



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

UNIVERZITA KARLOVA PRAHA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

**SLEDOVÁNÍ RIZIKA
KARDIOTOXICITY U
ONKOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH**

Autoři:

**Luboš Holubec jr., Milena Roušarová
Ladislav Pecen, Jaroslav Racek**

Editor:

Doc. RNDr. Judita Kinkorová, Ph.D.

Sponsored by OP VK CZ.1.07/2.3.00/20.0040

Autoři:

Doc. MUDr. Luboš Holubec jr., Ph.D.,

MUDr. Milena Roušarová

Doc. RNDr. Ladislav Pecen, CSc

Prof MUDr. Jaroslav Racek, Dr.Sc.

MUDr. Šárka Svobodová, Ph.D.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, Csc.

Prof. MUDr. Jindřich Finek Ph.D.

MUDr. Radka Fuchsová

Doc. RNDr. Judita Kinkorová, Ph.D.

Doc. MUDr. Juraj Kaušitz

Vydalo nakladatelství Tribun 2014

ISBN 978-80-263-0828-7

ÚVOD

Kardiotoxicita je závažnou komplikací protinádorové léčby. Léčba některými cytostatiky může vyvolat široké spektrum kardiálních nežádoucích účinků, může poškodit srdce u jinak zdravého člověka nebo významně zhoršit průběh již přítomného srdečního onemocnění. Nejvíce pozornosti je věnováno kardiotoxicitě antracyklinů, neboť představuje největší riziko ve srovnání s ostatními chemoterapeutiky, radioterapií nebo imunomodulačními látkami. Výskyt kardiotoxicity může negativně ovlivnit průběh terapie, snížit profit z léčby, popřípadě zcela zmařit úspěch onkologické terapie. Vzhledem k nesporným úspěchům protinádorové léčby v posledních letech, kdy u určitých typů nádorového onemocnění stále více nemocných dlouhodobě přežívá, je problematika kardiotoxicity aktuální. Vznikl tak interdisciplinární problém, na jehož řešení se musí podílet kardiolog s onkologem či hematologem. Kardiotoxicita je zákeřné onemocnění, které se nemusí ihned klinicky projevit, a k jehočasné diagnostice jsou běžné klinické postupy mnohdy nedostačující.

„Zlatým standardem“ je endomyokardiální biopsie (EMB), prokazující poškození myokardu chemoterapií (CHT) v době, kdy neinvazivní metody ještě nemusí odhalit poruchu funkce levé komory. Pro svůj invazivní přístup však EBM není u onkologických pacientů vhodnou monitorovací metodou. Do diagnostiky kardiotoxicity byla zařazena celá řada moderních neinvazivních diagnostických postupů, kterým dominuje diagnostika funkce srdce echokardiografií (ECHO) nebo radiozotopy až po radioimunoscintigrafické metody, zátěžové testy nebo metody vyšetřující poruchy sympatoadrenálního systému v myokardu.

V našich podmínkách jsou onkology běžně užívány parametry systolické funkce levé komory - tj. ejekční frakce levé komory (EFLK) a frakční zkrácení (FS). Tyto parametry neklesají lineárně s kumulativní dávkou (KD) antracyklinů (Wakasugi S., Drug-induced myocardial disease-adriamycin cardiotoxicity, Nippon Rinsho 2000jan ;58(1):204-11). Navíc tyto parametry nezachycují velmi časná stadia kardiotoxicity (Meinardi MT, van der Graaf WT, Detection of anthracycline-induced

cardiotoxicity, Cancer Treat Rev 1999 Aug;25(4):237-47). Po dosažení kritického stupně poškození myokardu může dojít k rychlému poklesu jeho funkce.

Proto je snaha o nalezení markeru časného, subklinického poškození myokardu CHT. Nadějně se jeví jak stanovování troponinů (Tn).- tedy markerů strukturálního poškození, tak natriuretických peptidů - tj. markerů funkčního poškození myokardu.

Potenciální biochemické markery kardiotoxicity chemoterapie v onkologii

Troponiny

Troponin (Tn) je strukturální protein tzv. tenkých myofilament příčně pruhovaného svalstva. Je to proteinový komplex složený ze tří podjednotek: (obr.1, převzato z Braunwald E., Heart Disease, 5th Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997, str.364)

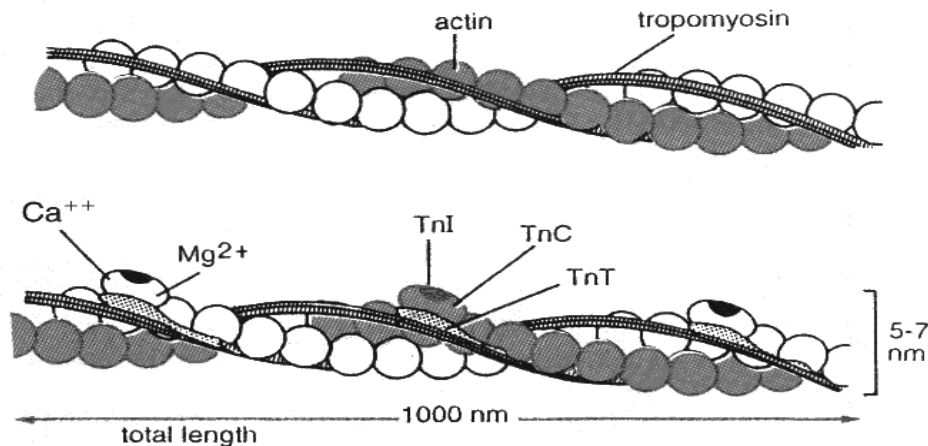
Troponin T (TnT) váže troponinový komplex k molekule tropomyosinu

Troponin I (TnI) je inhibitor aktivity aktinomyosinové ATPázy.

Troponin C (TnC) je vazebná bílkovina pro ionisovaný vápník.

Chemické složení a struktura myofilament myokardu a kosterního svalstva jsou identické a v určité míře vykazují identické vlastnosti. Myokard i kosterní sval obsahují několik molekulárních izoform troponinů T a I, troponin C je v myokardu i kosterním svalu identický a v klinické diagnostice zatím nemá význam. Asi 2-6% obou Tn je v rozpustné formě v cytosolu srdečního myocytu, zbývajících 95% je strukturálně vázáno (14).

Obr. 1: Tenká filamenta



Srdeční troponiny u zdravých osob

Srdeční Tn se za fyziologických podmínek do plazmy neuvolňují. Nedávné studie (3,4) prokazují, že mez detekce pro TnT (Roche Diagnostics, TnT 3.generace), tj.schopnost analytického systému (Elecsys 2010) odlišit analytickou odezvu od přístrojového šumu, je 0,01 $\mu\text{g/l}$; je to nejnižší koncentrace TnT, která může být odlišena od nuly. Hodnoty TnT v rozmezí 0,01-0,03 $\mu\text{g/l}$ však již mohou být prvním projevem poškození myokardu.

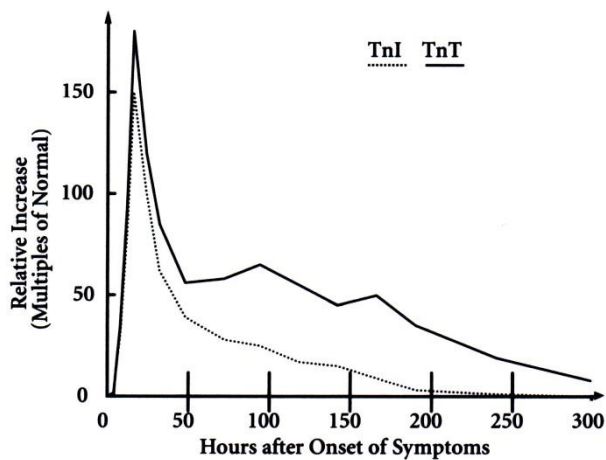
Dva diagnostické rozhodovací limity pro Tn

Doporučení americké National Academy of Clinical Biochemistry i komise expertů (4) shodně trvají na určení dvou diagnostických rozhodovacích limitů (hodnot cut-off, diskriminátorů) pro Tn: nižšího pro diagnostiku menších poškození myokardu (minor myocardial damage, MMD, myocardial injury) a vyššího pro diagnostiku akutního infarktu myokardu (AMI). Je vhodné podotknout, že stanovení jakéhokoliv limitu je samo o sobě v plynulé škále akutních lézí myokardu stejně absurdní, jako pro klinickou praxi nezbytné (18).

Dle Engliše (15) lze jako nižší rozhodovací limit pro MMD použít pro TnT mez stanovitelnosti, tj.hodnotu 0,03 $\mu\text{g/l}$, dle Katuse (26) pak dokonce 0,01 $\mu\text{g/l}$. Vyšší rozhodovací limit pro diagnostiku AMI pro TnT je 0,1 $\mu\text{g/l}$.

Dynamika uvolňování Tn při poškození myocytu.

Použijeme-li jako modelovou situaci v praxi daleko nejčastější ložiskovou ischemii



myokardu při akutním uzávěru koronární

tepny, budou změny Tn probíhat ve dvou

etapách (obr.2.).V ložisku ischemie (s

rozdílnou intenzitou v jeho středu a na

jeho obvodu) dojde poměrně rychle

k reverzibilním změnám buněčné

membrány myocytu. Při ischemii myocytu

zůstane hlavním použitelným zdrojem

energie anaerobní glykolýza, která nestačí

zajistit ATP-dependentní transportní

membránové procesy a na nich závislé koncentrační gradienty (především

elektrolytů); vyvíjí se funkční a později i strukturní léze membrány a rozpustné složky

unikají z cytosolu do intersticia (myoglobin, AST, ALT, CK, CKMB, LD aj.). Tento

stále ještě (ne vždy v celém rozsahu) reverzibilní děj může trvat maximálně asi 5

hodin; pokud nedojde do té doby k reperfuzi ložiska, dochází k ireverzibilní

nekrobióze, rozpadu celulárních struktur a vzestupu strukturně vázaných markerů

v plazmě. Cytosolová složka obou Tn se uvolňuje souběžně s ostatními uvedenými

cytosolovými markery, a to ve fázi reverzibilních změn; pokud dochází k ireverzibilní

nekrobióze, pokračuje uvolňování strukturně vázaných Tn v době, kdy již dochází

k poklesu cytosolových markerů. Vyšetřování obou Tn rozšiřuje biochemickou

diagnostiku poškození myokardu o možnost dokonalejší diferenciaci různých typů

poškození myokardu, umožňuje posuzovat jejich případnou reverzibilitu a předčít

všechny dosud používané markery svou kardiospecificitou.

TnT a TnI: výhody a nevýhody

TnI je v současnosti zcela nepochybně biochemický marker poškození

myokardu s maximální kardiospecificitou. Diagnostická specificita TnT je ve srovnání

s TnI nižší, asi 92 %. Příčinou nižší kardiospecificity TnT je reexprese syntézy TnT,

k níž dochází při degenerativních změnách a regeneraci kosterního svalstva.

Syntézu jednotlivých troponinů určují samostatné geny. Na bázi téhož genu však

mohou na úrovni transkripce RNA mechanismem tzv. alternativního sestřihu

(splicing) vznikají izoformy troponinů. V kosterním svalstvu bylo dosud prokázáno až 15 izoform TnT, dvě izoformy TnI a dvě izoformy TnC. V myokardu byly prokázány dvě izoformy TnT a jedna izoforma TnI. Izoformy TnC nejsou známy.

V období embry- a fetogeneze nedochází ani v myokardu, ani v kosterním svalstvu k syntéze TnI. Ta probíhá až po narození a jen v myokardu. To je příčinou vysoké orgánové specifity TnI. Naproti tomu k syntéze dvou izoform TnT (TnT1 a TnT2) dochází v průběhu fetálního vývoje jak v myokardu, tak i v kosterním svalstvu. Po narození syntéza obou fetálních izoform TnT v kosterním svalstvu ustává a v myokardu začíná syntéza adolescentních izoform TnT3 a TnT4. V adolescentním kosterním svalstvu k syntéze TnT za fyziologických okolností nedochází nebo jen ve stopách v závislosti na probíhajících degenerativních a regenerativních změnách. Při systémových degenerativních procesech a regeneraci kosterního svalstva (muskulární dystrofie typu Duchene, polymyozitis a dermatomyozitis, uremická myopathie aj.) dochází k reexpresi fetální syntézy TnT ve značném rozsahu a tato skutečnost je příčinou nižší kardiospecifity TnT ve srovnání s TnI.

Nevýhodou TnI jsou rozdílné způsoby jeho stanovení. V současné době je komerčně dostupných několik setů od různých výrobců. Metodicky využívají systém dvou protilátek, které však nejsou zaměřeny vždy na stejné epitopy TnI. Z toho vyplývá rozdílná analytická citlivost pro odpovídající kalibrátory a rozdílné meze stanovitelnosti.

Ve srovnání s tím jsou analytické parametry a především doporučená hodnota cut-off pro TnT prakticky celosvětově identické a umožnily vznik rozsáhlé databáze klinicky ověřených poznatků (14).

Troponiny v klinické praxi

Q-IM: Srdeční TnI nebo TnT jsou v současnosti nejlepšími markery pro definitivní diagnostiku akutního infarktu myokardu. Vyskytují se v séru relativně rychle po nástupu symptomů (6-9 hodin) a zůstávají zvýšené po 4-10 dní. Změny obou Tn jsou analogické, bez významných rozdílů. Vrcholová koncentrace Tn je cenným markerem v posouzení velikosti infarktu. Širší „diagnostické okno“ umožňuje určit srdeční infarkt i po několika dnech od jeho vzniku.

Non Q-IM: Diagnostická senzitivita obou Tn je opět analogická, hodnoty obou Tn v séru většinou nedosahují 50 % změn u Q-infarktu, rovněž trvání vzestupu je kratší (14).

NESTABILNÍ ANGINA PECTORIS: Prognostický význam stanovení TnT a TnI u pacientů s nestabilní anginou pectoris (NAP) zhodnotila studie FRISC (Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease). Bylo zjištěno, že TnT pozitivní pacienti měli relativní riziko smrti nebo dalšího infarktu v následujících 42 dnech 8,1 krát vyšší než pacienti ze skupiny TnT negativní. Stanovení koncentrace TnT se ukázalo v této studii jako lepší prognostický faktor, než stanovení TnI (28).

STABILNÍ ANGINA PECTORIS: Není provázena změnami Tn.

TROPONINY při hodnocení úspěšnosti reperfuze AKUTNÍHO INFARKTU MYOKARDU: Oba Tn jsou velmi vhodnými indikátory účinnosti reperfuze.

PEROPERAČNÍ IM: Oba Tn jsou metodou volby průkazu peroperačního infarktu, ostatní biochemické markery ischemie myokardu jsou v této situaci nepoužitelné pro svou nespecifitu.

TRANSPLANTACE SRDCE: Některé humorální složky stresové reakce u dárců orgánů s příznaky mozkové smrti, především vysoké hladiny katecholaminů, mohou vyvolat současně poškození myokardu se snížením jeho funkční výkonnosti. U dárců s poklesem ejekční frakce levé komory dochází k vzestupu Tn, který může být významným prognostickým faktorem kvality a další funkce graftu. Po transplantaci srdce dochází během prvních dnů po operaci k vzestupu Tn. Čím déle vzestup Tn přetrvává, tím větší je selhání funkce graftu po transplantaci (14).

TRAUMATICKÉ POŠKOZENÍ MYOKARDU: Po kontuzích srdečních, tj. poraněních hrudníku s echokardiograficky prokazatelnými abnormalitami pohyblivosti stěny srdeční, byl ve všech případech prokázán vzestup TnI (2).

MYOKARDITIS: K vzestupu Tn může u myokarditid docházet, vyšetření Tn je však nespolehlivý marker těchto onemocnění (27,39).

ELEKTRICKÁ KARDIOVERZE: Popisovaný vzestup CK a CKMB je zřejmě důsledkem změn v kosterním svalstvu. Poškození myokardu, které by se projevilo změnami Tn, nebylo prokázáno.

MĚSTNAVÁ SRDEČNÍ NEDOSTATEČNOST: Zvýšená hladina TnT i TnI byla popsána u pokročilého srdečního selhání. Popsaný vzestup může být projevem postupného úbytku myocytů a intenzivní degradace kontraktálních proteinů (12).

EXTRÉMNI FYZICKÁ NÁMAHA: Řada studií (maratónský běh, triathlon) prokázala při extrémní fyzické námaze vzestup Tn (13,36).

RHABDOMYOLÝZA: Literární údaje nejsou jednotné a nedovolují určitější závěry. V řadě publikovaných případů se jednalo o případy se současným renálním selháním (7).

FUNKČNÍCH PORUCHY KORONÁRNÍ CÍRKULACE: Chybí systematické údaje.

CHRONICKÁ RENÁLNÍ INSUFICIENCE: U 40-70 % těchto nemocných dochází k často zřetelnému vzestupu TnT, který nekoreluje ani s parametry renální funkce a trendem jejich vývoje, ani s klinickou incidencí ischemických lézí srdečních u těchto nemocných. Pokud dochází k vzestupu TnI, jde o důsledky souběžného ischemického poškození myokardu (35).

MUSKULÁRNÍ DYSTROFIE TYPU DUCHENE: Vzestup TnT je pravidlem prakticky u všech nemocných, ke změnám TnI nedochází (37).

POLYMYOZITIS A DERMATOMYOZITIS: K vzestupu TnT dochází u 27 - 60 % nemocných, změny TnI dosud nebyly popsány (37).

SEPSE, SEPTICKÝ ŠOK: Popsané zvýšení TnT i TnI v séru těchto pacientů koreluje s poklesem ejekční frakce levé komory. Pacienti, u nichž došlo ke zvýšení Tn, byli starší, měli vyšší skóre APACHE, byli hypertonici, nebo měli v anamnéze IM (41).

PLICNÍ EMBOLIZACE: Více než jedna třetina pacientů s diagnostikovanou plicní embolizací (PE) má zvýšenou hladinu TnI, u těchto pacientů byla také zjištěna dilatace pravé komory srdeční. Stanovení TnI může mít tedy u PE prognostický význam (32). Stanovení TnT u pacientů s PE pomáhá identifikovat pacienty, vyžadující agresivnější terapii (19).

CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA: Stanovení TnT při přijetí k hospitalizaci pro cévní mozkovou příhodu je významným prediktorem mortality (25).

Troponiny v onkologické praxi

Experiment na zvířeti

Klinický význam antracykliny indukované KMP vedl ke vzniku různých zvířecích modelů tohoto syndromu. Jako nejvhodnější se zdá kmen spontánně hypertenzní krysy (SHR), a to jak z hlediska morfologické podobnosti lézí myokardu, tak z hlediska ekonomického. Model doxorubicinové kardiomyopathie využívající

SHR přinesl zásadní údaje o korelaci hladiny kardiospecifických markerů a morfologického průkazu jejich uvolnění ze struktury cytoskeletu kardiomyocytů. To má zásadní význam pro objasnění patogeneze srdečního selhání v tomto modelu (20).

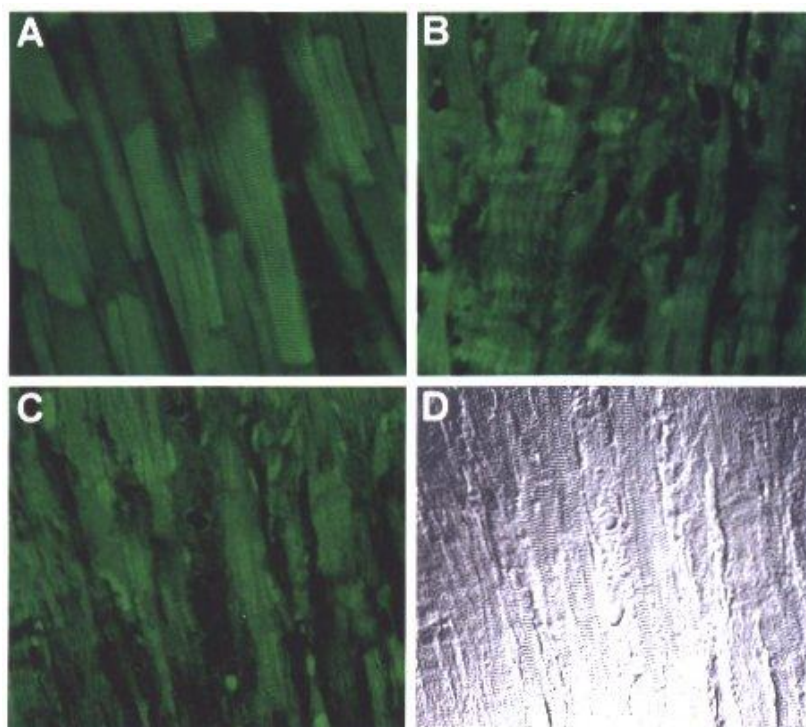
Diagnostický význam sledování TnT u kryš (kmen Sprague-Dawley) s experimentálním poškozením myokardu isoprenalinem popisuje Bleuel (8). Je sledována hladina TnT pomocí ELISA Troponin T testu a autor považuje TnT za velmi citlivý marker poškození myokardu u kryš.

Isoprenalinového modelu poškození kardiomyocytu, tentokrát na kryšách kmene Wistar, použil Bertinchant (6). Sledoval hladinu CK, LD, Tnl a TnT v závislosti na histologických změnách myokardu po podání isoprenalinu. Prokázal vzestup Tnl a TnT korelující se závažností histologických změn. Tnl i TnT mohou tedy dle autorů být použity jako jednoduše měřitelný cílový parametr k detekci kardiotoxicity u kryš.

Imunofluorescenční barvení myocytů k detekci Tn použil Zhang (42). Tato studie sledovala barvení na TnT i Tnl u kryš kmene SHR po terapii DXR. Intenzita barvení kardiomyocytů na TnT i Tnl se zvyšovala se zvyšující se dávkou DXR. Jak TnT, tak Tnl lze použít k monitorování poškození kardiomyocytů u doxorubicinové kardiomyopathie.

Předchozí výsledky potvrzuje práce Hermana (21). Popisuje vzestup sérové hladiny TnT a snížení imunohistochemického barvení ve vzorcích myokardu u SHR, kterým byl podán DXR. Změny (obr.3) jsou přímo úměrné podané kumulativní dávce DXR. TnT se uvolňuje z DXR poškozených kardiomyocytů. Měření TnT je citlivou metodou ke zjištění a monitorování časně doxorubicinové kardiotoxicity.

Obr.2 Imunohistochemické barvení na TnT na vzorcích myokardu SHR.



A-C, reakce na TnT (zelená fluorescence). D, strukturální rysy tkáně zobrazené na obr.C. Zvětšení (A-D), x400. A, normální reakce (zelená fluorescence), která je homogenně distribuována všude v cytoplasmě myocytů kontrolního myokardu. B, po podání 7mg/kg doxorubicinu je vidět mírné a fokální snížení intenzity barvení. C, po podání 12mg/kg doxorubicinu je více vyjádřený ale ještě fokální pokles intenzity barvení. D, stejné místo jako C, ale bylo užito Nomarského diferenciatně interferenčního kontrastu k demonstraci znatelné vakuolizace a ztráty kontraktálních elementů v některých myocytech.

K identickému závěru dospěla studie doxorubicinové KMP na králících, která potvrdila, že TnT je užitečný marker pro predikci antracyklinové KMP (1).

Troponiny jako potenciální markery kardiotoxického efektu CHT-klinická pozorování

Kardiotoxicita je nežádoucím účinkem podání cytostatik. Je popisována zejména v souvislosti s podáváním antracyklinů a Herceptinu (trastuzumabu) (40).

Méně často je popisováno poškození myokardu po podání „high-dose“ cyklofosfamidu (HD-CFA), mitomycinu C, 5-fluorouracilu (5-FU) a interferonu. Ačkoliv je u antracyklinů známa lineární závislost mezi podanou dávkou a incidencí

kardiotoxicity, u některých pacientů byly projevy poškození myokardu popsány již po nižších dávkách (22). Frekvence srdečního postižení může dosáhnout až 28 %, a to při současném podávání antracyklinů a trastuzumabu (24).

V běžné praxi jsou onkology používány zejména parametry funkce levé komory srdeční (EFLK, FS). Tyto metody ale nejsou schopny detekovat projevy kardiotoxicity v časném stadiu. Ačkoliv je endomyokardiální biopsie považována za velmi sensitivní i specifickou metodu vhodnou pro tento účel, její širší užití je limitováno invazivitou (31). Optimální metoda k detekci kardiotoxicity v časném stadiu není dosud stanovena. Jako nadějně se zdá monitorování kardiocifických troponinů.

Jednou z prvních prací, která sleduje sérové hladiny TnT u antracykliny léčených onkologických nemocných dětí, je práce Finka (17). Vedle TnT byla sledována i koncentrace CKMB mass, obě hodnoty byly před podáním CHT v normě. Odběry byly prováděny dále 6, 12, 24, 48 a 72 hodin po podání CHT. Nebyl zaznamenán vzestup ani jednoho z markerů. Dle autora tedy po podání nekomplikované CHT s antracykliny nedochází k žádné, či jen minimální nekrose kardiomyocytů.

Alternativním mechanismem vzniku antracyklinové KMP je poškození intersticia nebo autoimunní mechanismus a ty nemohou být detekovány zvýšenou hladinou TnT a CKMB mass. Takové leze byly popsány několika autory. Caulfield a Bittner (10) demonstrovali, že jedna injekce antracyklinu vyvolá poškození intersticia myokardu laboratorní křisy. Autoimunní mechanismus při vzniku antracyklinové kardiotoxicity předpokládá Huber (23).

Lipshultz (29) sleduje ve své práci 15 dětí s akutní lymfoblastickou leukémií, všem je podán doxorubicin a je sledována sérová hladina TnT, CK, CKMB mass a myoglobinu. K nízkému zvýšení TnT dochází u 6 pacientů, ke zvýšení CK, CKMB mass, myoglobinu nedochází ani u jednoho. Pacienti byli vyšetřeni echokardiograficky. Ve skupině se zvýšeným TnT jsou na kontrolním ECHU za 9 měsíců po CHT patrné známky mírné dilatace levé komory srdeční, která má tenčí stěnu.

První prací, která sleduje hladinu TnT po podání CHT s antracykliny u dospělých je práce Raderera (38). Pěti pacientům byl podán DXR v dávce 50 mg/m²,

jako součást kombinované CHT, /3 pacienti maligní lymfom, 2 pacienti malobuněčný karcinom plic, dalších 5 pacientů dostalo epirubicin (100 mg/m^2) z toho 3 pacienti karcinomem pankreatu, jeden s karcinomem mammy a jeden s karcinomem žaludku. Odběry byly provedeny před CHT, dále za 1, 4, 8, 24 a 48 hodin po podání CHT. Ani u jednoho z pacientů nedošlo ke zvýšení hladiny TnT, cutoff bylo 0,2 ng/ml.

Zvýšení TnI po podání CHT s antracykliny a následný pokles EFLK poprvé popisuje Missov (33). Séra 13 antracykliny léčených pacientů, 12 neléčených (adenokarcinomy) a 15 kontrolních subjektů byla analyzována novou vysoce citlivou analytickou metodou (detekční limit 3 pg/ml). EFLK byla vyšetřena radionuklidovou metodou před a po podání CHT. U všech léčených pacientů dochází ke zvýšení TnI a následnému poklesu EFLK. Zvýšenou koncentraci TnI ve srovnání s kontrolními subjekty ale tento autor zaznamenal u onkologických pacientů již před léčbou antracykliny.

Sledování TnI u pacientů po CHT 5–FU a HD–CFA popisuje Morandi (34). Ve sledované skupině bylo 5 pacientek léčených HD–CFA (7g/m^2) a 4 pacienti léčení 5–FU c. i. 1g/m^2 denně 5 dní s podáním CDDP 100mg/m^2 první den. V této druhé skupině byli pacienti s kardiologickým onemocněním v anamnéze, což zvyšovalo pravděpodobnost kardiotoxicity podaného 5–FU. U všech byly provedeny odběry na stanovení CK–MB mass a na TnI a to vždy před podáním CHT a dále vždy 6., 12., 24. a pak denně do ukončení CHT. Bylo sledováno EKG a ECHO srdce, vždy před a po ukončení CHT. U žádného z pacientů nedošlo ke kardiologickým komplikacím. U žádného z pacientů nebylo detekováno zvýšení CKMB mass nebo TnI. U 2 pacientů léčených HD–CFA byla pozorována mírná dilatace a systolická dysfunkce LK. Tato předběžná data dle autorů ukazují, že HD–CFA a 5–FU nevyvolávají akutní poškození kardiomyocytů. Pokles EFLK a mírnou dilataci LK u 2 pacientů po HD–CFA vysvětlují autoři možným poškozením intersticia po podání výše uvedené CHT.

Benvenuto (5) sleduje skupinu 16 pacientek s karcinomem mammy léčených HD–CFA. Bylo sledováno EKG, bylo provedeno ECHO srdce před a po CHT a byly sledovány CK, CKMB mass a TnI, průběžně do 72. hodiny od počátku CHT. Nebyl registrován vzestup TnI. V 6 případech byly registrovány ST abnormality spolu s poklesem QRS voltáže na EKG. ECHO srdce prokázalo systolické i diastolické zvětšení průměru levé komory ve 4 případech; nebyl prokázán ani pokles EFLK ani snížení FS. Ve 2 případech byla zaznamenána porucha diastolické funkce. Dle

autorů tedy podání HD–CFA nezpůsobuje kardiotoxicitu primárně poškozením membrány kardiocyty. Jako možnou příčinu prokázaných výše uvedených změn vidí poškození endotelu a intersticiální edém.

Zjistit význam sledování hladiny TnI u onkologických nemocných si dal za úkol Ferrari (16). Bylo sledováno 32 pacientů léčených antracykliny. Všichni byli vyšetřeni echokardiograficky a všem byla provedena radionuklidová ventrikulografie před a po ukončení CHT. Cutoff pozitivita TnI byla větší než 0,1ng/ml. Určení TnI nemá dle této studie prediktivní hodnotu pro stanovení kardiotoxicity u pacientů léčených antracykliny.

Nejnovější a počtem pacientů nejrozsáhlejší prací, která sleduje roli TnI u dospělých pacientů léčených „high-dose“ chemoterapií (HDC), je práce Cardinale et al. (9). Do studie byli zařazeni 204 pacienti (45 ± 10 roků) s karcinomem resistantním ke standardní léčbě. Plazmatická koncentrace TnI byla měřena před HDC a po každé další sérii. Podle zjištěné hladiny TnI (menší a rovno nebo větší než 0,4ng/ml) byli pacienti rozděleni do skupiny TnI negativní /TnI-/ a do skupiny TnI pozitivní /TnI+/. Všichni pacienti byli echokardiograficky vyšetřeni během následujících sedmi měsíců po ukončení HDC. Ve skupině TnI- sice EFLK klesala po podání HDC, s maximálním poklesem třetí měsíc od počátku léčby, ale tato porucha funkce LK. Naproti tomu ve skupině TnI+ byla porucha funkce LK více vyjádřena a byla prokazatelná ještě po 7 měsících od počátku HDC. Ve skupině TnI+ byla nalezena těsná souvislost mezi krátkodobým zvýšením TnI a větším poklesem EFLK. Dle autorů tedy elevace TnI u pacientů léčených HDC predikuje pozdější pokles EFLK.

Výše uvedené výsledky jsou nadějně, ale zatím nelze jednoznačně doporučit Tn k rutinnímu monitorování toxicity CHT.

ZÁVĚR

Troponiny jsou vysoce kardiospecifické markery s klinicky velmi výhodným přetrváváním zvýšených hodnot (delší tzv. diagnostické okno). Jejich zařazení do vyšetřovacích algoritmů v kardiologii je výsledkem řady studií. Jejich určování má jak diagnostický, tak prognostický význam. Je třeba zdůraznit, že je to poprvé, kdy stanovení srdečního markeru (TnT) přímo ovlivňuje další terapeutický postup (11).

Výsledky experimentů na zvířatech a některých klinických studií v onkologii jsou velmi nadějně a zdá se, že by se troponiny mohly stát vhodným predikčním markerem antracyklinové kardiotoxicity.

Příklady dalších kardiomarkerů a jejich použití

Myoglobin

Myoglobin je cytoplazmatický protein prokazovaný v srdeční a skeletální svalovině. Podílí se na přenosu kyslíku v myocytech a slouží jako kyslíkový reservoir. Jeho molekulová hmotnost 17,8kD je dostatečně malá, aby umožňovala rychlý průnik do cirkulace při poškození myocytů. Stanovení sérového myoglobinu slouží v diagnostice akutního infarktu myokardu i úspěšné reperfúze po terapii. Jeho koncentrace v krvi stoupá již asi 2 hodiny po objevení klinických příznaků, maximální hladiny jsou popisovány mezi 4-12 hodinou a hodnoty se normalizují asi po 24 hodinách od vzniku léze. Patří tedy k časným diagnostickým parametrům kardiální léze. Falešná pozitivita bývá popisována při svalovém poranění a při výrazně zhoršené renální funkci.

CK-MB

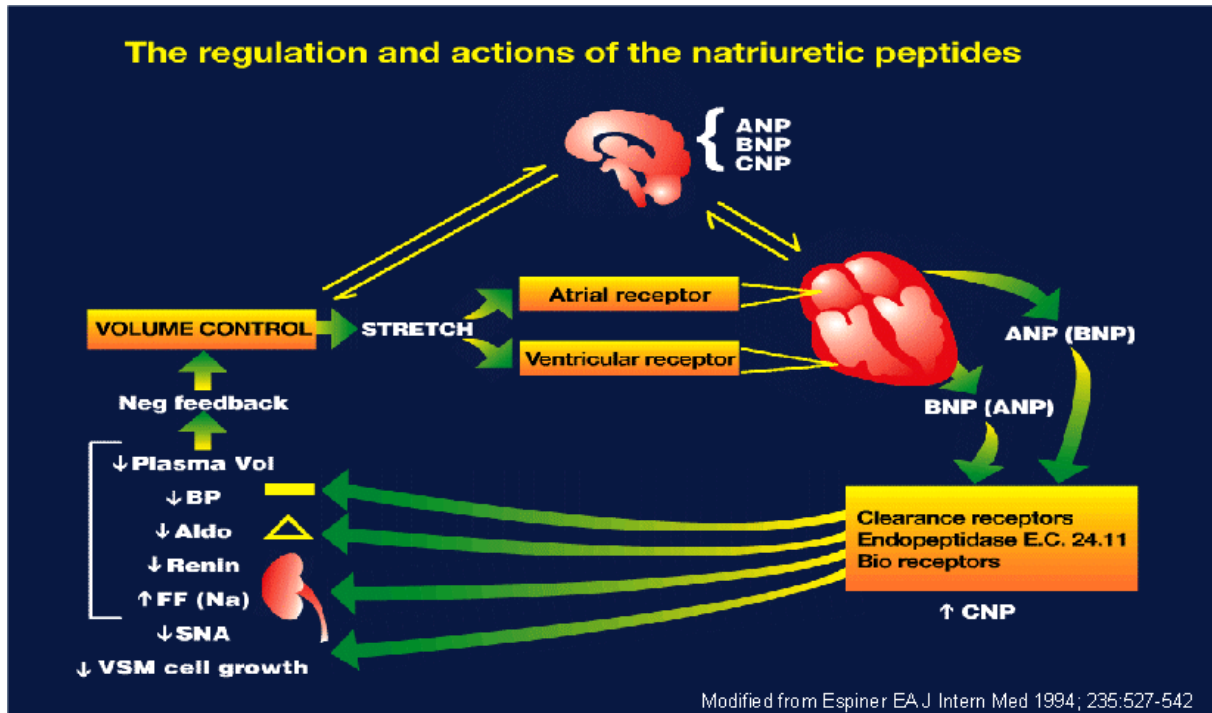
Kreatinínáza se vyskytuje ve čtyřech izoformách. Jako izoenzym mitochondriální a cytosolový CK-MM (muscle, tedy svalový typ), CK-BB (brain-mozkový izoenzym) a CK-MB sledovaný v kardiologii. Stanovení CK-MB mass v séru je důležitým parametrem v diagnostice ischemie myokardu, akutního infarktu, myokarditidy apod. Zvýšené hodnoty CK-MB lze v séru detekovat již za 3-8 hodin po začátku klinických symptomů a zůstávají zvýšené po dlouhou dobu v závislosti na dalším průběhu. Zvýšené hodnoty tohoto izoenzymu v séru bývají také u akutní mozkové ischemie a při rhabdomyolýze. Spolu s troponiny a myoglobinem patří k základům moderní diagnostiky infarktu myokardu.

Natriuretické peptidy

Atriální natriuretický peptid (ANP), mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide-BNP) a CNP (cardiac natriuretic peptide), patří do skupiny strukturálně podobných peptidů, které jsou syntetizovány, uloženy a uvolňovány

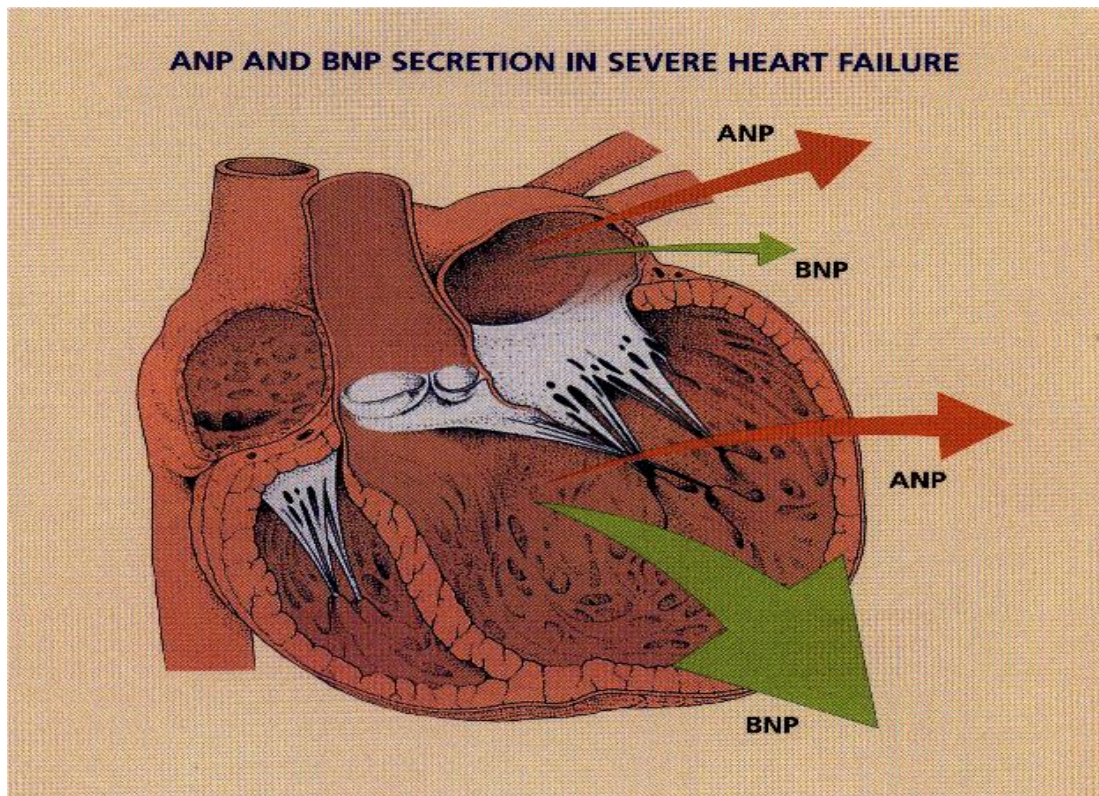
z myokardu při volumovém přetížení síní nebo komor. Podílejí se na regulaci kardiovaskulární homeostázy, brání chronickému objemovému přetížení.

Obr.3: Regulace uvolňování a účinky natriuretických peptidů



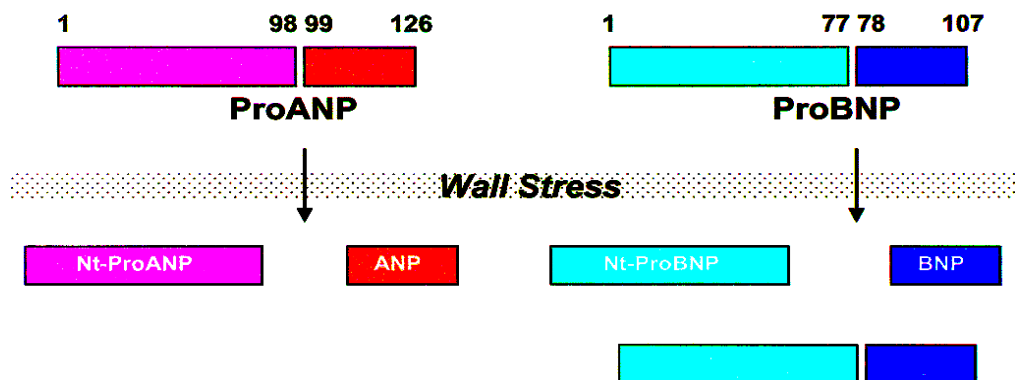
Plazmatická hladina natriuretických peptidů je zvýšena u pacientů s městnavým srdečním selháním, ale i u asymptomatické dysfunkce levé komory(1,2).

Obr.4 :Sekrece ANP a BNP u těžkého srdečního selhání



Jako velmi nadějný ukazatel dysfunkce levé komory srdeční se jeví N-terminal pro-BNP (NT-proBNP), který svými vlastnostmi převyšuje výše uvedené natriuretické peptidy. Je stabilnější za běžných podmínek, jeho hladina nekolísá během dne a je nezávislý na podmínkách odběru

Cardiac Natriuretic Peptides - Storage and Secretion



Na základě výše uvedených skutečností tedy můžeme předpokládat vývoj současných diagnostických algoritmů pro diagnostiku srdečního selhání. Vysoká

negativní predikční hodnota a negativní výsledek testu tedy dovolí vyloučit kardiální příčinu potíží. (obr.6)

Stanovení sérových kardiomarkerů:

Tab..1: . Referenční rozmezí, rozsah měření kardiomarkerů

Parametr	Přístroj	Měřicí rozsah	Referenč. rozmezí
Troponin T ($\mu\text{g/l}$)	Elecsys 2010	0,01 – 25	do 0,01
CK MB ($\mu\text{g/l}$)		0,1 – 500	ženy do 2,88
			muži do 4,94
Myoglobin ($\mu\text{g/l}$)	21 - 3000	ženy 28 – 72	
		muži 25 – 58	
Troponin I ($\mu\text{g/l}$)	AxSYM	0,3 - 50	do 0,5

Použijeme-li výše uvedené referenční meze (hodnoty pro muže jsou uvedeny jen pro úplnost)

LITERATURA:

1. Adamcová M, European Heart Journal Vol 20, Abstr. Suppl. August/September 1999, p 321.
2. Adams, JE 3rd generation troponin T assay: Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. Am Heart J 1996 Feb;131(2):308-12.
3. Baum H, Collinson P, Gurr E, Junge W, Katayama Y, Muellerardorff M, Nagel D, Spitzauer S, Venge P, Zaninotto M, Hallermayer K, Klein G, : Multicenter evaluation of a 3rd generation troponin T assay, Roche Diagnostics Publ, 2000.
4. Baum H, Collinson P, Gurr E, Katayama Y, Mueller-Bardorff/ M, Nagel D, Spitzauer Z, Venge P, Zaninotto M, Hallermayer K, Klein G: An improved assay for troponin T (3rd generation) was evaluated in nine clinical centres on the Elecsys 2010 and 1010 analysers. Clin Chem lab med 37, Suppl. Abstracts vol., IFCC-World-Lab, Firenze 1999, Abstr. H054, str. S439
5. Benvenuto GM; La Vachia L; Assessment of cardiotoxicity of high dose cyclophosphamide with electrocardiographic, echocardiographic, and troponin I monitoring in patients with breast tumors, Ital Heart J 2000 Nov 1;(11Suppl):1457 – 63.
6. Bertinchant JP; Robert E; Comparison of the diagnostic value of cardiac troponin I and T determinations for detecting early myocardial damage and the relationship with histological findings after isoprenaline-induced cardiac injury in rats. Clin Chim Acta 2000 Aug;298(1-2):13-28.
7. Bertsch T; Significance of serum troponin T in the differential diagnosis of myocardial infarct vs rhabdomyolysis vs renal insufficiency. Dtsch Med Wochenschr 1995 Oct 13;120(41):1392-4
8. Bleuel H, Deschl U, Bertsch T, Bolz G, Diagnostic efficiency of Troponin T measurements in rats with experimental myocardial cell damage. Exp. Toxic. Pathol. 1995;47:121-127
9. Cardinale et al: Left Ventricular dysfunction Predicted by Early Troponin I Release After High-Dose Chemotherapy. JACC Vol.36, No.2, August 2000:517-22.

10. Caulfield JB, Bittner V: Cardiac matrix alterations induced by adriamycin. *Am J Pathol* 133:298-305,1988
11. Collinson Paul; Troponin T or Troponin I or CK-MB(or none?) Expert Meeting on cardiac markers, *EHJ* (1998), 19, (Suppl. N) N2-N7.
12. Del Carlo CH; Cardiac troponins in congestive heart failure, *Am Heart J* 1999 Oct;138(4Pt1):646-53
13. Denvir MA; Changes in skeletal and cardiac muscle enzymes during the Scottish Coast Triathlon. *Scott Med J* 1999Apr;44(2):49-51.
14. Engliš M., Srdeční troponiny v diagnostice poškození myokardu, *Labor Aktuell*,4/97,13-16.
15. Engliš M: Biomarkery poškození myokardu,IV. sjezd Slovenské společnosti klinické biochemie,Stará Lubovňa, květen 2000.
16. Ferrari E,: Is troponin I of prognostic value in the detection of anthracyclin cardiac toxicity? *European heart Journal* Vol 20,Abstr.Suppl.August/September 1999,page 621.
17. Fink et al.: Cardiac Troponin T and Creatine Kinase MB Mass Concentrations in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy, *Medical and Pediatric Oncology* 25:185-189,1995.
18. Gerhardt W,Ljungdahl L,Herbert A: Troponin T and CKMB(mass) in ischemic myocardial injury. The Helsingborg study, 1992, *Clin Bioch* 26,231-240,(1993).
19. Giannitsis,E.: Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000 Jul 11;102(2):211-7.
20. Hermann EH,Ferrans VJ,Preclinical animal models of cardiac protection from anthracycline-induced cardiotoxicity, *Seminars in Oncology*,Vol 25,No 4,Suppl 10(August),1998:pp 15-21.
21. Hermann EH, Lipshulz SE,: Use of Cardiac troponin T levels as an Indicator of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity, *Cancer Research* 58,195-197,January 15,1998.
22. Horenstein MS; Molecular basis of anthracycline – induced cardiotoxicity and its prevention., *Mol genet Metab* 2000Sep;71 (1 - 2):436 – 44.

23. Huber SA: Doxorubicin-induced alterations in cultured myocardial cells stimulate cytolytic T lymphocyte responses. *Am J Pathol* 137:449-456,1990.
24. Hudis C,;Seideman A,; Characterization of cardiac dysfunction in the Herceptin clinical trials. *Breast Cancer Res Treatment* 1998,abstr24.
25. James,P,: Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke:observational study. *BMJ* 2000 Jun 3;320(7248)1502-4.
26. Katus H A: osobní sdělení,diskuse:European meeting on biomarkers of organ damage and dysfunction, Abstr.str.50,Cambridge, duben 2000.
27. Lauer,B,: Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997Nov1;30(5):1354-59.
28. Lindahl,B,: The FRISC experience with troponin T, *European Heart Journal* (1998)19(Supplementum N),N51-N58.
29. Lipshultz SE: Predictive Value of Cardiac Troponin T in Pediatric Patients at Risk for Myocardial Injury, *Circulation* Vol 96,No8 October 21,1997.
30. Lund M; Serum troponins T and I after elective cardioversion, *Eur Heart J* 2000 Feb;21(3):245-53.
31. Meinardi MT; Detection of anthracycline – induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1999 Aug; 25 (4): 237 – 4.
32. Meyer,T,: Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000 Nov 1;36(5):1632-6.
33. Missov E.: Increased Circulating Levels of Cardiac Troponin I in Anthracycline -Treated Partients, *Supplementum I Circulation* Vol 94,No 8 October 15,1996.
34. Morandi P, Rufini PA; Serum cardiac troponin I for detection of chemotherapy---associated cardiotoxicity. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*;17:A250 1998.
35. Musso P;Cardiac troponin elevations in chronic renal failure:prevalence and clinical significance. *Clin Biochem* 1999 Mar;23(2):125-30.

36. Neumayr G; Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise, *Am J Cardiol* 2001 Feb 1;87(3):369-71, A10.
37. Prellwitz W; Diagnostic and differential diagnostic value of troponins. *Med Klin* 1996 Jun 15;91(6):336-42.
38. Raderer M.: Serum Troponin T Levels in Adults Undergoing Anthracycline Therapy, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol.89, No.2, January 15, 1997.
39. Smith, SC., Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997 Jan 7;95(1):163-8.
40. Sparano J.; Troponins for predicting cardiotoxicity from cancer therapy, *The Lancet*. Vol 356. December 9, 2000.
41. ver Elst KM, Spapen HD; Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock, *Clin Chem* 2000 May;46(5):650-7.
42. Zhang T.; Comparison of Immunofluorescent Labeling for Cardiac Troponin T and Troponin I in Doxorubicin-induced Cardiomyopathy in Spontaneously Hypertensive Rats, 1998, FDA Science Forum-Poster Abstracts.