

Úloha kardiálních biomarkerov v monitorovaní kardiotoxicity po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek

L. Roziaková^{1,2}, B. Mladosičová¹

¹ Oddelenie klinickej patofyziológie Ústavu patologickej fyziológie Lekárskej fakulty UK Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Bernadič, CSc.

² Klinika hematológie a transfúziológie Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.

Súhrn: Pokroky v transplantáciách kmeňových krvotvorných buniek (TKB) vyústili do zlepšeného prežívania pacientov s hematologickými ochoreniami. Dlhodobí prežívajúci pacienti však majú zvýšené riziko rozvoja akútnych a neskorých komplikácií. Kardiálne komplikácie, ako sú srdcové zlyhanie, myokardiálna ischemia a arytmie, patria medzi život ohrozujúce. Akútna kardiotoxicita sa môže objaviť už v priebehu prvých 100 dní od TKB. Medzi známe rizikové faktory týchto komplikácií patrí liečba v rámci prípravného režimu zahrňujúca celotelové ožiarenie a vysokodávkovú chemoterapiu, predchádzajúca liečba s použitím antracyklínov a ožiarenie mediastínu. Infekčné komplikácie vyúsťujúce do septických stavov v dôsledku potransplantačnej agranulocytózy môžu tiež poškodiť funkciu myokardu. Preto hlavnou stratégiou minimalizovania kardiotoxicity je včasná detekcia rizikových pacientov a promptná profylaktická liečba. Meranie kardiospecifických biomarkerov môže byť vhodnou diagnostickou metódou na včasnú identifikáciu, hodnotenie a monitorovanie kardiotoxicity. V predloženej práci sumarizujeme použitie kardiálnych troponínov a natriuretických peptidov ako biomarkerov myokardiálnej ischemie a ventrikulárnej dysfunkcie v detekcii a predikcii rozvoja kardiotoxicity po TKB.

Kľúčové slová: kardiálne biomarkery – kardiotoxicita – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek

Role of cardiac biomarkers in monitoring of cardiotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation

Summary: Advances in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have increased survival in hematologic diseases. However, HSCT survivors are at risk of developing acute and long-term complications. Cardiac events, such as heart failure, myocardial ischemia and arrhythmias may represent potentially life-threatening conditions. Acute cardiotoxicity can occur during the first 100 days after HSCT. Conditioning regimens, including total body irradiation and high-dose chemotherapy, previous chemoradiotherapy, including anthracyclines and chest irradiation, are known to be associated with an increased risk of cardiac complications after HSCT. Infectious complications resulting in sepsis due to post-transplant granulocytopenia may also impair myocardial function. Therefore the main strategy for minimizing cardiotoxicity is early detection of high-risk patients and prompt prophylactic treatment. Measurement of cardiospecific biomarkers can be a valid diagnostic tool for early identification, assessment, and monitoring of cardiotoxicity. In the present article, we review the usefulness of cardiac troponins and natriuretic peptides, the most commonly used biomarkers of myocardial ischemia and ventricular dysfunction, to detect and to predict the development of cardiotoxicity after HSCT.

Key words: cardiac biomarkers – cardiotoxicity – hematopoietic stem cell transplantation

Úvod

Pokrok v liečbe a podpornej starostlivosti o pacientov s malígnymi a nemalígnymi hematologickými ochoreniami vyústil nielen do ich zlepšeného celkového prežívania, ale aj do zvyšujúceho sa počtu prežívajúcich pacientov. Transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) má nezastupiteľné miesto v liečbe závažných hematologických ochorení a stala sa jedinou potenciálne kuračnou liečebnou modalitou. Až 80 % pacientov, ktorí prežijú prvé 2 roky po TKB, sa stanú dlhodobí

prežívajúcimi pacientmi [1]. Očakáva sa, že v roku 2020 bude celosvetovo viac ako 0,5 milióna pacientov po tejto liečebnej modalite [2].

Snahou súčasnej hematológie je nielen vyliečenie pacienta zo závažného základného ochorenia, ale aj zabezpečenie kvalitného života po jeho vyliečení. Správa z najnovšej Bone Marrow Transplant Survivor Study udáva, že až 66 % pacientov po TKB má aspoň 1 chronický zdravotný problém a až u 18 % dlhodobí prežívajúci pacienti sa vyvinie závažný, život ohrozujúci

zdravotný problém [3]. Medzi komplikácie tejto liečebnej modality patrí imunodeficiencia, očné, endokrinné, respiračné, kostné, neurologické komplikácie a ďalšie. Kardiálne komplikácie a sekundárne malignity patria medzi život ohrozujúce.

Hoci výskyt kardiovaskulárnych komplikácií nie je vysoký, ich priebeh môže byť často až fatálny. Najnovšia analýza 2 455 pacientov, ktorí podstúpili alogénnu TKB, zistila srdcové zlyhanie u 42 pacientov s časovým odstupom 5 mesiacov od TKB a až 85,7 %

Tab. 1. Prehľad prác sledujúcich kardiálne biomarkery v detekcii kardiotoxicity po TKB.

Autor, rok	Liečba	Počet pacientov	Vyšetrené KM	Časový interval	Výsledok
Snowden et al 2000 [27]	auto, alo TKB	15	BNP	D-7, +7, +14, +21, +28, +35	BNP – marker včasnej detekcie kardiálnej dysfunkcie pri pretrvávajúcej abnormálnych hodnôt > 1 týždeň
Niwa et al 2001 [28]	auto, alo TKB	46	ANP, BNP	D-14, -3, -1, +1, +3, +5, +7, +14, +21, +35, +63, +100	monitorovanie BNP prvé 2 týždne po TKB na detekciu rizikových pacientov
Auner et al 2002 [52]	auto, alo TKB	30	cTnT	rôzne časové intervaly, medzián sledovania 14 dní po TKB	prípravny režim CY/TBI je bezpečný z hľadiska kardiálnej toxicity
Sandri et al 2005 [34]	HD-CY	52	NT-proBNP	pred a po podaní HD-CY, za 12, 24, 36 a 72 hod po HD-CY	perzistujúce abnormality > 72 hod sa spájajú s kardiálnou dysfunkciou
Horáček et al 2007 [29]	alo TKB	19	NT-proBNP, cTnT, CK-MB	deň pred a po PR, D+1, D14	perzistujúce abnormality NT-proBNP indikujú subklinickú kardiotoxicitu
Masuko et al 2007 [30]	auto, alo TKB	15	BNP	pred TKB, do 6 mesiacov a po 6 mesiacoch od TKB	perzistencia abnormalít BNP po 6 mesiacoch od TKB si vyžaduje dlhodobé sledovanie kardiálnych funkcií
Zver et al 2007 [31]	auto TKB	23	BNP, cTnI, ET-1	pred a 8 hod po podaní HD-CY, D+4, +8, +11, +15	signifikantná neurohumorálna aktivácia sa môže objaviť po HD-CY a manifestuje sa zvýšením BNP a ET-1, ešte bez konkomitantnej nekrózy myocytu
Chung et al 2008 [32]	auto TKB	32	cTnT, BNP	pred PR, po podaní PR, D 0, +5, +10, +14, +21, +28, +35, +42, +49	subakútna kardiotoxicita je častá po autoTKB, reverzibilná, ale môže sa spájať aj s manifestným srdcovým zlyhaním
Horáček et al 2008 [53]	alo TKB	23	NT-proBNP, cTnT, cTnI, CK-MB, H-FABP, GPBB	deň pred a po PR, D+1, D14	signifikantná neurohumorálna aktivácia spojená so zvýšením NT-proBNP a GPBB
Peres et al 2010 [40]	alo TKB	278	cTnT, BNP	jednorázovo, len u pacientov s kardiálnou komplikáciou	pacienti s kardiálnou komplikáciou mali vyššiu TRM
Roziaková et al 2012 [33]	alo TKB	37	hs-cTnT, NT-proBNP	pred TKB, D+1, D+14, D+30	perzistujúce abnormality súčasne oboch kardiomarkerov na identifikáciu rizikových pacientov
Roziaková et al 2012 [41]	alo TKB	63	hs-cTnT, NT-proBNP	pred TKB, D+1, D+14, D+30	súčasné vyšetrenie oboch kardiomarkerov sa spája s vysokou senzitivitou a špecifitou v identifikácii rizikových pacientov

TKB – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek, HD-CY – vysokodávkovaný cyklofosfamid, D – deň, TBI – celotelové ožiarovanie, BNP – mozgový natriuretický peptid, NT-proBNP – N-koncový mozgový natriuretický peptid, hs-cTnT – vysokosenzitívny kardiálny troponín T, GPBB – izoenzym BB glykogén fosforylázy, FABP – fatty acid binding protein, TRM – mortalita v súvislosti s TKB, ANP – átriálny natriuretický peptid, CK-MB – izoenzym MB kreatínkinázy, ET-1 – endotelín 1

týchto pacientov zomrelo, pričom kardiálne zlyhanie bolo príčinou úmrtia až u 22,2 % pacientov [4]. V porovnaní s ostatnou populáciou majú pacienti po alogénnej TKB 2,3-násobne vyššie riziko neskorej smrti spôsobenej kardiálnou komplikáciou. Kardiálna toxicita bola príčinou úmrtia po alogénnej TKB u 3 % pacientov a po autológnej TKB u 2,4 % dlhodobo prežívajúcich pacientov [1]. Nakoľko existuje

možnosť zníženia týchto následkov – ich prevenciou, včasnou diagnostikou a liečbou, je potrebné venovať týmto pacientom celoživotnú starostlivosť.

Údaje z posledných štúdií ukazujú, že čas od poslednej chemoterapie do rozvoja ľavokomorovej dysfunkcie a začiatku liečby srdcového zlyhávania je dôležitým determinantom určujúcim obnovu kardiálnych funkcií. V prípade, že sa už objaví kar-

diálna dysfunkcia, kompletne obnovenie kardiálnej funkcie sa objaví len u 42 % pacientov aj napriek optimálnej farmakologickej terapii [5]. Preto sa hľadajú nové diagnostické postupy, ako včas odhaliť kardiálnu dysfunkciu už na subklinickej úrovni. Meranie kardiošpecifických biomarkerov by mohlo byť vhodnou diagnostickou metódou na včasnú identifikáciu a monitorovanie kardiotoxicity [6].

V tomto prehľadovom článku sa venujeme možnostiam včasnej detekcie kardiotoxicity už na subklinickej úrovni a identifikácii rizikových pacientov z hľadiska možného rozvoja kardiálnych komplikácií po TKB.

Včasná detekcia kardiotoxicity a identifikácia rizikových pacientov

Včasná identifikácia rizikových pacientov z hľadiska možného rozvoja kardiotoxicity predstavuje primárny cieľ hematológov, kardiológov, prípadne praktických lekárov. Medzi rizikové faktory kardiálnych komplikácií patrí vek viac ako 65 rokov, predchádzajúce kardiálne ochorenie, hypertenzia, hyperlipidémia, obezita, predchádzajúca liečba antracyklínmi a ožiarenie mediastína [7].

Najvhodnejšia metóda, ktorá by dokázala detekovať a monitorovať progresiu kardiotoxicity, by mala mať vysokú špecifitu a senzitivitu, neinvazivnosť, precíznosť, pravdivosť a finančnú nenáročnosť. V súčasnosti používané neinvazívne diagnostické postupy zahrňajú hodnotenie ejekčnej frakcie ľavej komory (EF ĽK) pomocou echokardiografického vyšetrenia a rádionuklidovú ventrikulografiu [8,9]. Pilotné práce poukazujú na to, že parametre tkanivovej dopplerovskej echokardiografie kopírujúce rýchlosť pohybu a deformáciu steny myokardu (tzv. strain, strain rate) by mohli spoľahlivo detegovať včasnú dysfunkciu myokardu v priebehu a po ukončení chemoterapie. V nedávno uverejnenej štúdii autori Sawaya et al z Harvard Medical School sledovali pacientky s karcinómom prsníka liečené antracyklínom a trastuzumabom. Pacientky, u ktorých sa po liečbe zistilo zníženie longitudinálnej deformácie o 10 % alebo zvýšenie hodnôt cTnI, mali 9-násobne vyššie riziko kardiotoxicity 6 mesiacov po ukončení liečby. Špecifita súčasne pozitívnych obidvoch prediktorov bola vyššia ako len v prípade positivity longitudinálnej deformácie alebo zvýšeného cTnI, kým naopak senzitivita bola podstatne nižšia. Od-

halenie subklinických foriem kardiotoxicity si vyžaduje pravidelné sledovanie pacientov a monitorovanie parametrov, ktoré môžu včas upozorniť na postihnutie srdca [10–12].

Natriuretické peptidy a kardiálne troponíny sa už používajú u onkologických pacientov na rizikovú stratifikáciu pacientov s amyloidózou s následnou voľbou terapeutickú metódu na základe zisteného kardiálneho rizika [13]. Medzi ďalšie perspektívne kardiomarkery patria endotelín-1, big endotelín-1, ultrasenzitívny C-reaktívny proteín, ischemiou modifikovaný albumín, srdcovo-špecifický väzbový proteín pre masné kyseliny, ST2 a galectín-3 ako markery fibrózy [11,14–16]. Iba málo prác sa doteraz zaoberalo vyšetrovaním kardiálnych biomarkerov po TKB alebo HD-CY (vysokodávkovanom cyklofosfamide) a iba 2 práce zisťovali prediktívnu hodnotu kardiomarkerov v rizikovej stratifikácii pacientov po vysokodávkovanej chemoterapii [33,34]. Prehľad prác sledujúcich kardiálne biomarkery v detekcii kardiotoxicity uvádza tab. 1.

Meranie kardiálnych troponínov môže byť vhodnou diagnostickou metódou na včasnú identifikáciu a monitorovanie kardiotoxicity. Limitáciou však môže byť ich biologická variabilita, ktorá sa uvádza aj v súvislosti s hs-cTnT (vysokosenzitívny kardiálny troponín T) [17]. Napriek tomu, že tieto biomarkery poskytujú informácie o včasnom poškodení, zatiaľ neexistujú presvedčivé dôkazy, aby sa na základe týchto poznatkov menila efektívna liečba. Niektorí lekári využívajú markery na identifikáciu rizikových pacientov, u ktorých by mohlo byť vhodné podávanie kardioprotektívnych látok. Hodnoty „cut-off“ pre abnormálne zvýšenie biochemických kardiomarkerov bývajú v štúdiách s onkologickými pacientmi stanovené nejednotne. Coghlan et al vo svojich odporúčaniach definovali pacientov s perzistujúcim zvýšením hladiny N-koncového prekurzora mozgového natriuretického peptidu (NT-proBNP) nad dvojnásob-

bok normy za vysokorizikových z hľadiska možného rozvoja kardiotoxicity. Preto sa odporúča screening vysokorizikových pacientov pre detekciu včasnej subklinickej kardiotoxicity [11,18].

Natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy (NP) – BNP alebo NT-proBNP – sú tvorené a uvoľňované z kardiomyocytov pri ich tlakovom a objemovom preťažení. Signalizujú preťaženie srdca, ktoré nie je bezpodmienečne asociované s bunkovým poškodením (ako v prípade kardiálnych troponínov). Natriuretický peptid typu B (BNP) a jeho N-terminálny fragment (NT-proBNP) môžu byť zvýšené obzvlášť u pacientov so zlyhaním srdca. Neplatí však, že by ich elevácie boli špecifické iba pre toto ochorenie. Bývajú zvýšené aj napr. u pacientov s hypertrofiou ľavej komory (ĽK), akútnym koronárnym syndrómom, stabilnou koronárnou chorobou, mitrálnou a aortálnou stenózou/regurgitáciou, cor pulmonale, predsieňovými arytmiami (flutterom, fibriláciou predsiení), šokom, renálnou a hepatálnou insuficienciou, pre eklampiou, anémiou, amyloidózou, kardiotoxicitou protinádorovej liečby (osobitne antracyklínovou) [19–21].

Už od roku 2005 sa na základe odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) považuje hladina mozgového natriuretického peptidu (BNP) a NT-proBNP za užitočný marker v diagnostike a diferenciálnej diagnostike srdcového zlyhávania [22] a už viac rokov medzi tieto indikácie patrí aj detekcia antracyklínovej kardiotoxicity [23,24].

Úskalím je stanovenie správnej diskriminačnej hodnoty pre NT-proBNP. Autori Januzzi et al stanovili hraničné hodnoty na vylúčenie akútneho a chronického zlyhávania s ohľadom na vek pacienta (tab. 2) [25,26].

V ostatnom období sa uskutočňuje intenzívny výskum týkajúci sa natriuretických peptidov (NP) ako včasných markerov subklinickej kardiotoxicity u onkologických pacientov lieče-

Tab. 2. Doporučené cut-off hodnoty NT-proBNP na stanovenie diagnózy akútneho a chronického srdcového zlyhania [25,26].

Akútne srdcové zlyhanie	
	NT-proBNP
hodnoty cut-off „rule-in“	v závislosti od veku
	< 50 rokov > 450 ng/l
	50–75 rokov > 900 ng/l
hodnoty cut-off „rule-out“	> 75 rokov > 1 800 ng/l
	bez ohľadu na vek < 300 pg/ml
Chronické srdcové zlyhanie	
	NT-proBNP
bez ohľadu na pohlavie	> 125 ng/l
muži	> 100 ng/l
ženy	> 150 ng/l

ných chemoterapiou. V súčasnosti je iba málo prác zaoberajúcich sa vyšetrením NP ako kardiomarkera po TKB [27–33] alebo po vysokodávkovanom cyklofosfamide [34].

V prácach sledujúcich vplyv kardiotoxickej chemoterapie na hladinu NP bolo do roku 2010 vyšetrených asi 1 000 pacientov a väčšina autorov našla asociáciu medzi vzostupom NP a kardiálnou dysfunkciou [5]. V týchto štúdiách boli preukázané kardiálne komplikácie a následky rôzneho stupňa – od minimálnych prechodných zmien kardiálnych biomarkerov cez perzistujúce abnormality biomarkerov, až po život ohrozujúcu kardiotoxicitu. Viacerí autori zistili, že prípravný režim pred TKB môže navodiť subklinické poškodenie srdca sprevádzané zvýšením NT-proBNP, a to najmä u pacientov s vyššími kumulatívnymi dávkami antracyklínov pred TKB a u pacientov, ktorí boli liečení rádioterapiou a vysokodávkovaným cyklofosfamidom v rámci prípravného režimu [29,31]. Autori Horacek et al zaznamenali zvýšené hodnoty NT-proBNP u 21 % pacientov už pred podaním prípravného režimu, čo si vysvetlili predchádzajúcim podaním antracyklínov v rámci indukčnej chemoterapie (CHT) [29]. Vzostup hladín NT-proBNP po podaní prípravného režimu môže byť odrazom poškodenia srdca následkom CHT a rádioterapie

a akútneho objemového preťaženia v dôsledku masívnej hydratácie. Bolo zistené, že prípravný režim spôsobuje aktiváciu endotelových buniek a makrofágov príjemcu s následným uvoľnením zápalových cytokínov, ako sú tumor nekrotizujúci faktor α (TNF α) alebo interleukíny IL-1 a IL-6 [35]. Zápalové cytokíny môžu hrať dôležitú úlohu v patogenéze srdcového zlyhania potlačením kontrakility, navodením hypertrofie myokardu a apoptózy kardiomyocytu [36,37].

V 5 štúdiách, ktoré sa zaoberali kardiotoxicitou po vysokodávkovanom cyklofosfamide a TKB, boli pozorované perzistujúce zvýšenia hladín BNP/NT-proBNP u 33–63 % pacientov [27,28,30,34,38]. Po 14 dňoch od TKB zaznamenali autori Horacek et al zvýšené hladiny NT-proBNP u 63,2 % pacientov oproti 45,6 % pacientov v štúdiu Niwu et al. Tento rozdiel autori Horacek et al vysvetlili vyššou predliečenosťou pacientov antracyklínmi pred TKB [29]. Hodnoty NP po TKB kulminovali na 14. deň po TKB s ďalším pozvoľným poklesom, avšak bez normalizácie na východiskovú hodnotu [38]. Počas ďalšieho sledovania sa u pacientov s perzistujúcim zvýšením hladín BNP/NT-proBNP oveľa častejšie objavila kardiálna dysfunkcia. Výsledky štúdií ukázali, že monitorovanie BNP/NT-proBNP by mohlo identifikovať rizikových pacientov

z hľadiska rozvoja kardiálnej dysfunkcie po vysokodávkovanom cyklofosfamide a TKB [27,38,30,34,39], avšak na ich zavedenie do rutínnej praxe sú potrebné ešte ďalšie štúdie.

Naproti tomu iba málo prác sa zaoberalo možným využitím NP ako markera včasnej identifikácie rizikových pacientov. Autori Sandri et al vo svojej práci sledovali prediktívnu úlohu NP u pacientov liečených vysokodávkovanou chemoterapiou [34]. U 31 % pacientov neboli pozorované žiadne zmeny v hodnotách NT-proBNP, u 35 % pacientov došlo len k prechodnej zmene v hodnote NT-proBNP, ktorá sa normalizovala v priebehu 72 hod po chemoterapii. Zvyšných 33 % pacientov malo perzistujúce zvýšenie hladiny NT-proBNP aj po 72 hod so súčasným zhoršením parametrov systolickej a diastolickej kardiálnej funkcie v priebehu nasledujúcich mesiacov. Súčasne v tejto skupine pacientov klesla EF ĽK z 63 % na 45 %.

Podobne aj v nedávno publikovanej práci autorov Roziaková et al sa u pacientov so zvýšenými hladinami NT-proBNP pretrvávajúcimi minimálne 14 dní po alogénnej TKB pozorovalo signifikantné zhoršenie parametrov systolickej a diastolickej funkcie. Až u takmer polovice pacientov s perzistujúcimi abnormálnymi hodnotami NT-proBNP došlo k rozvoju klinicky manifestnej kardiotoxicity [33].

Podľa dostupných informácií doteraz bola publikovaná iba 1 práca, ktorá sledovala kardiálne komplikácie u pacientov po nemyeloablatívnej alogénnej TKB. Autori Peres et al sledovali kardiálne komplikácie po TKB s redukovaným prípravným režimom u starších a komorbídnych pacientov. U 25 (9 %) z 278 pacientov vznikla arytmia v mediáne 3 dní od TKB. Rizikovým faktorom bola kumulatívna dávka antracyklínu pred TKB > 400 mg/m² alebo EF ĽK < 45 % [40].

Výhodou vyšetrovania NP je ich vysoká negatívna prediktívna hodnota. Autori Roziaková et al vo svojej práci potvrdili vysokú senzitivitu aj

špecifitu tohto biomarkera aj u pacientov po alogénnej TKB [41]. Na koľko sa doteraz iba málo prác zaoberalo rizikovou stratifikáciou pacientov z hľadiska rozvoja kardiálnych komplikácií po TKB na základe abnormalít NT-proBNP, sú potrebné ešte ďalšie prospektívne multicentrické štúdie s väčším počtom pacientov (> 100), s použitím dobre štandardizovaných metód detekcie NP a dobre definovaným časom vyšetrenia NP.

Kardiálne troponíny

Kardiálne troponíny (cTn) sú významným biomarkerom štrukturálneho poškodenia kardiomyocytov. Používajú sa v rôznych klinických indikáciách, najčastejšie v diagnostike akútneho koronárneho syndrómu. Medzi ďalšie stavy spojené so zvýšenou hladinou kardiálnych troponínov patrí myokarditída, pľúcna embólia, šok, hypertrofia ľavej komory, kongestívne srdcové zlyhávanie, sepsa, renálna insuficiencia, subarachnoidálne krvácanie, diabetes mellitus, supraventrikulárna tachykardia, kardioverzia, kontúzia, kardiotoxicita po protinádorovej liečbe, anémia a ďalšie [42].

Na základe výsledkov viacerých štúdií sa predpokladá neischemická etiológia uvoľnenia troponínu po CHT [43]. Pretrvávajúce zvýšenie hladiny troponínu T (cTnT) sa zisťuje 1 alebo viac mesiacov po jej ukončení [44].

Podľa najnovších odporúčaní ESC je pre diagnostiku akútneho koronárneho syndrómu postačujúca detekcia vzostupu a/alebo poklesu kardiálnych biomarkerov – prednostne troponínov s aspoň jednou hodnotou nad 99. percentil horného referenčného limitu s aspoň ešte jedným dôkazom myokardiálnej ischemie. V klinickej praxi môže byť občas zložité odlíšiť pacientov so zvýšenou hladinou troponínov na podklade akútneho koronárneho syndrómu a nekoronárnej príčiny. Pre poškodenie myokardu účinkom protinádorovej liečby sú typické nízke elevácie cTn v sére (napr. 1 000 až 10 000-násobne menšie ako pri veľ-

kých a stredne veľkých infarktoch myokardu) [45]. K spoľahlivej identifikácii cTn je nevyhnutné použiť vysokosenzitívne testy [46].

Na potenciálny prínos vyšetřovania kardiálnych troponínov u pacientov po protinádorovej liečbe upozornili viaceré štúdie [43,44,47–51]. V súčasnosti existuje málo vedeckých prác zaoberajúcich sa hodnotením kardiotoxicity po TKB s využitím kardiálnych troponínov [15,29,33,38–40,52]. Autori Peres et al sledovali kardiotoxicitu u pacientov, ktorí pre vyšší vek a komorbiditu podstúpili alogénnu TKB s redukovaným režimom. U 25 (9 %) z 278 pacientov sa objavila arytmia. Troponín T bol zvýšený u 12 z 25 pacientov. V skupine pacientov s kardiálnou komplikáciou bola aj vyššia mortalita v súvislosti s transplantáciou oproti skupine pacientov bez kardiotoxicity (40 % vs 10 %) [40]. Naproti tomu práce iných autorov nepozorovali signifikantný vzostup v hladine kardiálnych troponínov po prípravnom režime a TKB [15,29,52].

Pri poškodení kardiomyocytu sa troponín uvoľňuje z cytoplazmy do séra a je ľahko detekovateľný. Väčšina troponínu je však naviazaná na aktín a uvoľňuje sa pomaly, čo umožňuje detekovať nielen akútne, ale aj prebiehajúce poškodenie [53]. V našej práci uverejnenej v Bratislavských lekárskejších listoch roku 2012 sme preukázali perzistujúce abnormality v hodnotách hs-cTnT po TKB, ktoré mohli odrážať prolongovaný účinok chemorádioterapie na myofibrilárny systém kardiomyocytu [38]. Pretrvávajúce abnormality hs-cTnT s časovým odstupom 14 dní po TKB boli silným prediktorom kardiovaskulárnych komplikácií so 100% senzitivitou a 83,9% špecifitou. Súčasne bola zistená pozitívna korelácia medzi hodnotami hs-cTnT a NT-proBNP, čo by mohlo indikovať vzťah medzi štrukturálnym poškodením myocytu a funkčným poškodením myokardu. Súčasné vyšetřovanie obidvoch kardiomarkerov malo vyššiu prediktívnu hodnotu v diagnostike kar-

diálnych komplikácií ako vyšetřovanie len jedného z nich [41].

Odporúčania pre prax

Podľa najnovších odporúčaní by malo byť u pacientov po TKB realizované raz ročne vyšetřenie a zhodnotenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov a následne v prípade zistených abnormalít včasné zahájenie liečby. Vysokorizikovní pacienti (napr. pacienti s Hodgkinovým lymfómom po rádioterapii na mediastinum, pacienti s amyloidózou a pacienti s preexistujúcimi kardiálnymi komorbiditami) by mali byť sledovaní častejšie a súčasne by mali byť u nich realizované ďalšie vyšetřenia, ako sú elektrokardiografia a echokardiografia. Hoci prediktívna úloha kardiálnych biomarkerov ešte nie je presne definovaná, perzistujúce abnormality kardiálnych troponínov a natriuretických peptidov by mohli identifikovať rizikových pacientov z hľadiska rozvoja kardiotoxicity. Podľa Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu sa odporúča stanovenie troponínu I pred a po podaní chemoterapie, následne s odstupom 12, 24, 36, 72 hod a 1 mesiac od ukončenia liečby. Vyšetřenie NT-proBNP sa odporúča pred a po podaní chemoterapie a 72 hod od ukončenia liečby. Carver et al vo svojej najnovšej práci odporúčajú vyšetřenie BNP u všetkých pacientov, ktorí boli v minulosti liečení antracyklínmi a/alebo ožiarením. Vyšetřenie kardiálnych biomarkerov zatiaľ s výnimkou špecifických prípadov (napr. u pacientov s AL-amyloidózou) nepatrí do rutinnej praxe. Neodmysliteľnou súčasťou prevencie je aj správna edukácia pacienta, eventuálne jeho rodinných príslušníkov [54–57].

Záver

Cieľom súčasnej hematoonkológie je nielen vyliečenie pacienta zo základného ochorenia, ale aj zabezpečenie primeranej kvality života po jeho vyliečení. Preto je potrebné celoživotné sledovanie týchto pacientov s primeranou pozornosťou venovanou aj včasnej

detekcii a liečbe potenciálnej kardiotoxicity po transplantácii. Užitočným markerom vo včasnej diagnostike kardiotoxicity by mohli byť kardiálne biomarkery. Perzistujúce abnormality kardiálnych markerov môžu odrážať zníženie funkčnej rezervy myokardu alebo jeho zníženú toleranciu na kardiálnu záťaž. Niekedy nie je možné pravdivelne sledovať všetkých vyliečených pacientov. Vtedy môže byť užitočná riziková stratifikácia pacientov. Takýmto vhodným markerom na rizikovú stratifikáciu pacientov z hľadiska možného rozvoja kardiovaskulárnych komplikácií by mohli byť NT-proBNP, cTnT a cTnI. Nakoľko na zvýšení hodnôt kardiálnych biomarkerov sa môže podieľať množstvo ďalších stavov vedúcich k ischemickému a neischemickému poškodeniu myokardu, sú potrebné ešte ďalšie štúdie s väčším počtom pacientov a dlhšou dobou sledovania pred ich zavedením do rutínnej praxe.

Práca bola čiastočne financovaná z grantu MZ SR 2007/42-UK-18.

Literatúra

- Bhatia S, Francisco L, Carter A et al. Late mortality after hematopoietic stem cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007; 110: 3784–3791.
- Savani BN, Griffith ML, Jagasia S et al. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117: 3002–3009.
- Sun CL, Francisco L, Kawashima T et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010; 116: 3129–3139.
- Mo XD, Xu LP, Liu DH et al. Heart failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2502–2506.
- Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 121–129.
- Colombo A, Cardinale D. Using cardiac biomarkers and treating cardiotoxicity in cancer. *Future Cardiol* 2013; 9: 105–118.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010; 144: 3–15.
- Goncalvesová E, Šimková I, Roziaková L et al. Diagnostické možnosti kardiotoxicity protinádorovej liečby. In: Mladosičevičová B et al (eds). *Kardioonkológia*. Bratislava: SAP 2012: 133–163.
- Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V et al. Diagnostic possibilities of late cardiotoxic sequelae of chemotherapy with anthracyclines. *Vnitř Lék* 2002; 48: 981–988.
- Anderson B, Sawyer DB. Predicting and preventing the cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 1023–1033.
- Dolci A, Dominici R, Cardinale D et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 688–695.
- 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.
- Palladini G, Merlini G. Transplantation vs conventional-dose therapy for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 214–220.
- Bryant J, Picot J, Baxter L et al. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1959–1966.
- Horacek JM, Tichy M, Pudil R et al. Multi-marker approach to evaluation of cardiac toxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation. *Neoplasma* 2008; 55: 532–537.
- Clerico A, Vittorini S, Passino C et al. New and emerging biomarkers of heart failure. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46: 107–128.
- Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM et al. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 1086–1090.
- Coghlan JG, Handler CE, Kottaridis PD. Cardiac assessment of patients for hematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 247–263.
- Špirková Z, Daňová K, Pecháň I et al. Kardiomarkery. Bratislava: Phonec Agency 2005.
- Clerico A, Carlo Zucchelli G, Pilo A et al. Clinical relevance of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 366–378.
- Bálková O. Mezinárodní panel expertů: stanovení NT-proBNP v klinické praxi. *Labor Aktu* 2008; 2: 14–21.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
- Carver JR, Shapiro CL, Jacobs L et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3991–4008.
- Baggish AL, Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol* 2008; 101: 43–48.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948–954.
- Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330–337.
- Snowden 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.
- 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: 460–465.
- Horacek JM, Pudil R, Tichy 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.
- Masuko M, Ito M, Kurasaki T et al. Plasma brain natriuretic peptide during myeloablative stem cell transplantation. *Intern Med* 2007; 46: 551–555.
- Zver S, Zadnik V, Bunc M et al. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2007; 85: 408–414.
- Chung T, Lim WC, Sy R et al. Subacute cardiac toxicity following autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with normal cardiac function. *Heart* 2008; 94: 911–918.
- Roziakova L, Bojtarova E, Mistrik M et al. Serial measurements of cardiac biomarkers in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 13.
- 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.
- Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD et al. Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice. *Blood* 1994; 83: 2360–2367.
- Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24–38.
- Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57: 165–176.
- Roziakova L, Bojtarova E, Mistrik M et al. Abnormal cardiomarkers in leukemia patients treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113: 159–162.
- Roziakova L, Bojtarova E, Mistrik M et al. The role of cardiac biomarkers after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: can we predict cardiac dysfunction? *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (Supl 1): S191.
- Peres E, Levine JE, Khaled YA et al. Cardiac complications in patients undergoing a reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 149–151.
- Roziakova L, Mistrik M, Bojtarova E et al. Biochemical markers for early detection and prediction of cardiotoxicity in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2012; 97 (Suppl 1): S412.

42. O'Brien PJ. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology* 2008; 245: 206–218.
43. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of Troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–2754.
44. Auner HW, 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: 218–221.
45. Adamcová M, Štěřba M, Šimůnek T et al. Myocardial regulatory proteins and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 333–341.
46. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T et al. Troponin elevations in coronary vs. Non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32: 404–411.
47. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517–521.
48. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 710–715.
49. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003; 49: 248–251.
50. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145–153.
51. Kilickap S, Barista I, Akgul E et al. CTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 798–804.
52. Auner HW, Tinchon C, Brezinschek R et al. Monitoring of cardiac function by serum cardiac troponin T levels, ventricular repolarisation indices, and echocardiography after conditioning with fractionated total body irradiation and high-dose cyclophosphamide. *Eur J Haematol* 2002; 69: 1–6.
53. Schully R, Lipschultz SE. Cardiovascular toxicity of antitumor drugs: dimensions of the problem in children. In: Minotti G (ed). *Cardiotoxicity of non-cardiovascular drugs*. Chichester: Wiley 2010: 97–126.
54. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): 277–282.
55. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ. Recommended screening and preventive practices in long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 348–371.
56. Majhail NS, Rizzo JD. Surviving the cure: long term followup of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1145–1151.
57. Carver JR, Szalda D, Ky B. Asymptomatic cardiac toxicity in long term cardiac survivors: defining the populations and recommendations for surveillance. *Semin Oncol* 2013; 40: 229–238.

MUDr. Ľubica Roziaková, PhD.
www.fmed.uniba.sk/index.php?id=patfyz
 e-mail: lubica.roziakova@gmail.com

Doručeno do redakcie: 28. 4. 2013
 Prijato po recenzii: 16. 7. 2013