

Využití biochemických markerů při hodnocení akutní a chronické kardiotoxicity antracyklinů u hematoonkologických pacientů

Horáček J.M.^{1,2}, Pudil R.³, Tichý M.^{1,4}, Jebavý L.^{1,2}, Pástorová J.⁵, Slováček L.^{1,2}

¹Katedra válečného vnitřního lékařství, Univerzita obrany v Brně, Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové

²Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky, UK v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

³I. interní klinika, UK v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

⁴Ústav klinické biochemie a diagnostiky, UK v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

⁵Klinika gerontologická a metabolická, UK v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

SOUHRN

Cíl studie: Monitorování akutní a chronické kardiotoxicity antracyklinů pomocí biochemických markerů – N-terminálního pro brain natriuretického peptidu (NT-proBNP), kardiálního troponinu T (cTnT) a myokardiálního izoenzymu kreatinkinázy (CK-MB mass).

Soubor a metodika: Do studie bylo zařazeno 26 pacientů s nově diagnostikovanou akutní leukémií (15 mužů a 11 žen, průměrný věk 46,2 ± 12,4 let). Pacienti byli léčeni 2–6 cykly chemoterapie (CHT) obsahující antracyklinový preparát v celkové kumulativní dávce 464,4 ± 117,5 mg/m². Vyšetření biochemických markerů a echokardiografické vyšetření bylo provedeno vstupně, po první CHT s antracykliny, po poslední CHT s antracykliny a s odstupem přibližně 6 měsíců po ukončení léčby.

Výsledky: Vstupní koncentrace NT-proBNP byla 117,7 ± 46,4 ng/l, hodnoty byly mírně zvýšené u 3 pacientů (nad 100 ng/l pro muže, nad 150 ng/l pro ženy). Po podání první CHT s antracykliny došlo k vzestupu na 299,7 ± 176,2 ng/l. Po poslední CHT s antracykliny byla koncentrace NT-proBNP 287,1 ± 147,4 ng/l. S odstupem 6 měsíců po ukončení léčby byla průměrná koncentrace NT-proBNP 362,5 ± 304,9 ng/l, zvýšené hodnoty byly u 16 pacientů. Rozdíly v NT-proBNP byly statisticky významné v porovnání se vstupní hodnotou (p < 0,001). Prokázali jsme korelaci mezi NT-proBNP a poruchou systolické a diastolické funkce levé komory (LK) na echokardiografii. Koncentrace cTnT byly negativní (pod 0,01 µg/l) během léčby u všech pacientů, s odstupem 6 měsíců po léčbě byly pozitivní u 3 pacientů. Koncentrace CK-MB mass byly během léčby i s odstupem po léčbě negativní (pod 4,94 µg/l) u všech pacientů.

Závěr: Naše výsledky potvrzují, že onkologická léčba obsahující antracykliny má toxický účinek na srdce, který se projevuje jak během léčby (akutní kardiotoxicita), tak během sledování po léčbě (chronická kardiotoxicita). Dochází ke změnám biochemických markerů funkčního poškození myokardu (elevace NT-proBNP svědčící pro akutní a chronickou neurohumorální aktivaci) a ke zhoršování ukazatelů systolické i diastolické funkce LK na echokardiografii. U asymptomatických pacientů jsou tyto změny považovány za známku subklinické kardiotoxicity. Tyto nálezy představují riziko pro rozvoj manifestní kardiotoxicity v podobě srdečního selhání v budoucnosti a vyžadují další sledování v čase. Podle našich výsledků léčba antracykliny ani při vyšších kumulativních dávkách nevede k akutnímu poškození struktury kardiomyocytů.

Klíčová slova: biochemické markery, NT-proBNP, kardiotoxicita, antracykliny.

SUMMARY

Horáček J.M., Pudil R., Tichý M., Jebavý L., Pástorová J., Slováček L.: The use of biochemical markers in assessment of acute and chronic cardiotoxicity of anthracyclines in hematooncology patients

Objective: Monitoring of acute and chronic cardiotoxicity of anthracyclines with biochemical markers – N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin T (cTnT) and myocardial isoenzyme of creatine kinase (CK-MB mass).

Setting: University of Defence in Brno, Faculty of Military Health Sciences in Hradec Králové, Department of Field Internal Medicine, Charles University in Prague, Medical Faculty in Hradec Králové and Faculty Hospital Hradec Králové, Department of Internal Medicine II – Clinical Hematology, Department of Internal Medicine I, Institute of Clinical Biochemistry and Diagnostics, Department of Gerontology and Metabolic Care.

Patients and Methods: Twenty six consecutive patients treated for newly diagnosed acute leukemia were studied. The patients consisted of 15 males and 11 females with the mean age of 46.2 ± 12.4 years. The patients were given 2–6 cycles of chemotherapy (CT) containing anthracyclines in the total cumulative dose of 464.3 ± 117.5 mg/m². Evaluation of biochemical markers and echocardiography were performed at the baseline, after first CT with anthracyclines, after last CT with anthracyclines and circa 6 months after completion of the treatment.

Results: Mean baseline NT-proBNP concentration was 117.7 ± 46.4 ng/l, values were slightly elevated in 3 patients (above 100 ng/l for male, above 150 ng/l for female). After the administration of the first CT with anthracyclines, NT-proBNP elevation to 299.7 ± 176.2 ng/l was observed. After last CT with anthracyclines, NT-proBNP concentration was 287.1 ± 147.4 ng/l. Six months after completion of the treatment, NT-proBNP concentration was 362.5 ± 304.9 ng/l, values were elevated in 16 patients. Changes in NT-proBNP were statistically significant in comparison with the baseline value (p < 0.001). We found correlation between NT-proBNP and systolic and diastolic left ventricular (LV) dysfunction on echocardiography. cTnT concentrations were negative (below 0.01 µg/l) during the treatment in all patients. Six months after the treatment, cTnT became positive in 3 patients. CK-MB mass concentrations remained negative (below 4.94 µg/l) in all patients during the treatment and the follow-up.

Conclusion: Our results show that oncology treatment containing anthracyclines has a toxic effect on the heart, which becomes manifest both during the treatment (acute cardiotoxicity) and during the follow-up (chronic cardiotoxicity). We found changes in biochemical markers of functional myocardial damage (NT-proBNP elevations showing acute and chronic neurohumoral activation) and deterioration of diastolic and systolic LV function on echocardiography. In asymptomatic patients, these changes are regarded as subclinical cardiotoxicity. These findings represent the risk for manifestation of cardiotoxicity in terms of heart failure in the future and require further follow-up. According to our results, anthracycline treatment – even in higher cumulative doses – does not lead to acute damage of cardiomyocyte structure.

Key words: biochemical markers, NT-proBNP, cardiotoxicity, anthracyclines.

Úvod

Kardiotoxicita je jedním z vedlejších nežádoucích účinků onkologické léčby. Nejčastějšími projevy kardiotoxicity jsou arytmie, ischemie myokardu, srdeční selhání a perikardiální změny. Většina těchto komplikací probíhá akutně, tj. objevují se v průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím ukončení. Výjimečné postavení zaujímají antracykliny se svojí chronickou a pozdní kardiotoxicitou, která se projevuje jako kardiomyopatie a chronické srdeční selhání s časovým odstupem po ukončení léčby [1]. Incidence kardiotoxicity antracyklinů závisí na prvním místě na dosažené kumulativní dávce (KD) léku [2], proto byly doporučeny maximální KD pro jednotlivé antracykliny a mitoxantron [3]. Po použití konverzních faktorů vycházejících z maximálních doporučených KD pro jednotlivé antracykliny a mitoxantron je možné stanovit maximální doporučenou KD antracyklinů na 550 mg/m². Dalšími rizikovými faktory kardiotoxicity antracyklinů jsou věk (nad 65 let, pod 3 roky), kombinace s jinými kardiotoxickými cytostatiky (cyklofosamid, taxany, 5-fluorouracil,...) nebo radioterapií mediastina, ženské pohlaví, předcházející onemocnění srdce a bolusové podání cytostatika [4].

Diagnostika kardiotoxicity je důležitá jak v období léčby, tak po jejím ukončení. Cílem je časná detekce poškození srdce, tj. ještě ve fázi subklinické a potenciálně reverzibilní. K dispozici máme řadu diagnostických metod běžně používaných v kardiologii [5, 6, 7]. Standardně se k diagnostice a monitorování kardiotoxicity používá echokardiografické (ECHO) vyšetření, které umožňuje neinvazivní hodnocení srdeční funkce. Některá pracoviště upřednostňují radionuklidovou ventrikulografii [8]. Tyto metody nejsou vždy dostupné na onkologickém oddělení a nejsou schopné spolehlivě odhalit kardiotoxicitu v časném stadiu [9]. Intenzivně se proto zkoumají i jiné možnosti časně detekce kardiotoxicity. V poslední době se do popředí zájmu dostávají biochemické markery poškození myokardu, zejména natriuretické peptidy a srdeční troponiny.

Natriuretické peptidy – atrální natriuretický peptid (ANP), brain natriuretický peptid (BNP) a NT-proBNP (N-terminální pro brain natriuretický peptid) – jsou produkovány myokardem v důsledku napětí stěny a tlakového přetížení [10]. ANP je produkován zejména v síních, BNP/NT-proBNP především v komorách. V kardiologii se dnes běžně používají k diagnostice srdečního selhání [11]. Normální plazmatické koncentrace BNP/NT-proBNP prakticky vylučují srdeční selhání – vysoká negativní prediktivní hodnota testu [12]. Uka-

zuje se, že stanovení natriuretických peptidů by mohlo být užitečné pro predikci srdečního selhávání. Pomocí BNP jsme schopni odhalit i nemocné s klinicky a ECHO nezjištěnými známkami srdečního selhávání [13].

Použitelností natriuretických peptidů jako markerů kardiotoxicity onkologické léčby se zabývalo několik poměrně malých studií. Výsledky studií naznačují, že natriuretické peptidy by mohly být užitečné pro detekci klinické i subklinické kardiotoxicity antracyklinů [14, 15, 16, 17] i jako prediktory pozdní kardiální dysfunkce po vysokodávkované chemoterapii a transplantaci krve tvorných buněk [9, 18, 19]. Zatím však chybí definitivní klinické vyhodnocení a natriuretické peptidy se rutinně v této indikaci nepoužívají.

Kardiální troponiny – kardiální troponin T (cTnT), kardiální troponin I (cTnI) – a myokardiální izoenzym kreatinkinázy (CK-MB) jsou markery poškození struktury kardiomyocytů z různých příčin, nejen ischemického poškození. Tyto markery byly také zkoumány v souvislosti s kardiotoxicitou protinádorové léčby. Klinických studií je ale poměrně málo a výsledky nejsou jednoznačné. V některých studiích nevedlo podání chemoterapie s antracykliny k vzestupu srdečních troponinů [20, 21]. V jiných studiích naopak po podání antracyklinů nebo vysokodávkované chemoterapie došlo k vzestupu srdečních troponinů, který předpovídal častější výskyt kardiálních komplikací během sledování po léčbě [22, 23, 24]. Výsledky studií z poslední doby jsou slibné, ale rutinní použití srdečních troponinů při monitorování kardiotoxicity onkologické léčby není v dnešní době pro nejednotnost vyšetření a výsledků zavedeno do klinické praxe [25].

Cílem studie bylo monitorování akutní a chronické kardiotoxicity antracyklinů u pacientů léčených pro hematologické onemocnění pomocí biochemických markerů poškození myokardu (NT-proBNP, cTnT, CK-MB mass) a porovnání změn biochemických markerů s nálezem na ECHO vyšetření. Pomocí výše uvedených metod byla sledována frekvence výskytu změn vyvolaných kardiotoxickou léčbou v čase.

Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 26 konsekutivních pacientů s nově diagnostikovanou akutní leukémií, kteří byli léčeni na II. interní klinice – Oddělení klinické hematologie FN a LF UK v Hradci Králové. V souboru bylo 15 mužů a 11 žen s průměrným věkem 46,2 ± 12,4 let (rozptyl 22–71, medián 49,0). Pacienti nebyli v minulosti léčeni

chemoterapií (CHT) či radioterapií. Dva pacienti měli v anamnéze ischemickou chorobu srdeční (ICHS) – stabilní anginu pectoris, 7 pacientů mělo dobře korigovanou arteriální hypertenzi. Renální funkce byly v mezích normy u všech pacientů. Na vstupním ECHO vyšetření byla systolická funkce levé komory srdeční (LK) v normě u všech pacientů, 1 pacientka měla poruchu diastolické funkce LK, u 2 pacientů byl vstupně malý výpotek v perikardu.

Všichni pacienti byli léčeni konvenční CHT obsahující antracyklinový preparát (idarubicin, daunorubicin nebo mitoxantron), bylo podáno 2–6 cyklů CHT. Průměrná KD antracyklinů v celém souboru byla $464,4 \pm 117,5 \text{ mg/m}^2$ (rozptyl 240–715, medián 425,5). Kardioprotekce dexrazoxanem nebyla použita u žádného pacienta. U 16 pacientů byla následně podána vysokodávkovaná CHT s převodem krvetvorných buněk. Studie byla schválena etickou komisí, všichni pacienti podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

Vyšetření biochemických markerů a ECHO vyšetření bylo provedeno před zahájením léčby (před CHT), po první CHT s antracykliny (po 1. CHT), po poslední CHT s antracykliny (po poslední CHT) a s odstupem přibližně 6 měsíců po ukončení léčby (rozptyl 5–8 měsíců, medián 6,0) (1/2 R po CHT).

Z biochemických markerů jsme stanovovali plazmatické koncentrace NT-proBNP, cTnT a CK-MB mass. Vzorky žilní krve byly získány z kanyly po 30minutovém klidu na lůžku vleže. Odběr byl proveden do ochlazených zkumavek s EDTA. Krev byla centrifugována, plazma stažena, ihned zamrazena a skladována při $-27 \text{ }^\circ\text{C}$ do doby stanovení. Koncentrace biochemických markerů byly stanoveny metodou elektrochemiluminiscence na analyzátoru Elecsys 1010 (Roche). Byly použity soupravy Elecsys NT-proBNP, Elecsys Troponin T, Elecsys CK-MB mass (Roche). Na základě výsledků řady studií a doporučení výrobce jsou plazmatické koncentrace NT-proBNP pod 100 ng/l pro muže a 150 ng/l pro ženy (125 ng/l bez rozdílu pohlaví) považovány za normální a umožňují vyloučit srdeční selhání [12, 26]. Ve studii byly tyto hodnoty NT-proBNP použity jako cut-off k vyloučení kardiální dysfunkce. Hodnoty nad

cut-off podle pohlaví (100 ng/l pro muže, 150 ng/l pro ženy) byly považovány za zvýšené, hodnoty NT-proBNP nad 500 ng/l za výrazně zvýšené. Koncentrace NT-proBNP je správnější uvádět v jednotkách SI, tj. v mol/l , převodní vztah je $\text{ng/l} \cdot 0,118 = \text{pmol/l}$. Zvýšené hodnoty NT-proBNP v souvislosti s podanou léčbou svědčí pro funkční poškození myokardu a jsou projevem toxického účinku léčby na myokard. Koncentrace cTnT (ani cTnl) diagnostická pro kardiotoxicitu onkologické léčby nebyla dosud přesně stanovena [25]. Námi použitá metoda 3. generace na stanovení cTnT má citlivost $0,01 \text{ } \mu\text{g/l}$. Koncentrace cTnT nad $0,01 \text{ } \mu\text{g/l}$ po podání onkologické léčby byly považovány za projev myokardiálního poškození. Normální koncentrace CK-MB mass jsou v rozmezí $0,10\text{--}4,94 \text{ } \mu\text{g/l}$. Vyšší hodnoty byly považovány za pozitivní a svědčící pro poškození struktury kardiomyocytů vlivem léčby.

ECHO vyšetření bylo provedeno na přístroji HP Image Point nebo HP Sonos 4500 zkušeným echokardiografistou. Ve studii byla hodnocena systolická a diastolická funkce LK a přítomnost perikardiálního výpotku.

Ejekční frakce (EF) LK byla stanovena metodou podle Teichholze. Za systolickou dysfunkci LK byla ve studii považována EF pod 55% , EF rovna 55% byla hodnocena jako hraniční. Diastolická funkce LK byla hodnocena z transmitrální dopplerovské křivky. Ve studii byla za poruchu diastolické funkce LK považována inverze E/A (poměr menší než $1,0$) a DT vlny E nad 220 ms [3]. K posouzení perikardiálního výpotku bylo použito semikvantitativní hodnocení M způsobem. Ve studii byl za léčbou indukovaný perikardiální výpotek považován výpotek alespoň malý (separace listů perikardu větší než 2 mm v systole).

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu Statistica for Windows, Version 5.0. Byla použita analýza rozptylu (ANOVA) s následným hodnocením kontrastů Scheffého metodou. Hodnoty NT-proBNP byly pro statistickou analýzu logaritmovány. Na hodnocení nespojitých veličin jsme použili McNemarův test. Korelace mezi veličinami byly hodnoceny korelačními testy (normální, Spearmanův). Hodnoty jsou uvedeny jako průměr \pm směrodatná odchylka. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,001$ a $p < 0,01$.

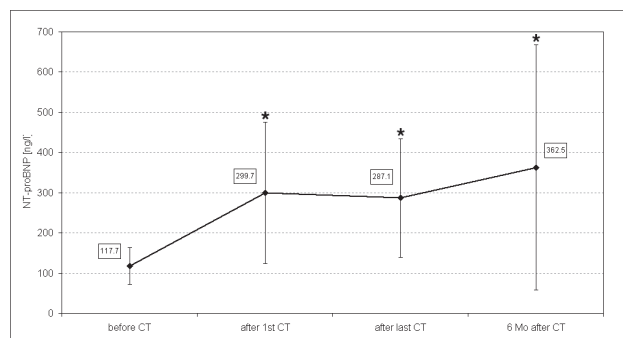


Fig. 1. Changes in plasma NT-proBNP concentrations during treatment and follow-up of acute leukemia (* $p < 0,001$ versus before CT) Explanatory notes: before CT – before chemotherapy (baseline); after 1st CT – after first chemotherapy with anthracyclines (cumulative dose $136,3 \pm 28,3 \text{ mg/m}^2$); after last CT – after last chemotherapy with anthracyclines (cumulative dose $464,4 \pm 117,5 \text{ mg/m}^2$); 6 Mo after CT – circa 6 months after completion of chemotherapy.

Výsledky

Vstupní hodnota NT-proBNP v celém souboru byla $117,7 \pm 46,4 \text{ ng/l}$ (rozptyl 34,6–235,7). Den po podání první CHT s antracykliny došlo k vzestupu na $299,7 \pm 176,2 \text{ ng/l}$ (rozptyl 100,9–1154,0). Ihned po ukončení CHT s antracykliny byla hodnota NT-proBNP $287,1 \pm 147,4 \text{ ng/l}$ (rozptyl 108,5–936,1). S odstupem 6 měsíců po ukončení léčby byla průměrná hodnota NT-proBNP v celém souboru $362,5 \pm 304,9 \text{ ng/l}$ (rozptyl 51,5 až 3397,0). Rozdíly byly statisticky významné v porovnání se vstupní hodnotou ($p < 0,001$). Změny plazmatických koncentrací NT-proBNP v průběhu léčby a sledování jsou zobrazeny v grafu 1.

Tabulka 1 uvádí počet pacientů se zvýšenou koncentrací NT-proBNP nad horní hranici referenčního roz-

Table 1. Elevated plasma NT-proBNP concentrations during treatment and follow-up of acute leukemia

Elevated NT-proBNP	Before CT	After 1st CT	After last CT	6 Months after CT
Above 100/150 ng/l	3 (11.5 %)	23 (88.5 %)	23 (88.5 %)	16 (61.5 %)
Above 500 ng/l	0	5 (19.2 %)	4 (15.4 %)	4 (15.4 %)

Explanatory notes: see Figure 1.

mezi podle pohlaví (100 ng/l pro muže, 150 ng/l pro ženy) a počet pacientů s koncentrací NT-proBNP nad 500 ng/l.

Byla prokázána statisticky významná korelace mezi koncentrací NT-proBNP a sníženou nebo hraniční systolickou funkcí LK ($r = 0,514$; $p < 0,01$) a poruchou diastolické funkce LK ($r = 0,587$; $p < 0,01$) na ECHO vyšetření za 6 měsíců po léčbě.

Před léčbou, v průběhu léčby s antracykliny i bezprostředně po jejím ukončení byly koncentrace cTnT negativní ($< 0,01 \mu\text{g/l}$) u všech pacientů. S odstupem 6 měsíců po ukončení léčby byla naměřena pozitivita cTnT u 3 pacientů (11,5 %). Všichni 3 pacienti měli normální renální funkce. Naměřené hodnoty cTnT byly $0,133 \mu\text{g/l}$, $0,088 \mu\text{g/l}$ a $0,043 \mu\text{g/l}$. Všichni pacienti s pozitivním cTnT po léčbě měli poruchu systolické nebo diastolické funkce LK na ECHO vyšetření.

V průběhu studie byly koncentrace CK-MB mass v mezích normálních hodnot ($0,10\text{--}4,94 \mu\text{g/l}$) u všech pacientů. V průběhu léčby s antracykliny, bezprostředně po jejím ukončení, ani s odstupem 6 měsíců po ukončení léčby nedošlo ke statisticky významnému vzestupu CK-MB mass v porovnání se vstupní hodnotou.

Změny hodnocených ECHO parametrů v průběhu léčby a sledování uvádí tabulka 2.

Diskuse a závěr

Kardiotoxicita je závažnou a obávanou komplikací onkologické léčby. Největší riziko pro rozvoj kardiotoxicity představují antracykliny, proto je jim v literatuře věnována největší pozornost [1]. Podle časového faktoru dělíme kardiotoxicitu antracyklinů na akutní, chronickou a pozdní. K monitorování kardiotoxicity antracyklinů byla doporučena řada metod [5, 6, 7]. U nás se standardně používá EKG a ECHO vyšetření. V poslední době jsou studovány i biochemické markery, zejména natriuretické peptidy a srdeční troponiny.

Použitelnost natriuretických peptidů (ANP, BNP, NT-proBNP) jako markerů kardiotoxicity onkologické léčby byla studována v několika studiích z poslední doby. Výsledky těchto studií naznačují, že natriuretické pep-

tidy by mohly být přínosné pro detekci klinické i subklinické kardiotoxicity antracyklinů [14, 15, 16, 17, 27, 28, 29] i jako ukazatele pozdní kardiotoxicity po vysokodávkované chemoterapii a transplantaci krevetvorných buněk [9, 18, 19]. Chybí však definitivní klinické vyhodnocení a natriuretické peptidy se rutinně v této indikaci zatím nepoužívají.

V naší studii byla vstupně mírně zvýšená hodnota NT-proBNP u 3 pacientů (11,5 %). Pouze u jedné pacientky byla porucha diastolické funkce LK na ECHO vyšetření. Ostatní 2 pacienti byli bez klinických a ECHO známek dysfunkce LK, což ukazuje, že byl použit poměrně přísný cut-off pro NT-proBNP (100 ng/l pro muže, 150 ng/l pro ženy). Tyto hodnoty NT-proBNP jsou doporučeny jako horní limit referenčního rozmezí [12, 26]. Po první i poslední CHT s antracykliny jsme zvýšenou hodnotu NT-proBNP zaznamenali u 23 pacientů (88,5 %), tj. ke zvýšení NT-proBNP nad cut-off došlo u 20 pacientů (76,9 %). Podání CHT s antracykliny vede k akutnímu přetížení myokardu a zvýšenému uvolňování NT-proBNP bez ohledu na dosaženou KD antracyklinů. Tyto zvýšené hodnoty NT-proBNP považujeme za projev akutní subklinické kardiotoxicity antracyklinů. Za 6 měsíců po ukončení léčby přetrvávala neurohumorální aktivace v podobě zvýšeného NT-proBNP u 16 pacientů (61,5 %) a k vzestupu NT-proBNP nad cut-off tedy došlo u 13 pacientů (50,0 %). Koncentrace NT-proBNP za 6 měsíců po léčbě korelovaly s poruchou systolické a diastolické funkce LK na ECHO vyšetření. Za 6 měsíců po léčbě měli 4 pacienti výrazně zvýšené hodnoty NT-proBNP (nad 500 ng/l). U 2 pacientů (7,7 %) byly kromě zvýšeného NT-proBNP nad 500 ng/l a ECHO známek poruchy funkce LK přítomny i klinické známky srdečního selhání. Pak hovoříme o chronické klinické (manifestní) kardiotoxicitě antracyklinů. U 1 pacienta byla prokázána antracyklinová kardiomyopatie, u druhé pacientky šlo o kombinaci chronické ICHS a poškození myokardu antracykliny. U ostatních asymptomatických pacientů s perzistující zvýšenou koncentrací NT-proBNP se jedná o projev chronické subklinické kardiotoxicity antracyklinů, což s ohledem na riziko pozdní kardiotoxicity vyžaduje pravidelné kontroly v čase.

Table 2. Changes in echocardiographic parameters during treatment and follow-up of acute leukemia

Abnormal ECHO findings	Before CT	After 1st CT	After last CT	6 Months after CT
Systolic LV dysfunction	0	1 (3.8 %)	1 (3.8 %)	2 (7.7 %)
Diastolic LV dysfunction	1 (3.8 %)	5 (19.2 %)	6 (23.1 %)	12 (46.2 %)
Pericardial effusion	2 (7.7 %)	9 (34.6 %)	9 (34.6 %)	5 (19.2 %)

Explanatory notes: see Figure 1, systolic LV dysfunction – EF below 55 %; diastolic LV dysfunction – E/A inversion, DT above 220 ms; pericardial effusion – separation of pericardial leaves at least 2 mm in systole.

Podle našich zkušeností by bylo ideální provádět odběry na NT-proBNP po každém cyklu chemoterapie s antracykliny. V průběhu léčby by odběry na NT-proBNP měly být provedeny 24 hodin po podání antracyklinů a s časovým odstupem (cca 2–4 týdny) po aplikaci. Po ukončení léčby antracykliny by odběry na NT-proBNP (BNP) měly být prováděny 2krát ročně během prvních 2 let, dále pak 1krát ročně. Smyslem tohoto navrženého algoritmu je přispět k časnému odhalení akutní, chronické i pozdní kardiotoxicity antracyklinů. Jedná se o literární a naše vlastní zkušenosti, které bude třeba ověřit v dalších studiích.

Naše výsledky ukazují, že sériové měření NT-proBNP by mohlo být slibným nástrojem pro časnou diagnostiku klinické i subklinické kardiotoxicity během léčby antracykliny i během sledování po léčbě. Vyšetření NT-proBNP však nelze hodnotit samostatně, ale vždy v kontextu s klinickým nálezem a dalšími vyšetřovacími metodami (v našich podmínkách zejména ECHO vyšetření). Přídáním vyšetření NT-proBNP k rutinně prováděným diagnostickým metodám u pacientů léčených kardiotoxickou léčbou jsme schopni lépe detekovat subklinické poškození myokardu a odhalit rizikové pacienty pro rozvoj kardiální dysfunkce v budoucnosti.

Kardiální troponiny (cTnT, cTnI) a myokardiální izoenzym kreatinkinázy (CK-MB) byly také studovány v souvislosti s kardiotoxicitou onkologické léčby. Stanovení cTnT a cTnI je pro klinické využití ekvivalentní. Výhoda stanovení cTnT tkví v tom, že je jediný výrobce souprav (firma Roche), takže vyšetření je dobře standardizováno. Soupravy na cTnI vyrábí více než 15 firmami a stanovení musí být vyhodnocováno individuálně, podle hodnot a podmínek daných výrobcem. Standardizace stanovení cTnI zatím není [30, 31].

V experimentálních studiích byly jednoznačně prokázány elevace cTnT po podání antracyklinů, které by mohly sloužit i jako prediktory antracyklinové kardiomyopatie [32, 33]. Klinických studií je ale poměrně málo a výsledky jsou rozporuplné. V některých studiích nevedlo podání chemoterapie s antracykliny k vzestupu srdečních troponinů [20, 21]. V jiných studiích naopak po podání antracyklinů nebo vysokodávkované chemoterapie došlo k vzestupu srdečních troponinů, který předpovídal častější výskyt kardiálních komplikací během sledování po léčbě [22, 23, 24]. Výsledky studií z poslední doby jsou slibné, ale rutinní použití srdečních troponinů při monitorování kardiotoxicity onkologické léčby není v dnešní době pro nejednotnost vyšetření a výsledků zavedeno do klinické praxe [25]. Bude třeba stanovit jasné limity pro pozitivitu testu u neischemického poškození, které se predominantně uplatňuje při kardiotoxicitě antracyklinů, a správné načasování odběrů.

V naší studii jsme v průběhu léčby s antracykliny i při poměrně vysokých KD antracyklinů ($464,4 \pm 117,5$ mg/m²) nenalezli žádné zvýšení biomarkerů nekrózy kardiomyocytů. Tento nález je ve shodě s nálezem Finka et al. [20]. Nepotvrzuje výsledky později publikovaných studií, ve kterých bylo popsáno zvýšení srdečních troponinů po podání i nižších KD antracyklinů – ve studii Aunera et al. u 15 % ze 78 pacientů [22], ve studii Kilic-

kapa et al. dokonce u 34 % z 41 pacientů [24]. Pozitivita cTnT byla v naší studii zjištěna až s odstupem 6 měsíců po ukončení léčby u 3 pacientů (11,5 %) a měla vztah k poruše funkce LK na ECHO vyšetření – u 2 pacientů byla diagnostikována porucha systolické i diastolické funkce LK, u 3. pacienta porucha diastolické funkce LK. Pozitivita cTnT je další známkou kardiotoxicity podané léčby, a to strukturálního poškození kardiomyocytů. Nicméně podle našich výsledků nemá žádnou předpovědní hodnotu. Stanovení CK-MB mass je metodou málo citlivou pro diagnostiku kardiotoxicity antracyklinů v klinických podmínkách.

Naše výsledky naznačují, že rutinní měření cTnT a CK-MB mass během léčby antracykliny nelze u asymptomatických pacientů doporučit. Měření cTnT k detekci kardiotoxicity onkologické léčby má své místo u rizikových a symptomatických pacientů a v rámci studií. V budoucnu bude třeba v souvislosti s kardiotoxicitou onkologické léčby prozkoumat i další, citlivější markery poškození kardiomyocytů.

Výhodou ECHO vyšetření je, že jde o standardně používanou metodu k hodnocení kardiotoxicity onkologické léčby. Jsou definována kritéria kardiotoxicity na ECHO vyšetření, která nutí k modifikaci, popř. i ukončení léčby [7]. Bylo prokázáno, že onkologická léčba obsahující antracykliny vede ke změnám ECHO parametrů v čase a incidence těchto změn narůstá s dosaženou KD antracyklinů a dobou od ukončení léčby [34, 35]. Tyto nálezy byly v naší studii potvrzeny. S narůstající KD antracyklinů stoupala incidence diastolické i systolické dysfunkce LK. Zhoršení diastolické funkce LK se v průběhu léčby objevilo dříve – již při nižších KD antracyklinů – než porucha systolické funkce LK. U asymptomatických pacientů tyto změny svědčí pro subklinickou kardiotoxicitu antracyklinů. V průběhu léčby antracykliny došlo k rozvoji perikardiálního výpotku *de novo* u 7 pacientů (26,9 %), což považujeme za projev akutního toxického účinku onkologické léčby na perikard. Šest měsíců po ukončení léčby přetrvával chronický výpotek v perikardu u 5 pacientů (19,2 %).

Naše výsledky do jisté míry limituje počet pacientů ve studii a poměrně krátká doba sledování po léčbě. Tyto nálezy vyžadují další sledování v čase (riziko pozdní kardiotoxicity antracyklinů) a ověření v dalších studiích na větším počtu pacientů.

Kardiotoxicita onkologické léčby je závažnou interdisciplinární problematikou, která vyžaduje úzkou spolupráci onkologa s kardiologem a také klinickým biochemikem.

Literatura

1. Shan, K., Lincoff, A. M., Young, J. B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 125, 1, p. 47–58.
2. Von Hoff, D. D., Layard, W. M., Basa, P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.*, 1979, 91, 5, p. 710–717.
3. Aschermann, M. et al. *Kardiologie*. 1. vyd., Praha : Galén 2004, 1481 s.
4. Ewer, M. S., Benjamin, R. S. *Cardiac complications*. In Holland, J. F. *Cancer Medicine*. Philadelphia : Lea and Febiger 1993, p. 2332–2348.

5. Ganz, W. I., Sridhar, K. S., Ganz, S. S., Gonzalez, R., Chakko, S., Serafini, A. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996, 53, 6, p. 461–470.
6. Meinardi, M. T., Van der Graaf, W. T. A., Van Veldhuisen, D. J., Gietema, J. A., De Vries, E. G. E., Sleijfer, D. T. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rev.*, 1999, 25, 4, p. 237–247.
7. Elbl, L., Hrstková, H., Chaloupka, V., Novotný, J. Diagnostické možnosti pozdních následků kardiotoxické chemoterapie antracykliny. *Vnitř. Lék.*, 2002, 48, 10, s. 981–988.
8. Mitani, I., Jain, D., Joska, T. M. et al. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J. Nucl. Cardiol.*, 2003, 10, 2, p. 132–139.
9. Sandri, M. T., Salvatici, M., Cardinale, D. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin. Chem.*, 2005, 51, 8, p. 1405–1410.
10. Yasue, H., Yoshimura, M., Sumida, H. et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 1994, 90, 1, p. 195–203.
11. Remme, W. J., Swedberg, K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 17, p. 1527–1560.
12. Cowie, M. R., Jourdain, P., Maisel, A. et al. Clinical application of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, 19, p. 1710–1718.
13. Jabor, A., Pavlisová, M., Kluh, T., Bořil, P., Břešťan, D., Povolný, J. Stanovení natriuretických peptidů umožňuje predikci srdečního selhávání. *Klin. Biochem. Metab.*, 1999, 7, 28, 1, s. 44–48.
14. Bauch, M., Ester, A., Kimura, B., Victorica, B. E., Kedar, A., Phillips, M. I. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer*, 1992, 69, 6, p. 1492–1497.
15. Suzuki, T., Hayashi, D., Yamazaki, T. et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am. Heart J.*, 1998, 136, 2, p. 362–363.
16. Nousiainen, T., Jantunen, E., Vanninen, E. et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur. J. Haematol.*, 1998, 61, 5, p. 347–353.
17. Okumura, H., Iuchi, K., Yoshida, T. et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol.*, 2000, 104, 4, p. 158–163.
18. Snowden, J. A., Hill, G. R., Hunt, P. et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, 26, 3, p. 309–313.
19. Niwa, N., Watanabe, E., Hamaguchi, M. et al. Early and late elevation of plasma atrial and brain natriuretic peptides in patients after bone marrow transplantation. *Ann. Hematol.*, 2001, 80, 8, p. 460–465.
20. Fink, F. M., Genser, N., Fink, C. et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1995, 25, 3, p. 185–189.
21. Kismet, E., Varan, A., Ayabakan, C. et al. Serum troponin T levels and echocardiographic evaluation in children treated with doxorubicin. *Pediatr. Blood Cancer*, 2004, 42, 3, p. 220–224.
22. Auner, H. W., Tinchon, C., Linkesch, W. et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann. Hematol.*, 2003, 82, 4, p. 218–222.
23. Cardinale, D., Sandri, M. T., Colombo, A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004, 109, 22, p. 2749–2754.
24. Kilickap, S., Barista, I., Akgul, E. et al. CTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann. Oncol.*, 2005, 16, 5, p. 798–804.
25. Adamcova, M., Sterba, M., Simunek, T. et al. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2005, 4, 3, p. 457–472.
26. Hess, G., Runkel, S., Zdunek, D. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy blood donors and in patients from general practitioners with and without a diagnosis of cardiac disease. *Clin. Lab.*, 2005, 51, 3–4, p. 167–172.
27. Neri, B., De Scalzi, M., De Leonardis, V. et al. Preliminary study on behaviour of atrial natriuretic factor in anthracycline-related cardiac toxicity. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1991, 11, 2, p. 75–81.
28. Hayakawa, H., Komada, Y., Hirayama, M., Hori, H., Ito, M., Sakurai, M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2001, 37, 1, p. 4–9.
29. Horáček, J. M., Pudil, R., Tichý, M., Jebavý, L. Monitorování kardiotoxicity indukční léčby akutních leukémií biochemickými markery. *Klin. Biochem. Metab.*, 2005, 13, 34, 2, s. 107–111.
30. Panteghini, M. The measurement of cardiac markers: where should we focus? *Am. J. Clin. Pathol.*, 2002, 118, 3, p. 354–361.
31. Tichý, M., Friedecký, B., Palička, V., Horáček, J., Jebavý, L., Pudil, R. Současné názory na stanovení a klinické využití kardiomarkerů. *Klin. Biochem. Metab.*, 2005, 13, 34, 2, s. 98–102.
32. Herman, E. H., Lipschultz, S. E., Rifai, N. et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res.*, 1998, 58, 2, p. 195–197.
33. Koh, E., Nakamura, T., Takahashi, H. Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circ. J.*, 2004, 68, 2, p. 163–167.
34. Sorensen, K., Levitt, G. A., Bull, C. et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer*, 2003, 97, 8, p. 1991–1998.
35. Lipschultz, S. E., Lipsitz, S. R., Sallan, S. E. et al. Chronic cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 12, p. 2629–2636.

Práce byla podpořena z výzkumného záměru
MO 0FVZ 0000 503 řešeného na Univerzitě obrany – Fakultě
vojenského zdravotnictví v Hradci Králové.

Do redakce došlo 25. 8. 2006.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.
Katedra válečného vnitřního lékařství
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.hor@post.cz