

Pozdní kardiotoxicita u nemocných léčených pro maligní lymfomy chemoterapií s doxorubicinem

L. Elbl¹, I. Vášová², M. Navrátil², I. Tomášková¹, F. Jedlička¹, V. Chaloupka¹, J. Vorlíček²

¹ Oddělení funkčního vyšetřování FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Václav Chaloupka, CSc.

² Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Cíl práce: Chronická kardiotoxicita doxorubicinu se vyskytuje v období delším než 1 rok po ukončení chemoterapie a je závažnou pozdní komplikací nemocných s maligními lymfomy. Cílem práce bylo stanovit výskyt pozdní klinické, subklinické kardiotoxicity doxorubicinu a stav kardiopulmonální výkonnosti nemocných žijících v remisi onemocnění 5 a více let od iniciální léčby. Soubor nemocných: Zařadili jsme 96 nemocných (47 mužů a 49 žen) ve věku 43 ± 15 roků (medián 41, 23–79 roků). Průměrná doba sledování pacientů byla $6,2 \pm 1,5$ (medián 6,5–10) roků. Nemocným byla podána v léčebném protokolu maximální kumulativní dávka doxorubicinu (KD DOX) ve výši 377 ± 147 mg/m² (medián 300, 50–880 mg/m²). Další léčba po iniciální konvenční chemoterapii byla provedena s ohledem na vysoké riziko nebo pro progresi či relaps nádorového onemocnění u 32 (33 %) nemocných. Metody vyšetření: Nemocní byli vyšetřeni klidovou echokardiografií před zahájením iniciální chemoterapie, po jejím ukončení a při kontrole po 5 a více letech. Při kontrolním vyšetření byla provedena dynamická zátěžová echokardiografie a spiroergometrie. Pokles ejekční frakce levé komory (EF) pod 50 %, progredující pokles EF > 10 % ve srovnání se vstupní hodnotou a pokles vrcholového příjmu kyslíku $pVO_2 < 20$ ml/kg/min byly považovány za patologické. Byla též hodnocena diastolická funkce a index srdečního výkonu dle Teie. Výsledky: Klinická kardiotoxicita byla přítomna u 4 % nemocných, subklinická u 31 %. Porucha diastolické funkce byla přítomna u 38 % pacientů a patologické hodnoty Tei indexu u 31 % pacientů. Hodnota zátěžového přírůstku EF byla 13 ± 4 % (medián 12; 5–25). Sníženou hodnotu pVO_2 mělo 15 % nemocných. Přítomnost kardiovaskulárního onemocnění a věk > 60 let jsou vyšším rizikem pro výskyt poruchy funkce levé komory. Další léčba navazující na iniciální terapii je spjata s vyšším rizikem pouze pro nález diastolické dysfunkce (OR = 2,37, $p < 0,05$). Vícerozměrná analýza prokázala vztah mezi nálezem patologické EF, KD DOX ≥ 300 mg/m², věkem > 60 let a přítomností kardiovaskulárního onemocnění (pro KD DOX $p < 0,05$; věk $p < 0,01$; doprovodné kardiovaskulární onemocnění $p < 0,01$, a to při hodnotách $r = 0,57$ a $p < 0,02$ pro celý model). Závěry: Uvedené nálezy by měly pozitivně ovlivnit přístup onkologů a hematologů k dlouhodobému kardiologickému sledování alespoň za použití klidové echokardiografie u dospělých nemocných léčených antracykliny v iniciální chemoterapii.

Klíčová slova: pozdní kardiotoxicita – maligní lymfomy – doxorubicin – echokardiografie

Úvod

Doxorubicin (DOX) je základní součástí léčebných režimů nemocných s maligními lymfomy [1,2]. Využití léčebného potenciálu DOX je omezeno kardiotoxicitou, jejíž výskyt souvisí s výší podané kumulativní dávky (KD). Vývoj kardiomyopatie a srdečního selhání prudce narůstá po podání KD DOX > 550 mg/m² [3]. V klinické praxi se proto tato dávka obvykle nepřekračuje. Akutní toxicita v průběhu léčby je poměrně vzácná, k nárůstu srdečního poško-

zení dochází v průběhu roku od chemoterapie, kdy bývá označována jako chronická kardiotoxicita. Pozdní

kardiotoxicita, která se vyvíjí řadu let po protinádorové léčbě, je intenzivně studována u dětí, informací u dospě-

Tab. 1. Charakteristika souboru nemocných přijatých k léčbě pro maligní lymfom v letech 1996–2000.

Diagnóza v letech 1996–2000	N	Léčba CHT s doxorubicinem	1roční přežívání	Přežívání ≥ 5 let
Lymfomy celkem	415	363 (87 %)	291 (80 %)	229 (63 %)
HL	151 (36 %)	145 (96 %)	141 (97 %)	127 (88 %)
NHL	264 (64 %)	218 (83 %)	150 (83 %)	102 (47 %)

NHL – ne-Hodgkinův lymfom, HL – Hodgkinův lymfom, CHT – chemoterapie

Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy

Summary: *Aim of the study:* Chronic cardiotoxicity of doxorubicin occurs at least one year after the chemotherapy is finished. As such, it is a serious late complication in patients with malignant lymphomas. The aim of the study was to identify the incidence of late clinical and subclinical doxorubicin cardiotoxicity and cardiopulmonary performance of patients being in remission for five and more years from the initial therapy. *Group of patients:* We worked with 96 patients (47 men and 49 women) aged 43 ± 15 (median 41, 23–79) years. Average period of monitoring was 6.2 ± 1.5 (median 6.5–10) years. On the basis of therapy protocol, the patients were administered a maximum doxorubicin cumulative dose (CD DOX) of 377 ± 147 (median 300, 50–880) mg/m². Additional treatment after initial conventional therapy was performed in 32 patients (33%) due to high risk, progression or relapse of tumour. *Examination methods:* Patients were examined by resting echocardiography before and after initial therapy, and during follow-up examination after 5 years. Also, dynamic stress echocardiography and spiroergometry were performed during follow-up examination. Left ventricle ejection fraction (LVEF) decrease below 50 %, progressive decrease of LVEF > 10 % as compared with initial value, and decreased peak oxygen intake $pVO_2 < 20$ ml/kg/min were considered as pathological. We also evaluated systolic function and index of myocardial performance (Tei-index). *Results:* Clinical cardiotoxicity was observed in 4 % of patients, subclinical in 31 % of patients. Diastolic dysfunction was found in 38 % of patients; pathological values of Tei-index were noted in 31 % of patients. Value of stress increment of LVEF was 13 ± 4 % (median 12; 5–25). Decreased pVO_2 was observed in 15 % of patients. Cardiovascular disease and age > 60 years represent a higher risk of left ventricular dysfunction. Additional treatment after initial therapy represents a higher risk only if diastolic dysfunction is found (OR = 2.37, $p < 0.05$). Multi-dimensional regression analysis proved the relationship between pathological EF, CD DOX ≥ 300 mg/m², age > 60 years and cardiovascular disease (for CD DOX $p < 0.05$; age $p < 0.01$; concomitant cardiovascular disease $p < 0.01$, with $r = 0.57$ and $p < 0.02$ values for the overall model). *Conclusions:* The above-mentioned findings should positively influence the approach of oncologists and haematologists to long-term cardiological monitoring (at least with the help of resting echocardiography) in adult patients treated with anthracyclines during initial chemotherapy.

Key words: late cardiotoxicity – malignant lymphomas – doxorubicin – echocardiography

Tab. 2. Klinická charakteristika hodnoceného souboru.

N	96
Muži/ženy (n)	47/49
Diagnóza (n/%):	
NHL	47/49 %
HL	49/51 %
Věk diagnózy (roky)	37 ± 15 (33) [18–47]
Aktuální věk (roky)	43 ± 15 (41) [23–79]
Doba sledování (roky)	$6,2 \pm 1,5$ (6) [5–10]
Aktuální stav nemoci (n/%):	
CR1	77/80 %
CR2	11/12 %
CR3	5/5 %
CR4	2/2 %
CR5	1/1 %
Doprovodná onemocnění a RF (n/%):	
ICHS	4/4 %
Hypertenze	12/13 %
Diabetes mellitus	2/2 %
Dyslipidemie	2/2 %
Pozitivní RA pro ICHS	4/4 %
Věk > 60 let	7/7 %

NHL – ne-Hodgkinův lymfom, HL – Hodgkinův lymfom, CR – kompletní remise (index uvádí počet dosažených kompletních remisí za dané období sledování), RF – rizikový faktor, ICHS – ischemická choroba srdeční, RA – rodinná anamnéza

lých je poměrně málo. Jednou z příčin je dlouhodobé přežívání dětských onkologických nemocných, které umožňuje sledovat kardiotoxi-

citu ve středně dlouhém období do 10 let, ale i v delším [4–7]. V dospělé populaci onkologických nemocných byly zveřejněny výsledky pozdní

kardiotoxicity doxorubicinu, epirubicinu či idarubicinu u nemocných léčených pro zhoubný nádor prsu nebo některé hematologické malignity. Tyto práce poukázaly na vyšší výskyt subklinického poškození myokardu levé komory srdeční (LK) a některé rizikové faktory ovlivňující toto poškození, jako např. vyšší věk pacienta, ženské pohlaví, výše KD antracyklinu, tělesná nadváha a radioterapie mediastina [8–11].

Předložená práce vznikla na základě nutnosti získání většího počtu klinických a laboratorních informací o poškození funkce LK po základní konvenční léčbě obsahující antracykliny v dospělé populaci za delší období sledování. Za tímto účelem byli do studie zařazeni nemocní s hematologickou malignitou – Hodgkinovou nemocí a ne-Hodgkinovým lymfomem – jejíž léčba přináší dobré výsledky a vede k dlouhodobé remisi nemoci u řady pacientů. Prvotním cílem studie bylo vyhodnotit pomocí echokardiografického vyšetření změny funkce LK po základní léčbě a její další vývoj za období 5 a více let po ukončené terapii a stanovit vý-

skyt klinické a subklinické pozdní kardiotoxicity DOX. Druhotným cílem bylo stanovit kardiopulmonální výkonnost pacientů pomocí zátěžových testů (zátěžová echokardiografie a spiroergometrie).

Soubor nemocných

Do studie byli zařazeni nemocní přijatí k léčbě na Interní hematologickou kliniku LF MU a FN Brno-Bohunice s diagnózou ne-Hodgkinův lymfom (NHL) nebo Hodgkinův lymfom (HL) v letech 1996–2000 (tab. 1). Z tabulky vyplývá, že vysoké procento (87 %) nemocných ze 415 přijatých k léčbě bylo léčeno konvenční iniciální chemoterapií obsahující doxorubicin. Z této skupiny nemocných 80 % přeživalo jeden rok po chemoterapii a 63 % nemocných 5 a více roků po ukončené základní léčbě. Z tabulky též vyplývá, že za toto období přežívá 88 % nemocných s Hodgkinovou nemocí. U nemocných iniciálně léčených pro ne-Hodgkinův lymfom je 53% úmrtnost.

Ze skupiny 229 nemocných léčených antracykliny přežívajících 5 a více roků jsme zařadili do studie 96 (41,9 %) nemocných (47 mužů a 49 žen) ve věku 43 ± 15 (medián 41, 23–79) roků. Charakteristika tohoto souboru je uvedena v tab. 2. Mezi nejčastější důvody nezařazení pacienta bylo odmítnutí pacientem (28 %), nespůlupráce pacienta (22 %), přítomnost závažného doprovodného onemocnění neumožňujícího provedení plánovaných vyšetření, popřípadě léčný relaps onemocnění v době kontrolního vyšetření (18 %), pacient se opakovaně nedostavil ke kontrolnímu onkologickému vyšetření a ztratil se ze sledování (12 %) a neprovedená nebo nevytěžná echokardiografická vstupní a kontrolní vyšetření (20 %).

Metodika

Klinické a laboratorní vyšetření

Do studie byli zařazeni nemocní, kteří byli léčeni základním režimem

s doxorubicinem, a u kterých bylo provedeno echokardiografické vyšetření před iniciální konvenční léčbou a po ní. Naměřené výsledky vyšetření musely poskytnout kvalitní údaje pro vyhodnocení funkce LK. V době kontrolního vyšetření byli nemocní v remisi onemocnění, tedy minimálně půl roku před vyšetřením žádná onkologická léčba neprobíhala.

Pro účel studie byly srovnány výsledky tří echokardiografických vyšetření, a to před iniciální léčbou, měsíc po ní a při kontrolním vyšetření.

V době, kdy bylo provedeno kontrolní vyšetření, jsme nemocného vyšetřili i dynamickou zátěžovou echokardiografií (DZE) a spiroergometrií (SEM). Kontrolní vyšetření byla provedena v období 1–3 dnů.

Léčebné protokoly primární konvenční chemoterapie

Pacienti s diagnostikovaným HL byli léčeni základním režimem ABVD (doxorubicin 25 mg/m^2 i.v. v den 1 a 15, bleomycin 10 mg/m^2 i.v. v den 1 a 15, vinblastin 6 mg/m^2 i.v. v den 1 a 15 a dakarbazin 375 mg/m^2 i.v. v den 1 a 15).

Pro léčbu NHL byl použit režim CHOP (cyklofosamid 750 mg/m^2 i.v. v den 1, doxorubicin 50 mg/m^2 i.v. v den 1, vinkristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ i.v. v den 1 a prednison 100 mg/m^2 p.o. v den 1–5) [1,2].

Echokardiografické vyšetření

Klidové echokardiografické vyšetření bylo provedeno na přístrojích ATL HDI 3 000 nebo HDI 5 000 SonoCT dle doporučení ASE [12]. Vyšetření bylo provedeno před zahájením konvenční chemoterapie, po jejím ukončení a další kontrolní za období 5 a více let. Jako ukazatel systolické funkce LK byla hodnocena ejekční frakce, která byla vypočtena 2rovinovou metodou dle Simpsonova pravidla. K hodnocení diastolické funkce (DF) LK byla použita standardní metoda pulzní dopplerovské echokardiografie měřící parametry diastolického

plnění LK z transmitrálního průtoku. Byly vyhodnoceny ukazatelé: index E/A obou rychlostí diastolického plnění, DT jako doba poklesu rychlosti časného plnění E k nulové linii a izovolumická relaxační perioda (IRP). Porucha DF byla definována jako: porucha relaxace, pseudo-normální typ plnění a restriční typ plnění. Pro diagnózu pseudo-normálního plnění bylo použito vyšetření toku v plicních žilách [12].

Dopplerovsky jsme hodnotili Tei index (myocardial performance index – MPI), který je považován za integrovaný ukazatel systolické i diastolické funkce LK. Index byl vypočten jako součet izovolumického relaxačního a kontrakčního času dělený ejekčním časem. Součet izovolumických časů jsme získali stanovením intervalu mezi koncem transmitrálního toku a začátkem dalšího průtoku na mitrální chlopní a odečetli jsme od této hodnoty ejekční dobu naměřenou z toku na aortě [13]. Hodnoty MPI $> 0,55$ jsme považovali za patologicky zvýšené [14,15].

Dynamická zátěžová echokardiografie

Vyšetření bylo provedeno na přístroji ATL HDI 5000 SonoCT dle vlastního protokolu. Nemocní byli zatěžováni zátěží 25 W/2 minuty do subjektivního maxima. Standardní echokardiografické řezy levou komorou (LK) byly digitálně uloženy v časové smyčce. Simpsonovou 2rovinovou metodou jsme vyhodnotili klidovou a pozátěžovou EF a hodnoty porovnali. Zvýšení EF $\geq 5 \%$ oproti klidové hodnotě je považováno za fyziologický nález [16].

Spiroergometrické vyšetření

Spiroergometrické vyšetření bylo provedeno na přístroji Oxycon Delta Jaeger pouze při kontrolním vyšetření po 5 a více letech sledování. Pacienti byli zatíženi rampovým testem 20 W/1 min do subjektivního maxima či vzniku symptomů. Stanovili jsme hodnotu vrcholového příjmu

Tab. 3. Charakteristika onkologické léčby hodnoceného souboru.

Léčba DOX (n/%)	96/100 %
KD DOX (mg/m ²)	377 ± 147 (300) [50–880]
Rozdělení podle KD DOX (n/%)	
KD < 200 mg/m ²	1/1 %
KD 200–299 mg/m ²	13/14 %
KD 300–399 mg/m ²	51/52 %
KD 400–499 mg/m ²	13/14 %
KD ≥ 500 mg/m ²	18/19 %
Léčba cyklofosfamidem (n/%)	49/51 %
KD CY (mg/m ²)	5759 ± 2662 (4210) [750–13 200]
Radioterapie na mediastinum (n/%)	39/40 %
KD RT (Gy)	36 ± 3 (36) [30–44]
Vysokodávkovaná CHT + TKT (n/%)	26/27 %
Autologní	19/73 %
Alogenní	5/19 %
Autologní + Alogenní	1/8 %

DOX – doxorubicin, KD – maximální podaná kumulativní dávka, CY – cyklofosfamid, RT – radioterapie na mediastinum, CHT – chemoterapie, TKT – transplantace krvetvorné tkáně

kyslíku (pVO₂), metabolického ekvivalentu (MET), hodnotu tepového kyslíku (TF-O₂). Dále jsme získali hodnoty zátěžové tolerance (TZ), klidové a vrcholové hodnoty tepové frekvence (TF) a krevního tlaku (TK).

Pro účel studie jsme kardiopulmonální výkonnost kategorizovali následovně. Při použití ukazatele W/Kg: TZ < 1 W/kg – výrazně snižená, TZ 1–1,9 W/kg – snižená, TZ 2–3 W/kg – průměrná a při TZ > 3 W/kg – nadprůměrná. Hodnotu pVO₂ < 20 ml/kg/min jsme považovali za patologicky sniženou, v pásmu 20 až 30 ml/kg/min za průměrnou a nad 30 ml/kg/min za nadprůměrnou. Před testem a bezprostředně po něm bylo provedeno funkční vyšetření plic metodou průtok-objem k vyloučení vlivu poruchy plicní funkce na měřené parametry. Saturace kyslíku byla měřena nepřímo digitálním oxymetrem [17,18].

Diagnostika kardiotoxicity

Diagnostika kardiotoxicity se opírala o laboratorní kritéria (subklinická) a klinické příznaky. Klinická kardiotoxicita byla charakterizována známkami srdečního selhávání.

Laboratorní kritéria se opírala o nález vývoje poklesu EF LK > 10 % ve srovnání se vstupní hodnotou, a to i tehdy, když byl tento pokles zaznamenán ve fyziologickém pásmu hodnot EF. Všechny změny EF byly hodnoceny v kontextu aktuální TF a hodnot objemů LK. Jako patologickou hodnotíme v naší laboratoři EF pod 50 %. Hodnota 50–54 % je brána jako dolní hranice normy a hodnoty EF ≥ 55 % jako fyziologické. Za významný hodnotíme pokles již o 5 % pokud současně poklesne EF pod hodnotu 50 %. U nemocných se vstupní hodnotou EF < 50 % je brán pokles EF ≥ 5 % taktéž jako významný.

Hodnota zátěžového přírůstku EF < 5 % byla považována za známku snížené kontrakční rezervy.

Jako vedlejší kritérium byla hodnocena porucha DF, a to jen na základě současného patologického nálezu všech tří komponent charakterizujících plnění LK opět s ohledem na hodnoty TF.

Ukazatele naměřené při SEM jsme považovali jen za doplňující, které nás informovaly pouze o aktuální kardiopulmonální výkonnosti pacientů.

Statistická analýza dat

Předložené výsledky jsou uvedeny jako průměr ± 1 SD, relativní četnost, interval a medián. Naměřené ukazatele byly srovnány párovým a nepárovým Studentovým t-testem. Neparametrické hodnoty byly testovány χ^2 testem. Vztahy mezi proměnnými jsme vyhodnotili lineární regresní analýzou, logistickou a vícerozměrnou analýzou dat. ROC analýza dat (Receiver Operating Control curve analysis) byla provedena za účelem stanovení optimální cut-off hodnoty testovaných parametrů ve vztahu k výskytu kardiotoxicity. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. K analýze jsme použili statistický program NCSS 6.0 (Number Cruncher Statistical Systems, U.S.A.).

Výsledky

Klinické údaje

Průměrná doba sledování pacientů byla 6,2 ± 1,5 (medián 6; 5–10) roků. V době kontrolního vyšetření bylo 80 % nemocných v první kompletní remisi onemocnění. Jedenáct nemocných (12 %) bylo v druhé kompletní remisi a zbylých 8 % ve 3–5 remisi onemocnění. Doprovodná onemocnění, která mohou ovlivnit funkci LK bez ohledu na onkologickou léčbu, byla přítomna u jednotlivých diagnóz ve 2–13 % případů, 7 nemocných (7 %) mělo v době zahájení léčby věk > 60 let (tab. 2).

Nemocným byla podána maximální kumulativní dávka doxorubicinu (KD DOX) ve výši 377 ± 147 (medián 300; 50–880) mg/m², 51 % nemocných bylo léčeno cyklofosfamidem v iniciální chemoterapii, 40 % bylo ozářeno na mediastinum. 32 nemocných (33 %) bylo po iniciální konvenční chemoterapii v dalším průběhu léčeno další léčbou s ohledem na vysoké riziko nebo pro progresi či relaps nádorového onemocnění. U 26 (27 %) indikovaných pacientů byla podána léčba vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací krvetvorné tkáně (TKT) (tab. 3).

V tab. 4 je srovnán výskyt rizikových faktorů kardiotoxicity. Z tabulky vyplývá, že k největší změně v průběhu sledování dochází u počtu nemocných ve věku nad 60 let, a to ve 13 %. Počet nemocných s doprovodnými kardiovaskulárními onemocněními (KVO) se v průběhu sledování výrazně nezměnil.

Echokardiografické ukazatele

Nikdo z nemocných neměl před zahájením iniciální léčby sníženou EF pod 50 %. Již po ukončení této léčby dochází v celé skupině k významnému poklesu EF ($p < 0,01$) s dalším poklesem při kontrolním vyšetření ($p < 0,0001$). Všechny tři ukazatele diastolické funkce vykazují významné zhoršení při kontrolním vyšetření oproti vstupním hodnotám. Pouze index E/A po významném poklesu po terapii přetrvává takto snížen bez další progresse. Z morfologických ukazatelů jsme našli statisticky vý-

Tab. 4. Srovnání výskytu doprovodných onemocnění a rizikových faktorů před léčbou a při kontrolním vyšetření.

Proměnná (n/%)	Před terapií	Kontrola	Změna (%)
Věk > 60 let	7/7 %	19/20 %	13
ICHS	4/4 %	7/7 %	3
Hypertenze	12/13 %	15/16 %	3
Diabetes mellitus	2/2 %	5/5 %	3
Dyslipidemie	2/2 %	3/3 %	1
Kombinace diagnóz	19/20 %	24/25 %	5

ICHS – ischemická choroba srdeční

znamné zmenšení konečně-diastolického objemu (EDV) LK při kontrolním vyšetření ($p < 0,006$). EDV je významně menší ve srovnání se vstupní hodnotou i hodnotou po léčbě. Ostatní ukazatele nevykazovaly významné změny (tab. 5).

Po ukončení základní chemoterapie jsme diagnostikovali u 2 (2 %) nemocných asymptomatický pokles EF pod 50 %. Při kontrolním vyšetření byla přítomna snížená EF celkem

u dalších 4, tedy celkem u 6 (6 %) nemocných. Ve čtyřech případech (4 %) byl pokles EF doprovázen známkami srdečního selhávání a byla zavedena odpovídající léčba. U dvou nemocných byl v anamnéze přestálý srdeční infarkt, ale zátěžové testy neprokázaly progresi ischemických změn. Po iniciální léčbě jsme diagnostikovali asymptomatický pokles EF > 10 % ve srovnání se vstupní hodnotou u 7 (7 %) nemocných a při

Tab. 5. Změny echokardiografických ukazatelů.

Proměnná	I. Před léčbou	II. Po léčbě	III. Kontrolní vyšetření	I/II Hodnota p	I/III Hodnota p	II/III Hodnota p
EF (%)	65 ± 4 (66) [50–74]	63 ± 5 (64) [46–73]	60 ± 5 (61) [36–66]	0,001	0,0001	0,01
E/A	1,3 ± 0,4 (1,3) [0,61–2,14]	1,2 ± 0,4 (1,2) [0,53–2,59]	1,2 ± 0,4 (1,1) [0,58–2,43]	0,01	0,05	n.s.
DT (ms)	149 ± 26 (145) [100–220]	162 ± 30 (160) [36–67]	187 ± 45 (176) [120–355]	0,0001	0,0001	0,0001
IRP (ms)	84 ± 16 (85) [50–120]	92 ± 12 (90) [60–125]	98 ± 13 (100) [62–125]	0,0001	0,0001	0,0001
EDV (ml)	129 ± 27 (130) [79–194]	131 ± 28 (124) [83–201]	117 ± 37 (113) [60–260]	n.s.	0,006	0,001
ESV (ml)	46 ± 15 (44) [25–97]	49 ± 15 (47) [25–107]	47 ± 22 (43) [24–167]	n.s.	n.s.	n.s.
LS (mm)	36 ± 5 (36) [28–49]	37 ± 4 (37) [28–46]	36 ± 4 (35) [27–45]	n.s.	n.s.	n.s.
IVSd (mm)	9 ± 1 (9) [7–13]	9 ± 1 (9) [7–13]	9 ± 1 (9) [7–14]	n.s.	n.s.	n.s.
ZSd (mm)	9 ± 1 (9) [7–13]	9 ± 1 (9) [7–12]	9 ± 1 (9) [7–13]	n.s.	n.s.	n.s.

EF – ejekční frakce levé komory, E/A – index diastolického plnění, DT – decelerační čas, IRP – izovolumicný relaxační čas, EDV – enddiastolický objem levé komory, ESV – endsystolický objem levé komory, LS – levá síň, IVSd – rozměr mezikomorové přepážky v enddiastole, ZSd – rozměr zadní stěny levé komory v enddiastole

Tab. 6. Výsledky vyšetření dynamickou zátěžovou echokardiografií.

Proměnná	Klid	Zátěž	p-hodnota [párový t-test]
EF (%)	60 ± 6 (62) [36–67]	72 ± 6 (74) [41–78]	0,0001
TF (t/min)	69 ± 11 (68) [50–95]	160 ± 23 (164) [90–195]	0,0001
TKS (mm Hg)	132 ± 14 (130) [110–180]	186 ± 21 (190) [135–230]	0,0001
TKD (mm Hg)	82 ± 7 (80) [65–110]	90 ± 10 (100) [80–120]	0,0001

EF – ejekční frakce levé komory srdeční, TF – tepová frekvence, TKS – systolický krevní tlak, TKd – diastolický krevní tlak

Tab. 7. Výsledky spiroergometrického vyšetření.

TZ (W/kg): 2,1 ± 0,7 (2,1) [0,6–3,8]

TZ < 1 W/kg	7/7 %
TZ 1–1,9 W/kg	23/23 %
TZ 2–3 W/kg	57/59 %
TZ > 3 W/kg	9/10 %

pVO₂ (ml/kg/min): 29,4 ± 9,2 (27,3) [14,4–54,5]

pVO ₂ < 20 ml/kg/min	15/15 %
pVO ₂ 21–30 ml/kg/min	45/47 %
pVO ₂ > 30 ml/kg/min	36/38 %

METs (ml/kg/min): 8,4 ± 2,6 (7,8) [4,5–15,6]

< 5 METs	3/3 %
5–10 METs	69/72 %
> 10 METs	24/25 %

TF-O₂ (ml): 14,4 ± 4,9 (13,2) [7,6–32,2]

TF-O ₂ < 80 % R.H.	6/6 %
TF-O ₂ ≥ 80 % R.H.	90/94 %

TZ – tolerance zátěže, pVO₂ – vrcholový příjem kyslíku, METs – metabolické ekvivalenty (1 MET = 3,5 ml/kg/min spotřeby kyslíku), TF-O₂ – tepový kyslík, R.H. – referenční hodnota

kontrolním vyšetření u dalších 22 nemocných, tedy celkem u 29 (30 %) nemocných.

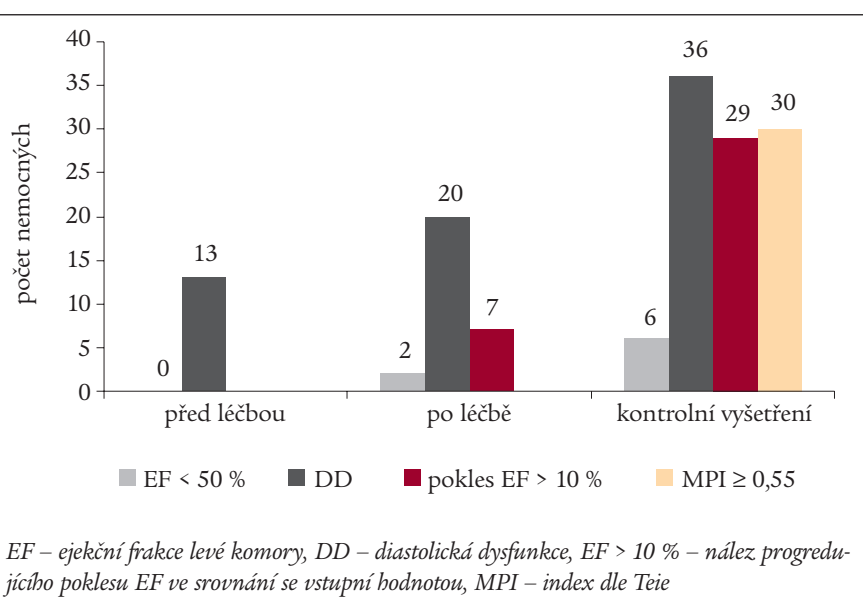
U 13 nemocných (14 %) byla před zahájením chemoterapie diagnostikována porucha diastolické funkce. Jednalo se především o nemocné s přítomným KVO. Po chemoterapii se tento počet zvyšuje na 20 (21 %) a při kontrolním vyšetření na 36 (38 %) případů. Tento nárůst již nekopíruje jen přítomnost KVO a je statisticky významný ($p < 0,01$).

Index srdečního výkonu byl hodnocen jen při kontrolním vyšetření a jeho hodnota větší 0,55 byla přítomna u 30 (31 %) nemocných (graf 1). Naměřená hodnota MPI byla 0,51 ± 0,12 (medián 0,5; 0,27–0,97).

Vyšetření zátěžovou echokardiografií neprokázalo poruchu kontrakční rezervy či známky ischemie myokardu u žádného nemocného, stejně tak i hemodynamická odpověď byla v mezích normy (tab. 6). Hodnota zátěžového přírůstku EF byla 13 ± 4 % (medián 12; 5–25).

Spiroergometrické vyšetření ukázalo, že 68 % nemocných má průměrnou až nadprůměrnou zátěžovou toleranci. Tomu odpovídají i naměřené hodnoty pVO₂. Pouze u 15 % nemocných byla diagnostikována patologicky snížená hodnota pVO₂ < 20 ml/kg/min (tab. 7).

Provedli jsme lineární regresní analýzu mezi ukazateli kardiopulmonální výkonnosti pVO₂, klinickými a echokardiografickými ukazateli. Analýza prokázala významný vztah k věku ($r = -0,71$, $p < 0,0001$) a délce


Graf 1. Výskyt patologických nálezů při echokardiografickém vyšetření v průběhu monitorování.

sledování ($r = 0,41$, $p < 0,05$). Ukazatel nekoreluje s parametry onkologické léčby. Předpokládaný vztah byl nalezen k zátěžové EF ($r = 0,47$, $p < 0,03$) a k zátěžovému přírůstku EF ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Všechny ukazatelé diastolické funkce i dopplerovský ukazatel celkového srdečního výkonu významně korelují s pVO_2 . Tyto vztahy ukazují, že zhoršení parametrů koreluje s nižším kardiopulmonálním výkonem (tab. 8). Další analýza byla provedena za účelem zjištění vztahu mezi echokardiografickými a klinickými ukazateli (tab. 9). Výsledky ukazují, že věk nemocných významně koreluje s ukazateli diastolické funkce, nekoreluje s EF ani s MPI. Čas sledování vykázal významnou negativní korelaci se změnou EF za toto období ($r = -0,39$, $p < 0,05$). Ejekční frakce i ukazatelé diastolické funkce významně korelují s KD DOX. Korelace nebyla prokázána pro MPI. Kumulativní dávka cyklofosfamidů koreluje pouze se změnou EF a dávka ozáření mediastinu s hodnotou EF.

Logistická regresní analýza dat byla provedena za účelem stanovení odhadu rizika přítomnosti sledova-

Tab. 8. Vztah mezi vrcholovým příjmem kyslíku (pVO_2), echokardiografickými a klinickými ukazateli (lineární regresní analýza).

Proměnná	pVO_2 (ml/kg/min)	
	Hodnota r	Hodnota p
Vstupní věk (roky)	-0,71	0,0001
Aktuální věk (roky)	-0,71	0,0001
Doba sledování (roky)	0,41	0,05
KD DOX (mg/m ²)	0,06	n.s.
KD CY (mg/m ²)	0,37	n.s.
KD RT (Gy)	0,17	n.s.
EF _{klid} (%)	0,32	n.s.
EF _{zátěž} (%)	0,47	0,03
EF _{zátěžový přírůstek} (%)	0,45	0,05
EF _{změna} (%)	0,17	n.s.
E/A	0,70	0,0001
DT (ms)	-0,5	0,01
IRP (ms)	-0,47	0,03
MPI	-0,40	0,05

pVO_2 – vrcholový příjem kyslíku, KD DOX – celková kumulativní dávka doxorubicinu, KD CY – celková kumulativní dávka cyklofosfamidů, KD RT – celková kumulativní dávka ozáření na mediastinum, EF_{klid} – ejekční frakce levé komory v klidu, EF_{zátěž} – zátěžová hodnota ejekční frakce levé komory, EF_{zátěžový přírůstek} – rozdíl mezi klidovou a zátěžovou hodnotou ejekční frakce, EF_{změna} – změna ejekční frakce ve srovnání se vstupní hodnotou, E/A – index diastolického plnění, DT – decelerační čas, IRP – izovolumický relaxační čas, MPI – index dle Teie

ných klinických parametrů pro vývoj poruchy funkce LK v celém souboru (tab. 10). Výsledky ukazují, že pro nález patologických změn EF je vý-

znamným rizikem přítomnost KVO. Pro vývoj diastolické dysfunkce je významným rizikem věk > 60 let, další onkologická léčba navazující na zá-

Tab. 9. Vztah mezi echokardiografickými a klinickými ukazateli (lineární regresní analýza).

Proměnná	Vstupní věk	Aktuální věk	Doba sledování	KD DOX (mg/m ²)	KD CY (mg/m ²)	KD RT (Gy)
EF (%)	r: 0,32 p: n.s.	0,30 n.s.	0,24 n.s.	-0,47 0,02	0,26 n.s.	-0,46 0,05
EF _{změna} (%)	r: 0,26 p: n.s.	0,24 n.s.	-0,39 0,05	0,24 n.s.	-0,42 0,02	0,1 n.s.
E/A	r: -0,78 p: 0,0001	-0,79 0,0001	0,32 n.s.	-0,42 0,05	-0,37 n.s.	-0,07 n.s.
DT (ms)	r: 0,68 p: 0,0001	0,7 0,0001	0,3 n.s.	0,44 0,05	0,28 n.s.	0,34 n.s.
IRP (ms)	r: 0,69 p: 0,0001	0,71 0,0001	0,14 n.s.	0,45 0,05	0,42 0,05	0,2 n.s.
MPI	r: 0,3 p: n.s.	0,28 n.s.	0,2 n.s.	0,14 n.s.	0,34 n.s.	0,17 n.s.

KD DOX – celková kumulativní dávka doxorubicinu, KD CY – celková kumulativní dávka cyklofosfamidů, KD RT – celková kumulativní dávka ozáření na mediastinum, EF – ejekční frakce levé komory, EF_{změna} – změna ejekční frakce ve srovnání se vstupní hodnotou, E/A – index diastolického plnění, DT – decelerační čas, IRP – izovolumický relaxační čas, MPI – index dle Teie

Tab. 10. Vztah mezi přítomností patologických echokardiografických nálezů a klinickými ukazateli (logistická regresní analýza).

Proměnná	EF < 50 % nebo pokles EF > 10 % vstupní hodnoty		
	OR	P	OR [CI 95%]
Věk > 60 let	1,87	n.s.	[0,56–7,28]
Pohlaví	1,68	n.s.	[0,50–6,54]
KD DOX ≥ 300 mg/m ²	1,40	n.s.	[0,12–5,42]
Další onkologická terapie	1,08	n.s.	[0,01–4,25]
Přítomnost KVO	2,25	0,05	[1,55–3,28]
Diastolická dysfunkce			
Věk > 60 let	4,28	0,001	[3,55–6,24]
Pohlaví	0,48	n.s.	[0,01–3,25]
KD DOX ≥ 340 mg/m ²	1,31	n.s.	[0,12–5,31]
Další onkologická terapie	2,37	0,05	[1,32–3,87]
Přítomnost KVO	7,85	0,0001	[5,54–9,12]
MPI > 0,55			
Věk > 60 let	0,54	n.s.	[0,03–2,87]
Pohlaví	1,39	n.s.	[0,12–5,85]
KD DOX ≥ 300 mg/m ²	0,77	n.s.	[0,01–3,55]
Další onkologická terapie	0,77	n.s.	[0,05–5,25]
Přítomnost KVO	7,55	0,0001	[5,25–9,52]

EF – ejekční frakce levé komory srdeční, MPI – index dle Teie, KD DOX – celková kumulativní dávka doxorubicinu, KVO – kardiovaskulární onemocnění, OR – odhad relativního rizika

kladní konvenční chemoterapii a přítomnost KVO. U parametru MPI je pouze přítomnost KVO spjata v vyšším rizikem nálezu hodnot MPI > 0,55. Do této analýzy jsme dosadili KD DOX získané z ROC analýzy dat s neoptimálnější hodnotou cut-off pro přítomnost příslušného patologického nálezu. U všech tří echokardiografických parametrů byla plocha pod křivkou pro KD DOX pod 50 %. Tento nálezu může vysvětlit určité „selhání“ KD DOX jako rizika pro vývoj dysfunkce levé komory.

Proto jsme stanovili hodnotu KD DOX pouze u nemocných se změnou EF, diastolickou dysfunkcí a patologickým MPI. Pro pokles EF byla hodnota KD DOX 389 ± 150 (medián 300; 200–780) mg/m², pro diastolickou dysfunkci 409 ± 181 (medián 340; 50–880) mg/m² a pro patologické hodnoty MPI 368 ± 147 (medián 300; 200–780) mg/m². Vzhledem k tomu, že EF je nejcenějším laboratorním i klinickým ukazatelem poškození myokardu, provedli jsme

vícerozměrnou regresní analýzu u nemocných s nálezy patologické EF pro KD DOX ≥ 300 mg/m², věk > 60 let, přítomnost KVO, pohlaví a další onkologickou léčbu, obdobně jako v předchozí analýze v celé skupině nemocných. Tato analýza přinesla významný vztah mezi testovanými hodnotami: pro KD DOX ≥ 300 mg/m² p < 0,05; věk p < 0,01; KVO p < 0,01, a to při hodnotách r = 0,57 a p < 0,02 pro celý model.

Diskuse

Doxorubicin je efektivním cytostatikem, které je součástí většiny základních léčebných režimů u nemocných s maligními lymfomy. Kardiotoxicita tohoto léku je dostatečně zmapována a dlouhodobě sledována [3,19,20]. S úspěchy onkologické léčby u některých nádorových onemocnění a s dlouhodobým přežíváním nemocných se objevil problém pozdní kardiotoxicity u dospělých. Nález poškození myokardu LK v období delším než jeden rok po ukončené základní che-

moterapie je v literatuře označován za pozdní kardiotoxicitu [20,21]. Jejím projevem je výskyt chronického srdečního selhávání (ChSS) na podkladě poruchy systolické funkce LK. Výskyt ChSS vysoce koreluje s podanou kumulativní dávkou doxorubicinu a je popsán až u 30 % nemocných, kteří obdrželi tyto dávky větší než 550 mg/m² [3]. U nemocných, kteří obdrželi nižší kumulativní dávky, klesá výskyt ChSS pod 4 %, ale narůstá výskyt subklinického poškození myokardu [19]. Tyto nálezy potvrzují i vyšetření endomyokardiální biopsií, která prokázala patologické změny v myokardu typické pro poškození antracykliny i po podání KD nižších než 300 mg/m² [22]. Zatímco v pediatrické onkologii je délka přežívání brána jako rizikový faktor pro výskyt klinické i subklinické kardiotoxicity, u dospělých nemocných potřebujeme více dlouhodobých studií k posouzení incidence kardiotoxicity u dlouhodobě přežívajících pacientů [23]. Nemocní s maligními lymfomy mohou být takovou skupinou s ohledem na velmi dobré léčebné výsledky, a to především u Hodgkinovy nemoci. Naše výsledky ukazují na 88 % přežívání pět a více let u nemocných s touto diagnózou a vysoký počet nemocných v první kompletní remisi onemocnění.

V minulosti bylo publikováno několik prací zabývajících se problematikou kardiotoxicity DOX u nemocných s lymfomy za období středně dlouhodobého sledování. Hequet et al stanovili u 141 nemocných za 5 a více let sledování výskyt klinické kardiotoxicity v 0,7 % a subklinické ve 28 % případů [8]. V jiné studii Nair et al srovnávali kardiotoxicitu doxorubicinu a epirubicinu. Významný pokles EF byl zaznamenán u obou cytostatik v 5 % případů [24]. V práci Limata et al byla diagnostikována kardiotoxicita léčebného režimu CHOP u nemocných s lymfomem ve 20 %, přičemž u 10 % nemocných došlo k vývoji srdečního

selhání. Významným rizikem byl věk > 50 let a KD DOX > 200 mg/m² [25]. Stanovení hodnoty EF představuje v případě hodnocení kardiotoxicity onkologické léčby základní parametr nejlépe odrážející závažnost poškození a prognózu pacienta stejně tak, jako je tomu i u nemocných s ischemickou chorobou srdeční apod. Ejekční frakce je navíc stále jedním z rozhodujících ukazatelů ovlivňujících terapeutický přístup k ChSS [26]. Naše výsledky ukázaly, že bezprostředně po ukončení iniciační léčby jsme našli jen u 9 nemocných (9 %) přítomnost subklinické kardiotoxicity vyjádřené změnami EF. Tato čísla se významně zvyšují s dobou sledování. Naše výsledky poukazují na významný vztah mezi délkou doby sledování a změnou charakterizovanou poklesem EF. Při kontrolním vyšetření byli již 4 nemocní (4 %) léčeni pro ChSS. Subklinická pozdní kardiotoxicita byla diagnostikována u 31 nemocných (32 %). Tato čísla odpovídají výsledkům výše uvedené studie Hequeta et al [8].

Diastolická dysfunkce byla přítomna již před zahájením terapie u nemocných s doprovodným kardiovaskulárním onemocněním. Naše výsledky ukazují na zvyšující se počet nemocných s diastolickou dysfunkcí po léčbě a při kontrolním vyšetření. Vzhledem k tomu, že nárůst doprovodných KVO byl minimální, jsou dalšími významnými faktory ovlivňujícími výsledky, vyšší věk a podaná kumulativní dávka doxorubicinu. Změny diastolické funkce po podání antracyklinů byly v literatuře popsány [27,28,29]. Jejich klinický význam je nejistý. Porucha relaxace, která byla v této studii hlavním projevem diastolické dysfunkce, neovlivní klinické rozhodování o specifické terapii a je odrazem možných patofyziologických mechanismů v myokardu navozených toxicitou onkologické léčby [30]. Dopplerovský index myokardiálního výkonu byl dalším inde-

nocen pouze při kontrolním vyšetření a nelze se tedy vyjádřit k dynamice vývoje. Počet nemocných s MPI $> 0,55$ odpovídá počtu nemocných s poklesem EF > 10 % a je menší než počet nemocných s diastolickou dysfunkcí. Všichni nemocní s EF < 50 % měli v našem souboru patologickou hodnotu MPI. Nelze popřít i vliv hodnoty izovolumické relaxační periody na výpočet indexu. Některé studie prokázaly výbornou predikční hodnotu tohoto indexu pro výskyt závažných kardiovaskulárních komplikací včetně fatálních u nemocných s ChSS [15,31]. Dle literárních údajů již hodnoty indexu $\geq 0,47$ mají sensitivitu 86 % a specifitu 82 % pro vývoj srdečního selhání u nemocných s ischemickou chorobou srdeční [32]. V naší studii mělo 15 % nemocných hodnotu indexu $> 0,7$. Nenalezli jsme vztah mezi indexem, věkem a léčebnými modalitami včetně KD DOX. Ve studii Ocala et al našli autoři u dětských onkologických pacientů léčených doxorubicinem vyšší hodnoty indexu oproti zdravým kontrolám, ale ani oni nenalezli korelaci k výši podané kumulativní dávky [33]. Jakou mají naměřené hodnoty indexu prediktivní hodnotu pro rozvoj ChSS u nemocných léčených antracykliny, zůstává otázkou a předmětem dalšího prospektivního sledování.

Přítomnost rizikových faktorů významně zvyšuje pravděpodobnost kardiotoxicity onkologické léčby. Pro antracykliny jsou tyto faktory definovány [19,34,35]. Kumulativní dávka doxorubicinu je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro výskyt klinické i subklinické kardiotoxicity. V dávkách nad 550 mg/m² je závislost exponenciální. Naše studie prokázala nepřímý vztah mezi výši podané KD a ejekční frakcí. Kumulativní dávka v naší práci koreluje s jednotlivými ukazateli diastolické funkce tak, že tento vztah ukazuje na zhoršení dopplerovského ukazatele s jejím nárůstem. MPI nekoreloval s ku-

mulativní dávkou. I přes tyto statisticky významné nálezy nepředstavuje v naší studii stanovená KD DOX statisticky významné riziko pro nález patologické funkce LK v celém souboru. Dle našeho názoru je to způsobeno relativně malým počtem nemocných se zjištěnými abnormitami funkce LK a poměrně velkým rozpětím KD DOX zodpovědným za tyto nálezy. Například ke snížení EF došlo u jednotlivců po podání KD v rozmezí 200–780 mg/m². Pomocí ROC analýzy jsme získali cut-off hodnoty KD s poměrně nízkou senzitivitou a specificitou. Nicméně v podskupině nemocných se změnami ejekční frakce byl vztah ke KD DOX, věku a přítomnosti KVO statisticky významný.

Věk je nutné brát jako rizikový faktor. Již sám o sobě vyšší věk je doprovázen zhoršením diastolické funkce LK [36]. Tento vztah prokázala i naše analýza. Věk navíc negativně koreluje s hodnotou kardiopulmonální výkonnosti. Vyšší věk je doprovázen vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění. Nemocní s lymfomy, zvláště s Hodgkinovou nemocí, jsou většinou mladší lidé, což se odrazilo i v našem souboru, kde byl výskyt doprovodného kardiovaskulárního onemocnění nízký. Přítomnost obou faktorů, jak věku tak i výskytu KVO, se proto odrazil v analýze ve vztahu k výskytu poškození funkce LK. Přítomnost KVO je významným rizikem pro pokles EF, výskyt diastolické dysfunkce i zvýšení hodnoty MPI. Věk nad 60 let je významným rizikem pro nález diastolické dysfunkce LK.

Významným rizikem vedoucím k poškození srdce je ozáření mediastina. Nejvíce údajů poskytují studie u nemocných léčených pro Hodgkinovu nemoc. Radioterapie může poškodit všechny srdeční struktury, nezávažnější je výskyt náhlých úmrtí a akutního srdečního infarktu. Riziko těchto komplikací je 29krát vyšší než u běžné populace a vzniká již

v průběhu 5 let od ukončení terapie při použití dávek ozáření 40–45 Gy [37]. Moderní technika ozařování je bezpečnější a v naší studii nebyli pacienti léčení tak vysokými rizikovými dávkami ozáření. Nalezli jsme jen významnou negativní korelaci k aktuální EF, ale ne ke změně EF v průběhu sledování a ani k ostatním ukazatelům kardiopulmonální funkce.

Je otázkou, zda další onkologická léčba u progredujících či relabujících nebo vysoce rizikových nemocných zhorší funkční parametry LK. Pokud bude obsahovat další antracyklinové preparáty a zvýší tak jejich celkovou kumulativní dávku, je to velmi pravděpodobné. V našem souboru bylo 32 nemocných léčeno další onkologickou léčbou, většina vysokodávkovou chemoterapií s transplantací krvetvorné tkáně. I přesto, že nepředkládáme v této studii podrobnou analýzu další léčby, naše výsledky jasně prokazují, že tato další léčba není rizikem nálezu patologické EF ani MPI. Je spjata pouze s 2,4krát vyšším rizikem výskytu diastolické dysfunkce (OR = 2,37; $p < 0,05$).

Řada nemocných po onkologické léčbě má sníženou kardiopulmonální výkonnost a udává pocit zvýšené únavy výrazně snižující jejich kvalitu života. V naší předchozí práci jsme prokázali u nemocných léčených pro lymfomy v období rok po ukončené terapii výskyt únavového syndromu u 60 % nemocných, ale jen 13 % mělo sníženou hodnotu $pVO_2 < 20$ ml/kg/min [38]. V předložené práci jsme našli výrazně redukovanou hodnotu pVO_2 u 15 % nemocných. Hodnota pVO_2 významně negativně koreluje s věkem, ale pozitivně se zátěžovou EF a zátěžovým přírůstkem EF. Vzhledem k tomu, že výsledky zátěžové echokardiografie ukazují na zachovalou kontrakční rezervu LK u všech nemocných, není systolická dysfunkce limitací kardiopulmonálního výkonu v našem souboru. Prokázali jsme ale vztah pVO_2 k dopplerovským ukazatelům. Tento vztah

naznačuje, že nižší hodnota pVO_2 koreluje s nižší hodnotou indexu E/A, prodloužením DT a IRP a zvýšením MPI. Z uvedeného se domníváme, že porucha diastolického plnění může omezit kardiopulmonální výkonnost pravděpodobně cestou snížení tepového objemu doprovázeného zvýšením TF se vznikem chronotropní inkompetence a předčasným ukončením testu. Nabízí se otázka, jak tento vztah ovlivnit. Vzhledem k poměrně nemalému výskytu diastolické dysfunkce navozené ať již chemoterapií nebo související z doprovodnými onemocněními u onkologického nemocného připadá v úvahu farmakologická ochrana myokardu nebo ekonomicky levnější pravidelná tréninková aerobní aktivita, která u motivovaných pacientů má i pozitivní psychické dopady.

Závěry

Naše studie prokázala u nemocných léčených pro maligní lymfomy chemoterapií s doxorubicinem výskyt pozdní klinické kardiotoxicity za období sledování 5–10 let ve 4 % a subklinické kardiotoxicity v 31 %. Pokles EF významně souvisí s délkou sledování nemocného po chemoterapii. Tato problematika byla doposud studována jen v u dětí a adolescentů. Pokles EF i zhoršení ukazatelů diastolické funkce významně korelují s vyšší podané kumulativní dávky doxorubicinu.

Významnými rizikovými faktory pro vznik pozdní kardiotoxicity v našem souboru jsou věk pacienta > 60 let a přítomnost dalšího kardiovaskulárního onemocnění. Další onkologická léčba navazující na iniciační konvenční léčbu je rizikem pouze pro vyšší výskyt diastolické dysfunkce, ale ne pro pokles ejekční frakce. Snížená kardiopulmonální výkonnost byla zjištěna jen u 15 % nemocných a je významně ovlivněna věkem a poruchou diastolické funkce.

Výše uvedené nálezy by měly ovlivnit přístup onkologů či hematolo-

kologů k dlouhodobému kardiologickému sledování alespoň za použití klidové echokardiografie u dospělých nemocných léčených antracykliny v iniciační chemoterapii.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NC 7354-3.

Literatura

1. Diehl V, Thomas RT, Re D. Hodgkin's lymphoma-diagnosis and treatment. *Lancet* 2004; 5: 19–26.
2. Messori A, Vaiani M, Trippoli S. Survival in patients with intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. *Br J Cancer* 2001; 84: 303–307.
3. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S et al. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302–314.
4. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808–815.
5. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672–1677.
6. Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V. The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 690–696.
7. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I et al. Long-term serial echocardiographic examination of late cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in paediatric patients. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 678–684.
8. Hequet O, Le QH, Moullet I et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1864–1871.
9. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T et al. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3502–3508.
10. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC et al. Idarubicin cardiotoxicity: A retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2827–2834.
11. Aviles A, Arevila A, Diaz Maqueo JC et al. Late cardiac toxicity of doxorubicin, epirubicin, and mitoxantrone thera-

py for Hodgkin's disease in adults. *Leuk Lymphoma* 1993; 11: 275–279.

12. Otto CM. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular systolic function. In: Otto CM Textbook of clinical echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 2000: 100–131.

13. Tei Ch, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366.

14. Moller LE, Egstrup K, Kober L et al. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145: 147–153.

15. Szymanski P, Rezler J, Stec S et al. Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2002; 25: 378–383.

16. Chaloupka V, Elbl L. Zátěžová echokardiografie. Praha: Maxdorf 1997.

17. Beck KC, Weisman IM. Methods for cardiopulmonary exercise testing. In: Weisman IM, Zeballos RJ (eds). Clinical exercise testing. *Prog Respir Res*. Basel, Karger; 2002, 43–59.

18. Quigg RJ. Clinical utility of cardiopulmonary exercise testing data in heart failure. In: Balady GJ, Pina IL. Exercise and heart failure. New York: Futura Publishing Company, Inc. Armonk 1997: 221–243.

19. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–717.

20. Shan K, Lincoff M, Young J. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47–58.

21. Singal P, Iliskovic N. Current concepts: doxorubicin-induced cardiomyo-

pathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900–905.

22. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME et al. Doxorubicin cardiotoxicity: Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA* 1978; 240: 1603–1606.

23. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy. Implication for children. *Pediatr Drugs* 2005; 7: 187–202.

24. Nair R, Ramakrishnan G, Nair NN et al. A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxorubicin in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998; 82: 2282–2288.

25. Limat S, Demesmay K, Viollat L et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 277–281.

26. Young JB. The prognosis of heart failure. In: Mann DL. Heart Failure. Philadelphia: Elsevier Inc 2004.

27. Suzuki J, Yanagisawa A, Shigeyana T et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiography. *J Vasc Diseases* 1999; 50: 37–45.

28. Brown KA, Blow AJ, Weiss RM et al. Acute effects of doxorubicin on human left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J* 1989; 118: 979–982.

29. Cassidy SC, Chan DP, Rowland DG et al. Effects of doxorubicin on diastolic function, contractile reserve, and ventricular-vascular coupling in piglets. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 450–457.

30. Boucek RJ. Mechanismus for anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical and laboratory correlations. *Progress Pediatr Cardiol* 1998; 8: 59–70.

31. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K et al. The Tei index: A new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 864–868.

32. Bruch C, Schmermund A, Marin D et al. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1888–1895.

33. Ocal B, Oguz D, Karademir S et al. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional Echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 522–527.

34. Chanan-Cahn A, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004; 2: 251–266.

35. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 233–234.

36. Bejnamin EJ, Levy D, Keaven M et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 508–515.

37. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1208–1215.

38. Elbl L, Vasova I, Tomaskova I et al. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of functional capacity after treatment of lymphomas in adults. *Leukemia&Lymphoma* 2006; 47: 1–9.

doc. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: lelbl@seznam.cz

Doručeno do redakce: 19. 12. 2005
Přijato po recenzi: 10. 1. 2006

Česká internistická společnost – dejme tradici nový rozměr!
ČIS s vámi a pro vás!
přihlášky na www.vnitrnilekarstvi.cz

