



**A kardiotoxicitás korai kimutatásának lehetőségei daganatos
betegekben**

PhD Értekezés Tézisek

Dr. Nagy András Csaba

Témavezető:

Prof. Dr. Forster Tamás M.D., PhD., DsC

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Szeged
2018

A Ph.D. értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

- I. Nagy ACs, Tolnay E, **Nagykálnai T.** et al.: Kemoterápia okozta szívizomkárosodás: a diagnosztika lehetőségei. *Orvosi Hetilap* 2004 Oct 24;145(43):2171-6.
- II. Nagy ACs, Tolnay E, Forster T et al.: Cardiotoxicity of anthracycline in young breast cancer female patients: the possibility of detection of early cardiotoxicity. *TDI. Neoplasma.* 2006;53(6):511-7.
- III. **Nagy ACs, Cserép Zs, Tolnay E** et al.: Early diagnosis of chemotherapy induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol.Oncol.Res.* 2008; 14:69-77.
- IV. Nagy ACs, **Gulácsi-Bárdos P, Cserép Zs,** et al.: Late cardiac effect of anthracycline therapy in physically active breast cancer survivors - a prospective study. *Neoplasma* 2017;64(1):92-100.

Egyéb közlemények

- I. **Nagy András Csaba:** A cardiovascularis **prevenció - a kockázat csökkentésének lehetőségei.** 2010, **LAM (Lege Artis Medicinæ)** - 2010;20(08)
- II. **Székely A, Cserép Z, Sági E,** Breuer T, Nagy CA, Vargha P, **Hartyánszky I, Szatmári A,** Treszl A.: Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart surgery. *Annals of Thoracic Surgery, Ann Thorac Surg.* 2009 Jan;87(1):187-97.
- III. Nagy A, **Cserép Z.:** Link between diabetes and diastolic dysfunction and the diagnostic role of echocardiography. *Orv Hetil.* 2009 Nov 8;150(45):2060-7. Review. Hungarian.
- IV. **Nagy, András Csaba MD., Cserép, Zsuzsanna MD., Tolnay, Edina MD., Forster, Tamás MD.:** Diastolic disfunction due to chemotherapy: early diagnosis with tissue Doppler imaging. Poster – ESC Euroecho – **2008 Liszabon, Portugália** European Journal of Echocardiography 8, Suppl. 1, Dec, 2007, 1525-2167.
- V. **Nagy, András Csaba MD., Cserép, Zsuzsanna MD.,** Tolnay, Edina MD., Forster, **Tamás MD.:** Early prediction of chemotherapy induced late cardiotoxicity: the role of Tissue Doppler Imaging in detection of diastolic dysfunction Poster – ESMO Congress, Stockholm, Sweden, 2008, 12-16 Sept. *Annals of Oncology* 19, 2008 Suppl.8., 261
- VI. Nagy A., Tolnay E., Cserep Z., Forster T.: **Chemoterápia okozta kései szívizomkárosodás előrejelzése: a szöveti Doppler szerepe a diasztolés diszfunkció kimutatásában.** Poster **Magyar Belgyógyász Társaság 2008 évi Nagygyűlése.** Magyar Belorvosi Archivum, 2008. Suppl.

Bevezetés

Irodalmi adatok alapján egyre több vizsgálat szól a kardiotoxicitásról, mint a kemoterápiával összefüggő potenciális mellékhatásról. A kisebb dózisnak és ritkább adagolási gyakoriságnak köszönhetően az akut károsodások elkerülhetővé váltak. Az ún. késői kardiotoxicitás azonban egyre gyakoribbá vált, legtöbbször szubklinikus formában jelentkezett, gyakran progresszív, gyermekeknél potenciálisan súlyos, néha fatális szívelégtelenséget okozva.

A kardiotoxicitás elleni küzdelem azért került előtérbe, mert a betegek túlélése a daganatos alapbetegség ellenére is jelentősen javult. A későbbi panaszokat már a korábbi gyógyszeres kezelés következtében kialakult másodlagos szervkárosodás, kardiomiopátia, illetve ennek következményeként a progresszív szívelégtelenség okozza, és vezet végül a fatális kimenetelhez.

Az anthracycline okozta kardiomiopátia akár évekkel a kezelést követően is megjelenhet. Bizonyos jeleket már régebben leírtak, melyek a szubklinikus kardiotoxicitásra utalhatnak. A kemoterápia indukálta szívizom-károsodás kimutatására számos módszert alkalmaztak. A leelterjedtebb módszer az echokardiográfia, mely mind a szisztolés, mind a diasztolés bal kamra funkció meghatározására alkalmazható. A diasztolés funkció mérése azonban csak hozzávetőleges pontossággal adja meg a relaxáció esetleges sérülését. Ennek pontos ismerete azért fontos, mert egyrészt korábbi információt nyújt a szívizom károsodásról, másrészt a szubklinikus kardiomiopátia esetében a szisztolés funkció sokáig normális maradhat.

A diasztolés funkció kimutatására sokáig a mitrális beáramlási Doppler görbét használták, azonban ezt sok tényező befolyásolja, melyet az értékelésben figyelembe kell venni. Az először 1989-ben leírt szöveti Doppler képalkotás (TDI) volt az az új módszer, mellyel sikerült a szisztolés mitrális annuláris sebességek mérésével a globális bal kamra funkcióval összevethető értékeket kapni, és mérni lehetett az adott kamrafal részlet diasztolés jellemzőit is.

Az előzőekben említett rizikófaktor menedzsmenten kívül egyre több bizonyíték van a fizikai aktivitás preventív szerepére is daganatos betegekben. A testmozgás növeli a szív- és érrendszeri hatékonyságot, javítja a perctérfogatot és verőtérfogatot, csökkenti a nyugalmi pulzusszámot, javítja a légzést és az oxigén transzportot a tüdőtől a sejtekig. Állatkísérletek igazolták az egyszeri és rendszeres mozgás doxorubicin okozta szívkárosodással szembeni protektív hatását.

Célok

Ad.1. Prospektív vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a kardiovaszkuláris rizikófaktor nélküli emlőtumoros nőbetegek anthracyclin tartalmú kezelése során kialakul-e a korai szakban ún. szubklinikus szívizom károsodás.

Ad.2. További vizsgálatunkban megnéztük, hogy a szöveti Doppler képalkotás módszere mennyire alkalmazható anthracyclinnel kezelt mammatumoros betegek szubklinikus kardiomiopátiájának korai diagnózisában.

Ad.3. Vizsgálatunk további célkitűzése az volt, hogy a szöveti Doppler echokardiográfia (TDI) alkalmazhatóságát igazoljuk a szubklinikus szívizom károsodás korai kimutatásában hosszabb távú mérésekkel.

Ad.4. Kiterjesztett vizsgálatunk célja volt a rendszeres sportolás irodalmi adatok alapján már igazolt prevenció hatásának igazolása az anthracyclin kezelés okozta szívizom károsodás és az esetlegesen kialakuló szívelégtelenség vonatkozásában.

Anyag és módszer

Ad.1. Korai szubklinikus károsodás mérése hagyományos módszerrel

A vizsgálatba az Uzsoki utcai Kórház Onkoradiológiai Centrumában 2003 április és 2006 január között kezelt negyven, 31 és 65 év közötti nőbeteget (átlagéletkor 50 ± 9 év) vontunk be, akik a malignus mamma karcinóma miatt végzett műtét után még kaptak kemoterápiát. A betegek nem rendelkeztek kardiovaszkuláris rizikófaktorral. A nőbetegek posztoperatív kemoterápiára kerültek, mely 4 széria EC, vagy AC infúzióból állt. A doxorubicin kumulatív átlagdózisa 240 mg/m^2 , az epirubiciné pedig 360 mg/m^2 volt.

A kontroll csoportba 20 hasonló kormegoszlású, 33-62 év közötti (átlagéletkor 49 ± 10 év) kardiovaszkuláris rizikóval nem rendelkező nő került.

Kardiológiai vizsgálat

A betegek kardiológiai anamnéziséen kívül rögzítettük fizikális statusukat, EKG mellett vérnyomásmérés is történt.

Standard echokardiográfiás vizsgálat

A vizsgálatot Vivid 3-as készüléken végeztük. M-mód méréseket, csúcsi négyüregi nézetből a bal kamrai ejekciós frakciót (módosított Simpson képlettel), pitvari dimenziókat mértünk, mitrális beáramlási görbe segítségével néztük a korai (E hullám) és a késői (A hullám) beáramlás csúcsebességét, az E/A hányadost, a decelerációs időt (DT). Rögzítettük a pulmonális vénagörbét.

A vizsgálatok ütemezése

1. vizsgálat: A kemoterápia megkezdése előtt: adatfelvétel, kardiológiai status rögzítése a fentiekben részletezett vizsgálómódszerekkel
2. vizsgálat: 12 hónappal a kezelés megkezdését követően.

Ad.2. Korai szubklinikus károsodás mérése Szöveti Doppler módszerrel

Az elemzésbe az Ad.1. fejezetben részletezett betegcsoport és kontroll csoport kerültek, a vizsgálati ütemezés és metodika is annak megfelelően történt.

Szöveti Doppler vizsgálat (TDI)

A vizsgálatot a Vivid 3-as készülékkel végeztük TDI módban. A mitrális annuláris sebességet (MAV) transztorakális nézetből pulzatilis TDI segítségével mértük. Csúcsi négyüregi nézetben a szeptum mitrális annulus közeli részre helyezve a TDI kurzort kaptuk a szeptális (szeptum'), illetve a laterális fal annulus közeli részéről a laterális sebesség görbéket. Csúcsi kétüregi nézetből az előzőhöz hasonlóan az anterior és az inferior sebesség görbéket vettük fel, a számításokban 3 ciklus sebességértékének átlagát használtuk. Mértük a pozitív szisztolés sebességet (S), a korai diasztolés (Ea) hullámot, a késői diasztolés (Aa) hullámot. A hagyományos beáramlás E hullámának és a TDI segítségével mért mitrális annulus kora (Ea) diasztolés hullámának aránya (E/Ea) jól jellemzi a pitvari töltőnyomást, melyet származtatott paraméterként értékeltünk. A szöveti Doppler mérés (TDI) során mért Ea/Aa értéket egy alatt tekintjük kórosnak, ami egy mesterséges határ, de jól jellemezhető vele a diasztolés funkció lényeges károsodása.

Ad.3. szubklinikus károsodás mérése hosszabb távon

Időben kiterjesztett vizsgálatunkba az Ad.1. fejezetben részletezett beteg és kontroll csoport tagjai kerültek. A részletes kardiológiai vizsgálatok ütemezése: A kemoterápia megkezdése előtt (T0), az első kemoterápia után 1 hónappal (T1), a második kemoterápia után 1 hónappal (T2), egy évvel (T3), majd két évvel (T4) a kemoterápia kezdete után.

Ad.4. A sport prevenció hatása vizsgálatunkban

A kiterjesztett vizsgálatba az Uzsoki Kórház Onkoradiológiai Centrumában kezelt 55 fiatal, kardiovaszkuláris rizikóval nem rendelkező emlőrákos nő került, nagy részük a korábban részletezett (Ad.1.) betegcsoportból.

A betegeket két csoportba osztottuk aszerint, hogy sportoltak-e betegségüket megelőzően. Sportolásként értékeltük a heti legalább 4-5 napon legalább fél órát tartó intenzív fizikai aktivitást, ide számítva bármilyen egyéni, illetve csapatsport végzését. Fenti definíció alapján 36 fő került a sportoló csoportba (PA), és 19 fő a nem sportolók (PNA) közé. Prospektív vizsgálatunkban a kardiológiai vizsgálatokat négy ütemben végeztük: a kezdeti kemoterápia előtt (T1); az anthracyclin kezelés félidejében (T2); egy évvel az első kemoterápiát követően (T3); 2 évvel az első kemoterápiát követően (T4). 5 évvel az első vizsgálatot követően telefonos interjú során felmértük a szívelégtelenség kialakulására utaló tünetek (nehézlégzés, csökkent terhelhetőség, fáradékonyság, lábdagadás, éjszakai vizelet) előfordulását a betegek körében (T1+5 év).

Eredmények

Ad.1. Korai szubklinikus károsodás mérése hagyományos módszerrel

A beteg és kontroll csoport életkori megoszlása nem különbözött.

A kiindulási időpontban az alapadatokban és a standard echo mérésekben a két csoport között nem volt eltérés. Az egy éves mérésnél a pulzusszám a beteg csoportban szignifikánsan magasabb volt. A vérnyomások tekintetében az egy éves időpontban sem volt lényegi különbség, mely abból a szempontból fontos, hogy egyik csoportban sem okozhatott a vérnyomásváltozás diasztolés diszfunkciót (DD).

A hagyományos diasztolés diszfunkciót jelző méréseknél (Mitrális E sebesség, mitrális A sebesség, E/A arány, decelerációs idő, S/D arány) szignifikáns különbség mutatkozott a betegcsoporton belül az alapállapothoz képest a vizsgálat befejezésekor mért értékekben, valamint a beteg és kontrollcsoportok között az utolsó mérésnél. Diasztolés diszfunkcióra (DD) utaló eltérést az E/A arány, decelerációs idő alapján azonban csak 30 betegnél (az esetek 75%-a) észleltünk, azaz ennyi betegnél alakult ki egy éven belül feltehetőleg diasztolés funkciózavar.

Ad.2. Korai szubklinikus károsodás mérése szöveti Doppler módszerrel

A kemoterápia előtt a kontroll csoporttal összehasonlítva a TDI mérésekben nem mutatkozott eltérés. Az egy éves mérésekben azonban jól látható különbséget tapasztaltunk a beteg és kontroll csoport között az adott szegmentum roströvidülési sebesség értékekben szisztolében és diasztolében egyaránt. A képzett Ea/Aa arány minden esetben kifejezett szignifikáns különbséget mutatott, mely az adott szegmentum diasztolés funkció zavarát jellemezte. A bal kamrai töltőnyomásra utaló E/Ea arány induláskor szintén hasonló volt a két csoportban, és többnyire jól mérhető különbséget mutatott az egy éves mérésnél, jelezve, hogy a betegcsoportban emelkedett a töltőnyomás.

Ad.3. szubklinikus károsodás mérése hosszabb távon

A két vizsgált csoportban nem volt szignifikáns különbség a standard echokardiográfiás paraméterekben és a szöveti Doppler echokardiográfiás mérésekben sem egyik szegmentumban sem.

A kezelések után a különböző időpontokban az alap keringési paraméterekben kisebb változások mutatkoztak. A beteg csoportban a pulzusszám az első (T1) és második (T2) ciklus kemoterápia után emelkedett meg, az emelkedés szignifikáns szintet csak az egy éves követési szakban (T3) ért el, de ez sem volt klinikailag releváns. A két éves követési időtartam alatt (T4) a pulzus normalizálódott.

A keringési elégtelenség tüneteit fokozott figyelemmel követtük. Elmondható, hogy egyik csoportban sem észleltünk mellkasi panaszt, vagy a keringési elégtelenség bármely tünetét. A két éves időszakban, a beteg csoportban EKG eltérést sem tapasztaltunk.

Az echokardiográfiás vizsgálat során az ejekciós frakció tekintetében, a klinikai állapottal összhangban nem volt érdemi változás.

A diasztolés funkciót jellemző hagyományos echo paraméterek már az első kezelést (T1) követően jelezték a relaxáció zavarát. A mitrális beáramlás első hullám csúcsa (mitrális E hullám sebessége) fokozatosan csökkenni kezdett, és ezzel párhuzamosan a második hullám csúcsa (mitrális A hullám sebessége) növekvő tendenciát mutatott. A kettő hányadosa (E/A) ennek megfelelően csökkent, már a T1 időpontban szignifikáns változást mutatva. Ez a csökkenés a teljes vizsgálati időszakban megmaradt.

A diasztolés funkciót jellemző szöveti Doppler echokardiográfia (TDI) által reprezentált Ea, Aa diasztolés sebességek, valamint ezek aránya (Ea/Aa), hasonlóan a hagyományos módszernél tapasztaltakhoz, már a T1 időpontban változást mutatott, és ez a vizsgálat végéig szignifikáns maradt.

Kiemelendő megfigyelés, hogy a fenti átlagértékek ismerete mellett a betegek egyenkénti elemzése viszont azt mutatta, hogy míg a T1 időpontban 22 betegnek (55%) volt normális diasztolés funkciója, addig 16 betegnél (40%) a hagyományos módszerrel, 18 betegnél (45%) viszont csak a szöveti Dopplerrel lehetett kimutatni a DD-t. A vizsgálat végén 27 betegnél (67,5%) a hagyományos mitrális beáramlási görbe és pulmonális vénás görbe együttes elemzésével tudtuk igazolni a DD-t, míg 13 betegnél (32,5%) csak a TDI segített.

A bal kamrai töltőnyomás szegmentális megjelenését reprezentáló E/Ea arány elemzése megmutatta, hogy a második kemoterápia után (T2) már minden szegmensben szignifikánsan emelkedik a töltőnyomás.

Ad.4. A sportolás prevenció hatásának lemérése

A prospektív vizsgálatba bevont betegek két csoportjának (Sportol – n=36 - vs Nem sportol – n=19) kormegoszlása hasonló volt (49,2 vs 50,1 +-SD). A két csoport betegeinek kardiovaszkuláris rizikóállapota nem különbözött a beválasztás kritériumai miatt.

Az echokardiográfias paramétereket tekintve az aorta tágasság, a bal pitvar, a bal kamra végdiasztolés átmérője és az E-septum adataiban a két csoport között, illetve a csoportokon belül nem volt érdemi különbség (ezeket a paramétereket nem is tüntettük fel a táblázatban).

A diasztolés funkció vonatkozásában jelentősebb, értékelhető változásokat észleltünk a vizsgálat során. A mitrális beáramlási görbék értékelése mutatta egyértelműen a diasztolés funkció változását. Mindkét csoportban a T2

időpontban látható volt az E/A érték csökkenése, mely a nem sportolóknál már ebben az időpontban egy alá csökkent, bár ekkor még nem volt szignifikáns a különbség a két csoport között. T3-ban azonban mind a két csoport között, mind pedig a T1-hez képest is szignifikáns eltérés látható. A sportolók csoportjában az E/A csak a T4-ben csökkent egy alá.

A bal kamra különböző szegmenseiben történő mérések a diasztolés funkció még pontosabb vizsgálatára adnak lehetőséget, szenzitivitásuk a károsodás kimutatásában eltérő. Vizsgálatunkban a diasztolés károsodást legérzékenyebben a sept ill sept' szegmensekben történő mérés jelezte. A nem sportoló csoportban a szeptális szegmensben már a T2-ben egy alá csökkent az Ea/Aa, míg a sept' szegmensben, ugyanebben az időpontban mindkét csoportnál egy alatti érték detektálható. A T3 időpontban a nem sportoló csoportban már minden szegmensben egy alatti értéket mértünk, míg a sportoló csoportban csak a sept', illetve sept szegmensekben csökken egy alá ez az érték. T4 időpontban már mindkét csoportban és minden szegmensben egy alatti érték észlelhető.

A paraméterek időbeni változását nézve az Ea/Aa érték mind a sportoló, mind a nem sportoló csoportban csökkenő tendenciát mutatott az összes szegmensben. Ez a csökkenés mindkét csoportban a T3 időpontban vált szignifikánssá a kiindulási értékhez (T1) képest, ez a szignifikancia a T4 időpontban is fennmaradt. A sportoló csoportban T4-ben az inf, sept', post és ant szegmensekben a T2 időponthoz képest is szignifikáns csökkenés látható az Ea/Aa értékekben, ami arra utal, hogy a sportoló csoportban tovább maradt intakt a diasztolés funkció.

A bal pitvari töltőnyomást jól jelző érték, az E/Ea sept a nem sportolók csoportjában hamarabb, már T2-ben 10 fölé emelkedett. A T3 időpontban már mindkét csoportban elérte ezt a határt, és a T1-hez képest szignifikánssá vált. A nem sportoló csoportban kifejezettebb az emelkedés, mely a T2-höz képest szignifikáns volt. Az arány T4-ben mindkét csoportban 10 felett marad.

Öt évvel a rövidtávú vizsgálatok lezárása után a betegeket telefonon kérdeztük meg. Az adott válaszok alapján a sportoló betegek 18,1%-ában, a nem sportoló betegek esetében szignifikánsan több esetben, 69,2%-ban alakultak ki a szívelégtelenségre jellemző tünetek. A sportoló betegek 81,2%-a tünetmentes volt, míg a nem sportoló betegeknek csak 30,8%-a maradt tünetmentes.

Megbeszélés

Az anthracyclinek okozta kardiotoxicitást több évtizede leírták. Az ún. kardiotoxikus mellékhatás leggyakoribb és legtöbbet vizsgált formája a szívizom károsodás (bal kamra diszfunkció, szívelégtelenség), mely azért kapott kitüntetett figyelmet, mert jóval nagyobb a mortalitása, mint más etiológiájú kardiomiopátiáknak.

A kardiotoxikus hatást kezdetben, az 1960-as években a szívelégtelenség diagnózisának kimondásával igazolták. Csak a 80-as években vált rutinszerűen elérhetővé az echokardiográfia, mellyel hosszú évtizedekig a bal kamra EF változásával jellemezték a toxikus károsodás súlyosságát. Ez a noninvazív vizsgálati módszer vált a kardiotoxicitás kimutatásának arany standardjává is. Mindazonáltal a szív jelentős rezerv kapacitása miatt sokszor csak évekkel, évtizedekkel a kezelés okozta toxikus károsodást követően csökkent érdemben az ultrahanggal jól mérhető szisztolés funkció (BKEF). A szubklinikus kardiotoxicitás korai kimutatása, illetve az ennek következményeként fellépő szívelégtelenség megelőzése folyamatosan nagy kihívást jelent az onkológiai ellátásban. Egyre nyilvánvalóbb, hogy a noninvazív diagnosztikai módszerek fejlődésével az alacsonyabb kumulatív dózisú anthracyclin okozta aszimptomatikus szívizom-károsodás előfordulása növekszik.

A hagyományos módszerekkel kimutatott szubklinikus kardiotoxicitás arányát a különböző tanulmányok 20-75% között becsülik. Az a törekvés, hogy lehetőség szerint a legkisebbre csökkentsék a szívizomsérülés nagyságát, az alkalmazott anthracyclinek dózisének korlátozása, a terápiás protokoll megváltoztatása mellett rutin kardiológiai monitorozást, a kardiovaszkuláris rizikóállapot pontos ismeretét és követését tette szükségessé. Az anthracyclin kezelés kapcsán kialakult szívelégtelenség arányát rizikófaktorokkal rendelkező betegekben 15-20% közé teszik, míg rizikófaktor nélkül ez az arány 2%. Ez a tény nem csak a kardiovaszkuláris állapot felmérésének és folyamatos követésének fontosságát húzza alá, hanem egy olyan módszer meglétét is igényli, melynek segítségével a kardiotoxicitás minél korábbi időpontban történő kimutatása is lehetővé válik.

A kardiális funkció károsodásának első lépése a diasztolés funkció károsodása. A diasztolés funkció vizsgálatára leggyakrabban használt, rutin klinikai körülmények között elérhető módszer az echokardiográfia. A doppler echokardiográfia a mitrális telődési sebesség mérésére ad lehetőséget a korai és a késői diasztolében. Egy nagyon könnyen elvégezhető és egyre jobban hozzáférhető módszer a szöveti Doppler echokardiográfia (Tissue Doppler imaging – TDI), mely valamelyik szegmens mitrális annulushoz közeli részének elmozdulási sebességét méri és ábrázolja az idő függvényében. A mérés alapelve a szubendokardiális longitudinális rostok összehúzóási és ellazulási

sebességének mérése. A két negatív hullám (diasztolés hullámok) aránya (Ea/Aa) ugyanúgy jellemzi a diasztolés funkciót, mind a hagyományos mitrális beáramlási görbe. Fontos még megemlíteni a bal kamrai töltőnyomás megítélésére szolgáló mitrális E/Ea arány szerepét is. A standard Doppler echokardiográfiával szemben a TDI képes a miokardiális szöveti sebességet mind a szisztolé, mind a diasztolé alatt mérni, mely értékek közvetlenül jellemzik a miokardium kontraktilitási és relaxációs tulajdonságait.

Jelen vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy a szubklinikus kardiotoxicitás korai felismerését célzó diasztolés funkciózavart detektáljuk mind a konvencionális echokardiográfia, mind a szöveti Doppler képalkotás segítségével, összehasonlítva e módszerek pontosságát.

A kemoterápiában részesült, kardiovaszkuláris rizikófaktorral nem rendelkező nőbetegekben már nagyon korán, egy évvel a kezelés megkezdését követően is lehetett észlelni klinikai tünetekkel még nem járó kardiotoxicitásra utaló eltéréseket a szöveti Doppler módszerrel. A kiterjesztett vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a korábban leírt, kemoterápia után egy évvel is kimutatható diasztolés diszfunkció változik-e két évvel a kezelés megkezdése után. Tassan-Mangina és munkatársai különböző daganatos betegségben szenvedő betegek anthracyclin tartalmú kezelését követően azt találták, hogy a TDI módszerével ki lehet mutatni a korai diasztolés diszfunkciót, melyet évekkal utána egyes esetekben szisztolés diszfunkció is követ.

A diasztolés diszfunkciót mérő hagyományos és új módszer összehasonlítása alapján megállapítottuk, hogy mindkét módszer alkalmas a rizikófaktorokkal nem rendelkező, fiatal nőbetegek anthracyclin tartalmú kemoterápiáját követően kialakuló késői, szubklinikus kardiotoxicitás (diasztolés diszfunkció) kimutatására. Mindkét módszer már az első kezelés után (T1) igazolta a diasztolés diszfunkciót jellemző hagyományos paraméterek (E, A, E/A, S/D), illetve TDI paraméterek (Ea, Aa, Ea/Aa) szignifikáns változását.

A korszerű TDI módszer előnyét a betegek egyenkénti elemzése alapján egyértelműen észleltük. A TDI sokkal érzékenyebb módszer, hiszen például már a T1 időpontban 18 betegnél (45%) lehetett diasztolés diszfunkciót mérni vele, szemben a hagyományos módszer 16 betegével (40%). A kétféle módszer érzékenységében észlelt különbség a T4 időpontra még szembetűnőbbé vált (27 versus 40 beteg).

A diasztolés diszfunkció egy önálló klinikai entitás, a diasztolés szívelégtelenséghez hasonlóan. Az ESC (Európai Kardiológiai Társaság) Echokardiográfias Társasága (EAE) és az Amerikai Echokardiográfias Társaság

(ASE) közös ajánlása részletesen taglalja a diasztolés funkció elemzésének, kimutatásának lehetőségeit. A hagyományos módszerek (E/A, DT, S/D, bal pitvari volumen) mellett a szöveti Doppler szerepét (Ea, E/Ea) hangsúlyozza, és ezek együttes értékelését tartja szükségesnek. Megemlíti a miokardiális strain szerepét is a regionális kontraktilitás, illetve a diasztolés funkció mérésében. Ugyanennek a két társaságnak 2014-ben megjelent állásfoglalása már részletesen taglalja a daganatos betegek multimodális vizsgálatával kapcsolatos lehetőségeket.

A ma érvényes ajánlások alapján elmondhatjuk, hogy a korai kardiotoxicitás kimutatásában ugyan első sorban a 3D EF mérés és a globális longitudinális strain (GLS) változás mérésének van szerepe, de ezek a metodikák alig érhetőek el a klinikai gyakorlatban. A pontos 2D EF mérés, és a diasztolés paraméterek mérése megfelelő alternatíva a daganat ellenes kezelés okozta szívizom károsodás kimutatásában. Még kevés bizonyíték áll azonban rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a diasztolés paramétereknek van-e prognosztikus jelentőségük a kardiotoxicitás szempontjából. Ennek igazolására további nagy esetszámú vizsgálat végzése szükséges.

Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy ép szívű betegekben a kemoterápiás kezelés megkezdése után az edzett (sportoló) és az edzetlen (nem sportoló) csoportban is detektálhatóvá vált a diasztolés funkció károsodása; a nem edzett csoportban a károsodás hamarabb mutatkozott, ugyanis már egy évvel a kezelés után kimutatható volt, míg az edzettekénél csak 2 év után vált kimutathatóvá. A két csoport között a diasztolés funkció vonatkozásában 1 év után vált szignifikánssá a különbség. A nem sportoló betegek esetében szignifikánsan több esetben alakultak ki a szívelégtelenségre jellemző tünetek 5 évvel a rövidtávú vizsgálatok lezárását követően elvégzett telefonos interjú alapján.

A szöveti Doppler mérés (TDI) során a paraméterek időbeni változását nézve az Ea/Aa érték mind a sportoló, mind a nem sportoló csoportban csökkenő tendenciát mutatott az összes szegmensben. Ez a csökkenés mindkét csoportban a T3 időpontban vált szignifikánssá a kiindulási értékhez (T1) képest, és ez a szignifikancia a T4 időpontban is fennmaradt. Lisi és mtsai által publikált vizsgálatban is hasonló eredmény született, a TDI érzékenyebb módszer a diasztolés diszfunkció kimutatására, mint a hagyományos E/A mérés.

A bal kamra különböző szegmenseiben történő mérések a diasztolés funkció még pontosabb vizsgálatára adnak lehetőséget. A két csoport értékeit összehasonlítva elmondható, hogy a T2 időponttól kezdve a nem sportoló csoport Ea/Aa értékei minden szegmensben kisebbek, mint a sportoló csoportban.

A sportolók csoportjában az E/A csak a T4-ben csökkent egy alá. A nem sportoló csoportban már a szubakut károsodás várható idején (T2) mérhető volt a

diasztolés funkció károsodása. Ezzel ellentétben a sportoló csoportban az ESC guideline alapján definiált diasztolés diszfunkció csak az egy éven túli méréseknél jelent meg (T3-T4). Hasonló kinetikát észleltünk a bal pitvari töltőnyomás változása kapcsán is. A bal pitvari töltőnyomást jól jelző érték, az E/Ea septa nem sportolók csoportjában hamarabb, már T2-ben 10 fölé emelkedett. A T3 időpontban már mindkét csoportban elérte ezt a határt, és T1-hez képest szignifikánssá vált ez az érték. A nem sportoló csoportban kifejezettebb volt az emelkedés, mely a T2-höz képest szignifikáns volt. Az arány T4-ben mindkét csoportban 10 felett marad. Vizsgálatunkban a töltőnyomás emelkedés trendjét mértük, ugyanakkor súlyosabb károsodásra utaló jelet nem igazoltunk, ami a töltőnyomás emelkedését okozhatta volna.

A hosszabb távú követés során (a kemoterápia befejezését követően 5 évvel) a nem sportoló betegek körében szignifikánsan több esetben alakultak ki szívelégtelenségre jellemző tünetek, melyek az életminőséget és a várható élettartamot is befolyásolhatják. 5 évvel a rövidtávú vizsgálatok lezárását követően telefonos interjú alapján a sportoló betegek 19,45%-ában, a nem sportoló betegek esetében szignifikánsan több esetben, 68,42%-ban alakultak ki a szívelégtelenségre jellemző tünetek. A sportoló betegek 80,55%-a tünetmentes, míg a nem sportoló betegeknek csak 31,58%-a maradt tünetmentes. A sport kedvező élettani hatásai és szerepe a kardiovaszkuláris rizikócsökkentésben régóta ismertek. Az elmúlt évtizedben publikált tanulmányok elegendő bizonyítékot szolgáltatottak a sportolás emlőrák prevencióban betöltött kiemelt szerepére vonatkozóan. A rendszeres testmozgásnak fontos szerepe lehet a szekunder prevencióban is, azaz a már kialakult daganatos betegségek kemoterápiás kezelése során fellépő kardiotoxikus mellékhatások megelőzésében. A testedzés jótékony/preventív hatásának háttérben számos fiziológiai tényező játszik szerepet. Több humán klinikai tanulmány is bizonyítja a daganatellenes kezelés alatt és után végzett testedzés jótékony hatását a kardiopulmonális funkcióra és életminőségre.

A Framework PEACE tanulmány a daganatos betegségek hat meghatározó szakaszát különíti el (előszűrés, szűrés, előkezelés, kezelés, utókezelés és újakezdés), melyek mindegyikében igazolható a sportolás pozitív hatása. Az előszűrés és szűrés időszakában a fizikai aktivitás segítheti a daganatok diagnosztizálását azáltal, hogy közvetlenül befolyásolja a kimutatásra használt módszer érzékenységét és fajlagosságát, közvetetten pedig javítja a rákszűrés adherenciáját. A sportolás javítja a daganatos beteg fizikai kondícióját a kezelés előtti időszakban. A kezelés alatt ez mérsékli a mellékhatásokat (fáradtság, fájdalom, hányinger, depresszió, stb.). A kezelést követően pedig a fizikai aktivitás hatékony segítője a rehabilitációnak. Vizsgálatunkat a kezelés alatt és után végeztük, mindkét esetben észleltük a sport előnyös hatását.

Összefoglalás - Tézisek

Ad 1. Az irodalmi adatokhoz képest újonnan észleltük, hogy már nagyon korai időpontban, a kezelés befejezése után fél évvel, objektív paraméterekkel lehetett a kardiotoxicitást igazolni (diasztolés diszfunkció) egy egyébként más kísérő betegségben nem szenvedő betegcsoportnál.

Ad 2. A kemoterápiát kapott, kardiovaszkuláris rizikófaktorral nem rendelkező nőbetegekben már nagyon korán, egy évvel a kezelés megkezdését követően is lehetett észlelni klinikai tünetekkel még nem járó kardiotoxicitásra utaló eltéréseket a szöveti Doppler módszerrel. A betegeknél már a klinikai állapotromlás megjelenése előtt észlelhető objektív változás bizonyos paraméterek tekintetében.

Ad 3. A diasztolés diszfunkciót mérő hagyományos és új módszer összehasonlítása alapján megállapítottuk, hogy mindkét módszer alkalmas a rizikófaktorokkal nem rendelkező, fiatal nőbetegek anthracyclin tartalmú kemoterápiáját követően kialakuló késői, szubklinikus kardiotoxicitás (diasztolés diszfunkció) kimutatására.

Ad 4. Vizsgálataink alapján igazolható volt a sportolás kedvező hatása a kardiotoxikus károsodás prevenciójában.

Köszönetnyilvánítás

Legelőször is szeretném kifejezni hálás köszönetemet Forster Tamás professzor úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar II.sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ igazgatójának kutató munkám támogatásáért és tudományos irányításáért. Hálásan köszönöm szerzőtársaimnak, Tolnay Edinának, Cserép Zsuzsannának, Gulácsi-Bárdos Petrának kitartó munkájukat és folyamatos támogatásukat. Külön köszönöm lelkes szakmai támogatását és motivációját Nagykálnai Tamásnak, aki kezdetektől fogva mellettem állt és inspirált. Nagyon köszönöm Hangody László professzor úr értékes szakmai javaslatait, észrevételeit. Köszönöm Olajos Mária és Gondi Andrea odaadó segítségét az adatbevitelben. Köszönöm Varga Péter munkáját a statisztikai számítások elvégzésében.

Nagyon hálásan köszönöm az Uzsoki Kórház I-es Belgyógyászati-Kardiológiai Osztály orvosainak, ápolóinak, adminisztrátorainak, asszisztenseinek éveken át tartó támogatását, türelmét. Végezetül, de nem utolsósorban hálásan köszönöm feleségem, Tóth Margit, gyerekeim és szüleim, valamint barátaim éveken át tartó kitartását, támogatását, biztatását.