

Úloha biomarkerů v časně diagnostice kardiotoxicity onkologické léčby – editorial

L. Elbl¹, P. Balcárková²

¹ Privátní kardiologická ambulance Brno, Halasovo nám. 1, vedoucí lékař pracoviště prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.

² I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny a Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC) Brno, přednostka prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC

Roziaková L et al. Úloha kardiálních biomarkerů v monitorování kardiotoxicity po transplantaci kmeňových buněk. Vnitř Lék 2013; 59(11): 996–1002.

Léčba nemocných s onkologickými onemocněními přináší v poslední době u řady diagnóz významné zvýšení počtu přežívajících či vyléčených jedinců. Povzbudivé výsledky onkologické léčby jsou nejen u dětí a adolescentů, významně se zlepšují i v dospělé populaci. Tak, jak roste incidence a prevalence nádorových onemocnění, se zvyšuje agresivita podané terapie [1,2]. Nežádoucí vedlejší účinky protinádorové léčby spočívají v poškození zdravé tkáně, resp. celých orgánových systémů. V mnoha případech se jedná jen o efekt v období terapeutického účinku protinádorových léků. Poškození srdce – kardiotoxicita – je typickým případem dlouhodobého procesu, který se může klinicky manifestovat i po několika desetiletích u onkologicky vyléčeného pacienta. Problematiku kardiotoxicity nastarovala antracyklinová antibiotika již v 60. letech minulého století. Kardiotoxicitě antracyklinů se věnuje řada odborníků, jedná se o multidisciplinární problematiku. Pohled do publikačních a citačních databází ukazuje, že počet prací zabývajících se tímto problémem neklesá. Právě tato skupina léků poukázala na nebezpečí trvalého poškození srdečního svalu s možností vývoje srdeční dysfunkce v kterémkoli období

terapie nebo v dlouhodobém období po ukončené léčbě, kdy se vyvíjejí pod obrazem kardiomyopatií, nejčastěji dilatované, u pediatrických pacientů i restriktivní formy [3]. Studium kardiotoxicity antracyklinů sjednotilo zájem mnoha odborníků na této problematice. Postupem času se prokázal kardiotoxický efekt i u řady dalších preparátů. Problémem onkologické léčby je, že léčebný režim je dlouhodobý, tedy podporuje kumulativní kardiotoxicitu, a že je v naprosté většině případů založen na podání kombinace léků s rozdílným kardiotoxickým potenciálem. Velmi pravděpodobný je právě synergický účinek se současně podávanými antracykliny, které jsou dodnes páteří léčebných postupů v hematologii a u některých solidních tumorů v dospělém věku i v pediatrii. Samostatný kardiotoxický efekt je dnes znám u antracenů, taxanů, antimetabolitů, alkylačních látek, u biologické léčby, radioterapie a taktéž při léčbě vysokodávkovanou chemoterapií za podpory podání krvevorných buněk [4].

Zásadní strategií je prevence, včasná diagnostika a léčba kardiotoxicity. V prevenci se uplatní znalost rizikových faktorů a pokud to lze, jejich eliminace či dlouhodobá klinická kompen-

zace. Význam rizikových faktorů na klinický průběh kardiotoxicity se neustále vyhodnocuje prospektivními studiemi i retrospektivními rozbory. Kardioprotekce kardiotoxicity jednotlivých léků je samostatný problém. S objevením kardiotoxicity antracyklinů byly paralelně zkoušeny různé léky, které měly zamezit vzniku srdečního selhání či arytmií. Za celou dobu nebyl žádný lék zařazen jako standard do léčebných režimů. Nejznámější kardioprotektivní látkou je dexrazoxan (v prevenci antracyklinové kardiotoxicity). Látka s chelačními vlastnostmi byla původně testována jako cytostatikum. Celá řada prací potvrdila její kardioprotektivní efekt [5–7]. Nicméně bylo poukázáno na možnost snížení efektivity chemoterapie u žen léčených pro karcinom prsu a v roce 2011 byla provedena metaanalýza 10 studií, kde bylo kardioprotektivum použito. Iniciací k této analýze byl vyšší nález sekundárních malignit typu myelodysplastického syndromu a akutní myeloidní leukemie ve skupinách nemocných, kterým bylo kardioprotektivum podáváno. Proto bylo podávání významně omezeno na věk nad 18 let, u pacientek s karcinomem prsu až po dosažení minimální kumulativní dávky 300 mg/m² doxorubicinu či 540 mg/m² epirubicinu a zároveň se

snížila dávka z 20 : 1 na 10 : 1 (poměr dexrazoxan : doxorubicin) [8,9].

Časná diagnostika a monitorování kardiotoxicity je primárním cílem. Ze současných neinvazivních diagnostických metod je nejčastěji pro monitorování funkce levé komory srdeční, která je hlavním terčem kardiotoxického účinku onkologické léčby, používána echokardiografie. Metoda dnes nabízí celé spektrum ukazatelů morfologie a funkce komory levé či pravé. Většina těchto ukazatelů je stále používána a testována v klinickém výzkumu [10]. Pro běžnou klinickou praxi používáme pro monitorování změn funkce komor hodnoty ejekční frakce, dopplerovsky stanovených ukazatelů diastolického plnění a nověji i ukazatelů měřených pulzní tkáňovou dopplerovskou echokardiografií [11].

K rozšíření našich diagnostických a monitorovacích možností kardiotoxicity překvapivě nepřispěly zobrazovací metody, ale laboratorní diagnostika. Biomarker je ukazatel, který můžeme objektivně kvantifikovat, hodnotit jako ukazatel fyziologického biologického procesu, patologického procesu či biologické odpovědi na léčebnou intervenci. Pokud vede onkologická léčba k porušení struktury a funkce myocytu, event. indukuje jeho apoptózu, můžeme využít stanovení hladin srdečních biomarkerů stejně, jako je tomu v diagnostice akutního koronárního syndromu, myokarditid, akutního nebo chronického srdečního selhání apod. [12,13].

Využití stanovení hladin srdečních markerů v onkologii za účelem diagnostiky kardiotoxicity léčebných režimů není myšlenka nová. Testovány jsou především troponiny jako markery poškození struktury myocytů nebo natriuretické peptidy (NP), nejčastěji BNP či NT-proBNP, jako markery poškození funkce [14,15]. Pokud se vyvinou klinické známky poškození srdce v průběhu onkologické léčby nebo po ní, není použití biomarkerů v diagnostickém procesu ničím překvapivým a odpovídá

plně doporučením kardiologických společností [12,16].

Od biomarkerů se v „kardio-onkologii“ očekává splnění jiného úkolu. S ohledem na vysoké riziko kardiotoxicity je nutná časná diagnostika ještě subklinického poškození myokardu, stanovení rizika rozvoje srdečního selhání a načasování adekvátní terapie včetně jejího monitorování. Stejnou cestou se vydala i echokardiografie, takže ideálním způsobem, jak tyto nemocné monitorovat, se zdá být spojení obou metod [17].

Hodnocení změn hladin biomarkerů je v případě subklinického poškození myokardu stále problematické. Není jednotný názor na „cut-off“ hodnoty, které již odrážejí kardiotoxický efekt léků, nebo na to, jak silnou mají prediktivní hodnotu pro další vývoj srdečního selhání. V případě troponinů pomohla kardio-onkologům nová doporučení pro diagnostiku a léčbu pacientů se STEMI. Zde je jedním z diagnostických kritérií zvýšení hladiny troponinu již nad 99. percentil horního referenčního limitu při stanovení vysoce senzitivního troponinu [12]. Většina autorů sleduje proto jen vývoj hladin biomarkerů v průběhu terapie a po jejím ukončení, srovnává je s „netoxickými režimy“ nebo se zdravou populací. Velký zájem je o subklinickou diagnostiku především v pediatrii, neboť děti vstupují do léčebného režimu obvykle se zdravým srdcem, jejich srdce je mnohem citlivější na toxicitu léků a mají velkou šanci na vyléčení v celé řadě diagnóz. Některé pediatrické práce již prokázaly, že významná elevace BNP, NT-proBNP a troponinu T odráží časně známky vývoje antracyklinové kardiomyopatie [18]. Jiné práce neprokázaly významné změny kardiomarkerů nebo přinesly řadu dalších otázek. Nejčastěji jde o zjištění odlišné reakce současně hodnocených hladin biomarkerů na suspektní kardiotoxický efekt. Patrně zvýšení hladin troponinů či kreatinkinázy (CK-MB) bude odrážet pouze přímý toxický efekt v době aplikace léku a v diagnostice pozdní kar-

diotoxicity se asi neuplatní. Zvýšení hladin NP reaguje na morfologické i funkční změny stěny myokardu, jako jsou dilatace komory a změny vnitřních vlastností myokardu stanovených metodami tkáňové echokardiografie [19]. Hladiny NT-proBNP korelují negativně s ejekční frakcí levé komory a vrcholovou systolickou rychlostí myokardiálního segmentu, pozitivně s kumulativní dávkou doxorubicinu [20].

Ukazatelé tkáňové dopplerovské echokardiografie (strain, strain-rate) se jeví v kombinaci se stanovením hladin kardiomarkerů jako nadějný diagnostický postup v predikci kardiotoxicity. U pacientek léčených kombinací antracyklinů s trastuzumabem pro karcinom prsu bylo snížení longitudinální deformace > 10% nebo zvýšení hodnot cTnI doprovázeno 9krát vyšším výskytem kardiotoxicity v průběhu 6měsíčního sledování po terapii, přičemž výskyt patologických nálezů byl srovnatelný (28 % a 32 %) [21]. Použité testy mají vysokou negativní prediktivní hodnotu. Pokud jsou oba negativní, je pravděpodobnost srdečního selhání do 3–6 měsíců po vyšetření jen kolem 3%. Výsledky z delšího období sledování prozatím nemáme k dispozici.

Vysokodávkovaná chemoterapie za podpory podání krvetvorných buněk představuje dnes již velmi často užívaný léčebný postup v terapii řady malignit, především v hematooonkologii. Tato léčba může být doprovázena kardiálními komplikacemi, které mají multifaktoriální podklad. Na rozvoji srdečního selhání se může podílet předchozí onkologická léčba obsahující kardiotoxické preparáty, dále infekční komplikace včetně septických stavů při dlouhodobé neutropenii, hyperhydratační režimy apod. Případnou diagnostiku srdečního selhání neulehčuje pobyt pacienta na aseptické jednotce. Incidence kardiotoxicity je u transplantacích režimů popisována v 5–10 % [22].

Ideální je proto monitorování pomocí kardiomarkerů. Již v roce 2000 poukázali Bowden et al na při-

nos stanovení hodnot BNP u nemocných léčených transplantací krvetvorné tkáně v predikci srdečního selhání. Autoři poukázali i na kardiotoxicitu přípravného režimu, kterým byl vysokodávkovaný cyklofosfamid [23]. Při použití vyšetření kardiomarkerů se zvýšil výskyt kardiotoxicity dle literárních údajů na 33–66 %. V naší literatuře se touto problematikou zabývali Horáček et al. Poměrně vysoký výskyt kardiotoxicity v jejich souboru dávají do vztahu i k předlčení pacientů antracykliny [24].

Řada autorů považuje stanovování NP jako markerů poruchy funkce myokardu za přínos pro časnou diagnostiku kardiotoxicity u transplantačních režimů nebo dokonce pro včasnou identifikaci rizikových pacientů pro rozvoj srdečního selhání. Vychází se především z vysoké negativní předpovědní hodnoty stanovených hladin NP [25].

K významným výsledkům dospěly i autorky předložené práce v tomto čísle Vnitřního lékařství. Roziaková et al. podobně zjistily u pacientů se zvýšenými hladinami NT-proBNP přetrvávajícími minimálně 14 dní po allogenní transplantaci krvetvorné tkáně významné zhoršení echokardiografických ukazatelů systolické a diastolické funkce. Téměř u poloviny pacientů s perzistujícími abnormálními hodnotami NT-proBNP došlo k rozvoji klinicky manifestní kardiotoxicity [26].

Autorky předkládají přehled současných vědomostí o detekci kardiotoxicity transplantačních režimů v onkologii, resp. hematonekologii, ze světového písemnictví. Mohou samy vycházet z vlastních bohatých klinických zkušeností, které publikovaly v mezinárodním písemnictví. Nelze než souhlasit s autorkami, že onkologická léčba je agresivně vedena za účelem dosažení remise onemocnění, ale je nutno zajistit nemocnému určitou kvalitu života v dalším období. Rozvoj srdečního selhání se všemi komplikacemi na podkladě iatrogenního poško-

zení není jistě optimálním výsledkem, zvláště když maximum informací o této problematice čerpáme z pediatrických studií. Všechna opatření vedoucí ke zmírnění dopadu onkologické léčby na srdce jsou prioritní. Včasná diagnostika pomocí kardiomarkerů přinesla v řadě případů slibné výsledky, byla zařazena i do mezinárodních doporučení monitorování kardiotoxicity, nicméně stále není součástí běžné klinické praxe na onkologických pracovištích. Stále chybějí výsledky dlouhodobých studií, které by vyhodnotily význam stanovení hladin kardiomarkerů před léčbou a jejich změn v průběhu terapie na vývoj kardiotoxicity v delším období. Nejsou stanoveny platné algoritmy pro diagnostiku a monitorování subklinické kardiotoxicity. Nevíme, zda na podkladě změn kardiomarkerů modifikovat či přerušit kardiotoxickou terapii.

Pokud problematika kardiotoxicity takto akceleruje, je nutno hledat na položené otázky odpovědi. Jednou z cest je sjednocení názorů odborníků v dané problematice. Dnes se často hovoří o onko-kardiologii, či kardio-onkologii. Již to nejsou jen termíny v názvech publikací, ale vyvíjí se podobor, který by měl danou problematiku sjednotit, řídit výzkum, klinické studie a vytvořit mezinárodně akceptovaná odborná doporučení.

Literatura

1. Raschi E, De Ponti F. Cardiovascular toxicity of anticancer-targeted therapy: emerging issues in the area of cardio-oncology. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 113–131.
2. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ et al. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 94–104.
3. Saidi A, Alharethi R. Management of chemotherapy induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7: 245–249.
4. Sheppard RJ, Berger J, Sebag IA. Cardiotoxicity of cancer therapeutics: current issues in screening, prevention, and therapy. *Front Pharmacol* 2013; 4: 19–24.
5. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: log-term follow-up of a prospective, randomized, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 950–961.

6. Walker DM, Fisher BT, Seif AE et al. Dexrazoxane use in pediatric patient with acute lymphoblastic or myeloid leukemia from 1999 and 2009: analysis of a national cohort of patients in the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 616–620.
7. Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1373–1379.
8. van Dahlen EC, van den Berg H, Raphael MF et al. Should anthracyclines and dexrazoxane be used for children with cancer? *Lancet Oncol* 2011; 12: 12–13.
9. van Dahlen EC, Caron HN, Dickinson HO et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 15: CD003917.
10. Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC et al. Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography* 2013; 30: 88–105.
11. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Assessment the Cardiac Toxicity of Chemotherapeutic Agents: Role of Echocardiography. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2012; 5: 403–406.
12. Widimsky P, Kala P, Rokyta S. Summary of the 2012 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevations. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2012; 54: e273–e289.
13. Kala P, Miklik R. Pharmacomechanism Anti-thrombotic Strategies to Reperfusion of the Infarct-Related Artery in Patients with ST-Elevation Acute Myocardial Infarctions. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6: 378–387.
14. Cardinale D, Cipolla CM. Assessment of cardiotoxicity with cardiac biomarkers in cancer patients. *Herz* 2011; 36: 325–332.
15. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 121–129.
16. Hradec J, Vitovec J, Spinar J. Summary of the ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2013; 55: e25–e40.
17. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 596–603.
18. Mavinkure-Groothuis AM, Kapusta L, Nir A et al. The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: a review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 655–664.
19. Mavinkure-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Bellersen L et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 631–636.
20. Pongprot Y, Sittiwangkul R, Charoenkwan P et al. Use of cardiac markers for monitoring of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: 589–595.

21. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1375–1380.

22. Kupari M, Volin L, Suokas A et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmia, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 91–98.

23. Bowden JA, Hill GR, Hunt P et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain

natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 309–313.

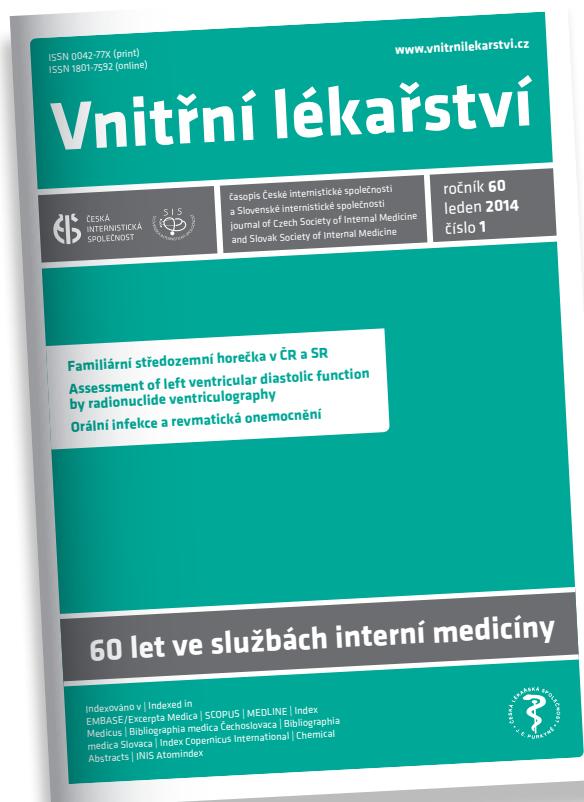
24. Horacek JM, Pudil R, Tichý M et al. Biochemical markers and assessment of cardiotoxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. *Exp Oncol* 2007; 29: 343–347.

25. Sandri MT, 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: 1405–1410.

26. Roziakova L, Bojtárova E, Mistrik M et al. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 9: 13.

prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.
www.kardiolesna.cz
e-mail: lelbl@seznam.cz

Doručeno do redakce: 21. 8. 2013



www.vnitrnilekarstvi.cz

60 let ve službách interní medicíny

časopis České internistické společnosti
a Slovenské internistické společnosti
journal of Czech Society of Internal Medicine
and Slovak Society of Internal Medicine

12x ročně

FAMA
Facta Medica

předplatné

1 320 Kč/53 EUR I členové ČIS a SIS 1 000 Kč/25 EUR
členové ČIS a SIS do 35 let on-line přístup zdarma

objednávky

fama@fa-ma.cz