

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXVIII

PROSINEC 2009

ČÍSLO 4

HODNOCENÍ KARDIOTOXICITY ONKOLOGICKÉ LÉČBY – POROVNÁNÍ WHO A NCI KLASIFIKACE

^{1, 2}Jan M. HORÁČEK, ³Jana MATHONOVÁ, ⁴Miloš TICHÝ, ^{1, 2}Ladislav JEBAVÝ

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

²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, II. interní klinika, oddělení klinické hematologie, Hradec Králové

³Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

⁴Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Hradec Králové

Souhrn

Kardiální toxicita je jedním z možných nežádoucích účinků onkologické léčby. K hodnocení kardiotoxicity onkologické léčby existuje klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO, World Health Organization) z roku 1979 a novější klasifikace Národního ústavu pro výzkum rakoviny (NCI, National Cancer Institute, USA), naposledy aktualizovaná v roce 2003. Článek podává přehled o možnostech hodnocení kardiotoxicity pomocí těchto dvou klasifikací.

Klíčová slova: Kardiotoxicita; Onkologie; WHO klasifikace; NCI klasifikace.

Evaluation of Cardiotoxicity of Oncology Treatment – Comparison of WHO and NCI Classification

Summary

Cardiac toxicity is one of the potential side effects of oncology treatment. For evaluation of cardiotoxicity, there is World Health Organization (WHO) classification, released in 1979, and National Cancer Institute (NCI) classification, updated in 2003. The article gives a review of possibilities for evaluation of cardiotoxicity using these two classifications.

Key words: Cardiotoxicity; Oncology; WHO classification; NCI classification.

Úvod

Onkologická léčba je často provázena řadou vedlejších nežádoucích účinků, které mohou zkomplikovat a někdy i zmařit její výsledný efekt. Závažnou komplikací je poškození srdce neboli kardiotoxicita. Poškození srdce mohou způsobit tyto léčebné postupy používané v onkologii:

1. chemoterapie (antracykliny, mitoxantron, cyklofosfamid, taxany, 5-fluorouracil...),
2. imunoterapie (cytokiny, monoklonální protilátky),
3. radioterapie,
4. transplantace krvetvorných buněk (přípravný režim, kryokonzervace štěpu DMSO).

Nejčastějšími projevy kardiovaskulární toxicity jsou arytmie, změny krevního tlaku, srdeční selhání, ischemie myokardu a perikarditida (14). Většina těchto komplikací probíhá akutně, tj. objevují se v průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím ukončení. Výjimečné postavení mezi cytostatiky zaujímají antracykliny se svojí chronickou a pozdní kardiotoxicitou, která se může projevit až s časovým odstupem po ukončení léčby (8, 9, 12). Přehled nejčastěji se vyskytujících nežádoucích kardiálních účinků cytostatik ukazuje tabulka 1.

Tabulka 1

Nežádoucí kardiální účinky cytostatik

Cytostatikum	Manifestace kardiotoxicity
amsakrin	arytmie, srdeční selhání (KD 580 mg/m ²)
antracykliny	arytmie, perikarditida, kardiomyopatie (KD 550 mg/m ²)
busulfan	endokardiální a perikardiální fibróza
cisplatina	EKG změny, arytmie, vazookluze
cyklofosfamid	srdeční selhání (KD >120 mg/kg), perikarditida
cytarabin	arytmie, perikarditida, srdeční selhání
etoposid	infarkt myokardu
5-fluorouracil	ischemie myokardu, arytmie, hypotenze
metotrexát	EKG změny, arytmie
mitoxantron	kardiomyopatie (KD 100–160 mg/m ²)
taxany	arytmie, srdeční selhání, ischemické příhody
vinblastin	infarkt myokardu
vinkristin	hypotenze, u dětí porucha vagové inervace srdce

Vysvětlivky: KD – kumulativní dávka

Diagnostika kardiotoxicity onkologické léčby

Diagnostika kardiotoxicity je důležitá jak v průběhu léčby, tak po jejím ukončení (riziko chronické a pozdní kardiotoxicity antracyklinů). Cílem je časná detekce poškození myokardu, tj. ještě ve fázi subklinické. K diagnostice a monitorování kardiotoxicity byla doporučena řada metod (3, 6, 10).

Klinické vyšetření, rentgenogram hrudníku a elektrokardiografie nejsou pro diagnostiku kardiotoxicity dostačující. Tyto metody nejsou schopné odhalit časné, ještě reverzibilní poškození srdce. Běžně se používají metody hodnotící funkci levé komory srdeční, v našich podmínkách zejména echokardiografické vyšetření (11). Některá pracoviště dávají přednost radionuklidové ventrikulografii. Zlatým standardem v diagnostice kardiotoxicity je endomyokardiální biopsie, ale vzhledem k náročnosti výkonu a invazivitě se v této indikaci rutinně neprovádí (4). V souvislosti s kardiotoxicitou onkologické léčby jsou intenzivně studovány biochemické markery srdečního poškození, zejména kardiální troponiny (cTnT, cTnI) a natriuretické peptidy (NT-proBNP, BNP) a v poslední době i nové kardiální biomarkery jako glykogen fosforyláza BB (GPBB) a kardiální typ proteinu vázajícího mastné kyseliny (H-FABP) (2, 5, 7). Výsledky studií z poslední doby jsou slibné, chybí však definitivní klinické vyhodnocení a kromě kardiálních troponinů se biochemické markery rutinně v této indikaci zatím nepoužívají.

Klasifikace kardiotoxicity onkologické léčby

V současnosti existují dvě uznávané klasifikace pro hodnocení kardiotoxicity onkologické léčby. První z nich je klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO, World Health Organization) (13). Druhá je klasifikace Národního ústavu pro výzkum rakoviny (NCI, National Cancer Institute, USA) (1).

WHO klasifikace kardiotoxicity onkologické léčby

WHO klasifikace toxicity onkologické léčby byla navržena v roce 1979. Jejím cílem bylo standardizovat hlášení nežádoucích účinků protinádorové léčby. Hodnocenými kardiovaskulárními nežádoucími účinky jsou: srdeční arytmie, porucha funkce myokardu, ischemie myokardu, perikardiální změny a změny krevního tlaku (hypertenze, hypotenze). Nežádoucí účinky jsou podle závažnosti rozděleny na stupně 0 až 4. Stupeň 0 znamená nepřítomnost daného nežádoucího účinku. V této klasifikace nejsou zahrnuty laboratorní změny provázející poškození kardiovaskulárního aparátu (např. biochemické markery – kardiální troponiny a další). WHO klasifikace kardiotoxicity onkologické léčby je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2

WHO klasifikace kardiotoxicity onkologické léčby

Nežádoucí účinek	stupeň 0	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4
srdeční arytmie	žádné	tranzientní, asymptomatické, bez nutnosti léčby	rekurentní nebo perzistující, bez nutnosti léčby	vyžadující léčbu	vyžadující monitoraci, ve spojení s hypotenzí nebo komorovou tachykardií
srdeční funkce	bez poruchy	asymptomatická dysfunkce (pokles EF LK o méně než 20 % bazální hodnoty)	asymptomatická dysfunkce (pokles EF LK o více než 20 % bazální hodnoty)	symptomatická dysfunkce (selhávání) zvládnutelná terapií	těžké srdeční selhávání nezvládnutelné terapií
srdeční ischemie	žádná	nespecifické změny vlny T	asymptomatické změny vlny T a úseku ST (s podezřením na ischemii)	angina pectoris, bez průkazu infarktu myokardu	akutní infarkt myokardu
perikardiální změny	žádné	asymptomatický výpotek	symptomatický výpotek reagující na diuretika	symptomatický výpotek vyžadující drenáž	symptomatický výpotek vyžadující chirurgický zákrok
hypertenze	nepřítomna	asymptomatická a tranzientní, vzestup o více než 20 mm Hg (DTK) nebo 150/100 mm Hg, bez potřeby léčby	rekurentní či perzistující zvýšení o více než 20 mm Hg či 150/100 mm Hg, bez potřeby léčby	stejný stav jako u stupně 2, avšak vyžadující terapii	hypertenzní krize
hypotenze	nepřítomna	pokles TK nevyžadující terapii (včetně ortostatické hypotenze)	pokles TK vyžadující podání tekutin či jinou léčbu, bez potřeby hospitalizace	pokles TK vyžadující hospitalizaci i léčbu, odezní do 48 h	stejný stav jako u stupně 3, avšak přetrvává déle než 48 h

NCI klasifikace kardiotoxicity onkologické léčby

Národní ústav pro výzkum rakoviny v USA (NCI) vyvinul komplexnější klasifikaci nežádoucích účinků onkologické léčby – tzv. všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Tato klasifikace, poprvé sestavená v roce 1982, byla naposledy aktualizována v roce 2003 (v pořadí 3. verze) a zahrnuje všechny důležité klinické a laboratorní změny. Kardiální toxicita je v této klasifikaci rozdělena do 2 skupin: poruchy srdečního rytmu (Cardiac Arrhythmia) a další projevy kardiální toxicity (Cardiac General), kam jsou řazeny následující položky: ischemie/infarkt myokardu, pozitivita kardiálních troponinů (cTnI, cTnT), srdeční zástava, systémová hypertenze, systémová

hypotenze, porucha diastolické funkce levé komory srdeční (LK), porucha systolické funkce LK, myokarditida, perikardiální výpotek (léčbou indukovaný, tj. nemaligní etiologie), perikarditida, plicní hypertenze, restriktivní kardiomyopatie, porucha funkce pravé komory srdeční (cor pulmonale), poškození srdečních chlopní a jiné projevy kardiální toxicity. Nežádoucí účinky jsou podle závažnosti rozděleny na stupně 1 až 5. Všeobecně lze říci, že stupeň 1 znamená mírný nežádoucí účinek, stupeň 2 středně závažný nežádoucí účinek, stupeň 3 závažný nežádoucí účinek, stupeň 4 život ohrožující nebo invalidizující nežádoucí účinek a stupeň 5 úmrtí v souvislosti s nežádoucím účinkem.

NCI klasifikaci kardiotoxicity onkologické léčby uvádějí tabulky 3a, 3b.

Tabulka 3a

NCI klasifikace kardiotoxicity onkologické léčby (2003) – poruchy srdečního rytmu

		Stupeň				
Nežádoucí účinek	Zkrácený název	1	2	3	4	5
Poruchy vedení vzruchu/ /atrioventrikulární blokáda – vyberte: – asystolie – AV blokáda 1. stupně – AV blokáda 2. stupně Mobitz typ I (Wenckebach) – AV blokáda 2. stupně Mobitz typ II – AV blokáda 3. stupně (kompletní AV blok) – poruchy vedení vzruchu blíže nespecifikované – sick sinus syndrom – Adams-Stokesův syndrom – Wolff-Parkinson-Whiteův syndrom	Poruchy vedení vzruchu – vyberte:	asymptomatické, bez nutnosti léčby	indikována neurgentní léčba	nedostatečně kontrolované farmakologicky nebo kontrolované pomocí přístroje (např. pacemaker)	život ohrožující (např. arytmie spojené se srdečním selháváním, hypotenzí, synkopou, šokem)	smrt
Palpitace	Palpitace	asymptomatické	symptomatické (spojené např. se závratí, dušností...)	—	—	—
Poznámka: Palpitace hodnotíme pouze v případě nepřítomnosti prokázané arytmie.						
Prodloužení QTc intervalu	Prodloužení QTc	QTc > 0,45–0,47 s	QTc > 0,47–0,50 s; ≥ 0,06 s nad vstupní hodnotu	QTc > 0,50 s	QTc > 0,50 s, život ohrožující stavy (např. arytmie, srdeční selhávání, hypotenze, šok, synkopa); torsade de pointes	smrt
Supraventrikulární a nodální arytmie – vyberte: – fibrilace síní – flutter síní – síňová tachykardie/paroxysmální síňová tachykardie – nodální/junkční rytmus – sinusová arytmie – sinusová bradykardie – sinusová tachykardie – supraventrikulární arytmie blíže nespecifikovaná – supraventrikulární extrasystoly (síňové nebo nodální/junkční stahy) – supraventrikulární tachykardie	Supraventrikulární arytmie – vyberte:	asymptomatické, bez nutnosti léčby	indikována neurgentní léčba	nedostatečně kontrolované farmakologicky nebo kontrolované pomocí přístroje (např. pacemaker)	život ohrožující (např. arytmie spojené se srdečním selháváním, hypotenzí, synkopou, šokem)	smrt
Vasovagální epizoda	Vasovagální epizoda	—	bez ztráty vědomí	provázené ztrátou vědomí	vedoucí k život ohrožujícím stavům	smrt
Komorové arytmie – vyberte: – bigeminie – idioventrikulární rytmus – komorové extrasystoly – torsade de pointes – trigeminie – komorová arytmie blíže nespecifikovaná – fibrilace komor – flutter komor – komorová tachykardie	Komorové arytmie – vyberte:	asymptomatické, bez nutnosti léčby	indikována neurgentní léčba	symptomatické, nedostatečně kontrolované farmakologicky nebo kontrolované pomocí přístroje (např. defibrilátor)	život ohrožující (např. arytmie spojené se srdečním selháváním, hypotenzí, synkopou, šokem)	smrt
Srdeční arytmie – jiné (specifikujte...)	Srdeční arytmie – jiné (specifikujte...)	nezávažné (mírné)	středně závažné	závažné	život ohrožující stavy; invalidizující pacienta	smrt

Tabulka 3b

NCI klasifikace kardiotoxicity onkologické léčby (2003) – další projevy kardiální toxicity

Nežádoucí účinek	Zkrácený název	Stupeň				
		1	2	3	4	5
Srdeční ischemie/infarkt myokardu	Srdeční ischemie/infarkt myokardu	asymptomatické zúžení koronárních tepen bez vzniku ischemie	asymptomatické změny, výsledky vyšetření naznačují přítomnost ischemických epizod; stabilní angina pectoris	symptomatické změny; výsledky vyšetření potvrzují ischemické postižení; nestabilní angina pectoris; léčba indikována	akutní infarkt myokardu	smrt
Troponin I (cTnI)	cTnI	—	—	koncentrace svědčící pro nestabilní anginu pectoris podle doporučení výrobce	koncentrace svědčící pro infarkt myokardu podle doporučení výrobce	smrt
Troponin T (cTnT)	cTnT	0,03 – < 0,05 ng/ml	0,05 – < 0,1 ng/ml	0,1 – < 0,2 ng/ml	≥ 0,2 ng/ml	smrt
Kardiopulmonální zástava bez známé příčiny (nevedoucí ke smrti)	Kardiopulmonální zástava	—	—	—	život ohrožující stav (nefatální)	—
Poznámka: Stupeň 4 je jediným povoleným stupněm. Klasifikace poskytuje jiné možnosti pro hlášení smrti (stupeň 5 jiného nežádoucího účinku, smrt bez vztahu k nežádoucímu účinku).						
Hypertenze	Hypertenze	asymptomatická, přechodné (< 24 h) zvýšení o > 20 mm Hg (DTK) nebo > 150/100 mm Hg v případě předchozí normotenze; bez nutnosti léčby	rekurentní nebo trvalé (≥ 24 h) nebo symptomatické zvýšení o > 20 mm Hg (DTK) nebo > 150/100 mm Hg v případě předchozí normotenze; monoterapie může být zahájena	vyžadující více než 1 lék nebo intenzivnější terapii než u stupně 2	život ohrožující komplikace (např. hypertenzní krize)	smrt
Poznámka: Pro děti použijte hodnoty nad 95. percentil normy podle věku a pohlaví.						
Hypotenze	Hypotenze	pokles tlaku nevyžadující léčbu	vyžadující krátkodobou (< 24 h) náhradu tekutin nebo jinou terapii; bez patofyziologických následků	vyžadující dlouhodobou (≥ 24 h) terapii; bez patofyziologických následků	šok (např. acidóza; zhoršení funkce vitálních orgánů)	smrt
Diastolická dysfunkce levé komory srdeční	Diastolická dysfunkce LK	náhodný asymptomatický nále; bez nutnosti léčby	asymptomatická dysfunkce; léčba indikována	symptomatické srdeční selhávání odpovídající na léčbu	refrakterní srdeční selhání nedostatečně odpovídající na léčbu; indikována přístrojová srdeční podpora nebo transplantace srdce	smrt
Systolická dysfunkce levé komory srdeční	Systolická dysfunkce LK	asymptomatická dysfunkce, klidová ejekční frakce (EF) < 60–50 %, frakční zkrácení (SF) < 30–24 %	asymptomatická dysfunkce, klidová EF < 50–40 %, SF < 24–15 %	symptomatické srdeční selhávání odpovídající na léčbu, EF < 40–20 %, SF < 15 %	refrakterní srdeční selhání nedostatečně odpovídající na léčbu; EF < 20 %; indikována přístrojová srdeční podpora, volumredukční operace LK nebo transplantace srdce	smrt
Myokarditida	Myokarditida	—	—	srdeční selhávání odpovídající na léčbu	těžké nebo refrakterní srdeční selhání	smrt
Perikardiální výpotek (nesouvisející s malignitou)	Perikardiální výpotek	asymptomatický výpotek	—	výpotek s patofyziologickými následky	život ohrožující stavy (např. srdeční tamponáda); indikována neodkladná intervence	smrt
Perikarditida	Perikarditida	asymptomatická, přítomny typické změny (EKG, třetí šelest)	symptomatická (např. bolest na hrudi)	perikarditida s patofyziologickými následky (např. konstriktace perikardu)	život ohrožující stavy; indikována neodkladná intervence	smrt
Plicní hypertenze	Plicní hypertenze	asymptomatická, bez nutnosti léčby	asymptomatická, léčba indikována	symptomatická, odpovídající na léčbu	symptomatická, nedostatečně odpovídající na léčbu	smrt

Restriktivní kardiomyopatie	Restriktivní kardiomyopatie	asymptomatická, bez nutnosti léčby	asymptomatická, léčba indikována	symptomatické srdeční selhávání odpovídající na léčbu	refrakterní srdeční selhání nedostatečně odpovídající na léčbu; indikována přístrojová srdeční podpora nebo transplantace srdce	smrt
Dysfunkce pravé komory srdeční (cor pulmonale)	Dysfunkce PK	asymptomatická, bez nutnosti léčby	asymptomatická, léčba indikována	symptomatické cor pulmonale odpovídající na léčbu	symptomatické cor pulmonale nedostatečně odpovídající na léčbu; indikována přístrojová srdeční podpora nebo transplantace srdce	smrt
Poškození srdečních chlopní (chlopenní srdeční vady)	Poškození srdečních chlopní	asymptomatické ztlustění chlopně s nebo bez mírné regurgitace nebo stenózy; bez nutnosti jiné léčby než profylaxe endokarditidy	asymptomatické, středně významná regurgitace nebo stenóza	symptomatické, významná regurgitace nebo stenóza, příznaky odpovídající na farmakologickou léčbu	život ohrožující stavy, invalidizující pacienta, indikována intervence (např. náhrada chlopně, valvuloplastika)	smrt
Poškození srdce – jiné (specifikujte...)	Poškození srdce – jiné (specifikujte...)	nezávažné (mírné)	středně závažné	závažné	život ohrožující stavy; invalidizující pacienta	smrt

Závěr

Z pohledu lékaře pečujícího o onkologické pacienty je NCI klasifikace kardiotoxicity přesnější a přínosnější pro klinickou praxi, neboť na rozdíl od WHO klasifikace zahrnuje i laboratorní změny, např. kardiální troponiny (cTnT, cTnI). Další perspektivní biochemické markery kardiálního poškození (např. natriuretické peptidy a další biomarkery) nejsou v této klasifikaci zatím obsaženy. Vzhledem k nesporným úspěchům onkologické léčby v poslední době má velký význam zabývat se nežádoucími účinky léčby včetně kardiální toxicity. Jednoznačná a standardizovaná klasifikace toxicity onkologické léčby umožňuje porovnání nálezů v čase a je velmi důležitá v rámci klinických studií s novými léky.

Literatura

- Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), dostupné na <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm> (květen 2009).
- DOLCI, A. – DOMINICI, R. – CARDINALE, D., et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2008, vol. 130, no. 5, p. 688–695.
- ELBL, L. – HRSTKOVÁ, H. – CHALOUPKA, V., et al. Diagnostické možnosti pozdních následků kardiotoxické chemoterapie antracykliny. *Vnitř. Lék.*, 2002, roč. 48, č. 10, s. 981–988.
- ELBL, L., et al. *Poškození srdce protinádorovou léčbou*. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2002. 156 s.
- ELGHANDOUR, AH. – ELSORADY, M. – AZAB, S., et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity. *Hematol. Rev.*, 2009, vol. 1, no. 1, p. 29–32.
- GANZ, WI. – SRIDHAR, KS. – GANZ, SS., et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996, vol. 53, no. 6, p. 461–470.
- HORACEK, JM. – TICHY, M. – PUDIL, R. – JEBAVY, L. Glycogen phosphorylase BB could be a new circulating biomarker for detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann. Oncol.*, 2008, vol. 19, no. 9, p. 1656–1657.
- HRDINA, R. – GERSL, V. – KLIMTOVA, I., et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Medica (Hradec Králové)*, 2000, vol. 43, no. 3, p. 75–82.
- JONES, RL. – SWANTON, C. – EWER, MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2006, vol. 5, p. 791–809.
- MEINARDI, MT. – VAN DER GRAAF, WTA. – VAN VELDHUISEN, DJ., et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 1999, vol. 25, no. 4, p. 237–247.
- PUDIL, R. – HORACEK, JM. – STRASOVA, A., et al. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp. Oncol.*, 2008, vol. 30, no. 2, p. 160–162.
- SHAN, K. – LINCOFF, AM. – YOUNG, JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, 1996, vol. 125, no. 1, p. 47–58.
- WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, World Health Organization, 1979, no. 48, 45 p.
- YEH, ET. – TONG, AT. – LENIHAN, DJ., et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 25, p. 3122–3131.

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 24. 5. 2009