ISSN 1392-6373
SVEIKATOS MOKSLAI
2012, Volume 22, Number 4, p. 78-81

SERGAMUMAS ŠIRDIES LIGOMIS PO KAIRĖS KRŪTIES VĖŽIO SPINDULINIO GYDYMO

AISTA PLIESKIENĖ
Klaipėdos universitetinė ligoninė

Raktažodžiai: spindulinė terapija, širdies ligos.

Santrauka
Eilę dešimtmečių širdies ir kraujagyslių sistemos ligos bei piktybiniai navikai užima svarbią vietą pasaulio žmonių sergamumo ir mirtingumo priežasčių struktūroje. Tobulėjančios vėžio gydymo metodikos ir technologijos sąlygojo geresnį pacientų išgyvenamumą. Išgyvenusiųjų sveikatos sutrikimus gali nulemti nepageidaujami pokyčiai po skirto specifinio gydymo. Literatūroje analizuojami kardiovaskuliniai pokyčiai po kairės krūties vėžio spindulinio gydymo. Ilgametė stebėsena po adjuvantinės spindulinės terapijos į kairės krūties sritį ypač svarbi ir gali atskleisti gydytų pacienčių kardiovaskulinius pokyčius po dešimties ir daugiau metų. Šiame straipsnyje aptariami galimi širdies pakenkimo mechanizmai, kritinių organų dozės vertinimas ir jų pažeidimo tikimybė, analizuojami pagrindinių ilgamečių klinikinių tyrimų stebėsenos rezultatai.

ĮVADAS

Širdies ligos ir piktybiniai navikai eilę dešimtmečių užima pagrindinę vietą sergamumo ir mirtingumo priežasčių struktūroje (1). Spindulinis gydymas skiriamas daugiau nei 50 proc. onkologinėmis ligomis sergančių pacientų. Šis gydymo metodas yra vienas svarbiausių piktybinių navikų gydyme, užtikrinantis lokalią vėžio kontrolę (2). Tobulėjant gydymo metodikoms pasiekiama gerų gydymo ir vežiu sergančiųjų išgyvenamumo rezultatų. Todėl šalutinis specifinio gydymo poveikis yra ypač aktualus, siekiama jo išvengti. Skiriant spindulinę terapiją kairės krūties vėžio gydymui, neišvengiama krūtinės ląstos organų apšvitos. Pagrindinė kardiovaskulinė patologija po skirto spindulinio gydymo į kairės krūties sritį, limfmazgius yra koronarinė širdies liga, perikarditas, galimas širdies vožtuvų pažeidimas (3). Rizika yra didesnė kai dėl anatominių ypatumų apšvitinamas didesnis širdies tūris, paciento amžius yra iki 40 metų (3,4). Per paskutinius dešimtmečius į klinikinę praktiką įdiegiant naujas technologijas dozė kritiniams organams, tarp jų ir širdžiai, ženkliai mažėjo, keitėsi dozės vertinimo kriterijai, todėl aktualu aptarti kritinių organų apibrėžimą ir rekomenduojamas dozės ribas (5,6).

Darbo tikslas: remiantis literatūros duomenimis, išanalizuoti kritinių organų (širdies, kairiosios vainikinės arterijos) pažeidimo mechanizmus ir dažnį po kairiosios krūties vėžio adjuvantinio spindulinio gydymo.

DARBO OBJEKTAS

Spindulinio gydymo indukuoti kardiovaskulinės sistemos pokyčiai (1 lentelė). Subklinikinis širdies pažeidimas po adjuvantinio kairės krūties vėžio gydymo pasireiškia iki 50 proc. klinikinių atvejų (7). Dažniausiai šie pokyčiai vizualizuojami miokardo perfuzijos sutrikimais. Nilsson G. ir kt. paskelbė, kad šansas išsivystyti sunkaus laipsnio (4-5) koronarų stenozei po skirto adjuvantinio spindulinio gydymo didelės rizikos pacienčių grupėje išauga kelis kartus ir tiesiogiai priklauso nuo dozės kritiniam organui (8). Praeito šimtmečio retrospektyvūs klinikiniai tyrimai (EBCTCG: metaanalizė iš 78 klinikinių tyrimų, >20 000 pacienčių) pademonstravo gerus lokalios kontrolės rezultatus. Po adjuvantinės spindulinės terapijos 70 proc. sumažėjo lokalių atkryčių rizika. Šie rezultatai stebėti

1 lentelė. Spindulinio gydymo sąlygoti širdies pokyčiai

Širdies anatominė struktūra	Sukelta patologija	Klinikinė išraiška	Patologija
Perikardas	Perikarditas	Lėtinis asimptominis eksudacinis perikarditas/ arba simptominis perikarditas: hemodinamikos sutrikimas, kairiojo skilvelio konstrukcija, tamponada.	Fibrozė, perikardo sustorėjimas, eksudato produkcija
Miokardas	Miocarditas	Progresuojanti diastolinė disfunkcija, širdies nepakankamumas.	Difuzinė intersticinė fibrozė/ mikrocirkuliacijos sutrikimas, kapiliarų obstrukcija, išplitusi fibrozė
Endokardas	Vožtuvų pažeidimas	Progresuojanti stenozė, regurgitacija.	Endokardo struktūrų fibrozė
Kraujagyslių sistema	Arteriitas	Koronarinė širdies liga/ greitai besivystanti ateroskleroze, plautinė hipertenzija	Dažniausiai kair. vainikinės nusileidžiančiosios ir deš. koronarinės arterijos stenozė (proksimalinė, išilginė). Patologiniai pokyčiai atitinka aterosklerozę.
Širdies laidumo sistema		Širdies laidumo sutrikimas, blokados	Laidumo sistemos fibrozė
Autonominė disfunkcija		Supraventrikulinė tachikardija; širdies ritmo sutrikimas	

Adresas susirašinėti: Aista Plieskienė, el. p. plieskiene@kul.lt

nepriklausomai nuo pacienčių amžiaus, naviko dydžio, diferenciacijos laipsnio, estrogenų receptorių būklės ar pažeistų limfmazgių skaičiaus. Tačiau, analizės duomenimis, didėjo kardiovaskulinės patologijos sąlygotas mirtingumas praėjus 15 m. po adjuvantinio kairės krūties vėžio spindulinio gydymo (ŠS – 1,3; I patikimumo lygmuo) (9, 10). Didžioji dalis pacienčių, kurioms diagnozuota kardiovaskulinė patologija, gydytos iki 1980 m. Publikuota ir kitokių rezultatų. JAV ilgamečiai vėžio registro duomenys parodė, kad 1993–2001 m. adjuvantine spinduline terapija gydytų kairės krūties vėžio pacienčių 10 metų mirštamumo nuo kardiovaskulinės patologijos duomenys nesiskyrė nuo kontrolinės grupės (ŠS 0.96 (0.82–1.12) (11,12). Stokholmo klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų išauga, kai apšvitinamas didesnis miokardo tūris (ŠS 3,2; $p<0.05$; II patikimumo lygmuo) (13). Toliau tobulėjant spindulinio gydymo technologijoms Danish 82b ir 82 c klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad praėjus 12 metų po skirto adjuvantinio spindulinio gydymo mirčių nuo širdies patologijos dažnis kontrolinėje ir tiriamojoje grupėse nesiskyrė (14). Vis plačiau taikant individualiai pritaikytą trijų išmatavimų spindulinio gydymo planavimą, aprašoma skirtinga pažeidimo rizika, priklausanti nuo spindulinio gydymo planavimo technikos (10,15). Svarbu pažymėti ir tai, kad klinikinių randomizuotų tyrimų rezultatai patvirtino, jog skiriant vien sisteminę adjuvantinę krūties vėžio terapiją negauta gerų lokalios kontrolės rezultatų (24,5% atkryčių vs 5,8% po spindulinio gydymo; $p<0,05$), todėl spindulinio gydymo vaidmuo reikšmingas tiek ankstyvų stadijų, tiek lokaliai išplituso krūties vėžio gydyme (16).

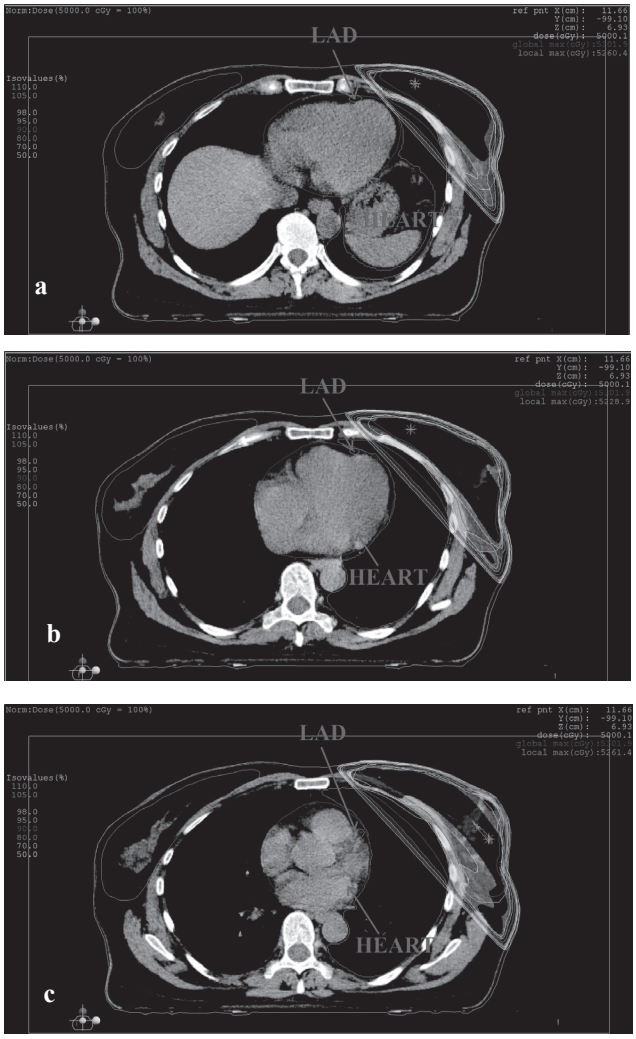
Širdies pažeidimo mechanizmai. Širdies kraujagyslių aterosklerozinius pokyčius sąlygoja daug veiksnių. Tikslūs spindulinio gydymo sąlygoti pažeidimo mechanizmai šios patologijos išsivystymui nėra nustatyti. Aprašomi galimi ūmūs poveikio mechanizmai: endotelio pažeidimas, uždegiminių ląstelių – makrofagų – gausi infiltracija, lizosomų aktyvacija, ūmiai kintantys oksidaciniai procesai (O_2 koncentracijos pokyčiai) arterijos sienelėje (3). Eksperimentuose su gyvūnais po sąveikos su radiacija smulkiose kraujagyslėse buvo aptikti aktyvūs deguonies junginiai – superoksidai ir peroksidai. Pastebėta, kad aterosklerozinių plokštelių vietose vystosi hemoragijos. Spindulinė terapija savarankiškai gali sąlygoti koronarinių kraujagyslių fibrozinius medijos ir adventicijos pokyčius. Endotelio proliferacijos mechanizmus, fibroblastų proliferaciją, kolageno depozitus radiacijos poveikyje skatina citokinai ir augimo faktoriai TGF-beta 1 ir IL-1 beta. Poveikio mechanizmus skatina ir uždegiminiai citokinai IL-6, CRP, TNF-α ir INF-γ, taip pat didelė priešuždegiminio citokino IL-10 koncentracija (3,17,18). Spinduliuotės poveikyje keičiasi eritrocitų nusėdimo greitis, endotelio neutrofilų chemotaksinis aktyvumas, skatinantis polimorfonuklearinių leukocitų adherenciją apšvitintuose endoteliocituose, auga Ig G, Ig A bei kitų sisteminio uždegimo markerių koncentracija (3). Tačiau endotelio disfunkciją ypač didina koegzistuojantys konvenciniai koronarinės širdies ligos rizikos veiksniai – dislipidemija, rūkymas, cukrinis diabetas (3,19).

Literatūros duomenimis, vidutinis laikotarpis spinduliuotės sąlygotiems klinikinių koronarų pažeidimo simptomams pasireikšti yra apie 82 mėn. po spindulinio gydymo (intervalas nuo 59 iki 104 mėn.). Stebėta tendencija, kad švitintiems pacientams klinikiniai išemijos simptomai pasireiškia ženkliai ankščiau nei tai stebima bendroje populiacijoje. Tačiau pastebėta, kad pakankamai aukštas yra asimptominių pokyčių dažnis šioje pacientų grupėje (19). Miokardo perfuzijos defektai stebimi daugiau nei 50% pacienčių po švitinimo (20). Marks su bendraautoriais publikavo, kad miokardo perfuzijos defektai buvo stebėti 27%, 29%, 38% ir 42% atvejų pacientėms be klinikinių simptomų gydytų spinduline terapija dėl kairės krūties vėžio atitinkamai po 6, 12, 18 ir 24 mėn. (21). Perfuzijos defektų dažnis tiesiogiai priklausė nuo kairiojo skilvelio tūrio, patenkančio į švitinimo lauką (1-5 proc. skilvelio – 25 proc. perfuzijos sutrikimų; >5 proc. – 55 proc.). Perfuzijos defektų reikšmė klinikinei pažeidimo išraiškai nėra žinoma. Sonografiškai praktiškai nenustatoma kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos pokyčių. Taip pat pastebėta, kad didžiausi perfuzijos pokyčiai stebimi tuose miokardo plotuose, kur dozė spindulinio gydymo plane viršija 45 Gy, o pacientams kliniškai pasireiškia lengvo laipsnio išemija (22).

Perikardo pokyčiai po spindulinio gydymo dažnai pasireiškia fibroze, kai aktyvuojama fibroblastų/fibrocitų grandis. Pokyčiai labiau būna išryškėjęs parietaliai su kolageno ir fibrino depozitais ant mezotelio paviršiaus. Kliniškai galima perikardito išraiška su hidroperikardu ar konstrukcinis perikarditas (19) po 2-145 mėn. po spindulinio gydymo (vidutiniškai – 58 mėn.). Anktesnė perikardo pažeidimo išraiška yra perikarditas su galimu hidroperikardu, o konstrukcinių pokyčių sąlygoti klinikiniai simptomai pasireiškia po 1,5 m. ir vėliau.

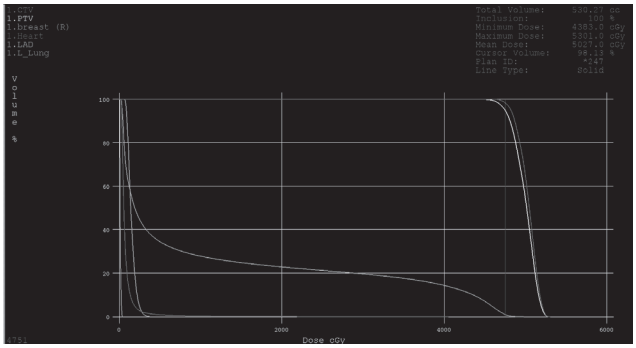
Difuziniai miokardo pokyčiai dažniau stebimi po kardiotoksinių medikamentų (pvz., antraciklinų) vartojimo ir spindulinio gydymo. Literatūroje aprašomi širdies vožtuvų distrofiniai, fibroziniai pokyčiai stebimi vis rečiau dėl gydymo metodikų pokyčių (rutiniškai nešvitinami parasterniniai limfmazgiai) (3).

Švitinimo tūrio apibrėžimas ir spindulinio gydymo planavimas. Planuojant kairės krūties spindulinį gydymą tangentiniais laukais, dėl individualių anatominių ypatu-



1 pav. (a, b, c). 3D konforminės spindulinės terapijos planas, krtitnių organų (širdis, kair. vainikinė nusileidžiančioji arterija) apibrėžimas

mų priekinė kairiojo skilvelio sienos dalis ir kairioji nusileidžiančioji vainikinė arterija patenka į švitinimo lauką (23). Atlikti miokardo perfuzijos tyrimai pademonstravo vizualinius subklinikinius miokardo pokyčius šioje projekcijoje (20). Trijų išmatavimų spindulinio gydymo planavimas formuojant individualius spindulinio gydymo laukus, blokuojant kritinius krūtinės ląstos organus sumažina dozę širdžiai, kairiajai nusileidžiančiai vainikinei arterijai, plaučiams bei sveikai krūčiai (1 pav.). Vertinant dozės homogeniškumą ir dozę kritiniams organams dozės tūrio histogramose (2 pav.) siekiama individualaus paciento spindulinio gydymo plano optimizavimo. Kritinių organų apibrėžimui naudojamas standartizuotas atlasas (24), rekomenduojamos dozės-tūrio širdžiai ribos – V20 ≤ 10%, V40 ≤ 5%, kai švitinama įprastu frakcionavimu (2 Gy/fr), V17 ≤ 10%,



2 pav. Dozės-tūrio histogramose vaizduojamas paskirtosios dozės pasiskirstymas švitinimo tūryje, dozė kritiniams organams *(*plautis, širdis, kair. vainikinė nusileidžiančioji arterija (LAD), dešinė krūtis).

V35 ≤ 5% - hipofrakcionuojant (25).

Vis plačiau klinikinėje praktikoje pritaikant naujas spindulinio gydymo metodikas – moduliuoto intensyvumo spindulinę terapiją (MIST), tomoterapiją, redukuojama dozė į kairį skilvelį - V35 (MIST – 0,7%, tomoterapija – 0,5%, palyginti su trijų išmatavimų konformine spinduline terapija (3,6%). Tačiau pastebėta, kad naudojant šias spindulinio gydymo planavimo technologijas, didesnė dozė skaičiuojama kontralateraliai krūčiai (6,26).

IŠVADOS IR TOLIMESNĖS TENDENCIJOS

1. Permainos, vykstančios planuojant kairės krūties spindulinį gydymą siekiant optimizuoti individualų švitinimo tūrio apibrėžimą, blokuojant širdies tūrį, pritaikant naujas spindulinio gydymo metodikas, sumažina širdies pažeidimo riziką. Remiantis atokiais didelės apimties klinikinių tyrimų rezultatais (EBCTCG RT) tikslinga siekti mažiausios įmanomos dozės širdžiai, kad būtų sumažinta organo pažeidimo rizika.

2. Vertinant individualią riziką klinikinėje praktikoje būtina atsižvelgti į kitus rizikos veiksnius, galinčius turėti įtakos kardiovaskulinei patologijai – arterinę hipertenziją, rūkymą, dislipidemiją ir juos efektyviai koreguoti.

3. Skiriant spindulinį gydymą visuomet pasverti naudos ir rizikos santykį, plėtoti naujų technologijų pritaikymą, atsižvelgiant į pacienčių anatominius ypatumus.

Literatūra

1. Lietuvos sveikatos programa. Valstybės žinios, 1998-07-17; 64-1842.

2. Valstybinė vėžio profilaktikos ir kontrolės 2003-2010 m. programa. Valstybės žinios, 2003; 117-5348.

3. Yusuf SW, Sami Sh, Daher IN. Review Article. Radiation-Induced Heart Disease: A Clinical Update. Cardiology Research and Practice. Volume 2011 (2011), Article ID 317659, 9 pages,doi:10.4061/2011/317659.

4. Pierce LJ. The Use of Radiation therapy after Mastectomy. A Review of J Clin Oncol, 2005; 23:1706-1717.

5. Vees H, Bigler R, Bieri S, Gruber G. Cancer Radiother. 2011 Dec;15(8):670-4. Epub 2011 Jul 26. Assessment of cardiac exposure in left-tangential breast irradiation.

6. Coon AB, Dickler A, Kirk MC, Liao Y, Shah AP. Tomotherapy and multifield intensity-modulated radiotherapy planning reduce cardiac doses in left-sided breast cancer patients with unfavorable cardiac anatomy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2010: 78(1)104-110.

7. Handerbergh PH, Tunely MT, Bentel GC. et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer vith radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001; 49(4):1023-1028.

8. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, Blomqvist C. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. Cardiology Research and Practice 2011 (2011), Article ID 317659, 9 pages doi:10.4061/2011/317659.

9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Lancet 2000; 355:1757-1770.

10. Chargari C, Kirov K M, Bollet M A, Magné N, Védrine L. et all. Cardiac toxicity in breast cancer patients: From a fractional point of view to a global assessment. Cancer Treatment Reviews 2011; 37:321–330.

11. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. Lancet Oncol 2005;6:557–65.

12. Healey Bird BRJ. and Swain SM. Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems. Clin Cancer Res 2008;14:14-24.

13. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T. et al: Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation versus surgery alone in primary breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22:887-896.

14. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ. et al: Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: Analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Lancet 1999; 354:1425-1430.

15. Kara Bucci M, Bevan A, Roach M. Advances in Radiation Therapy:Convencional to 3D, to IMRT, to 4D and Beyond. Cancer J Clin 2005;55:117-134.

16. Kunkler I. Scottish randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer. The Lancet, Volume 348, Issue 9039, Page 1458, 23 November 1996; S0140-6736(04)70111-7.

17. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J. et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. American Journal of Pathology 2006; 168(2):649–658.

18. Hatoum OA, Otterson MF, Kopelman D. et al. Radiation induces endothelial dysfunction inmurine intestinal arterioles via enhanced production of reactive oxygen species. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2006; 26(2):287–294.

19. Veinot JP. and Edwards WD. Pathology of radiation induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. Human Pathology 1996; 27(8):766–773.

20. Zagar TM, Marks LB. Breast Cancer Radiotherapy and Coronary Artery Stenosis: Location. Journal of Clinical Oncology 2011.10.1200/JCO.34.5900.

21. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG. et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005; 63(1):214–223.

22. Gayed IW, Liu HH, Yusuf SW. et al. The prevalence of myocardial ischemia after concurrent chemoradiation therapy as detected by gated myocardial perfusion imaging in patients with esophageal cancer. Journal of Nuclear Medicine 2006; 47(11):1756–1762.

23. Allen Li X, An Tai, Douglas WA, Buchholz TA, MacDonald S, Marks LB. et al. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: a RTOG multi-institutional and multiobserver study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(3):944-951.

24. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL. et al. Development and validation of heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79(1):10-18.

25. Vees H, Bigler R, Bieri S, Gruber G. Assessment of cardiac exposure in left-tangential breast irradiation. Cancer Radiother 2011; 15(8):670-4.

26. Zhou GX, Xu SP, Dai XK, Ju ZJ, Gong HS, Xie CB, Yin LM, Yang J. Clinical dosimetric study of three radiotherapy techniques for postoperative breast cancer: Helical Tomotherapy, IMRT, and 3D-CRT. Technol Cancer Res Treat. 2011 Feb; 10(1):15-23.

HEART MORBIDITY AFTER ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR LEFT BREAST CANCER

Aista Plieskienė

Summary

Key words: Radiation-associated heart disease, coronary artery stenosis, pericarditis.

Radiation-assotiated heart disease has been associated with dose and increasing volume of irradiation. Acute and late radiation-induced heart disease are pericarditis, pancarditis, cardiomiopathy, ischemic heart disease, congestive heart failure.

Individual cardiovascular risk increases with personal or familial history of cardiac disease, age, smoking, hypertension, abnormality in the lipidic profile, diabetes.

Current concepts of three-dimensional, computed tomografy-based treatment planning routinely use of set-up verifications allows individualized planning adapted to individual anatomy, can provide field-shaping capabilities to minimizing critical normal tissue exposure and optimizing the delivery of radiation therapy.

Modern radiotherapy modalities like tomotherapy and multifield intensity-modulated radiotherapy planning, gating techniques reduce cardiac doses in left-sided breast cancer patients with unfavourable cardiac anatomy.

Correspondence to: plieskiene@kul.lt

Gauta 2012-06-19