

## VALOAREA PROGNOSTICĂ A PEPTIDELOR NATRIURETICE ÎN CARDIOMIOPATIA INDUSĂ DE ANTRACICLINE

### PROGNOSTIC VALUE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN ANTHRACYCLINE INDUCED CARDIOMYOPATHY

Asist. univ. dr. *Alina Bisoc*

Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Braşov

Autor corespondent: **Alina Bisoc**, *alina\_bisoc@yahoo.com*

#### Abstract:

The high antineoplastic effectiveness of anthracyclines can be reduced by the occurrence of anthracycline-induced cardiomyopathy (AIC). AIC is defined as a decline of left ventricle ejection fraction but this approach has low sensitivity for predicting anthracycline cardiotoxicity, when an appropriate management of the patient may improve prognosis. Natriuretic peptides are not currently used for early detection of anthracycline cardiotoxicity in clinical practice. The usefulness and role of biomarkers for early diagnosis of AIC remain a issue in the discussion

**Key-words:** *anthracycline induced cardiomyopathy, natriuretic peptides*

Antraciclinaele sunt agenți antitumorali din clasa antibioticelor antimetabolice cu rol important în tratamentul leucemiilor, limfoamelor și a multor tumori solide. Aceste medicamente au beneficii ce pot fi reduse de apariția cardiomiopatiei induse de antraciclinae (CIA), care se caracterizează prin alterarea progresivă a funcției cardiace, are debut precoce sau tardiv, evoluție asimptomatică sau simptomatică, manifestări acute/subacute sau cornice și afectează grav prognosticul

Consensul experților Societății Americane de Ecocardiografie și Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară publicat în anul 2014 în *European Heart Journal* a definit cardiomiopatia indusă de antraciclinae prin scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng cu peste 10 unități procentuale comparativ cu valoarea anterioară inițierii chimioterapiei sau prin scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng măsurată prin ecocardiografie 2D transtoracică sub valoarea de 53 % [1].

Peptidele natriuretice (BNP și NT-proBNP) nu sunt utilizate în mod curent pentru detectarea precoce a cardiotoxicității antraciclinae în practica clinică. Utilitatea și rolul biomarkerilor pentru diagnosticul precoce al cardiomiopatiei antraciclinae rămâne o problemă în dezbateri.

Aplicabilitatea determinării peptidelor natriuretice ca markeri pentru cardiotoxicitatea antraciclinae a fost investigată într-un număr

limitat de studii. Rezultatele unora dintre aceste studii au sugerat că peptidele natriuretice ar putea fi valoroase pentru detectarea cardiotoxicității clinice și subclinice. Studii recent publicate raportează creșteri semnificative ale BNP și NT-proBNP după doze mari de chimioterapie premergătoare transplantului de măduvă osoasă iar persistența valorilor crescute după chimioterapie a fost asociată cu dezvoltarea disfuncției cardiace în timpul perioadei de urmărire [2-7]. Unele studii care au utilizat peptidele natriuretice pentru detectarea CIA au raportat utilitatea clinică limitată a acestei metode [8, 9]. Cardiotoxicitatea subclinică a antraciclinaelor a fost asociată cu creșterea nivelului seric al BNP peste 100 ng/ml, doza cumulată de antraciclinae fiind factorul cel mai important al acestei asocieri, la doză cumulată > 400 mg/m<sup>2</sup> nivel seric al BNP fiind > 100 ng/ml, iar la doza cumulată < 220mg/m<sup>2</sup>, nivelul seric al BNP fiind < 100 ng/ml [10]. Nu a existat corelație între nivelele serice ale BNP și concentrația sanguină a antraciclinaelor, ceea ce a sugerat că creșterea BNP este mai degrabă corelată cu creșterea concentrației intramiocardice a antraciclinaelor. A fost prezentată corelația inversă între nivelele serice ale BNP și scăderea FEVS [11]. Nivelele serice ale BNP și NT-proBNP apar mai puțin sensibile decât cele ale troponinelor cardiace în predicția scăderii FEVS la pacienții cu boală neoplazică [7, 12, 13]. Creșterea nivelului seric

al NT-proBNP și nu a troponinelor cardiace s-a corelat cu creșterea diametrului telediastolic al VS în CIA traditivă diagnosticată la copiii cu leucemii tratați cu antraciline [14]. Precocitatea creșterii nivelelor peptizilor atriali a fost explicată prin reducerea rezervei contractile condiționată de leziunile sarcomerelor ce preced moartea miocitelor ce determină creșterea troponinelor și ulterior remodelarea structurală cardiacă evaluabilă prin tehnici imagistice. Date foarte recente au precizat că creșterea nivelelor serice ale BNP la pacienții cu cancer tratați cu antraciline, se corelează cu apariția insuficienței cardiace simptomatice, internările pentru insuficiență cardiacă și decesul cardiovascular [15].

Informații similare cu cele referitoare la nivelele serice ale BNP în relație cu cardiotoxicitatea antracinelor, au fost publicate cu referire la creșterea nivelelor NT-proBNP în relație cu cardiotoxicitatea subclinică [16, 17] ce precede modificările ecocardiografice diagnostice pentru CIA [18]. Creșterea nivelelor NT-proBNP a prezis apariția disfuncției sistolice [19] și diastolice [12] a ventriculului stâng la pacienții tratați cu doze mari de chimioterapice. Creșterea nivelului NT-proBNP a fost înregistrată și la pacienții ce au dezvoltat CIA în absența dozelor mari de antraciline [20]. Nivele crescute ale NT-proBNP și persistența nivelelor crescute ale NT-proBNP apar predictive atât pentru CIA precoce cât și pentru CIA tardivă [16] [21]. Aceste date nu au fost suficiente pentru recomandarea utilizării de rutină în practica clinică a peptidelor natriuretice în detectarea precoce a cardiotoxicității [22].

Date consistente din literatură sugerează utilitatea BNP și NT-proBNP ca biomarkeri precoce pentru detectarea disfuncției cardiace la copiii și adulții tratați cu antraciline. Nivelele serice persistent crescute post-tratament se corelează cu disfuncția miocardică evaluată ecocardiografic în cele mai multe studii [23-25], cu câteva excepții [5,6]. Discordanța în interpretarea rezultatelor se datorează dificultății în stabilirea cu acuratețe a valorilor cutoff ale BNP și NT-proBNP pentru identificarea pacienților cu insuficiență cardiacă subclinică [6, 25]. Monitorizarea prin dozarea BNP nu poate substitui metodele imagistice în timpul tratamentului cu antraciline [5, 7].

Peptidul natriuretic atrial și peptidul natriuretic cerebral au avut nivele plasmatiche crescute în cazul cardiotoxicității induse de doxorubicină [8, 9] dar au succedat scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng [11].

Studii seriate au arătat faptul că nivelele serice persistent crescute ale BNP post-tratament sunt predictive pentru dezvoltarea cardiotoxicității tardive [12]. Monitorizarea de rutină a BNP ar putea servi pentru a identifica un grup de pacienți cu risc crescut care ar necesita o urmărire mai atentă în timp, dar validarea datelor necesită studii prospective.

BNP și NT-proBNP pot avea valoare diagnostică incrementală la metodele imagistice actuale de diagnostic și monitorizare a cardiotoxicității induse de antraciline; unele centre oncologice au început să includă peptidele natriuretice în protocoalele de monitorizare cardiovasculară la pacienții tratați cu antraciline [2], dar aceasta nu este o practică larg răspândită. Utilitatea BNP și NT-proBNP ca instrumente de diagnostic predictiv pentru disfuncția cardiacă rămâne să fie stabilită în viitor.

#### Bibliografie:

- [1] Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(9):911-939.
- [2] Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002; 251(3):228-234.
- [3] Thelander B. Trauma and dissociation. *Perspect Psychiatr Care* 2001; 37(1):4.
- [4] Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, Spearing RL, Espiner E, Hart DN. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(3):309-313.

- [5] Vogelsang TW, Jensen RJ, Hesse B, Kjaer A. BNP cannot replace gated equilibrium radionuclide ventriculography in monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol* 2008; 124(2):193-197.
- [6] Tikanoja T, Riikonen P, Perkiö M, Helenius T. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-ANP) in the cardiac follow-up in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31(2):73-78.
- [7] Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008; 97 (5):318-326.
- [8] Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37 (1):4-9.
- [9] Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Ritanen E, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Neuroendocrine changes during the evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients. *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):601-617.
- [10] Dimitriu AG. Utility of cardiac biomarkers study for the earlier diagnosis and follow-up of anthracyclines –induced cardiotoxicity in child. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2010;2(1):31.
- [11] Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999; 62 (2):135-141.
- [12] Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Leon M, Civelli M, Martinelli G, Cipolla CM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51(8):1405-1410.
- [13] Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, Hesse B, Kjaer A. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(1):87-93.
- [14] Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Bellersen L, Pourier MS, Feuth T, Bökkerink JP, Hoogerbrugge PM, Kapusta L. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(5):631-663.
- [15] Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP Predicts Chemotherapy-Related Cardiotoxicity and Death: Comparison with Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography. *PLoS ONE* 2014;9(5):1.
- [16] Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, Soliman AA, Esh AM. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology* 2012;17(3):151-156.
- [17] Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, Tichy M, Zak P, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol* 2007; 29(4): 309-313.
- [18] Mladosiëvicova B, Urbanova D, Radvanska E, Slavkovsky P, Simkova I. Role of NT-proBNP in detection of myocardial damage in childhood leukemia survivors treated with and without anthracyclines. *J Exp Clin Cancer Res* 2012;31:86.
- [19] Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):121-129.
- [20] Simona F. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of non-high dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104(4): 277.
- [21] Hu M, Jiang H, Xia M. NT-pro-BNP in the evaluation of daunorubicin-induced cardiotoxicity in acute childhood leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2010; 31(9):621-623.
- [22] Horacek JM, Vasatova M, Pudil R, Tichy M, Zak P, Jakl M, Jebavy L, Maly J. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158(1):1-7.
- [23] Mavinkurve-Groothuis AM, Kapusta L, Nir A, Groot-Loonen J. The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: a review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(7):655-664.
- [24] Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist* 2008;13(12):1224-1234.
- [25] Aggarwal S, Pettersen MD, Bhambhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'Ecuyer T. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(6):812-816.