

تأثیر دوزهای اندک آنتراسایکلین‌ها بر عملکرد قلبی کودکان تحت شیمی درمانی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۰۷ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۲/۰۳ آنالیز: ۱۳۹۳/۰۳/۱۵

زمینه و هدف: عوارض قلبی آنتراسایکلین‌ها در دوزهای متوسط و بالا ($>350 \text{ mg/m}^2$) به خوبی شناخته شده است، اما این سوال که آیا علایم تحت بالینی کاردیومیوپاتی با دوزهای کمتر از 350 mg/m^2 نیز ایجاد می‌شود هنوز مورد بحث است. هدف این مطالعه بررسی عملکرد قلبی کودکان تحت درمان با آنتراسایکلین در دوزهای کمتر از 350 mg/m^2 جهت تعیین ایجاد عارضه قلبی و ارزیابی ریسک فاکتورهای موثر بر بروز این عارضه بود.

روش بررسی: در یک مطالعه آینده‌نگر ۵۰ کودک سرطانی بستری در بخش خون و انکولوژی اطفال بیمارستان بعثت شهر سنندج در سال‌های ۸۸-۹۱ که تحت درمان با آنتراسایکلین‌های دانوروبیسین و داکسوروبیسین با دوز کمتر از 350 mg/m^2 بودند، توسط اکوکاردیوگرافی سریال به مدت یک تا سه سال پیگیری شدند. انحراف شاخص‌های اکوکاردیوگرافی از مقادیر نرمال اندازه‌گیری شد و ارتباط عوارض قلبی با ریسک فاکتورهای احتمالی با روش‌های آماری مناسب آنالیز گردید.

یافته‌ها: در ۲۲٪ از بیماران به ویژه کودکان بیش از ۱۱ سال، حداقل یکی از پارامترهای اکوکاردیوگرافی شامل کسر تخلیه قلب، قطر پایان سیستولی، قطر پایان دیاستولی، توده بافتی و ضخامت دیواره خلفی بطن چپ در طول پیگیری تغییر کرد. مهمترین ریسک فاکتور، سن در زمان شروع داروها بود. در میان انواع کانسر، مبتلایان به لوسمی میلوییدی حاد بیشترین میزان شاخص‌های غیرطبیعی را داشتند. جنسیت و طول مدت پیگیری ارتباطی با بروز عارضه قلبی نشان ندادند.

نتیجه‌گیری: آنتراسایکلین‌ها حتی در دوزهای کمتر از 350 mg/m^2 می‌توانند منجر به تغییر عملکرد قلبی شوند هرچند که این تغییرات همراه با علایم بالینی نباشد. از این روی پیگیری طولانی مدت عوارض قلبی این داروها و استفاده از روش‌های محافظت قلب در هر دوز مصرفی توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: آنتراسایکلین، شیمی درمانی، کاردیوتوکسیسیته، اکوکاردیوگرافی.

شیوا رحیمی دهگلان^۱
فرزاد کمپانی^۱
شهرام رحیمی دهگلان^۲
الناز طبیبیان^{۲*}

۱- گروه خون و انکولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۲- دانشجوی MD-MPH، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۰۲۵۸۱
E-mail: elnaz_tabibian@yahoo.com

مقدمه

بدترین عارضه آنها که باعث محدود شدن مصرفشان گردیده عوارض قلبی شان است.

اولین آنتراسایکلین کشف شده دانوروبیسین بود و بعد از آن دوکسوروبیسین، اپی‌روبیسین، ایداروبیسین و والروبیسین هم اضافه شدند. چون این داروها آنتی‌بیوتیک هستند باعث مهار و کشته شدن میکروب‌ها نیز می‌شوند اما هرگز به دلیل توکسیسیته بالایی که دارند

آنتراسایکلین‌ها (ANTs) گروهی از داروهای شیمی درمانی هستند که از باکتری استرپتومایسز مشتق می‌شوند، این ترکیبات برای درمان تعداد زیادی از کانسرها مثل لوسمی، لنفوم، سرطان پستان، رحم، تخمدان و ریه استفاده می‌گردند.^{۱،۲} در مقابل فواید این داروها، از

آنتراسایکلین‌ها و بررسی ریسک فاکتورهای احتمالی ایجاد عوارض نظیر سن در زمان تشخیص، جنسیت، دوز تجمعی دارو و طول مدت پیگیری می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه که یک مطالعه طولی آینده‌نگر بود، تمامی کودکان (محدوده سنی زیر ۱۸ سال) سرطانی تحت درمان با آنتراسایکلین‌های دانوروبیسین و داکسوروبیسین بستری در بخش خون و انکولوژی اطفال بیمارستان بعثت شهر سنجند در سال‌های ۹۱-۸۸ که دوز تجمعی کمتر از 350 mg/m^2 دریافت کرده بودند را با کسب رضایت آگاهانه و رعایت کلیه موازین اخلاقی کنوانسیون ژنو وارد مطالعه کردیم. روش نمونه‌گیری سرشماری یا نمونه‌گیری در دسترس بود و حجم نمونه ما در طول مطالعه برابر ۵۰ مورد شد.

معیارهای خروج افراد از مطالعه شامل این موارد بودند: ۱- اختلال کارکرد قلبی در ابتدا (نوبت اول اکوکاردیوگرافی) ۲- ابتلا به بیماری قلبی مادرزادی ۳- مصرف سایر داروهای موثر بر عملکرد قلب ۴- مرگ در طول مطالعه ۵- انصراف از ادامه پیگیری.

اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران با استفاده از پرونده پزشکی آنان تکمیل گردید. در این بررسی برای هر بیمار پیش از شروع درمان با آنتراسایکلین، یک نوبت اکوکاردیوگرافی برای ارزیابی وضعیت پایه انجام شد و یک تا سه سال بعد از شروع درمان نیز در زمان آخرین پیگیری، اکوکاردیوگرافی دیگری صورت گرفت. در این مطالعه ما در پی یافتن عوارض زودرس آنتراسایکلین‌ها بودیم نه عوارض درازمدت، بنابراین مدت زمان یک تا سه سال کافی بود.

اکوکاردیوگرافی توسط یک کاردیولوژیست و با دستگاه اکوکاردیوگرافی M mode از نوع Vivid 3 برای همه بیماران انجام گرفت. از میان معیارهای استاندارد اکوکاردیوگرافی M mode، کسر تخلیه قلب (Ejection Fraction, EF)، قطر بطن چپ در پایان سیستول (Left Ventricular End-Systolic Diameter, LVESD)، قطر بطن چپ در پایان دیاستول (Left Ventricular End-Diastolic Diameter, LVEDD)، ضخامت دیواره بین بطنی (Interventricular Septal Diameter, IVSD)، ضخامت خلفی بطن چپ (Left Ventricular Posterior Wall Diameter, LVPWD) در این مطالعه

برای درمان عفونت‌ها استفاده نمی‌شوند.

مکانیسم کاردیوتوکسیسیته آنها به احتمال زیاد از روش‌های زیر صورت می‌گیرد:

- ۱- تداخل با شبکه‌های ریانودین در شبکه‌ی سارکوپلاسمی قلب
- ۲- ایجاد رادیکال‌های آزاد توسط خود آنتراسایکلین‌ها یا متابولیت‌های آن در عضله قلبی و با حضور آهن درون سلولی
- ۳- تضعیف هموستاز آهن و کلسیم داخل سلولی و سرانجام این تغییرات سبب آپوپتوز میوسیت‌ها می‌شود.

کاردیوتوکسیسیته در ابتدا به صورت تغییراتی در الکتروکاردیوگرام و آریتمی قلبی است که ممکن است به سمت میوپاتی و نارسایی احتقانی قلب پیش برود. دوزهای بالای این داروها می‌تواند سبب تاکی آریتمی و نارسایی قلبی حاد شود اما در حال حاضر این واکنش‌ها با تغییر دوز دارو کاهش یافته و نادر هستند. با این وجود اثرات تحت حاد و مزمن آنها روی قلب هنوز به‌عنوان یک مشکل بالینی مطرح است. سمیت قلبی با دوز تجمعی دارو ارتباط دارد، به‌همین علت برای هر بیمار در طول زمان دوز داروهای دریافتی را جمع می‌کنند و زمانی که به ماکزیمم دوز تجمعی رسید دارو را قطع می‌کنند.^۳

شواهدی وجود دارد که کاردیوتوکسیسیته با افزایش مدت پیگیری افزایش می‌یابد به طوری که از ۲٪ پس از دو سال، به ۵٪ پس از ۱۵ سال می‌رسد.^۴ علاوه بر دوز تجمعی و طول مدت پیگیری، سن، جنس، برنامه دوزها و رادیوتراپی هم‌زمان نیز در برخی از مطالعات بر توکسیسیته این دسته دارویی اثر داشته‌اند. روش استاندارد طلایی تشخیص اثرات قلبی، تصویربرداری قلب و به‌ویژه اکوکاردیوگرافی و بیوپسی قلب می‌باشد. پیشگیری از کاردیوتوکسیسیته آنتراسایکلین‌ها به‌خصوص در کودکانی که احتمال زندگی طولانی‌مدت آنها بعد از کموتراپی بیشتر است بسیار مهم می‌باشد.^۵ همان‌طور که بیان شد اثر کاردیوتوکسیک این داروها در دوزهای متوسط تا بالا (دوزهای بالاتر از ۳۵۰ میلی‌گرم بر واحد سطح بدن) به خوبی شناخته شده اما سوال اینجاست که آیا دوزهای کمتر از آن نیز می‌توانند باعث پیشرفت کاردیومیوپاتی تحت بالینی در طول زمان شوند؟ هدف مطالعه ما بررسی عملکرد قلب به کمک اکوکاردیوگرافی سریال، ابتدا در زمان تشخیص سرطان و سپس در زمان آخرین پیگیری به فاصله یک تا سه سال پس از شروع درمان با

تمام بیماران تا پایان مطالعه نرمال باقی ماند و در محاسبه ارتباط بین بروز عوارض قلبی با ریسک فاکتورهای پنج‌گانه این مطالعه یعنی سن، جنس، نوع بدخیمی، طول مدت پیگیری و دوز تجمعی داروها وارد نشد. در نمودارهای ۱ و ۲ می‌توان توزیع نتایج کلی اکوکاردیوگرافی را برحسب این ریسک فاکتورها به تفکیک مشاهده کرد. بررسی آماری ارتباط بین این متغیرها و نتایج اکوکاردیوگرافی نشان داد: تفاوت در عوارض قلبی بین گروه‌های سنی مختلف معنادار بوده است ($P=0/007$) به شکلی که بیشترین عارضه قلبی در گروه سنی بالاتر از ۱۱ سال (در $44/4\%$ موارد) و بعد از آن در گروه سنی ۱۰-۶ سال (در $41/7\%$ موارد) مشاهده شده و از بین پارامترهای اکوکاردیوگرافی به صورت جداگانه، سه معیار EF، LVM و LVEDD اختلاف معنادار در بین گروه‌های مختلف سنی نشان داده‌اند (مقادیر P به ترتیب $0/003$ ، $0/026$ و $0/003$). در مورد نوع بدخیمی، بیماران (Acute Myeloid Leukemia, AML) در کل تغییرات اکوکاردیوگرافی بیشتری داشتند (در 50% موارد) از این‌روی نوع بدخیمی با عارضه قلبی رابطه معنادار داشت ($P=0/016$). به‌طور خاص هم می‌توان به پارامترهای LVEDD و EF اشاره کرد که ارتباط آنها با نوع بدخیمی معنادار بود (P به ترتیب $0/047$ و $0/001$). از لحاظ جنسیت عوارض قلبی به‌طور کلی در دختران ($26/3\%$) نسبت بیشتری از پسران ($19/4\%$) داشت اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود ($P=0/73$).

همچنین در این مطالعه هیچ‌گونه ارتباط معناداری بین طول مدت پیگیری و پارامترهای اکوکاردیوگرافی پیدا نشد ($P=0/9$). یعنی زمان انجام اکوکاردیوگرافی دوم اثر آشکاری بر میزان بروز عوارض قلبی نداشت و نسبت بروز عارضه در هر سه گروه زمانی از نظر آماری یکسان بود. در ارتباط با دوز دارو نیز با توجه به جدول ۲ می‌توان مشاهده کرد که میانگین دوز هیچ کدام از دو داروی دانوروبیسین و داکسوروبیسین و همچنین میانگین دوز تجمعی کل، بین بیماران با نتیجه اکوکاردیوگرافی نرمال و غیرنرمال تفاوتی نداشت بنابراین می‌توان گفت ارتباط معناداری بین دوز تجمعی دارو و عارضه قلبی وجود نداشت ($P=0/06$).

گرچه به طور خاص در مورد شاخص EF هم با دانوروبیسین و هم با داکسوروبیسین و در مورد LVEDD فقط با داکسوروبیسین این ارتباط معنادار بود (مقادیر P به ترتیب $0/009$ ، $0/046$ و $0/02$).

مورد توجه اصلی بود ولی در کنار اینها، حجم توده بافتی بطن چپ (Left Ventricle Mass, LVM) نیز که در مطالعات اخیر ارزشمندی آن به اثبات رسیده بود با استفاده از سه متغیر LVEDD، LVPWD و IVSD و طبق فرمول زیر محاسبه گردید:

$$LVM(g) = 1.04 \times [(LVEDD + IVSD + LVPWD)^3 - 13.6(LVEDD)^3]$$

از آنجا که با افزایش سن مقادیر نرمال برای این معیارها تغییر می‌کند هر کدام از این معیارها با مقادیر نرمال برای جنس و شاخص سطح بدن (BSA) فعلی بیمار تنظیم شده و مطابقت داده شد.

محدوده مقادیر نرمال برای EF از مطالعه Edelman به دست آمد^۷ و محدوده طبیعی برای سایر معیارهای اکوکاردیوگرافی نیز از مطالعه Kampmann استخراج شد.^۸ با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، تغییر در حتی یکی از پارامترهای اکوکاردیوگرافی در نوبت دوم، به منزله نتیجه غیرنرمال و عارضه قلبی آنتراسایکلین تلقی شد. در نهایت اطلاعات وارد نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۸ شد و به کمک روش‌های آماری توصیفی و تحلیلی (آی و Fisher Exact test برای متغیرهای کیفی و Student's t- test برای متغیرهای کمی) آنالیز گردید و $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین دوز دریافتی دانوروبیسین در بیماران $69/6 \text{ mg/m}^2$ (حدود اطمینان $52/80-68/58$)، میانگین دوز دریافتی داکسوروبیسین $117/7 \text{ mg/m}^2$ (حدود اطمینان $78/140-62/94$) و میانگین دوز دریافتی کل که حاصل جمع دوز دریافتی هر دو دارو برای هر بیمار است $187/3 \text{ mg/m}^2$ (حدود اطمینان $94/209-66/164$) بود. توزیع ویژگی‌های دموگرافیک، انواع بدخیمی‌ها و طول مدت پیگیری بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. منظور از طول مدت پیگیری فاصله بین تاریخ انجام اکوکاردیوگرافی اول و دوم می‌باشد. در مجموع 22% بیماران (۱۱ مورد) در پایان مطالعه حداقل یک پارامتر غیرطبیعی و در نتیجه اکوکاردیوگرافی غیرنرمال و یا عارضه قلبی داشتند. پارامترهای LVEDD در 10% بیماران (پنج مورد)، LVM در 8% (چهار مورد)، EF در 8% (چهار مورد)، LVPWD در 4% (دو مورد) و LVEDD در 2% (یک مورد) تغییر کرده بود. شایان ذکر است که پارامتر IVSD در

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه از لحاظ جنسیت، سن، نوع بدخیمی و مدت پیگیری

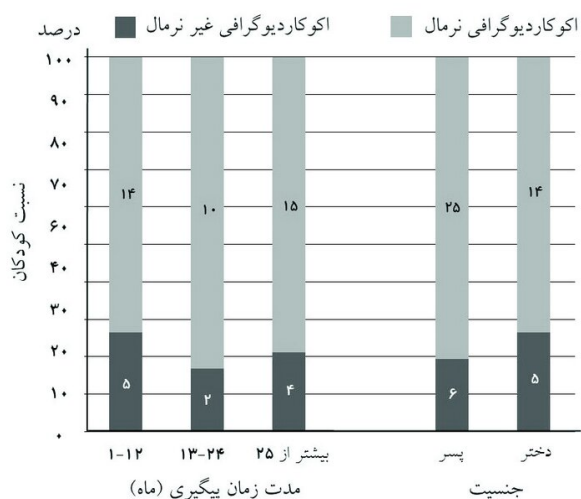
تعداد (بیمار)	جنسیت	گروه سنی	نوع بدخیمی	مدت پیگیری
۱۹	دختر	۵-۱	ALL*	۱۲-۱
۳۸٪	۳۸٪	سال	۸۰٪	ماه
۳۱	پسر	۱۰-۶	AML**	۲۴-۱۳
۶۲٪	۲۴٪	سال	۱۲٪	ماه
۹		۱۱<	Other***	۲۵<
۱۸٪	۱۸٪	سال	۸٪	ماه

*ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia, **AML: Acute Myeloid Leukemia, ***Other: Hodgkin Lymphoma, non-Hodgkin Lymphoma

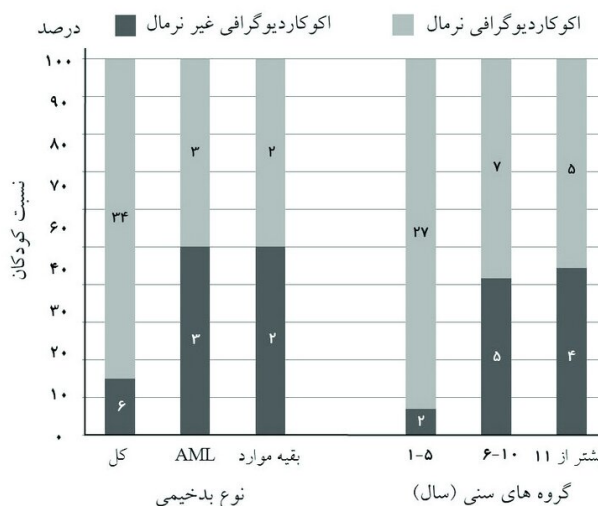
جدول ۲: بررسی رابطه دوز تجمعی داروها و نتیجه کلی اکوکاردیوگرافی

P*	میانگین و انحراف معیار دوز تجمعی (mg/m ²)	اکوکاردیوگرافی	دارو
۰/۰۶	۱۵۸/۱۸(±۷۷/۱۷)	نرمال	داکسوروبیسین
	۱۰۶/۲۸(±۷۹/۶)	غیرنرمال	
۰/۰۶	۵۰/۹(±۴۷/۸۴)	نرمال	دانوروبیسین
	۷۴/۹(±۳۴/۲۴)	غیرنرمال	
۰/۳۱	۲۰۹/۰۹(±۸۵/۹۶)	نرمال	مجموع
	۱۸۱/۱۵(±۷۷/۹)	غیرنرمال	

*آزمون آماری: Student's t-test و P<۰/۰۵ سطح معناداری در نظر گرفته شده است.



نمودار ۲: توزیع نتیجه اکوکاردیوگرافی بر حسب جنس و طول مدت پیگیری



نمودار ۱: توزیع نتیجه اکوکاردیوگرافی بر حسب سن و نوع بدخیمی

بحث

رابطه مستقیمی نمی‌باشد.

از لحاظ جنسیتی در مطالعه ما کاهش EF و LVM و افزایش LVESD و LVEDD در جنس زن بیشتر دیده شد اما این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود. در مطالعه Rathe هم افزایش LVEDD و کاهش LVM و IVSD در جنس زن بیشتر دیده شده است^{۱۲} اما در مطالعه دیگر Rathe چنین بیان شده که افزایش LVEDD با جنسیت مرد ارتباط معناداری دارد.^{۱۰}

در مطالعه Vandecruys نیز پژوهشگران به این نتیجه رسید که کاهش LVPWD و EF در جنس مرد بیشتر است و نتیجه غیرطبیعی کلی اکوکاردیوگرافی در مجموع در جنس مرد بیشتر دیده شده که البته این ارتباط از نظر آماری معنادار نبوده است.^{۱۳} در دو مطالعه دیگر که توسط Amigoni و Iarussi انجام شده نتیجه غیرطبیعی اکوکاردیوگرافی در مجموع در جنس زن بیشتر دیده شده است^{۹،۱۴} و در نهایت در مطالعه Lipshultz کاهش jVSD، LVPWD و EF در جنس مونث بیشتر بوده است.^{۱۵} بنابراین بهتر است اینگونه نتیجه گرفت که تاثیر واقعی جنسیت روی کاردیوتوکسیسیتی ناشی از آنتراسایکلین‌ها هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است.

در مطالعه ما طول مدت پیگیری ریسک فاکتور معناداری نبود اما در هر دو مطالعه Rathe نتایج غیرطبیعی اکوکاردیوگرافی مانند افزایش LVESD و کاهش EF با طول مدت پیگیری ارتباط مستقیم داشته است. البته باید یادآور شد که هر دوی این مطالعات چندین ساله و با هدف بررسی عوارض طولانی مدت بوده‌اند.^{۱۰،۱۲} در مطالعه Creutzzi نیز چنین بیان شده که عوارض زودرس آنتراسایکلین‌ها (عوارضی که در یک‌سال اول پیگیری رخ داده بود) شایع‌تر از عوارض دیررس هستند.^{۱۶} از مطالعات انجام شده در داخل کشور می‌توان به مطالعه Amoozgar اشاره کرد که در آن در نهایت اختلاف آماری معناداری بین بیماران در اکوکاردیوگرافی اول و نوبت‌های بعدی و همچنین بین بیماران در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشده است.^{۱۷} اما باید گفت که مطالعه ما مشخص کرد که حتی دوزهای پایین آنتراسایکلین نیز می‌تواند کاردیوتوکسیک باشد و باعث تغییر در شاخص‌های اکوکاردیوگرافیک قلبی به ویژه در سنین بالاتر از ۱۱ و یا حتی بالاتر از شش سال شود. این در حالی است که هیچکدام از بیماران ما علائم بالینی نارسایی قلبی را تا پایان مطالعه نشان ندادند. بنابراین هیچ مرز مشخصی برای ایمن بودن این دسته دارویی

در مطالعه ما عوارض قلبی ناشی از درمان با آنتراسایکلین‌ها در کودکان مبتلا به سرطان توسط اکوکاردیوگرافی ارزیابی شد که در مجموع ۲۲٪ از این کودکان در طول مطالعه عوارض قلبی سبب کلینیکال نشان دادند. مهمترین ریسک فاکتور ثابت شده در این بررسی سن در زمان شروع داروها بود به این صورت که در سنین بالاتر از ۱۱ سال بیشترین درصد تغییرات پارامترهای اکوکاردیوگرافی مشاهده گردید. در مطالعه Iarussi نیز، سن در زمان تشخیص بیماری به‌عنوان یکی از ریسک فاکتورهای معنادار محاسبه شده اما در آن مطالعه سن پایین‌تر با عوارض قلبی ارتباط معنادار داشته است^۹ در حالی که در مطالعه ما ارتباط وارونه بود و بیشتر عوارض در سن بالاتر دیده شد. این تفاوت می‌تواند به این دلیل باشد که در مطالعه ما اکثر بیماران زیر پنج سال درمان موفقیت‌آمیزی داشتند، یعنی کمتر دچار عود شدند و دوز تجمعی دریافتی آنها در حد پایین‌تری باقی ماند.

پارامتر موثر دیگر نوع بدخیمی بود که در مطالعه حاضر، در بیماران مبتلا به AML بیش از سایر انواع بدخیمی کاهش EF و افزایش LVEDD دیده شد. این ارتباط می‌تواند ناشی از پروتوکول درمانی متفاوت این بدخیمی و در نتیجه دوز بیشتر آنتراسایکلین دریافتی در این بیماران باشد.

از لحاظ دوز تجمعی داروها نیز در مطالعه ما تنها بین دوز دانوروویسیسین و داکسوروبیسیسین با کاهش EF و بین دوز داکسوروبیسیسین با افزایش LVESD ارتباط معنادار وجود داشت و سایر پارامترهای اکوکاردیوگرافی با دوز دارو ارتباط روشنی نداشتند در حالی که در مطالعه Rathe دوز تجمعی آنتراسایکلین‌ها با کاهش ضخامت دیواره بین بطنی (IVSD) نیز ارتباط معناداری داشته است.^{۱۰} همچنین در مطالعه ما رابطه دوز تجمعی دارو با نتیجه کلی اکوکاردیوگرافی معنادار نبود ولی در مطالعه Shimomura دوز تجمعی بیش از 300 mg/m^2 یک ریسک فاکتور مهم و معنادار در نظر گرفته شده است.^{۱۱} این تفاوت می‌تواند به این دلیل باشد که دوزهای تجمعی در مطالعه ما همگی بر پایه هدف اصلی مطالعه زیر 350 و حتی زیر 300 بوده‌اند و شاید رابطه آنتراسایکلین‌ها با عوارض قلبی در دوزهای اندک متفاوت با رابطه در دوزهای متوسط و بالاتر بوده و

سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) پایان نامه تحت عنوان "بررسی شیوع عوارض قلبی داروهای آنتراسیکلین بر اساس یافته‌های اکوکاردیوگرافی در کودکان مبتلا به سرطان تحت شیمی درمانی در بیمارستان بعثت سنندج از سال ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۱" در مقطع دکترای عمومی پزشکی ثبت شده در سال ۱۳۸۹ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کردستان اجرا شده است.

نمی‌توان پیدا کرد و نباید منتظر پیدایش علائم بالینی بیمار شد. لذا با توجه به ارزش تشخیصی بالا و کم هزینه بودن اکوکاردیوگرافی در بررسی اختلال عملکرد قلبی، توصیه می‌شود که این تکنیک به‌عنوان یک روش پیگیری طولانی‌مدت عوارض قلبی این دسته از داروها استفاده شود تا در صورت بروز شواهد نارسایی قلبی هرچه زودتر اقدامات درمانی آغاز گردند.

References

1. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56(2):185-229.
2. Peng X1, Chen B, Lim CC, Sawyer DB. The cardiotoxicology of anthracycline chemotherapeutics: translating molecular mechanism into preventative medicine. *Mol Interv* 2005;5(3):163-71.
3. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56(2):243-265.
4. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19(1):191-6.
5. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardio-protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD003917.
6. Szewczykowska M, Grygalewicz J, Szkiłładź-Skiba M. Left ventricular mass in children in relation to body surface area. *Med Wieku Rozwoj* 2009;13(3):187-93.
7. Edelman SK, Rowe DW, Pechacek LW, Garcia E. Left ventricular volumes and ejection fraction derived from apical two-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Dis* 1981;8(3):344-354.
8. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83(6):667-72.
9. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabrò R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs* 2005;7(2):67-76.
10. Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H, Nielsen G. Long-term cardiac follow-up of children treated with anthracycline doses of 300 mg/m² or less for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(3):444-8.
11. Shimomura Y, Baba R, Watanabe A, Horikoshi Y, Asami K, Hyakuna N, et al. Assessment of late cardiotoxicity of pirarubicin (THP) in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(3):461-6.
12. Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):663-7.
13. Vandecruys E, Mondelaers V, De Wolf D, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv* 2012;6(1):95-101.
14. Amigoni M, Giannattasio C, Frascini D, Galbiati M, Capra AC, Madotto F, et al. Low anthracyclines doses-induced cardiotoxicity in acute lymphoblastic leukemia long-term female survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(7):1343-7.
15. Lipshultz SE, Landy DC, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1050-7.
16. Creutzig U1, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(7):651-62.
17. Amoozgar H, Ghezelgharshi MR, Zareifar S. Echocardiographic changes after treatment with anthracyclines in children. *J Isfahan Med Sch* 2012;29(170):1.

The effect of anthracyclines in minimal doses on cardiac function of children under chemotherapy

Abstract

Received: 27 Dec. 2013 Accepted: 23 Apr. 2014 Available online: 05 Jun. 2014

Shiva Rahimi Dehgolan M.D.¹
Farzad Kompani M.D.¹
Shahram Rahimi Dehgolan
M.D., M.P.H.²
Elnaz Tabibian M.D., M.P.H.^{2*}

1- Department of Pediatric Hematology and Oncology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
2- M.D., M.P.H. Student, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88002581
E-mail: elnaz_tabibian@yahoo.com

Background: Cardiotoxicity of anthracyclines (ANTs) in medium and high doses (more than 350 mg/m²) has been already known but it is still unclear whether or not minimal doses (lower than 350 mg/m²) can also affect cardiac function. The goal of this study was to assess the cardiotoxicity of ANTs in children under minimal doses and evaluation the association of this toxicity with probable risk factors such as age at beginning of regimen, gender or type of malignancy.

Methods: In a prospective study 50 children suffering from different malignancies admitted in pediatric oncology department of Besat Hospital of Sanandaj City in 2010-2012, under ANTs regimen (Daunorubicin, Doxorubicin) in doses lower than 350 mg/m² were followed by serial echocardiography for 1-3 years. The deviation from normal values of echocardiographic parameters was measured for all patients in this period and even one parameter's deviation was considered as cardiac dysfunction and ANTs cardiotoxicity. The association of this toxicity and probable risk factors was analyzed by proper statistical methods in SPSS 18th version.

Results: In 22% of patients, mostly children older than 11, at least one of echocardiographic parameters including: ejection fraction (EF), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular mass (LVM) and left ventricular posterior wall diameter (LVPWD) changed during our follow up. The most important risk factor for cardiotoxicity in this study was age at beginning of ANTs regimen. Acute myeloid leukemia (AML) had the most abnormal values among all types of malignancies. In this study there was no statistically significant association between cardiotoxicity and gender or duration of follow up.

Conclusion: Anthracyclines even in doses lower than 350 mg/m² can induce cardiac dysfunction and alter echocardiographic parameters, although these changes are not always accompanied by clinical signs or symptoms as they were in this study. So long term echocardiographic follow up and cardioprotective techniques are recommended in prescription any doses of these cardiotoxic drugs.

Keywords: anthracyclines, cardiotoxic agents, chemotherapy, echocardiography.