

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Agnieszki Słowik pt.: „Ocena kardioprotekcyjnego działania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) wśród pacjentek z rakiem piersi”

Wstęp:

Antracykliny, cytostatyki stosowane w terapii raka piersi, są uznanym czynnikiem ryzyka uszkodzenia mięśnia serca wśród kobiet narażonych na działanie tego leku. Wstępne doniesienia sugerują możliwą rolę inhibitorów konwertazy angiotensyny w prewencji uszkodzenia serca wywołanego przez doksorubicynę i epirubicynę. Zasadność stosowania ACEi w kontekście prewencji AIC u kobiet z rakiem piersi do 65 roku życia, otrzymujących niskie dawki kumulacyjne antracyklin, nie została jednak potwierdzona.

Cel:

Celem badania była ocena wpływu rocznej terapii ramiprilem na wartość frakcji wyrzutowej lewej komory serca i stężenia wybranych markerów biochemicznych wśród kobiet z rakiem piersi, bez istotnych schorzeń sercowo-naczyniowych, leczonych radykalnie niskimi kumulacyjnymi dawkami antracyklin, w badaniu prospektywnym randomizowanym.

Metodyka:

Przeprowadzono prospektywne badanie randomizowane z grupą kontrolną, bez zastosowania placebo. Do udziału w badaniu włączono 69 kobiet z rozpoznaniem raka piersi, w wieku 35-65 lat, po przebytych zabiegach operacyjnych gruczołu piersiowego, zakwalifikowanych do leczenia chemioterapią adjuwantową zawierającą antracykliny. Pacjentki przydzielano w sposób losowy, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej prewencyjnie ramipril (przez 48 tygodni) lub do grupy kontrolnej (nieotrzymującej ACEi). Wykluczono kobiety z rozpoznaniem chorób sercowo-naczyniowych (poza łagodnym nadciśnieniem tętniczym). Pozostałe kryteria wykluczenia obejmowały: przeciwwskazania do stosowania ACEi, aktualne stosowanie ACEi (lub w wywiadzie), uprzednio przebyta terapia antracyklinami i/lub radioterapia na obszar klatki piersiowej, choroba psychiczna, upośledzenie umysłowe i inne. Ostatecznie badanie ukończyło 67 pacjentek.

W czasie rocznej obserwacji kardiotoksyczność oceniano przy pomocy echokardiografii oraz markerów sercowych: NT-proBNP oraz troponiny I. Kardiotoksyczność w badaniu echokardiograficznym definiowano jako spadek frakcji wyrzutowej lewej komory o więcej niż 10 punktów procentowych w odniesieniu do pomiaru wyjściowego lub obniżenie się do wartości poniżej dolnej granicy normy (<50%). Za uszkodzenie serca w badaniach biochemicznych uznawano wzrost, w jakimkolwiek momencie pomiaru, stężenia troponiny I ($\geq 0,01 \mu\text{g/l}$) oraz NT-proBNP ($\geq 125\text{pg/ml}$), czyli powyżej normy przyjętej w laboratorium wykonującym oznaczenia.

Dokonano porównania odsetków chorych z kardiotoxycząnością (według powyższych definicji) pomiędzy grupami. Dodatkowo oceniono zmianę odsetka chorych z kardiotoxycząnością, definiowaną wzrostem NT-proBNP, w czasie w obu grupach. Przeprowadzono także analizy zmiennych ilościowych – porównano zmianę wartości LVEF oraz średnich stężeń NT-proBNP w powtarzalnych pomiarach pomiędzy grupami i zmiany powyższych parametrów między pomiarem wyjściowym a poszczególnymi kontrolnymi momentami pomiaru. W czasie zaplanowanej rocznej obserwacji monitorowano również czy wystąpiły: niewydolność serca, konieczność hospitalizacji z tego powodu oraz zgony, ogółem i z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wyniki:

Charakterystyka obu grup była dość dobrze zrównoważona w aspekcie udowodnionych czynników mogących wpływać na zwiększenie ryzyka występowania kardiotoxycząności poantracyklinowej. Różnice dotyczyły zastosowania hormonoterapii, ale nie rodzaju niezastosowanego leczenia hormonalnego. Grupy różniły się również pod względem względnej intensywności dawki, którego to czynnika do tej pory nie oceniano w kontekście wpływu na częstość występowania kardiotoxycząności. Nie zaobserwowano różnic w zakresie porównań: zmiany średniej wartości LVEF między grupami w czasie oraz odsetka pacjentów z kardiotoxycząnością definiowaną echokardiograficznie. W żadnej z grup nie wystąpił spadek frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 50%. Średnie wartości LVEF w kontrolnych pomiarach, w grupie kontrolnej oraz otrzymującej ramipril, nie ulegały istotnemu, zarówno statystycznemu, jak i klinicznemu obniżeniu. Wzrost poziomu troponiny I występował bardzo rzadko, a ilość pacjentów z podwyższonym stężeniem troponiny I była identyczna w obu ramionach. Odsetek chorych z podwyższonym poziomem NT-proBNP (≥ 125 pg/ml), stwierdzonym w jakimkolwiek pomiarze kontrolnym, w czasie obserwacji nie różnił się pomiędzy grupami. Porównanie zmiany stężenia NT-proBNP między wartością wyjściową a pomiarem w 12 miesiącu (NT-proBNP₁₂) wykazało istotne różnice na korzyść grupy otrzymującej prewencyjnie ramipril. Wraz z upływem czasu wyraźnie wzrastał odsetek chorych z NT-proBNP ≥ 125 pg/ml w ramieniu kontrolnym. Natomiast w grupie, gdzie zastosowano ramipril, odsetek ten nie ulegał istotnej zmianie. Istotnie więcej pacjentów doświadczyło obniżenia się (definiowanego jako spadek o $>20\%$ od wartości wyjściowej), a mniej wzrostu poziomu NT-proBNP (definiowanego jako wzrost o $>20\%$ od wartości wyjściowej) w 12 miesiącu obserwacji w grupie otrzymującej ramipril.

Wnioski:

Nie wykazano wpływu ramiprilu na częstość występowania kardiotoxycząności ocenianej echokardiograficznie. Wynik należy jednak rozpatrywać w kontekście: niskiej częstości występowania

istotnej klinicznie kardiotoxyczności (brak przypadków spadku LVEF<50%) i braku obniżenia wartości LVEF w czasie całej obserwacji w grupie kontrolnej. Przemawia to za niewielką częstością występowania kardiotoxyczności o typie przewlekłym wczesnym (definiowanej spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory) w populacji młodych kobiet, bez istotnych chorób sercowo-naczyniowych i otrzymujących niskie kumulacyjne dawki antracyklin.

Interwencja ACEi (ramipilem) zmniejsza natomiast kardiotoxyczność manifestującą się narastaniem stężenia NT-proBNP oraz wzrostem odsetka chorych z NT-proBNP ≥ 125 pg/ml w kolejnych pomiarach kontrolnych. Ewidentny wpływ zastosowanego leku, ramiprilu, na kardiotoxyczność (oceniającą jako zmianę stężenia NT-proBNP między początkiem a końcem obserwacji) uwidacznia się w 12 miesiącu obserwacji

Przebieg kardiotoxyczności w przypadku niskich dawek kumulacyjnych antracyklin, typowych dla chemioterapii stosowanej w raku piersi, wydaje się być odmienny od dotychczas opisywanych. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że cechuje go wzrost w zakresie stężeń NT-proBNP oraz niska użyteczność pomiarów troponiny I. Nie występuje istotna klinicznie dysfunkcja skurczowa lewej komory w echokardiografii ani niewydolność mięśnia sercowego. Istotne narastanie stężenia NT-proBNP w grupie kontrolnej dopiero w 12 miesiącu, sugeruje, że kardiotoxyczność – w tej szczególnej populacji (zdefiniowanej jak wyżej) – może występować z opóźnieniem.

Długoletnia obserwacja może ostatecznie potwierdzić czy roczna terapia ramipilem znacząco zmniejsza częstość występowania niewydolności serca oraz czy wpływa na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (i częstości zgonów ogółem), a tym samym na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

Streszczenie w języku angielskim

Background:

Anthracyclines, cytostatics used in breast cancer treatment are a well known risk factor of congestive heart failure development in women receiving this drug. Preliminary data suggests possible role of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) in prevention of cardiac injury due to doxorubicin and epirubicin. However, no convincing data exist to validate preventive ACEi use in young women (≤ 65 years old) with breast cancer receiving low anthracycline cumulative doses in this setting.

Purpose:

The aim of this study was to evaluate the influence of one year ramipril therapy on left ventricular ejection fraction, NT-proBNP and troponin I levels in patients with early breast cancer, with no serious cardiovascular diseases and treated with low cumulative anthracycline doses in prospective randomized trial.

Methods:

We conducted a prospective non-placebo controlled trial. 69 women with breast cancer diagnosis, aged 35-65, after breast surgery (due to malignancy) and referred for anthracycline adjuvant treatment, were included in the trial. Patients were randomly assigned, in 1:1 manner, to two arms. One group received prophylactic treatment with Ramipril (for at least 48 weeks) and the second group was allocated to standard of care (SOC) and did not receive ACEi.

Women with cardiovascular diseases (apart from mild hypertension) were excluded from the study. The other exclusion criteria comprised: contraindications for ACEi, concomitant or actual ACEi treatment, previous treatment with anthracyclines and/or chest radiotherapy in past medical history, psychiatric disorder, mental retardation and other. Finally, 67 participants completed the study.

Cardiotoxicity was assessed by means of echocardiography and measurement of cardiac biomarkers: NT-proBNP and troponin I over the period of one year. For the benefit of echocardiography, cardiotoxicity was defined as a decrease in left ventricular ejection fraction by more than 10 percentage points from baseline or a drop to a value below 50% (lower limit of the norm). Cardiac injury in laboratory biomarkers was defined as a rise, at any time point, in troponin I or NT-proBNP values above the upper limit of the norm, that is $\geq 0,01$ $\mu\text{g/l}$ and ≥ 125 pg/ml for troponin and NT-proBNP respectively.

The cardiotoxicity incidence, as defined above, was compared among treatment arms. Additionally, the percentage of patients with cardiac toxicity was compared between the two groups at

every stage of observation and the change in percentage of patients with NT-proBNP ≥ 125 pg/ml was analyzed in both groups. Quantitative variables were also incorporated in the analysis. The change in mean LVEF values and mean NT-proBNP values were compared in all repeated measurements and among two time points (initial and control measurement – at the end of chemotherapy, in the sixth and twelfth month). We also monitored the occurrence of heart failure (HF), hospitalization due to HF and deaths (due to general causes and cardiovascular causes) during the one-year observation period.

Results:

Group characteristics were relatively well-balanced in terms of possible confounding factors (influencing the incidence of post anthracycline cardiotoxicity). Differences arose on the grounds of application of hormonal therapy but not the kind of hormonal therapy chosen. There were differences between the groups in terms of the relative dose intensity, a factor previously not accounted for the occurrence of cardiotoxicity.

No differences in comparison of LVEF mean values in time among groups were observed. Similarly, echocardiographic cardiotoxicity incidence did not differ between the study arms. LVEF decline below 50% was not recorded in any of the groups. Mean LVEF values did not change with time, either statistically or clinically, in any of the groups. Troponin I increase was not a frequent condition in any of the groups. Percentage of patients with troponin I elevation and NT-proBNP increase (at any time point from the control measurements) was similar between two arms. However, comparison of the change in mean NT-proBNP values between the initial measurement and in the measurement taken in 12th month (NT-proBNP₁₂) showed statistically significant differences in favour of the group preventively receiving Ramipril. The percentage of patients with NT-proBNP ≥ 125 pg/ml increased in time in the control arm. In contrast, in Ramipril arm the percentage of patients with elevated NT-proBNP values remained stable. Significantly more patients experienced a drop (defined as a decrease of more than 20% from the initial value) and less elevation (defined as an increase of more than 20% from the initial value) in ACEi group in the 12th month of observation.

Conclusions:

Ramipril does not influence the occurrence of cardiotoxicity assessed in echocardiography. Those results should, however, be considered in the context of low incidence of clinically significant cardiotoxicity (absence of cases where LVEF dropped below 50%) and the fact that mean LVEF value did not decrease during the whole observation period in the control group. This suggests low incidence of chronic early-onset cardiotoxicity (defined as a decline in LVEF) in the population of young women without serious cardiovascular diseases who received low cumulative anthracycline doses.

However, intervention with Ramipril counteracts the cardiotoxicity manifesting with NT-proBNP elevation and the increase of percentage of patients presenting NT-proBNP levels ≥ 125 pg/ml in subsequent control measurements. Clear impact of Ramipril treatment over cardiotoxicity (assessed as a change in NT-proBNP levels between the beginning and end of the observation) was reported in the twelfth month of the observation.

The natural history of biochemical, observed in imaging and clinical manifestations of chronic early-onset cardiotoxicity, in case of low cumulative anthracycline doses which are typical for adjuvant breast cancer treatment, seem to vary from the so far described cases for general population. On the basis of obtained results we may conclude that cardiac toxicity in this group manifests as an elevation of NT-proBNP and that measurement of troponin I displays a low diagnostic yield in this setting. Clinically significant left ventricular dysfunction (LVD) in echocardiography or heart failure (HF) cases were not reported in the twelve month observation period. Significant increase of NT-proBNP in the control group as late as in the twelfth month suggests that cardiotoxicity – in that specific population (as defined above) – may present with a delay.

Only several years long observation may provide a definite answer to the question whether a twelve month treatment with Ramipril reduces the incidence of HF and whether it helps to reduce mortality for cardiovascular reasons (and overall general mortality) thereby resulting in longer overall survival.