

CARDIOTOXICITATEA INDUSĂ DE ANTRACICLINE: FORME CLINICE, INCIDENȚĂ, MONITORIZARE

Carmen Cristescu*

REZUMAT

Printre diferitele citostatice larg utilizate în cadrul schemelor de polichimioterapie, antraciclina (prototip doxorubicina) joacă un rol important în ameliorarea prognosticului unor neoplazii. Efectul benefic al acestor medicamente este însă umbrit de toxicitatea lor severă, uneori fatală asupra cordului.

Modificări electrocardiografice și reacții benigne la nivelul pericardului pot surveni în faza inițială a tratamentului antraciclinic, în mod imprevizibil. Toxicitatea miocardică cronică, este însă factorul limitant al utilizării acestor citostatice în patologia oncologică.

Factorii de risc susceptibili de a potența cardiotoxicitatea acestor medicamente trebuie analizați înaintea administrării citostaticului și supravegheați prin echocardiografia și determinări repetate ale fracției de ejeție ventriculare.

Cuvinte cheie: antraciclina, cardiotoxicitate.

ABSTRACT

Cardiotoxicity of anthracyclines

Among the various anticancer drugs used alone or in combination during courses of chemotherapy anthracyclines (leader: doxorubicin) have greatly contributed to improve the prognosis of certain cancers. But their beneficial effect is impaired by an unquestionable toxicity notably for the heart. Changes in electrocardiograms, benign pericardial reactions may occur at an early stage of treatment. The cumulative toxicity of anthracyclines limits their use. The risk factors able to potentiate cardiotoxicity must be analysed before starting chemotherapy and follow up by echocardiography and isotope ejection fraction.

Key words: anthracyclines, cardiotoxicity.

Descoperite în anii '60, concomitent în Italia și Franța, **antraciclina** constituie și astăzi o familie de citostatice larg prescrisă în practica oncologică cotidiană. Le găsim constant prezente în protocoalele de polichimioterapie la pacienții cu hemopatii maligne sau diverse tumori maligne solide (neoplasm mamar, vezical, ovarian etc.).

Aparținând clasei agenților intercalanți, familia antraciclinelor cuprinde mai multe molecule (**tabelul I**).

Tabelul I. Principalele antraciclina

D.C.I.	Nume comercial	Doza zilnică recomandată (mg/m ²)	Doza totală recomandată (mg/m ²)
Daunorubicina	Carubicine	40-60	600
Doxorubicina	Adriamicina Adriablastina	40-75	550
Epirubicina	Farmorubicina	40-100	900
Zorubicina	Rubidazone	150-800	1800
Idarubicina	Zavedos	800	2000

Prima antraciclină utilizată în practica medicală a fost daunorubicina sintetizată din specii de *Streptomyces peuceetius*.

Molecula de referință din grupul antraciclinelor este însă **doxorubicina** care rămâne etalonul de la care se pornește atunci când se stabilesc echivalentele dozelor pentru alte molecule antraciclinice.

Ulterior a fost sintetizat un nou medicament, cu aceeași eficacitate antitumorală dar mai puțin cardiotoxic -

epirubicina. În prezent, s-a reușit obținerea unui alt produs din această clasă de citostatice, cu aceleași efecte citotoxice dar având avantajul administrării orale - **idarubicina**.

Efectele antitumorale benefice ale antraciclinelor se obțin însă uneori cu prețul unei toxicități particulare, potențial letale: **cardiotoxicitatea** care constituie principalul factor limitant al utilizării antraciclinelor în oncologie.

Mecanismele cardiotoxicității antraciclinice

Deși a fost subiectul a numeroase studii, mecanismul cardiotoxicității antraciclinice este încă neelucidat. S-au propus câteva mecanisme, probabil toate acestea fiind mai mult sau mai puțin implicate în realizarea insuficienței cardiace congestive. Cele mai importante ipoteze consideră că mecanismele cardiotoxicității sunt diferite de cele responsabile de efectele terapeutice.

a) Formarea radicalilor liberi

Procesele de oxidare sau reducere se desfășoară în apropierea sistemului sarcotubular și în mitocondrii ducând la apariția speciilor de oxigeni reactivi care produc leziuni tisulare. Formarea unui radical liber din doxorubicin, cu producerea concomitentă de radical anionic superoxid, induce ulterior peroxidarea lipidelor membranare (fapt evidențiat prin studii in vitro cu fracțiuni membranare subcelulare din diferite organe de mamifere).

Peroxidarea lipidelor provocată de antraciclina ar putea fi inhibată de către așa numiți "curățători de radicali", cum ar fi superoxid dismutaza și catalaza precum și de către

* Dr. Carmen Cristescu, șef de lucrări, disciplina de Farmacologie, UMF Timișoara

chelatorii fierului.

Ionii de Fe^{3+} au un rol important în fenomenele chimice provocate de radicali. Astfel, formarea de complexe între doxorubicină și ionii de fier se pare că joacă un rol în cursul acestui proces. Antraciclinele formează complexe puternice cu Fe^{3+} . In vitro, complexele doxorubicină fier stimulează formarea radicalilor liberi (Fig. 1)

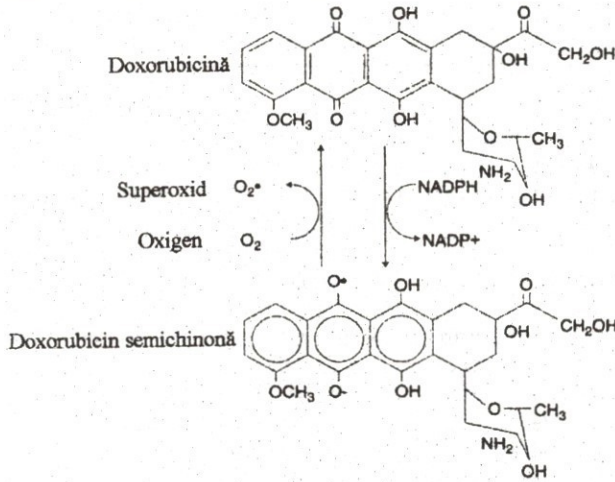


Fig. 1 - Formarea de radicali liberi. Reducerea doxorubicinei determină formarea de radicali liberi semichinone care pot interacționa cu oxigenul pentru a forma superoxizi

Radicalii liberi sunt produși în toate țesuturile, dar inima pare a fi în mod special afectată de către aceștia.

Vulnerabilitatea țesutului miocardic poate fi explicată prin:

- existența unui titru scăzut la acest nivel al enzimelor implicate în detoxifierea cardiomiocitelor (catalază, superoxid dismutază);
- faptul că celulele mușchiului cardiac, datorită necesităților energetice ridicate sunt bogate în mitocondrii, ceea ce le conferă o sensibilitate sporită la leziunile produse de radicali.

Implicarea radicalilor liberi în cardiotoxicitate este neîndoieabilă, dar deoarece unele aspecte nu pot fi explicate cu această teorie, se pare că mai intervin și alte mecanisme.

b) Alte concepții

Chacon și Acosta presupun că există o perturbare a homeostaziei calciului intracelular în cazul toxicității induse de doxorubicină. Alți autori au sugerat că încălcarea cu calciu nu este atât cauză cât un fenomen final toxic în patogenia cardiotoxicității induse de antracicline.

Alt mediator al cardiotoxicității poate fi cardiolipin, un fosfolipid membranar, mitocondrial care este implicat în funcționarea corespunzătoare a mai multor enzime. Legarea doxorubicinei de cardiolipin poate fi cauza inhibării enzimelor cardiolipin dependente.

Forme de manifestare a cardiotoxicității antraciclinice

Distingem 2 mari tipuri de cardiotoxicitate indusă de

antracicline:

1) Cardiotoxicitatea imediată (acută și subacută)

Ea survine imprevizibil, independent de doza utilizată, de modul de administrare al antraciclinei și de terenul pacientului, în timpul administrării intravenoase sau în orele/zilele ce urmează injectării citostaticului.

Precoce pot surveni:

a) modificări electrocardiografice de tip:

- tulburări de repolarizare cu aplatizarea sau negativarea undei T
- microvoltaj temporar al complexului QRS
- accese de tahicardie sinusală
- extrasistole atriale sau ventriculare
- blocuri AV

Aceste modificări EKG ce apar la 1/3 bolnavi sunt în general tranzitorii, dispărând până la următoarea cură antraciclinică, la majoritatea pacienților. Doar la 10-15% dintre bolnavi tahiaritmiile supraventriculare și blocurile AV pot persista mai multe săptămâni după injectarea antraciclinei (la acești pacienți prezintă interes înregistrarea Holter).

Nici una dintre anomaliile EKG de mai sus nu au o valoare predictivă în ceea ce privește apariția unei cardiomiopatii ulterioare.

b) reacții pericardice benigne

c) **miocardită acută severă** apare rareori în primele ore ce urmează primei perfuzii cu antracicline. Are o evoluție rapidă, defavorabilă, potențial letală la aproximativ 1/3 din cazuri.

d) **insuficiență coronariană** survine în mod excepțional Patogenia acestei toxicități imediate a antraciclinelor este necunoscută:

- anomalii de metabolizare la unii pacienți?
- potențarea efectului toxic de către alte citostatice administrate concomitent?

2) Cardiotoxicitatea cumulativă (cronică)

Constă în apariția unei cardiomiopatii "toxice" progresive, dozodependente ce duce la instalarea insuficienței cardiace severe, refractare la medicația obișnuită.

Acest tip de cardiotoxicitate antraciclinică poate surveni în săptămânile/lunile ce urmează ultimei administrări de citostatic sau uneori foarte tardiv la mulți ani (10-15) de la ultima cură antraciclinică.

Consecințele cardiace pe termen lung ale acestor citostatice au putut fi mai bine cuantificate în patologia pediatrică oncologică, deoarece datorită medicației moderne numărul de copii supraviețuitori ai unui cancer tratat cu antracicline este din ce în ce mai mare.

Frecvența afectării miocardice de către antracicline este divers apreciată de către clinicieni. Iată pentru doxorubicină (care rămâne etalonul de necontestat în terapia unor tumori maligne solide) care este incidența cardiomiopatiei clinice:

- 1-3% pentru o doză cumulativă de 450 mg/m²
- 7% pentru o doză cumulativă de 550 mg/m²
- 50% pentru doze apropiate de 1000 mg/m²

Se observă deci o creștere brutală a incidenței cardiomiopatiei la doze cumulative ce depășesc 550 mg/m² doxorubicină.

Doza totală cumulativă (DTC) de peste 550 mg/m² doxorubicină constituie factorul esențial de inducere a toxicității cardiace cronice. În figura de mai jos este prezentat un grafic care stabilește relația între efectul cardiac și doza de antraciclină administrată (Fig. 2).

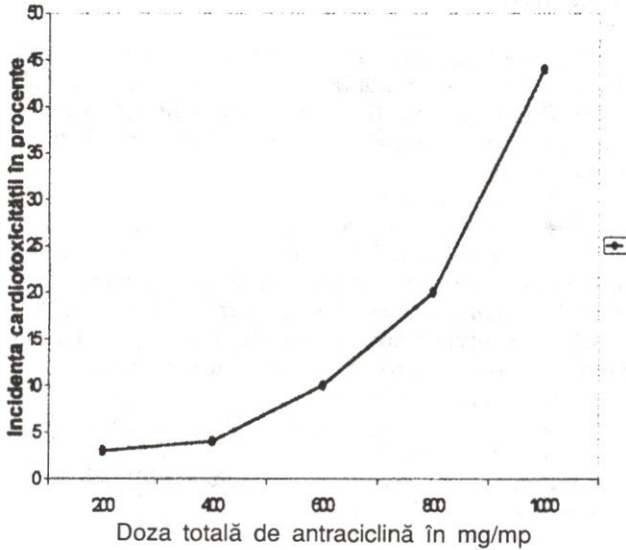


Fig. 2 - Incidența efectelor cardiotoxice ale Doxorubicinei în funcție de doza cumulativă administrată

Este interesant de notat că probabilitatea unei toxicități cardiace nu este nulă nici pentru dozele mici de antraciclină și că există o netă creștere a acestei toxicități dincolo de doza de 500 mg/m².

Factori favorizanți ai toxicității cardiace antraciclinice

Studiile efectuate până în prezent subliniază rolul asociat dar totdeauna semnificativ în instalarea afectării miocardice de către antracicline a următorilor factori:

- iradierea mediastinală prealabilă
- administrarea concomitentă sau prealabilă a altor citostatice potențial cardiotoxice (ciclofosfamida; 5-fluorouracil)
- terenul pacientului este un element capital:
 - vârsta pacientului
Copiii și vârstnicii reprezintă o populație cu risc crescut de toxicitate cardiacă antraciclinică.
 - antecedentele cardiovasculare (boală coronariană; aritmii).

Metode de evaluare a toxicității cardiace induse de antracicline

■ Echocardiografia

Este fără nici o contestație examenul cel mai ușor, cel mai puțin costisitor și cel mai utilizat pentru această indicație.

O echocardiografie de control sistematică se recomandă atunci când DTC atinge 300 mg/m² doxorubicină. Atunci când DTC atinge sau depășește 450 mg/m², examenul echocardiografic se impune a fi efectuat înaintea fiecărei noi cure antraciclinice.

■ Frația de ejeție a VS

Această investigație deși este mai costisitoare și mai puțin disponibilă decât echocardiografia, prezintă avantaje certe:

- are o sensibilitate net superioară echocardiografiei, rezultatele ei fiind independente de operator;
- permite depistarea mai precoce a afectării cardiace;
- aspectul evolutiv al fracției de ejeție ventriculară decide continuarea/întreruperea terapiei antraciclinice;

■ Biopsia endomiocardică

Biopsia endomiocardică este un examen mai dificil de realizat la scara de prevenție a riscului cardiac, fiind rezervată unor cazuri speciale. Ea este o investigație indispensabilă pentru urmărirea cardiotoxicității antraciclinice atunci când echocardiografia și fracția de ejeție ventriculară sunt neconcludente.

Modalități de limitare a cardiotoxicității antraciclinice

A) Metode cu caracter "restrictiv"

- Selecția foarte atentă a cazurilor care urmează să beneficieze de tratament antraciclinic.
- Se evită depășirea dozei cumulative de 350-400 mg/m² doxorubicină (sau dozele echivalente pentru o altă antraciclinică) sau doza de 300 mg/m² doxorubicină dacă bolnavul a efectuat o iradiere mediastinală necesară pentru remiterea bolii.
- Utilizarea unor analogi cunoscuți a fi mai puțin cardiotoxici, de tip farmorubicin sau idarubicin

B) Metode de protecție ale cordului

- Modificarea schemei de administrare a antraciclinelor

a) Modificarea dozei de antraciclină

Studiile efectuate până în prezent subliniază efectul protector cardiac al schemei de administrare săptămânale prin bolus de 20 mg/m² doxorubicină, 3 săptămâni consecutiv în loc de schema clasică de 60 mg/m² la interval de trei săptămâni. Se pare că schema de administrare săptămânală permite utilizarea cu aproape a 200 mg/m² doxorubicină suplimentar comparativ cu schema clasică pentru același grad de afectare cardiacă.

b) Modificarea modului de administrare prin creșterea duratei de perfuzie a antraciclinei (are același obiectiv: diminuarea pic-ului concentrației plasmatice și incidenței cardiomiopatiei). Administrarea doxorubicinei în perfuzie intravenoasă continuă de 48-72 ore diminuează pic-ului concentrației plasmatice și frecvența cardiomiopatiei. Intensitatea pic-ului nu este net diminuată decât plecând de la o durată a perfuziei de 48 ore. Perfuziile de 24 ore nu par să exercite o cardioprotecție semnificativă comparativ cu injectarea în bolus a antraciclinei.

- Încapsularea antraciclinelor în structuri liposomale poate reduce incidența cardiotoxicității diminuând pic-ul concentrației plasmatice.
- Coadministrarea unor medicamente cardioprotectoare (dexrazoxan; inhibitori ai enzimei de conversie).

a) Dexrazoxanul, chelator al ionilor de fier și cupru asigură protecția cordului. Complexând ionii de fier în celula miocardică, împiedică legarea acestor ioni de antracicline și diminuează producția de radicali liberi responsabili de peroxidarea lipidelor membranare (Fig. 3). Administrarea

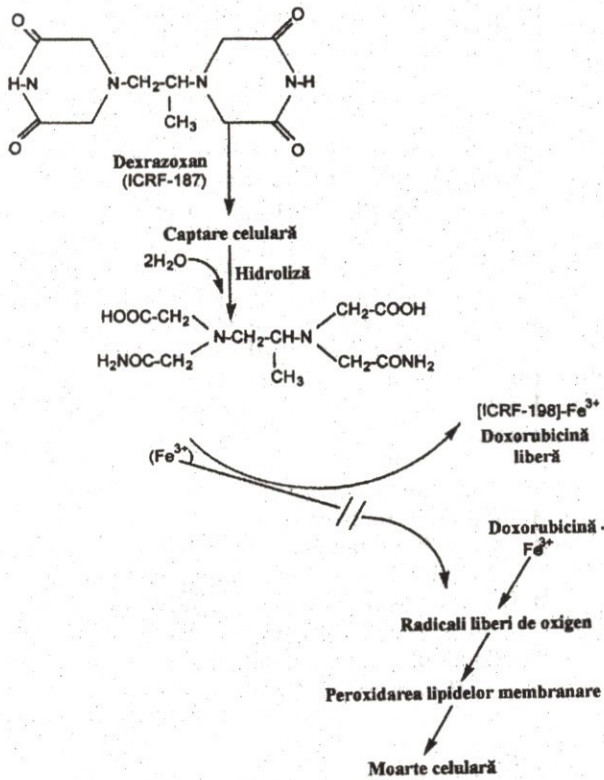


Fig. 3 - Mecanismul cardioprotecției Dexrazoxanului în cardiotoxicitatea indusă de Doxorubicină

sa în doză de 600 mg/m² pentru 40 mg/m² doxorubicină permite tolerarea unor doze cumulative de doxorubicină mai mari fără însă a crește incidența insuficienței cardiace.

b) Terapia cu inhibitorii enzimei de conversie (IEC) ameliorează mortalitatea legată de insuficiența cardiacă și fracția de ejeție a VS. Aceste medicamente pot preveni apariția fibrozei și distrucția miocitelor după terapia antraciclincă. Utilizarea IEC ar putea începe precoce, din momentul diminuării fracției de ejeție ventriculare.

Concluzii

1) **Cardiotoxicitatea antracinelor** rămâne o *problemă importantă și interesantă în practica oncologică* cotidiană.

2) **Două ipoteze fiziopatologice** sunt cel mai des avansate pentru explicarea toxicității cardiace a antracinelor:

- formarea de radicali liberi de superoxid;
- citotoxicitatea directă prin legare membranară.

3) Au fost raportate 2 tipuri de toxicitate cardiacă antraciclincă: cardiotoxicitatea *imediată* și cardiotoxicitatea *cronică cumulativă* a cărei incidență variază între 5 și 10%.

4) **Trei investigații esențiale** sunt indispensabile pentru evaluarea cardiotoxicității antraciclince:

- ecocardiografia;
- fracția de ejeție ventriculară;
- biopsia endomiocardică.

5) Pentru limitarea cardiotoxicității antraciclince se impun **măsuri** cu caracter:

- restrictiv;
- cardioprotector.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander J., Speyr L.: Cardiotoxicity and cancer chemotherapy, *Oncology*, 1996; 7; 298-309
2. Bassar R., Green M.: Complications of treatment strategies for preventions of anthracycline cardiotoxicity, *Cancer Treat. Rev.*, 1995, 19, 57-77
3. Bădulescu F., Cârlig V., Voicu V.: Bazele chimioterapiei antineoplazice, *Ed. Didactică și Pedagogică București*, 1997
4. Berman E.: Clinical Application of Dexrazoxane for Anthracycline Cardioprotection, *J. Clin. Oncol.*, 1997, 7; 91-107
5. Blay J.Y., Morel P.: Rationale for the use of anthracyclines in high dose regimens, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998; 19; 138-142
6. Blicher J., Green D.: Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer, *Ed. Wiley-Liss*, 1993
7. Ferriere M., Donadio D.: Cardiotoxicité des anthracyclines, *Arch. Mal. Coeur*, 1993, 86, 53-58
8. Pein F., Vassal G.: Pediatric aspects of anthracycline cardiotoxicity and practical implications for prevention, *Arch. Pediatr*, 1997, 2, 988-999.