

Marta Nowakowska

Oddziaływanie terapii przeciwnowotworowej w zakresie układu sercowo-naczyniowego: ocena kliniczna i echokardiograficzna.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. prof. uczelni Łukasz Chrzanowski

Katedra i I Klinika Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Założenia i cele pracy. Ogólnie nowotwory złośliwe stanowią po chorobach układu sercowo-naczyniowego drugi pod względem odsetka czynnik warunkujący śmiertelność na obszarach wysoko rozwiniętych, a w niektórych krajach proporcje zostały odwrócone. Pomiędzy zaburzeniami charakterze onkologicznym i chorobami układu sercowo-naczyniowego istnieją na wielu poziomach skomplikowane interakcje współzależnych elementów. Klasyczne czynniki ryzyka: starszy wiek populacji, palenie papierosów, otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia, niska aktywność fizyczna posiadają podwójne znaczenie w zakresie patogenezy, sugerowane są również częściowo wspólne predyspozycje genetyczne. Na skutek intensywnego rozwoju metod terapii, obserwowana jest zwiększająca się liczebność pacjentów z wyeliminowanymi zmianami rozrostowymi lub transformacją formy klinicznej w proces przewlekły. Jednak strategie leczenia nowotworów, zarówno farmakologiczne ale też radioterapia, powodują niekorzystne następstwa w zakresie układu sercowo-naczyniowego, w znacznym stopniu przekraczając zjawisko kardiotoxyczności definiowane zaburzeniami kurczliwości lewej komory. Dodatkowe mechanizmy oddziałują w zakresie epigenetyki, metabolizmu, powstawania zmian zapalnych, uszkodzenia naczyń, nasilając ryzyko rozwoju miażdżycy oraz chorób zakrzepowo-zatorowych. Wymienione zagadnienia uzasadniły wyodrębnienie nowej dyscypliny medycznej o nazwie kardio-onkologia. Do określonych klinicznie powikłań terapii przeciwnowotworowej w zakresie układu sercowo-naczyniowego należą: dysfunkcja mięśnia sercowego oraz niewydolność serca, choroba wieńcowa, wady zastawkowe, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, choroby zakrzepowo-zatorowe, choroby naczyń obwodowych (w tym udar mózgu), nadciśnienie płucne, choroby osierdzia, zapalenie mięśnia sercowego; w przeważającej większości stanowią powikłania chemioterapeutyków i leczenia ukierunkowanego molekularnie. Standardowo toksyczne zmiany mięśnia sercowego zdefiniowano jako obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory, przekraczające 10% (punktów procentowych) do wartości poniżej 50%, lub globalnego skurczowego tempa odkształcenia podłużnego mięśnia lewej komory (GLS, global longitudinal strain) przekraczające 15% względem wartości wyjściowych. Dodatkowy element stanowi ocena troponin i peptydów natriuretycznych. Z perspektywy ogólnej, istotnym problemem pozostaje wybór pomiędzy efektywnymi strategiami postępowania, pozwalającymi na uzyskanie optymalnej odpowiedzi w ramach parametrów onkologicznych ale z jednoczesnym ryzykiem niekorzystnych następstw ze strony układu sercowo-naczyniowego. Z drugiej jednak strony przerwanie, czy zaniechanie leczenia onkologicznego w celu minimalizacji ewentualnych powikłań toksycznych prowadzi do zwiększenia śmiertelności zależnej od nowotworu. Nieprecyzyjnie określone pozostaje

również miejsce ewentualnej terapii preparatami kardioprotekcyjnymi, przede wszystkim beta adrenolitykami oraz inhibitorami konwertazy/antagonistami receptora angiotensyny.

Podstawowy cel pracy stanowiła ocena oddziaływania terapii przeciwnowotworowej w zakresie układu sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych z przyczyn onkologicznych. Szczegółowe aspekty dotyczyły: obserwacji wszechstronnych parametrów echokardiograficznych charakteryzujących morfologię oraz czynność serca wyjściowo i na wczesnym a także odległym etapie po zastosowaniu chemioterapii z opcjonalną radioterapią; określenia wyjściowego profilu w zakresie klasycznych parametrów ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej; określenia potencjalnych zmian układu sercowo-naczyniowego i bezpośredniej kardiotoxyczności w następstwie leczenia przeciwnowotworowego na podstawie obserwacji klinicznej, elektrokardiograficznej, biochemicznej oraz echokardiograficznej, włączając kontekst rokowniczy; analizy wartości predykcyjnej parametrów klinicznych, elektrokardiograficznych, biochemicznych i echokardiograficznych w zakresie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych po zastosowaniu leczenia systemowego i opcjonalnej radioterapii ze wskazań onkologicznych.

Material i metodyka. Pacjenci z rozpoznaniem zmian nowotworowych wstępnie zakwalifikowani do leczenia systemowego byli poddawani ocenie kardiologicznej w czasie czterech wizyt kontrolnych – wstępnej, po 3, 6 i 12 miesiącach. Przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, spoczynkową rejestrację EKG, oznaczenia biochemiczne z krwi obwodowej, przezklatkowe badanie echokardiograficzne, 24 godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera oraz sześciominutowy test marszu. Zbierano dane na temat aktualnego leczenia onkologicznego. Kryteria wykluczające stanowiła stosowana w przeszłości chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie lub radioterapia z obszaru klatki piersiowej, LVEF <55%, ciężka wada zastawkowa serca. Punkty końcowe badania zostały określono jako wystąpienie w obserwacji 3, 6, 12 miesięcznej wszystkich typów kardiotoxyczności. Poza tym oceniano występowanie zmian dodatkowych parametrów echokardiograficznych, wzrost stężenia markerów biochemicznych (Nt-proBNP i/lub TnT), pogorszenie wydolności fizycznej w teście 6-minutowego marszu, rytm zatokowy i arytmie w 24 godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera. Dodatkowo w ramach obserwacji odległej po niespełna 5 latach przeprowadzono rozmowę telefoniczną z chorym bądź jego rodziną, uzyskując informacje na temat stanu zdrowia, ewentualnej progresji choroby, zgonu i jego przyczyny.

Wyniki. Oceniono 80 pacjentów, średnia wieku wynosiła 57,4±12,6 lat (mediana 57 lat, zakres od 23 do 84 lat). Przeważającą część badanych osób stanowiły kobiety (n=79; 98,7%); 78 pacjentek z rakiem piersi, 1 pacjentka z chłoniakiem nosogardła DLBCL oraz 1 chory z gruczolakorakiem jelita grubego. Podczas leczenia onkologicznego 93,7% chorych otrzymało antracykliny, 60% taksoidy, 30% trastuzumab, 53,7% leki hormonalne, natomiast u 71 % zastosowano radioterapię; strategia postępowania zawierała w zdecydowanej większości schematy skojarzone.

Pomimo kryterium potwierdzenia normy pomiarami LVEF, na etapie charakterystyki wyjściowej stwierdzono w znacznym stopniu nieprawidłowy profil ze strony układu sercowo-naczyniowego: czynniki ryzyka lub wcześniej rozpoznana choroba wieńcowa obecne u 65% pacjentów, natomiast zmiany strukturalne serca w badaniu echokardiograficznym (podwyższony wskaźnik masy LV, objętości końcoworozkurczowej LV, objętości lewego przedsionka), zaburzenia czynności rozkurczowej, podwyższone stężenie NT-proBNP lub TnT u 70% chorych. Podczas obserwacji 12-miesięcznej kardiotoxyczość na podstawie konwencjonalnego kryterium obniżenia LVEF >10% poza dolny zakres normy 50% zarejestrowano wyłącznie u 1 pacjentki. Natomiast zdecydowanie częściej odnotowano spadek całkowitego odkształcenia LV w kierunku podłużnym – grupa 21,7% badanych lub wzrost markerów: TnT u 47,5% i NT-proBNP również u 47,5% pacjentów. Obniżenie LVEF > 5% ale <10% charakteryzowało 11,3% badanej populacji. Z drugiej strony, odsetek pacjentów, którzy nie wykazywali żadnych zaburzeń echokardiograficznych lub biochemicznych wyjściowo oraz w następstwie terapii onkologicznej stanowił jedynie 15%. Analiza jedno- i wieloczynnikowa aspektów predykcyjnych kardiotoxyczości zidentyfikowała związane z trastuzumabem pogorszenie LVEF, aczkolwiek w zakresie nieprzekraczającym 10%. Podczas przedłużonej do niemal 5 lat obserwacji klinicznej stwierdzono w 22% następstwa śmiertelne, uwarunkowane wyłącznie chorobami nowotworowymi. Chociaż stosowanie antracyklin częściej prowadziło do wzrostu TnT, charakteryzowało również wyższą skuteczność terapii z perspektywy onkologicznej. Pomimo niekorzystnego rokowniczo profilu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kardiologicznym, jedyny czynnik prognostyczny śmiertelności w sposób niezależny cechował podwyższone stężenie NT-proBNP na etapie wyjściowej oceny.

Wnioski. Pacjentów z chorobami nowotworowymi charakteryzuje profil wysoce rozpowszechnionych czynników ryzyka w zakresie układu sercowo-naczyniowego, należy jednak podkreślić zastrzeżenie uwarunkowane nieadekwatną reprezentatywnością przeprowadzonych badań wobec populacji ogólnej. Pomimo kryterium determinującego frakcję wyrzutową lewej komory w granicach normy, ocena wyjściowa pozwala zidentyfikować częste współistnienie zmian strukturalnych serca oraz nieprawidłowo podwyższonych stężeń NT-proBNP, a sporadycznie – TnT. Wysoki odsetek stosowania preparatów potencjalnie kardioprotekcyjnych zwiększa dodatkowo stopień złożoności analizy w aspekcie następstw terapii onkologicznej oraz warunków tła, stanowiących czynniki ryzyka i zmiany strukturalno-czynnościowe układu sercowo-naczyniowego. Wyniki podczas 12-miesięcznego etapu oceny wskazują na wyższe prawdopodobieństwo powikłań terapii onkologicznej odpowiadających spadkowi całkowitego odkształcenia podłużnego lewej komory, niewielkiemu obniżeniu frakcji wyrzutowej (na poziomie ponad 50%) i wzroście markerów TnT lub Nt-proBNP. Do aspektu obserwacyjnego terapii antracyklinami badanych pacjentów należą cechy uszkodzenia serca zdefiniowane na podstawie pomiaru TnT, jednak w analizie wieloczynnikowej

niezależny parametr prognostyczny stanowi leczenie trastuzumabem, warunkujące niewielki spadek LVEF ponad granicą normy 50%. Ważny kontekst określa interakcja pomiędzy znaczeniem klinicznym niekorzystnych następstw terapii przeciwnowotworowej w zakresie układu sercowo-naczyniowego oraz profilem rokowniczym z perspektywy onkologii. Skuteczny wynik leczenia eliminujący zmiany rozrostowe sugeruje bardziej uzasadnioną ocenę potencjalnych nieprawidłowości kardiologicznych.

Marta Nowakowska

The cardiovascular effects of anticancer therapy: clinical and echocardiographic evaluation.

Chair and 1st Department of Cardiology

Medical University of Lodz, Poland

SUMMARY

Introduction and aims. After cardiovascular disease, cancer is statistically the second most important determinant of mortality in highly developed countries, and in some instances this proportion has been reversed. Between oncological diseases and cardiovascular conditions, there are numerous interactions of interdependent elements on many different levels. Classic risk management: older age, smoking, obesity, diabetes, hyperlipidemia, low physical activity are of double importance in terms of pathogenesis, certain shared genetic predisposition is also suggested. As a result of the intensive development of therapy methods, an elimination of proliferative lesions or transformation of the clinical form into a chronic process is observed in an increasing number of cases. However, cancer treatment strategies, both pharmacological and radiotherapeutic, have adverse cardiovascular effects well beyond the problem of cardiotoxicity defined as impaired left ventricular contractility. Additional mechanisms involve epigenetics, metabolism, inflammatory lesions, and vascular damage, increasing the risk of developing atherosclerosis and thromboembolism. As a result of the above-mentioned issues, a new medical discipline called cardio-oncology has emerged. Cancer therapy complications affecting the cardiovascular system include: myocardial dysfunction and heart failure, coronary artery disease, valvular disease, arrhythmias, arterial hypertension, thromboembolic diseases, peripheral vascular diseases (including stroke), pulmonary hypertension, pericardial diseases, myocarditis. A large majority of these conditions are complications of chemotherapeutics and molecularly targeted therapy. Cardiotoxicity is defined as a reduction in the ejection fraction of more than 10% (percentage points) but less than 50%, or a global systolic strain rate (GLS) exceeding 15% of the baseline level. An additional element is the assessment of troponins and natriuretic peptides. In retrospect, the main challenge is the choice of the most effective course of treatment to effect an optimum response in terms of oncological parameters which inevitably carries a risk of adverse cardiovascular outcomes. However, interruption or abandonment of oncological treatment in order to minimize possible toxic complications leads to an increase in the cancer mortality rate. Also, the potential cardioprotective therapy protocols involving primarily beta-adrenolytics and ACE inhibitors (angiotensin-converting-enzyme inhibitors) remain not completely determined.

The main aim of the study was the evaluation of anticancer therapy in terms of its impact on the cardiovascular system in oncological patients. The specific aspects involved: observation of echocardiographic variables characterising the morphology and heart function at baseline and in the early and long-term stages after chemotherapy with optional radiotherapy; determination of the baseline profile with respect to the classical cardiovascular risk parameters in patients undergoing anti-cancer therapy; assessment of cardiovascular system effects and immediate cardiotoxicity

following antitumor treatment based on clinical, electrocardiographic, biochemical and echocardiographic observation, including the prognostic context; analysis of the predictive value of clinical, electrocardiographic, biochemical and echocardiographic parameters for the risk of cardiovascular complications after the systemic treatment and optional radiotherapy for oncological indications.

Materials and methods. Patients diagnosed with neoplastic lesions who were candidates for systemic treatment, underwent cardiological assessment at four follow-up visits –the initial one and then after 3, 6 and 12 months. Medical history and physical examinations, resting ECG records, peripheral blood biomarkers, transthoracic echocardiography, 24 hour Holter ECG monitoring and six-minute walk tests were performed. Data on the current oncological treatment were collected. Exclusion criteria included previous chemotherapy, molecular targeted therapy or thoracic radiotherapy, LVEF <55%, severe valvular heart disease. The study endpoints were defined as the occurrence of all types of cardiotoxicity at the 3, 6, and 12-month follow-up. Also, the variability in additional echocardiographic parameters, an increase in the concentration of biochemical markers (Nt-proBNP and / or TnT), deterioration of physical performance in the 6-minute walk test, sinus rhythm and arrhythmia at 24-hour Holter ECG monitoring were assessed. In addition, as part of a long-term follow-up, after nearly 5 years, telephone interviews were conducted with the patients or their family members to obtain information on the subjects' health condition, possible disease progression, or death and its cause.

Results. 80 patients were assessed, the mean age was 57.4 ± 12.6 years (median 57 years, range 23 to 84 years). The majority of the subjects were women ($n = 79$; 98.7%); 78 patients with breast cancer, 1 patient with DLBCL nasopharyngeal lymphoma and 1 patient with colorectal adenocarcinoma. During oncological treatment 93.7% of patients received anthracyclines, 60% taxoids, 30% trastuzumab, 53.7% hormonal therapy, and 71% received radiotherapy; in most cases the treatment approach was made up of combined therapy.

Despite the criterion of confirming the normal values by LVEF measurement, a significantly abnormal cardiovascular profile at baseline was found: risk factors or previously diagnosed coronary artery disease present in 65% of the patients, while structural changes of the heart in echocardiography (increased LV mass index, LV end-diastolic volume, left atrial volume), diastolic dysfunction, elevated levels of NT-proBNP or TnT seen in 70% of the patients. During the 12-month follow-up, cardiotoxicity by the conventional criterion of LVEF decrease > 10% beyond the lower limit of 50% was registered only in 1 patient. However, a reduction of global LV longitudinal strain was much more frequent - in 21.7% of the study cohort, or an increase in the biomarkers: TnT in 47.5% and NT-proBNP also in 47.5% of patients. LVEF reduction > 5% but <10% was observed in 11.3% of the studied population. On the other hand, the proportion of patients who did not show

any echocardiographic or biochemical abnormalities at baseline and following oncological treatment was only 15%. Univariate and multivariate analysis of cardiotoxicity predictors identified trastuzumab-related deterioration of LVEF, albeit within a range of 10% or less. During the clinical follow-up extended to almost 5 years, total mortality of 22% was seen entirely from cancer-specific reasons. Although the use of anthracyclines more often led to an increase in TnT, it was also characterised by higher therapeutic efficacy from the oncological perspective. Despite the unfavourable prognostic profile of patients with increased cardiovascular risk, the sole independent prognostic factor for mortality was shown by elevated NT-proBNP levels at baseline.

Conclusions. Patients with neoplastic disease are characterised by a profile of highly prevalent cardiovascular risk factors. However, it should be emphasized that the present research is inadequately representative of the general population. Despite the criterion determining the left ventricular ejection fraction within the normal range, the baseline assessment enabled to identify a high incidence of concurrent structural changes in the heart and abnormally elevated NT-proBNP levels, and occasionally - TnT. The frequent use of potentially cardioprotective medicines additionally increases the complexity of the analysis in terms of the consequences of oncological therapy and background conditions, which constitute risk factors as well as structural and functional abnormalities in the cardiovascular system. The results at the 12-month follow-up indicate a higher probability of oncological therapy complications corresponding to a decrease in the total LV longitudinal strain, a slight decrease in the ejection fraction (over 50%) and an increase in TnT or Nt-proBNP markers. The observational aspect of anthracycline therapy in the studied patients includes myocardial injury findings defined on the basis of TnT measurement. However, in the multivariate analysis, treatment with trastuzumab was an independent prognostic factor, determining a slight decrease in LVEF above the normal limit of 50%. An important context is defined by the interaction between the clinical significance of the adverse cardiovascular effects of anticancer therapy and the prognostic profile from an oncological perspective. An effective treatment outcome that eliminates proliferative lesions warrants a more thorough assessment of potential cardiac abnormalities.