

Úloha vybraných biochemických markerov pri detekcii kardiotoxicity u vyliečených detských onkologických pacientov

MUDr. Dagmar Urbanová, doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.

Ústav patologickej fyziológie, Oddelenie klinickej patofyziológie, LF UK, Bratislava

Úvod: U bývalých onkologických pacientov subklinické poškodenia srdca môže progredovať do neskorých kardiologických komplikácií. Pribúdajú dôkazy o užitočnosti biomarkerov v rámci včasnej detekcie kardiotoxicity. Cieľom našej práce bolo posúdenie úlohy vybraných biochemických markerov pri včasnej detekcii subklinickej kardiotoxicity u vyliečených detských onkologických pacientov.

Metódy: Sledovaní pacienti, v minulosti liečení pre akútnu leukémiu alebo lymfóm, boli rozdelení do dvoch skupín: 31 pacientov liečených chemoterapiou obsahujúcou antracyklíny (skupina ANT) a 32 pacientov liečených chemoterapiou neobsahujúcou antracyklíny (skupina nonANT). Celková kumulatívna dávka antracyklínov bola 75 – 600 (medián 200) mg/m². Biochemické vyšetrenie kardiálneho troponínu T (cTnT) a N-terminálneho fragmentu mozgového nátriuretického peptidu (NT-proBNP) bolo realizované v skupinách pacientov a v kontrolnej skupine, ktorú tvorilo 22 probandov.

Výsledky: Pacienti liečení antracyklínmi mali signifikantne vyššie hodnoty NT-proBNP medián (rozsah) 49,6 pg/ml (<5,0 – 218,1 pg/ml) v porovnaní s kontrolnou skupinou 19,3 pg/ml (<5,0 – 41,4 pg/ml) ($p < 0,01$), ako aj v porovnaní so skupinou nonANT 14,9 pg/ml (<5,0 – 129,3 pg/ml) ($p < 0,01$). Kontrolná skupina a skupina nonANT sa neodlišovali. Všetky koncentrácie cTnT boli menšie ako diagnostické cut-off testu.

Záver: Signifikantne vyššie koncentrácie NT-proBNP v skupine pacientov liečených antracyklínmi v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých probandov, by mohli byť odrazom abnormalít myokardu na subklinickej úrovni, čo bude v budúcnosti potrebné overiť ďalšími sledovaniami na rozšírenom súbore pacientov.

Kľúčové slová: antracyklíny, kardiotoxicita, nátriuretické peptidy, kardiálne troponíny.

The role of biomarkers in cardiotoxicity detection in childhood cancer survivors

Background: Late cardiac complications in cancer survivors may develop from subclinical myocardial damage. Biochemical correlates of myocardial changes are spreading to early detection of cardiac toxicity. The aim of this study was to evaluate the role of biochemical markers for early detection of subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors.

Methods: Study population of acute leukemia and lymphoma survivors was divided into two treatment groups: 31 patients previously treated with anthracyclines (ANT group) and 32 patients who underwent chemotherapy without ANT (nonANT group). The total cumulative doses of anthracyclines were 75 – 600 (median 200) mg/m². Analyses of cardiac troponin T (cTnT) and N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) were performed in the whole study population and 22 controls.

Results: Patients treated with anthracyclines had significantly higher NT-proBNP values median (range) 49.6 pg/ml (<5.0 – 218.1 pg/ml) as both controls 19.3 pg/ml (<5.0 – 41.4 pg/ml) ($p < 0.01$) and nonANT group 14.9 pg/ml (<5.0 – 129.3 pg/ml) ($p < 0.01$). We did not observe any significant elevations in nonANT patients when compared to controls. cTnT remained below the diagnostic cut-off values in both groups and controls.

Conclusion: Significant increase in NT-proBNP values in anthracycline treated patients may alert the subclinical cardiac impairment. The further follow-up will be needed to confirm this result.

Key words: anthracyclines, cardiotoxicity, natriuretic peptides, cardiac troponins.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (4): 214–218

Úvod

Onkologickí pacienti sú často liečení potenciálne kardiotoxickou liečbou. Akútne, chronické a neskoré kardiovaskulárne (KVS) komplikácie a následky protinádorovej liečby môžu mať charakter závažných až život ohrozujúcich stavov (ischémia/infarkt myokardu, zlyhanie srdca, kardiomyopatia, závažné arytmie) (1, 2, 3). Najväčšia pozornosť sa sústreďuje najmä na kardiotoxicitu antracyklínov (doxorubicínu,

daunorubicínu, epirubicínu, idarubicínu) a rádioterapiu na oblasť srdca. Poškodenie KVS systému môže indukovať aj podávanie ďalších protinádorových farmák (1, 4). Korelátom poškodenia KVS systému môžu byť hladiny kardiomarkerov v sére.

Záujem o riziká antracyklínových cytostatík vyplýva z ich významného postavenia v liečbe širokého spektra malignít. Riziko vzniku antracyklínovej kardiotoxicity narastá s odstupom

rokov po ukončení liečby (5). Mortalita pacientov na kongestívne zlyhanie srdca v dôsledku antracyklínovej toxicity býva 50 % (6).

Neskorá antracyklínová kardiotoxicita, ktorá sa manifestuje s časovým odstupom >1 rok po ukončení liečby, býva závažnejšia ako akútna, máva ireverzibilný charakter, subcelulárne poškodenie začína už po prvej dávke. Funkcia srdca po protinádorovej liečbe býva dlho zachovaná vďaka kompenzačným mechaniz-

mom, avšak jej zhoršenie môže byť dramaticky rýchle (1, 2).

Kardiotoxicita antracyklínov máva kumulatívny charakter. V klinickej praxi sa pozoruje výrazná interindividuálna variabilita v odpovedi na liečbu antracyklínmi. Bezpečná kumulatívna dávka antracyklínov neexistuje. Abnormality myokardu boli popísané už po dávkach doxorubicínu <math><300 \text{ mg/m}^2</math> (7, 8).

Toxickým vplyvom niektorých cytostatík môže dochádzať k uvoľneniu biomarkerov do cirkulácie. Biochemické kardiálne markery dokážu odrážať už minimálne abnormality na úrovni myocytov. Kardiálne troponíny (cTn) a nátriuretické peptidy (NP) zatiaľ nie sú rutinne používané v algoritmoch na určenie KVS rizika u pacientov liečených potenciálnou kardiotoxickou liečbou. Podľa výsledkov štúdií viacerých autorov v uvedenej indikácii poskytujú dostatočnú diagnostickú presnosť (9, 10).

Srdcové nátriuretické peptidy sa tvoria v predsieňach (átriálny nátriuretický peptid – ANP) a v komorách (mozgový nátriuretický peptid – BNP). Na základe Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti sa hladina BNP a N-terminálneho fragmentu BNP (NT-proBNP) považuje za užitočný marker v diagnostike a diferenciálnej diagnostike srdcového zlyhávania (11). Stanovenie správnej diagnózy pri miernejších formách srdcového zlyhávania pri použití štandardných postupov je problematické. Polovica pacientov s chronickým zlyháváním srdca v štádiu NYHA I zostáva nediagnostikovaná, a naopak až u polovice pacientov liečených pre túto diagnózu ide o falošnú pozitivitu. Stanovovanie NP umožňuje spresnenie diagnostiky zlyhávania srdca. Najdôležitejším zistením je ich vysoká, až 98%-ná, negatívna prediktívna hodnota (12). Analýza ekonomickej efektívnosti vyšetrenia BNP a NT-proBNP poukazuje na to, že normálny výsledok môže znížiť potrebu ďalších kardiologických vyšetrení.

Na základe stanoviska Americkej spoločnosti klinickej onkológie (ASCO) (7) a Medzinárodného panelu expertov klinických biochemikov a kardiológov (12) sa ako jedna z mnohých indikácií využitia NT-proBNP v klinickej praxi uvádza aj detekcia antracyklínovej kardiotoxicity. Doteraz sa iba na pomerne malých súboroch overovala užitočnosť NP pri včasnej diagnostike poškodenia srdca u detských aj dospelých pacientov s odstupom po ukončení liečby antracyklínmi (13 – 17).

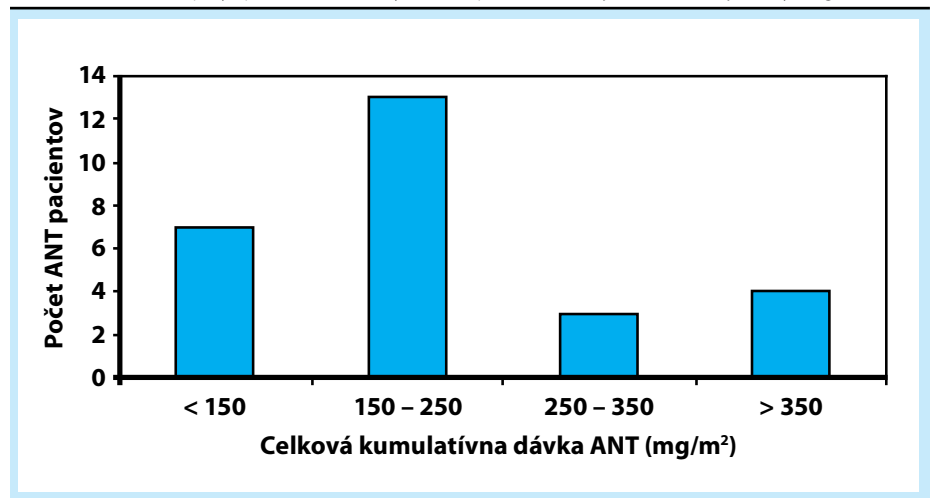
K nárastu sérovej koncentrácie cTn dochádza v rôznych patologických situáciách. Hladiny vyplavovaných kardiálnych troponínov sú odlišné pri ischemickom a pri kardiotoxickom poškodení

Tabuľka 1. Charakteristika súboru pacientov a kontrolnej skupiny.

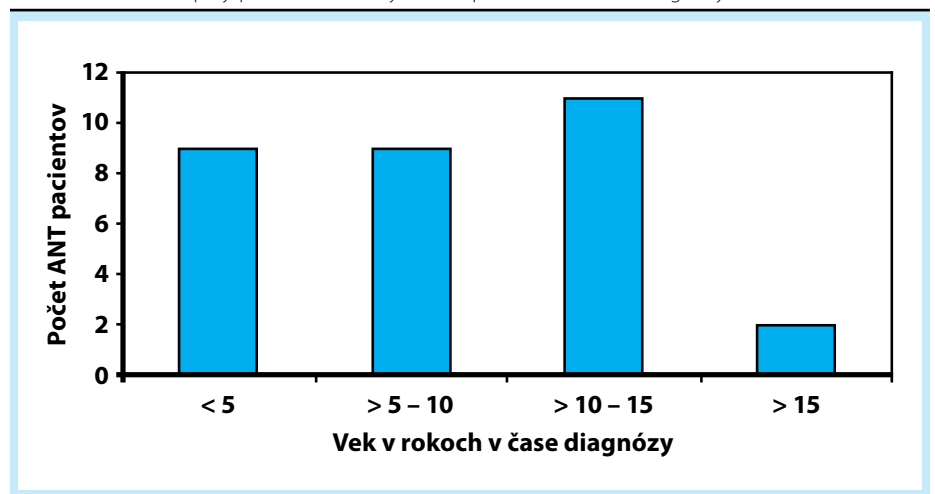
	ANT skupina (N=31)	nonANT skupina (N=32)	Kontrolná skupina (N=22)
Diagnóza (počet pacientov)	ALL (23) AML (4) Hodgkinov lymfóm(2) NHL (2)	ALL (32)	
Vek v čase diagnózy (roky)	8 (1 – 17)	5 (2 – 10)	
Čas od ukončenia CHT (roky)	11 (5 – 22)	15,5 (6 – 25)	
Vek v čase vyšetrenia (roky)	22 (18 – 31)	22,5 (17 – 31)	23 (20 – 27)
Chemoterapia	Doxorubicín Daunorubicín Epirubicín	Cyklofosamid Vinkristín L-Asparagináza Metotrexát 6-Merkaptopurín	
Celková KD ANT (mg/m²)	200 (75 – 600)	0	
Počet ožiarení			
CNS	18	19	
Mediastínium	1	0	
Dávka rádiácie (Gy)			
CNS	18 (12 – 24)	18 (14,8 – 24)	
Mediastínium	21	0	

Hodnoty uvádzané v rokoch a dávky sú zobrazené ako medián (rozsah). ALL – akútna lymfoblastická leukémia; AML – akútna myeloblastická leukémia; ANT – antracyklíny; CHT – chemoterapia; CNS – centrálna nervová sústava; KD – kumulatívna dávka; NHL – non-Hodgkinov lymfóm.

Obrázok 1. Podskupiny pacientov liečených ANT podľa celkovej kumulatívnej dávky (mg/m²).



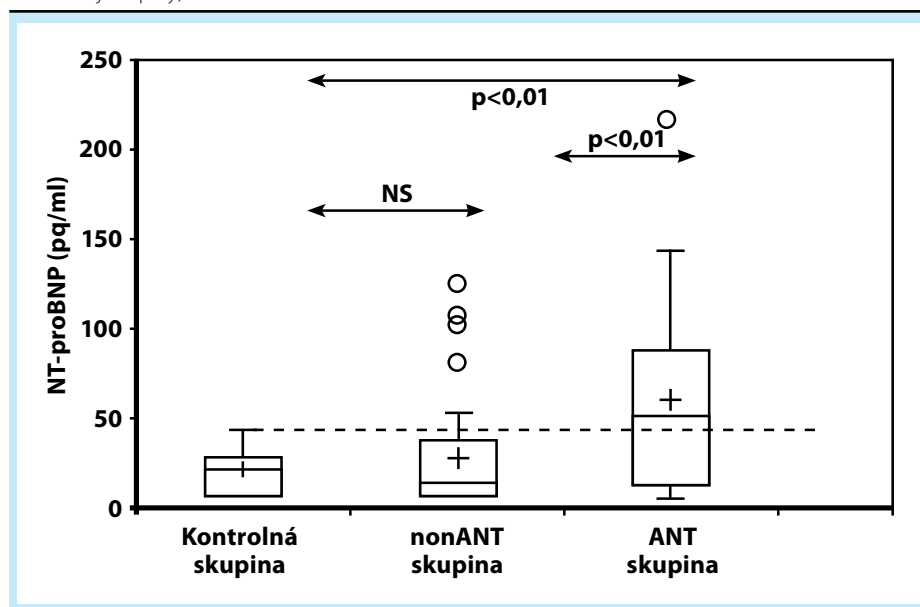
Obrázok 2. Podskupiny pacientov liečených ANT podľa veku v čase diagnózy.



Tabuľka 2. Koncentrácie NT-proBNP.

NT-proBNP (pg/ml)	Kontrolná skupina	nonANT skupina	ANT skupina
Medián (rozsah)	19,3 (<5,0 – 41,4)	14,9 (<5,0 – 129,3)	49,6 (<5,0 – 218,1)
Percento pac. (počet/N) s abnorm. NT-proBNP	3,1% (1/32)	18,8% (6/32)	58,1% (18/31)

Obrázok 3. Koncentrácie NT-proBNP. Horizontálna línia – horná hranica normálnych hodnôt NT-proBNP (abnormálne hodnoty NT-proBNP – hodnoty presahujúce 97,5 percentil hodnôt kontrolnej skupiny).



myocytov. Vyplavovanie cTn v kontexte kardiotoxicity protinádorovej liečby vzniká v rámci oxidačného poškodenia kardiomyocytov a chronických zápalových zmien myokardu. K progresívnemu úbytku myofibril a uvoľňovaniu troponínov dochádza aj v rámci neskorkej kardiotoxicity (napr. pri zlyhaní srdca). Zvyšovanie hladín cTn v súvislosti s protinádorovou liečbou potencuje tiež rádioterapia na oblasť hrudníka. Pre poškodenie myokardu účinkom protinádorovej liečby sú typické nízke elevácie cTn v sére (18, 19).

Cieľom práce bolo posúdenie úlohy vybraných biochemických markerov pri detekcii potenciálnej kardiotoxicity u vyliečených detských onkologických pacientov.

Súbor pacientov

Do súboru sme od januára 2006 do mája 2009 zaradili 63 bývalých detských onkologických pacientov (t.č. mladých dospelých), ktorí boli dlhodobo (viac ako 5 rokov) v kompletnej remisii po ukončení liečby hematologickej malignity (ALL, AML, Hodgkinov lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm). Všetci sledovaní pacienti boli v minulosti liečení na Klinike detskej onkológie DFNSP, Bratislava. Sledovaní pacienti boli rozdelení do dvoch skupín. Prvú skupinu tvorilo 31 pacientov (17 mužov, 14 žien) liečených

chemoterapiou obsahujúcou antracyklínové cytostatiká – skupina ANT. U žiadneho pacienta neboli v priebehu chemoterapie podávané kardioprotektívne látky (dexrazoxan a iné). V druhej skupine bolo 32 pacientov (15 mužov, 17 žien), ktorí boli liečení inou cytostatickou liečbou, neobsahujúcou antracyklíny – skupina nonANT. Kontrolnú skupinu tvorilo 22 zdravých probandov (13 mužov, 9 žien), ktorým bolo uskutočnených spolu 40 odberov a meraní biochemických parametrov (v intervaloch 14 dní a 6 týždňov). Skupiny boli porovnateľné podľa veku aj pohlavia. Po informácii zo strany ošetrojúceho lekára a podpísaní informovaného súhlasu bola v sledovaných skupinách vyliečených onkologických pacientov vykonaná anamnéza, fyzikálne vyšetrenie zamerané na možné kardiologické komplikácie, analýza kardiomarkerov (cTnT, NT-proBNP). V rámci komplexného kardiologického vyšetrenia bolo všetkým pacientom realizované echokardiografické vyšetrenie. Práca bola schválená v roku 2006 Etickou komisiou LF UK v Bratislave ako súčasť grantového projektu. Charakteristika súboru pacientov a kontrolnej skupiny je uvedená v tabuľke 1. Podskupiny pacientov liečených antracyklínmi podľa celkovej kumulatívnej dávky antracyklínov a podľa veku v čase diagnózy sú uvedené na obrázkoch 1 a 2.

Metódy

Biochemické analýzy

Čerstvo odobraté krvné vzorky (5 ml) do skúmavky s EDTA boli centrifugované (3 000 otáčok/min.) po dobu 10 minút. Z každého odberu bolo separované 500 μ L plazmy, ktorá sa uskladňovala pri teplote -20 °C až do doby uskutočnenia analýz, najviac však po dobu 6 mesiacov. Spracovanie, uskladnenie krvných vzoriek a analýzy kardiomarkerov boli realizované na Oddelení klinickej biochémie, NÚSCH, Bratislava. Stanovenie kardiomarkerov in vitro v ľudskej plazme bolo uskutočnené pomocou monoklonálnych protilátok metódou ECLIA (elektrochemiluminescenčná imunoanalýza). Imunochemické meranie sa uskutočnilo s použitím analyzátoru Elecsys2010 (Roche Diagnostics) pomocou diagnostickej súpravy Elecsys Troponin T STAT (Roche Diagnostics) (stanovenie cTnT) a Elecsys NT-proBNP (Roche Diagnostics) (stanovenie NT-proBNP). Ide o vysokosenzitívne testy s hranicou detekcie 0,01 ng/ml pre cTnT a 5,0 pg/ml pre NT-proBNP.

Štatistické analýzy

Základné charakteristiky súboru pacientov, ako vek v čase diagnózy, počet rokov po ukončení protinádorovej liečby, vek v čase vyšetrenia, boli vyjadrené ako medián a rozsah. Hodnoty NT-proBNP, cTnT boli vyjadrené ako medián a rozsah. Na porovnanie premenných sme použili Studentov t-test resp. Kruskal-Wallisov test. Analýzy boli realizované pomocou softvéru XLStatistics verzia 5.0 a Microsoft Excel 2003. Za štatisticky významnú sa považovala hladina významnosti $p < 0,05$. V predkladanej práci za abnormálne hodnoty NT-proBNP, cTnT boli považované hodnoty presahujúce 97,5 percentil hodnôt kontrolnej skupiny.

Výsledky

Biochemické analýzy

Pri hodnotení NT-proBNP bol zistený štatisticky významný rozdiel medzi ANT skupinou a kontrolnou skupinou ($p < 0,01$) ako aj medzi ANT skupinou a nonANT pacientami ($p < 0,01$). Kontrolná skupina a skupina nonANT sa neodlišovali. Výsledky sú uvedené v tabuľke 2 a na obrázku 3.

Výsledky biochemických analýz cTnT nepreukázali elevácie ani v jednej z vyšetřovaných skupín. Všetky koncentrácie cTnT boli menšie ako diagnostické cut-off testu ($< 0,01$ ng/ml).

Echokardiografické vyšetrenie v sledovaných skupinách pacientov nepreukázalo relevantnú poruchu hemodynamiky (nepublikované výsledky). Pacienti po antracyklínovej liečbe mali signifikantne nižšiu ejekčnú frakciu ľavej komory (EFLK) a predĺžený deceleračný čas v porovnaní s nonANT skupinou.

Diskusia

Príbúdajúce informácie o KVS následkoch protinádorovej liečby a poznanie ich patogenézy prispievajú nielen k modifikácii liečebných postupov, ale aj k skvalitneniu monitorovania možných následkov u pacientov liečených (pred viacerými rokmi) potenciálne kardiotoxickou chemoterapiou. Poznanie súvislostí medzi etiologickými a rizikovými faktormi prispievajúcimi k neskorým následkom po liečbe detských onkologických pacientov je komplexným problémom.

V našich sledovaniach sme sa zamerali na pacientov s pomerne dlhým časovým odstupom po ukončení protinádorovej liečby pre hematologické malignity (s mediánom 11 rokov v antracyklínovej skupine a 16 rokov v neantracyklínovej skupine). Niekedy nie je možné pravidelné monitorovanie všetkých vyliečených pacientov. Vtedy môže byť užitočná ich riziková stratifikácia pomocou moderných biochemických metód.

Údaje o zmenách biochemických kardiomarkerov (NT-proBNP a cTn) u bývalých detských onkologických pacientov s odstupom >5 rokov po protinádorovej liečbe sú ojedinelé. Plazmatické koncentrácie NT-proBNP v kontexte antracyklínovej kardiotoxicity u detí popísali autori Germanakis a spol., ktorí zistili redukciu masy ľK vo vzťahu k zmenám koncentrácií NT-proBNP u asymptomatických pacientov, bezprostredne po skončení antracyklínovej liečby (15). Pozitívnu koreláciu medzi zvýšenými NT-proBNP a výskytom redukovanej EFLK pod 50 % po antracyklínovej liečbe dokázali aj Daugaard a spol. (14). Sledovania Mavinkurve-Groothuis a spol. uskutočnené u asymptomatických bývalých detských onkologických pacientov (N=122) dokázali, že 13 % malo zvýšené hladiny NT-proBNP >5 rokov po ukončení chemoterapie (16).

Práca Lipshultza a spol. prezentovaná na svetovom kongrese ASCO po prvýkrát poukázala na zvýšenie hodnôt pro-BNP v rámci neskorej kardiotoxicity u bývalých detských onkologických pacientov (N=176) v skupine detí s liečbou obsahujúcou antracyklíny a/alebo rádioterapiu zasahujúcu oblasť srdca ako aj v skupine detí s inou (nekardiotoxickou) protinádorovou liečbou (13). Hodnoty NT-proBNP zdravých probandov

sledovaných Lipshultzom sú podstatne nižšie (40 pg/ml) v porovnaní so skupinou pacientov po antracyklínovej liečbe (75 pg/ml) ako aj v porovnaní s hladinami NT-proBNP u detí liečených inou (nekardiotoxickou) liečbou (66 pg/ml).

V našej práci sme pri hodnotení hladín NT-proBNP zistili štatisticky významný rozdiel medzi ANT skupinou a kontrolnou skupinou ako aj medzi ANT skupinou a nonANT pacientami. Uvedené rozdiely môžu poukazovať na antracyklínmi indukované subklinické zmeny myokardu, ktorým je potrebné venovať pozornosť pre riziko ich progresie. Progresia subklinickej kardiotoxicity bola popísaná vo viacerých štádiách (4, 7).

Toxické účinky na myokard sú známe aj u niektorých neantracyklínových cytostatík (cyklofosamid – intersticiálne hemorágie a edém, poškodenie kardiomyocytov) (4). Patomechanizmus ich pretrvávajúceho vplyvu na srdce známy nie je.

V skupine nonANT hodnoty NT-proBNP boli vyššie v porovnaní s kontrolou, hoci rozdiely nenadobudli štatistickú významnosť. Tieto zmeny by mohli byť odrazom kardiotoxického potenciálu aj neantracyklínových cytostatík, čo je potreba overiť na väčšom súbore pacientov.

Interpretáciu hladín NT-proBNP pri monitorovaní kardiotoxicity môže limitovať jeho intraindividuálna biologická variabilita, ktorá však bola zatiaľ publikovaná iba ojedinele, napr. u pacientov so zlyhaním srdca v stabilnom štádiu (20). V neposlednom rade limitujúcim faktorom vyšetrenia NT-proBNP by mohla byť aj jeho finančná náročnosť (cca 35 €).

V literatúre sa objavujú práce sledujúce hladiny cTn počas, aj krátko po ukončení protinádorovej liečby s následným monitorovaním KVS stavu (18, 19). Podľa dostupných údajov v literatúre zatiaľ chýbajú dôkazy o sledovaní pacientov pomocou kardiálnych troponínov s odstupom po ukončení protinádorovej liečby. V našom súbore bývalých onkologických pacientov sme nezistili elevácie cTnT.

Pokles EFLK a predĺženie deceleračného času u pacientov po antracyklínovej liečbe by mohli odrážať incipientné zmeny kontraktility, ale aj relaxácie ľavej komory.

V skupine našich ANT pacientov boli aplikované kumulatívne dávky v rozsahu 75 – 600 mg/m², medián celkovej kumulatívnej dávky doxorubicínu a/alebo daunorubicínu bol pomerne nízky (200 mg/m²). Napriek tomu u nami sledovaných ANT pacientov sme pozorovali signifikantné zmeny v parametroch NT-proBNP. Naše sledovania poukazujú, podobne ako výsledky prác iných autorov, že aj štandardne

odporúčaná kumulatívna dávka antracyklínov môže mať na srdce nepriaznivý vplyv (7, 8).

Rizikový vek v čase diagnózy (≤ ako 5 rokov) malo 9/31 (29 %) pacientov, čo tiež mohlo prispieť k signifikantným rozdielom v sledovaných parametroch. Rast jednotlivých oddielov srdca a jeho funkcia by mohli byť negatívne ovplyvnené aj rádioterapiou na krániu v detstve (4).

U vyliečených detských onkologických pacientov s priaznivou prognózou a predpokladaným dlhodobým prežívaním je neskorá kardiotoxicita najväčším problémom. Signifikantne vyššie koncentrácie NT-proBNP v skupine pacientov liečených antracyklínmi v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých probandov, pokles EFLK a predĺženie deceleračného času by mohli byť odrazom abnormalít myokardu na subklinickej úrovni. Zistenia bude v budúcnosti potrebné overiť ďalšími sledovaniami na rozšírenom súbore pacientov.

Podakovanie

MUDr. Eve Mikuškovej z Internej kliniky Národného onkologického ústavu v Bratislave za spoluprácu pri sledovaní bývalých detských onkologických pacientov, MUDr. Kataríny Daňovej a Ing. Kataríny Ondrejovičovej z Oddelenia klinickej biochémie Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., v Bratislave za realizáciu biochemických analýz.

*Práca bola podporená grantom
MZ SR 2007/42-UK-18.*

Literatúra

1. Mladosičivová B. Neskoré následky protinádorovej liečby v detstve. *Onkológia* 2009; 4(1): 29–32.
2. Mladosičivová B, Kaiserová E, Foltinová A. Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve. *SAP*, 2007, s. 212.
3. Mertens A, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivors Study. *J Clin Oncol*. 2001; 19(13): 3163–3172.
4. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Paediatr Drugs*. 2005; 7(3): 187–202.
5. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*. 2004; 91(1): 37–44.
6. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, et al. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2009; 115(2): 155–162.
7. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3991–4008.
8. Anderson B, Sawyer DB. Predicting and preventing the cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Cardiovascular Ther*. 2008; 6 (7): 1023–1033.
9. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity:

systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130: 688-695.

10. Clerico A, Vittorini S, Passino C, et al. New and emerging biomarkers of heart failure. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009; 46(3): 107-28.

11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26(22): 1115-1140.

12. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol.* 2008; 101(3A): 43-48.

13. Lipshultz SE, Hinkle AS, French CA, et al. Accelerated atherosclerosis contributes to elevated global risk for premature symptomatic cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. Abstract No: 3203, ASCO 2003, Annual Meeting.

14. Daugaard G, Lassen U, Bie P, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 87-93.

15. Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, et al. Correlation of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol.* 2006; 108: 212-215.

16. Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen JM, Bellersen L, et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; published online DOI 10.1002/psc

17. Favilli S, Frenos S, Lasagni D, et al. The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature. *J Cardiovasc Med.* 2009; 10(4): 298-302.

18. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 517-522.

19. Killickap S, Barista I, Akgul E, et al. CTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005; 16: 798-804.

20. Takeda Y, Takeda Y, Suzuki S, et al. Within-person variation of the plasma concentration of B-type natriuretic peptide: safety range in stable patients with heart failure. *Am Heart J.* 2009; 157(1): 97-101.

MUDr. Dagmar Urbanová

Ústav patologickej fyziológie LF UK,
Oddelenie klinickej patofyziológie,
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava,
Slovenská republika
dagmar.urbanova@fmed.uniba.sk

