

Teresa JACKOWSKA¹
Marek PLESKOT
Małgorzata GOŁĄBEK²
Roma ROKICKA-MILEWSKA
Maria WRÓBLEWSKA-KAŁUŻEWSKA
Agnieszka WYPYCH¹
Michał MATYSIAK¹
Kinga KLUS³
Ewa JURASZEWSKA³
Walentyna BALWIERZ³
Beata WÓJCIK⁴
Elżbieta SADURSKA⁴
Jerzy KOWALCZYK⁴
Dariusz STENCEL⁵
Aldona SIWINSKA⁵
Jacek WACHOWIAK⁵
Krzysztof SZMYD⁶
Ewa KUKAWCZYŃSKA⁶
Alicja CHYBICKA⁶
Anna PŁOSZYŃSKA⁷
Janina ALESZEWICZ-BARANOWSKA⁷
Anna BALCERSKA⁷
Mariusz OSTAŃSKI⁸
Agnieszka POBUDEJSKA⁸
Danuta SOŃTA-JAKIMCZYK⁸
Katarzyna KRENKE⁹
Wojtek MADRY⁹
Małgorzata SYCZEWSKA¹⁰
Andrzej RUDZIŃSKI¹¹

Dodatkowe słowa kluczowe:
ostra białaczka limfoblastyczna
kardiotoksyczność
antracykliny

Additional key words:
acute lymphoblastic leukaemia
cardiotoxicity
anthracyclines

*Praca wykonana w ramach grantu
KBN 3 PO5E 123 23

Adres do korespondencji:
Dr hab. med. Teresa Jackowska
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii
i Onkologii, AM
00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24
Tel./Fax: (+22) 621 53 62
mail: tjackowska@litewska.edu.pl

Ocena czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną przed rozpoczęciem leczenia*

Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle in children with acute lymphoblastic leukaemia before treatment*

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. med. *Michał Matysiak*

²Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: Dr hab. med. *Bożena Werner*

³Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Collegium Medicum,

Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: Dr hab. med. *Walentyna Balwierz*

⁴Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: Prof. dr hab. med. *Jerzy Kowalczyk*

⁵Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: Prof. dr hab. med. *Jacek Wachowiak*

⁶Katedra i Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: Prof. dr hab. med. *Alicja Chybicka*

⁷Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: Prof. dr hab. med. *Anna Balcerska*

⁸Katedra i Klinika Hematologii Dziecięcej i Chemioterapii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Kierownik: Prof. dr hab. med. *Danuta Sońta-Jakimczyk*

⁹Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: Prof. dr hab. med. *Marek Kulus*

¹⁰Klinika Rehabilitacji Pediatrycznej, Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

Kierownik: Dr n. med. *Jan Ciszecki*

¹¹Klinika Kardiologii Dziecięcej, Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Collegium Medicum

Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: Dr hab. med. *Andrzej Rudziński*

W pracy dokonano oceny czynności serca, przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami, u 244 dzieci (128 chłopców i 116 dziewcząt) w wieku od 9 miesięcy do 17,7 lat (średnio 5,4 lat), u których w latach 1995-2001 rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną (OBL). 189 dzieci (97 chłopców i 92 dziewcząt) zakwalifikowano do grupy standardowego lub pośredniego ryzyka, a 55 dzieci (31 chłopców i 24 dziewcząt) do grupy wysokiego ryzyka. U 29% dzieci występował nieprawidłowy zapis EKG. Stwierdzono zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory serca w postaci upośledzenia grubienia przegrody międzykomorowej (%IVSTh) i tylnej ściany lewej komory (%LVPWTh), szczególnie w grupie dzieci młodszych poniżej 7 roku życia. Obniżenie frakcji skracania (%FS) stwierdzano u 8,6%, frakcji wyrzutowej (%EF) u 10,2%, a skorygowanej średniej szybkości skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (Vcfc) u 25,8% pacjentów. U dzieci z nieprawidłową frakcją skracania stwierdzono upośledzenie grubienia skurczowe tylnej ściany lewej komory serca (%LVPWTh). Zmiany w czynności rozkurczowej lewej komory wskazywały

Between 1995 and 2001 echo-cardiography was performed in 244 children (128 boys, 116 girls) with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) before the beginning of therapy with anthracyclines (medium 5.4 days after the diagnosis). The mean age at diagnosis was 5.4 years (range 9 months to 17.7 years). 189 children (97 boys and 92 girls) were included into the standard and medium risk groups and 55 (31 boys and 24 girls) into the high risk group. 29% of ALL children had disturbances in ECG. Changes in the thickness of the intraventricular septum (%IVSTh) and left ventricular posterior wall (%LVPWTh) were statistically lower, especially in children under 7 years of age. Some children showed lowering of shortening fraction (%FS – 8.6%), ejection fraction (%EF – 10.2%) and corrected velocity of fiber-shortening (Vcfc – 25.8%). Children with decreased shortening fraction (%FS) had left ventricular posterior wall thickness (%LVPWTh) impairment. Changes in diastolic function indicate impaired relaxation and compliance of the left ventricle. Decreased peak early filling velocity (E) was found. There were also longer de-

zarówno na upośledzenie relaksacji lewej komory serca jak i na obniżenie jej podatności. Występowało zmniejszenie prędkości fali wczesno-rozkurczowej (E). Obserwowano również wydłużenia czasu deceleracji fali E (EDecT) i obniżenia deceleracji fali E (E/Dec) oraz wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) w grupie dzieci z ostrą białaczką standardowego i pośredniego ryzyka. U dzieci z ostrą białaczką wysokiego ryzyka ujawniono skrócenie czasu akceleracji fali E (EAccT). U dzieci z białaczką konieczna jest ocena czynności serca przed leczeniem antracyklinami celem wczesnego wykrycia zmian w sercu i zastosowania odpowiedniej profilaktyki kardioprotekcyjnej.

Ostra białaczka limfoblastyczna (OBL) jest najczęstszym nowotworem u dzieci i stanowi około 24,5% wszystkich rozpoznanych onkologicznych poniżej 15 roku życia [16]. W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej dokonał się ogromny postęp. Obecnie 6-letnie przeżycie poniżej 18 roku życia oceniane jest na 78%±1%, a w grupie standardowego ryzyka wynosi ono nawet 85%±2% [10]. Uzyskanie tak dobrych wyników leczenia białaczek było możliwe dzięki zastosowaniu wielolekowej terapii, w tym antracyklin [8]. Oprócz znacznych korzyści okazało się jednak, że antracykliny u około 5% pacjentów, leczonych dawką kumulacyjną doksorubicyny 540 mg/m², mogą powodować wystąpienie zastoinowej niewydolności krążenia, często odpornej na leczenie farmakologiczne (kardiomiopatia antracyklinowa) [11,12,32,33]. Ryzyko uszkodzenia serca uzależnione jest od wielu czynników takich jak: płeć żeńska, młody wiek pacjenta w czasie zachorowania, dawka kumulacyjna antracyklin, chociaż kardiotoxyczność była także obserwowana po średnich i niskich dawkach antracyklin [12,19,21,34]. Systematyczne monitorowanie czynności serca, od początku choroby i wiele lat po zakończeniu leczenia, powinno być stałym elementem długofalowej opieki nad dziećmi chorymi na białaczkę.

Celem pracy była ocena czynności lewej komory przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (OBL). W pracy przedstawiono wyniki wielośrodkowego badania dzieci leczonych w Klinikach Hematologiczno-Onkologicznych w Polsce, współpracujących ze sobą w ramach Polskiej Pediatricznej Grupy d/s Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC).

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 244 dzieci (116 dziewcząt i 128 chłopców) w wieku od 9 miesięcy do 17,7 lat (średnio 5,4 lat), u których w latach 1995-2001 rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną. 189 dzieci (92 dziewcząt i 97 chłopców) zakwalifikowano do grupy standardowego lub pośredniego ryzyka, a 55 dzieci (24 dziewcząt i 31 chłopców) do grupy wysokiego ryzyka.

U każdego dziecka wykonywano pomiary wysokości i ciężaru ciała przed leczeniem i obliczano powierzchnię ciała zgodnie ze standardowym nomogramem (w m²). Ciśnienie tętnicze krwi było mierzone w mmHg. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami, średnio 5,6 dnia (1-87 dni), wykonano badanie elektrokardiograficzne (EKG) i echokardiograficzne serca (ECHO). Uzyskane parametry czynności skurczowej i rozkurczowej porównano z grupą kontrolną 67 pacjentów (38 dziewcząt i 29 chłopców) w wieku od 1,7 do 14 lat (średnio 6,6 lat) (tabela I).

celeration time (EDecT) and decreased deceleration from peak E velocity (E/Dec) and longer isovolumetric relaxation time in children in standard and medium risk groups. Shorter acceleration time (EAccT) was seen in the high risk group. Evaluation of cardiac function before anthracycline chemotherapy will allow to select patients with pre-existing cardiac impairment for whom cardioprotective treatment is absolutely necessary.

Badanie elektrokardiograficzne. Analizowano częstotliwość rytmu serca, morfologię zespołów komorowych oraz zmiany okresu reparyzacji. Obniżenie woltażu QRS, wydłużenie odcinka QT, odwrócenie załamka T, nieprawidłowy odcinek ST-T były uważane jako nieprawidłowy zapis EKG.

Badanie echokardiograficzne wykonywano metodą jednowymiarową (M-mode) i dwuwymiarową (2-D) w standardowych projekcjach, a badanie dopplerowskie przy użyciu kolorowej wizualizacji przepływów zgodnie z rekomendacjami *American Society Echocardiography* [18].

Badaniem w prezentacji jednowymiarowej (M-mode) dokonywano pomiarów lewej komory serca (LV). Oceniano wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory: grubość przegrody międzykomorowej – IVSd (cm), wymiar wewnętrzny komory – LVIDd (cm), grubość tylnej ściany – LVPWd (cm) oraz wymiar końcowo-skurczowy lewej komory: grubość przegrody międzykomorowej – IVSs (cm), wymiar wewnętrzny komory – LVIDs (cm), grubość tylnej ściany – LVPWs (cm). Obliczano ponadto: procentowe skurczowe grubienie tylnej ściany lewej komory – %LVPWTh oraz procentowe skurczowe grubienie przegrody międzykomorowej – %IVSTh.

W prezentacji dwuwymiarowej (2-D) oceniano standardowo strukturę serca ze szczególnym uwzględnieniem morfologii i czynności zastawek przedsionkowo-komorowych i aortalnej.

Czynność skurczową lewej komory serca oceniano na podstawie:

- procentowego wskaźnika szybkości skracania włókien okrężnych mięśnia LV (%FS). %FS≤30 uznawano za nieprawidłowy;
- frakcji wyrzutowej lewej komory (%EF) wyliczonej według wzoru *Teichholza* [26]. %EF<60 przyjęto za nieprawidłowy;
- średniej szybkości skracania włókien okrężnych komory lewej (Vcf), przy uwzględnieniu czasu (w sekundach) wyrzucania z lewej komory (LVET). Uwzględniając istotne różnice w czynności serca u dzieci obliczono skorygowany Vcf (Vcfc). Za prawidłowy zakres Vcfc przyjęto wartości powyżej 1,5 lub poniżej 3,1 obwodów/sek., jako minimalne i maksymalne wartości grupy kontrolnej.

Do oceny **czynności rozkurczowej lewej komory** wykorzystano metodę fali pulsacyjnej z projekcji kونیuszkowej czterojamowej badając widmo dopplerowskie napływu krwi z lewego przedsionka do lewej komory [5,6,7,14,15,23]. Jednoczesne zarejestrowanie z kونیuszka serca w osi długiej napływu i odpływu z lewej komory umożliwilo zmierzenie (w ms) czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT). IVRT w granicach 50-70ms uznano za prawidłowy.

Dla oceny krzywej przepływu przez zastawkę dwudzielną obliczano przepływ wczesnorozkurczowy – falę E (w ms⁻¹); przepływ późnorozkurczowy – falę A (w ms⁻¹); iloraz maksymalnej prędkości przepływu wczesno- do późnorozkurczowego (E/A); czas akceleracji (EAccT) (w milisekundach); przyspieszenie fali E – E/ Acc (w ms⁻²); czas deceleracji (EDecT) (w milisekundach); opóźnienie fali E – E/Dec (w ms⁻²).

Za prawidłowe wartości czynności rozkurczowej przyjęto minimalne i maksymalne wartości grupy kontrolnej. Analizując wskaźniki dopplerowskie uwzględniano częstość rytmu serca (HR). W grupie kontrolnej do-

konywano pomiarów echokardiograficznych według tych samych zasad. Badania ECHO dzieci leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii były wykonywane w Pracowni Badań Układu Krążenia Kliniki Kardiologii Wieku Dziecięcego przez dr med. M. Pleskoła i dr M. Gołabek. U dzieci leczonych w innych Ośrodkach badania ECHO wykonane były przez kardiologów współpracujących w ramach programu z PPGLBC.

Do oceny wyników zastosowano analizę statystyczną. Przed rozpoczęciem analizy badano zgodność rozkładu zmiennych z teoretycznymi rozkładami: normalnym (testami *Kolmogorowa-Smirnowa* i *Shapiro-Wilka*) oraz log-normalnymi (testami *Kolmogorowa-Smirnowa* i *Chi-kwadrat*). Związki pomiędzy parametrami natury ilościowej badano przy pomocy analizy korelacji, a siłę związków określano przy pomocy współczynników korelacji liniowej *Pearson'a* (dla parametrów nie odbiegających od rozkładu normalnego) lub współczynników korelacji rang *Spearman'a*. Dla oceny danych o rozkładzie innym niż normalny stosowano testy nieparametryczne: dla zmiennych niepowiązanych (testy *Manna-Whitneya* i *Kolmogorowa-Smirnowa*) i dla zmiennych powiązanych (testy kolejności par *Wilcoxon*).

Za krytyczny poziom istotności przyjęto wartość p<0,05, a wynik uznawano za znamienne statystycznie. Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego *Statistica 5.5*.

Wyniki

Stan ogólny pacjentów przy przyjęciu do szpitala był średni lub średnio-ciężki w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego. U większości stwierdzano upośledzenie tolerancji wysiłku, które najczęściej miało związek z osłabieniem spowodowanym chorobą i niedokrwistością. Żadne z dzieci nie zgłaszało bólu w klatce piersiowej, czy innych dolegliwości ze strony układu krążenia, u żadnego nie stwierdzono obręzków obwodowych. Średnia czynność serca wynosiła 93 uderzeń na minutę, ale u 95 (40%) dzieci stwierdzano przyspieszenie czynności serca powyżej 100 uderzeń na minutę. Uzyskane wartości były znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej. Średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego mieściły się w granicach normy dla wieku. Stwierdzano znamienne niższe wartości ciśnienia rozkurczowego w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki badania elektrokardiograficznego

Badanie EKG przed leczeniem wykonano u 180 (74%) pacjentów. Prawidłowy zapis EKG zarejestrowano u 128 (71%) pacjentów. U pozostałych występowały różnego rodzaju odchylenia. U wszystkich pacjentów stwierdzono rytm zatokowy. Zaburzenia rytmu opisano u jednego pacjenta, u 2,9-

Tabela I
Charakterystyka badanej grupy przed leczeniem i grupy kontrolnej.
 Patients before treatment and control group.

Charakterystyka		Grupa	
		Badana	Kontrolna
		N = 244	N = 67
Płeć	dziewczęta	116 (47,5%)	38 (56,7%)
	chłopcy	128 (52,5%)	29 (43,3%)
Wiek w czasie rozpoznania (lata x_0) zakres	cała grupa	5,4 <0,9÷17,7>	6,6 <1,7÷14,0>
	dziewczęta	5,6 <1,1÷16,9>	6,45 <3,0÷14,0>
	chłopcy	5,3 <0,9÷17,7>	6,77 <1,7÷10,8>
Powierzchnia ciała w m ² (x_0) zakres		0,84 <0,44÷1,9>	0,93 <0,57÷1,4>

Tabela II
Średnie wartości wymiarów lewej komory oraz średnie wartości grubienia przegrody i tylnej ściany w grupie badanej i kontrolnej.

Mean values of left ventricular diastolic and systolic dimensions, and intraventricular systolic thickening and of posterior wall systolic thickening in the examined children and control group.

Parametry	Grupa		Poziom istotności (w grupach)		
	Badana x_0 (min-max)	Kontrolna x_0 (min-max)	Grupa A	Grupa B	Grupa C
LVDd (w cm)	3,55 (2,2 ÷ 5,1)	3,9 (2,9 ÷ 4,8)	NS		p<0,01
LVDs (w cm)	2,1 (0,8 ÷ 3,7)	2,3 (1,7 ÷ 2,9)	NS		
IVSd (w cm)	0,60 (0,3-1,0)	0,49 (0,34-0,77)	p<0,001		p<0,05
IVSs (w cm)	0,88 (0,4-1,7)	0,81 (0,6-1,2)	NS	p<0,001	NS
%IVSTh* (n=194)	42,18 (5,1-140,0)	63,2 (32,8-105,0)	p<0,01	p<0,05	NS
LVPWd (w cm)	0,57 (0,3-1,0)	0,48 (0,34-0,74)	p<0,01		NS
LVPWs (w cm)	0,98 (0,4-1,7)	0,99 (0,71-1,27)	NS		
%LVPWTh* (n=207)	66,25 (12,5-175,0)	102,6 (58,2-209,7)	p<0,05	p<0,001	NS

NS – nieistotne statystycznie; * – p<0,001 w całej grupie

Tabela III
Średnie wartości frakcji skracania włókien okrężnych (%FS), frakcji wyrzutowej (%EF) i skorygowanej średniej szybkości skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (Vcfc) w grupie badanej i kontrolnej.
 Mean values of shortening fraction (%FS) and ejection fraction (%EF) and corrected velocity of left ventricular fiber-shortening (Vcfc) in the examined children and control group.

Parametry	Grupa		Poziom istotności
	Badana x_0 (min-max)	Kontrolna x_0 (min-max)	
%FS (n=244)	38,9 (22,0 ÷ 60,0)	39,3 (31,0 ÷ 50,5)	NS
%EF(n=244)	69,8 (40,0 ÷ 89,2)	70,3 (59,6 ÷ 82,1)	
Vcfc (obw/sek) (n=198)	1,9 (0,85 ÷ 4,9)	1,95 (1,5 ÷ 3,1)	

letniego chłopca z rozpoznaniem OBL wysokiego ryzyka. Niemiarowość zatokową stwierdzono u 1,6-letniego chłopca z rozpoznaniem OBL wysokiego ryzyka. U 7 pacjentów występował blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, a u 18 pacjentów niewielkiego stopnia zaburzenia repolaryzacji. Znacznego stopnia zaburzenia repolaryzacji pod postacią: obniżenia odcinka ST-T, płaskich lub ujemnych załamków T w odprawieniach kończynowych zarejestrowano u 11 pacjentów.

Wyniki badania echokardiograficznego

Płyn w worku osierdziowy od 4 do 7mm stwierdzano u 4 pacjentów (1,6%).

Wypadanie płatków zastawki dwudzielnej (PMV) stwierdzano u czworga dzieci

(1,6%). W dwóch przypadkach stwierdzono niedomykalność I stopnia zastawki dwudzielnej (IMV), a w trzech niedomykalność zastawki aortalnej (IAV).

Wymiary i czynność skurczowa lewej komory serca. Stwierdzono wysoką lub bardzo wysoką korelację pomiędzy powierzchnią ciała, a parametrami oceniającymi wymiary lewej komory serca (LVDs, LVDd: $r_{xy}=0,57-0,76$), przegrody (IVSs, IVSd: $r_{xy}=0,53-0,54$) i tylnej ściany (LVPWs, LVPWd: $r_{xy}=0,57-0,6$) odpowiednio w skurczu jak i w rozkurczu. Te same parametry badane zarówno skurczu jak i w rozkurczu, oceniające wymiary lewej komory serca (LVDs, LVDd: $r_{xy}=0,54-0,7$), przegrody (IVSs, IVSd: $r_{xy}=0,51-0,55$) i tylnej ściany (LVPWs, LVPWd: $r_{xy}=0,55-0,58$) wykazywały wysoką korelację z wiekiem pacjenta. Pozostałe

parametry, a więc grubienie przegrody ($r_{xy}=0,08$) i tylnej ściany ($r_{xy}=0,02$), frakcja skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (%FS- $r_{xy}=0,09$), frakcja wyrzutowa (%EF- $r_{xy}=0,03$) nie miały związku z powierzchnią ciała i wiekiem pacjenta. Słabą korelację stwierdzono dla skorygowanej średniej szybkości skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory z powierzchnią (Vcfc- $r_{xy}=0,18$) i wiekiem pacjenta (Vcfc- $r_{xy}=0,1$). Dlatego też, dla parametrów zależnych od powierzchni ciała porównania dokonywano pomiędzy grupami pacjentów o podobnej powierzchni ciała. Porównania dokonano pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną o średniej powierzchni 0,65 i 0,7 m² (grupa A); 0,96 i 0,94m² (grupa B) i 1,45-1,5 m² (grupa C). Średnie wartości wieku pacjentów wynosiły w grupie badanej 3.1; 7.1; 13.1 lat, natomiast w grupie kontrolnej 3.9; 7.5; 14.0 odpowiednio dla powierzchni ciała w poszczególnych grupach.

Oceniając korelację między czynnością serca (HR), a wskaźnikami czynności rozkurczowej stwierdzono w grupie badanej słabą korelację z czasem deceleracji (EDecT: $r_{xy}=0,18$), maksymalną wartością napływu w fazie przedsionkowej (A: $r_{xy}=0,15$) oraz stosunkiem maksymalnej prędkości napływu wczesnorozkurczowego do późnorozkurczowego (E/A: $r_{xy}=0,26$). W pozostałych wskaźnikach nie stwierdzono korelacji z czynnością serca. W grupie kontrolnej istniała korelacja przeciętna pomiędzy czynnością serca, a czasem akceleracji i deceleracji (EAcct i EDecT: $r_{xy}=0,4$ i $r_{xy}=0,5$ odpowiednio), stosunkiem maksymalnej prędkości napływu wczesnorozkurczowego do późnorozkurczowego (E/A: $r_{xy}=0,4$), opóźnieniem fali E (E/Dec: $r_{xy}=0,4$) oraz słabą korelacją z czasem rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT: $r_{xy}=0,3$). Dlatego też, porównując parametry grupy badanej z kontrolną zestawiano je w zależności od czynności serca tak żeby różnica była nie większa niż 20 uderzeń na minutę.

U badanych dzieci przed rozpoczęciem leczenia białaczki wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory (LVDd) mieścił się w granicach 2,2 ÷ 5,1cm (średnio 3,55 cm), a wymiar końcowo-skurczowy (LVDs) w granicach 0,8 ÷ 3,7cm (średnio 2,1 cm). U dzieci o powierzchni ciała powyżej 1,2 m² (a tym samym starszych) stwierdzono znamienne mniejszy wymiar lewej komory w rozkurczu w porównaniu z grupą kontrolną.

Grubość przegrody międzykomorowej i tylnej ściany lewej komory w rozkurczu wynosiła: 0,3-1,0 cm (IVSd – średnio 0,6 cm; a LVPWd - średnio 0,57cm). Stwierdzono znamienne większą grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu w całej badanej grupie, a grubość tylnej ściany lewej komory tylko w grupie dzieci młodszych poniżej 7 roku życia. Wymiar przegrody międzykomorowej w czasie skurczu lewej komory (IVSs) i tylnej ściany lewej komory (LVPWs) był w granicach 0,4-1,7 cm (IVSs średnio – 0,88 cm; a LVPWs średnio – 0,98 cm). Tylko w jednej grupie dzieci o powierzchni ciała 0,8 do 1,2 m² stwierdzono statystycznie niższe wymiary przegrody międzykomorowej w czasie skurczu w porównaniu z grupa kontrolną.

W całej badanej grupie w porównaniu

do grupy kontrolnej stwierdzono znamienne mniejsze wartości grubienia skurczowego przegrody międzykomorowej i tylnej ściany LV ($p < 0,001$). Grubienie skurczowe przegrody międzykomorowej i tylnej ściany LV były znamienne mniejsze w grupie dzieci młodszych, poniżej 7 roku życia w porównaniu z grupą kontrolną (tabela II).

Fracja skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (%FS) grupy badanej osiągała wartości od 22 do 60% (średnio 38,9%), a frakcja wyrzutowa lewej komory (%EF) od 40 do 89,2% (średnio 69,8%). Skorygowana średnia szybkość skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (Vcfc) wynosiła od 0,85 do 4,9 (średnio 1,9 obw/sek). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami %SF, %EF i Vcfc w grupie badanej i kontrolnej (tabela III). Pomimo nie stwierdzenia istotnych różnic statystycznych w średnich wartościach frakcji skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (%FS) pomiędzy grupami, to u 21 dzieci (8,6%) z grupy chorych na białaczkę stwierdzano FS poniżej lub równe 30%, czyli minimalnej średniej wartości grupy kontrolnej.

Wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (%EF) poniżej minimalnej średniej wartości grupy kontrolnej, czyli $EF < 60\%$ stwierdzano u 25 (10,2%) dzieci badanych przed leczeniem.

U 51 (25,8%) pacjentów badanych przed leczeniem stwierdzano obniżenie skorygowanej szybkości skracania włókien okrężnych komory lewej (Vcfc) poniżej minimalnej średniej wartości grupy kontrolnej, czyli poniżej 1,5 obw/sek.

Ocena czynności rozkurczowej lewej komory serca przed rozpoczęciem leczenia

Maksymalna prędkość przepływu fali E (E) u dzieci badanych przed leczeniem osiągała wartość 0,55-1,38 ms^{-1} (średnio – 0,88 ms^{-1}). Maksymalna prędkość przepływu fali A (A) w grupie badanej wynosiła 0,29-1,0 ms^{-1} (średnio – 0,54 ms^{-1}). Średnie wartości fali szybkiego (wczesnego) napełnienia (E) oraz napływu krwi do komory związane ze skurczem przedsionka (fala przedsionkowa – A) były niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, a różnica istotna statystycznie występowała w całej badanej grupie (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,05$) oraz u pacjentów, u których czynność serca wynosiła 70-110 uderzeń na minutę. Stosunek prędkości fali E do A (E/A) u badanych pacjentów mieścił się w granicach od 0,9 do 3,45 (średnio 1,6). Nie stwierdzano statystycznie istotnych różnic między średnią wartością stosunku E/A w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (tabela IV). Średnia wartość czasu narastania fali E (akceleracji – EAccT) w czasie przepływu krwi przez zastawkę dwudzielną w fazie biernego napełnienia lewej komory wynosiła 31-146 ms (średnio 72,9 ms), a przyspieszenie fali E wahało się w granicach 5,9 do 29,7 ms^{-2} (średnio 12,1 ms^{-2}). Nie stwierdzano statystycznie istotnych różnic między średnią wartością akceleracji fali E oraz przyspieszeniem fali E w zależności od częstości serca w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia wartość czasu

Tabela IV

Średnie wartości maksymalnych prędkości przepływu krwi przez zastawkę dwudzielną w grupie badanej przed leczeniem i kontrolnej.

Mean values of maximal mitral flow in the examined children and control group.

Parametry	Grupa		Poziom istotności			
	Badana (n=215) x_g (min-max)	Kontrolna (n=67) x_g (min-max)	HR			
			≤ 70	71-90	91-110	>110
E* (w ms^{-1})	0,88 (0,55 - 1,38)	1,0 (0,86 - 1,27)	NS	p<0,01		NS
A** (w ms^{-1})	0,54 (0,29 - 1,0)	0,61 (0,46 - 0,85)	NS	p<0,05		NS
E/A	1,6 (0,9 - 3,45)	1,67 (1,27 - 2,14)	NS	NS	NS	NS

w całej grupie: * $p < 0,001$ ** $p < 0,05$; NS – nieistotne statystycznie

Tabela V

Czas akceleracji i deceleracji oraz przyspieszenie i opóźnienie fali E w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Time of acceleration and deceleration and acceleration and deceleration of E wave in the examined children and control group.

Parametry	Grupa		Poziom istotności			
	Badana (n=185) x_g (min-max)	Kontrolna (n=67) x_g (min-max)	HR			
			≤ 70	71-90	91-110	>110
EaccT (w ms)	72,9 (31 - 146)	73,0 (50 - 90)	NS	NS	NS	NS
E/acc** (w ms^{-2})	12,1 (5,9 - 29,7)	13,9 (10,2 - 25,4)	NS	NS	NS	NS
EDecT* (w ms)	129,6 (31 - 310)	91,0 (60 - 150)	p<0,01		NS	
E/Dec* (w ms^{-2})	8,0 (2,9 - 21,0)	11,2 (6,8 - 15,9)	p<0,01		NS	

w całej grupie: * $p < 0,001$ ** $p < 0,05$; NS – nieistotne statystycznie

Tabela VI

Średnie wartości czasu rozkurczu izowolumetrycznego w grupie badanej i kontrolnej.

Mean value of isovolumetric relaxation time of examined children and control group.

Parametry	Grupa		Poziom istotności			
	Badana (n=215) x_g (min-max)	Kontrolna (n=67) x_g (min-max)	HR			
			≤ 70	71-90	91-110	>110
IVRT*(w ms)	62 (20-130)	58,1 (50-70)	NS			

w całej grupie: * $p < 0,05$; NS – nieistotne statystycznie

spadku fali E (deceleracji – EDecT) wynosiła 31-310 ms (średnio 129,6ms), a opóźnienie fali E (E/Dec) było w granicach od 2,9 do 21,0 ms^{-2} (średnio 8,0 ms^{-2}). Deceleracja fali E była znamienne wydłużona, a opóźnienie fali E było znamienne zmniejszone w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (tabela V). Czas rozkurczu izowolumetrycznego lewej komory (IVRT) u pacjentów z grupy badanej mieścił się w granicach od 20 do 130 ms (średnio – 62 ms). Nie stwierdzano statystycznie istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami IVRT w grupie badanej i kontrolnej (tabela VI).

W większości parametrów nie stwierdzano korelacji pomiędzy czynnością skurczową wyrażoną przez frakcję skracania (%FS) i frakcją wyrzutową (%EF), a czynnością rozkurczową. Słaba korelacja występowała pomiędzy %SF i %EF, a czasem deceleracji (EDecT- $r_{xy} = 0,24$ i 0,22 odpowiednio) oraz falą szybkiego napełnienia (E- $r_{xy} = 0,18$ i 0,20 odpowiednio).

Wyniki badania EKG, a ECHO serca. Tylko u trojga dzieci z nieprawidłową czynnością skurczową stwierdzano odchylenia w badaniu EKG. U pozostałych zapis był prawidłowy. Nieprawidłowy zapis EKG występował u trzynaścioro dzieci z prawidłową czynnością skurczową. Nie stwierdzano zależności pomiędzy wynikami zapisu EKG, a parametrami badania ECHO serca ($p = 0,3$).

Omówienie

Rodzaj ostrej białaczki limfoblastycznej, intensywność terapii oraz wiek pacjenta w czasie leczenia, są ważnymi czynnikami decydującymi o przeżyciu, ale także o częstości wystąpienia późnych powikłań leczenia [21]. U chorych z nowotworami złośliwymi występuje wiele czynników, które dodatkowo wpływają niekorzystnie na czynność serca. Należą do nich między innymi niedokrwistość, gorączka, zaburzenia elektrolitowe, rzadko nacieki nowotworowe w sercu. Dlatego też ocena wpływu antracyklin w indukowaniu niepożądanych objawów jest trudna. W chwili obecnej badanie echokardiograficzne serca wydaje się mieć znaczenie prognostyczne dla oceny kurczliwości lewej komory serca [27]. Jednak dla prawidłowej oceny i wpływu toksyczności leczenia nie jest wystarczające jednorazowe badanie echokardiograficzne, konieczna jest analiza uzyskanych parametrów przed leczeniem, w trakcie terapii i po jej zakończeniu [9,21,24]. Pozwala to uchwycić nieprawidłowości istniejące we wstępnym okresie choroby, niezwiązane z terapią.

W badaniach przeprowadzonych w grupie 244 dzieci, z ostrą białaczką limfoblastyczną przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami, wprawdzie u niektórych pacjentów stwierdzano upośledzenie tolerancji wysiłku, szmer nad sercem, tachykardię, ale

u żadnego nie było podstaw do rozpoznania niewydolności serca. Częstość czynności serca w badanej grupie była znacznie szybsza niż w grupie kontrolnej na skutek niedokrwistości, gorączki, zakażeń stwierdzanych przed leczeniem. Obserwano znacznie niższe wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Główną przyczyną obniżenia ciśnienia tętniczego jest zmniejszona aktywność układu współczulnego, obniżony opór naczyń obwodowych oraz hipowolemia spowodowana odwodnieniem [20]. Przyczyny słabszego nawodnienia w badanej grupie to zapalenie jamy ustnej z zaburzeniami łaknienia, nudności i wymioty, biegunka.

U 29% badanych dzieci przed leczeniem występował nieprawidłowy zapis EKG, który nie korelował z nieprawidłowym obrazem ECHO serca. Najczęściej opisywane zmiany, uważane za typowe dla kardiotoksyczności antracyklin to niski woltaż QRS, nieprawidłowy odcinek ST-T, ujemne załamki T, wydłużenie QT, blok odnogi pęczka Hisa [1,13,24,29,30,31]. Podobne zmiany stwierdzano w badanej grupie dzieci. Przyczyną tych zmian może być niedotlenienie, uszkodzenie błony komórkowej kardiomiocytów. Uszkodzenie kardiomiocytów przegrody i ściany lewej komory może odgrywać rolę w patogenezie niewydolności serca. Badania histopatologiczne u pacjentów leczonych antracyklinami wykonane przez *Billingham* [2,28] potwierdzają istnienie zlokalizowanych zmian chorobowych, gdzie pojedyncze włókna mięśniowe były zmienione i otoczone przez prawidłowy mięsień serca.

Obecnie, przy dostępności bardziej dokładnych, nieinwazyjnych metod oceniających czynność serca, rutynowe badanie EKG jest niewystarczające dla oceny kardiotoksyczności antracyklin i powinno być jedynie badaniem uzupełniającym.

Bardziej przydatnym klinicznie badaniem dla oceny czynności serca jest echokardiografia, szczególnie gdy wykonywane jest badanie jednowymiarowe (M-mode) i dwuwymiarowe (2-D) dla oceny struktur i czynności skurczowej serca oraz gdy oceniana jest czynność rozkurczowa lewej komory serca poprzez badanie metodą dopplerowską przepływu przez zastawkę dwudzielną. Badanie echokardiograficzne jest łatwo dostępne i nie obciążające dla pacjenta to też stało się powszechnie stosowane w diagnostyce czynności serca.

Badanie echokardiograficzne wykonane przed leczeniem ujawniło płyn w worku osierdziowym u 1,6% dzieci z badanej grupy przed leczeniem. U żadnego z nich nie stwierdzono nasilonych objawów związanych z obecnością płynu w osierdziu, nie było wskazań do ewakuacji płynu. Gromadzenie się płynu w worku osierdziowym mogło być związane z obniżeniem ciśnienia osmotycznego osocza w wyniku zmniejszonego stężenia albumin w krwi chorych na białaczkę oraz na skutek przewagi procesów katabolicznych.

Zmiany dotyczące zastawki dwudzielnej, stwierdzano u sześciu (2,5%) pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co mieści się w granicach stwierdzanych w populacji dzieci zdrowych [22]. Przyczyny zmian dotyczą-

cych zastawek mogą być wynikiem dysproporcji między mniejszymi wymiarami i mniejszą objętością lewej komory serca, a prawidłową długością płatków zastawki dwudzielnej.

W badaniach echokardiograficznych wykonanych przed leczeniem antracyklinami stwierdzono istotne upośledzenie grubienia przegrody międzykomorowej (%IVSTh) i tylnej ściany lewej komory (%LVPWTh), szczególnie w grupie dzieci młodszych, poniżej 7 roku życia. Było to spowodowane zwiększeniem wymiarów przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany lewej komory w rozkurczu.

Bu'Lock w pracy [3] oceniającej czynność skurczową u 92 dzieci badanych przed leczeniem antracyklinami, stwierdził prawidłowe średnie wartości skracania wymiaru wewnętrznego lewej komory (%FS), ze zwiększeniem grubości tylnej ściany lewej komory w rozkurczu (LVPWd), tak jak w badanej u nas grupie dzieci przed leczeniem antracyklinami. Zmiany te można by wiązać z naciekami białaczkowymi w mięśniu serca, lecz wzrost grubości tylnej ściany lewej komory obserwowany był także u dzieci z guzami litymi.

Średnie wartości parametrów świadczących o prawidłowej kurczliwości lewej komory serca, jak frakcja skracania (%FS), frakcja wyrzutowa (%EF) i skorygowana średnia szybkość skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (Vcfc) mieściły się w granicach normy. Jednak u 8,6% oraz 10,2% z grupy badanej stwierdzono obniżenie %FS i %EF, a u co czwartej dziecka nieprawidłowe wartości Vcfc. U dzieci, u których występowało obniżenie frakcji skracania czy frakcji wyrzutowej częściej stwierdzano upośledzenie grubienia skurczowego tylnej ściany lewej komory serca (%LVPWTh).

Powyższe odchylenia w czynności skurczowej, stwierdzane przed rozpoczęciem chemioterapii świadczą o występujących zaburzeniach kurczliwości lewej komory serca u dzieci chorych na białaczkę.

Spśród parametrów czynności rozkurczowej, u pacjentów badanych przed rozpoczęciem leczenia, stwierdzono zmniejszenie prędkości fali wczesnego napełniania (E) oraz napływu krwi związanego ze skurczem przedsionka (A) przy prawidłowym ich wzajemnym stosunku (E/A). Występowało także wydłużenie czasu deceleracji fali E (EDecT), obniżenie deceleracji fali E (E/Dec) oraz wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną niskiego lub średniego ryzyka. Natomiast u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka stwierdzono skrócenie czasu akceleracji fali E (EAccT). W pozostałych parametrach czynności rozkurczowej nie stwierdzono istotnych odchylen.

Opisywane odchylenia w czynności rozkurczowej lewej komory serca występujące u pacjentów z nieprawidłową relaksacją, były też opisywane przez innych autorów [3]. U pacjentów z upośledzoną relaksacją mniejszy i wolniejszy spadek ciśnienia w lewej komorze serca powoduje opóźnienie otwarcia zastawki dwudzielnej, a więc wydłużenie czasu rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT). Powstanie mniejszej amplitudy ci-

śnień między lewym przedsionkiem, a lewą komorą po otwarciu zastawki dwudzielnej daje zmniejszenie amplitudy fali wczesnego napełniania (E). Obserwowana w badanej grupie upośledzona relaksacja jest też przyczyną wydłużenia czasu deceleracji fali E (EDecT) [17,20,34].

W przypadku niedotlenienia komory dochodzi do osłabienia relaksacji [4,25]. Niedokrwistość obserwowana u dzieci chorych na białaczkę sprzyja niedotlenieniu tkanek, ponadto występujące zakażenia, dodatkowo powodują gorsze utlenowanie tkanek, w tym mięśnia sercowego. Są to dodatkowe, stwierdzane przed leczeniem, przyczyny osłabienia relaksacji.

Uzyskane wyniki u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, badanych przed leczeniem, wskazują zarówno na upośledzenie relaksacji lewej komory serca, jak i obniżenie jej podatności. *Bu'Lock* [3] u pacjentów chorych na nowotwory, badanych przed leczeniem, obserwował zwiększenie maksymalnej prędkości przepływu w fazie przedsionkowej (fala A), występujące przy upośledzonej relaksacji i skrócenie czasu deceleracji fali E (EDecT) charakterystyczne dla upośledzonej podatności. W grupie badanej byli przede wszystkim pacjenci z guzami litymi, którzy wymagali nawadniania dożylnego z powodu uwalniania produktów lizy guza. Zwiększenie prędkości napływu późno-rozkurczowego (A) częściej obserwowane jest u pacjentów źle nawodnionych.

W związku ze słabą korelacją między parametrami czynności skurczowej (%FS, %EF) i rozkurczowej (fala E, EDecT) konieczna jest ocena zarówno czynności skurczowej jak i rozkurczowej u dzieci badanych przed leczeniem antracyklinami.

Wnioski

1. U dzieci chorych na ostrą białaczkę istnieje konieczność monitorowania kardiologicznego poprzez ocenę zarówno czynności skurczowej jak i rozkurczowej lewej komory serca.

2. Przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami, u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, stwierdzane są odchylenia w badaniu echokardiograficznym serca w postaci:

- upośledzenia grubienia przegrody międzykomorowej (%IVSTh) i tylnej ściany lewej komory (%LVPWTh), szczególnie w grupie dzieci młodszych poniżej 7 roku życia.
- zaburzeń kurczliwości lewej komory:
 - obniżenia frakcji skracania (%FS) u 8,6%,
 - obniżenia frakcji wyrzutowej (%EF) u 10,2%
 - nieprawidłowej skorygowanej średniej szybkości skracania włókien okrężnych mięśnia lewej komory (Vcfc) u 25,8%.
- upośledzenia relaksacji lewej komory serca,
- dłuższego czasu deceleracji fali E (EDecT) w grupie dzieci starszych.

Piśmiennictwo

- Bender K.S., Shematek J.P., Leventhal B.G. et

- al.: QT interval prolongation associated with anthracycline cardiotoxicity. *J. Pediatr.* 1984, 105, 442.
2. Billingham M.E., Mason G.W., Bristow M.R., Daniels J.R.: Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphological changes. *Cancer Treatment Reports* 1978, 62, 865.
 3. Bu'Lock F.A., Mott M.G., Oakhill A., Martin R.P.: Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: a prospective study. *Pediatr. Cardiol.* 1999, 20, 252.
 4. Cohen G.I., Pietrolungo J.F., Thomas J.D., Klein A.L.: A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996, 27, 1753.
 5. Colan S.D., Borow K.M., Neumann A.: Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984, 4, 715.
 6. Colan S.D., Fujii A., Borow K. et al.: Noninvasive determination of systolic, diastolic and end-systolic blood pressure in neonates, infants and young children: comparison with central aortic pressure measurements. *Am. J. Cardiol.* 1983, 52, 867.
 7. Colan S.D., Parness I.A., Spevak P.J., Sanders S.P.: Developmental modulation of myocardial mechanics: age- and growth-related alterations in afterload and contractility. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992, 19, 619.
 8. Di Marco A., Gaetani M., Orezi B. et al.: „Daunomycin”, a new antibiotic of the rhodomycin group. *Nature* 1964, 201, 706.
 9. Jackowska T., Pleskot M., Rokicka-Milewska R. i wsp.: Echokardiograficzna ocena czynności lewej komory przed rozpoczęciem leczenia antracyklinami u dzieci chorych na białaczkę. *Ped. Pol.* 1997, (Suppl.) 7, 131.
 10. Kolecki P., Derwich K., Balwierz W. et al.: Different treatment results in children with standard risk acute lymphoblastic leukemia receiving 5 g/m² and 3g/m² methotrexate. *Med. Sci. Monitor* 2000, 6, (Suppl.), 5.
 11. Kremer L.C.M., van Dalen E. C., Offringa M., et al.: Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, 191.
 12. Lipshultz S.E., Colan S.D., Gelber R.D., et al.: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 808.
 13. Minow R.A., Benjamin R.S., Lee ET et al.: QRS voltage changes with adriamycin administration. *Cancer Treat. Reports* 1978, 62, 931.
 14. Nishimura R.A.: Assessment of diastolic function of the heart. *Mayo Clin. Proc.* 1989, 64, 71.
 15. Nishimura R.A., Abel M.D., Hatle L.K., Tajik A.J.: Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin. Proc.* 1989, 64, 181.
 16. Pratt C.B., Herzog C.E.: Acute lymphoblastic leukemia. *Therapy of Cancer in Children* 2000, 6.
 17. Rydlewska-Sadowska W.: Echokardiografia kliniczna. Biblioteka Instytutu Kardiologii. Warszawa 1991.
 18. Sahn D.J., DeMaria A., Kisslo J. et al.: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978, 58, 1072.
 19. Silber J.H., Jakacki R., Larsen R.L. et al.: Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med. Ped. Oncol.* 1993, 21, 477.
 20. Silverman N.H.: Paediatric Echocardiography. Williams and Wilkins Baltimore, Hong Kong, London, Munich, Philadelphia Sydney, Tokyo, 1993.
 21. Sorensen K., Levitt G., Bull C. et al.: Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 61.
 22. Sorenson K., Levitt G., Sebag-Montefiore D. et al.: Cardiac function in Wilms tumor survivors. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13, 1546.
 23. Spirito P., Maron B.J., Bonow R.O.: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986, 7, 518.
 24. Steiner L.J., Graham T., Hurwitz R. et al.: Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992, 89, 942.
 25. Taylor R., Waggoner A.D.: Doppler assessment of left ventricular diastolic function: A review. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1992, 5, 603.
 26. Teichholz E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R.: Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 1976, 37, 7.
 27. Tjeerdsma G., Meinardi M.T., van Der Graaf W.T. et al.: Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999, 81, 419.
 28. Torti F.M., Bristow M.M., Lum B.L. et al.: Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Research* 1986, 46, 3722.
 29. Umemoto M., Azuma E., Itoh M. et al.: Low R-wave amplitude in the right precordial leads in children with symptomatic doxorubicin cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1993, 14, 107.
 30. Urban M., Kostro J., Krasowska I. et al.: Echocardiographic evaluation of left ventricular systolic and diastolic function in children, adolescents and young adults treated with anthracyclines. *Med. Sci. Monit.* 1999, 5, 1110.
 31. Vaksman G., Gutierrez R., Duhamel A. et al.: Signal averaged electrocardiogram can help to early detection of children likely to develop anthracyclines induced cardiomyopathy. *Circulation* 1997, 96, (Suppl.) 1, 1- 436.
 32. Von Hoff D.D., Layard M., Basa P.: Risk factor for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979, 91, 701.
 33. Von Hoff D.D., Rozenewig M., Layard M. et al.: Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. *Am. J. Med.* 1977, 62, 200.
 34. Wojtacki J., Lewicka-Nowak E., Leśniewski-Kmak K.: Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention – review of the literature. *Med. Sci. Monit.* 2000, 6, 411.