

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences</p> <p>Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

Radiotherapy-induced heart disease diagnosis and treatment

Šarūnas Masys¹

¹Republican Siauliai Hospital, Siauliai, Lithuania

Abstract

Radiotherapy is one of four main thoracic tumors treatment options. Due to the increasing number of thoracic tumors, more patients had received radiotherapy in this region. The survival rates for many forms of thoracic malignancy have improved, due to modern treatment options, however that increased mortality and morbidity due to radiotherapy induced complications amongst cancer survivors. One of the most serious complications – cardiovascular disease. This review includes the newest publications about radiotherapy-induced heart disease (RIHD), which manifests as myocardial injury, pericardial pathology, valvular heart disease, coronary artery disease, or conduction system disease, and includes the epidemiology, pathophysiology as well as diagnosis, treatment and prevention recommendations.

Aim: to analyze the scientific literature about epidemiology, pathophysiology, diagnostic methods, treatment and prevention recommendations of radiotherapy – induced heart disease (RIHD)

Methods: literature sources were selected from PubMed and Google Scholar databases, selecting only reviews from 2015 to 2021 in English, using the keywords in the original language: “cardiovascular disease”, “radiotherapy”, “chest tumors”.

Keywords: cardiovascular disease; radiotherapy; chest tumors.

Radioterapijos sukeltos širdies ligos diagnostika ir gydymas

Šarūnas Masys¹

¹Šiaulių Respublinė ligoninė, Šiauliai, Lietuva

Santrauka

Radioterapija yra vienas iš keturių pagrindinių krūtinės ląstos onkologinių ligų gydymo būdų. Didėjant krūtinės ląstos onkologinių ligų skaičiui, daugėja pacientų, kuriems taikoma radioterapija į šią sritį. Tobulėjant onkologinių ligų gydymui, prailgėja šių ligonių gyvenimo trukmė, tačiau tuo pačiu didėja mirtingumas ir mirštamumas nuo radioterapijos sukeltų komplikacijų. Viena sunkiausių radioterapijos pasekmių – širdies ir kraujagyslių pažeidimas. Straipsnyje pateikti naujausi moksliniai duomenys apie radioterapijos sukeltą širdies ligą (RSŠL), pasireiškiančią miokardo pažeidimą, perikardo patologiją, širdies vožtuvų ligą, išemine širdies liga ar širdies laidumo sutrikimais, bei šios ligos paplitimas, patofiziologija, diagnostika, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos.

Tikslas: radioterapijos sukeltos širdies ligos epidemiologijos, diagnostikos ir gydymo rekomendacijų literatūros šaltinių analizė.

Metodika. Literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“ ir „Google Scholar“ mokslinėmis duomenų bazėmis, atrenkant publikacijas nuo 2015 iki 2021 metų anglų kalba, naudojant raktažodžius originalo kalba: „širdies ir kraujagyslių ligos“, „radioterapija“, „krūtinės ląstos navikai“.

Raktažodžiai: širdies ir kraujagyslių ligos; radioterapija; krūtinės ląstos navikai.

Įvadas

Krūtinės ląstos spindulinė terapija yra vienas iš pagrindinių gydymo metodų, naudojamų krūties, plaučių, stemplės bei skyd liaukės vėžio gydyme. Didėjant šių ligų skaičiui, krūtinės ląstos spindulinė terapija tapo reikšmingu gydymo metodu (1). Šis gydymo metodas pagerina pacientų išgyvenamumą, tačiau neišvengiamai sukelia komplikacijas, susijusias su radioterapija. Radioterapija kartu su chemoterapija, ypač kartu su monokloniniais antikūniais, tirozino kinazės inhibitoriais ir „Checkpoint inhibitors“ padidina radiacijos sukeltą toksinį poveikį (2). Radioterapijos sukelta širdies liga (RSŠL) yra viena iš pavojingiausių komplikacijų. Ankstesnėse studijose buvo įrodyta, jog širdis, palyginus su kitais vidaus

organais, yra atsparesnė radiacijos žalingam poveikiui ir tai, jog norint sukelti simptomus, būdingus šiai ligai, reikalingas ilgalaikis gydymas radioterapija. Dėl šių priežasčių šiai ligai nebuvo skiriama daug dėmesio (3). Didėjant pacientų, sergančių onkologinėmis ligomis, bei didėjant išgyvenamumui, pastebėta, jog vis dažniau susergama išemine širdies liga (4–6). Šiuo metu RSŠL sulaukia didėjančio pacientų bei gydytojų dėmesio.

RSŠL apima tokias ligas kaip: perikarditą, kardiomiopatiją, vainikinių arterijų ligą, vožtuvinę širdies ligą ir širdies laidumo sutrikimus (7). Nors tobulėjantis fizikos mokslas ir medicininė įranga leidžia tiksliai nukreipti spindulinę terapiją, taip

sumažinant sveikų audinių švitinimą, vis dėlto širdies audinys neišvengiamai patiria žalingą spindulinės terapijos poveikį (8,9). Iki šiol nėra efektyvaus gydymo RSSL, būtent todėl, jog ligos atsiradimo mechanizmas nėra iki galo aiškus (10).

Šio straipsnio dėmesys skirtas radioterapijos sukeltos širdies ligos epidemiologijai, etiologijai bei gydymui apžvelgti.

Epidemiologija ir patofiziologija

Krūtinės ląstos radiacija yra vienas iš pagrindinių plaučių, krūties, stemplės ir užkrūčio liaukos navikų gydymo būdų (11). Radioterapijos sukelta širdies liga (RSSL) priklauso nuo radiacijos dozės, pasireiškia 10-30 % pacientų praėjus 5-10 m. po gydymo ir yra dažniausia mirties priežastis (12). Klinikinių studijų duomenimis RSSL rizikos veiksniams priskiriama: didelė kumuliacinė radiacijos dozė (> 30 Gy), dažna ir didelė radioterapijos frakcijų dozė (> 2 Gy/d.), didelė suminė širdies apšvita, navikas širdyje arba greta širdies, nenaudotos širdies apsaugos priemonės, jauno amžiaus pacientai, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai (dislipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas, antsvoris) ir jau esama širdies liga, papildomai skiriama kardiotoksinė chemoterapija (13). Švitinta krūtinės sritis gali būti tiesioginė ūmios ar lėtinės RSSL pasekmė. Pažeidžiami visi širdies audiniai, taip pat ir širdies kraujagyslės. Po taikytos radioterapijos pirmiausiai stebima endotelio ląstelių žūtis ir uždegiminis procesas, skatinantis kraujagyslių pažeidimą. Audinių fibrozė vystosi vėlesniu periodu tiek pačios radioterapijos pasekoje, tiek kaip atsakas į smulkiųjų kraujagyslių pažeidimą. Makrokraujagyslinis pažeidimas yra sąlygotas aterosklerozės, endotelio ląstelių disfunkcijos ir vainikinių arterijų stenozavimo (11,12).

Klinikinės išraiškos

Miokardo pažeidimas – radioterapija sukelia smulkiųjų širdies kraujagyslių pokyčius, sąlygojančius lėtinę išemiją, dėl kurios po kurio laiko išsivysto miokardo fibrozė (11). Tai sąlygoja miokardo diastolinę ir sistolinę įvairaus laipsnio disfunkciją. Tyrimų duomenimis įrodyta, kad po krūtinės radioterapijos diastolinė kairiojo skilvelio disfunkcija yra 7 kartus dažnesnė lyginant su bendra populiacija (12). Dažnai pacientai simptomų neturi, todėl miokardo pokyčiai nustatomi retai – iki 10 proc. atvejų, remiantis echokardiografiniu tyrimu (stebima globaliai sumažėjusi kairiojo skilvelio (KS) kontrakcija, sumažėjusi KS išstūmimo frakcija (IF), įvairaus laipsnio diastolinė disfunkcija (14). Dažniausiai nustatoma restrikcinė kardiomiopatija, lemianti diastolinę disfunkciją bei sumažėjusią KS IF. Progresuojant ligai vyrauja stazinio širdies nepakankamumo klinika.

Širdies vožtuvų liga – dažniausiai nustatoma praėjus 10-20 metų po taikytos radioterapijos, kuri sąlygoja burių ir povožtuvinio aparato fibrozę bei kalcifikaciją, taip pat lemia vožtuvų disfunkciją – tiek stenozavimą, tiek nesandarumą (12). Dažniausiai pažeidžiami aortos ir mitralinis vožtuvai, rečiau triburis ar plautinės arterijos vožtuvai. Nors vožtuvų pakitimai nustatomi apie 81 proc. pacientų, kuriems taikyta radioterapija, iš jų 70 proc. nejaučia jokių klinikinių simptomų (11).

Perikardo patologija – nustatoma 70 proc. pacientų, kuriems taikyta radioterapija. Ūmus radiacinis perikarditas yra viena iš ankstyviausių komplikacijų, pasireiškianti praėjus kelioms savaitėms. Apie 10-20 proc. atvejų liga tampa lėtine – praėjus 5-10 metų po spindulinės terapijos diagnozuojamas lėtinis ar konstrikcinis perikarditas. Skystis perikarde dažnai būna su fibrino siūlais, sudėtyje randama daug

baltymo, kraujo serume nustatomi padidėję uždegiminiai rodikliai. Konstrikcinio perikardito atveju stebimos sąaugos, visceralinio ir parietalinio lapelių sustorėjimas (11,12).

Išeminė širdies liga – pasireiškia vėlyvuuoju periodu, siejama su laisvųjų deguonies radikalų susidarymu, uždegiminio proceso suaktyvėjimu, kas sąlygoja endotelio disfunkciją, intimos proliferaciją, kolageno atsidėjimą bei fibrozę (11,13). Dažniau yra pažeidžiamos vainikinių arterijų žiotys, proksimaliniai segmentai, plokštelėse vyrauja fibrozė, o ne lipidai. Taip pat gali būti pažeistos miego arterijos ir kitos periferinės arterijos. Pacientai simptominiai, juos vargina krūtinės angina, išsivysčius išeminei kardiomiopatijai – širdies nepakankamumo simptomai.

Širdies laidumo sutrikimai – nustatoma įvairaus laipsnio atrioventrikulinė blokada, sinusinio mazgo silpnumo sindromas, ilgo QT sindromas, prieširdinės ir skilvelinės aritmijos. Taip pat yra pažeidžiama autonominė nervų sistema, lemianti pastovią sinusinę tachikardiją, širdies cirkadinio ritmo sutrikimus (11,12).

Diagnostika

Prieš radioterapijos pradžią į krūtinės ląstos sritį pacientai turi būti nukreipti gydytojo kardiologo konsultacijai, turi būti atliekamas dvimatis echokardiografinis tyrimas, siekiant įvertinti pradinius/išeities duomenis.

Miokardo pažeidimą svarbu nustatyti kiek galima anksčiau, kol dar nepasireiškia klinikiniai širdies nepakankamumo požymiai. Ankstyvuosius miokardos pažeidimus galima nustatyti atliekant echokardiografinį tyrimą naudojant audinių doplerį, įvertinant miokardo deformacijos žymenis bei atliekant širdies magnetinio rezonanso tyrimą, apskaičiuojant skilvelių tūrius, IF, fibrozės

išreikštumą miokarde (12,13)

Auskultuojant širdį išklausius ūžesius ir įtariant vožtuvų patologiją, atliekamas dvimatis ar trimatis echokardiografinis tyrimas – nustatomi vožtuvų burių, žiedų fibrozė ir kalcifikacija, įvairaus laipsnio hemodinamikos sutrikimai. Nuo kitų patologijų (reumatinės pažeidimo, uremijos sąlygotų pokyčių) radioterapijos pokyčiai skiriasi tuo, kad nepažeidžiami vožtuvų burių kraštai ir nepakinta komisūros (11,12). Radiacijos sukelta perikardo patologija nustatoma vaizdiniais tyrimo metodais – dvimačiu echokardiografiniu tyrimu, širdies magnetinio rezonanso tyrimu ar kompiuterine tomografija. Randami būdingi perikardo pokyčiai: perikardo lapelių sustorėjimas, kalcifikacija, skysčio buvimas perikardo ertmėje, konstrikcinė kraujotakos fiziologija (11,13).

Esant klinikiniams išeminių širdies ligos simptomams rekomenduojama atlikti krūvio (dobutamino, fizinio krūvio) echokardiografinius tyrimus. Vainikinių arterijų kompiuterinė tomografija gali padėti įvertinti kalcio kiekį kraujagyslėse bei leidžia paneigti hemodinamiškai reikšmingos išeminės širdies ligos tikimybę. Esant didelei rizikai rekomenduojama atlikti vainikinių arterijų angiografijos tyrimą. Esant neurologiniams simptomams ir įtariamai miego arterijų pažeidimams rekomenduojama atlikti kaklo kraujagyslių ultragarsinį tyrimą (dažnai nustatoma intimos medijos sustorėjimas, aterosklerotinės plokštelės). Didžiųjų kraujagyslių pažeidimai (porcelianinė aorta, aortos lanko kalcifikacija) gali būti diagnozuojami kraujagyslių kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tyrimų duomenimis (12,13).

Širdies laidumo sutrikimai nustatomi remiantis momentinės elektrokardiogramos ar 24 val. elektrokardiogramos monitoravimo duomenimis (13).

Gydymas ir profilaktika

Nustačius radioterapijos sukeltą miokardo pažeidimą rekomenduojama skirti optimalų širdies nepakankamumo medikamentinį gydymą: renino-angiotenzinio sistemos blokatoriais, aldosterono inhibitoriais, beta-adrenoblokatoriais, esant stazės požymiams – diuretikais. Būklei negerėjant medikamentinio gydymo fone gali būti svarstoma resinchronizacinio gydymo galimybė, o esant terminaliniam širdies nepakankamumui, konsiliumo sprendimu, turi būti svarstoma KS pavaduojančios sistemos implantavimo ar širdies transplantacijos galimybė. Esant didelio laipsnio vožtuvų patologijai turi būti svarstoma vožtuvų korekcija tiek perkateteriniais, tiek chirurginiais metodais. Perikarditas gydomas imunosupresiniais vaistais, o esant hemodinamiškai reikšmingam skysčio kiekiui perikarde – atliekamas drenažas; išsivysčius konstrikciniam perikarditui, konsiliumo sprendimu, sprendžiama dėl chirurginių intervencijų. Diagnozavus išeminę širdies ligą turi būti atstatyta vainikinių arterijų kraujotaka, atliekant miokardo revaskuliarizacijos procedūras (tiek intervencines, tiek chirurgines), kartu skiriant medikamentinį gydymą: antiagregantais, statiniais, betablokatoriais, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais (11,12,14).

Siekiant išvengti RSŠL rekomenduojama taikyti šiuolaikines radioterapijos metodikas, siekiant sumažinti radiacijos dozę bei spinduliuojamo kūno plotą. Taip pat svarbu koreguoti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius: gydyti arterinę hipertenziją siekiant normotenzijos, mažinti viršsvorį, mesti rūkyti, koreguoti padidėjusį cholesterolio kiekį, glikemiją cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Kadangi RSŠL pasireiškia praėjus nemažai laiko po taikytos radioterapijos, tikslinga šiuos pacientus stebėti. Jei

simptomų nenustatoma, didelės rizikos pacientams rekomenduojama atlikti echokardiografijos tyrimą praėjus 5 metams, nedidelės rizikos pacientams – praėjus 10 metų po taikytos radioterapijos (11,13,14).

Išvados

Radioterapijos sukeltas širdies pažeidimas išlieka nepaisant intensyviai tobulėjančiam fizikos, radioterapijos pritaikymo. RSŠL pasireiškia kaip išeminė širdies liga, kardiomiopatija, perikardo ligomis, aritmijomis ar vožtuvų pažeidimu. Reikia pabrėžti, jog tikslūs šios ligos atsiradimo mechanizmai iki šiol yra pilnai neištirti. Tolimesnis šios ligos atsiradimo mechanizmo išsiaiškinimas reikalingas, kadangi tai lemtų diagnozės nustatymo bei gydymo parinkimą.

Literatūra

1. Slezak J, Kura B, Babal P, Barancik M, Ferko M, Frimmel K, et al. Potential markers and metabolic processes involved in the mechanism of radiation-induced heart injury. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017 Oct;95(10):1190–203.
2. Yang H, Jin T, Li M, Xue J, Lu B. Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges. *Precision Clinical Medicine.* 2019 Mar 1;2(1):57–70.
3. Lee PJ, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev.* 2005 Apr;13(2):80–6.

4. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):987–98.
5. Davis M, Witteles RM. Radiation-induced heart disease: an under-recognized entity? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014 Jun;16(6):317.
6. Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott K-R. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):160–6.
7. Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, Collier P, Desai M, Griffin B. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2016 Dec;83(12):914–22.
8. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Oct 22;128(17):1927–95.
9. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 11;61(23):2319–28.
10. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart*. 2016 Feb 15;102(4):269–76.
11. Zou B, Schuster JP, Niu K, Huang Q, Rühle A, Huber PE. Radiotherapy-induced heart disease: a review of the literature. *Precision Clinical Medicine*. 2019 Dec 23;2(4):270–82.
12. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Aug;14(8):721–40.
13. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, Abe J-I, Liao Z, Banchs J, et al. Modern Radiotherapy and Risk of Cardiotoxicity. *Chemotherapy*. 2020;65(3–4):65–76.
14. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*. 2019;15(10):2128–38.