

DOKSORUBİSİN TEDAVİSİ UYGULANAN SOLİD TÜRÖRLÜ ÇOCUKLARDA SERUM BNP DÜZEYİ

Dr. Erol KİSMET (*), Dr. Erkan DEMİRKAYA (*), Dr. Neval YURTTUTAN (***),
Dr. Semha BERBEROĞLU (**), Dr. Selmin KARADEMİR (****),
Dr. H. İbrahim AYDIN (*), Dr. Süleyman KALMAN (*), Dr. Vedat KÖSEOĞLU (*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (1) : 38 - 42 (2004)

ÖZET

Doksorubisin, çocukluk dönemi solid tümörlerinin tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardandır. En önemli yan etkisi, tedavi sırasında veya aylar ve yıllar sonra ortaya çıkabilen ve kümülatif 400-450 mg/m² nin üzerinde önemli derecede artış gösteren kardiyotoksitedir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, serum B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyinin kardiyak disfonksiyon derecesi için bir gösterge olabileceği ve gelişmekte olan patolojiyi erken düzeyde gösterebilecek bir belirteç olarak doksorubisin uygulanan hastalarda kullanılabilirliği bildirilmektedir. Bu çalışmada, kümülatif 120-450 mg/m² doksorubisin tedavisi uygulanmış olan 22 solid tümörlü çocuğun kardiyak fonksiyonları ekokardiyografik olarak incelendi ve serum BNP düzeyleri saptandı. Serum BNP düzeyleri ile kümülatif doksorubisin dozu arasındaki ilişki araştırıldı. Serum BNP düzeyleri 0.70-3.00 ng/ml (ortalama; 1.34 ng/ml) aralığında saptandı. Kümülatif doksorubisin dozu 420 mg/m² ve üzerinde olan 10 hastanın serum BNP düzeyleri 0.80-3.00 ng/ml (ortalama; 1.67 ng/ml) aralığında, 120-360 mg/m² arasında olan 12 hastanın serum BNP düzeyleri 0.70-2.80 ng/ml (ortalama; 1.37 ng/ml) aralığında idi. Her iki grup serum BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Bununla birlikte olgu sayısının artırılarak, geç dönemdeki kardiyak fonksiyonlar ile karşılaştırma yapılması, ortalamanın üzerinde serum BNP düzeyi saptanan hastaların geç dönemlerde gelişebilecek kardiyotoksite yönünden daha yakından izlenmeleri gerektiği düşünülmektedir. **Anahtar Kelimeler** : Doksorubisin, BNP, Kardiyotoksite

SUMMARY

Serum BNP Levels in Children Treated with Doxorubicin for Their Solid Tumors

Antracyclines have been used for a wide variety of childhood solid tumors. Doxorubicin is the most common one used in pediatric oncology. Dose dependent cardiotoxicity is the major adverse effect of doxorubicin and may appear months or years after therapy. Serum BNP levels have been reported to have correlation with left ventricular dysfunction and may be used as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxicity. In this study, we detected cardiac functions of 22 children with solid tumors who had received cumulative doxorubicin doses of 120-450 mg/m² by echocardiography and detected the serum BNP levels. A correlation between serum BNP levels and cumulative doxorubicin dose was investigated. Serum BNP levels were found in the range of 0.70-3.00 ng/ml (mean; 1.34 ng/ml). The serum BNP levels in 10 children treated cumulative doxorubicin doses \geq 420 mg/m², and in 12 children treated with cumulative doxorubicin levels between 120 and 360 mg/m² were in the range of 0.80-3.00 ng/ml (mean; 1.67 ng/ml) and 0.70-2.80 ng/ml (mean; 1.37 ng/ml) respectively. No correlation was found between the two groups. However, it was concluded that it is necessary to increase number of the patients enrolled to the study and follow-up the cardiac functions. The patients who have serum BNP concentrations above the mean levels of their groups should be closely followed up to define the potential role of blood BNP level to predict anthracycline-induced cardiotoxicity in survivors of childhood cancer.

Key Words: Doxorubicin, BNP, Cardiotoxicity.

GİRİŞ

Antrasiklin grubu ilaçlar, çocukluk dönemi solid tümörleri ve malign hematopoetik hastalıkların tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Doksorubisin, bu grup içinde solid tümör tedavi protokollerinde en fazla yer alan ilaç olup, tedavi süresinde veya tedavi sonlandırıldıktan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilen kardiyotoksite en önemli yan etkisidir (1).

(*) GATA Çocuk Sağ. ve Hst. ABD.
(**) Demetevler Onkoloji Hastanesi
(***) Düzen Laboratuvarlar Grubu
(****) Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi
Reprint Request : Dr. Erol KİSMET, GATA Çocuk Onkolojisi BD. 06018 Etlik / ANKARA
Kabul Tarihi : 20.2.2004

Kardiyak hasar riski kümülatif dozla yakın ilişkili olup, 450 mg/m²'nin üzerinde önemli oranda artar (2,3). Ciddi düzeylerde morbidite ve mortaliteye sahip ve çoğunlukla geriye dönüşümsüz olan kardiyotoksiste hücresele düzeyde myokard hasarı oluşumundan, ekokardiyografik olarak kardiyak fonksiyonlarda bozukluk meydana gelene kadar olan süreçte asemptomatik kalabilmektedir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, serum B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin kardiyak disfonksiyon derecesi için bir gösterge olabileceği ve gelişmekte olan patolojiyi erken düzeyde gösterebilecek bir belirteç olarak doksorubisin uygulanmış hastalarda da kullanılabilirliği bildirilmektedir (3-6). Bu çalışmada, kümülatif 120-450 mg/m² doksorubisin tedavisi uygulanmış olan 22 solid tümörlü çocuğun kardiyak fonksiyonları ekokardiyografik olarak incelendi ve serum BNP düzeyleri saptandı. Serum BNP düzeyleri ile kümülatif doksorubisin dozu ve ekokardiyografik olarak saptanan kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişki araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Demetevler Onkoloji Hastanesinde çeşitli solid tümör tanılarıyla doksorubisin içeren kemoterapi tedavisi uygulanan ve son doksorubisin dozundan itibaren en az bir ay geçmiş olan 11'i kız, 11'i erkek 22 hasta alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, kümülatif doksorubisin dozları ve son tedaviden itibaren geçen süreler Tablo-I'de gösterilmiştir.

TABLO - I
Doksorubisin Tedavisi Uygulanan Solid Tümörlü Hastaların Özellikleri

Yaş (Yıl)	15.04 ± 0.94 (6-22)
Cins (Erkek/Kız)	11/11
Kümülatif Doksorubisin Dozu (mg/m ²)	329.09 ± 26.94 (120-450)
Son dozdan itibaren geçen süre (Ay)	20.27 ± 4.12 (1-74)

TANI	n
Ewing Sarkomu	6
Osteosarkom	12
Rabdomiyosarkom	2
Malign Mezankimal Tümör	1
Primitif Nöroektodermal Tümör	1

Kümülatif doksorubisin dozları 120 mg/m² ile 450 mg/m² arasında değişmekte idi, hiçbir hastada klinik olarak kardiyotoksiste bulgusu yoktu ve mediasten bölgesine radyoterapi uygulanmamıştı. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların, Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Çocuk Kardiyolojisi Bölümünde,

telemekardiyografi, elektrokardiyografi incelemeleri ile birlikte 2-D ve renkli Doppler ekokardiyografi yapılarak ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF) ve mitral pik erken ve geç diastolik akım velositeleri oranları (E/A) saptandı. Ekokardiyografik çalışmalar Hewlett-Packard Sonos 1000 cihazı ile yapıldı. Anormal sistolik fonksiyon göstergeleri olarak EF % 55'in, KF'nun % 29'un altında olması kabul edildi. Normal diastolik fonksiyon göstergesi olarak sağlıklı çocuklardan elde edilmiş olan ve yaş grubuna uygun E/A oranları alındı ve bu değerlerin dışında olan değerler anormal olarak kabul edildi. Ekokardiyografik incelemenin yapıldığı gün veya sonraki 24 saat içinde tüm hastalardan serum BNP düzeyleri için antekübital venden kan alındı. Alınan örnekler 3000 rpm'de santrifüje edilip serumları ayrılarak test gününe kadar -70°C'de saklandı. Serum BNP düzeyleri, Düzen Tıbbi Laboratuvarlar Grubunda (Ankara) Enzim İmmünoassay (EIA) Yöntemi ile ölçüldü. Saptanabilen en düşük serum BNP düzeyi 0.40 ng/ml, ölçüm aralığı 0.39-6.90 ng/ml idi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Hastalar, 420 mg/m² ve üzerinde kümülatif doksorubisin uygulananlar (n=10, medyan kümülatif doksorubisin dozu = 450 mg/m²) ve 360 mg/m² ve altında kümülatif doksorubisin uygulananlar (n=12, medyan kümülatif doksorubisin dozu=245 mg/m²) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruba ait serum BNP düzeyleri ile ekokardiyografik olarak saptanan sistolik ve diastolik kardiyak fonksiyon parametreleri (EF, KF, E/A oranı) karşılaştırıldı. İki gruba ait EF, KF bulguları ile serum BNP değerleri arası önem kontrolü Mann-Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Windows Release 7.5, 1996) bilgisayar programı kullanıldı.

SONUÇLAR

Çeşitli solid tümör tanılarıyla, doksorubisin tedavisi uygulanmış olan 22 çocuktaki kümülatif doksorubisin dozu 120-450 mg/m² arasında değişmekte idi (ortalama; 329.09 ± 26.94 mg/m²). Çocukların yaşları 6-22 yıl (ortalama; 15.04 ± 0.94 yıl) arasında idi. Serum BNP düzeyleri, 0.70-3.00 ng/ml aralığında (ortalama; 1.34 ng/ml) saptandı. Kümülatif 420 mg/m² ve üzerinde (ortalama; 447 mg/m²) kümülatif doksorubisin uygulanan 6'sı erkek, 4'ü kız 10 hastanın serum BNP düzeyleri 0.80-3.00 ng/ml aralığında idi (ortalama; 1.67 ng/ml). Son doksorubisin uygulamasından itibaren geçen süre 1 ay ile 49 ay arasında idi (ortalama; 27 ay). EF ortalama % 68.6, KF ortalama % 38.1 saptandı. Bir hastada sistolik, iki hastada

TABLO - II
Yüksek ve Düşük Doz Doksorubisin Tedavisi Uygulanan Hastalara Ait Ekokardiyografik Bulgular ve Serum BNP Düzeyleri

	1. GRUP (n=10)	2. GRUP (n=10)	
Kümülatif Doksorubisin Dozu	420-450 mg/m ² (ortalama; 447 mg/m ²)	120-360 mg/m ² (ortalama; 230 mg/m ²)	
EF	% 45-85 (ortalama; %68.6)	3.40±4.08 (ortalama; %67.1)	p=0.647
KF	% 23-54 (ortalama; %38.1)	% 32-43 (ortalama; %36.9)	p=0.572
E/A oranı	1.13-1.80	1.25-1.81	p=0.181
Serum BNP düzeyi	0.80-3.00 ng/ml (ortalama; 1.67 ng/ml)	0.70-2.80 ng/ml (ortalama; 1.37 ng/ml)	p=0.175

diastolik kardiyak fonksiyonlarda bozukluk vardı. Tüm hastaların telegrafı ve elektrokardiyografi bulguları normaldi.

Kümülatif 360 mg/m² ve altında (ortalama; 230 mg/m²) doksorubisin tedavisi uygulanan 2'si erkek, 7'si kız 12 hastanın serum BNP düzeyleri 0.70-2.80 ng/ml aralığında idi (ortalama; 1.37 ng/ml). Son doksorubisin uygulamasından itibaren geçen süre 1 ay ile 74 ay arasında idi (ortalama; 14.5 ay). Tüm hastaların telegrafı, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları normaldi. Hastaların ortalama EF'u % 67.1, KF'u % 36.9 idi. Küümülatif 420 mg/m² ve üzerinde doksorubisin uygulanan grup ile 360 mg/m² ve daha düşük doksorubisin uygulanan gruba ait serum BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0.175). Yüksek ve düşük doz kümülatif doksorubisin tedavisi uygulanan hastalara ait ekokardiyografik bulgular ve serum BNP düzeyleri Tablo-II'de gösterilmiştir. Her iki gruba ait ortalama EF, KF ve E/A oranları arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

TARTIŞMA

Çocukluk çağı solid tümörlerindeki 5 yıllık sağ kalım oranları, kemoterapi, cerrahi ve radyoterapinin etkin kullanımı ile % 75 düzeylerine ulaşmıştır (7). Prognozdaki bu dramatik iyileşmenin sonucu gelişmiş ülkelerde 2010 yılına kadar, 20-45 yaş grubundaki her 250 erişkinden bir tanesinin çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş bireyler olacakları ve buna paralel olarak tedaviye bağlı çeşitli komplikasyonlarla daha sık karşılaşılacağı öngörülmektedir (8). Doksorubisinin erken ve geç dönemdeki kardiyotoksikite potansiyeli iyi bilinmekte olup, uygulanan kümülatif dozla çok yakın ilişki göstermektedir. Konjestif kalp yetmezliği riski 450 mg/m²'nin altındaki dozlarda çok düşük iken (% 0.1), 550 mg/m²'de % 7, 1000 mg/m²'de % 50'ye ulaşmaktadır (3,8). Bu hastalarda doksorubisin tedavisi süresince, kalp fonksiyonlarının

ekokardiyografi veya radyonüklid anjiyografi ile izlenmesi, kümülatif doz 300 mg/m²'ye ulaşınca izlemlerin sıklaştırılması, 400-450 mg/m²'ye ulaştığında ilaç kullanımının kesilerek takiplere devam edilmesi önerilmektedir (9). Kardiyotoksikite tedavi kesiminden aylar veya yıllar sonra başlayabilmekte ve hastalar uzun süre asemptomatik kalabilmektedirler. Bu nedenle, kardiyak etkilenmenin henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan, hücresele düzeydeki myokard hasarı varlığında saptanabilmesi arzulanır. Ekokardiyografi kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde invaziv olmayan ve sık kullanılan bir yöntemdir. Bununla birlikte hücresele düzeydeki myokard hasarından konjestif kalp yetmezliğine kadar olan süreçte, sol ventrikül EF'daki düşüş erken dönemlerde ortaya konamaya bilir. Bu nedenle, egzersiz veya dobutamin infüzyonu ile stres altında kardiyak atım hacmi artırılarak ekokardiyografinin sensitivitesinin artırılması amaçlanmış ancak kemoterapi almakta olan hastaların genel durumlarının maksimal egzersize izin vermemesi ve uygulama zorluğu nedenleriyle çocuklarda kullanılabilirliği sınırlı kalmıştır. Gelişmekte olan kardiyak hasarı, henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan saptayabilecek sensitivite ve spesifitesi yüksek, kolay uygulanabilir, invaziv olmayan yöntemler arayışına girilmiştir. Kardiyak troponinler, endotelin, natriüretik peptidler gibi biyokimyasal parametrelerin yüksek kümülatif doksorubisin dozlarına çıkıldıkça serum düzeylerinin arttığı, geç dönemlerde de sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (3,4,10,12). Esas olarak ventriküler dilatasyon ve duvar stresindeki artışa bağlı olarak ventriküller tarafından sekrete edilen, ancak ilk kez beyinde tanımlandığı için BNP olarak isimlendirilen natriüretik peptid antrasiklin kardiyotoksitesinin saptanmasında üzerinde çalışılan bir biyokimyasal parametredir. Serum BNP düzeylerinin myokard infarktüsü ve kronik kalp yetmezliğinde yükseldiği, sol ventrikül disfonksiyon derecesi ve hemodinamik parametrelerle yakın ilişki gösterdiği

bildirilmiştir (13,14). Nousiainen ve arkadaşları, kümülatif 400-500 mg/m² doksorubisin tedavisi uygulanmış hastalarda yaptıkları çalışmada subklinik sol ventrikül disfonksiyon varlığında natriüretik peptid düzeylerinin, özellikle diyastolik fonksiyonlardaki bozulma durumlarında anlamlı olarak arttığını saptamışlardır (5). Çalışmamızda ekokardiyografik olarak 22 hastanın 3'ünde (%13.6) kardiyak fonksiyonlarda bozukluk saptandı. Bu hastaların üçü de kümülatif 450 mg/m² dozunda doksorubisin almış olan hastalardı. Bir hastada sistolik kardiyak disfonksiyon göstergesi olarak sol ventrikül EF'da (%45) ve KF'da (%23) düşüş varken, iki hastada diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/A oranlarında (1.13 ve 1.14) yaşa uygun normal düzeylere göre düşüklük vardı. Sistolik disfonksiyon saptanan hastada, son doksorubisin tedavisinden itibaren geçen süre 1 ay iken, diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda 33 ve 29 ay idi. Kümülatif 360 mg/m² ve daha düşük doksorubisin tedavisi alan 12 hastanın hiçbirinde ekokardiyografik olarak sistolik veya diyastolik kardiyak fonksiyon bozukluğu saptanmadı.

Kümülatif 420 mg/m² ve üzerinde doksorubisin tedavisi uygulanan 10 hastanın ekokardiyografik olarak saptanan sol ventrikül EF, KF değerleri ve E/A oranları ile 360 mg/m² ve daha düşük kümülatif doksorubisin tedavisi alan hastaların sol ventrikül EF, KF değerleri ile E/A oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo-II). EF ve KF oranları, ortalamaları her iki grupta farklılık göstermese de, ekokardiyografik olarak bozukluk saptanan 3 hastanın da 450 mg/m² kümülatif doksorubisin dozu almış olmaları doz ile kardiyak disfonksiyon arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Serum BNP düzeyleri ise, yüksek doz grubunda ortalama 1.67 ng/ml, düşük doz grubunda ise ortalama 1.37 ng/ml idi. Kümülatif 420 mg/m² ve daha yüksek doksorubisin uygulanan hastalarda en yüksek serum BNP düzeyi 3.00 ng/ml, en düşük değer ise 0.80 ng/ml idi. Kümülatif 360 mg/m² ve daha düşük doksorubisin uygulanan grupta en yüksek serum BNP değeri 2.80 ng/ml, en düşük serum BNP değeri 0.70 ng/ml idi. Çalışmamızda doksorubisin tedavisi almış olan hastalarda serum BNP düzeyleri ile kümülatif doksorubisin dozları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte (p=0.175), ekokardiyografik olarak kardiyak fonksiyonlarında bozukluk saptanan üç hastanın serum BNP düzeyleri 2.80 ng/ml, 1.50 ng/ml ve 1.40 ng/ml idi. Her üç serum BNP düzeyi de düşük kümülatif doz grubu ortalamasının (1.37 ng/ml) üzerinde bulundu. Olgu sayısının artırılarak, hastaların geç dönemdeki kardiyak fonksiyonları ile karşılaştırma yapılması gerektiği düşünüldü. Antrasiklin tedavisi uygulanmış hastalardaki persiste

eden BNP yüksekliğinin ileri dönemdeki ventriküler disfonksiyon riski ile ilişkisi ve antrasiklin tedavisi uygulanan hastalarda henüz ventrikül EF'da düşüş saptanmadığı dönemde, natriüretik peptid düzeyleri yüksek olanların geç dönemde daha fazla KKY riski taşıdıkları bilindiğinden çalışmamızda serum BNP düzeyleri grup ortalamalarına göre yüksek olduğu halde, sol ventrikül fonksiyonlarında ekokardiyografik olarak bozukluk saptanmayan olguların ileri dönemlerde gelişebilecek kardiyotoksisite yönünden daha yakından takip edilmeleri gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Meadows, A.T., Hobbie, W.L.: *The medical consequences of cure. Cancer* 15: 524-528, 1986.
2. Riccardi, R., Lasorella, A., Mastrangelo, R. *Principles of Cancer Chemotherapy in Children. In: Cancer in Children. Eds.: Voute, P.A., Kalifa, C., Barrett, A. 4th Edition, Oxford Med Public, 1998, p 44-59.*
3. Allen, A.: *The cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs. Seminars in Oncology* 19: 529-542, 1992.
4. Wilkins, M.R., Redondo, J., Brown, L.A.: *The natriuretic peptide family. Lancet* 349:1307-1310, 1997.
5. 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* 251; 228-234, 2002.
6. 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* 37; 4-9, 2001.
7. Greonlee, R.T., Murray, T., Bolden, S.; *Wing PA: Cancer Statistics 2000. CA A Cancer Journal for Clinicians. 50;7-33, 2000.*
8. Tolba, K.A., Deliargyris, E.N.: *Cardiotoxicity of cancer therapy. Cancer Invest* 17; 408-22, 1999.
9. Iacuone, J.J., Steinherz, L., Oblender, M.G., Bornard, D.R.: *Modifications For Toxicity In: Supportive Care of Children with Cancer Ed.: Ablin AR. 2nd edition The Johns Hopkins University Press, 1997, 79-109.*
10. Herman, E.H., Zhang, J., Lipshultz, S.E., Rifai, N., Chadwick, D., Takeda, K., Yu, Z.X., Ferrans, V.J.: *Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. J Clin Oncol* 17;2237-2243, 1999.
11. Steinherz, L.J., Graham, T., Hurwitz, R., Sondheimer, H.M., Schwartz, R.G., Shaffer, E.M., Sandor, G., Benson, L., Williams, R.: *Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the*

- Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. Pediatrics 89; 942-949, 1992.*
12. Christenson, R.H., Duh, S.H. Evidence based approach to practice guides and decision thresholds for cardiac markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl 230: 90-102, 1999.*
 13. Naruse, M., Takeyama, Y., Tanabe, A., Hiroshige, J., Naruse, K., Yoshimoto, T., Tanaka, M., Katagiri, T., Demura, H.: Atrial and brain natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Hypertension 23; 1231-1234, 1994.*
 14. Cowie, M.R., Struthers, A.D., Wood, D.A., Coats, A.J., Thompson, S.G., Poole-Wilson, P.A., Sutton, G.C.: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet 8; 1349-53, 1997.*