

*Další využití kardiálních markerů, Symposium Roche s.r.o.  
XXVII. Výroční sjezd České kardiologické společnosti  
13.5.2019, Brno*

# Diagnostika kardiotoxicity ve 21.století

*Radek Pudil*

*1.interní kardiologická klinika  
LF UK a FN Hradec Králové*



# Význam kardiotoxicity

- KV onemocnění a malignity jsou 2 nejčastější příčiny úmrtí ve vyspělém světě
- pravděpodobnost onemocnění malignitou: muži 43%, ženy 38%
- terapie onkologických onemocnění se významně zlepšila, výsledek může být limitován nežádoucími účinky protinádorové terapie
- roste počet pacientů, kteří mají KV onemocnění a musí podstoupit onkologickou terapii

**Kardiotoxicita je jednou z nejčastějších příčin úmrtí vyléčeného onkologického pacienta**

*Siegel RL et al. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5–29.*

*Pudil R. Cardiac Failure Review .DOI: 10.15420/usc.2017:16:1.*



# Kardiotoxicita protinádorové léčby



European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801  
doi:10.1093/eurheartj/ehw211

ESC CPG POSITION PAPER

## 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines

The Task  
the Europ

Doporučení pro... | Guidelines

**Souhrn Odborného stanoviska ESC, jak ovlivnit kardiovaskulární toxicitu provázející léčbu nádorových onemocnění.**

Přípraven Českou kardiologickou společností

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST  
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

(Summary of the 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines.  
Prepared by the Czech Society of Cardiology)

Hana Skalická<sup>a</sup>, Radek Pudil<sup>b</sup>, Pavel Gregor<sup>c</sup>

*European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801  
Cor et Vasa 59 (2017) e181–e195.*



# Incidence KV toxicity

Chemoterapeutická látka	Incidence (%)
<b>Antracykliny (dávkově dependentní)</b>	
Doxorubicin (adriamycin)	
400 mg/m <sup>2</sup>	3–5
550 mg/m <sup>2</sup>	7–26
700 mg/m <sup>2</sup>	18–48
Idarubicin (> 90 mg/m <sup>2</sup> )	5–18
Epirubicin (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	0,9–11,4
Mitoxantron > 120 mg/m <sup>2</sup>	2,6
Liposomální antracykliny (> 900 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>Alkylační látky</b>	
Cyklofosfamid	7–28
Ifosfamid	
< 10 mg/m <sup>2</sup>	0,5
12,5–16 mg/m <sup>2</sup>	17
<b>Antimetaboly</b>	
Clofarabin	27
<b>Antimikrotubulární látky</b>	
Docetaxel	2,3–13
Paclitaxel	< 1
<b>Monoklonální protilátky</b>	
Trastuzumab	1,7–20,1 <sup>a</sup>
Bevacizumab	1,6–4 <sup>b</sup>
Pertuzumab	0,7–1,2

<b>Tyrosinkinázové inhibitory</b>	
Sunitinib	2,7–19
Pazopanib	7–11
Sorafenib	4–8
Dasatinib	2–4
Imatinib mesylát	0,2–2,7
Lapatinib	0,2–1,5
Nilotinib	1
<b>Inhibitory proteasomu</b>	
Carfilzomib	11–25
Bortezomib	2–5
<b>Ostatní</b>	
Everolimus	< 1
Temsirolimus	< 1

*European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801  
Cor et Vasa 59 (2017) e181–e195.*

# Antracycliny – mechanismus, epidemiologie

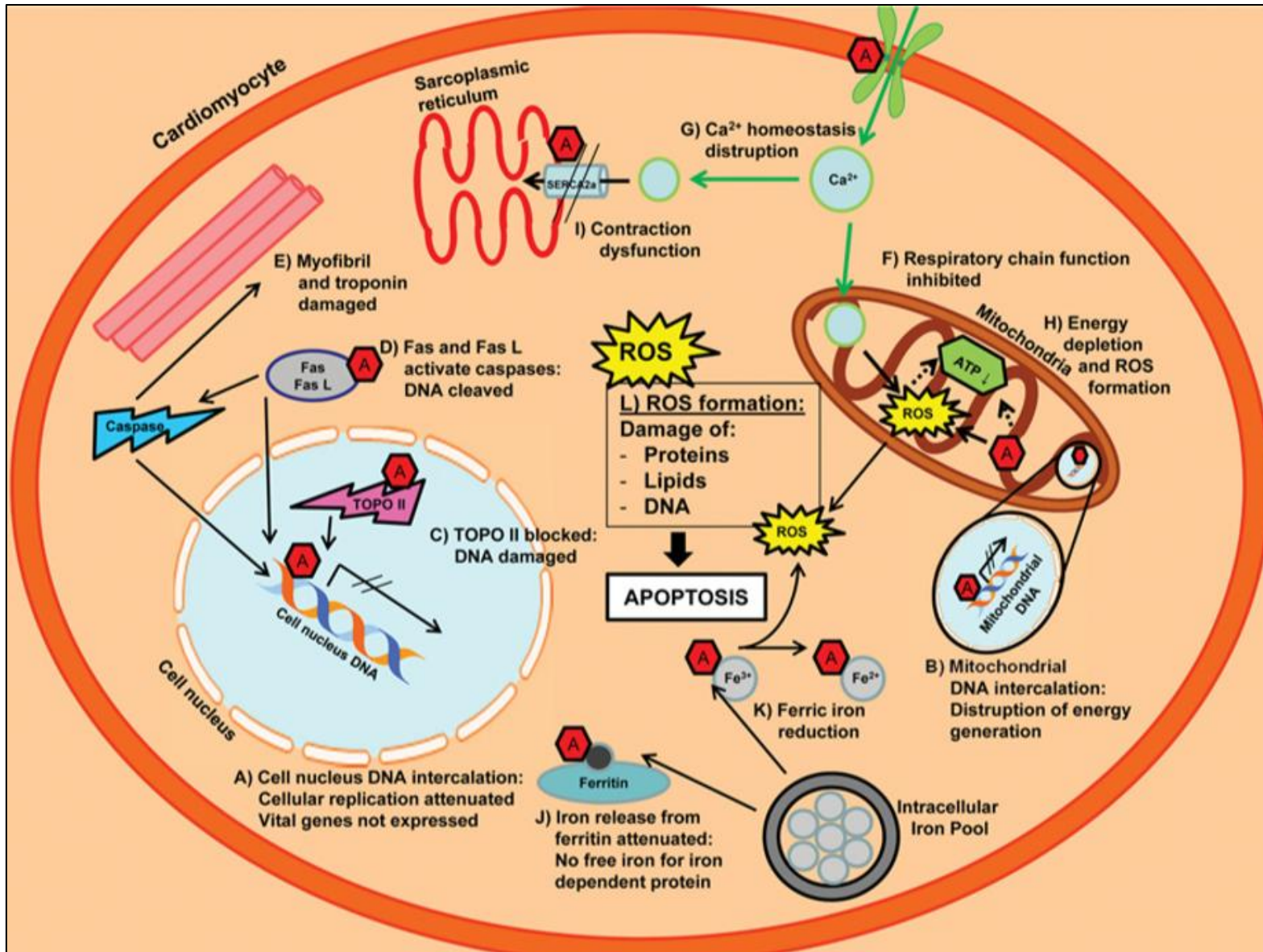
## Antracykliny – typ I kardiotoxicity (?ireverzibilní)

- doxorubicin, epirubicin, daunorubicin
- vysoce efektivní terapie solidních i hematologických tumorů
- neoadjuvantní (před chirurgickým výkonem) či adjuvantní (po chirurgickém výkonu)

## Mechanismus - narušení funkcí udržujících integritu myocytu:

- ovlivnění jaderné DNA → narušení proteosyntézy
- ↑ produkce ROS
- ovlivnění topoizomerázy 2 (top 2 $\alpha$  a top 2 $\beta$ , funkce: procesy DNA transkripce a replikace) myokard: blokáda top 2 $\beta$  myocytu → smrt myocytu
- ovlivnění CA<sup>2+</sup> metabolismu (porucha sarkoplazmatického retikula)

# Anthracycliny – komplexní mechanismus





# Antracycliny – mechanismus, epidemiologie

## Vztah dávky (doxorubicinu) a klinické manifestace

- $> 200 \text{ mg/m}^2 \rightarrow$  diastolická dysfunkce
- $> 400\text{-}600 \text{ mg/m}^2 \rightarrow$  systolická dysfunkce
- v kombinaci s ostatními léky (např. cyklo~) 18,4% pacientů
- faktory asociované s vyšším rizikem rozvoje kardiotoxicity: rizikové faktory KV onemocnění, samotné KV onemocnění, iradiace, konkomitantní terapie trastuzumabem, cyklofosfamidem, paklitaxelem

## Průběh:

- **akutní**
  - 1% pacientů, ihned během/po podání preparátu
  - $\downarrow$ kontraktility myokardu, tachykardie, SVT, VT, srdeční selhání, akutní koronární syndrom
- **subakutní/chronický**
  - měsíce až rok, poškození myo/perikardu
  - do 2,5% léčených
- **pozdní**
  - $> 1$  rok od ukončení terapie

# Typ II kardiotoxicity

---

- může být reverzibilní
- monoklonální protilátky (trastuzumab, bevacizumab)
- inhibitory thyrozinkinázy (sunitinib, imatinid, dasatinib)

## **Mechanismus:**

- nejasný
- porucha nitrobuněčné signalizace → k poruše funkce a zvýšenému zániku myocytů
- zvýšená tvorba reaktivních kyslíkových radikálů
- přímé poškození endotelu

## **Výsledek:**

- srdeční selhání, angioedém, arytmie
- ? potenciální reverzibilita účinku



# Ostatní protinádorové léky

## **Alkylační látky** (cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan)

- inhibice DNA transkripce (narušení proteosyntézy)
- výskyt:
  - cyklo~  $\geq 150$  mg/kg: LVD 7-28%
  - ifosfamid: velmi často  $> 12,5$  g/m<sup>2</sup>

## **Taxany** (inhibitory depolymerizace mikrotubulů, paklitaxel, docetaxel)

- potencují rozvoj kardiotoxicity antracyklinů
- interference s metabolismem antracyklinů

## **VEGF inhibitory** (monoklonální protilátky, malé molekuly – Tki, sunitinib, sorafenib, bevacizumab):

- často hypertenze, dále ischemie, srdeční selhání
- výskyt LVD:
- 10-14%, často remise
- trvalé selhání: 1,5-4%

# Immune-checkpoint blocking antibodies (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti PD-L1)

---

- ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab a pembrolizumab (PD-1), atezolizumab, durvalumab, avelumab (PD-L1)
- terapie nemalobb. Ca plic, Hodgkinovy choroby, maligního melanoma

## **Široké spektrum nežádoucích efektů, kardiovaskulární:**

- myokarditida (vysoká mortalita)
- tako-tsubo
- poruchy rytmu (raménkové blokády, FiS, VT/VF)
- Perikarditida

## **Výskyt:**

- 1-2%
- vysoká mortalita (až 50%)

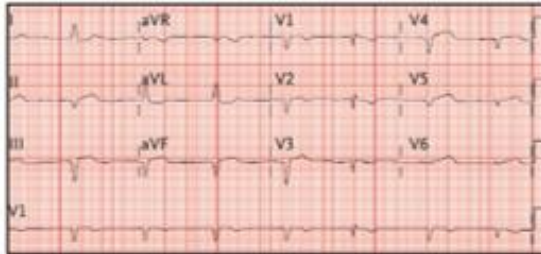
# Immune-checkpoint blocking antibodies

	Molekulární cíl	Indikace	Kardiotoxicita
<b>Ipilimumab</b>	CTLA-4	metastázující myelom, metastázující Ca ledvin	perikarditida (1%) fatální myokarditida (2%)
<b>Nivolumab</b>	PD-1	metastázující melanom, nemalobb. Ca plic, metastázující Ca ledvin	myokarditida (1%) fatální komorové arytmie
<b>Pembrolizumab</b>	PD-1	metastázující melanom, nemalobb. Ca plic, rekurentní nebo metastázující Ca hlavy a hrdla	srdeční selhání (4%)
<b>Atezolizumab</b>	PD-L1	metastázující nemalobb. Ca plic a ureterální Ca	infarkt myokardu
<b>Avelumab</b>	PD-L1	metastázující Ca z Merklových buněk	myokarditida
<b>Darvulumab</b>	PD-L1	neresekeabilní stadia nemalobb. Ca plic	myokarditida

# Immune-checkpoint inhibitory - klinika

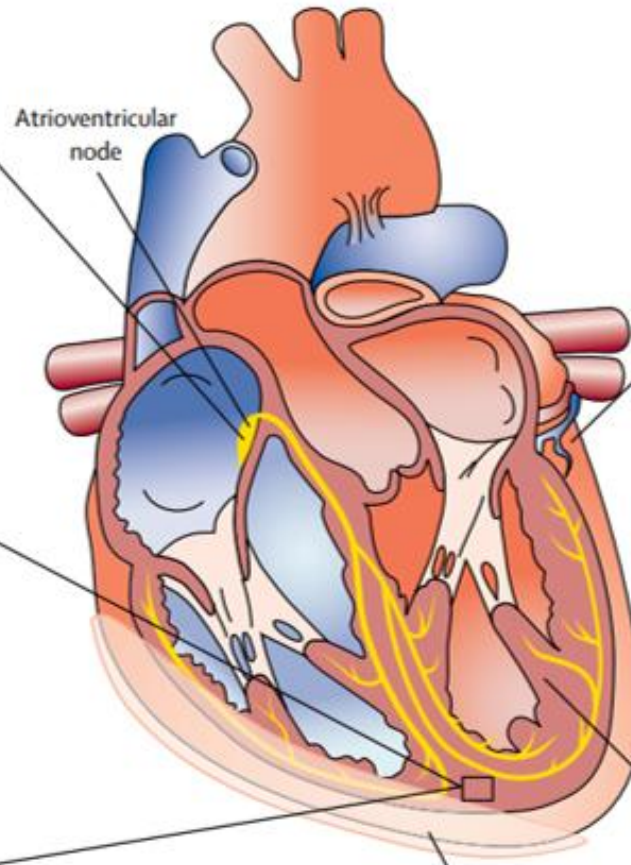
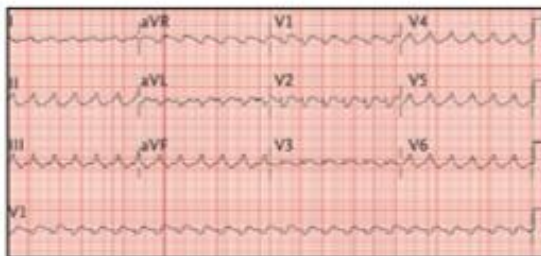
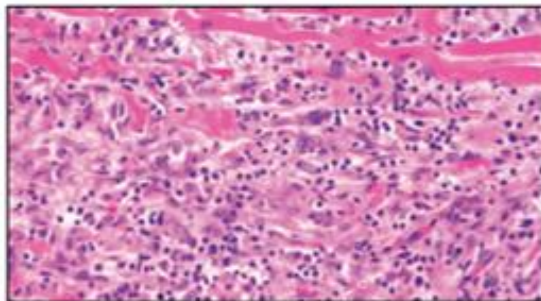
## Conduction disease

- Atrioventricular block



## Myocarditis

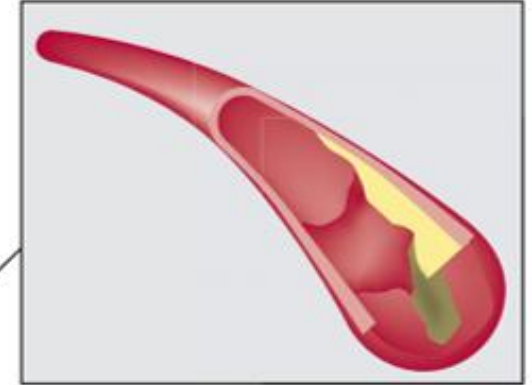
- Heart failure
- Ventricular arrhythmias



- Pericarditis
- Effusion
  - Tamponade

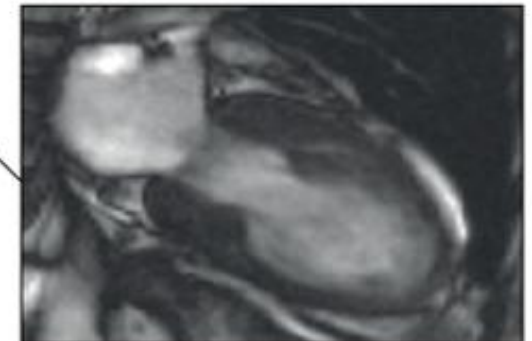
## Coronary artery disease

- Atherosclerotic plaque rupture
- Acute myocardial infarction
- Coronary vasculitis



## Non-inflammatory left ventricular dysfunction

- Heart failure
- Takotsubo syndrome



# Radioterapie

---

- časné nebo pozdní poškození
- mechanismus: mikro-/makrovaskulární a endoteliální poškození, poškození chlopní, ateroskleróza, fibróza myokardu a chlopní, poškození perikardu

## **Klinická manifestace**

- srdeční selhání + restriktivní poškození myokardu
- chlopnenní vady (ztluštění chlopní, stenotické vady)
- poškození perikardu (akutní - výpotek, chronické – konstriktice)
- ischemická choroba srdeční

# Spektrum kardiotoxických projevů

<b>Srdeční selhání</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• antracykliny/antrachinolony, cyklofosmamid, antimetaboly, antimikrotubulární látky, monoklonální protiklátky, inhibitory thyrozinkináz a proteáz</li></ul>
<b>Postižení koronárních tepen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• antimetaboly (fluorouracil), inhibitory VEGF, cisplatina, radioterapie</li></ul>
<b>Postižení chlopní</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• radioterapie</li></ul>
<b>Arytmie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• většina chemoterapeutik</li></ul>
<b>Trombembolismus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• antracykliny, taxany, cisplatina, VEGF inhibitory, tamoxifen</li></ul>
<b>Periferní tepny/CMP</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• nilotinib, ponatinib, TKIs, L-asparagináza, cisplatina, methotrexat, 5-FU a paclitaxel</li></ul>
<b>Hypertenze</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• bevacizumab, cisplatina, sunitinib, sorafenib</li></ul>
<b>Plicní hypertenze</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• dasatinib, cyklofosfamid, alkylující látky</li></ul>
<b>Peri/myokarditis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• anthracykliny, cyklofosfamid, cytarabin a bleomycin</li></ul>

# Srdeční selhání v důsledku chemoterapie

- *cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD)*

## Definice

- je definována jako pokles LVEF  $\geq 10\%$  pod hranice normy (2D, Simpsonova metoda, 3D,)
- nutná confirmace za 2-3 týdny
- globální longitudinální strain (GLS) pokles  $\geq 15\%$  predikuje pokles EF (nutná validace)

## Podle klinických příznaků

- symptomatická, asymptomatická dysfunkce

## Podle doby vzniku

- akutní, intermediální, pozdní

## Podle reverzibility

- reverzibilní, ireverzibilní



**CAVE! V době klinické manifestace došlo již k plnému rozvoji morfologických i funkčních změn!**

## **Základní cíl:**

- **včasná diagnostika s možností prevence rozvoje a zahájení včasné terapie projevů**

## **Základní kroky:**

- **identifikace osob ve zvýšeném riziku kardiotoxicity**
- **včasná diagnostika projevů kardiotoxicity**

# Strategie detekce dysfunkce LK

*(antracykliny, HER-2 terapie, inhibitory VEGF)*

## Před zahájením léčby

- stratifikace rizika
- echokardiografie

## Echokardiografie v průběhu léčby

- low-risc: po dosažení 200mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu (nebo ekvivalentu) nebo 4 cyklech HER2 terapie
- high-risc: častěji (role kardiomarkerů)

## Po ukončení léčby

- po dosažení 300mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo ti, u kterých vznikla dysfunkce: za 1 a 5 let po ukončení terapie

# Pacienti se zvýšeným rizikem kardiotoxicity

<b>Současné onemocnění myokardu</b>	<b>Demografické a ostatní faktory</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• srdeční selhání (HFrEF, HFpEF)</li><li>• asymptomatická dysfunkce LK (LVEF &lt; 50%, ↑ NP)</li><li>• ICHS</li><li>• chlopenní vada</li><li>• arteriální hypertenze s hypertrofií LK</li><li>• kardiomyopatie (hypertrofická, dilatační, restriktivní)</li><li>• sarkoidóza srdce</li><li>• významné arytmie (FiS, VT)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• věk (pod 18 let a nad 50 let pro trastuzumab, nad 65 let pro antracykliny)</li><li>• pozitivní rodinná anamnéza</li><li>• arteriální hypertenze</li><li>• diabetes mellitus</li><li>• hypercholesterolémie</li></ul>
<b>Předchozí onkoterapie</b>	<b>Ostatní rizikové faktory</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• předchozí terapie antracykliny</li><li>• iradiace</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• kouření</li><li>• alkohol</li><li>• obezita</li><li>• sedavý způsob života</li></ul>

*European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801*

*Cor et Vasa 59 (2017) e181–e195.*



## Diagnostické modality:

- klinické symptomy (obvykle pozdě)
- echokardiografie (časně)
- elektrokardiogram (malá senzitivita a specifita)
- biomarkery (velmi časně)
- radiologie (CT, MR, SPECT)
- endomyokardiální biopsie

# Echokardiografie v diagnostice kardiotoxicity

clinical practice guidelines

*Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012  
doi:10.1093/annonc/mds293

## **Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines<sup>†</sup>**

G. Curigliano<sup>1</sup>, D.  
C. Criscitiello<sup>1</sup>, A.  
Group\*



European Heart Journal – Cardiovascular Imaging (2014) **15**, 1063–1093  
doi:10.1093/ehjci/jeu192

**POSITION PAPER**

## **Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging**

*Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012  
*European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2014) **15**, 1063–1093



## Výhody

- neinvazivní, absence nežádoucích účinků
- hodnocení systolické i diastolické funkce
- nové citlivější metody (strain imaging)

## Nevýhody

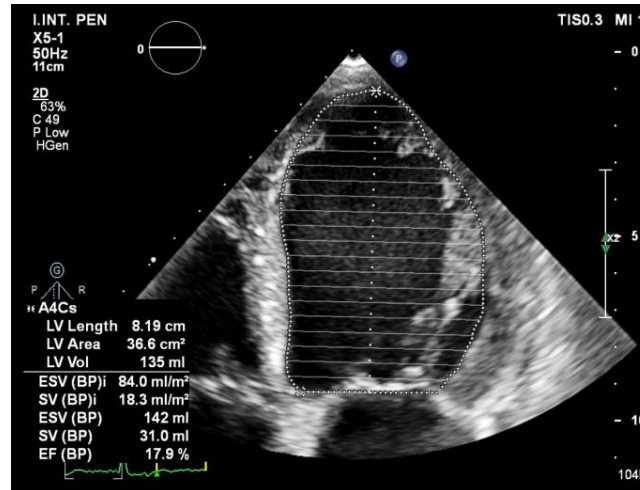
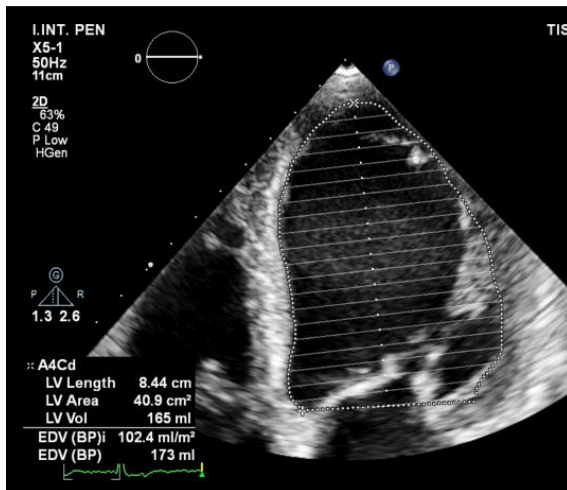
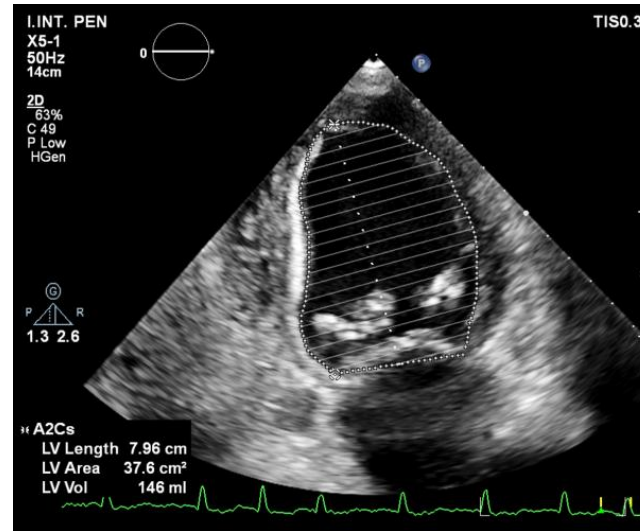
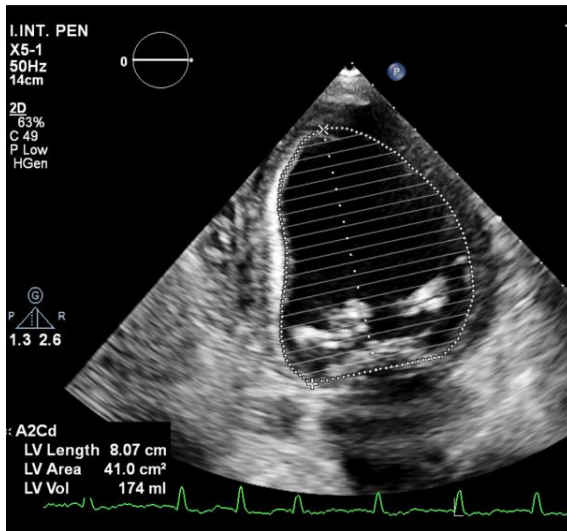
- preload dependence u řady parametrů
- ↑ interindividuální variabilita

## Reportujeme:

- funkce levé komory
  - LVEF podle Simpsona (2D bi-plane (A4C, A2C))
  - $s'$ , MAPSE nebo GLS
- funkce pravé komory:
  - TAPSE,  $s'$ , FAC

# Funkce levé komory

- LVEF podle Simpsona - 2D bi-plane (A4C, A2C, norma: LVEF  $\geq 55$ )

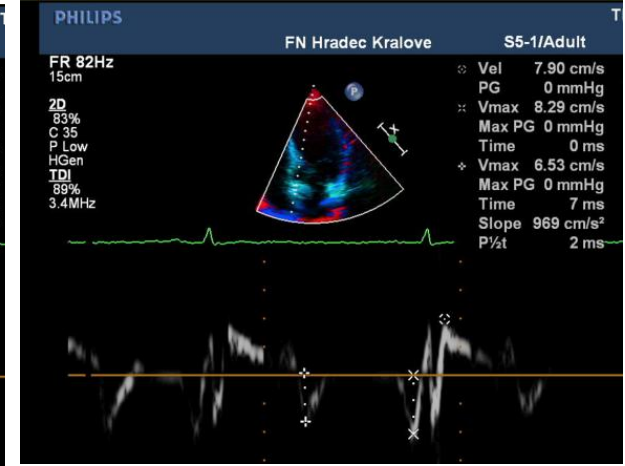
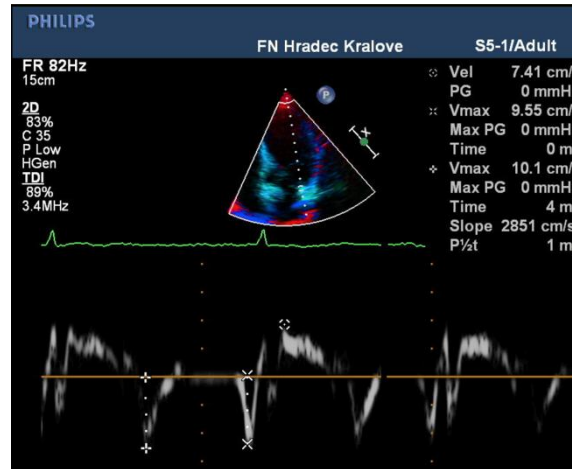




# Funkce levé komory

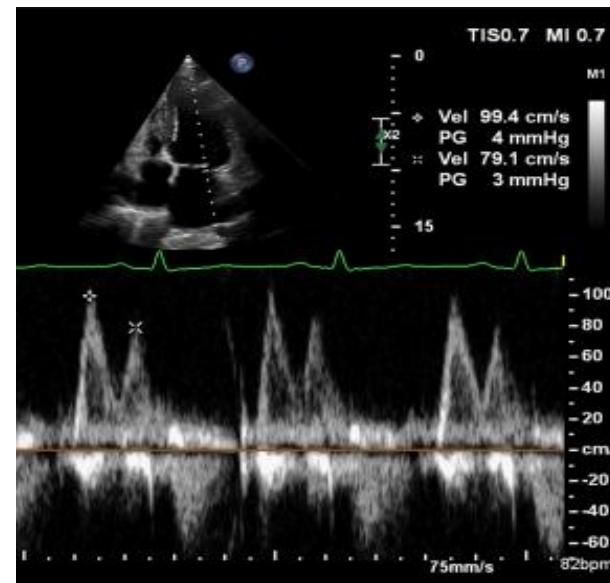
## PW – TDI: systolická funkce LK:

- vlna s'
- norma  $\emptyset > 8$  cm/s



## PW-TDI: diastolická funkce LK:

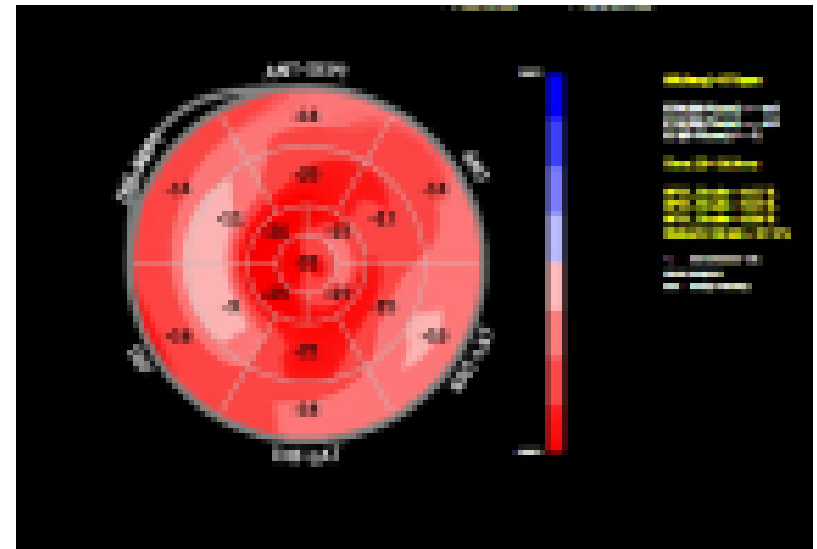
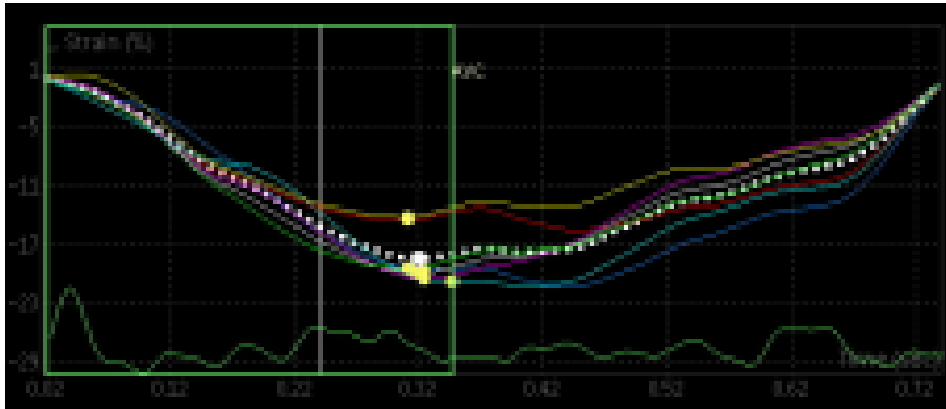
- poměr E/A (norma  $> 0,8$  a  $1$ )
- E/e' (norma:  $< 14$  (10))



# Funkce levé komory

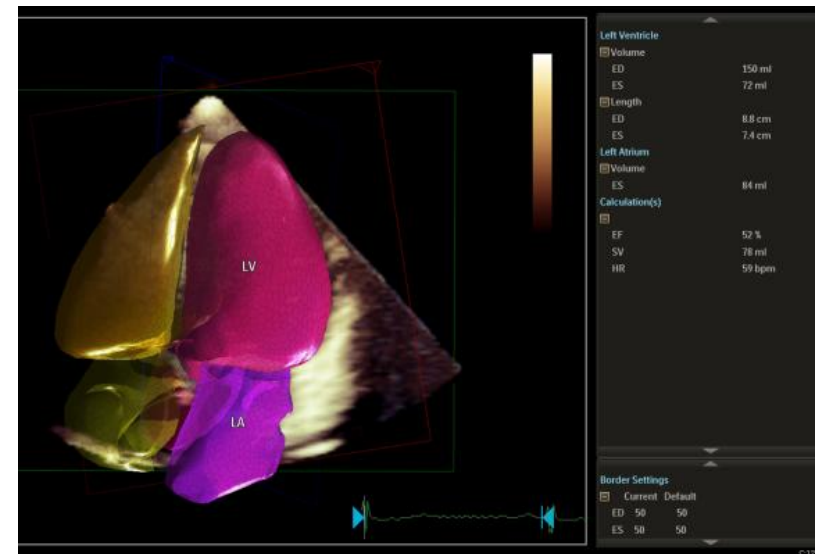
## Globální longitudinální strain (GLS):

- norma > 20%



## 3D rekonstrukce (heart model):

- 3D EDV index (ml/m<sup>2</sup>)
  - < 80 (M), < 72 (Ž)
- 3D ESV index (ml/m<sup>2</sup>)
  - < 33 (M), < 29 (Ž)
- 3D LVEF (%)
  - > 54 (M), > 57 (Ž)



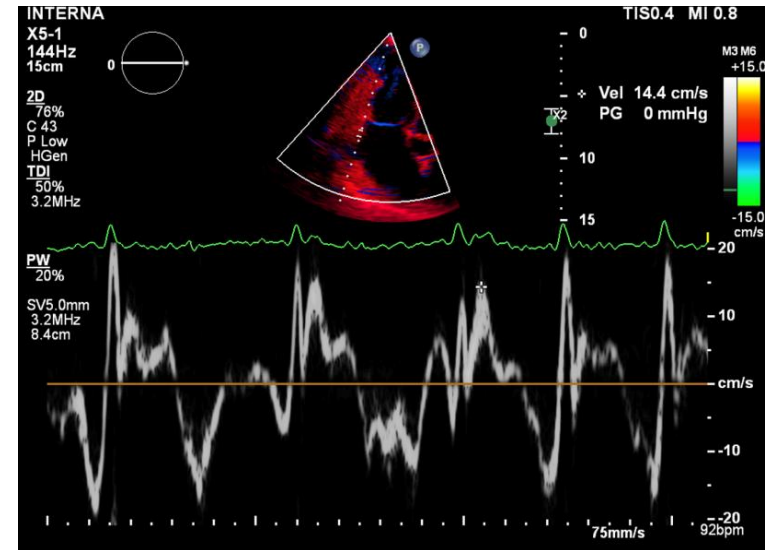
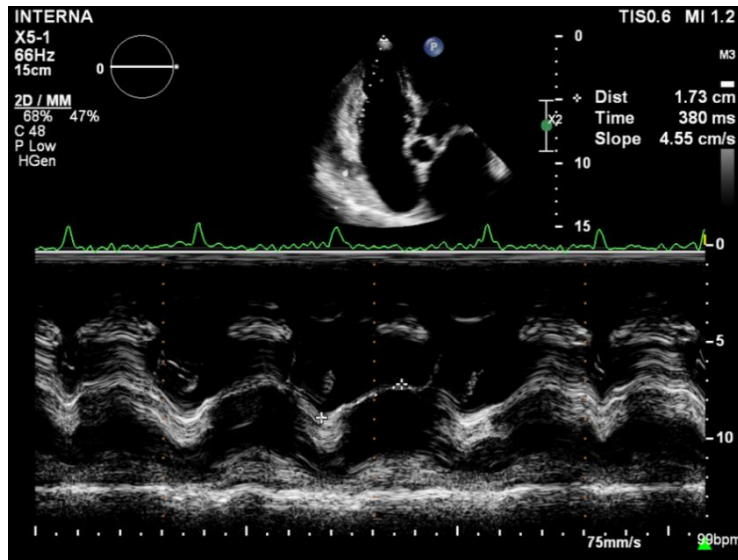
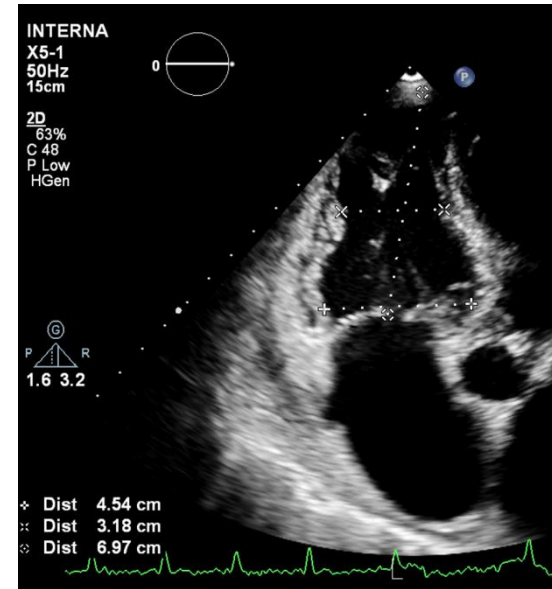
# Systolická funkce pravé komory

## Velikost pravé komory (A4C):

- RD1 < 41mm
- RD2 < 35mm
- RD3 < 85mm

## Systolická funkce pravé komory:

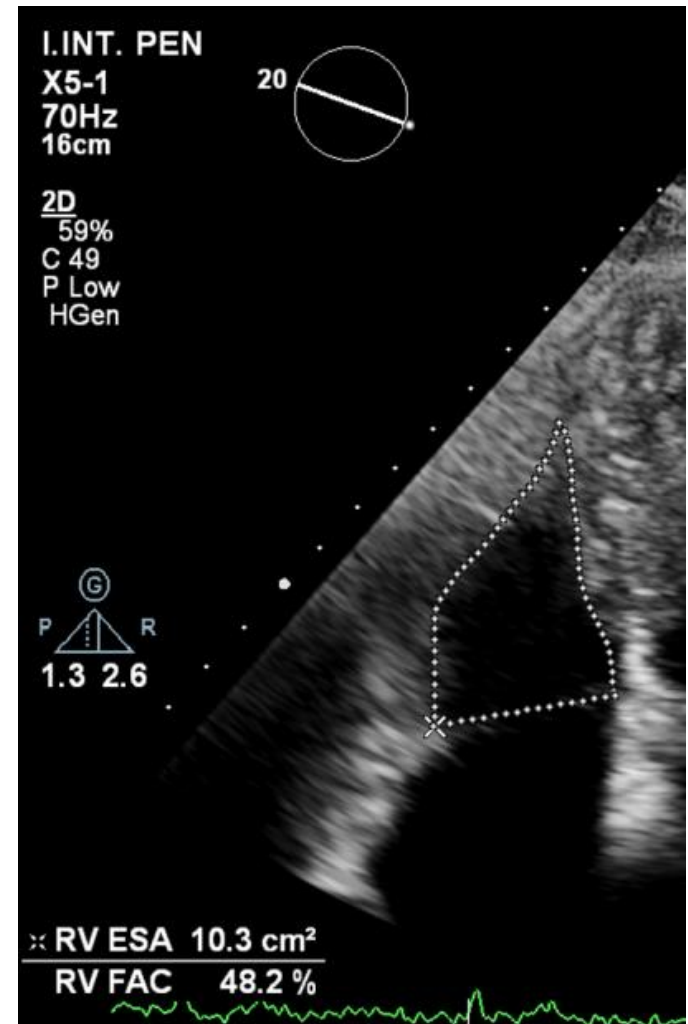
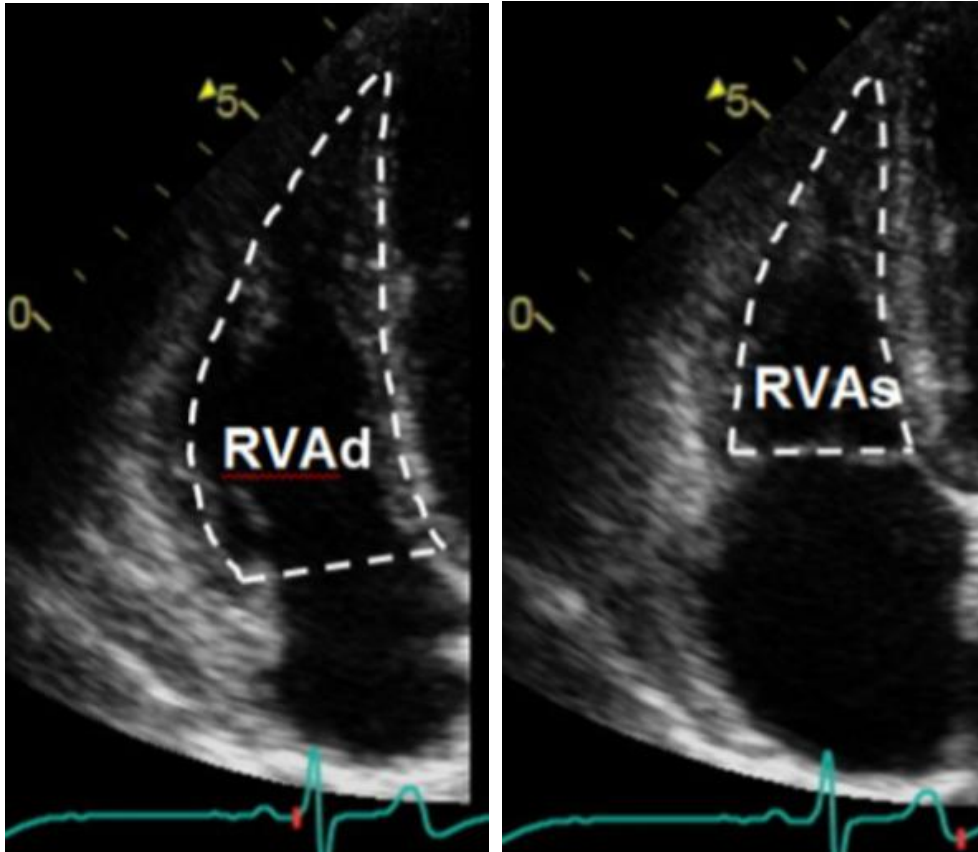
- TAPSE (17 - 20mm)
- PW-TDI:  $S' > 9,5\text{cm/s}$
- FAC:  $\text{FAC} = (\text{RVAd} - \text{RVAs}) / \text{RVAd}$  RV FAC < 35%



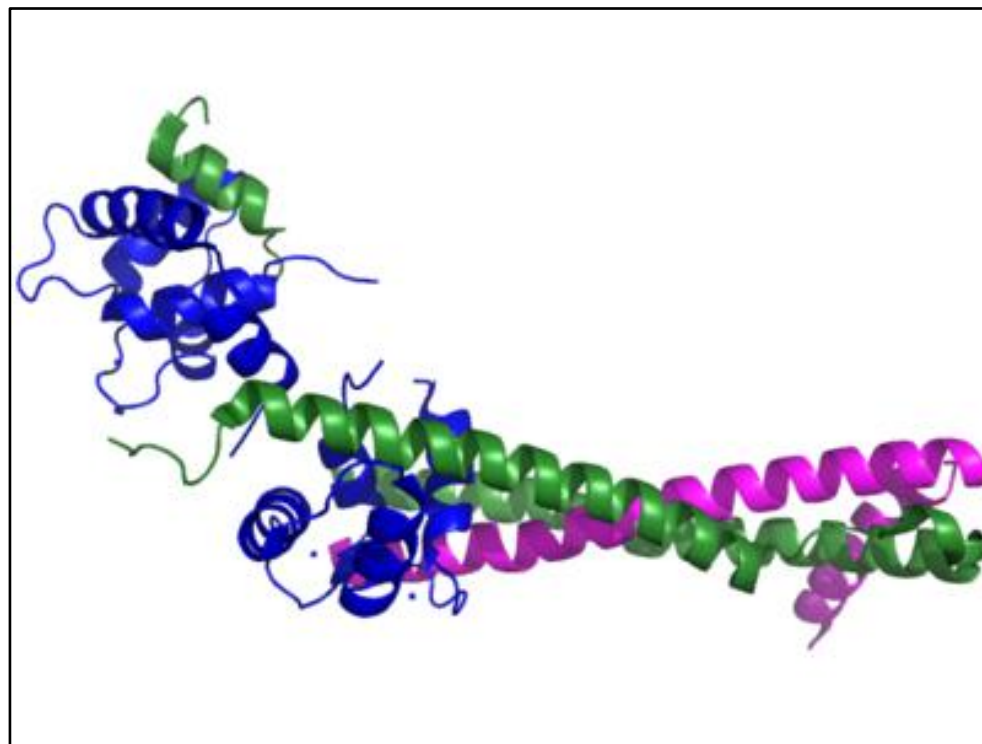
# Systolická funkce pravé komory

## Systolická funkce pravé komory:

- FAC:  $FAC = (RVAd - RVAs) / RVAd$  RV FAC  
patologie:  $< 35\%$

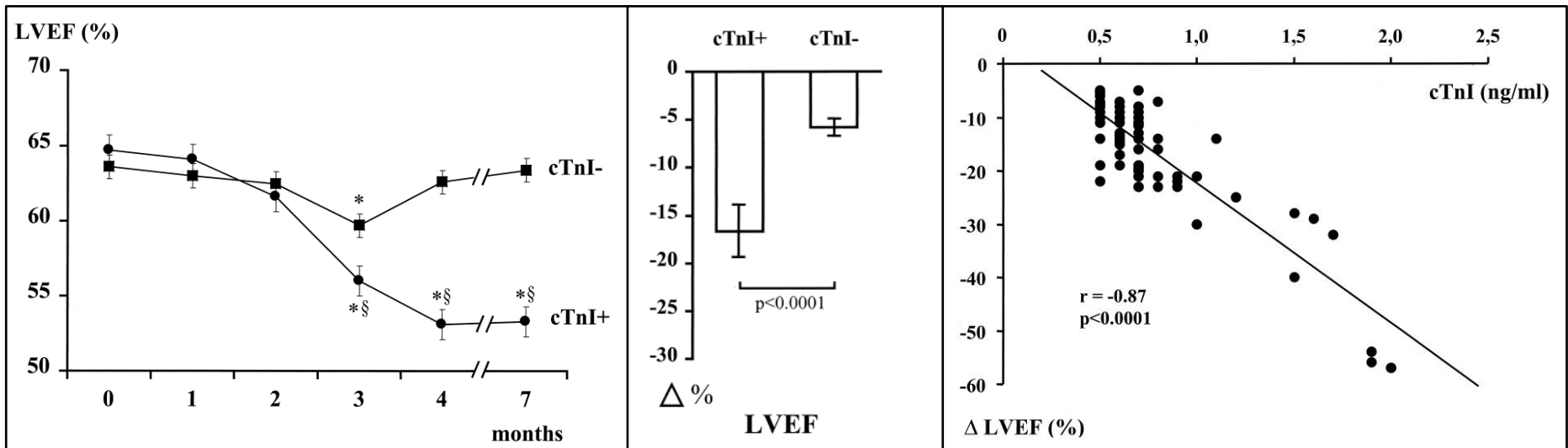


# Srdeční troponiny v diagnostice kardiotoxicity



# Troponin I a vysokodávková terapie

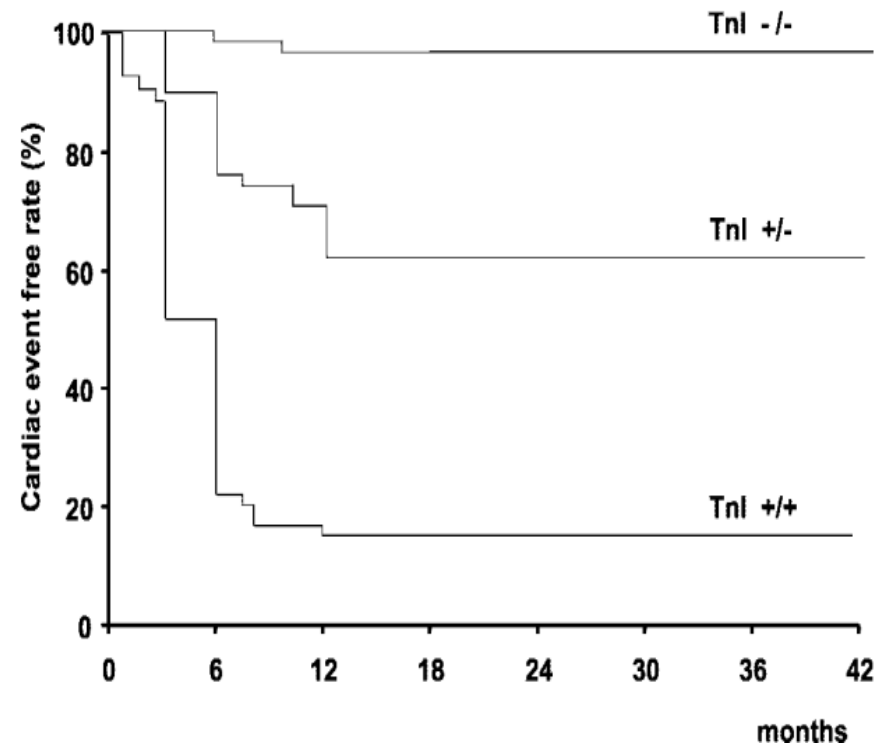
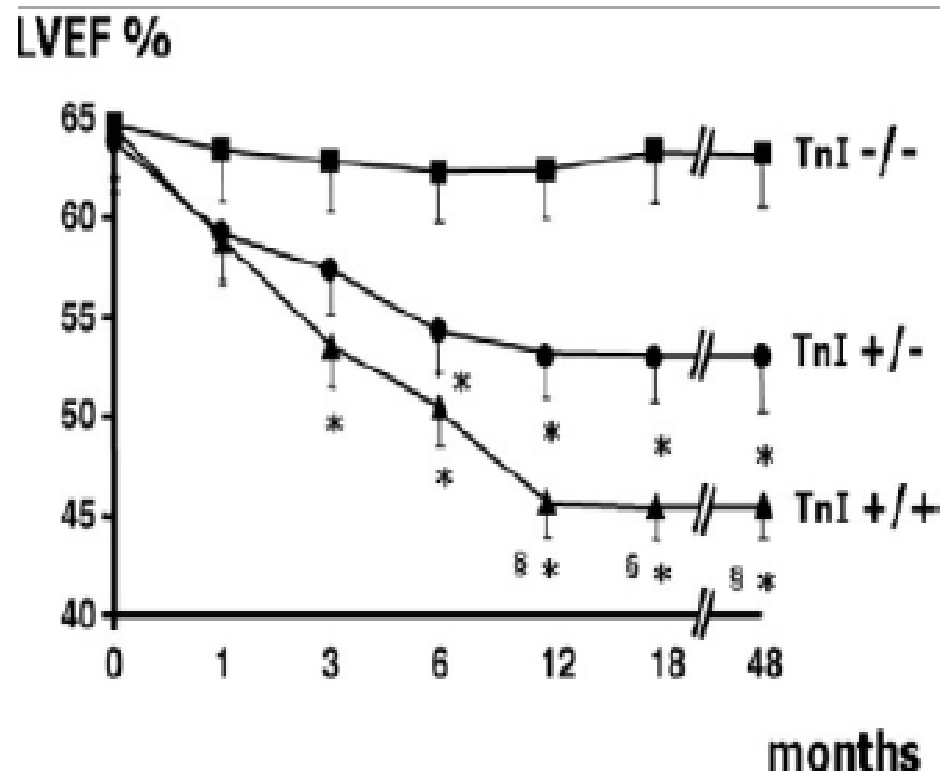
- 204 pac., HDC terapie antracykliny
- troponin I: stanoven před, za 12, 24, 36 a 72h po infuzi
- LVEF hodnocena echokardiograficky



*Cardinale D et al. J Am Coll Cardiol 2000;36:517-22.*

# Role troponinu v detekci časných fází projevů kardiotoxicity

- 703 pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií
- troponin I stanoven před zahájením a 1 měsíc po zahájení terapie

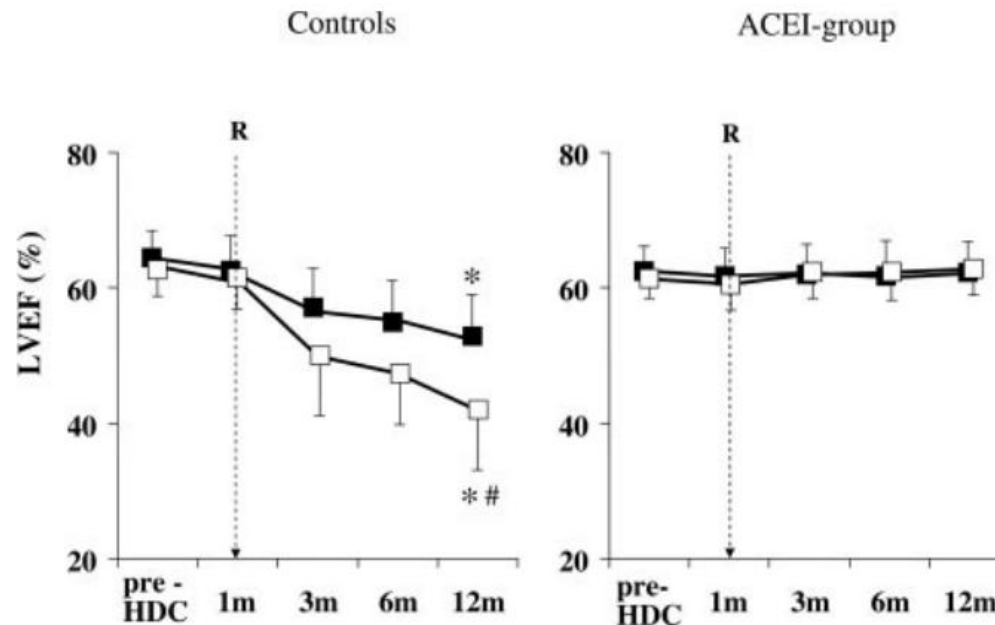


Cardinale D et al. *Circulation* 2004, 109: 2749-54.



# Troponin – identifikace rizika a prevence

- 473 pacientů léčených antracykliny
- stanoveny hladiny TnI (před, za 12, 24, 36 a 72h po infuzi)
- v případě zvýšené hladiny randomizace k intervenci ACEi



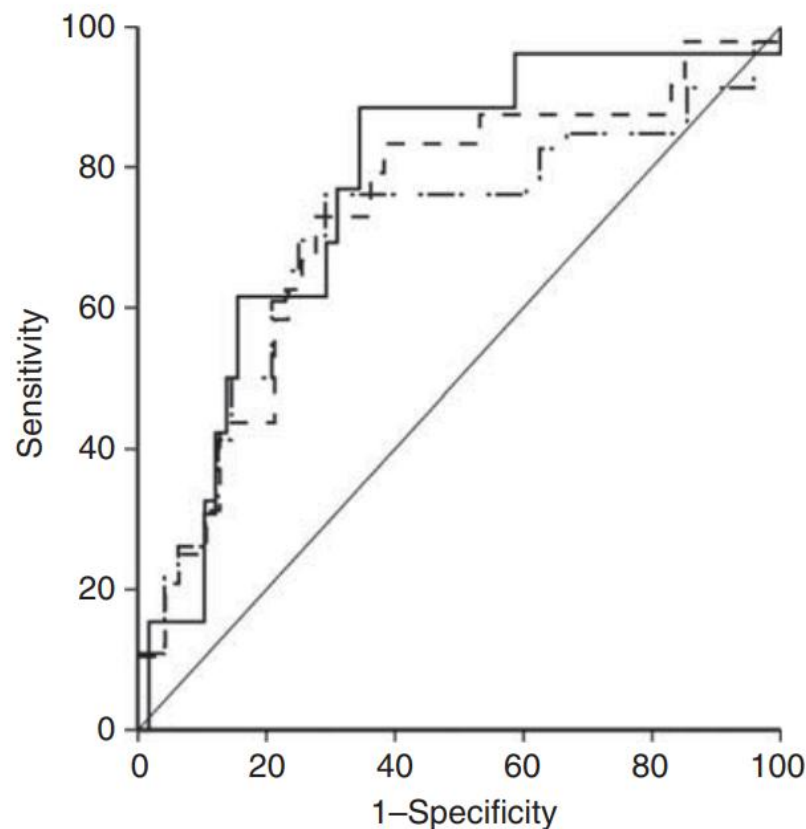
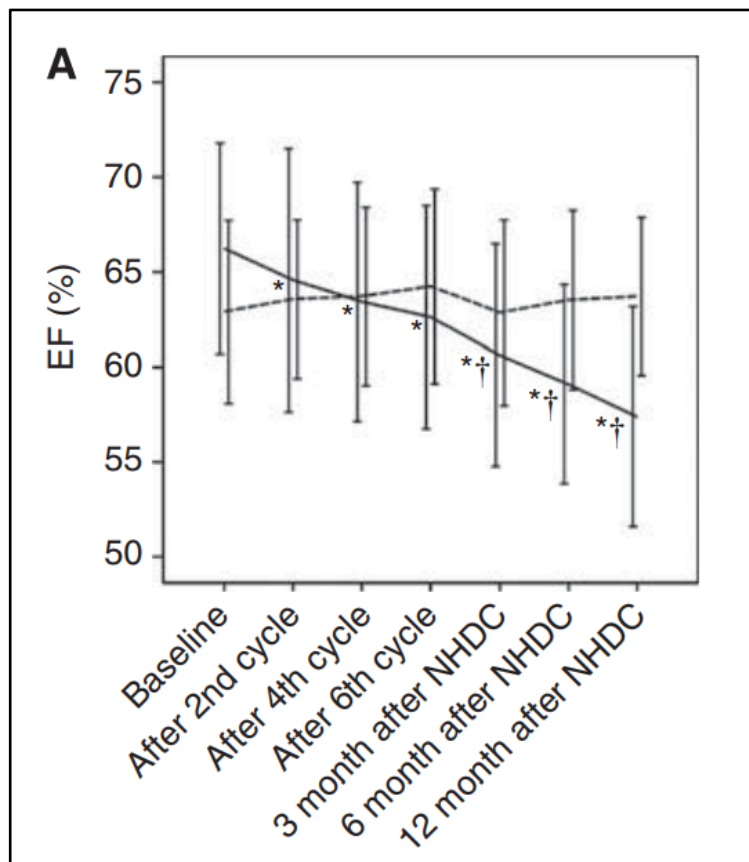
**Figure 1.** LVEF at baseline and during the 12-month follow-up in control subjects (left) and the ACEI group (right) in patients with (□) or without (■) persistent TnI increase. For treatment effect,  $P < 0.001$ ; for effect of persistent TnI increase,  $P < 0.001$ ;

*Cardinale D et al. Circulation. 2006;114:2474-2481.*

# **Natriuretické peptidy v diagnostice kardiotoxicity**

# Natriuretické peptidy v detekci kardiotoxicity

- 78 pacientů, nízkodávková terapie antracykliny
- NT-proBNP: před a 24 hod. po podání
- pacienti s trvale zvýšenou hladinou vs. normální/tranzientním vzestupem



Romano et al. *British Journal of Cancer* (2011) 105, 1668 – 1668.



# BNP v predikci KV mortality u pacientů s chemoterapií

- 333 pacientů léčených potenciálně kardiotoxickou chemoterapií
- BNP a LVEF (MUGA) po dosažení 50% kumulativní dávky
- → zvýšená hladina BNP predikuje výskyt srdečního selhání i mortalitu

CHF				Death			
	HR	95% CI	<i>p value</i>		HR	95% CI	<i>p value</i>
BNP	6.94	2.92–16.50	0.000	BNP	1.68	1.26–2.34	0.000
LVEF	0.000	0.00–0.032	0.000	LVEF	1.76	0.32–9.68	0.519
BNP>100 pg/ml	5.51	1.76–17.22	0.003	BNP>100 pg/ml	1.94	1.72–2.96	0.002
BNP>30 pg/ml	6.02	1.94–18.74	0.002	BNP>30 pg/ml	1.70	1.28–2.25	0.000
LVEF<50%	7.95	2.95–21.41	0.001	LVEF<50%	1.14	0.73–1.78	0.569
LVEF<45%	11.11	2.98–41.44	0.000	LVEF<45%	1.08	0.53–2.25	0.823
Age	1.03	1.00–1.07	0.053	Age	1.04	1.03–1.05	0.000

Skovgaard D et al. PloS One 2014 May 6;9(5):e96736



# Porovnání kardiomarkerů v diagnostice kardiotoxicity

Kardiomarker	Výhody	Nevýhody
troponin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• široká dostupnost</li> <li>• nejrobustnější data pro více druhů terapie</li> <li>• ↑ hladin predikuje pokles LVEF</li> <li>• změna hladiny predikuje odpověď na léčbu</li> <li>• zavedené referenční meze</li> <li>• vysoce senzitivní eseje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• není stanovena optimální hranice pro predikci rizika</li> <li>• časování odběrů (před, během, po terapii)</li> </ul>
BNP/NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• široká dostupnost</li> <li>• zlatý standard pro srdeční selhání</li> <li>• zavedené referenční meze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• není stanovena optimální hranice pro predikci rizika</li> <li>• časování odběrů (před, během, po terapii)</li> </ul>
myeloperoxidáza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• velmi pravděpodobná asociace s rizikem kardiotoxicity (antra/trastuzumab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• limitovaná data</li> <li>• nutná validace výsledků</li> </ul>

*Yu AF, Ky B. Heart 2016;102:425–430*

# Novější markery?

---

## Racionále pro nové markery

- před zahájením terapie
  - identifikace osob ve zvýšeném riziku kardiotoxicity
- během terapie
  - časnější detekce subklinických forem v porovnání s etablovanými kardiomarkery (Tn, NP) a echokardiografií

## Navíc:

- identifikace patogenetických procesů vedoucích k rozvoji kardiotoxicity
- zvýšení senzitivity a specificity užitím multimarkerového přístupu

# Nové markery

---

## **Heart-type of fatty acid binding protein (hFABP)**

- 14.5-kDa cytosolický protein přítomný v myokardu, klíčová role v transportu mastných kyselin
- diagnostický a prognostický význam u ischemie myokardu (včetně AKS), srdečního selhání a poškození myokardu

## **Glycogen fosforyláza BB (GPBB)**

- glykolytický enzym – klíčová role v regulaci karbohydrátového metabolismu
- detekce: myokard a mozek, aorta, leukocyty, teste, GIT, slezina, ledviny, močový měchýř a játra

## **Myeloperoxidáza (MPO)**

- enzym secernovaný polymorfonukleáry
- márkér oxidativního stresu, inhibuje NO syntázu

# Nové markery

## **Growth differentiation factor 15 (GDF 15)**

- zástupce skupiny TGF- $\beta$  cytokinů
- exprimovaný na řadě buněk
- uvolňovaný při ischemii, poškození myokardu, napětí myokardu, oxidativním streu
- biomarker výskytu HF, progrese a mortality

## **Placental growth factor (PlGF)**

- marker antiangiogeneze a vaskulární remodelace

## **Galectin 3 (Gal 3)**

- marker fibrózy

## **Topoisomeráza 2 $\beta$ (Top2 $\beta$ )**

- pouze Top2 isoenzym je exprimován dospělým myokadem
- relevantní pro toxicitu antracykinů

## **MicroRNA (miRNA)**

- endogenní, malé RNA molekuly

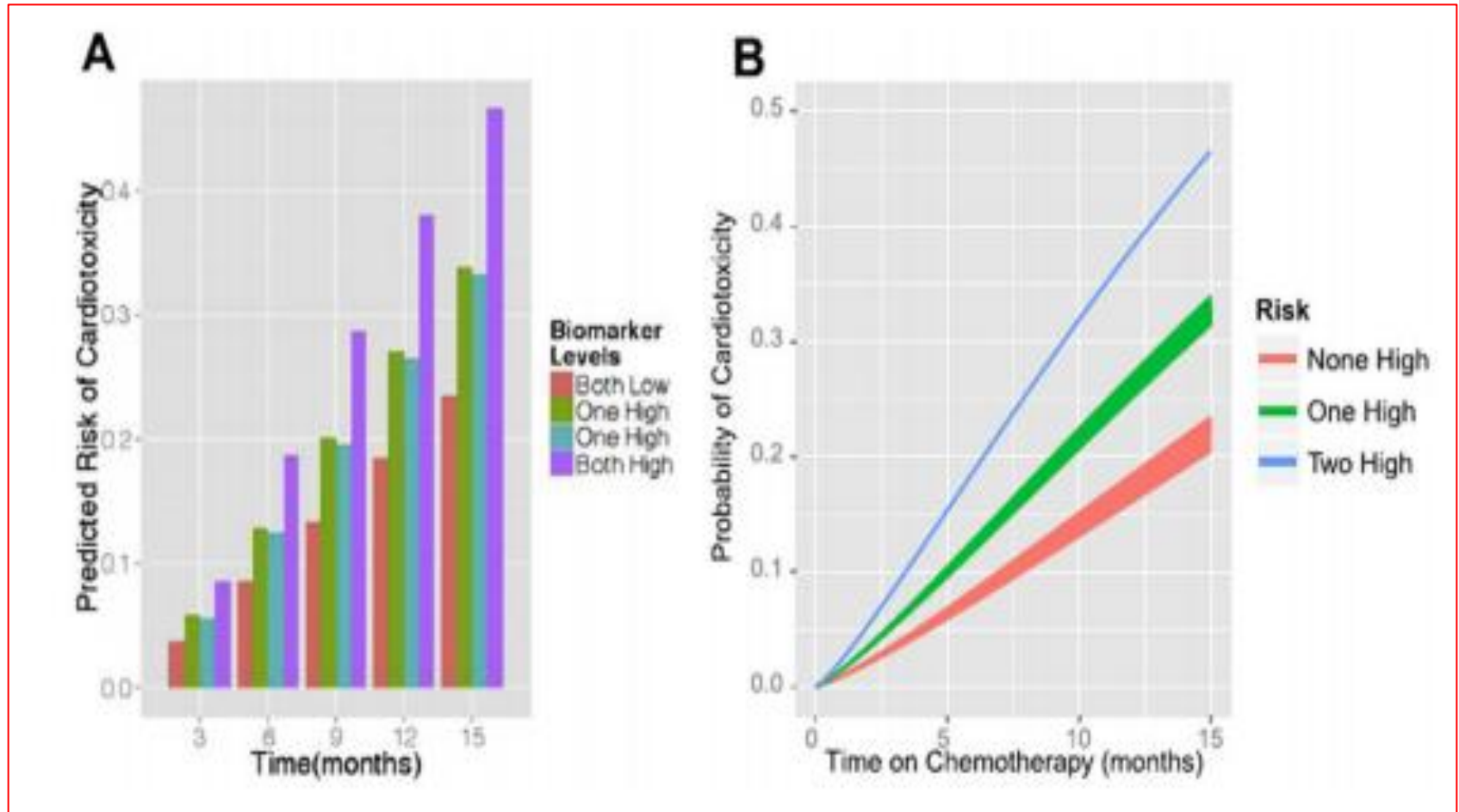


# Multiple biomarker – studie Bonnie Ky *et al.*

Biomarker	Baseline		Visit 2		Interval Change	
	HR (95% CI) <sup>*</sup>	p Value <sup>†</sup>	HR (95% CI) <sup>*</sup>	p Value <sup>†</sup>	HR (95% CI) <sup>*</sup>	p Value <sup>†</sup>
TnI	1.21 (0.92-1.61)	0.177	1.36 (1.07-1.73)	0.012	1.38 (1.05-1.81)	0.020
NT-proBNP	0.78 (0.48-1.25)	NS	0.89 (0.59-1.35)	NS	1.11 (0.80-1.54)	NS
CRP	1.18 (0.85-1.63)	NS	1.07 (0.72-1.60)	NS	0.95 (0.52-1.73)	NS
GDF-15	0.90 (0.59-1.37)	NS	1.26 (0.89-1.78)	0.189	1.33 (0.93-1.92)	0.118
MPO	0.66 (0.44-1.00)	0.052	1.23 (0.93-1.62)	0.149	1.34 (1.00-1.80)	0.048
PIGF	0.88 (0.55-1.40)	NS	1.17 (0.82-1.65)	NS	1.16 (0.77-1.73)	NS
sFlt-1	1.05 (0.70-1.56)	NS	0.76 (0.54-1.06)	0.109	0.75 (0.51-1.10)	0.139
Gal-3	0.70 (0.44-1.11)	0.128	0.94 (0.62-1.41)	NS	1.33 (0.86-2.05)	0.195

*Ky B et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(8): 809–816.*

# Multiple biomarker – studie Ky B et al.



**Ky B et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(8): 809–816.**

# Multiple biomarker strategy (TnI, GPBB, hFABP, CK)

## Acute myeloid leukemia

- 24 pts with AML, anthracycline based therapy
- plasma GPBB increased after treatment ( $10.06 \pm 11.41 \mu\text{g/L}$  vs.  $5.25 \pm 3.81 \mu\text{g/L}$ ,  $p < 0.01$ )
- association with LV ejection fraction ( $r = 0.621$ ;  $p < 0.0001$ )

*Horacek J, Pudil R et al. Glycogen phosphorylase BB could be a new circulating biomarker for detection of anthracycline cardiotoxicity. Ann Oncol. 2008 Sep;19(9):1656-7.*

## Acute myeloid leukemia – comparison conventional and HD treatment

- total of 53 patients undergoing HCT for various haematological malignancies were studied (AML, Hodgkin lymphoma)
- association with PWD indices of diastolic dysfunction ( $r = 0.603$ ;  $p < 0.0001$ )

*Horacek JM, Pudil et al. The use of cardiac biomarkers in detection of cardiotoxicity associated with conventional and high-dose chemotherapy for acute leukemia. Exp Oncol. 2010 Jul;32(2):97-9.*

## The use of multimarker approach

- has a potential to detect subclinical impairment of LV function
- $\uparrow$  of GPBB and hFABP allows to detect subclinical changes (earlier when compared to Tn and NP levels)

*Horacek JM, Pudil R et al. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. Biomed. Pap 2014;158(4):511-7.*

# Další markery predikci a diagnostice kardiotoxicity

- **cytokiny** (CXCL1, CCL3, GDF-15, IL 16) u pacientů s tumory prsu léčbné trastuzumabem  
*You JL et al. Exp Biol Med (Maywood). 2018 Feb;243(3):248-255.*
- **NF- $\alpha$ , galectin-3, IL-6, troponin I, ST-2 and sFlt-1**  
*Bulten BF et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(5):957-67.*
- **ST-2 v identifikaci osob ve zvýšeném riziku**  
*Sawaya H et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2012; 5(5):596-603.*
- **GPBB, hFABP u pacientů s akutní myeloidní leukemií (DOX) a tumory prsu (HER-2)**  
*Horacek J, Pudil R. Annals of Oncology 18: 2041–2047, 2007*  
*Sedláková, Pudil et al. Kardiolog Rev, 2017.*

# hFABP (heart type of fatty acid binding protein)

- 32 pts treated with 5-FU
- hFABP, Tnl + echocardiography (EF, FS, Tei index)

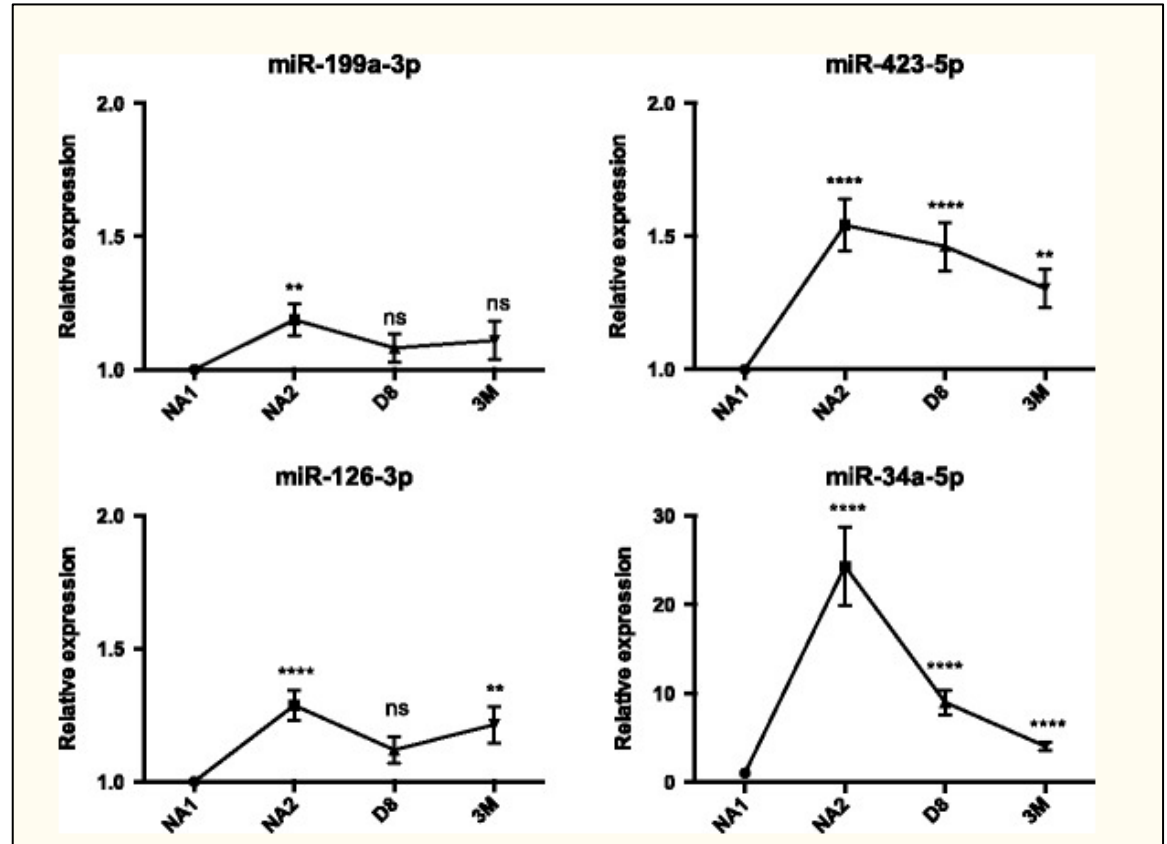
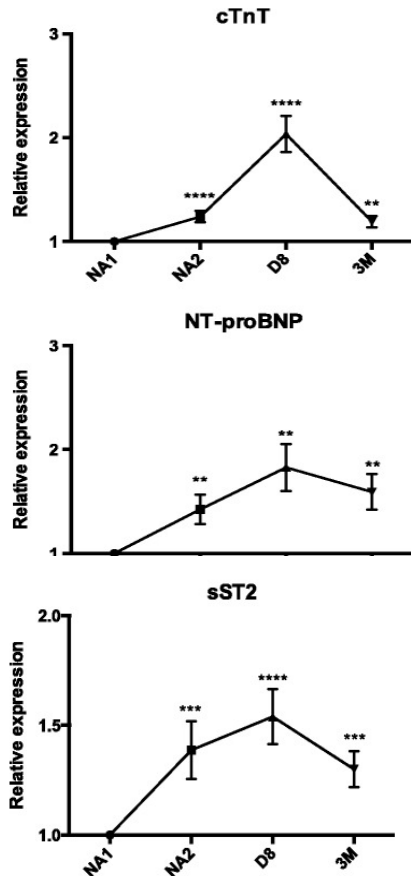
	T0 (Before 5-FU)	T1 (6th Hour)	T2 (12th Hour)	T3 (24th Hour)	P
All patients (n = 32)					
Tnl, ng/mL <sup>a</sup>	0.006/0.01/0.012	-	-	0.008/0.010/0.017	.29
h-FABP, ng/mL	3.36 ± 1.2	2.98 ± 1.1	-	-	.12
h-FABP, ng/mL	3.36 ± 1.2	-	2.87 ± 1.5	-	.09
h-FABP, ng/mL	-	2.98 ± 1.1	2.87 ± 1.5	-	.71
Asymptomatic patients (n = 28)					
Tnl, ng/mL <sup>a</sup>	0.006/0.01/0.012	-	-	0.008/0.010/0.017	.29
h-FABP, ng/mL	3.35 ± 1.1	3.07 ± 1.1	-	-	.27
h-FABP, ng/mL	3.35 ± 1.1	-	2.98 ± 1.6	-	.25
h-FABP, ng/mL	-	3.07 ± 1.1	2.98 ± 1.6	-	.79
Symptomatic patients (n = 4)					
Tnl, ng/mL	0.015 ± 0.02	-	-	0.012 ± 0.01	.64
h-FABP, ng/mL	3.43 ± 1.9	2.31 ± 0.6	-	-	.28
h-FABP, ng/mL	3.43 ± 1.9	-	2.05 ± 1.3	-	.07
h-FABP, ng/mL	-	2.31 ± 0.6	2.05 ± 1.3	-	.66

**Turan T, Agac MT, Aykan AC. Et al. Usefulness of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein and Myocardial Performance Index for Early Detection of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity. Angiology. 2017 Jan;68(1):52-58**

# MicroRNA

- treatment-naive primary breast cancer (n = 45, median age = 49 years, range = 26–78 years)

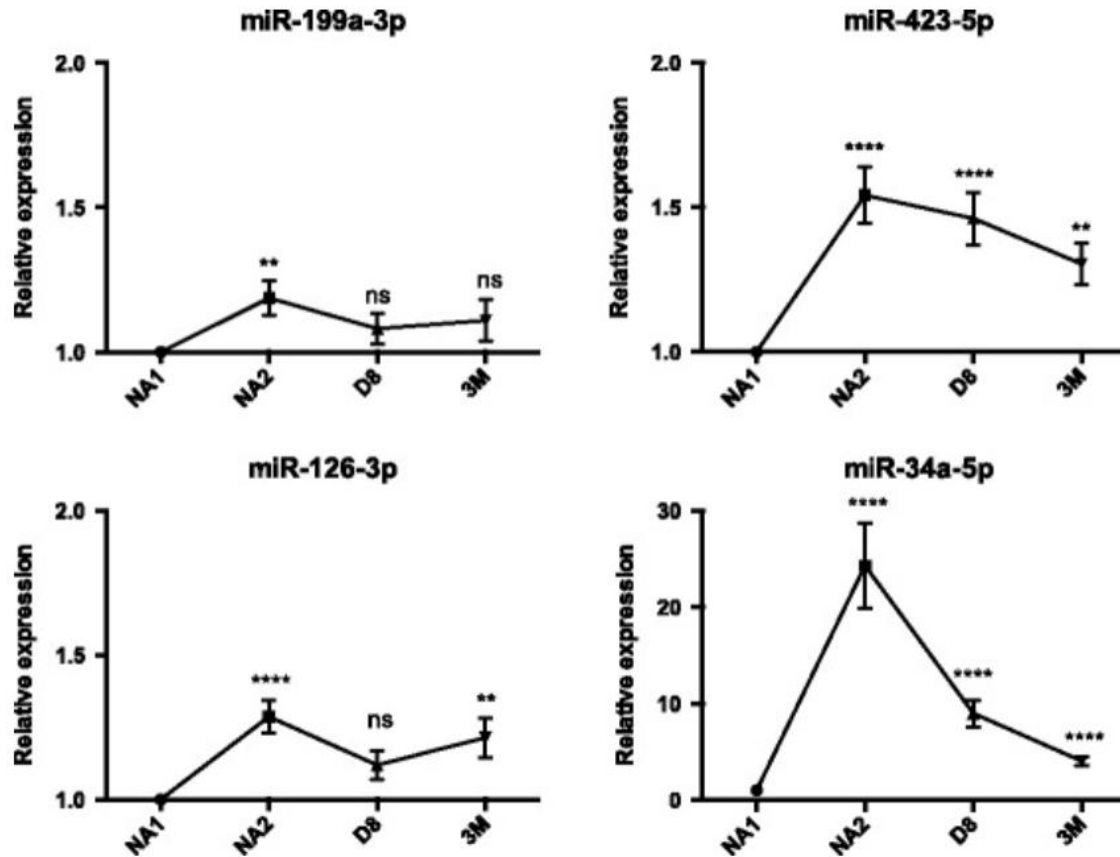
## Results:



Frères P et al. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2018 Jan 29;18(1):102. doi: 10.1186/s12885-018-

# miRNA v predikci a diagnostice kardiotoxicity

## Výsledky miRNA:



- změny hladin ano, avšak nekorelují s poklesem LVEF ani s hladinou kardimarkerů

Frères et al. *BMC Cancer* (2018) 18:102, DOI 10.1186/s12885-018-4015-4

# Multimodalitní přístup

## Kombinace echoparametrů a kardiomarkerů

### Echoparametry:

- systolická funkce LK: základní (LVEF) a pokročilé (GLS, PWTDI Mi anulu)
- diastolická funkce LK (E/A, Em/Am)

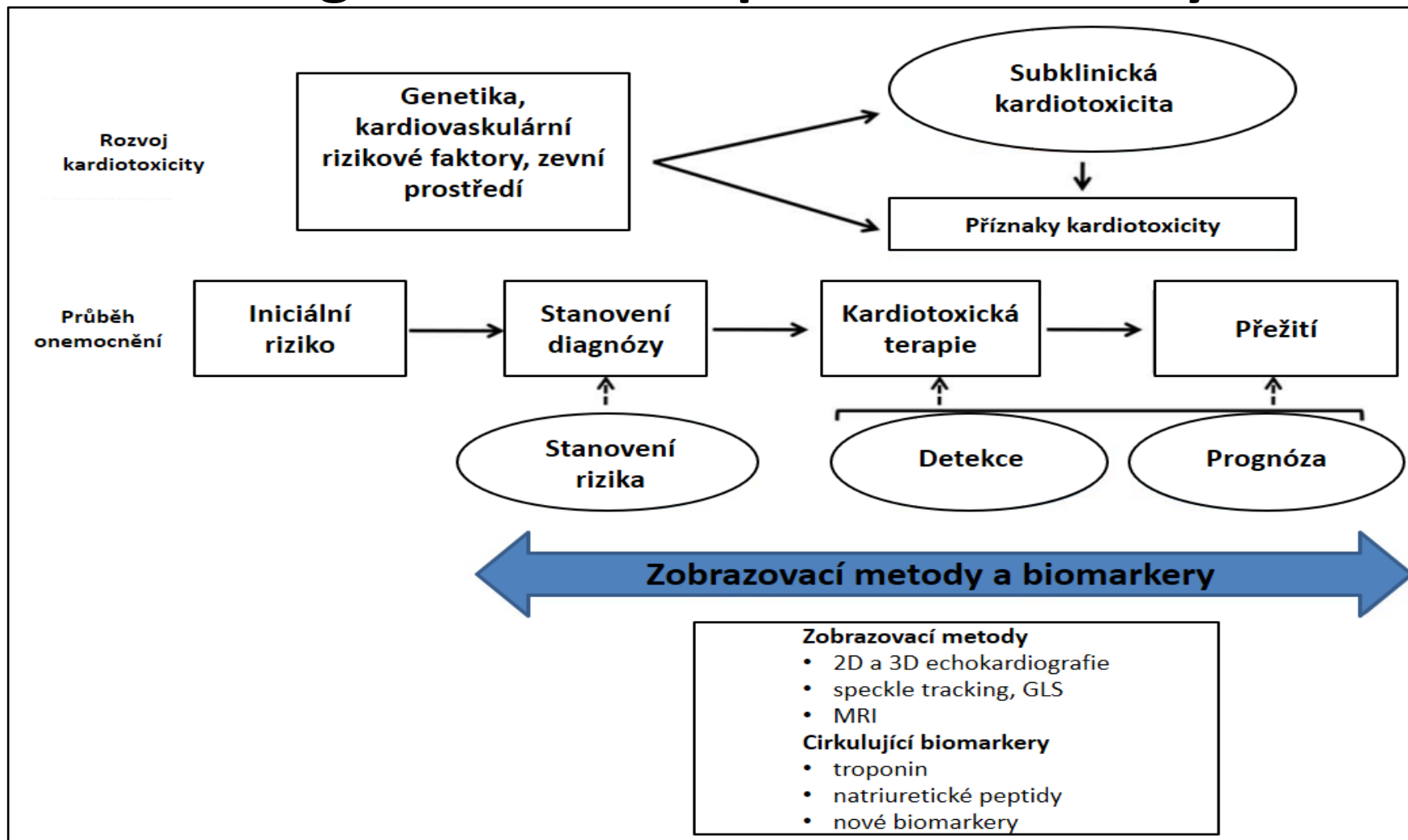
## Sawaya et al.: kombinace hodnot GLS a troponinu I

Predictors (Measured At the Completion of Anthracyclines)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Long strain <19%	17/23 (74%) (0.51–0.90)	40/55 (73%) (0.59–0.84)	17/32 (53%)	40/46 (87%)
usTnl >30 pg/mL	11/23 (48%) (0.27–0.69)	40/55 (73%) (0.59–0.84)	11/26 (44%)	40/52 (77%)
Long strain <19% and usTnl>30 pg/mL	8/23 (35%) (0.16–0.57)	51/55 (93%) (0.82–0.98)	8/12 (67%)	51/66 (77%)
Long strain <19% or usTnl>30 pg/mL	20/23 (87%) (0.66–0.97)	29/55 (53%) (0.39–0.66)	20/46 (43%)	29/32 (91%)

*Sawaya E et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5:596–603.*



# Role kardiomarkerů ve stratifikaci rizika, diagnostice a terapii kardiotoxicity



## Kardiotoxicita a její detekce

- esenciální je včasná diagnostika
- role echokardiografie
- role kardiomarkerů
- význam:
  - inciciální stratifikace
  - včasná diagnostika a zahájení terapie

**Hlavní cíl: zlepšení mortality i morbidity pacientů včetně kvality jejich života**



*...děkuji za pozornost*