

Kardiovaskulárne komplikácie u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek – úloha kardiomarkerov

Cardiovascular complications among hematopoietic cell transplantation survivors – the role of cardiomarkers

Harvanová Ľ.^{1,2}, Lábska V.¹, Bojtárová E.¹, Hrubíško M.^{1,2}, Bátorová A.¹, Dúbrava J.³, Gergel' J.⁴, Mladosičová B.⁵

¹ Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, LF SZU a UN Bratislava

² Katedra hematológie a transfuziológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

³ Oddelenie funkčnej diagnostiky, UN Bratislava

⁴ Oddelenie klinickej biochémie, Medirex, Bratislava

⁵ Ústav patologickej fyziológie, LF UK, Bratislava

Súhrn

Východiská: Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) sa stala liečebnou modalitou pre mnohé maligne a nemaligne ochorenia. Počet dlhodobu prežívajúcich pacientov sa neustále zvyšuje. Transplantácia môže zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progredujúcich subklinických zmien až po život ohrozujúce stavy. Cieľom tejto práce bolo vyhodnotiť prognostickú hodnotu vysokosenzitívneho kardiálneho troponínu T (hs-cTnT) a N-terminálneho fragmentu mozgového nátriuretického peptidu (NT-proBNP) v diagnostike kardiotoxicity, ako aj včasnej identifikácie vysokorizikových pacientov z hľadiska možného vzniku kardiálnej komplikácie po alogénnej TKB. **Súbor pacientov a metódy:** Súbor tvorilo 63 pacientov s hematologickými malignitami s mediánom veku 37 rokov v čase alogénnej TKB. Kardiálne biomarkery boli vyšetřované pred podaním prípravného režimu (PR) a deň +1, +14 a +30 po TKB. Systolická a diastolická funkcia bola vyhodnotená echokardiograficky pred podaním PR a 1 mesiac po TKB. **Výsledky:** Zmeny v koncentráciách NT-proBNP a hs-cTnT v priebehu 30 dní po TKB boli štatisticky významné ($p < 0,001$ vs. $p = 0,02$). U 7 pacientov (11,1 %) sa objavila kardiovaskulárna komplikácia, ktorá bola definovaná ako arytmia, perikardiálny výpotok s tamponádou srdca a srdcové zlyhanie. Multivariantnou analýzou sme zistili, že najsilnejším prognostickým faktorom kardiálnych komplikácií bolo súčasné pretrvávajúce zvýšených hodnôt NT-proBNP a hs-cTnT s odstupom 14 dní od TKB ($p < 0,0001$). Pri súčasnej pozitívite oboch kardiálnych markerov v deň +14 po TKB bola zaznamenaná najlepšia hodnota oblasti pod krivkou (area under the curve – AUC) (0,95). **Záver:** Opakované meranie plazmatických koncentrácií NT-proBNP a hs-cTnT môže byť užitočným markerom pre včasnú detekciu poškodenia srdca u pacientov liečených alogénnou TKB a môže identifikovať pacientov s vysokým rizikom rozvoja kardiotoxicity. Súčasná pozitívita oboch kardiomarkerov bola silnejším prognostickým markerom ako len pozitívita jedného z nich.

Kľúčové slová

alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek – kardiálne biomarkery – kardiotoxicita – akútne komplikácie

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Ľubica Harvanová, PhD.
Klinika hematológie
a transfuziológie LF UK, LF SZU a UN
Antolská 11
Bratislava 85107
Slovenská republika
e-mail: lubica.roziakova@gmail.com

Submitted/Obdržané: 18. 2. 2021

Accepted/Prijaté: 3. 5. 2021

doi: 10.48095/ccko2022454

Summary

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) offers potentially curative therapy for numerous malignant and nonmalignant diseases. The number of survivors and length of follow-up after successful HSCT is continually increasing. HSCT can induce damage of various organs and tissues – from minimal potentially progressive subclinical changes to life-threatening conditions. The aim of this thesis was to assess the prognostic value of high sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) testing and early identification of patients at high risk of a cardiac event after allogeneic HSCT. **Patients and methods:** Sixty-three patients with the median age of 37 years at the time of allogeneic HSCT for hematologic diseases were studied. Cardiac biomarkers were serially measured before conditioning regimen and at days 1, 14 and 30 after HSCT. Cardiac systolic and diastolic functions were assessed before the conditioning regimen and 1 month after HSCT by echocardiography. **Results:** The differences in plasma NT-proBNP and hs-cTnT concentrations during the 30 days following HSCT were statistically significant ($P < 0.001$ vs. $P = 0.02$). Seven of 63 patients (11.1 %) developed a cardiac event defined as cardiovascular dysrhythmias, pericarditis with cardiac tamponade and heart failure. By multivariate analysis, the strongest prognostic factor of cardiac event was an increased level of hs-cTnT and NT-proBNP persisted for a period of 14 days after HSCT ($P < 0.0001$). The area under the curve from hs-cTnT testing plus NT-proBNP testing together (AUC = 0.95) was superior to each diagnostic modality alone. **Conclusion:** Measurements of plasma NT-proBNP and hs-cTnT concentrations might be a useful tool for identification of high-risk patients requiring further cardiologic follow up. Measurement of hs-cTnT plus NT-proBNP together was superior to hs-cTnT and NT-proBNP measurements alone.

Key words

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – cardiac biomarkers – cardiotoxicity – acute complications

Úvod

Transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) má nezastupiteľné miesto v liečbe závažných hematologických ochorení a stala sa potenciálne kuratívnu liečebnou modalitou. 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. Ročne sa realizuje celosvetovo asi 50 000 transplantácií. Očakáva sa, že počet dlhodobého prežívajúcich pacientov sa viac ako zdvojnásobí z 242 000 v roku 2020 na viac ako pol milióna v roku 2030 [1].

Transplantácie krvotvorných buniek môžu zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progredujúcich subklinických zmien až po život ohrozujúce stavy. Kardiotoxicita môže viesť až k ohrozeniu života po TKB. Carver et al definovali včasnú kardiotoxicitu po TKB ako kardiotoxicitu vznikajúcu počas podávania prípravného režimu a s odstupom do 100 dní od TKB [2].

Údaje o výskyte kardiovaskulárnych (KVS) komplikácií sa v jednotlivých štúdiách líšia, incidencia je udávaná od 1 % až po 43 % [3]. Riziko úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny po TKB je 1,7–2,3 násobne vyššie ako v bežnej populácii [4]. Medzi včasné kardiovaskulárne komplikácie po TKB patrí srdcové zlyhanie,

arytmie, koronárna artériová choroba, ischemia a tromboembolizmus [5].

Medzi hlavné rizikové faktory akútnej kardiotoxicity patrí kumulatívna dávka antracyklínov (ANT) a ich podanie s časovým odstupom menej ako 60 dní pred TKB, počet cyklov chemoterapie (CHT) pred TKB, cyklofosamid v prípravnom režime, anamnéza srdcového ochorenia alebo reakcia štepu proti hostiteľovi (graft versus host disease – GvHD) [6].

Včasná identifikácia rizikových pacientov z hľadiska možného rozvoja kardiotoxicity predstavuje primárny cieľ hematoonkológov a kardiológov. Najvhodnejšia metóda, ktorá by dokázala detekovať a monitorovať progresiu kardiotoxicity by mala mať vysokú špecifitu a senzitivitu, neinvazívnosť, opakovateľnosť, ľahkú reprodukovateľnosť, nezávislosť od záťažových podmienok a finančnú nenáročnosť. V súčasnosti používané neinvazívne diagnostické postupy zahŕňajú hodnotenie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) pomocou echokardiografického vyšetrenia, ktorá však ukázala nízku diagnostickú senzitivitu a nízku prediktívnu hodnotu v detekcii subklinickej kardiotoxicity. Odhalenie subklinických foriem kardiotoxicity si vyžaduje pravidelné sledovanie pacientov a monitorovanie parametrov, ktoré môžu včas upozorniť na postihnutie srdca. Na druhej strane, nie všetci pacienti si vyžadujú časté opakované vyšetrenie EFLK, nakoľko to môže

mať negatívny vplyv na celkové náklady zdravotnej starostlivosti [7].

V súčasnosti sa hľadajú diagnostické metódy, ktoré by včas identifikovali pacientov ohrozených rozvojom kardiotoxicity. Cieľom tejto práce bolo zistiť prognostickú úlohu kardiálnych biomarkerov – vysokosenzitivného kardiálneho troponínu T (hs-cTnT) a N-terminálneho fragmentu nátriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) vo včasnej detekcii kardiovaskulárnych komplikácií po alogénnej TKB.

Súbor pacientov

Súbor tvorilo 63 dospelých pacientov (39 mužov a 24 žien), ktorí podstúpili TKB na Klinike hematológie a transfuziológie LF UK, LF SZU a UN Bratislava. Medián veku v čase transplantácie bol 37 rokov (rozsah 19–67 rokov). Štyridsaťštyri (69,8 %) pacientov bolo pred TKB liečených ANT s mediánom kumulatívnej dávky (prepočítanej na doxorubicín) 250 mg/m² (rozsah 100–520 mg/m²), 20 pacientov dostalo rádioterapiu (RT) na centrálny nervový systém (CNS) v celkovej dávke 24 Gy a 2 pacienti RT na mediastinum v celkovej dávke 24 Gy. Zdrojom kmeňových krvotvorných buniek bola kostná dreň u 4 pacientov a periférne kmeňové krvotvorné bunky (PKB) u 59 pacientov. Darcom krvotvorných buniek bol HLA-zhodný súrodeňec v 27 prípadoch a nepríbuzenský darca v 36 prípadoch. Väčšina pacientov (80,9 %) mala myeloablatívny prípravný

režim. V rámci profylaxie GvHD dostávali pacienti cyklosporín A s metotrexátom. Akútna GvHD sa objavila u 22 pacientov a liečba pozostávala z posilnenia imunosupresívnej terapie kortikosteroidom alebo mykofenolát mofetilom. Piaty pacienti boli pred TKB liečení na artériovú hypertenziu, 3 pacienti mali diabetes mellitus a 18 pacientov hyperlipidémiu. Charakteristiky pacientov sú uvedené v tab. 1.

Práca bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice v Bratislave. Každý pacient bol poučený a podpísal informovaný súhlas.

Metódy

Analýzy kardiálnych markerov

Spolu bolo vyšetrených 252 vzoriek u 63 pacientov. Vyšetrenie kardiálnych markerov prebiehalo v spolupráci s Oddelením klinickej biochémie Univerzitnej nemocnice Bratislava. Vzorky venózne krvi boli odoberané z centrálného venózneho katétra približne o 6:00 hodine. Opakované merania plazmatických hladín NT-proBNP a hs-cTnT sme realizovali pred zahájením prípravného režimu (PR), 1 deň po TKB (D + 1), 14 dní po TKB (D + 14) a 30 dní po TKB (D + 30). Plazmatické koncentrácie kardiomarkerov boli vyšetrené ihneď v deň odberu prostredníctvom elektrochemiluminiscenčnej imunoanalýzy s použitím analyzátoru Elecsys 2010 (Roche Diagnostics) pomocou diagnostickej súpravy Elecsys hs TnT STAT (Roche Diagnostics) a Elecsys NT-proBNP (Roche Diagnostics). Hodnoty vylučujúce poškodenie kardiomyocytu pre hs-cTnT boli < 0,014 µg/l a hodnoty vylučujúce akútne srdcové zlyhanie pre NT-proBNP boli pod 450 ng/l u ľudí do 50 rokov a pod 900 ng/l u ľudí vo veku 50–75 rokov.

Systolické a diastolické echokardiografické parametre

Echokardiografické vyšetrenia boli realizované pred podaním prípravného režimu a 1 mesiac po TKB v spolupráci s Oddelením funkčnej diagnostiky Univerzitnej nemocnice. Systolická funkcia bola sledovaná prostredníctvom EFLK, diastolická funkcia bola hodnotená prostredníctvom vrcholovej rýchlosti plnenia ľavej komory vo včasnej diastole (E),

Tab. 1. Charakteristika súboru pacientov.

Vek v čase TKB		Typ alogénnej TKB	
vek (medián)	19–67 rokov (37 rokov)	príbuzenská	27
Pohlavie		nepribuzenská	36
muži	39	Zdroj KB	
ženy	24	PKB	59
Diagnóza		KD	4
AML	21	Prípravný režim	
B-ALL	18	BUCY2	29
T-ALL	2	TBI+CY	19
CML	5	CY+ATG	2
SAA	5	BEAM	1
HL	1	BU+FLU+CY	7
OMF/ET	1.1	FLU+CY+ATG	2
MDS	9	BU+FLU+ATG	1
Predtransplantačná liečba		FLAMSA	2
ANT	44	GvHD	
RT na kranium	20	Akútna GvHD	22
RT na mediastinum	2		

AML – akútna myeloblastová leukémia, ALL – akútna lymfoblastová leukémia, ANT – antracyklín, ATG – antitymocytovej globulín, BU – busulfan, CML – chronická myeloidná leukémia, CY – cyklofosfamid, FLU – fludarabín, GvHD – reakcia štetu proti hostiteľovi, MDS – myelodysplastický syndróm, OMF – osteomyelofibróza, PNH – paroxysmálna nočná hemoglobínúria, RT – radioterapia, SAA – ťažká aplastická anémia, TBI – celotelové ožiarenie, TKB – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek

vrcholovej rýchlosti plnenia ĽK v čase predsieňovej systoly (A), pomeru E/A, deceleračného času včasného diastolického plnenia ĽK (DT) a času izovolumetrickej relaxácie ĽK (IRVT).

Štatistická analýza

Základné charakteristiky súboru pacientov, ako vek v čase TKB a kumulatívna dávka ANT, boli vyjadrené ako medián a rozsah. Premenné hodnoty (echokardiografické parametre) boli vyjadrené ako priemer ± smerodajná odchýlka (standard deviation – SD). Hodnoty NT-proBNP a hs-cTnT boli vyjadrené ako medián a medzikvartilové rozpätie. V prípade nepreukázania normality rozloženia parametrov sme na porovnanie použili Mann-Whitneyov test a Wilcoxonov test, pri preukázaní normality roz-

loženia parametrov sme použili Studentov t-test. Pre porovnanie viacerých skupín alebo viacerých hodnôt nameňovaných u jedného pacienta sme použili Kruskal-Wallisov test a test repeated measures ANOVA. Asociácie medzi premennými boli vyhodnocované prostredníctvom Spearmannovho korelačného koeficientu. Signifikantnosť vybraných rizikových faktorov bola vyhodnocovaná pomocou multivariantnej logistickej regresie. Charakteristiky jednotlivých diagnostických testov boli vyhodnocované prostredníctvom ROC (Receiver Operating Characteristic) kriviek. Na štatistické spracovanie sme použili štatistický program MedCalc verzia 14. Za signifikantný rozdiel sme považovali pravdepodobnosť nulovej hypotézy < 5% (p < 0,05).

Výsledky

V našom súbore sme klinicky významnú kardiotoxickú definovanú ako arytmiu, perikardiálny výpotok s tamponádou a srdcové zlyhanie zaznamenali u 7 pacientov. Prevalencia kardiotoxickosti bola 11,1 %, u 1 pacienta viedla k úmrtiu a u 1 pacienta neumožnila pokračovanie v protinádorovej liečbe.

V skupine pacientov s klinickou kardiotoxickosťou sme zaznamenali signifikantne vyššie hodnoty NT-proBNP v deň +1 a deň +14 po TKB (graf 1). Signifikantné zmeny hodnôt hs-cTnT u pacientov s a bez klinicky významnej kardiotoxickosti zobrazuje graf 2.

Jednotlivé parametre systolickej a diastolickej funkcie sú uvedené v tab. 2. V našom súbore sme zaznamenali signifikantný pokles pomeru E/A a EFLK po TKB.

Na základe multivariantnej analýzy nám ako silný prognostický faktor klinickej kardiotoxickosti po TKB vyšli abnormálne hodnoty NT-proBNP v deň +14 ($p = 0,0002$), hodnoty hs-cTnT v deň +14 ($p = 0,03$) a súčasnosť obidvoch kardiomarkerov v deň +14 ($p < 0,0001$). S týmito prognostickými faktormi sme ďalej pracovali pri vy-

hodnocovaní jednotlivých charakteristík diagnostických testov (tab. 3).

Charakteristiky jednotlivých diagnostických testov

Najvyššia hodnota AUC (area under curve, plocha pod ROC krivkou – receiver operating characteristic curve) pre NT-proBNP bola nameraná na deň +14 po TKB (AUC = 0,92) so senzitivitou 100 % (95 % CI 59,0–100,0) a špecificitou 83,93 % (95 % CI 71,7–92,4) pri cut-off hodnote $> 1\,411$ ng/l. Vysokosenzitívny troponín T tiež dosiahol najvyššiu hodnotu AUC nameranú v deň +14 po TKB (AUC = 0,92). Senzitivita cut-off hodnote $> 0,014$ $\mu\text{g/l}$ pre hs-cTnT bola v tomto čase 100 % (95 % CI 59,9–100,0) a špecificita 83,93 % (95 % CI 71,4–92,4).

Pri súčasnej pozitívite obidvoch kardiálnych markerov (nad referenčné hodnoty) v deň +14 po TKB bola podľa analýzy ROC krivky zaznamenaná najlepšia hodnota AUC (AUC = 0,95). Senzitivita bola 100 % (95 % CI 59,0–100,0) a súčasne došlo k zvýšeniu špecificity na 89,29 % (95 % CI 78,12–95,97).

Diskusia

V predloženej prospektívnej práci sme zisťovali abnormality a dynamiku kar-

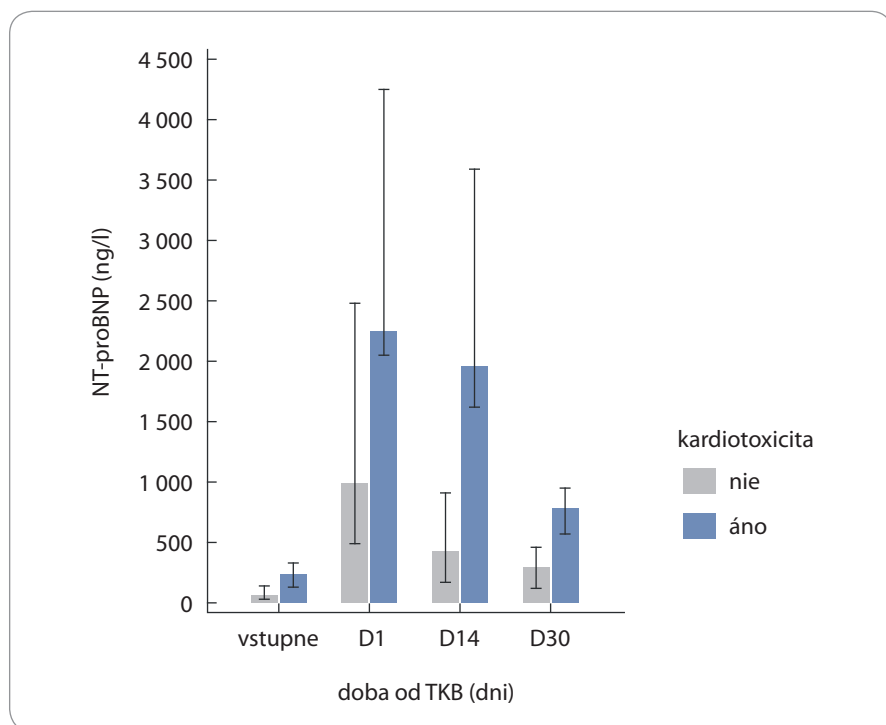
diálnych markerov, výskyt klinickej kardiotoxickosti a možnosti jej včasnej detekcie u pacientov liečených alogénnou TKB. Principiálnym zistením bolo, že KVS komplikácie a následky boli rôzneho stupňa od minimálnych prechodných zmien kardiálnych biomarkerov cez perzistujúce abnormality biomarkerov, echokardiografické abnormality až po život ohrozujúcu kardiotoxickosť, ktorá u jednej pacientky skončila exitom a u druhého pacienta neumožnila pokračovanie v protinádorovej liečbe.

V klinickej praxi však nie je možné sledovanie všetkých pacientov z hľadiska možného rozvoja kardiotoxickosti. Preto je vhodná riziková stratifikácia pacientov a zvýšenú pozornosť venovať hlavne vysokorizikovým pacientom. V rámci rizikovej stratifikácie by mohli byť užitočné práve kardiálne biomarkery. Zistili sme, že súčasnosť pozitívity biomarkerov (NT-proBNP a hs-cTnT) v deň +14 po TKB by mohla vyčleniť skupinu pacientov vysokorizikových z rozvoja kardiotoxickosti. Táto diagnostická metóda mala v našej práci vysokú senzitivitu a špecificitu.

V súčasnosti medzi štandardné metódy monitorovania kardiálnej funkcie počas protinádorovej liečby patrí hodnotenie EFLK, ktorá však môže podhodnotiť včasné poškodenie srdca, pretože kompenzačné mechanizmy srdca udržiavajú EFLK v norme už v čase objavenia sa abnormalít kardiomyocytov [8]. Preto je potreba hľadania nových neinvazívnych, vysokosenzitívnych a finančne nenáročných metód na včasnú identifikáciu vysokorizikových pacientov.

V nedávno publikovanej práci u takmer 600 pacientov po alogénnou TKB sledovali autori vplyv podávania potransplantačného cyklofosfamidu na rozvoj akútnej kardiotoxickosti po TKB. Medzi signifikantné prediktory akútnej kardiotoxickosti do 100 dní po TKB patrili vek > 55 rokov, anamnéza hypertenzie, arytmie, diabetu a kardiálnej komorbidity. Naopak prípravny režim ani GvHD profylaxia nepatrili medzi prediktory kardiotoxickosti. Kumulatívna incidencia akútnej kardiotoxickosti stúpala s výškou skóre a dosahovala 19 % u pacientov s 3 alebo 4 rizikovými faktormi [9].

Armenian et al sledovali rozvoj KVS komplikácií u 1 930 pacientov, ktorí



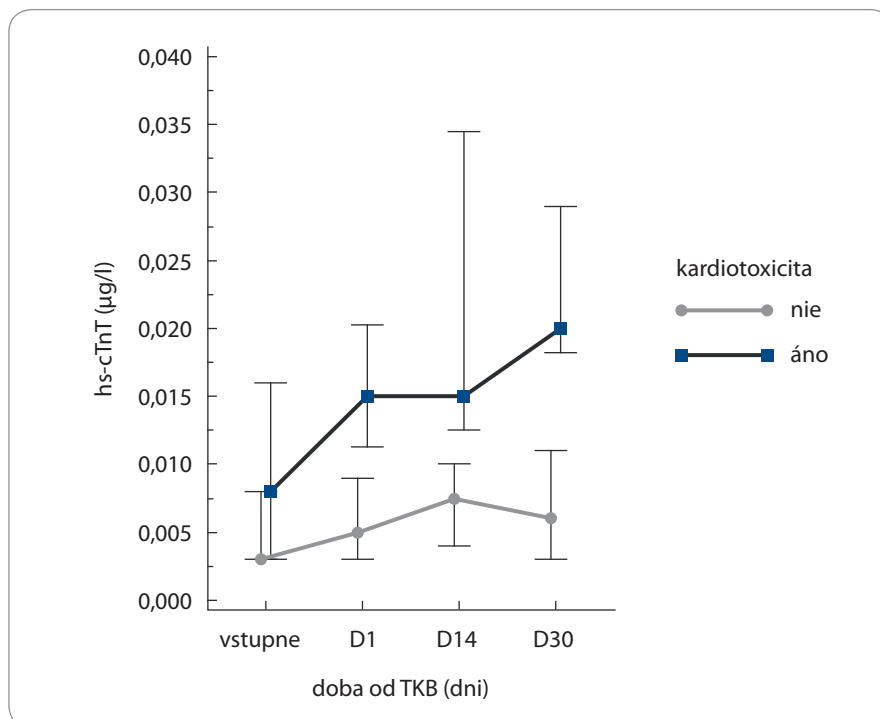
Graf 1. Hodnoty N-terminálneho fragmentu mozgového nátriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) u pacientov s klinickou kardiotoxickosťou a bez nej.

podstúpili TKB a prežili aspoň 1 rok po TKB. Medzi rizikové faktory KVS komplikácií patrila kumulatívna dávka ANT $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, ožiarenie mediastína, vek > 50 rokov, anamnéza hypertenzie, diabetu a fajčenia. Pacienti s prítomnosťou ≤ 3 rizikových faktorov boli zaradení do nízkeho rizika, s 4–5 rizikovými faktormi do stredného rizika a prítomnosť 6 faktorov zaradila pacientov do vysokého rizika. Desaťročná kumulatívna incidencia KVS príhod bola 3,7 % u pacientov s nízkym rizikom, 9,9 % pri strednom a 26,2 % pri vysokom riziku [10].

V súbore 216 pacientov, ktorí podstúpili haploidentickú transplantáciu s prípravným režimom pozostávajúcím z busulfanu, cyklofosfamidu a anti-T-lymfocytárneho globulínu malo 5,6 % pacientov kardiálnu toxicitu 3. a 4. stupňa. Medzi nezávislé rizikové prediktory závažnej kardiotoxicity patrilo pretransplantačné ECOG skóre (≥ 2), abnormality ST segmentu a T-vlny na EKG, hyperlipidémia a dávka cyklofosfamidu ($\geq 1,8 \text{ g/m}^2/\text{deň}$). Incidencia závažnej kardiotoxicity bola 50,0 %, 6 % a 1,3 % pre pacientov vo vysokom riziku (s prítomnosťou 3–4 rizikových faktorov), v strednom riziku (2 faktory) a nízkom riziku (0–1 faktor) ($p < 0,001$) [11].

V súčasnosti sa hľadajú neinvazívne a finančne nenáročnejšie diagnostické metódy, ktoré by včas identifikovali pacientov ohrozených rozvojom kardiotoxicity. Význam kardiálnych troponínov a nátriuretických peptidov je nepopierateľný a väčšina literárnych údajov ako aj Európska kardiologická spoločnosť ich meranie odporúča pri rizikovej stratifikácii, diagnostike včasného KVS ochorenia počas onkologickej liečby aj po jej ukončení, tiež pri identifikácii onkologických pacientov, ktorí môžu mať benefit z kardioprotektívnej liečby, a reálna je aj ich prognostická hodnota pri identifikácii tých pacientov, ktorí budú potrebovať dlhodobé sledovanie KVS ochorenia [12–14].

Nátriuretické peptidy sú syntetizované v kardiomyocyte ako odpoveď na tlakové a objemové preťaženie. Viacero prác potvrdilo významný vzostup nátriuretických peptidov krátko po TKB, ako aj ich perzistujúce elevácie vo včasnom potransplantačnom období [15].



Graf 2. Hodnoty vysokosenzitivného kardiálneho troponínu T (hs-cTnT) u pacientov s klinickou kardiotoxicitou a bez nej.

Tab. 2. Parametre systolickej a diastolickej funkcie pred a po TKB.

	pred TKB	po TKB	p-hodnota
Systolicke parametre			
EFLK (%)	64 ± 5,2	61 ± 4,0	0,02
Diastolicke parametre			
E/A	1,39 ± 0,32	1,1 ± 0,29	0,0003
DT (ms)	170 ± 19,3	176,6 ± 28	0,31
IVRT (ms)	75,5 ± 6,7	76,8 ± 8,4	0,5

DT – deceleračný čas včasného diastolickeho plnenia ľavej komory, E/A – pomer vrcholovej rýchlosti plnenia ľavej komory vo včasnej diastole a v čase predsieňovej systoly, EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory, IVRT – čas izovolumetrickej relaxácie ľavej komory, TKB – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek

Iniciálny vzostup hladiny NT-proBNP po TKB môže byť odrazom poškodenia srdca spôsobeného podaným prípravným režimom a akútnym objemovým preťažením následkom masívnej hydratácie, prítomnosti dimetylsulfoxidu v transplantáte a použitia kostnej drene ako zdroja krvotvorných buniek. Prípravný režim navyše spôsobuje aktiváciu endotelových buniek a makrofágov s následným uvoľnením zápalových cytokínov ako sú tumor nekrotizujúci fak-

tor (TNF- α) alebo interleukíny (IL) 1 a 6. Zápalové cytokíny môžu hrať dôležitú úlohu v patogenéze srdcového zlyhávania inhibíciou kontraktility myokardu, navodením hypertrofiie myokardu a apoptózy kardiomyocyty [16]. Na druhej strane je však známe, že nátriuretické peptidy môžu byť produkované aj nádorovou bunkou bez prítomnosti kardiálneho zlyhávania. Syntéza proBNP môže byť stimulovaná zápalovými cytokínmi, ako je TNF, a niektorými inter-

Tab. 3. Porovnanie vlastností jednotlivých diagnostických testov.

Vlastnosti diagnostického testu	NT-proBNP > 450 ng/l, > 900 ng/l (> 50 rokov)	NT-proBNP > 1 411 ng/l	hs-cTnT > 0,014 µg/l	súčasná pozitivita obidvoch KM*
senzitivita (%)	100	100	100	100
špecifická (%)	55,36	83,93	83,93	89,29
AUC	0,78	0,92	0,92	0,95
pozitívna prediktívna hodnota (%)	21,88	43,75	43,75	53,8
negatívna prediktívna hodnota (%)	100	100	100	100
pozitívny pravdepodobnostný pomer	2,24	6,22	6,22	9,33
negatívny pravdepodobnostný pomer	0	0	0	0

* hodnoty kardiomarkerov nad referenčné hodnoty, AUC – oblasť pod krivkou, hs-cTnT – vysokosenzitívny kardiálny troponín T, NT-proBNP – N-terminálny fragment mozgového nátriuretického peptidu typu B

leukínmi produkovanými nádorom. NT-proBNP a troponín T môžu byť cenné markery nielen kardiálneho poškodenia počas chemoterapie, ale aj prognózy onkologických chorôb [17].

Vzostup v koncentrácii kardiálnych troponínov je odrazom štrukturálneho poškodenia myocytu a aj minimálne abnormality v hladinách cTnT sa môžu spájať s akútnym poškodením myokardu. 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 [18]. Pre chemoterapiou navodenú kardiotoxicitu, ktorá je spojená s neischemickou etiológiou, sú typické nízke a perzistujúce elevácie odrážajúce pokračujúce poškodzovanie myokardu. Tieto vlastnosti troponínu a vývin vysokosenzitívnych testov ho predisponujú na biomarker včasnej detekcie kardiotoxicity.

Iba málo prác sledovalo prediktívnu úlohu kardiomarkerov v detekcii kardiotoxicity. Sandri et al na základe perzistujúcich abnormalít NT-proBNP s odstupom 72 hodín po vysokodávkovanom cyklofosfamide vyčlenili vysokorizikóvu skupinu pacientov, v ktorej došlo súčasne k zhoršeniu parametrov systolickej a diastolickej funkcie [19]. Podobne aj Coghlan et al vo svojich odporúčaní pre pacientov s amyloidózou definovali pacientov s perzistujúcim zvýšením hladiny NT-proBNP nad dvojnásobok normy za vysokorizikových z hľadiska možného rozvoja kardiotoxicity [20].

V práci zahŕňajúcej 37 pacientov po alogénnej TKB autori identifikovali vysokorizikóvu skupinu pacientov, ktorá bola ohrozená kardiovaskulárnou komplikáciou v priebehu 6 mesiacov po TKB. Za rizikóvu skupinu boli považovaní pacienti s perzistujúcimi eleváciami NT-proBNP a hs-cTnT s odstupom 14 dní po transplantácii [21].

Aj napriek mnohým štúdiám zameraným na význam kardiomarkerov v detekcii kardiotoxicity, stále neexistujú všeobecne akceptované závery pre klinickú prax. Mnohé práce zahŕňajú len malé počty vyšetovaných pacientov, s rôznymi malignitami, v rôznom štádiu ochorenia a liečenými rôznymi protinádorovými liekmi. Navyše rôzne štúdie vyšetrujú rôzne nátriuretické peptidy (ANP, NT-proANP, BNP alebo NT-proBNP), používajú rôznu metodiku ich stanovenia s inými „cut-off“ hodnotami a odberom vzoriek v rôznych časových intervaloch v závislosti od podania protinádorovej liečby.

Vstupné meranie kardiomarkerov – nátriuretických peptidov a troponínov – je obzvlášť dôležité, najmä ak sú prítomné u pacienta ďalšie KVS ochorenia, ktoré môžu spôsobiť zvýšenie týchto iniciálnych hodnôt. Z toho dôvodu, aby sa zmeny v dynamike vyšetovaných kardiomarkerov mohli správne použiť na interpretáciu nových kardiálnych komplikácií. Izolovaná elevácia biochemických

kardiomarkerov nikdy alebo len zriedka oprávňuje k ukončeniu protinádorovej liečby. Mala by viesť k diskusii medzi onkológom a kardiológom ohľadom možného benefitu a možného poškodenia ďalšou protinádorovou liečbou. Na základe elevácií kardiomarkerov by sa mala zvýšiť frekvencia monitorovania pacienta, zahájiť kardioprotektívna liečba alebo doplniť ďalšie kardiologické vyšetrenia [14]. Hodnotenie významu kardiovaskulárnych komplikácií onkologickej liečby však patrí do rúk onkológa.

Záver

Súčasná pozitivita abnormalných hodnôt NT-proBNP a hs-cTnT s časovým odstupom 14 dní po TKB bola spojená s vysokým rizikom rozvoja kardiovaskulárnych komplikácií. Naše zistenia prispeli k lepšej rizikovej stratifikácii pacientov po liečbe, pričom považujeme za žiaduce, aby sa aspoň pacientom s abnormalitami kardiálnych enzýmov venovala dôslednejšia dlhodobá starostlivosť. Potrebné sú však väčšie protinádorovej liečby. Prospektívne a multicentrické štúdie na definovanie prognostickej úlohy kardiomarkerov v detekcii kardiotoxicity v uvedenej vybranej skupine pacientov.

Literatúra

1. Saunders IM, Tan M, Koura D et al. Long-term follow-up of hematopoietic stem cell transplant survivors: a focus on screening, monitoring, and therapeutics. *Pharmacotherapy* 2020; 40(8): 808–841. doi: 10.1002/phar.2443.
2. Carver JR, Desai CJ. Cardiovascular toxicity of antitumor drugs: dimension of the problem in adult settings. In: Mi-

- notti G. Cardiotoxicity of non-cardiovascular drugs. Wiley 2010: 127–199.
3. Tuzovic M, Mead M, Young PA et al. Cardiac complications in the adult bone marrow transplant patient. *Curr Oncol Rep* 2019; 21(3): 28. doi: 10.1007/s11912-019-0774-6.
4. Vanderwalde AM, Sun CL, Laddaran L et al. Conditional survival and cause-specific mortality after autologous hematopoietic cell transplantation for hematological malignancies. *Leukemia* 2013; 27(5): 1139–1145. doi: 10.1038/leu.2012.311.
5. Yoon JH, Kim HJ, Lee EJ et al. Early left ventricular dysfunction in children after hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia: a case control study using speckle tracking echocardiography. *Korean Circ J* 2015; 45(1): 51–58. doi: 10.4070/kcj.2015.45.1.51.
6. Armenian SH, Sun CL, Mills G et al. Predictors of late cardiovascular complications in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(8): 1138–1144. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.02.021.
7. Harvanová L. Diagnostika kardiotoxicity. In: Harvanová L. Kardiovaskulárne komplikácie pri mnohopočetnom myelóme. Bratislava: Herba 2021: 89–108.
8. Albin A, Pennesi G, Donatelli F et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Canc Inst* 2010; 102(1): 14–25. doi: 10.1093/jnci/djp440.
9. Yeh J, Whited L, Saliba RM et al. Cardiac toxicity after matched allogeneic hematopoietic cell transplant in the posttransplant cyclophosphamide era. *Blood Adv* 2021; 5(24): 5599–5607. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004846.
10. Armenian SH, Yang D, Teh JB et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv* 2018; 2(14): 1756–1764. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019117.
11. Xu ZL, Xu LP, Zhang YY et al. Incidence and predictors of severe cardiotoxicity in patients with severe aplastic anaemia after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(10): 1694–1700. doi: 10.1038/s41409-019-0509-1.
12. De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS et al. State of the art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(6): 559–569. doi: 10.1002/ejhf.273.
13. Balážová K, Kubincová D. Current possibilities of early detection of cardiotoxicity of cytostatic treatment. *Klin Onkol* 2020; 33(3): 208–213. doi: 10.14735/amko2020208.
14. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11): 1966–1983. doi: 10.1002/ejhf.2017.
15. 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(1): 13. doi: 10.1186/1756-9966-31-13.
16. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57(3): 165–176. doi: 10.1007/s00005-009-0024-y.
17. Chovanec J, Chovanec M, Mego M. Levels of NT-proBNP and troponin T in cancer patients – mini-review. *Klin Onkol* 2020; 33(3): 171–176. doi: 10.14735/amko2020171.
18. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 950–961. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70204-7.
19. 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(8): 1405–1410. doi: 10.1373/clinchem.2005.050153.
20. Coghlan JG, Handler CE, Kottaridis PD. Cardiac assessment of patients for haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(2): 247–263. doi: 10.1016/j.beha.2006.09.005.
21. Roziakova L, Mistrik M, Batorova A et al. Can we predict clinical cardiotoxicity with cardiac biomarkers in patients after haematopoietic stem cell transplantation? *Cardiovasc Toxicol* 2015; 15(3): 210–216. doi: 10.1007/s12012-014-9286-7.