

Ocena powikłań radioterapii onkologicznej — pozycja echokardiografii

The assessment of cardiovascular complications radiotherapy
— echocardiography position

Marta Nowakowska, Jarosław D. Kasprzak

Klinika Kardiologii, Szpital im. Wł. Biegańskiego, Łódź

Abstract

Radiotherapy is an important anti-cancer treatment technique, which utilises ionising radiation to destroy cancer cells. Several clinical studies have identified adverse clinical consequences of radiation in the form of radiation-induced heart disease (RIHD). Cardiovascular diseases represent the most common cause of death other than malignancy, thus recommendations for early identification and monitoring of cardiovascular consequences of radiotherapy have been long awaited. The echocardiography plays a critical role in early diagnosis and prognostic stratification of RIHD.

Key words: radiotherapy, cardiovascular disease, adverse effects, anti-cancer therapy

Kardiol Pol 2014; 72, supl. VI: 109–111

WSTĘP

Radioterapia jest metodą miejscowego leczenia onkologicznego, wykorzystującą promieniowanie jonizujące. Stosuje się ją w terapii m.in. raka piersi, przelyku, płuca i chłoniaków, zarówno jako element leczenia radykalnego, uzupełniającego jak i paliatywnego [1]. W praktyce klinicznej udowodniono jej potencjalny niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, szczególnie gdy obszar naświetlania obejmuje serce. W wymienionych sytuacjach radioterapia może doprowadzić do rozwoju wywołanej promieniowaniem choroby serca (RIHD) [2]. U pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i rakiem piersi, ze względu na potencjalnie długi okres przeżycia, możliwość powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego jest w tych przypadkach największa. Ryzyko RIHD zależy od czasu ekspozycji oraz dawki promieniowania i wzrasta, gdy współwystępują klasyczne czynniki rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, tj. siedzący tryb życia, otyłość, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu [2]. RIHD może wystąpić w trakcie leczenia lub bezpośrednio po jego zakończeniu, ale najczęściej pojawia się po wielu latach. U ok. 40% chorych poddanych naświetlaniom może się rozwinąć RIHD [3]. Objawy kliniczne zależą od postaci, która dominuje, tj:

- zapalenia osierdza;
- choroby wieńcowej (nasilonej i przyspieszonej), w tym zawału serca;
- niewieńcowego uszkodzenia miokardium i rozwoju niewydolności serca;
- wady zastawkowej;
- zaburzeń przewodzenia.

Badanie echokardiograficzne jest podstawowym narzędziem diagnostycznym, które w większości przypadków pozwala potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie RIHD. Współczesne badanie echokardiograficzne, z wykorzystaniem standardowych prezentacji dwuwymiarowej (2D), M-mode, kolorowego i spektralnego doplera, zapewnia wysoką jakość ilościowej oraz jakościowej oceny jam serca, w tym funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia lewej komory (LV), zastawek i osierdza. Badanie z użyciem techniki trójwymiarowej (3D) stanowi najbardziej dokładną metodę oceny ilościowej funkcji LV [4]. W celu ustalenia objętości i frakcji wyrzutowej LV w praktyce najczęściej wykorzystuje się metodę dwupłaszczyznową Simpsona. Jakość oceny istotnie zależy od możliwości uwidocznienia wsierdza. U osób otyłych, po operacjach torakochirurgicznych, z deformacjami

Adres do korespondencji:

lek. med. Marta Nowakowska, Klinika Kardiologii, Szpital im. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: now-mart@o2.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

klatki piersiowej lub ciężkimi chorobami płuc często nie udaje się uzyskać optymalnych warunków obrazowania, ale można je poprawić, stosując echokardiograficzne środki kontrastowe [5]. Technika śledzenia markerów akustycznych (*strain* i *strain rate*) pozwala wychwycić już subtelne, subkliniczne nieprawidłowości, dlatego wydaje się być obiecującym narzędziem służącym do oceny funkcji LV także u pacjentów po radioterapii [5–7].

W zależności od zakresu struktur serca zmienionych pod wpływem promieniowania jonizującego może dochodzić do rozwoju choroby osierdza, zmian w aparacie zastawkowym (szczególnie zwapnień), dysfunkcji niedokrwiennych (zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej) lub postępującego włóknienia mięśnia sercowego.

ZAPALENIE OSIERDZIA

Postać ostra występuje rzadko, może być zarówno reakcją na naświetlania, jak i na obecność guza w okolicy serca. Do rozwoju przewlekłego zapalenia osierdza dochodzi kilka tygodni, a nawet lat od zastosowanej terapii. Często przebiega całkowicie bezobjawowo, rzadko dochodzi do wystąpienia tamponady worka osierdziowego. Do charakterystycznych nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym należą: wysięk (rozwarstwienie blaszek osierdza) i pogrubienie pericardium ze wzrostem jego echogenności. Płyn w jamie osierdziowej trzeba różnicować z tłuszczem nasierdziowym i płynem w opłucnej.

Rzadko może dojść do rozwoju zaciskającego zapalenia osierdza, z charakterystycznym obrazem silnego wzmocnienia blaszek osierdza i cieni akustycznych odpowiadających zwapnieniom. Należy zwrócić uwagę na paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej zależny od fazy oddychania, nieprawidłowości (profil restrykcyjny) w napływie mitralnym, spłaszczenie ruchu ściany tylnej podczas rozkurczu przy zachowanych prędkościach miokardialnych przegrody, z możliwą redukcją na ścianie bocznej (*anulus reversus*). Dodatkowo charakterystycznymi parametrami są: poszerzona żyła główna dolna, niezapadalna wdechowo i wdechowy napływ z żył wątrobowych z odwróconym przepływem rozkurczowym.

DYSFUNKCJA SKURCZOWA I ROZKURCZOWA

Zaburzenia dotyczące funkcji skurczowej i rozkurczowej mogą wystąpić na wielu etapach leczenia onkologicznego, m.in. po zastosowanej chemioterapii. Należy zwrócić uwagę, że radioterapia może dodatkowo nasilać dysfunkcję miokardium. Określana jest jako przemijająca, wyjątkowo stała upośledzenie funkcji mechanicznej i/lub elektrycznej serca. Brakuje jednoznacznie przyjętych kryteriów rozpoznania kardiotoxycznego wpływu radioterapii. Za decydujące kryterium przyjmuje się spadek frakcji wyrzutowej < 45% lub o 20% od wartości wyjściowej, lub o 10% (< 55%). W badaniu echokardiograficznym widoczne są zwykle odcin-

kowe zaburzenia kurczliwości, uogólniona hipokineza oraz dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa. We wczesnych fazach RIHD standardowa ocena frakcji wyrzutowej okazuje się jednak zawodna. Poszukiwane są nowe parametry — bardziej czułe w wykrywaniu wczesnych zaburzeń funkcji skurczowej. Nowe techniki śledzenia markerów akustycznych pozwalają na uchwycenie bardziej subtelnych zmian występujących na wcześniejszym etapie, zanim dojdzie do spadku w zakresie frakcji wyrzutowej. Obniżenie maksymalnego podłużnego skurczowego odkształcenia jest zapowiedzią objawów późnej kardiotoxyczności terapii [8]. U niemal wszystkich pacjentów z zaburzeniami w zakresie funkcji skurczowej współistnieje dysfunkcja rozkurczowa (zwłaszcza upośledzona relaksacja). Funkcję rozkurczową ocenia się za pomocą doplerowskiego przepływu przez zastawkę mitralną i żyły płucne oraz pomiaru wczesnorozkurczowej prędkości włókien podłużnych mięśnia sercowego (dopler tkankowy). W badaniu obejmującym 24 pacjentów z chorobą Hodgkina poddanych radioterapii oraz chemioterapii niezawierającej antracyklin stwierdzono częstsze odchylenia w zakresie funkcji rozkurczowej niż skurczowej [9]. Wykorzystanie zmian parametrów rozkurczowych w wykrywaniu RIHD wymaga dalszej obserwacji klinicznej.

WADY ZASTAWKOWE

Radioterapia niekorzystnie wpływa na układ zastawkowy, powodując włóknienie, skracanie i wapnienie płatków. Częściej obejmuje zastawki lewego serca, prowadząc głównie do niedomykalności, rzadziej stenozy. Jest to proces odroczonego w czasie, ponieważ liczba wad zastawkowych istotnie rośnie 20 lat od naświetlań. Należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi w celu oceny stopnia zaawansowania wady.

Ustalenie zaawansowania stenozy mitralnej na podstawie pomiaru planimetrycznego pola powierzchni może się okazać bardzo trudne ze względu na zwapnienia. Stopień ciężkości wady (mała, pośrednia lub ciężka) powinien być oszacowany przy użyciu wartości pola powierzchni zastawki, średniego gradientu i skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej. Nowe techniki obrazowania (3D) często umożliwiają uzyskanie bardziej wiarygodnych wyników.

Stopień zwężenia zastawki aortalnej jest formułowany na podstawie wartości pola powierzchni zastawki, gradientu średniego i prędkości maksymalnej przepływu przedsionkowo-komorowego. W przypadku obniżonej frakcji wyrzutowej LV zaleca się wykonanie badania obciążeniowego z podaniem dobutaminy, które umożliwia wyselekcjonowanie kandydatów do wymiany zastawki aortalnej z powodu jej krytycznego zwężenia.

Niedomykalności zastawek należy oszacować wg aktualnych wytycznych w tym zakresie [10]. Badanie przezprzełykowe może dostarczyć brakujących danych.

Wady prawego serca są rzadkością, mogą jednak wystąpić jako efekt naświetlań. Niedomykalność trójdzielną może jednak stanowić konsekwencję wad zastawkowych lewego serca lub dysfunkcji prawej komory.

CHOROBA WIEŃCOWA

Pierwsze zaburzenia perfuzji mięśnia sercowego obserwuje się średnio u 47% chorych już 6 miesięcy po radioterapii. Mogą jej towarzyszyć zaburzenia kurczliwości i bóle w klatce piersiowej. Dotychczas nie poznano odległego znaczenia wystąpienia tych zaburzeń [2]. Pewne jest, że naświetlania przyspieszają rozwój choroby wieńcowej. Szczególnie narażeni są pacjenci młodszy (przed 50. rż.), u których pierwsze objawy występują zwykle w ciągu 10 lat od zakończenia terapii. U starszych osób proces ten przebiega wolniej. Do akceleracji miażdżycy dochodzi również w przypadku współistnienia czynników ryzyka.

Proces ten obejmuje zwykle ostialne i proksymalne odcinki naczyń. W standardowym badaniu echokardiograficznym stwierdza się obecność odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Nie muszą one jednak być następstwem zwężeń w tętnicach wieńcowych. W celu stwierdzenia tła niedokrwiennego dysfunkcji miokardium należy wykonać badanie obciążeniowe (wysiłkowe lub z dobutaminą). Indukowane niedokrwienie charakteryzuje się wystąpieniem nowych lub pogłębieniem istniejących zaburzeń kurczliwości. Zawsze należy opisać ich lokalizację, zasięg i oczywiście osiągnięte w badaniu obciążenie lub dawkę dobutaminy.

Niekorzystne skutki radioterapii mogą dotyczyć również tętnic szyjnych. Zmiany miażdżycowe są wówczas bardziej rozległe, obejmują dłuższe odcinki naczyń, powstają w nietypowych obszarach. Ultrasonograficzne badanie dopplerowskie stanowi pierwszy etap diagnostyki obrazowej.

ZALECENIA

Brakuje jednoznacznych danych wskazujących na konieczność prowadzenia działań prewencyjnych w zakresie RIHD wśród bezobjawowych pacjentów poddawanych radioterapii. Kluczowe wydaje się rozpowszechnienie wiedzy o konsekwencjach kardiologicznych radioterapii, jak to stało się już w odniesieniu do zagrożeń wynikających z farmakoterapii onkologicznej [11]. Słuszne wydaje się jednak wykonywanie badania echokardiograficznego przed radioterapią. W przypadku istnienia czynników ryzyka należy, poza zmianą trybu życia oraz ich modyfikacją, prowadzić diagnostykę w kierunku RIHD. Na podstawie aktualnej wiedzy celowe wydaje się wykonywanie badania echokardiograficznego co 5 lat, rozpo-

czynając monitorowanie 10 lat po zakończeniu radioterapii, a u pacjentów z czynnikami ryzyka RIHD — wcześniej, już po 5 latach. Badanie obciążeniowe (wysiłkowe lub z dobutaminą) powinno się wykonać 5–10 lat od jonizacji. Należy je powtarzać co 5 lat.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Opolski G, Krzakowski M. Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Medical Education, Warszawa 2010.
2. Lancellotti P, Nkolo VT, Badano LP et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imag, 2013; 14: 721–740.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2012; 125: e2–e220.
4. Cwiek E, Szymczyk E, Michalski B et al. Echokardiograficzna ocena odkształcenia podłużnego segmentów lewej komory przy zastosowaniu techniki śledzenia markerów akustycznych 2D i 3D: porównanie metod. Pol Przegl Kardiol, 2014; 16: 25–29.
5. Szymczyk E, Lipiec P, Michalski B, Kasprzak JD. Echokardiografia 2012: nowoczesne techniki obrazowania. Pol Przegl Kardiol, 2013; 15: 33–39.
6. Erven K, Jurcut R, Weltens C et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011; 79: 1444–1451.
7. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth O et al. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. Prog Cardiovasc Dis, 2006; 49: 207–214.
8. Sawaya H, Sebag I, Plana J et al. Assessment of echocardiography as biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imag, 2012; 5: 596–603.
9. Ilhan I, Sarialioglu F, Ozbarlas N et al. Late cardiac effects after treatment for childhood Hodgkin's disease with chemotherapy and low-dose radiotherapy. Postgrad Med J, 1995; 71: 164–167.
10. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A et al.; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imag, 2013; 14: 611–644.
11. Piotrowski G, Gawor R, Gawor Z et al. Role of echocardiography in monitoring of cardiac toxicity of cancer pharmacotherapy. Expert consensus statement of the Polish Clinical Forum for Cardiovascular Imaging. Kardiol Pol, 2014; 72: 558–575.