

# Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) a kardiotoxicita u pacientek

## *s karcinomem prsu léčených herceptinem po předcházejícím podání antracyklinů*

### Úvod a cíl práce

Onkologická léčba má řadu vedlejších nežádoucích účinků, mezi které patří i poškození srdce, *kardiotoxicita*. Nejčastějšími projevy kardiotoxicity bývají arytmie, ischemie myokardu, srdeční selhání, případně náhlá smrt. Většinou se objevují akutně v průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím skončení. Nejčastěji působí kardiotoxicky antracykliny se svojí chronickou a pozdní kardiotoxicitou, která se projevuje kardiomyopatií a chronickým srdečním selháním s časovým odstupem po ukončení léčby. Monitorování kardiotoxicity je důležité jak v období léčby, tak po jejím ukončení s cílem časně detekce poškození srdce.

Pro monitorování kardiotoxicity protinádorové terapie bývá doporučována řada metod (1), běžně se používá EKG a echokardiografické vyšetření.

V poslední době se do popředí zájmu diagnostiky kardiotoxicity dostávají biochemické markery poškození myokardu - srdeční troponiny a zejména natriuretické peptidy, zatím však chybí definitivní klinické vyhodnocení. Natriuretické peptidy - atriální natriuretický peptid (ANP), brain natriuretický peptid (BNP), N-terminální pro brain natriuretický peptid (NT-proBNP) -

jsou secernovány myokardem v důsledku napětí stěny a tlakového přetížení (2). BNP a NT-proBNP jsou produkovány především v srdečních komorách a jsou více spjaty s dysfunkcí levé komory (LK).

V kardiologii se dnes běžně užívají k diagnostice srdečního selhání, jejich výhodou je vysoká negativní prediktivní hodnota, jsou považovány za senzitivní a poměrně specifické biochemické markery dysfunkce myokardu levé srdeční komory. Stávají se proto užitečnou pomůckou pro diagnostiku systolické i diastolické dysfunkce levé komory a srdečního selhávání, odhad jeho tíže a stanovení prognózy nemocného (3).

V terapii Herceptinem<sup>®</sup> obecně platí, že u pacientů, u kterých je léčba přípravkem Herceptin<sup>®</sup> plánována, především u těch, kteří již byli léčeni antracykliny a cyklofosfamidem (AC), by mělo být provedeno základní kardiologické vyšetření, zahrnující anamnézu a fyzikální vyšetření, EKG, echokardiogram a/nebo MUGA (Multiple Gated Acquisition scan) záznam.

Před zahájením léčby přípravkem Herceptin<sup>®</sup> je třeba pečlivě zhodnotit poměr rizika ku prospěchu léčby. V průběhu léčby by měly být nadále monitorovány srdeční funkce (např. každé tři měsíce). Mo-

onitorace může vést k včasné identifikaci pacientů, u kterých dochází ke vzniku srdeční dysfunkce. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji asymptomatické srdeční dysfunkce, je vhodná častější monitorace (např. každých 6-8 týdnů). V případě, že dojde k pokračujícímu snižování funkce levé komory, ale pacient zůstává asymptomatický, měl by lékař zvážit přerušeni léčby, pokud není zaznamenána žádná klinická prospěšnost léčby přípravkem Herceptin<sup>®</sup>. Zvýšená pozornost by měla být věnována léčbě pacientů se symptomatickým srdečním selháním, s hypertenzí v anamnéze nebo s doloženou koronární chorobou srdeční.

Cílem naší studie bylo posoudit, jak vyšetření NT-proBNP může být přínosné v časně detekci kardiotoxicity u rizikových (předléčených antracykliny) pacientek s karcinomem prsu léčených Herceptinem<sup>®</sup> pro návrat choroby. Dále jsme se snažili o současně zhodnocení korelace s vyšetřením echokardiografickým (ejekčních frakcí).

### Pacienti a metody

27 pacientek léčených v předchozích letech chemoterapií obsahující antracykliny, nejčastěji kombinací FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid) pro karcinom

prsu a v současné době léčených pro progresi choroby Herceptinem® (trastuzumab) mělo před zahájením této terapie a v jejím průběhu (v měsíčních intervalech) vyšetřeno hodnoty NT-proBNP v krvi. Podání Herceptinu® předcházelo imunohistochemické vyšetření c-erbB-2/HER2 (Novocastra, DAKO) k hodnocení amplifikace genu. Herceptin® byl aplikován v prvním podání v dávce 4 mg/kg v intravenózní infuzi na 90 minut, následné aplikace v dávce 2 mg/kg byly v týdenních intervalech vždy po premedikaci (Dexona®, Fortecortin®) spolu s Taxoterem® (100 mg/m<sup>2</sup>) po premedikaci Ranitalem® a Prothazinem®.

V průběhu terapie byl také vyšetřován HER2 neu v séru vzhledem k posuzování efektu terapie. U nemocných bylo provedeno EKG a echokardiografické vyšetření a hodnoceny ejekční frakce před zahájením terapie a v měsíčních intervalech, pokud klinický stav nevyžadoval dřívější vyšetření. NT-proBNP byl vyšetřován elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou na přístroji Elecsys (Roche).

Kromě základních deskriptivních statistik byly testovány i některé statistické hypotézy. Byl analyzován vztah mezi koncentrací NT-proBNP a ejekční frakcí pomocí Spearmanova pořadového korelačního koeficientu, a to jak v celém souboru, tak i různých podskupinách. Rozdíly mezi skupinami v koncentracích proBNP a v hodnotě ejekční frakce byly testovány analýzou rozptylu s jednoduchým tříděním (ANOVA) a též Wilcoxonovým dvouvýběrovým testem pořadových součtu a mediánovým testem. Důvodem pro použití neparametrických testů byl fakt, že rozdělení se hraničně lišila od Gaussovského. Dále pro kategoriální parametry a kategorizované spojité parametry (kategorizované obvykle dle mediánové hodnoty) byly počítány frekvenční tabulky a souvislosti byly testovány dle Chí-kvadrát testu.

U NT-proBNP byly hodnoceny parametry validity (senzitivita, specifčnost, pozitivní a negativní prediktivní hodnota, relativní riziko) při referenční hodnotě 17,7 pmol/l, ROC křivka, plocha pod křivkou (AUC). Bylo prováděno určování optimální referenční hodnoty, bodové odhady parametrů validity byly doprovázeny výpočtem 95% konfidenčních intervalů.

## Výsledky

U 4 nemocných (z 27) se objevil v průběhu terapie výraznější pokles EF (pod 45 %) spolu s klinickými příznaky možné kardiotoxicity (stenokardie, otoky dolních končetin, únavnost, dušnost, systolická nebo diastolická dysfunkce, negativní T vlna, zmnožení perikardiální tekutiny), pro které bylo podání chemoterapie ukončeno. Hodnoty NT-proBNP těchto nemocných (skupina A) byly srovnány s hodnotami 23 nemocných, u kterých se kardiotoxicita neprojevila (B skupina). Nemocné byly předléčeny antracykliny, byla u nich možnost i kumulované kardiotoxicity, proto byla potřebná větší opatrnost vzhledem ke kardiotoickým účinkům.

1/ Byla prokázána korelace mezi NT-proBNP a ECHO nálezem ve skupině s kardiotoxicitou (A skupina). V této skupině koncentrace NT-ProBNP korelovala s hodnotou ejekční frakce se Spearmanovým pořadovým korelačním koeficientem rs -0.53 při p-value 0.0334 - negativní korelace NT-proBNP s ejekční frakcí ve skupině A byla statisticky významná.

2/ Byla prokázána korelace ECHA a NT-proBNP i ve skupině B (bez kardiotoxicity): Ve skupině B (bez příznaků kardiotoxicity) koncentrace NT-proBNP korelovala s hodnotou ejekční frakce se Spearmanovým pořadovým korelačním koeficientem rs -0.48369 při p-value <0.0001.

3/ Rozdíly mezi skupinami v koncentracích NT-proBNP ve skupině nemocných s projevy kardiotoxicity (A) a bez kardiotoxicity (skupina B) byly testovány analý-

zou rozptylu s jednoduchým tříděním (ANOVA) a též Wilcoxonovým dvouvýběrovým testem pořadových součtu a mediánovým testem (tab. 1).

4/ Při doporučené referenční hodnotě 17,7 pmol/l (pro ženy) NT-proBNP prokázal senzitivitu 64,7 % při 60,6% specifčnosti. Je tedy nutno změnit referenční hodnotu tak, aby byla co nejvyšší senzitivita, protože NT-proBNP by měl fungovat jako síto, které upozorní na nemocné ohrožené kardiotoxicitou (podobně jako u PSA vzhledem ke karcinomu prostaty).

5/ Referenční hodnota 12,1 pmol/l zajišťovala 94% senzitivitu s 57% specifčností při pozitivní prediktivní hodnotě (PPV) 89,26 % a negativní prediktivní hodnotě (NPV) 71,7 %. Tato referenční hodnota pro účely časné detekce kardiotoxicity se jeví být optimální.

## Diskuse

V patogenezi kardiálního poškození antracyklinů se uplatňují především kyslíkové radikály (4), které vznikají po reakci antracyklinů s ionty železa, dále pak poškození buněčné membrány, vyvolávající zvýšený tok iontů kalcia do buňky, a inhibice koenzymu Q10. Patogeneze kardiálního poškození u ostatních cytostatik není dosud objasněna, u 5-fluorouracilu se předpokládá, že způsobuje cévní spazmy koronárních cév a ischemii příslušné části myokardu. Incidence kardiotoxicity antracyklinů závisí zejména na dosažené kumulativní dávce léku (5), proto byly doporučeny maximální kumulativní dávky pro jednotlivé antracykliny (550 mg/m<sup>2</sup> pro doxorubicin

patients	N	Mean
A - with cardiotoxicity	17	49.005882
B- without	51	21.105882

  

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Among	1	9924.727500	9924.727500	9.6100	0.0028
Within	66	68161.437647	1032.749055		

  

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable NT_ProBNP Classified by Variable patients	
p-value	0.0017

  

Median Scores (Number of Points Above Median) for Variable NT_ProBNP Classified by Variable patients	
p-value	0.0003

Tab.1: Analysis of Variance for Variable NT\_ProBNP Classified by Variable patients

a daunorubicin, 100-150 mg/m<sup>2</sup> pro idarubicin, 100-160 mg/m<sup>2</sup> pro mitoxantron). Dalšími rizikovými faktory kardiotoxicity antracyklinů jsou věk (nad 65 let, pod 3 roky), kombinace s jinou kardiotoxickou chemoterapií (cyklofosfamid, taxany, 5-fluorouracil) nebo radioterapií mediastina, předcházející srdeční onemocnění a bolusové podání cytostatika.

Po podání antracyklinů je možné se setkat s dvěma základními typy poškození srdce. Přechodné změny se vyskytují akutně v prvních několika hodinách po aplikaci léku, bez závislosti na celkové kumulativní dávce. Klinicky se projevují arytmiemi, nejčastěji supraventrikulární tachykardií a nespecifickými změnami ST úseku podle EKG záznamu. Vzácně se lze setkat s perikarditidou, život ohrožujícími komorovými arytmiemi, poklesem ejekční frakce levé komory a srdečním selháváním. Také subakutní toxicita je obvykle reverzibilní. Vyskytuje se v období dní až dvou let po ukončení chemoterapie, klinicky se manifestuje pod obrazem perikarditis - myokarditis syndromu. Není závislá na kumulativní dávce cytostatika.

Chronická toxicita se objevuje více let po ukončení léčby jako městnavé srdeční selhání. Klinické známky srdeční nedostatečnosti zahrnují tachykardii, arytmiie, dušnost, neproduktivní kašel, otoky a kardiomegalii. Typické známky na vyšetření ECHO pro manifestaci antracyklinové kardiomyopatie jsou postupná dilatace levé komory (LK) s progresivním poklesem ejekční frakce (6). Porucha diastolické funkce LK může být prvním ukazatelem srdečního selhání a předchází často rozvoji systolické dysfunkce LK. Zhoršení diastolické funkce LK bývá obecně považováno za známku subklinické kardiotoxicity antracyklinů (7).

Prevence kardiotoxického poškození antracyklinů je možná různými způsoby. Před zahájením léčby antracykliny je indikováno vyšetření echokardiografické a EKG, které odhalí rizikové pacienty s kontraindikací k léčbě, a současně stanoví vstupní hodnotu ejekční frakce. V případě poklesu ejekční frakce během terapie je nutno léčbu přerušit. Onkolog musí dbát na dodržení maximálních možných kumulativních dávek cytostatik, neboť při jejich překročení dochází k vý-

znamnému zvýšení rizika srdečního poškození.

Natriuretické peptidy mají silný vazorelaxační, natriuretický a diuretický účinek, působí antimitogenně a inhibují aktivitu reninu. Lze říci, že natriuretické peptidy působí jako obrana proti přetížení organismu tekutinami a prevence hypertenzní reakce. Hodnota BNP (natriuretický peptid B) koreluje u pacientů se srdečním selháváním s klinickou závažností choroby (klasifikace NYHA) a je v přímé relaci k plnicímu tlaku, funkci a zátěži levé komory (8, 9). I v ČR se objevují práce, které využívají jejich stanovení také v rámci kardiologického vyšetření i kardiotoxicity (10, 11). Od roku 2002 je v ČR k dispozici stanovení NT-pro BNP, které má řadu výhod - automatizované měření (Elecsys 2010) s rychlou laboratorní odezvou (stanovení do 20 minut) a uspokojivými analytickými charakteristikami (12, 13), dobré preanalytické podmínky, nevýznamné cirkadiální rytmy a výborná stabilita ukazatele v séru při pokojové teplotě.

Možnost využití biochemických markerů ke sledování kardiotoxicity je předmětem několika studií z poslední doby. Výsledky klinických studií využívajících stanovení srdečního troponinu T (cTnT) nejsou jednoznačné. Některé práce neprokázaly zvýšení cTnT po podání antracyklinů (14), v jiných naopak zvýšení cTnT předcházelo rozvoji kardiálních komplikací jako dilatace a ztenčení stěny LK (15). Ve své studii J. Horáček (16) neprokázal zvýšení cTnT po podání antracyklinů, až s odstupem šesti měsíců po léčbě našel zvýšenou koncentraci cTnT u dvou (13,3 %) pacientů,

nalezl však u většiny pacientů významné elevace NT-proBNP po chemoterapii s antracykliny, což svědčí pro akutní neurohumorální aktivaci v průběhu léčby. Zvýšené hodnoty NT-proBNP považuje za projev subklinické kardiotoxicity. Podobně jako echokardiografické známky poruchy diastolické funkce LK představují riziko pro rozvoj srdečního selhání a vyžadují další pečlivé sledování v čase. Současnou snahou biochemických a kardiologických společností je standardizovat vyšetření biomarkerů kardiálního poškození a dát návody k jejich optimálnímu klinickému využití (17). Stanovení NT-proBNP má význam u řady onemocnění kardiovaskulárního systému pro jejich rychlou diagnostiku, stratifikaci rizika nemocných či možnosti monitorace efektu jejich terapie zejména pro velmi silnou negativní prediktivní hodnotu v diagnostickém algoritmu srdečního selhávání (18). Pro monitorování kardiotoxicity cytostatik platí, že zvýšená hladina spolehlivě signalizuje nástup těchto nežádoucích účinků a může být včasným indikátorem



nutnosti zahájení příslušné podpůrné léčby (19).

## Závěr

Stanovování natriuretických peptidů nahrazuje současné metody diagnostiky jednostranné komorové dysfunkce a srdeč-

ního selhání, velmi výhodně je však může rozšiřovat (20), především jako filtr zbytečných požadavků na ECHO vyšetření při nezvýšené hladině. Naopak zvýšená hladina by představovala dostatečný důvod k dalšímu kardiologickému vyšetření a mohla by tak přispět i k časné detekci srdeční dysfunkce během a po podání

chemoterapie s antracykliny nebo jinými kardiotoxickými léky, jak dokumentuje i naše práce.

*Práce byla provedena s podporou VVZ MZO MOŮ 2005*

## Literatura:

- 1) Ganz W.I., Sridhar K.S., Ganz S., Gonzalez R., Chakko S., Serafini A.: Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*, 1996, vol. 53, no. 6, p. 461-470.
- 2) Yasue H., Yoshimura M., Sumida H., Kikuta K., Kugiyama K., Jougasaki M., Ogawa H., Okumura K., Mukoyama M., Nakao K.: 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, vol. 90, no. 1, p. 195-203.
- 3) Hradec J.: Heart failure-epidemic of the 21st century. *Vnitr Lek.* 2004 Oct; 50 Suppl 1: S23-31.
- 4) Hochster H., Wasserheit C., Speyer J.: Cardiotoxicity and cardioprotection during chemotherapy. *Curr Opin Oncol.* 1995 Jul; 7(4): 304-9. Review.
- 5) Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis H.L. Jr, Von Hoff A.L., Rozenzweig M., Muggia F.M.: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.*, 1979, vol. 91, no. 5, p. 710-717.
- 6) Giantris A., Abdurrahman L., Hinkle A., Asselin B., Lipschultz S.E.: Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1998, vol. 27, no. 1, p. 53-68.
- 7) Cittadini A., Fazio S., D'Ascia C., Basso A., Bazzicalupo L., Picardi G., Sacca L.: Subclinical cardiotoxicity by doxorubicin: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Eur. Heart J.*, 1991, vol. 12, no. 9, p. 1000-1005.
- 8) Friedl W., Mair J., Thomas S., Pichler M., Puschendorf B.: Relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise. *Clin Chim Acta.* 1999 Mar; 281 (1-2): 121-6.
- 9) Yokoyama Y., Tanabe K., Yamada S., Itoh H.: Changes in plasma level of brain natriuretic peptide during exercise in recovery phase of myocardial infarction and the clinical significance. *J Cardiol.* 1996, 27:121-31.
- 10) Horacek J.M., Pudil R., Tichy M., Jebavy L., Strasova A., Praus R., Zak P., Maly J.: The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. *Neoplasma.* 2005; 52(5): 430-4.
- 11) Holubec L.: Cardio-Specific Enzymes Assessment at Heart Failure Patients Treated with Radiotherapy. *Abstracts of ISOBM 2005, Rhodos, Ixia, September 24. - 28.*
- 12) Engliš M., Jabor A.: Stanovení natriuretických peptidů: reálná současnost. *Labor Aktuell* 3, 2003,4-6.
- 13) Stejskal D., Oral I., Lacnak B., Jurakova R., Horalik D., Adamovska S., Proskova J., Hrabovska I., Ozanova G.: Personal experience with determination of NT-proBNP in clinical practice. *Vnitr Lek.* 2003 Feb; 49(2): 121-6. Comment in: *Vnitr Lek.* 2003 Feb; 49(2): 94-6.
- 14) 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, vol. 25, no. 3, p. 185-189.
- 15) Lipschultz S.E., Rifai N., Sallan S.E., Lipsitz S.R., Dalton V., Sacks D.B., Ottlinger M.E.: Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 8, p. 2641-2648.
- 16) Horacek J.M., Pudil R., Jebavy L., Tichy M., Zak P., Maly J.: Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol.* 2007 Dec; 29(4):309-13.
- 17) Tichý M., Friedecký B., Palička V., Horáček J., Jebavý L., Pudil R.: Současné názory na stanovení a klinické využití kardiomarkerů. *Klinická biochemie a metabolismus* č.2, 98-102.
- 18) Pudil R., Tichý M., Gregor J.: Současný pohled na stanovení mozkového natriuretického peptidu v klinické praxi. *Čas. lék. čes.*, 144, 2005, s.158-161.
- 19) Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E., Remes J., Puustinen J., Rantala A., Vuolteenaho O., Hartikainen J.: Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur J Haematol.* 1998 Nov; 61(5):347-53.
- 20) Elbl L., Vášová I., Navrátil M., Vorlíček J., Malásková L., Špinar J.: Comparison of plasma levels of B-natriuretic peptide with echocardiographic indicators of left ventricle function after doxorubicin therapy. *Vnitr Lek.* 2006 Jun; 52(6):563-70.