

ELEKTROKARDIOGRAFIE V DIAGNOSTICE KARDIOTOXICITY ONKOLOGICKÉ LÉČBY

^{1,2}Jan M. HORÁČEK, ^{1,2}Ladislav JEBAVÝ, ³Radek PUDIL, ⁴Martin JAKL, ¹Ladislav SLOVÁČEK, ¹Miroslav BRNDIAR, ¹Jaroslav KAČEROVSKÝ

¹Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

²II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

³I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

⁴Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

Souhrn

Kardiotoxicita je jedním z možných nežádoucích účinků onkologické léčby. K diagnostice kardiotoxicity byla doporučena řada metod. V našich podmínkách se rutinně používá elektrokardiografie a echokardiografie. Článek podává přehled o možnostech elektrokardiografie v diagnostice kardiotoxicity onkologické léčby a obsahuje vlastní zkušenosti autorů s touto problematikou.

Klíčová slova: Kardiotoxicita; Elektrokardiografie; Onkologická léčba.

Electrocardiography in Diagnostics of Cardiac Toxicity of Oncology Treatment

Summary

Cardiac toxicity is one of the possible adverse events of oncology treatment. Various methods have been recommended for diagnostics of cardiac toxicity. In our conditions, electrocardiography and echocardiography are routinely used. The article gives a review of the potential of electrocardiography in diagnostics of cardiac toxicity of oncology treatment and contains the authors' own experience with this problem.

Key words: Cardiac toxicity; Electrocardiography; Oncology treatment

Kardiotoxicita je závažnou komplikací onkologické léčby. Největší riziko ze spektra používaných cytostatik představují antracykliny (1, 2). Vzhledem k riziku chronické a pozdní kardiotoxicity je nutné sledování kardiálních funkcí jak během léčby antracykliny, tak po jejím ukončení (3, 4, 5). Elektrokardiografie (EKG) je jednou z diagnostických možností kardiotoxicity. Jedná se o metodu, která je široce dostupná a ekonomicky nenáročná. Žádné EKG změny ale nejsou specifické pro diagnózu antracyklinové kardiotoxicity. V průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím ukončení jsou EKG změny popisovány u 11–29 % pacientů, incidence velmi závisí na frekvenci monitorování (6, 7). V některých studiích byly akutní EKG změny a arytmie po podání doxorubicinu popsány až u 41 % pacientů (8). Většinou se jedná o nespecifické změny ST segmentu a vlny T, sinusovou tachykardii, supraventrikulární a komorové extrasystoly (9). Tyto změny bývají většinou přechodného charakteru a nebyl prokázán vztah k rozvoji chronické kardiotoxicity. Bylo popsáno rovněž snížení voltáže QRS v kon-

četinových svodech, ke kterému dochází při rozvoji antracyklinové kardiomyopatie se srdečním selháním (10). Po léčbě antracykliny bylo nalezeno prodloužení QTc intervalu a zvýšená QTc disperze (7, 11–14), které obecně představují riziko maligních komorových arytmií a náhlé smrti. V literatuře jsou zaznamenány i případy náhlé smrti po podání antracyklinů (15, 16). Výsledky některých studií ukazují, že prodloužení QTc intervalu po podání antracyklinů by mohlo být časnou známkou dysfunkce levé komory srdeční (LK) (12). Naopak v další studii bylo prodloužení QTc intervalu pouze přechodné a nebyla prokázána korelace s poruchou funkce LK na echokardiografickém vyšetření (17).

Ambulantní 24hodinové monitorování EKG (Holter) je přínosem pro diagnostiku arytmií v časném i pozdním období léčby. Výskyt život ohrožujících arytmií v průběhu léčby antracykliny je minimální (18, 19), a proto se Holterovo monitorování standardně neprovádí. Je indikováno u rizikových pacientů či v rámci studií. EKG změny a arytmie se vyskytují i v období po ukončení léčby (11) a Hol-

terovo monitorování může mít své místo při dlouhodobém sledování nemocných po ukončení léčby.

EKG změny v souvislosti s onkologickou léčbou byly popsány po podání většiny cytostatik včetně nově zaváděných. Bradyarytmie se často vyskytují po podání paclitaxelu (20) a thalidomidu (21). Oxid arsenitý (ATO, arsenic trioxide) používaný v léčbě akutní promyelocytární leukémie způsobuje prodloužení QTc intervalu s rizikem vzniku tachykardie typu torsade de pointes (22). Ischemické změny na EKG se častěji vyskytují po podání 5-fluorouracilu (23), capecitabinu (24) a cisplatiny (25). EKG změny, ať již ve smyslu arytmii, či změn úseku STT, byly popsány i po radioterapii mediastinu s ozáření srdce a po podání imunoterapie (cytokiny – interleukin 2; monoklonální protilátky – trastuzumab, inhibitory tyrosinkinázy) (26). Ke změně na EKG dochází i v souvislosti s transplantací krvevorných buněk. Zdrojem EKG změn při podání štěpu krvevorných buněk bývá nejčastěji kryokonzervační látka ve štěpu – dimethylsulfoxid (DMSO). Poruchy srdečního rytmu se vyskytují v 19–65 % případů a zahrnují celé spektrum arytmii, nejčastěji bradyarytmie (27, 28).

Na katedře válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví a na oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové jsme pomocí EKG sledovali výskyt akutní a chronické kardiotoxicity antracyklinů. V souboru bylo 26 pacientů s nově diagnostikovanou akutní leukémií (věk $46,2 \pm 12,4$ let, 15 mužů), kteří dostali 2 až 6 cyklů chemoterapie (CHT) obsahující antracyklinový preparát (idarubicin, daunorubicin, mitoxantron) v celkové kumulativní dávce $464,4 \pm 117,5$ mg/m². K výpočtu celkové kumulativní dávky antracyklinů byly použity převodní faktory vycházející z maximální doporučené kumulativní dávky pro jednotlivé preparáty. Klidové 12svodové EKG vyšetření s posunem 50 mm/s bylo provedeno před zahájením léčby (před CHT), po první CHT s antracykliny (po 1. CHT), po poslední CHT s antracykliny (po posl. CHT) a s odstupem přibližně 6 měsíců po ukončení léčby (6 měsíců po CHT). Hodnoceny byly parametry časové (srdeční frekvence, RR interval, PQ interval, délka QRS, QT interval, QTc interval), voltáž QRS a přítomnost repolarizačních změn, poruch srdečního rytmu či jiných abnormalit. Ke korekci QT intervalu na srdeční frekvenci byl použit Bazettův vzorec: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [s] (29). Podle nejnovějších doporučení NCI (National Cancer Institute, USA) je QTc interval nad 450 ms

po podání onkologické léčby považován za projev kardiální toxicity (30). Celkem bylo vyhodnoceno 104 EKG křivek.

V průběhu léčby a sledování došlo ke statisticky významnému prodloužení QTc intervalu – $414,7 \pm 16,0$ ms (před CHT), $419,6 \pm 21,6$ ms (po 1. CHT), $428,0 \pm 16,2$ ms (po posl. CHT) a $430,1 \pm 18,4$ ms (6 měs. po CHT). Prodloužený QTc interval nad 450 ms nebyl před CHT u žádného pacienta, po 1. CHT došlo k prodloužení QTc intervalu nad 450 ms u 3 pacientů (11,5 %), po posl. CHT u 4 pacientů (15,4 %) a 6 měsíců po CHT u 5 pacientů (19,2 %). Ke snížení úhrnné voltáže QRS v končetinových svodech o 1 a více mV oproti hodnotě před CHT došlo po 1. CHT u 3 pacientů (11,5 %), po posl. CHT u 5 pacientů (19,2 %) a 6 měsíců po CHT u 6 pacientů (23,1 %). Prokázali jsme statisticky významnou korelaci mezi sníženou voltáží QRS, prodlouženým QTc intervalem na EKG a poruchou systolické a diastolické funkce LK na ECHO vyšetření (ve všech případech $p < 0,01$). Repolarizační změny v souvislosti s prodělanou léčbou (nově vzniklé či zhoršené již vstupně existujícími změnami) byly 6 měsíců po CHT přítomny u 9 pacientů (34,6 %).

Naše výsledky ukazují, že kardiotoxicita antracyklinů se projevuje změnami elektrické aktivity myokardu. Prodloužený QTc interval a snížená voltáž QRS korelují s poruchou funkce LK po léčbě antracykliny. Po ověření v dalších studiích na větším počtu pacientů by tyto EKG změny mohly sloužit jako dostupná a neinvazivní screeningová metoda naznačující poruchu funkce LK po léčbě antracykliny. Prodloužený QTc interval, v našem souboru u 5 pacientů (23,1 %) 6 měsíců po CHT, představuje riziko pro vznik komorových arytmii a náhlé smrti. V našem souboru u žádného pacienta s prodlouženým QTc intervalem nedošlo k rozvoji maligní komorové arytmie během sledování. U těchto pacientů je nezbytné sledování QTc intervalu v čase, pátrání po minerálové dysbalanci (hypokalemie, hypomagnezémie) s eventuální korekcí a racionální preskripcí léků prodlužujících QTc interval (řada antiarytmik, tricyklická antidepresiva, neuroleptika, některá antibiotika a antimykotika).

S těmito EKG změnami (repolarizační změny, prodloužení QTc intervalu, snížení voltáže QRS komplexu) je také nutné počítat při hodnocení EKG křivek pořízených v průběhu a po ukončení onkologické léčby z jiných důvodů, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro rozvoj kardiotoxicity.

Pacienti po prodělané onkologické léčbě obsahující antracykliny by měli být vzhledem k riziku pozdní kardiotoxicity dlouhodobě kardiologicky sledováni. Ke sledování kardiálních funkcí po léčbě antracykliny je dostupná řada metod. V našich podmínkách se rutinně používá EKG a echokardiografické vyšetření. V poslední době se na tomto poli začínají prosazovat i biochemické markery srdečního poškození. Kardiotoxicita onkologické léčby je závažnou interdisciplinární problematikou, která vyžaduje spolupráci hematologa a onkologa s kardiologem.

Práce byla podpořena z výzkumného záměru MO 0FVZ 0000503 (Ministerstvo obrany České republiky).

Literatura

1. SHAN, K. – LINCOFF, AM. – YOUNG, JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, 1996, vol. 125, p. 47–58.
2. JONES, RL. – SWANTON, C. – EWER, MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2006, vol. 5, p. 791–809.
3. MEINARDI, MT., et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 1999, vol. 25, p. 237–247.
4. SORENSEN, K., et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer*, 2003, vol. 97, p. 1991–1998.
5. ELBL, L., et al. Diagnostické možnosti pozdních následků kardiotoxické chemoterapie antracykliny. *Vnitř. Lék.*, 2002, roč. 48, s. 981–988.
6. PRAGA, C., et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat. Rep.*, 1979, vol. 63, p. 827–834.
7. NOUSIAINEN, T., et al. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Intern. Med.*, 1999, vol. 245, p. 359–364.
8. GANZ, WI., et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996, vol. 53, p. 461–470.
9. VON HOFF, DD. – ROZENCWEIG, M. – PICCART, M. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin. Oncol.*, 1982, vol. 9, p. 23–33.
10. MINOW, RA., et al. QRS voltage change with adriamycin administration. *Cancer Treat. Rep.*, 1978, vol. 62, p. 931–934.
11. LARSEN, RL., et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am. J. Cardiol.*, 1992, vol. 70, p. 73–77.
12. SCHWARTZ, CL., et al. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1993, vol. 11, p. 1906–1910.
13. SARUBBI, B., et al. Ventricular repolarization indexes following anthracycline treatment. *Heart Vessels*, 1997, vol. 12, p. 262–266.
14. JAKL, M. – HORÁČEK, JM. Elektrokardiografické monitorování akutní kardiotoxicity antracyklinů. *Voj. zdrav. Listy*, 2006, roč. 75, s. 107–110.
15. O'BRYAN, RM., et al. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasm. *Cancer*, 1973, vol. 32, p. 1–8.
16. WORTMAN, JE., et al. Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer*, 1979, vol. 44, p. 1588–1591.
17. FERRARI, S., et al. The role of corrected QT interval in the cardiologic follow-up of young patients treated with Adriamycin. *J. Chemother.*, 1996, vol. 8, p. 232–236.
18. STEINBERG, JS., et al. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*, 1987, vol. 60, p. 1213–1218.
19. RAABE, NK. – STORSTEIN, L. Cardiac arrhythmias in patients with small cell lung cancer and cardiac disease before, during and after doxorubicin administration. An evaluation of acute cardiotoxicity by continuous 24-hour Holter monitoring. *Acta Oncol.*, 1991, vol. 30, p. 843–846.
20. ROWINSKY, EK., et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J. Clin. Oncol.*, 1991, vol. 9, p. 1704–1712.
21. LOPEZ-DE LA CRUZ, I. – AGUAYO-GONZALEZ, A. – LOPEZ-KARPOVITCH, X. Thalidomide-associated bradycardia in patients with hematologic diseases: a single institution experience. *Rev. Invest. Clin.*, 2006, vol. 58, p. 424–431.
22. SANZ, MA. – TALLMAN, MS. – LO-COCO, F. Tricks of the trade for the appropriate management of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 2005, vol. 105, p. 3019–3025.
23. GRADISHAR, WJ. – VOKES, EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann. Oncol.*, 1990, vol. 1, p. 409–414.
24. FRICKHOFEN, N., et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann. Oncol.*, 2002, vol. 13, p. 797–801.
25. BERLINER, S., et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest.*, 1990, vol. 8, p. 583–586.
26. YEH, ET., et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation*, 2004, vol. 109, p. 3122–3131.
27. DAVIS, MJ., et al. Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood*, 1990, vol. 75, p. 781–786.
28. KEUNG, YK., et al. Cardiac arrhythmia after infusion of cryopreserved stem cells. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, vol. 14, p. 363–367.
29. BAZETT, HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*, 1920, vol. 7, p. 353–370.
30. <http://www.cancer.gov>, NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

Korespondence: Mjr. MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Katedra válečného vnitřního lékařství
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: horacek@pmfhk.cz

Do redakce došlo 2. 10. 2007