

Riziko vzniku kardiovaskulárných ochorení v súvislosti s rádioterapiou

K. Hudecová, D. Urbanová, H. Petrášová

Ústav patologickej fyziológie, Oddelenie klinickej patofyziológie Lekárskej fakulty UK Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Marián Bernadič, CSc., mim. prof.

Súhrn: V súčasnosti počet vyliečených onkologických pacientov narastá. Dlhodobá kvalita ich života po liečbe nádorového ochorenia však môže byť znížená. K zníženej kvalite života vyliečených onkologických pacientov môže prispievať aj rádioterapia. Neskoré kardiovaskulárne následky rádioterapie na oblasť hrudníka, na kraniálnu a abdominálnu oblasť, sú aktuálnym multidisciplinárnym problémom. Osobitným problémom je rádioterapia na oblasť hrudníka, ktorá môže indukovať vznik kardiomyopatie, konstriktívnej perikarditídy, ischemickej choroby srdca, infarktu myokardu, chlopňových chýb, arytmií a ďalších komplikácií. Presné poznanie patofyziologických mechanizmov poškodenia kardiovaskulárneho systému po rádioterapii a používanie nových diagnostických kardiologických metód môže byť užitočné v detekcii subklinických abnormalít a liečbe neskorých následkov rádioterapie už u asymptomatických pacientov.

Kľúčové slová: rádioterapia – kardiovaskulárne ochorenia – karcinóm prsníka – Hodgkinova choroba – metabolický syndróm

The risk of cardiovascular diseases induced by radiotherapy

Summary: At present the number of cancer survivors is still increasing. However, their long-term quality of life after anticancer treatment can be decreased. Radiotherapy may represent a risk for the future of some oncologic patients. The late cardiovascular effects of radiotherapy to the area of thorax, cranium and to the abdominal area are the actual multidisciplinary problem. The unique problem is mediastinal radiotherapy which may induce the development of the cardiomyopathy, constrictive pericarditis, coronary artery disease, myocardial infarction, valvular defects, arrhythmias and other complications. Exact knowledge of pathophysiological mechanisms of radiation induced cardiovascular damage after radiotherapy as well as using of new diagnostic cardiological methods might be useful for the detection of subclinical abnormalities and their early treatment already in the asymptomatic patients.

Key words: radiotherapy – cardiovascular diseases – breast cancer – Hodgkin's disease – metabolic syndrome

Úvod

Rádioterapia (RT) na oblasť hrudníka, ale aj na kraniálnu a abdominálnu oblasť, môže zapríčiniť neskoré kardiovaskulárne (KVS) komplikácie, ktoré môžu negatívne ovplyvniť kvalitu života bývalých onkologických pacientov. V prvých rokoch po ukončení terapie sa nepriaznivé následky RT nemusia manifestovať. Symptómy sa môžu objavovať až v pokročilejších štádiách kardiovaskulárneho ochorenia na podklade subklinických zmien indukovaných v čase liečby. Poškodenie kardiovaskulárneho systému po rádioterapii sa môže prejavovať kardiomyopatiou, perikarditídou, chlopňovými chybami,

ischemickou chorobou srdca (IHS), infarktom myokardu (IM) a arytmiami.

V poslednej dekáde sa v oblasti RT dosiahol výrazný pokrok a v súčasnosti sa minimalizuje poškodenie zdravých tkanív. Kontinuálne dlhodobé sledovanie možných postradiačných zmien však bude ešte dlho potrebné, a to najmä u tých pacientov, ktorí boli liečení staršími technikami a zvlášť u rizikových pacientov.

Kardiovaskulárne ochorenia súvisia s rádioterapiou na oblasť krku a hrudníka, kráňa, miechy v hrudníkovej oblasti, lymfatických uzlín ľavej axily a horných kvadrantov brucha. Rozsah a charakter RIHD (radiation induced

heart diseases) môže byť ovplyvnený viacerými faktormi – vekom pacienta v čase liečby, pohlavím pacienta, dávkou a technikou RT, objemom srdca zahrnutým do ožarovacieho poľa, druhom a dávkou chemoterapeutík, pozitívnou rodinnou anamnézou KVS chorôb, predchádzajúcim ochorením srdca, dĺžkou sledovania pacienta a ďalšími rizikovými faktormi KVS ochorení.

Patofyziológia poškodenia kardiovaskulárneho systému po rádioterapii

V patofyziológii rádiáciou indukovaného poškodenia KVS majú kľúčovú

úlohu endotelové bunky kapilár. Poškodenie mikrovaskulatúry spúšťa patologické procesy vedúce k trombóze s cievnou oklúziou, k ateroskleróze a následne k fibróze zdravého srdcového tkaniva. Endotelové bunky malých kapilár a sínusoid sú pravdepodobne najsenzitívnejšie na ožiarenie. Radiácia indukuje aktiváciu endotelu, ktorá vedie k endotelovej dysfunkcii [1,2]. Takto alterovaný endotel má prozápalové a protrombogénne vlastnosti, ktoré umožňujú adhérenciu leukocytov a trombocytov, infiltráciu leukocytov do tkanív a formovanie trombov. K aktivácii endotelu kapilár dochádza v priebehu hodín po ožiarení a udržuje sa niekoľko týždňov, čo môže vyústiť do vývoja a ďalšej progresie neskorého poškodenia srdca a ciev. Endotelové bunky kapilár myokardu sú postupne poškodené, čo vedie k formovaniu fibrínových hmôt a trombocytov a k obštrukcii kapilárneho lúmenu. Zostávajúce nepoškodené endotelové bunky sa zvýšene replikujú, čo však nezabezpečí dostatočné množstvo neobturovaných kapilár. Formovanie trombov v kapilárach myokardu a obštrukcia ich lúmenu vedú k ischemii a k zániku buniek myokardu. Tieto procesy vyúsťujú do poškodenia myokardu intersticiálnou fibrózou, ktorá je nešpecifická, difúzna a zriedka postihuje celý myokard. Fibróza poškodzuje compliance srdca a vyúsťuje do reštrikčnej kardiomyopatie, ktorá zapríčiňuje diastolickú dysfunkciu. Systolická dysfunkcia sa zvyčajne manifestuje až v pokročilejších štádiách ochorenia. Zjazvené tkanivo a neprítomnosť dostatočného počtu zdravých kardiomyocytov tak ovplyvňujú fyziologickú štruktúru a funkciu srdcového svalu [2]. Rastové faktory ako TGF- β 1 (transforming growth factor) a interleukín 1 môžu stimulovať radiáciou indukovanú proliferáciu endotelu a proliferáciu fibroblastov, čím sa zvýši množstvo depozitov kolagénu. Bunky myokardu, ktoré tvoria vodivý systém srdca, sú taktiež rádiosenzitívne a môžu podliehať fibrotickým

zmenám, ktoré môžu indukovať vývoj závažných arytmií.

Radiácia môže spôsobiť extenzívne fibrotické zhrubnutie perikardu, perikardiálne zrasty a perikardiálny výpotok. Parietálny list perikardu je častejšie a závažnejšie poškodený ako viscerálny list. Na mikroskopickú úroveň kolagén a fibrín nahrádzajú fyziologické tukové tkanivo perikardu. Fibróza postihuje difúzne strómu a povrch mezotelu. Príčinou ischemie buniek perikardu a jeho nasledujúcej fibrózy je podobne ako v myokarde pravdepodobne radiáciou indukované poškodenie a proliferačné zmeny malých krvných ciev. Zvýšená priepustnosť kapilár a fibróza ciev venózneho a lymfatického systému srdca a mediastína, ktorá znižuje drenáž extracelulárnej tekutiny, vedú k akumulácii exsudátu [3].

Poškodenie koronárnych artérií po RT je komplexné a má isté znaky rovnaké ako „typické“ aterosklerotické postihnutie koronárnych artérií (hyperplázia intimy, formovanie trombov a ukladanie lipidových depozitov). Znaky charakteristické pre radiačné poškodenie ciev sú výraznejšie redukované hladké svalstvo média, média a adventícia sú zhrubnuté s väčším obsahom spojiva a plaky v intime ciev sú viac fibrotické ako lipidové [3]. Aterosklerotické zúženie zvyčajne postihuje proximálne časti koronárnych artérií a ich ústia. V patofyziológii ICHS indukovanej radiáciou sa môžu uplatniť aj spazmy koronárnych artérií.

Kardiovaskulárne komplikácie po rádioterapii na kraniocerebrálnu oblasť

U pacientov po liečbe leukémií a nádorov mozgu kraniálnou rádioterapiou existuje riziko vývoja KVS komplikácií [4,5]. Patofyziológia poškodenia KVS po RT na kraniocerebrálnu oblasť je komplexná a podieľa sa na nej dysfunkcia hypotalamo-hypofýzovej osi a s ňou súvisiaci deficit rastového hormónu, hormónov štítnej žľazy, gonadotropínov, sekundárna adrenálna

insuficiencia, ovariálna dysfunkcia, inzulínorezistencia a obezita. Hormonálnou dysbalanciou sa zvyšuje riziko vzniku metabolického syndrómu, inzulínorezistencie, dyslipidémie a aterosklerozy. U pacientov po liečbe kraniálnou RT v detstve sa popisuje aj znížená hladina HDL-cholesterolu, zvýšená hladina triacylglycerolov, LDL-cholesterolu a fibrinogénu, čo predstavuje ďalší rizikový faktor aterosklerozy.

Pacienti s deficitom RH následkom primárnej hypotalamo-hypofýzovej insuficiencie môžu mať zvýšené množstvo podkožného tuku, dyslipidémiu a inzulínorezistenciu (hyperinzulinémia a sekundárna inzulínorezistencia môžu byť spôsobené aj hypogonadizmom indukovaným RT na gonády). Kraniálna RT v dávke ≥ 20 Gy súvisí so zvýšenou prevalenciou obezity, najmä u dievčat liečených pre ALL v mladom veku [6].

Ku KVS riziku po RT na oblasť kráňa môže prispievať aj alterácia v regulácii hladiny leptínu. Zvýšená hladina sérového leptínu bola zistená u pacientov s deficitom RH, ktorí boli v detstve liečení kraniálnou RT pre ALL. Leptínová rezistencia môže byť spôsobená radiáciou indukovaným poškodením hypotalamu alebo samotným deficitom RH. Za zvýšenú predispozíciu na obezitu u pacientov po RT na kráň môžu byť zodpovedné aj polymorfizmy v gène LEPR kódujúcom leptínový receptor (Gln223Arg). Autori Ross et al zistili, že pacientky-homozygotky Arg/Arg (arginín) s kraniálnym ožiarením v celkovej dávke ≥ 20 Gy mali šesťnásobne vyššie riziko nadváhy ako nosičky Gln (glycín) alely (pacientky s BMI > 25 kg/m² boli väčšinou Arg homozygotky) [7].

Deficit RH po RT na kraniocerebrálnu oblasť môže prispievať aj k redukcii masy ľavej komory (ĽK) a k systolickej dysfunkcii, pričom substitučná terapia RH zlepšuje oba parametre. Autori Link et al zistili deficit a insuficienciu RH u pacientov, ktorí boli v detstve liečení pre ALL (pacienti boli sledovaní v priemere 17 rokov po ukon-

čení liečby, dávka kraniálnej RT bola 18–30 Gy). Alterácia funkčných a metrických parametrov srdca sa zistila najmä u žien, pričom masa LK bola signifikantne redukovaná [8]. Zlepšenie systolickej funkcie srdca, zníženie masy LK a redukcii prevalence metabolického syndrómu po dvojročnej substitučnej terapii RH u pacientov, ktorí boli v detstve liečení kraniálnou RT pre ALL zistili aj autori Follin et al [9].

Štúdia autorov Gurney et al [10] hodnotila prevalenciu metabolického syndrómu, deficit rastového hormónu a kardiovaskulárne rizikové faktory u 75 dospelých pacientov, ktorí boli v detstve liečení pre ALL kraniálnou RT v dávke 18–24 Gy alebo bez nej. V tejto štúdii bolo zistené, že 60 % pacientov po RT na krániu malo 2 alebo viac komponentov metabolického syndrómu v porovnaní s 20 % pacientov bez RT. Abnormálne nízka hladina rastového hormónu bola prítomná u 64 % zo všetkých pacientov a u 85 % pacientov, ktorí boli liečení kraniálnou RT. Existuje teda silný kauzálny vzťah medzi kraniálnym ožiarovaním a deficitom RH, nižšou hladinou IGF-1 (insulin-like growth factor 1), vyššou hladinou skorej fázy vyplavovania inzulínu, abdominálnou obezitou a dyslipidémiou [10]. Rizikom vzniku metabolického syndrómu a/alebo non-inzulín dependentného diabetu sú ohrození aj pacienti s ALL liečení celotelovým ožiarovaním alebo chemoterapiou [11,12].

Kardiovaskulárne komplikácie po rádioterapii na oblasť krku a hrudníka

Mediastinálna RT môže zvyšovať riziko vzniku kardiovaskulárných ochorení [13–15]. Radiácia môže poškodiť perikard, myokard, srdcové chlopne, koronárne artérie. Trendy modernej protinádorovej liečby sa v súčasnosti zameriavajú na použitie kombinovaných modalít liečby, redukcii celkovej dávky RT a redukcii celkového ožarovaneho objemu použitím vysoko

konformných techník RT (3D plánovanie, stereotaktická RT a iné), čím sa riziko poškodenia KVS rádioterapiou výrazne znižuje [16–19].

Najčastejšie kardiovaskulárne ochorenia po RT na oblasť hrudníka sú perikarditída, kardiomyopatia, ICHS, chlopňové chyby a arytmie. Riziko poškodenia srdca sa zvyšuje, ak je ožiarovaných viac ako 65 % jeho objemu. Incidencia ICHS stúpa v 2. dekáde po ukončení terapie [20]. Chronické srdcové zlyhanie je dávkovo-závislým kardiálnym následkom mediastinálnej RT [21]. Aterosklerotické postihnutie veľkých periférnych ciev je sporadické. Incidencia vzniku chronickej perikarditídy po RT je u pacientov s nádorovým postihnutím lymfatických uzlín 11–50 % [22]. Pacienti liečení RT pre Hodgkinovu chorobu a pacientky s karcinómom prsníka liečené RT po maspektómii predstavujú skupinu pacientov s najväčším rizikom vývoja RIHD [23]. Osobitne zvýšené riziko vývoja KVS ochorení majú pacienti, ktorí boli liečení RT aj antracyklínmi, pretože ich kombinácia má synergický účinok na poškodenie srdca [24,25]. Aktuálna štúdia Alemana et al hodnotila 1 474 pacientov s Hodgkinovou chorobou. Autori uvádzajú, že mediastinálna rádioterapia (dávka RT bola 30–40 Gy) v danej štúdii pacientov zvýšila 2–7-násobne riziko vzniku infarktu myokardu, kongestívneho zlyhania srdca, angíny pectoris a chlopňových chýb v priemere 18,7 rokov po liečbe. Antracyklíny v kombinácii s rádioterapiou zvýšili riziko vývoja kongestívneho zlyhania srdca a chlopňových chýb [26].

Autori Adams et al sledovali 48 pacientov v priemere 14,3 rokov po liečbe Hodgkinovej choroby (priemerná dávka RT bola 40 Gy). 12 % pacientov malo patologické parametre systolickej funkcie, 37,2 % pacientov malo redukovanú masu LK a/alebo diastolickú dysfunkciu, 57 % autonómnou dysfunkciu, 31 % perzistentnú tachykardiu, 27 % neadekvátnu hemodynamickú odpoveď na záťaž a u 42,6 % pacientov sa diagnostikovali chlopňové chyby.

Výsledky tejto štúdie poukazujú na možné riziko vývinu reštrikčnej kardiomyopatie [27]. Aj ožiarenie horných častí gastrointestinálneho traktu môže spôsobiť neskoré poškodenie srdca [28]. Incidenciu KVS komplikácií u 415 pacientov po mediastinálnej RT hodnotili autori Hull et al. ICHS bola diagnostikovaná u 42 pacientov a nekronárne vaskulárne ochorenie u 30 pacientov – zahŕňalo mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak, stenózu karotickej a podklúčnej artérie. Priemerná dávka RT na oblasť krku bola u pacientov s cievnym postihnutím väčšia (44 Gy) ako u pacientov bez ochorenia (36 Gy). U 22 pacientov sa zistila klinicky závažná chlopňová chyba [29].

Jednou z najčastejšie postihnutých štruktúr srdca po RT je perikard. Používanie novších ožarovacích techník a nižších dávok rádioterapie v súčasnosti možné riziko vývoja postradiačnej perikarditídy výrazne znižuje. Neskorá perikarditída sa objavuje v priebehu niekoľkých rokov od ukončenia RT, pričom väčšina prípadov sa popisuje v priebehu jedného roka po liečbe. Neskorá perikarditída sa môže manifestovať akútne náhlou symptomatológiou a môže byť rekurentná alebo prechádza do chronického priebehu, často s tvorbou perikardiálneho exsudátu. Väčšina chronických výpotkov spontánne vymizne, zvyčajne v priebehu dvoch rokov. Charniot et al popísali prípad pacienta s Hodgkinovou chorobou, u ktorého sa 28 rokov po mediastinálnej RT vyvinula chronická perikarditída, najprv exsudatívna a neskôr konstriktívna [30]. Radiáciou indukovaná konstriktívna perikarditída je často asociovaná s ICHS, chlopňovými chybami a kardiomyopatiou.

Zriedkavou komplikáciou po RT je poškodenie veľkých ciev. Nekoronárna aterosklerotická choroba je definovaná viac ako 40% stenózou veľkej nekronárnej artérie. Uvádza sa, že táto tzv. „radiáciou indukovaná arteropatia“ má morfológické znaky odlišné od „klasickéj“ aterosklerózy [31]. Ra-

Tab. 1. Potenciálne skriningové vyšetrenia u pacientov s rizikom poškodenia KVS po RT [2].

Skriningové vyšetrenie	Neskoré KVS následky
echokardiografia	kardiomyopatia – systolická dysfunkcia – diastolická dysfunkcia
dopplerovská echokardiografia	– chlopňové chyby – perikarditída
rádionuklidová ventrikulografia	kardiomyopatia – systolická dysfunkcia – diastolická dysfunkcia
záťažové vyšetrenia	– ischemická choroba srdca – kardiomyopatia
EKG, 24 hod EKG podľa Holtera	– arytmie
lipidový profil	– dyslipidémia

diačné poškodenie veľkých artérií môže rezultovať do ruptúry, stenózy alebo cievnej oklúzie. Ruptúra steny môže vzniknúť náhle, sekundárne v dôsledku nekrózy arteriálnej steny. Vývoj stenózy alebo oklúzie veľkých artérií prispieva k vzniku fibróznych plakov v intime ciev.

Akcelerovaná ateroskleróza a stenóza karotíd sú známe cievne komplikácie po ožiarení dávkami RT > 50 Gy. Prípady aterosklerotického postihnutia nekoronárnych artérií po použití stredných radiačných dávok (30–50 Gy) sú sporadické a nedostatočne objasnené. Štúdia Patela et al hodnotila pacientov po liečbe Hodgkinovho lymfómu, non-Hodgkinovho lymfómu a seminómu (priemer dávky RT bol 44 Gy). Nekoronárne vaskulárne ochorenie sa vyvinulo u 21 pacientov v priemere 15 rokov po RT, pričom 12 prípadov sa vyskytlo v mladom veku s atypickou klinickou manifestáciou [32]. Radiačné poškodenie karotických artérií sa môže manifestovať neurologickou symptomatológiou a cerebrovaskulárnymi príhodami. Možný vývoj vaskulopatie u pacientov, ktorí boli ožiarení strednými dávkami, zdôrazňuje potrebu monitorovania dyslipidémie a redukcie vaskulárnych rizikových faktorov dlhodobo po ukončení protinádorovej liečby. Zlepšenie funkcie endotelových buniek po ožiarení farmakologic-

kou intervenciou by mohlo úspešne limitovať kľúčové kroky vedúce k progresii patogenézy vaskulárneho poškodenia. Uvažuje sa, že statíny môžu úspešne spomaliť cievne poškodenie aj u pacientov liečených RT [33].

V súčasnosti sa veľká pozornosť venuje možnému zvýšenému výskytu KVS komplikácií po ožiarení ľavého prsníka alebo celej hrudnej steny. Predmetom viacerých štúdií je porovnať závažnosť poškodenia srdca po ožiarení ľavého a pravého prsníka. Francúzska štúdia (French Adjuvant Study Group Trial 05) v rokoch 1990–1993 sledovala pacientky liečené chemoterapiou aj RT. Dysfunkcia ĽK bola častejšia u pacientok s ľavostranným ožiarением [34]. Autori Evans et al hodnotili vplyv rizikových faktorov, ožiareního objemu ĽK a hĺbky žiarenia na vývoj perfúzných defektov myokardu u pacientok s karcinómom prsníka vľavo. Množstvo perfúzných defektov bolo vyššie, ak ožiarenie zasahovalo príliš hlboko, aj keď bol ožiarенý menší objem ĽK. Frekvencia hlbokého ožiarenia bola vyššia u pacientok s BMI > 25 kg/m². Možno teda predpokladať, že BMI nad 25 kg/m² je významný kardiálny rizikový faktor u pacientok po RT karcinómu prsníka vľavo, pretože je potrebné hlbšie ožiarenie štruktúr [35]. Súčasná technika rádioterapie

sú však šetrnejšie, a teda lateralita nádoru významne neovplyvňuje výskyt KVS komplikácií.

Vývoj KVS komplikácií po RT u pacientok s karcinómom prsníka môže byť ovplyvnený viacerými kardiálnymi rizikovými faktormi, ako sú hypertenzia, fajčenie, hypertriglycerémia, hypercholesterolémia, diabetes mellitus, hormonálna liečba a vek pacientky v čase RT. Fajčenie ako rizikový faktor ovplyvňuje vznik infarktu myokardu u pacientok s karcinómom prsníka, ktoré prežili 10 rokov po stanovení diagnózy [36]. Riziko vzniku kardiálnych komplikácií môže zvýšiť aj ožiarenie intramamárnych lymfatických uzlín. Autori Harris et al popísali výskyt ICHS po ožiarení IMN (internal mammary nodes) u 18 % pacientok, ktoré mali ožiarené lymfatické uzliny v porovnaní so 7 % pacientok bez ožiarenia (celkový počet pacientok bol 961 a dávka RT bola 64 Gy) [37].

Diagnostika zmien kardiovaskulárneho systému po rádioterapii

Pacienti liečení RT bývajú asymptomatickí dlhé obdobie po ukončení terapie, pretože vývoj patofyziologických zmien na srdci a cievach je dlhodobý. Poškodenie srdca sa môže prejaviť náhle vplyvom záťažových zmien, napr. športovými aktivitami, tehotenstvom, infekčným ochorením, anestéziou. Najčastejšie používané neinvazívne metódy detekcie poškodenia KVS po protinádorovej liečbe sú pokojová elektrokardiografia a echokardiografia. Záťažové perfúzne vyšetrenie myokardu môže detegovať ischemické poškodenie, 24-hodinové monitorovanie EKG podľa Holtera demaskuje suspektné arytmie. Parametre zistené pomocou vysokorozlišovacej elektrokardiografie (HRECG – high resolution electrocardiography) môžu byť užitočné ako včasné markery mikroštruktúrnych zmien myokardu a možné prediktory rizika vzniku arytmií [38]. Celotelové FDG-PET vyšetrenie umožňuje presne rozlíšiť viabilné tumorózne tkanivo

a fibrotické zmeny v štrukturálnych abnormalitách [39].

V súčasnosti najpreferovanejšiu metódu detekcie poškodenia KVS po RT reprezentuje dopplerovská echokardiografia, ktorá identifikuje hlavné formy kardiálnych komplikácií (dysfunkcia ĽK, chlopňové chyby, perikarditída, perikardiálny výpotok) [40,41]. Použitie farebnej dopplerovskej echokardiografie na hlavnú arteriálnu os (karotické a stehenné tepny, brušná aorta) deteguje možnú rádiaciou indukovanú aterosklerózu (tab. 1).

Závažové vyšetrenia KVS môžu diagnostikovať ischemické zmeny myokardu v dôsledku postihnutia koronárnych artérií u mladých pacientov liečených mediastinálnou RT pre lymfómy. Autori Heidenreich et al zisťovali relevantnosť záťažových vyšetrení KVS (záťažová echokardiografia a záťažové rádionuklidové vyšetrenie) pri identifikácii stenóz koronárnych artérií (dávka RT bola ≥ 35 Gy). 63 z 294 (21,4 %) pacientov malo abnormálne pokojové komorové parametre. Záťažovými vyšetreniami sa u 42 z 294 (14 %) pacientov diagnostikovali perfúzne defekty myokardu, porušená kinetika stený ĽK alebo obe abnormality. Koronárna angiografia detegovala $> 50\%$ stenózu u 22 pacientov, $< 50\%$ stenózu u 9 pacientov, u 9 pacientov sa stenóza koronárneho riečiska nepotvrdila. Počas 6,5-ročného sledovania sa u 23 pacientov diagnostikovala koronárna príhoda [42].

Kalcifikáty KVS môžu reprezentovať rádiaciou indukovanú aterosklerózu. Kalcifikáty môžu byť neinvazívne detegované pomocou špirálového CT vyšetrenia v koronárnych artériách, v aorte, v aortálnej a mitrálnej chlopni u asymptomatických pacientov, ktorí majú zvýšené riziko vývoja aterosklerózy. Udáva sa, že rozsah kalcifikátov je väčší, ak pacienti boli liečení v mladom veku [43].

Sľubnou perspektívou v diagnostike subklinických zmien KVS po RT je stanovenie biochemických markerov myokardiálneho poškodenia, ktoré

dokážu detegovať abnormality na úrovni kardiomyocytov. Medzi štandardne používané kardiomarkery patria myoglobín, CK-MB masa, CK-MB a čiastočne aj CK, ktorých výpovedná hodnota však nie je dostatočná. Predmetom intenzívneho výskumu v súčasnosti je posúdenie špecificity a senzitivity nátriuretických peptidov (NP) a kardiálnych troponínov (cT) [44–49]. Ďalšie nové biochemické parametre ako endotelín-1, big endotelín-1, ultrasenzitívny C-reaktívny proteín – hsCRP, ischemiou modifikovaný albumín predstavujú taktiež nádejnú možnosť detekcie subklinického kardiálneho poškodenia po RT.

Stanovenie plazmatických hladín BNP (brain natriuretic peptide) a NT-pro BNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide) by mohlo byť užitočné v monitoringu možného rádiaciou indukovaného poškodenia myokardu. Dobrá špecificita a vysoká negatívna prediktívna hodnota predurčujú BNP na vylúčenie zlyhania srdca u asymptomatických jedincov. Aktuálna práca Jingu et al potvrdila významné zvýšenie plazmatickej hladiny BNP 9–24 mesiacov a viac ako 24 mesiacov po aplikácii RT u pacientov s karcinómom pažeráka [44]. BNP sa súčasne považuje za spoľahlivý marker skorej subklinickej dysfunkcie ĽK, ktorá vzniká ako následok toxického pôsobenia antracyklínovej chemoterapie. Štúdie Wondergema et al potvrdili efektivitu stanovenia plazmatických hladín ANP (atrial natriuretic peptide) ako prediktora rizika poškodenia KVS po mediastinálnej RT [45,46].

Potenciálny prínos kardiálnych troponínov, najmä frakcie cTnT, v diagnostike kardiálneho postihnutia po RT, nebol doteraz stanovený. Pre poškodenie myokardu protinádorovou liečbou je charakteristické pomalé, kontinuálne vyplavovanie, ktoré je odrazom chronických zápalových zmien myokardu a oxidačného poškodenia kardiomyocytov [47]. Výsledkom tohto dlhodobého procesu sú pomerne

nízke plazmatické hladiny cTnT. Využitie stanovenia plazmatických hladín kardiálnych troponínov bolo hodnotené v rámci antracyklínovej kardiotoxicity [48]. Kardiotoxické účinky chemoterapie vyplývajú z difúznej degenerácie kardiomyocytov a/alebo ich funkčnej poruchy, ktoré sú odrazom akútneho poškodenia myokardu v čase liečby cytostatikami. Monitorovanie kardiálnych funkcií po RT prostredníctvom sérových kardiálnych troponínov zostáva predmetom výskumu. V štúdií Aunera et al autori nezaznamenali zvýšené sérové hladiny kardiálneho troponínu T u pacientov 14 dní po celotelovom ožiarení a vysokodávkovej chemoterapii (cyklofosamid) [49]. Kardiálne troponíny predstavujú vďaka svojim vlastnostiam, neinvazívnosti sledovania a rýchlemu monitoringu potenciálne užitočné markery, ktoré by mohli poskytnúť dôležitú prognostickú informáciu o subklinickom poškodení myokardu.

Stanovenie lipidového profilu – celkový cholesterol, HDL, LDL, TAG by mohlo byť užitočnou súčasťou skríningu KVS u pacientov liečených RT, zohľadňujúc ich možné zvýšené riziko vývoja ICHS v súvislosti s ožiaréním srdca. Autori Radvanský et al hodnotili 347 pacientov, ktorí boli liečení kombináciou chemoterapie a rádioterapie pre Hodgkinovu chorobu. V rámci stanovenia lipidového profilu autori zistili zvýšený minimálne jeden parameter – celkový cholesterol, TAG, HDL, LDL u 47,4 % z celkového počtu pacientov [50]. Včasným zachytením aterosklerózy a jej potenciálnym farmakologickým ovplyvnením by sa mohlo predísť rozvoju kardiovaskulárných príhod.

Záver

Všetci pacienti liečení protinádorovou liečbou by mali byť pravidelne kardiologicky sledovaní dlhodobo po ukončení terapie. Zvýšené riziko vývoja KVS komplikácií dlhodobo po ukončení RT majú najmä pacienti, ktorí boli v minulosti liečení staršími technikami RT.

Súčasne moderné metódy RT maximálne šetria okolie ožarovaného cieľového objemu, čím sa riziko poškodenia KVS radiačnou liečbou minimalizuje. Rozšírenie použitia metód, využívajúcich nové systémy RT, významne zníži riziko vzniku neskorých následkov rádioterapie na KVS.

Pacienti, ktorí boli v detskom veku liečení kraniálnou RT pre mozgové nádory a ALL, predstavujú rizikovú skupinu z hľadiska deficitu rastového hormónu a možnej indukcie metabolického syndrómu. Dlhodobý monitoring týchto pacientov je nevyhnutný z hľadiska prevencie možných kardiovaskulárnych komplikácií.

V rámci skríningu poškodenia KVS predstavujú markery myokardiálneho poškodenia a parametre lipidového profilu nádejnú možnosť pre včasné odhalenie zmien KVS, indukovaných RT v čase liečby. Detekcia subklinického poškodenia KVS môže byť východiskom pre zahájenie preventívnej terapie u asymptomatických pacientov.

Literatúra

1. Basavaraju SR, Easterly CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. *Med Phys* 2002; 29: 2391–2401.
2. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 600–606.
3. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55–75.
4. Couto-Silva AC, Brauner R, Adan LF. Endocrine sequelae after radiotherapy in childhood and adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49: 825–832.
5. Birkholz D, Korpál-Szczyrska M, Kaminska H et al. Influence of surgery and radiotherapy on growth and pubertal development in children treated for brain tumour. *Med Wieku Rozwoj* 2005; 9: 463–469.
6. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1359–1365.
7. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM et al. Genetic variation in the leptin receptor and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3558–3562.
8. Link K, Moëll Ch, Garwicz S et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrin Met* 2004; 89: 5003–5012.
9. Follin C, Thilén U, Ahrén B et al. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrin Met* 2006; 91: 1872–1875.
10. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 107: 1303–1312.
11. Tahrani AA, Cramp C, Moulik P. The development of non-insulin-dependent diabetes after total body irradiation and bone marrow transplantation in adolescence: a case report and literature review. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 173–175.
12. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A et al. Metabolic syndrome in children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 499–501.
13. Mladosičevićová B, Kaiserová E, Foltinová A (eds). Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve. Bratislava: SAP 2007.
14. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 346–356.
15. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Hematol* 2003; 45: 55–75.
16. Dabaja B, Cox JD, Buchholz TA. Radiation therapy can still be used safely in combined modality approaches in patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3–5.
17. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006; 79: 270–277.
18. Koontz BF, Kirkpatrick JP, Clough RW et al. Combined-modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early-stage Hodgkin's disease: Cure balanced against complications. *J Clin Oncol* 2006; 24: 605–611.
19. Diehl V, Brillant C, Engert A et al. Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma: Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin's Study Group (GHSG). *J Clin Oncol* 2005; 23: 56.
20. Gaya AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 153–159.
21. Moser CM, Noordijk EM, van Leeuwen FE et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 2912–2919.
22. Miltenyi Z, Gergely L, Illes A. Chronic pericarditis in Hodgkin disease. *Orv Hetil* 2002; 143: 2687–2689.
23. Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol* 2005; 32(2, Suppl 3): 71–80.
24. Guldner L, Haddy N, Pein F et al. Radiation dose and long term risk of cardiac pathology following radiotherapy and anthracyclin for a childhood cancer. *Radiother Oncol* 2006; 81: 47–56.
25. Elbl L, Vášová I, Navrátil M et al. Pozdní kardiotoxicita u nemocných léčených pro maligní lymfomy chemoterapií s doxorubicinem. *Vnitř Lék* 2006; 52: 328–338.
26. Aleman BMP, van den Belt-Duseboud AW, De Bruin ML et al. Late cardiac toxicity after treatment for Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878–1886.
27. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3139–3148.
28. Gayed IW, Liu HH, Yusulf SW et al. The prevalence of myocardial ischemia after concurrent chemoradiation therapy as detected by gated myocardial perfusion imaging in patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2006; 47: 1756–1762.
29. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with

radiation therapy. JAMA 2003; 290: 2831–2837.

30. Charniot JC, Zerhouni K, Kidouche R et al. Late cardiac complications of radiation therapy. Presse Med 2006; 35: 239–242.
31. Vazhenin AV, Fokin AA, Tereshin OS. Arteropathy as late-onset complication of radiotherapy for malignant tumor. Vopr Onkol 2005; 51: 485–488.
32. Patel DA, Kochanski J, Suen AW et al. Clinical manifestation of noncoronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose of irradiation. Cancer 2006; 106: 718–725.
33. Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C et al. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. Radiat Res 2005; 163: 479–487.
34. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French Adjuvant Study Group. J Clin Oncol 2004; 22: 3070–3079.
35. Evans ES, Prosnitz RG, Yu X et al. Impact of patient – specific risk factors, irradiated left ventricular volume, and treatment set-up errors on the development of myocardial perfusion defects after radiation therapy for left-sided breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 1125–1134.
36. Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. Eur J Cancer 2007; 99: 365–375.
37. Harris EE, Correa C, Hwang WT et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. J Clin Oncol 2006; 24: 4100–4106.
38. Mladosičová B, Foltinová A, Bernadič M et al. Signal-averaged ECG in patients after anthracycline therapy for childhood cancer. Neoplasma 1998; 45: 40–45.
39. Trněný M, Bělohávek O, Kořen J et al. Výsledek celotělového FDG-PET vyšetření predikuje osud nemocných s difúzním velkobuněčným lymfomem jak při použití v intermediárním stagingu, tak při použití na konci standardní chemoterapie. Vnitř Lék 2007; 53: 936–941.
40. Galderisi M, Marra F, Esposito R et al. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography. Cardiovasc Ultrasound 2007; 5: 4.
41. Bilora F, Pietrogrande F, Petrobelli F et al. Is radiation a risk factor for atherosclerosis? An echo-color Doppler study on Hodgkin and non-Hodgkin patients. Tumori 2006; 92: 295–298.
42. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007; 25: 43–49.
43. Apter S, Shemesh J, Raanani P et al. Cardiovascular calcifications after radiation therapy for Hodgkin lymphoma: computed tomography detection and clinical correlation. Coron Artery Dis 2006; 17: 145–151.
44. Jingu K, Nemoto K, Kaneta T et al. Temporal change in brain natriuretic peptide after radiotherapy for thoracic esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: 1417–1423.
45. Wondergem J, Strootman EG, Frlich M et al. Circulating atrial natriuretic peptide plasma levels as a marker for cardiac damage after radiotherapy. Radiother Oncol 2001; 58: 295–301.
46. Wondergem J, Persons K, Zurcher CH et al. Changes in circulating atrial natriuretic peptide in relation to the cardiac status of Rhesus monkeys after total-body irradiation. Radiother Oncol 1999; 53: 67–75.
47. Urbanová D, Mladosičová B. Kardiotoxicita antracyklínovej liečby vo svetle nových biochemických diagnostických možností. Vnitř Lék 2007; 53: 669–677.
48. Horáček JM, Pudil R, Tichý M et al. Biochemical markers assessment of cardiotoxicity during preparative regimen and haematopoietic cell transplantation in acute leukemia. Exp Oncol 2007; 29: 243–247.
49. Auner HW, Tinchon C, Brezinschek RI et al. Monitoring of cardiac function by serum cardiac troponin T levels, ventricular repolarisation indices, and echocardiography after conditioning fractionated total body irradiation and high-dose cyclophosphamide. Eur J Haematol 2002; 69: 1–6.
50. Radvanský J, Radvanská J, Slabý K et al. Late treatment sequelae of Hodgkin disease in a cohort of long-term survivors treated at the department of pediatric oncology, Motol. Klin Onkol 2004; 17: 131–135.

MUDr. Kristína Hudecová

www.fmed.uniba.sk

e-mail: kristina.hudecova@fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce: 6. 2. 2008

Přijato po recenzi: 31. 3. 2008

www.mhwa.cz