

УТИЦАЈ ДОКСОРУБИЦИНА НА ЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНОСТ МИОКАРДА И ФУНКЦИЈУ ЛЕВЕ КОМОРЕ ТОКОМ ЛЕЧЕЊА АКУТНЕ ЛИМФОБЛАСТНЕ ЛЕУКЕМИЈЕ У ДЕЦЕ

Коларовић Ј., Константиноидис Н., Миљин-Георгијевић Љ., Каћански Н., Нововић Г.

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад

INFLUENCE OF DOXORUBICIN ON ELECTRICAL ACTIVITY OF THE MYOCARDIUM AND LEFT VENTRICULAR FUNCTION DURING TREATMENT OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Коларовић Ј., Константиноидис Н., Миљин-Георгијевић Љ., Каћански Н., Нововић Г.

Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad

SUMMARY

Doxorubicin is the most frequently used anthracycline antibiotic that expresses significant toxicity. Among all side effects, hematological are the most common, while cardiac side effects are the most serious and the most important. The aim of this study was to investigate whether doxorubicin containing combined chemotherapy used in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), influences electrical activity of the myocardium and left ventricular function in affected children. Experimental group consisted of 20 children with newly diagnosed ALL treated according to protocol YU ALL 95, while the control group consisted of 20 healthy children. Electrocardiograms (ECG) at rest were taken and analyzed, and corrected QT intervals (QTc) calculated. All children had echocardiograms (ECHO) including fractional shortening (FS) and ejection fraction (EF). Electrocardiograms, FS and EF were normal in all subjects, and were similar in both groups.

Key words: doxorubicin; children; electrocardiogram; fractional shortening; ejection fraction

САЖЕТАК

Доксорубицин је најчешће примењивани антрациклински антибиотик који испољава значајну токсичност. Од свих нежељених ефеката хематолошки су најчешћи, док су ефекти на срцу најтежи и најзначајнији. Циљ истраживања је испитати да ли примена комбиноване хемиотерапије која садржи доксорубицин, а која се примењује у лечењу деце оболеле од акутне лимфобластне леукемије, утиче на електричну функцију миокарда и функцију леве коморе у оболеле деце. Испитивану групу чинило је 20 деце са новодијагностикованом акутном лимфобластном леукемијом (ALL) који су започели лечење према тада актуелном протоколу YU ALL 95, док је контролну групу чинило 20 здраве деце сличног узраста. Деци из обе групе праћени су електрокардиографски записи (ЕКГ) у миру и израчунати су кориговани QT интервали (QTc). Такође је урађена и дводимензионална ехокардиографија (ЕЧО). Одређени су фракционо скраћење (FS) и ејекциона фракција (EF). Електрокардиографски налази, FS и EF нису одступали од нормале за узраст и нису се разликовали међу испитиваним групама.

Кључне речи: доксорубицин; деца; електрокардиограм; фракционо скраћење; ејекциона фракција

УВОД

Акутна лимфобластна леукемија (ALL) је најчешћа малигна болест у деце. У основи обољења је клонска пролиферација лимфоидних прекурзора који се неконтролисано умножавају и замењују нормалне хематопоеетске ћелије костне сржи (1).

Савремена терапија деце оболеле од (ALL) подразумева лечење у оквиру клиничких студија. Овакав терапијски приступ значајно је унапредио лечење и довео до драматичног побољшања прогнозе ове некада фаталне болести (2). Средином седамдесетих година прошлог века преживљавање деце и адолесцената оболелих од малигну болести било је испод 50%, док је данас 80% (3). Лечење деце ALL засновано је на примени комбиноване хемиотерапије у оквиру које се примењују антрациклени.

Доксорубицин је најчешће примењивани антрациклински антибиотик који испољава значајну токсичност на већем броју ткива, органа и органских система. Од свих нежељених ефеката хематолошки су најчешћи, док су ефекти на срцу најтежи и најзначајнији (4). Уколико је кардиотоксичност јаче изражена, она може довести до трајног инвалидитета и смрти. Општа токсичност и кардиотоксичност доксорубицина дозно је зависна. Његова примена се обуставља када болесник прими кумулативну дозу лека. Кумулативна доза доксорубицина у деце се креће се од 360-450 mg/m² (4,5). Најновије студије показују да је ризик од превремене смрти у одраслих особа које су преживеле малигну болест у детињству значајно већи у особа које су примиле кумулативне дозе антрациклина веће од 360 mg/m² (6).

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је испитати да ли примена комбиноване хемиотерапије која садржи доксорубицин, а која се примењује у лечењу деце оболеле од акутне лимфобластне леукемије, утиче на електричну функцију миокарда и функцију леве коморе.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Праћено је 20 деце оболеле од акутне лимфобластне леукемије. Сва деца су имала новооткривену акутну лимфобластну леукемију умереног или високог ризика, и нису предходно лечена. Пацијенти су били оба пола, узраста 2-15 година. Сви пацијенти су дијагностиковани и лечени у Центру за хематологију и онкологију Института за здравствену заштиту деце и омладине у Новом Саду. Контролну групу су чинила деца оба пола, сличног узраста, која нису оболела од малигних болести или су била здрава.

Сви пацијенти оболели од акутне лимфобластне леукемије лечени су по препоруци југословенске кооперативне групе за дечју хематологију, онкологију и имунологију, према тада актуелном протоколу YU ALL 95 за дијагностику и лечење акутне лимфобластне леукемије дечјег доба, типа поп - В (7).

Током овог истраживања болесници су праћени само на почетку лечења, пре примене било какве предходне терапије, у фази Ia индукционог лечења. У овој фази терапије примењују се антрациклини и она траје 40 дана. Циљ индукционе терапије је постизање ремисије болести.

Током испитивања примењивани су наведени лекови према протоколу YU ALL 95 на следећи начин:

Преднисон

- дани 1-3, 20-60 mg/m²/дан пер ос у три дозе
- дани 4-28, 60 mg/m²/дан пер ос у три дозе
- дани 29-37, преполов. дозу сваки 3. дан до укидања

Доксорубицин

- 30 mg/m² i.v., дани 8, 15, 22, 29

Винкристин

- 1.5 mg/m² i.v., дани 8, 15, 22, 29

Метотрексат

- доза према узрасту, интратекално, дан 1

Л-Аспарагиназа

- 10000 јед/m² i.v., дани 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40

ТИТ

- дозе према узрасту, интратекално, дани 15 и 29

ТИТ=трипла интратекална терапија (MTX-метотрексат, ARA-C цитосинарабиносид и PDS-преднисон)

Деца из обе групе праћени су електрокардиографски записи (ЕКГ) у миру на ЕКГ апарату ЕИ Нипп - Nellige 100, и израчунати су кориговани QT интервали (QTc). Такође је урађена и дводимензионална ехокардиографија (ЕCHO) на колор доплер апарату Toshiba Corevision. Одређени су фракционо скраћење (FS) и ејекциона фракција (EF) (8). Кориговани QT интервал одређен је према модификованој методи Бендера и сарадника (1984), коју су описали Schwartz и сарадници (8).

Сви напред наведени параметри регистровани су на почетку истраживања, пре примене комбиноване

хемиотерапије која садржи доксорубицин, а која се примењује у фази Ia индукције протокола YU ALL 95, и непосредно по њеном завршетку (након завршетка терапије која садржи доксорубицин). Након спровођења комплетне индукционе терапије се у изузетно високом проценту - 90,7% (9) постигне ремисија, а пацијент током ове фазе лечења прими приближно четвртину кумулативне дозе доксорубицина (120 mg/m²).

РЕЗУЛТАТИ

Анализирани су следећи електрокардиографски параметри: временски параметри (срчана фреквенца, RR интервал, PQ интервал, трајање QRS комплекса, QT интервал), параметри волтаже (волтажа QRS комплекса). Сви анализирани параметри ни у једној од испитиваних група нису одступали од нормале за узраст и нису се разликовали међу испитиваним групама.

У електрокардиограмима се трагало за поремећајима реполаризације и ритма, резултати су приказани у Табели 1.

Табела 1. Електрокардиографске промене у мировању у деце оболеле од ALL пре започињања (ALLD0) и након завршетка терапије која садржи доксорубицин (ALLD1) и у деце у контролној групи (KD)

Промене у електрокардиограму	Број деце са променама /укупан број деце		
	ALLD ₀	ALLD ₁	KD
- Синус аритмија	3/20	1/20	2/20
- Синусна тахикардија	2/20	2/20	1/20
- Суправентрикулар. екстрасистоле	0/20	0/20	0/20
- Суправентрикуларна тахикардија	0/20	0/20	0/20
- Вентрикуларне екстрасистоле	0/20	0/20	0/20
- Бигеминије	0/20	0/20	0/20
- Вентрикуларна тахикардија	0/20	0/20	0/20
- АВ блокови	0/20	0/20	0/20
- Фокални блок десне гране	0/20	1/20	0/20
- Поремећај реполаризације комора	1/20	0/20	0/20

*Масним словима су означене електрокардиографске промене које су од значаја за терапију антрациклинима

Кориговани QT интервал кретао се у границама референтних вредности за дечји узраст и није се разликовао међу испитиваним групама.

Табела 2. Кориговани QT интервал (QT) одређен из електрокардиограма забележених у мировању, у деце оболеле од ALL пре започињања (ALLD0) и након завршетка терапије која садржи доксорубицин (ALLD1) и у деце у контролној групи (KD). QTc је приказан кроз средњу вредност и стандардну девијацију.

Кориговани QT интервал	ALLD ₀	ALLD ₁	KD
QTc	0.39±0.2	0.40±0.2	0.39±0.2

Вредности фракционог скраћења и ејекционе фракције биле су сличне у свим експерименталним гру-

пама и кретале су се у границама нормалних вредности за деџи узрост.

Табела 3. Фракционо скраћење (FS) и ејекциона фракција (EF) изражени као фракција броја 1, у деце оболеле од ALL пре започињања (ALLD0) и након завршетка хемиотерапије која садржи доксорубицин (ALLD1), и у деце у контролној групи (KD). FS и EF приказани су кроз средњу вредност и стандардну девијацију.

Фракционо скраћење			
Ејекциона фракција	KD	ALLD ₀	ALLD ₁
FS	0.38±0.04	0.37±0.05	0.39±0.03
EF	0.67±0.05	0.65±0.02	0.68±0.02

ДИСКУСИЈА

Мерењем праћених временских параметара у електрокардиографским записима утврђено је да се он нису значајно разликовали међу испитиваним групама и да нису одступали од нормале.

Одавно је запажено да примена антрациклина у терпији малигнух болести у деце доводи до учесталог јављања поремећаја ритма (10). Поремећаји ритма који се описују након терапије антрациклинима су најчешће: суправентрикуларне екстрасистоле, суправентрикуларна тахикардија, вентрикуларне екстрасистоле, бигеминије, вентрикуларна тахикардија. Праћењем електрокардиографских снимака регистрованих у миновању утврђено је да се ни у једног пацијента оболелог од ALL није јавио неки од поремећаја ритма који се може јавити током и након терапије антрациклинима. Синусна тахикардија и синус аритмија регистровани су у мањег броја деце у обе испитиване групе. Ради се о бенигним поремећајима ритма који се не доводе у везу са употребом антрациклина. Поремећај реполаризације који је откривен у једног болесника са ALL пре примене хемиотерапије, највероватније је изазван електролитским дисбалансом. У прилогу оваквој етиологији иде чињеница да у истог болесника након терапије антрациклинима овај поремећај није забележен. Поремећаји ритма који се региструју током и непосредно након терапије антрациклинима су обично пролазног карактера и не могу се повезати са развојем хроничне кардиотоксичности (11). Пошто су кардијални ефекти антрациклина дозно зависни (12,13), потпуно одсуство поремећаја је највероватније узроковано чињеницом да је током овог истраживања праћење болесника вршено на самом почетку терапије, након примљене једне четвртине кумулативне дозе. Такође, ово би се могло објаснити тиме што није рађен 24-оро часовни холтер мониторинг, већ је електрокардиограм праћен дисконтинуирано (монитор) уз повремену регистрацију ЕКГ-а на траци.

Кориговани QTc интервал је од нарочитог интереса, пошто његово продужење може указати на ризик од појаве аритмија и изненадне смрти. Конгенитално продужење QT интервала предиспонира ове појаве (14). Нормалан QTc интервал у деце је 0.40 ± 0.02 . Најено је да продужен QTc интервал у деце лечене антрациклинима корелира са смањеним фракционим скраће-

њем (15). За сада још није сигурно доказано да продужени QTc интервал може да укаже у кога од пацијената лечених антрациклинима ће оштећење временом прогредирати (8). Велика предност овог једноставног теста је што је то један од малобројних тестова које може тумачити онколог, идентификовати промене QTc интервала и индиковати детаљна кардиолошка испитивања.

Запажено је да се продужење QT интервала јавља релативно касно, 5-6 година након завршетка терапије антрациклинима и да је прогресивно (16,8). Зато се свим антрациклинима леченим пацијентима препоручује да уколико се примети продужен QTc интервал, обавезно ураде ЕКГ у оптерећењу. У здравих особа QTc интервал се скрађује под оптерећењем, док се код особа са антрациклинским оштећењем миокарда продужава (16, 17).

У нашем истраживању кориговани QTc интервал се у деце оболеле од ALL није разликовао након терапије антрациклинима у поређењу са његовим вредностима пре терапије и вредностима у контролној групи деце. У студијама на одраслима извештава се да хемиотерапија заснована на антрациклинима изазива промене у електричној активности миокарда како за време терапије (акутна кардиотоксичност), тако и за време праћења (хронична кардиотоксичност) (8).

Фракционо скраћење (FS) је процент промене дијаметра леве коморе за време систоле, и представља стандардни параметар за процену систолне функције срца (18). Ејекциона фракција (EF) је такође један од показатеља контрактилности леве коморе. Оба параметра су незаобилазна у процени антрациклинима изазваних оштећења срца (11,19). У нашем узорку ехокардиографским прегледом ни у једног детета нису откривени знаци вентрикуларне дисфункције. Када дође до смањења FS и EF, то је знак значајних оштећења која уколико се јаве током примене хемиотерапије захтевају модификацију терапије антрациклинима (21).

Ејекциона фракција и фракционо скраћење су се током нашег истраживања показали као нормални и међусобно слични у свим испитиваним групама. Није се очекивало да ће FS и EF значајније одступати од референтних вредности, пошто савремени протоколи теже смањењу доза антрациклина уз очување њихове анти туморске активности. Извештаји BFM групе за акутне лимфобластне леукемије, показују да су побољшани резултати лечења иако су у неким групама са ниским ризиком дозе антрациклина смањене (6,22). Новије студије извештавају да и винка алкалоиди који се у леукемијским протоколима примењују истовремено са антрациклинима повећавају ризик од кардиоваскуларне смрти. Овакви извештаји бацају ново светло на појаву антрациклинске токсичности у особа које примају хемотерапију са антрациклинима и у оних раније лечених антрациклинима.

ЗАКЉУЧЦИ

Током спроведеног испитивања нису запажени знаци акутне кардиотоксичности испољене кроз електрокардиографске промене и продужење коригованог QT интервала. Функција леве коморе је током истраживања била очувана у све испитиване деце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ribera JM, Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(5):1033-42
2. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360(26):2730-41.
3. Lipshultz SE, Adams JM. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1276-81
4. Abraham R, Basser RL, Green MD. A risk - benefit assessment of anthracycline antibiotics in antineoplastic therapy. *Drug Saf* 1996; 15:406 - 29
5. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabro R: Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 67-76.
6. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Moussanif A, Haddy N, et al: Long-term overall and cardiovascular mortality following childhood cancer: The role of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2010; 28:1308-1315
7. Cvetković P, Stojimirović E, Janić D, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia: The results of YU 0184 and 0187 protocols. *Bilt hematol.* 1995;23(1-2):43-6
8. Schwartz CL, Truesdell SC, Clark EB. The Use of the Corrected QT Interval (QTc) in Screening for Anthracycline-Related Cardiotoxicity. In: Bricker TJ, Green DM, D'Angio GJ (Eds): *Cardiac Toxicity After Treatment for Childhood Cancer*, New York: Wiley-Liss, Inc. 1993; 103-108
9. Konstantinidis N. Evaluacija faktora rizika i primenjene terapije kod akutnih leukemija dečjeg uzrasta. *Doktorska disertacija*. Novi Sad 1998.
10. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CTC, Wollner N, Sternberg SS, Murphy ML. The cardiotoxicity of Adriamycin and daunomycin in children. *Cancer* 1976; 37:1070-78
11. Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudl R, Jebavy L, Maly J. Assessment of antracycline -induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol* 2009; 31(2):115-7.
12. Sallan SE, Clavel LA. Cardiac effects of anthracyclines used in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A 10 year experience. *Sem Oncol* 1984; 11:19-21
13. Salmon SE, Sartorelli AC. *Cancer Chemotherapy*. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1998; 881-915
14. Schwartz PJ, Periti M, Malliami A. The long QT syndrome. *Am HeartJ* 1975; 89: 378- 0
15. Bender KS, Shematchk JP, Leventhal BG, Kan JS. QT interval prolongation associated with anthracycline cardiotoxicity. *J Pediatr* 1984; 106:442-4
16. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell SC, Constine LS, Clark EB. QTc prolongation in anthracycline treated survivors of childhood cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:22.
17. Bucsenes D, von Bernuth G. The QT interval during exercise in healthy children 6-14 years old. *J Electrocardiol* 1989; 22 (1):17-9
18. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR. Clinical and morphological cardiac findings after anthracycline chemotherapy. *AMJ Cardiol* 1983; 51:1167-74
19. Pudil R, Horacek JM, Strasova SA et al. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol* 2008; 30: 160-2
20. Cvetković P. Standardi za praćenja bolesnika sa terapijom antraciklinima. *Bilt Hematol* 1995; 23(3): 156-8
21. Schrappe M. Improved outcome in childhood ALL despite reduced use of anthracyclines and of cranial therapy: Results of trial ALL-BMF 90. *Blood* 2000; 95:3310-5
22. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al: Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: A collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:206-214