

Neutrophil Biomarkers Can Predict Cardiotoxicity of Anthracyclines in Breast Cancer

Nötrofil Biyobelirteçleri, Meme Kanserinde Antrasiklinlerin Kardiyotoksitesini Öngörebilir

Dr. Arda Çeviker

Dr. Arda Çeviker

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Neutrophil Biomarkers Can Predict Cardiotoxicity of Anthracyclines in Breast Cancer

Nötrofil Biyobelirteçleri, Meme Kanserinde Antrasiklinlerin Kardiyotoksitesini Öngörebilir

Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 9735. <https://doi.org/10.3390/ijms25179735>

Doksorubisin (DOX) çeşitli kanser türlerinin, özellikle meme kanserinin tedavisinde temel bir kemoterapötik ajandır; ancak etkili olmasına rağmen, doz bağımlı kardiyotoksik etkileri nedeniyle uzun vadeli kardiyak komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar, tedavi sürecinde hemen ortaya çıkabileceği gibi, yıllar sonra da görülebilir. Tedavi sırasında yüksek kardiyotoksiste riski taşıyan hastaları erken dönemde tanımlamak, zamanında müdahaleye olanak tanıyacak güvenilir biyobelirteçlerin geliştirilmesini gerektirir.

Çalışmanın temel amacı, dört nötrofil kaynaklı biyobelirtecin -Peptidoglikan Tanıma Proteini 1 (PGLYRP1), Katelisinidin Antimikrobiyal Peptit (CAMP), Matris Metalloproteinaz 9 (MMP9) ve Karsinoembriyonik Antijen-İlişkili Hücre Yapışma Molekülü 8 (CEACAM8)- DOX kaynaklı kardiyotoksiteyi öngörmedeki değerini değerlendirmektir. Bu biyobelirteçler, DOX kaynaklı kardiyotoksitenin gelişiminde kritik rol oynayan inflamatuvar ve immün yanıtlarla ilişkilidir. Bu prospektif çalışmaya, DOX bazlı kemoterapi ile tedavi edilen 40 meme kanseri hastası dahil edilmiştir. Kan örnekleri; başlangıçta (kemoterapi öncesi), ilk Döngü Sonrası (DOX'un ilk dozundan 7 ve 14 gün sonra) ve uzun Dönem Takip (tedaviden 2+ yıl sonra) toplanmıştır.

PGLYRP1, CAMP, MMP9 ve CEACAM8'in plazma düzeyleri ELISA ile ölçülmüş, periferik kan mononükleer hücrelerdeki (PBMC) gen ekspresyonu ise RT-qPCR ile belirlenmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve ekokardiyografik parametreler, $\geq 10\%$ luk bir LVEF azalması veya kalp yetmezliği belirtileriyle tanımlanan kardiyotoksiteyi değerlendirmek için kullanılmıştır.

Çalışmada aşağıdaki önemli bulgular elde edilmiştir:

- Başlangıç Farklılıkları: Kardiyotoksiste (CTX) grubundaki hastalar, kardiyotoksiste göstermeyen (NCTX) gruba kıyasla, başlangıçta tüm biyobelirteçlerin daha yüksek seviyelerine sahiptir.
- Kemoterapi Sonrası Yanıt: Her iki grupta da ilk kemoterapi döngüsünden sonra tüm biyobelirteçlerde belirgin bir artış görülmüş, bu durum akut inflamatuvar yanıtı yansıtmaktadır. Ancak, artış CTX grubunda daha belirgin olmuştur.
- Uzun Dönem Eğilimler: 2+ yıl sonraki takipte, MMP9 dışındaki biyobelirteçlerin seviyeleri NCTX grubunda başlangıç seviyelerinin altına düşerken, CTX grubunda yüksek kalmıştır. MMP9 seviyeleri ise sürekli olarak yüksek seyretmiş ve devam eden kardiyak disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir.
- Öngörü Hassasiyeti: ROC eğrisi analizi, bu biyobelirteçlerin güçlü öngörü gücünü göstermiştir. PGLYRP1 en yüksek tanısal doğruluğa (AUC = 0.895) sahipken, onu MMP9 (AUC = 0.751), CEACAM8 (AUC = 0.778) ve CAMP (AUC = 0.747) takip etmiştir.

Bulgular, nötrofiller aracılığıyla meydana gelen inflamasyonun DOX kaynaklı kardiyotoksitenin patogenezindeki kritik rolünü vurgulamaktadır. Araştırılan biyobelirteçler, yalnızca akut miyokardiyal hasarı değil, aynı zamanda kronik inflamatuvar ve yeniden şekillenme süreçlerini de yansıtmaktadır. PGLYRP1, CAMP, MMP9 ve CEACAM8'in yüksek başlangıç ve kemoterapi sonrası seviyeleri, bu proteinlerin kardiyak hasarın erken aşamalarında yer aldığını ve kronik hastalık ilerlemesinde de önemli olduklarını göstermektedir.

Çalışma, bu biyobelirteçlerin klinik kullanımı açısından şu faydaları sunmaktadır:

- Erken Tespit:** LVEF'de belirgin değişiklikler oluşmadan önce kardiyotoksiste riski altındaki hastaları tanımlayabilir.
- Risk Sınıflandırması:** Kemoterapi sırasında daha yoğun kardiyoprotektif stratejilerden fayda sağlayabilecek hastaları ayırt edebilir.

- Uzun Dönem İzlem:** Geç başlangıçlı kardiyotoksisiteyi tespit etmek için meme kanseri hayatta kalanlarına yönelik takip planlarını bilgilendirebilir.

Bu çalışma, dolaşımdaki nötrofil biyobelirteçlerinin DOX kaynaklı kardiyotoksisiteyi öngörmede güvenilir bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir. Bu biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonu, erken müdahaleyi mümkün kılarak meme kanseri hastalarının kardiyovasküler morbiditesini azaltabilir ve tedavi sonuçlarını iyileştirebilir. Daha geniş, çok merkezli çalışmalarda bu bulguların doğrulanması ve kardiyotoksisiteyi hafifletmek için bu biyobelirteçlerin hedef alınmasının potansiyel terapötik faydalarının araştırılması gerekmektedir. Çalışmanın sınırlamaları arasında nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve tek merkezli tasarım bulunmaktadır. Daha büyük ve uzun süreli çalışmalar, bu biyobelirteçlerin prediktif değerini doğrulamalı ve klinik kullanım için standart eşik değerlerini belirlemelidir. Ayrıca, kardiyoprotektif ajanların bu biyobelirteçler üzerindeki etkisini incelemek, yeni terapötik stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayabilir.