. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin in radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3493-501.
43. Theodoulou M, Seidman AD. Cardiac effects of adjuvant therapy for early breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 730-9.
44. Szmít S, Opolski G, Szczylik C. Powikłania kardiologiczne jako powikłania terapii celowanych. *Współcz Onkol* 2008; 12: 318-23.
45. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-9.
46. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE. Evaluation of irradiated heart volumes in Stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1348-53.

Adres do korespondencji

dr med. Ewa Ziółkowska
Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy
ul. dr Izabeli Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl