

KDY MYSLET NA KARDIOTOXICITU PROTINÁDOROVÉ LÉČBY A JAK JI DIAGNOSTIKOVAT

MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.

Katedra válečného vnitřního lékařství, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

II. interní klinika – oddělení klinické hematologie FN a LF UK, Hradec Králové

Článek pojednává o problematice kardiotoxicity protinádorové léčby. Jsou zmíněny nejčastější příčiny a projevy kardiotoxicity při léčbě onkologických pacientů. Dále je uveden přehled současných diagnostických možností kardiotoxicity se zaměřením na biochemické markery srdečního poškození, které jsou v poslední době intenzivně studovány, a to nejen v této indikaci.

Klíčová slova: kardiotoxicita, protinádorová léčba, diagnostika, biochemické markery.

WHEN TO CONSIDER CARDIOTOXICITY OF ONCOLOGY TREATMENT AND HOW TO DIAGNOSE IT

The article treats the problems of cardiotoxicity of antitumorous treatment. The most frequent causes and signs of cardiotoxicity of treatment in oncology are briefly mentioned. Moreover, the present-day diagnostic methods of cardiotoxicity are reviewed. The role and potential of biochemical markers of heart damage is pointed out. Recently, biochemical markers of heart damage are intensively studied, not only in this particular indication.

Keywords: cardiotoxicity, antitumorous treatment, diagnostics, biochemical markers.

Interní Med. 2007; 2: 67–69

Úvod

Onkologická léčba je často provázána řadou vedlejších nežádoucích účinků, které mohou zkomplikovat a někdy i zmařit její výsledný efekt. Závažnou komplikací je poškození srdce neboli kardiotoxicita. I když se nevyskytuje tak často jako např. hematologická toxicita, hepatotoxicita nebo nefrotoxicita, nelze ji vzhledem k možným fatálním komplikacím podceňovat.

Nejčastějšími projevy kardiiovaskulární toxicity jsou arytmie, změny krevního tlaku, srdeční selhání, ischemie myokardu a perikarditida. Většina těchto komplikací probíhá akutně, tj. objevují se v průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím ukončení. Výjimečně postavení mezi cytostatiky zaujímají antracykliny se svojí chronickou a pozdní kardiotoxici-

ty, která se může projevit až s časovým odstupem po ukončení léčby.

Poškození srdce mohou způsobit následující léčebné modalitky používané v onkologii:

1. chemoterapie (konvenční, vysokodávkovaná)
2. imunoterapie
3. radioterapie
4. transplantace krvetvorných buněk.

1. Kardiotoxicita chemoterapie

Projevy kardiotoxicity byly popsány po podání většiny cytostatik, včetně nově zaváděných (20). Přehled nejčastěji se vyskytujících nežádoucích kardiálních účinků cytostatik uvádí tabulka 1.

Nejvíce pozornosti je věnováno antracyklinům a mitoxantronu, neboť představují největší riziko.

Častěji se s projevy kardiotoxicity setkáváme i po podání cyklofosfamidů, 5-fluorouracilu, taxanů a trastuzumabu (7, 17).

Kardiotoxicita antracyklinů a mitoxantronu je kumulativní, na prvním místě závisí na dosažené kumulativní dávce (KD). Jsou stanoveny maximální doporučené KD pro jednotlivé preparáty – 550 mg/m² pro daunorubicin a doxorubicin, 100–150 mg/m² pro idarubicin, 850–900 mg/m² pro epirubicin a 160 mg/m² pro mitoxantron (při předchozí léčbě antracykliny 100 mg/m²) (2). K rozvoji kardiotoxicity ovšem může dojít i po podání významně nižší KD.

Dalšími rizikovými faktory kardiotoxicity antracyklinů jsou věk (nad 65 let, pod 3 roky), kombinace s jinými kardiotoxickými cytostatiky (cyklofosfamid, taxany, 5-fluorouracil...) nebo radioterapií mediastina, ženské pohlaví, předcházející srdeční onemocnění a bolusové podání cytostatika.

Podle časového faktoru dělíme kardiotoxicitu antracyklinů na akutní, subakutní, chronickou a pozdní. Klinicky významná je zejména chronická a pozdní kardiotoxicita, která se projevuje s časovým odstupem po ukončení léčby jako chronické srdeční selhání se špatnou prognózou (17).

U osob s vysokým rizikem kardiotoxicity, zejména u osob s preexistujícím srdečním onemocněním, je třeba před zahájením chemoterapie zvážit, zda pro konkrétního pacienta s konkrétní malignitou neexistuje chemoterapeutický režim se srovnatelným protinádorovým efektem, ale bez antracyklinů.

Tabulka 1. Nežádoucí kardiální účinky cytostatik

cytostatikum	manifestace kardiotoxicity
amsakrin	arytmie, srdeční selhání (KD 580 mg/m ²)
antracykliny	arytmie, perikarditida, kardiomyopatie (KD 550 mg/m ²)
busulfan	endokardiální a perikardiální fibróza
cisplatina	EKG změny, arytmie, vazookluze
cyklofosfamid	srdeční selhání (KD >120 mg/kg), perikarditida
cytarabin	arytmie, perikarditida, srdeční selhání
etoposid	infarkt myokardu
5-fluorouracil	ischemie myokardu, arytmie, hypotenze
metotrexát	EKG změny, arytmie
mitoxantron	kardiomyopatie (KD 100–160 mg/m ²)
taxany	arytmie, srdeční selhání, ischemické příhody
vinblastin	infarkt myokardu
vinkristin	hypotenze, u dětí porucha vagové inervace srdce

Vysvětlivky: KD – kumulativní dávka

2. Kardiotoxická imunoterapie

Imunoterapie v onkologii zahrnuje podání cytokinů (interleukiny, interferon alfa) a monoklonálních protilátek (trastuzumab, rituximab, alemtuzumab aj.). Nejčastějšími projevy kardiiovaskulární toxicity imunoterapie jsou změny krevního tlaku (hlavně hypotenze) a arytmie, zpravidla vázané na aplikaci léku. Méně často se vyskytuje ischemie myokardu a kardiální dysfunkce. Trastuzumab, používaný v léčbě karcinomu prsu, potencuje kardiotoxický účinek antracyklinů a dalších cytostatik ve smyslu zvýšení incidence dysfunkce levé komory a srdečního selhání (20).

3. Kardiotoxická radioterapie

Poškození srdce radioterapií (Radiation-Induced Heart Disease) závisí na dávce, ozáření objemu srdce a době po ozáření. Podle časového faktoru dělíme kardiotoxicitu radioterapie na akutní, intermediální a pozdní. Klinicky významná je pozdní kardiotoxická, která vzniká s časovým odstupem po ozáření (6 a více měsíců). Projevu se fibrotickými změnami prakticky ve všech srdečních strukturách, nejčastěji bývá postižen perikard. Ozáření srdce je považováno za významný kofaktor rozvoje koronární aterosklerózy a ischemické choroby srdeční. Kombinací radioterapie s vysokodávkovanou chemoterapií např. v přípravných předtransplantačních režimech dochází ke zvýšení rizika kardiotoxicity (14).

4. Kardiální komplikace transplantace krvetvorných buněk

Kardiální komplikace v souvislosti s transplantací krvetvorných buněk mohou být důsledkem několika faktorů:

- kardiotoxická předchozí chemoterapie (zejména antracykliny)
- kardiotoxická přípravného režimu (vysokodávkovaná chemoterapie, celotělové ozáření)
- vlastní působení podání rozmražených štěpů.

Hlavním zdrojem kardiálních komplikací při podání štěpu je vlastní konzervační látka ve štěpu – dimethylsulfoxid (DMSO). DMSO má negativně chronotropní a inotropní účinek na myokard a ovlivňuje i srdeční automacii. Nejčastějšími projevy kardiotoxicity při podání štěpu je zvýšení systémového tlaku krve (75 %) a poruchy srdečního rytmu (19–65 %), nejčastěji bradyarytmie (8).

Z hlediska rizika kardiálních komplikací je dobré znát ejekční frakci levé komory srdeční (EF LK) před transplantací. Při snížení klidové EF LK pod 50 % se závažná kardiotoxická (manifestní srdeční selhání špatně reagující na léčbu, popř. úmrtí na kardiální komplikace) vyskytuje až ve 20 % případů. Je-li kli-

Tabulka 2. Diagnostické možnosti kardiotoxicity protinádorové léčby

metoda	senzitivita	specifita	cena	výhody	omezení
echokardiografie	střední až vysoká	střední až vysoká	nízká	1. neinvazivní 2. dostupná 3. globální pohled na srdce	vyšetřitelnost pacienta
radionuklidová ventrikulografie	nízká	nízká	vyšší náklady	není limitace vyšetřitelnosti	1. „invazivní“ 2. ozáření
rentgenogram	velmi nízká	velmi nízká	nízká	dostupnost	1. ozáření 2. malý klinický dopad
elektrokardiografie	velmi nízká	velmi nízká	nízká	dostupnost	malý klinický dopad
endomyokardiální biopsie	vysoká	vysoká	vysoká	vysoká predikční hodnota	vysoce invazivní
biochemické markery	vysoká	vysoká	vysoká	dostupnost	chybí klinické vyhodnocení
imunoscintigrafie	vysoká	vysoká	vysoká	časná detekce	1. náklady 2. ozáření

dová EF LK před transplantací normální, je výskyt kardiálních komplikací minimální (12).

Současné možnosti diagnostiky kardiotoxicity

Diagnostika kardiotoxicity je důležitá jak v průběhu léčby, tak po jejím ukončení (riziko chronické a pozdní kardiotoxicity antracyklinů). Cílem je časná detekce poškození myokardu tj. ještě ve fázi subklinické. K diagnostice a monitorování kardiotoxicity byla doporučena řada metod (7, 10, 12). Přehled diagnostických možností kardiotoxicity je uveden v tabulce 2.

Klinické vyšetření, rentgenogram hrudníku a elektrokardiografie nejsou pro diagnostiku kardiotoxicity dostačující. Tyto metody nejsou schopné odhalit časně, ještě reverzibilní poškození srdce (10). Běžně se používají metody hodnotící funkci LK, v našich podmínkách zejména echokardiografické vyšetření. Zlatým standardem v diagnostice kardiotoxicity je endomyokardiální biopsie, ale vzhledem k náročnosti výkonu a invazivitě se v této indikaci rutinně neprovádí. V poslední době jsou v souvislosti s kardiotoxickou onkologickou léčbou intenzivně studovány biochemické markery srdečního poškození.

Biochemické markery a hodnocení kardiotoxicity protinádorové léčby

Biochemické markery srdečního poškození můžeme rozdělit na 2 skupiny (tabulka 3).

Tabulka 3. Biochemické markery srdečního poškození

1. markery poškození struktury myocytů (markery nekrózy myocytů)
– nespecifické: AST, CK, LD, myoglobin – kardijspecifické: srdeční troponiny (cTnT, cTnI), CK-MB, CK-MB mass
2. markery poškození funkce myokardu (markery neurohumorální aktivity, markery srdečního selhání)
– natriuretické peptidy (ANP, NT-proANP, BNP, NT-proBNP) – endothelin-1
Vysvětlivky: AST – aspartátaminotransferáza, CK – kreatinkináza, LD – laktátdehydrogenáza, cTnI – kardiální troponin I, cTnT – kardiální troponin T, CK-MB – myokardiální izoenzym kreatinkinázy (aktivita enzymu), CK-MB mass – myokardiální izoenzym kreatinkinázy (hmotnostní koncentrace), ANP – atriální natriuretický peptid, NT-proANP – N-terminální pro atriální natriuretický peptid, BNP – brain natriuretický peptid, NT-proBNP – N-terminální pro brain natriuretický peptid

V souvislosti s diagnostikou kardiotoxicity protinádorové léčby je v současnosti nejvíce pozornosti věnováno kardijspecifickým markerům a natriuretickým peptidům.

a) Kardijspecifické markery

Kardiální troponiny – kardiální troponin T (cTnT), kardiální troponin I (cTnI) – a myokardiální izoenzym kreatinkinázy (CK-MB) jsou markery poškození struktury kardiomyocytů z různých příčin. V souvislosti s kardiotoxickou protinádorovou léčbou jsou zkoumány především srdeční troponiny, které jsou citlivějším markerem srdečního poškození.

Klinických studií je poměrně málo a výsledky jsou rozporuplné. V některých studiích nevedlo podání chemoterapie s antracykliny k vzestupu srdečních troponinů (9). V jiných studiích naopak po podání antracyklinů nebo vysokodávkované chemoterapie došlo k vzestupu srdečních troponinů, který předpovídal častější výskyt kardiálních komplikací během sledování (3, 5, 11). 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 (1).

b) Natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy – atriální 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. ANP je produkován zejména v síních, BNP/NT-proBNP především v komorách. V kardiologii se dnes běžně používají k diagnostice srdečního selhání (15). Normální plazmatické koncentrace BNP/NT-proBNP prakticky vyklučují srdeční selhání – vysoká negativní prediktivní hodnota testu (6).

Použitelnost natriuretických peptidů jako markerů kardiotoxicity protinádorové léčby byla studována v několika poměrně malých studiích. Výsledky studií naznačují, že natriuretické peptidy by mohly být užitečné pro detekci klinické i subklinické kardiotoxicity během dlouhodobého podání antracyklinů (4, 13, 19). Ve studiích z poslední doby byly natriuretické peptidy navrženy jako prediktory pozdní kardiální dysfunkce po vysokodávkované chemoterapii a transplantaci krvetvorných buněk (16, 18).

Natriuretické peptidy se zdají být slibným nástrojem k časné diagnostice kardiotoxicity antracyklinů a vysokodávkované chemoterapie, zatím však chybí definitivní klinické vyhodnocení. Limitací zavedení do běžné praxe zůstává i poměrně vysoká cena tohoto vyšetření a jeho dostupnost.

Principy léčby a prevence kardiotoxicity

Léčba projevů kardiotoxicity (nejčastěji arytmie, porucha funkce LK, ischemie myokardu, postižení perikardu) se řídí standardními postupy a v principu se neliší od léčby daného stavu z jiných příčin.

Důležitá je prevence kardiotoxicity. Žádné z preventivních opatření by však nemělo snížit protinádorový účinek léčby. Za tímto účelem je testována řada látek a postupů. Nejnadějnější je podávání kardioprotektivních látek (např. dexrazoxanu při vyšších KD antracyklinů) a použití lipozomálních antracyklinů. Nevýhodou je ekonomická náročnost těchto postupů.

Závěr

Z uvedeného přehledu je patrné, že kardiotoxicita onkologické léčby je závažnou interdisciplinární problematikou, na jejímž řešení se musí podílet onkolog a hematolog společně s kardiologem.

Monitorování kardiálních funkcí při potenciálně kardiotoxické léčbě v onkologii je indikováno jak v průběhu léčby (riziko akutní kardiotoxicity), tak v období po jejím ukončení (riziko chronické a pozdní kardiotoxicity antracyklinů). K diagnostice a monitorování kardiotoxicity onkologické léčby je k dispozici

řada metod. V našich podmínkách se běžně používá echokardiografické a elektrokardiografické vyšetření. V poslední době se do popředí zájmu dostávají biochemické markery srdečního poškození, zejména natriuretické peptidy a srdeční troponiny.

MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.

Katedra válečného vnitřního lékařství,
Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
e-mail: jan.hor@post.cz

Literatura

1. 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: 457–472.
2. Aschermann M, et al. Kardiologie. 1. vyd. Praha: Galén 2004. 1481 s.
3. 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: 218–222.
4. Bauch M, Ester A, Kimura B, et al. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer* 1992; 69: 1492–1497.
5. 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.
6. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003; 24: 1710–1718.
7. Elbl L, et al. Poškození srdce protinádorovou léčbou. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2002. 156 s.
8. Davis MJ, Rowley DS, Braine HG, et al. Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood* 1990; 75: 781–786.
9. Fink FM, 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: 185–189.
10. Ganz WJ, Sridhar KS, Ganz SS, et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996; 53: 461–470.
11. 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.
12. Meinardi MT, Van der Graaf WTA, Van Veldhuisen DJ, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 237–247.
13. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000; 104: 158–163.
14. Petersen FB, Bearman SI. Preparative regimens and their toxicity. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED. Bone marrow transplantation. Boston: Blackwell Scientific Publications 1994: 79–83.
15. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–1560.
16. 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.
17. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47–58.
18. 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.
19. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998; 136: 362–363.
20. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004; 109: 3122–3131.