

Kardiovaskulární farmakoterapie u pacientek s triple negativním karcinomem prsu před a po léčbě antracykliny

Cardiovascular pharmacotherapy in patients with triple negative breast cancer before and after anthracycline treatment

Bartáková A.¹, Koloušková I.², Holánek M.², Selingerová I.³, Stračina T.¹, Kazda T.⁴, Nováková M.¹

¹ Fyziologický ústav, LF MU Brno

² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

³ Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie, MOÚ Brno

⁴ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Kardiovaskulární onemocnění představují v současnosti nejčastější příčinu úmrtí v rozvinutých zemích. Na druhém místě jsou v celosvětových statistikách nádorová onemocnění. U pacientů často dochází k souběhu těchto onemocnění a paralelní farmakoterapie otevírá otázku lékových interakcí, které mohou mít vliv nejen na účinky protinádorové léčby, ale i na kvalitu života a prognózu pacientů. Tato práce prezentuje retrospektivní analýzu výskytu kardiovaskulárních onemocnění a s tím související farmakoterapie u souboru 243 pacientek s diagnózou triple negativní karcinom prsu. Všechny pacientky byly léčeny na Masarykově onkologickém ústavu v letech 2015–2022 neoadjuvantní chemoterapií antracykliny. Soubor byl popsán následujícími parametry: věk, BMI, arteriální krevní tlak, ejekční frakce levé komory, EKG parametry vč. stanovení QTc, diagnostikovaná kardiovaskulární onemocnění a pravidelně užívané léčivé přípravky v době před zahájením léčby antracykliny i krátce po jejím ukončení. Analýzou bylo zjištěno, že nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním v tomto souboru byla hypertenze (45 pacientek před a 52 po ukončení chemoterapie). Hypertenze byla před zahájením chemoterapie nejčastěji léčena blokátory vápníkových kanálů (19 pacientek), poté následovaly ACE inhibitory (18 pacientek), ATII antagonisté (17 pacientek), β-sympatolytika (16 pacientek) a diuretika (12 pacientek). Po skončení chemoterapie v léčbě hypertenze převládla β-sympatolytika (24 pacientek), následovaná blokátory vápníkových kanálů (23 pacientek), ATII antagonisty (19 pacientek), ACE inhibitory (17 pacientek) a diuretiky (11 pacientek). Výsledky analýz této retrospektivní studie sloužily k vytvoření komplexního animálního modelu, umožňujícího studovat souběžné působení antracyklinů a antihypertenziv. V první části navazujícího projektu se zaměříme na účinek β-sympatolytik a blokátorů vápníkových kanálů. Navazující projekt je zacílen kromě jiného na potenciální kardioprotektivní působení antihypertenziv během antracyklinové terapie.

Klíčová slova

kardiotoxicita – triple negativní karcinom prsu – antracykliny

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D.
Fyziologický ústav LF MU
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: majka@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 7. 2023

Přijato/Accepted: 4. 10. 2023

doi: 10.48095/ccko2023S123

Summary

Cardiovascular diseases represent the leading cause of death in developed countries. Cancer holds the second place in global statistics. Patients are often diagnosed with both these diseases, parallel pharmacological therapy of which brings about the probability of drug interactions. This may affect not only the anticancer treatment, but also the patient's quality of life and prognosis. The paper presents retrospective analysis of data from 243 patients, with emphasis on the incidence of cardiovascular diseases and associated pharmacotherapy in patients diagnosed with triple negative breast cancer. All subjects were treated with neoadjuvant anthracycline chemotherapy at Masaryk Memorial Cancer Institute between 2015 and 2022. The cohort was characterized by following parameters: age, BMI, arterial blood pressure, left ventricular ejection fraction, ECG parameters including QTc assessment, diagnosed cardiovascular diseases, and regular medications taken before and shortly after anthracycline treatment. The analysis revealed that the most frequent cardiovascular disease was hypertension (45 patients before and 52 after chemotherapy). Before chemotherapy, the most frequently used antihypertensives were calcium channel blockers (19 patients), followed by ACE inhibitors (18 patients), ATII antagonists (17 patients), β -sympatholytic drugs (16 patients), and diuretics (12 patients). After completion of chemotherapy, β -sympatholytic drugs (24 patients) dominated in the treatment of hypertension, followed by calcium channel blockers (23 patients), ATII antagonists (19 patients), ACE inhibitors (17 patients), and diuretics (11 patients). Results of these retrospective study analyses were used to design a whole-body animal model focused on evaluation of the complex reactions of cardiovascular system to polytherapy of anthracyclines and antihypertensive drugs. The follow-up project will focus on the simultaneous effects of β -sympatholytic drugs and calcium channel blockers. The follow-up project mainly aims to evaluate the potential cardioprotective effect of antihypertensives during anthracycline therapy.

Key words

cardiotoxicity – triple negative breast cancer – anthracyclines

Úvod

Dle světové zdravotnické organizace jsou kardiovaskulární (KV) onemocnění v současnosti nejčastější příčinou úmrtí v rozvinutých zemích. Hned za nimi následují nádorová onemocnění, kterých se pacienti zároveň nesmírně obávají. V souvislosti s diagnózou nádorového onemocnění u pacientů často dochází k aktivaci sympatoadrenálního systému. Chronické zvýšení aktivity sympatiku může akcelerovat následný rozvoj KV onemocnění. Komplexní pohled je nutný zejména u starších pacientů, kteří jsou obvykle polymorbidní. Paralelní farmakoterapie KV onemocnění a nádorových onemocnění otevírá otázku lékových interakcí, které mohou mít vliv nejen na účinky protinádorové léčby, ale i na kvalitu života a prognózu pacientů.

Skupina KV chorob zahrnuje onemocnění srdce a cév. Některá mohou být vrozená, jiná se rozvíjí s rostoucím věkem a/nebo následkem nezdravého životního stylu. Jednotlivé typy KV onemocnění se od sebe významně liší ať už úspěšností terapie či typy užívaných skupin léků. Celá řada KV onemocnění však dříve či později progreduje do srdečního selhání [1]. Mezi nejčastější skupiny léků užívané při KV onemocněních patří β -sympatolytika, blokátory vápníkových kanálů, ATII antagonisté, ACE inhibitory a diuretika. Příznivě ovlivňují KV mortalitu a morbiditu [2].

Nádorová onemocnění jsou celosvětově zodpovědná za jednu šestinu úmrtí. Navzdory významnému pokroku v léčbě jsou některé typy nádorových onemocnění léčeny jen obtížně, s omezenými vyhlídkami na uzdravení [3]. Triple negativní karcinom prsu (triple negative breast cancer – TNBC) je agresivní formou rakoviny prsu, jež se vyznačuje absencí estrogenních a progesteronových receptorů a receptorů lidského epidermálního růstového faktoru 2. Ačkoliv onkologická léčba TNBC významně pokročila, mortalita do 5 let od diagnózy zůstává stále až 40 %. Standardní a preferovanou možností léčby TNBC stadia II–III je neoadjuvantní chemoterapie obvykle zahrnující podávání antracyklinů a taxanů [4,5]. Hojně užívaným zástupcem skupiny antracyklinů je doxorubicin. Jeho významnou limitací je však kardiotoxicita [6].

Soubor pacientů a metody

Tato práce retrospektivně analyzuje soubor 243 pacientek s diagnózou TNBC. Všechny pacientky byly léčeny na Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) v letech 2015–2022 neoadjuvantní chemoterapií antracykliny. Sběr dat probíhal se souhlasem Etické komise MOÚ od listopadu 2022 do února 2023 a byl zaměřen na výskyt KV onemocnění a s tím související farmakoterapii. Po vyřazení 5 pacientek pro neúplnost sledovaných údajů bylo do finální kohorty za-

řazeno 238 pacientek (schéma 1). Soubor byl popsán následujícími parametry: věk, BMI, arteriální krevní tlak, ejekční frakce levé komory (left ventricular ejection fraction – LVEF), EKG parametry vč. stanovení QTc, diagnostikovaná KV onemocnění a pravidelně užívaná farmaka v době před zahájením léčby antracykliny i krátce po jejím ukončení.

Výsledky

Nejčastějším KV onemocněním v analyzovaném souboru byla hypertenze. Před zahájením chemoterapie mělo diagnostikovanou hypertenzi 45 pacientek. Z nich bylo antihypertenzivy léčeno 42 pacientek, 3 pacientky neužívaly žádnou antihypertenzní terapii. Antihypertenzivy bylo navíc léčeno i 12 pacientek bez diagnózy hypertenze, takže před zahájením chemoterapie užívalo antihypertenziva celkem 54 pacientek. Z tohoto počtu bylo 34 žen léčeno pouze jedním antihypertenzivem (monoterapií), zbylých 20 pacientek užívalo kombinaci dvou nebo více účinných látek. Bez ohledu na to, zda se jednalo o monoterapii nebo kombinaci, byly pacientkám před zahájením chemoterapie nejčastěji předepisovány blokátory vápníkových kanálů (19 pacientek), poté následovaly ACE inhibitory (18 pacientek), ATII antagonisté (17 pacientek), β -sympatolytika (16 pacientek) a diuretika (12 pacientek). Diuretika byla užívána

výlučně v kombinaci s jiným antihypertenzivem. Po ukončení chemoterapie vzrostl počet patientek s diagnózou hypertenze na 52. Rovněž se zvýšil celkový počet patientek užívajících antihypertenziva na 64 (z nich 40 užívalo monoterapii a 24 kombinaci účinných látek). Došlo rovněž k mírným změnám v četnosti užívání jednotlivých lékových skupin (obr. 1), v léčbě převládla β -sympatolytika (24 patientek).

Průměrný věk patientek v souboru byl $46,9 \pm 13,6$ let (minimum 17 let; maximum 78 let). Skupina patientek léčených antihypertenzivou před zahájením chemoterapie měla signifikantně vyšší věk oproti patientkám bez antihypertenzivní terapie ($59,6 \pm 11,5$ vs. $43,2 \pm 11,8$; nepárový t test: $p < 0,001$)

Průměrné BMI patientek v souboru bylo $25,62 \pm 5,16$ (minimum 16,85; maximum 47,64). Hypertenze byla nejčastěji diagnostikována u patientek s BMI > 25 , u obezních (BMI > 30) ve 35,9 % případů (obr. 2 a). Skupina patientek léčených antihypertenzivou před zahájením chemoterapie měla signifikantně vyšší průměrné BMI oproti patientkám bez antihypertenzivní terapie ($28,67 \pm 5,32$ vs. $24,73 \pm 4,76$; nepárový t test: $p < 0,001$) (obr. 2 b).

Před zahájením chemoterapie byla průměrná LVEF patientek v souboru $65,4 \pm 4,2$ % a průměrná délka QTc 415 ± 28 ms. V hodnotách LVEF a délky QTc nebyl nalezen statisticky signifi-

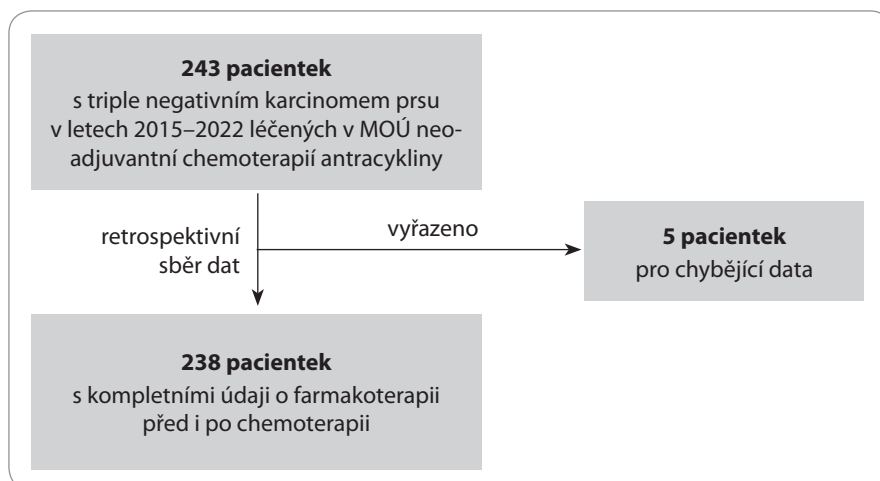


Schéma 1. Soubor patientek retrospektivní studie. MOÚ – Masarykův onkologický ústav

kantní rozdíl mezi patientkami léčenými antihypertenzivou a těmi bez antihypertenzivní terapie.

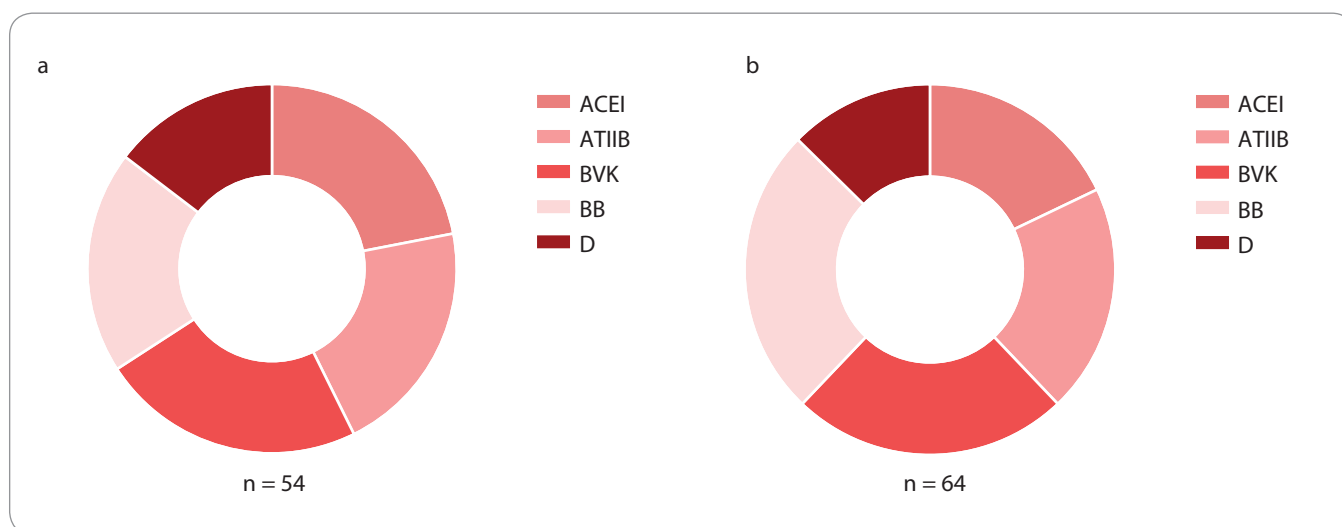
Diskuze

Retrospektivní studie představuje cenný nástroj v oblasti klinického výzkumu. Její limitací je závislost na dostupnosti dat. Neúplné údaje ve zdravotnické dokumentaci lze obvykle zpětně dohledat jen obtížně. Z těchto důvodů bylo ze studovaného souboru vyřazeno celkem 5 patientek (schéma 1). Výsledky studie jsou podkladem pro přípravu komplexního animálního modelu. Cílem animálního experimentu bude studium vlivu antihypertenziv na kardiotoxicitu antracyklinů.

Na základě analýzy databáze patientek léčených na Masarykově onkologickém ústavu s diagnózou TNBC byl vybrán doxorubicin jako nejčastěji užívaný antracyklin v neoadjuvantní chemoterapii. Na subchronickém modelu doxorubicinové kardiotoxicity u ovariektomovaných samic potkana bude zkoumán vliv souběžné aplikace vybraných antihypertenziv.

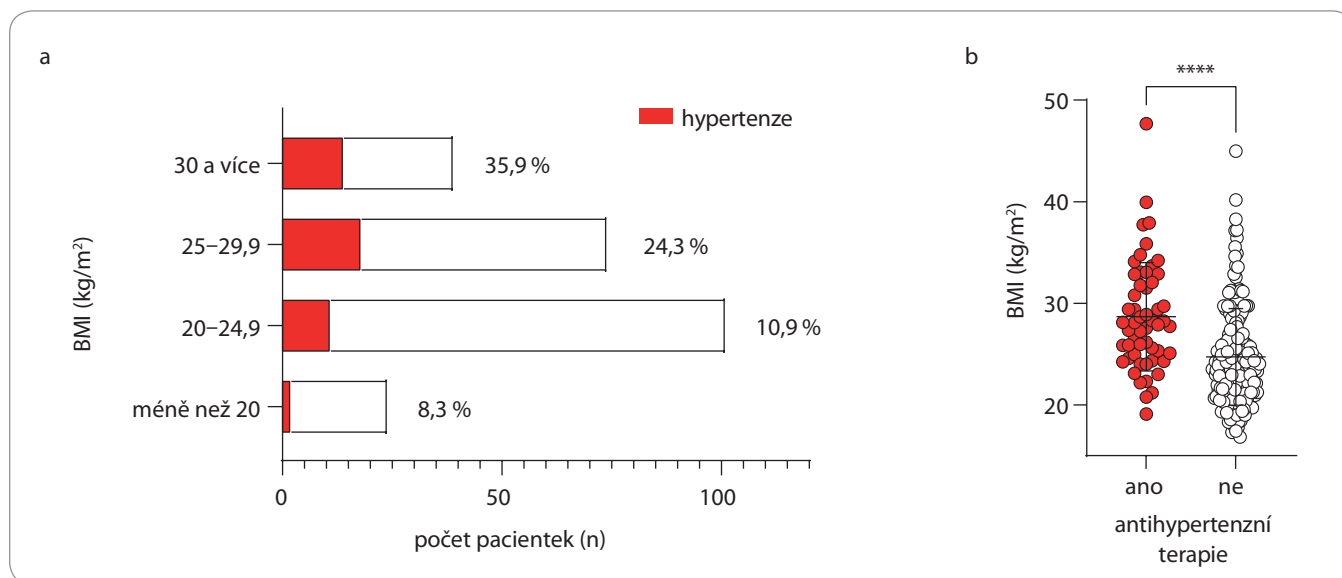
Závěr

Cílem klinické retrospektivní studie bylo získat aktuální přehled o stavu KV systému, souběhu diagnóz a medikaci onkologických patientek před a krátce po neoadjuvantní chemoterapii. Animální



Obr. 1. Skladba předepisovaných antihypertenziv před zahájením (a) a po ukončení (b) chemoterapie.

ACEI – ACE inhibitory, ATIIB – ATII antagonisté, BB – β -sympatolytika, D – diuretika, n – počet patientek léčených antihypertenzivou.



Obr. 2. Vztah BMI a hypertenze. (a) Výskyt hypertenze dle stavu výživy podle BMI. Boxy představují počet pacientek v jednotlivých kategoriích podle BMI. Část pacientek, u kterých byla diagnostikována hypertenze, je znázorněna červenou barvou. Údaj vedle boxu udává, kolik procent pacientek v dané kategorii BMI trpí hypertenzí. (b) BMI u pacientek léčených antihypertenzivou (červená) a bez antihypertenzní terapie (bílá). Tečky představují jednotlivé pacientky. Shluk teček je v jednotlivých vrstvách tím širší, čím více pacientek má stejnou nebo podobnou hodnotu BMI. Horizontální čáry představují průměr, chybové úsečky směrodatnou odchylku. **p < 0,001 (nepárový t test).**

model navržený na základě výsledků této studie umožní zkoumat potenciální kardioprotektivní vliv vybraných antihypertenziv během antracyklinové terapie.

Dedikace

Práce byla realizována za podpory MUNI/LF-Sup/1064/2022, MUNI/A/1343/2022 a institucionální podpory Ministerstva zdravotnictví ČR – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MOÚ 00209805).

Literatura

- Jurgens CY, Lee CS, Aycock DM et al. State of the science: the relevance of symptoms in cardiovascular disease and research. *Circulation* 2022; 146(12): e173–e184. doi: 10.1161/CIR.0000000000001089.
- Cong L, Ren Y, Hou T et al. Use of cardiovascular drugs for primary and secondary prevention of cardiovascular disease among rural-dwelling older Chinese adults. *Front Pharmacol* 2020; 18: 11. doi: 10.3389/fphar.2020.608136.
- Debela D, Gy Muzazu S, Heraro KD et al. New approaches and procedures for cancer treatment: current perspectives. *SAGE Open Med* 2021; 12(9): 20503121211034366. doi: 10.1177/20503121211034366
- Holánek M, Selingerova I, Bilek O et al. Neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer: evaluation of early clinical response, pathological complete response rates, and addition of platinum salts benefit based on real-world evidence. *Cancers* 2021; 13(7): 1586. doi: 10.3390/cancers13071586.
- Navrátil J, Fabian P, Palácová M et al. Triple negative breast cancer. *Klin Onkol* 2015; 28(6): 406–415. doi: 10.14735/amko2015405.
- Fojtu M, Gumulec J, Stracina T et al. Reduction of doxorubicin-induced cardiotoxicity using nanocarriers: a review. *Current Drug Metabolism* 2017; 18(3): 237–263. doi: 10.2174/1389200218666170105165444.