KARDIOTOKSIČNOST HEMIOTERAPIJE PRVE LINIJE (GEMCITABIN/CISPLATIN I PACLITAXEL/CARBOPLATIN) KOD BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM STADIJUMOM NEMIKROCELULRNOG KARCINOAM BRONHA

CARDIOTOXICITY OF FIRST-LINE CHEMOTHERAPY (GEMCITABIN/CISPLATIN AND PACLITAXEL/CARBOPLATIN) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Daliborka Bursać, Tatjana Šarčev, Aleksandar Tepavac, Bojan Zarić, Goran Stojanović

Sažetak: Uvod: Cilj istraživanja je bio utvrditi učestalost pojave kardiotoksičnosti kod bolesnika koji su lečeni hemioterapijom prve linije (gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin).

Materijal i metode: Studijom koja je bila prospektivnog karaktera obuhvaćeno 240 bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha kliničkog stadijuma III i IV. Bolesnici su podeljeni u grupe prema vrsti hemioterapije (gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin), kao i prema prisustvu kardiovaskularnih komorbiditeta. Pre i posle aplikacije svake serije hemioterapije je načinjen fizikalni pregled, elektrokardiogram i izmerene vrednosti NT-proBNP i troponina T u serumu. Ehokardiografija je rađena pre i posle hemioterapije, kao i u sklopu kontrolnih pregleda, na svaka tri meseca, ukupno godinu dana. Pojava kardiotoksičnosti je utvrđivana na osnovu prisustva kardiovaskularnih simptoma, promena u elektrokardiogramu, povišenja vrednosti NT-proBNP i troponina T i sniženja istisne frakcije leve komore.

Rezultati: U sklopu studije je bilo 184 (76,7%) muškarca. Najzastupljeniji je bio adenokarcinom, kod 120 bolesnika (50%). Najčešći kardiovaskularni toksični efekti su bili povećanje vrednosti NT-proBNP (44.85%), poremećaji ritma (26.18%), venski tromboembolizam (9.19%) i sniženje istisne frakcije leve komore (6.96%). Kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu gemcitabin/cisplatin kardiotoksičnost se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistička značajnost nije utvrđena. Kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prve linije prema protokolu paclitaxel/carboplatin kardiotoksičnost se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, a statistička značajnost utvrđena prilikom prvog kontrolnog pregleda kod bolesnika u III stadijumu ($p=0.037$).

Zaključak: Kardiotoksičnost hemioterapije se češće javlja bolesnika sa kardiovaskularnim komorbiditetima. Potrebna je bliska saradnja onkologa i kardiologa da bi se uspostavila ravnoteža između efektivnosti hemioterapije i rizika od oštećenja kardiovaskularnog sistema.

Uvod

Cilj hemioterapije je postići maksimalan efekat na tumorsko tkivo uz minimalno oštećenje zdravog tkiva, što je nekada teško postići imajući u vidu neselektivnost citostatika. Kardiotoksičnost u poslednje vreme dobija sve veći značaj, posebno zbog toga što je postignut značajan napredak kako u pogledu rane dijagnoze, tako i primene sve savremenijih lekova.

Kardiotoksičnost je prvi put uočena 1967.godine kod dece sa leukemijom koja su lečena

doksorubicinom, dok veći značaj dobija od 2009.godine kada je osnovano Internacionalno udruženje za kardioonkologiju u Milanu, što predstavlja utemeljenje kardioonkologije kao nove medicinske grane.

Prema vremenu pojavljivanja mpože biti akutna (do 2 nedelje od završetka hemioterapije), subakutna (od 2 do 4 nedelje po završetku hemioterapije) i hronična (nakon više od mesec dana po završetku aplikacije hemioterapije). Prema mehanizmu nastanka može biti tip I ili tzv antraciklinska kardiotoksičnost i tip II ili kardiotoksičnost koja se

javlja kod primene biološke terapije (npr trastuzumab)(Tabela 1)(1,2).

Tabela 1

TIP I konvencionalna hemioterapija	TIP II ciljana terapija
Primer <i>Doxorubicin</i>	Primer <i>Trastuzumab</i>
Ćelijska smrt Počinje pri prvoj aplikaciji	Ćelijska disfunkcija
Patološki nalaz u biopatu	Bez tipičnih promena u biopatu
Zavisí od kumulativne doze	Ne zavisí od kumulativne doze
Ireverzibilne promene (ćelijska smrt)	Reverzibilne promene (ćelijska disfunkcija)
Faktori rizika Kombinovana hemioterapija Prethodna ili konkurentna radioterapija Godine starosti Arterijska hipertenzija	Faktori rizika Prethodna ili konkurentna antraciklinska terapija Godine starosti Gojaznost

Do sada je detaljno ispitivana u područjima primene antraciklina i HER-2 antagonista, koji se najviše koriste u lečenju karcinoma dojke, ali se interes proširio na sve lekove koji se koriste u lečenju malignih bolesti. Trenutno se sprovodi veliki broj istraživanja o patofiziologiji i genetskoj osnovi nastanka kardiotoksičnosti (1, 2).

Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi učestalost pojave kardiotoksičnosti kod bolesnika koji su lečeni hemioterapijom prve linije (gemcitabin/cisplatin i paclitaxel/carboplatin) sa i bez prethodnih kardiovaskularnih oboljenja.

Materijal i metode

Istraživanjem koje je bilo prospektivnog karaktera i obavljeno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Klinika za pulmološku onkologiju, Odeljenje za hemioterapiju karcinoma bronha sa Dnevnom bolnicom, u periodu od 2011. do 2013. godine obuhvaćeno je 240 bolesnika sa citološki ili patohistološki dokazanim nemikrocelularnim karcinomom bronha (NSCLC) kliničkog stadijuma III i IV, koji su bili podvrgnuti hemioterapiji prve linije prema aktuelnim protokolima.

Bolesnici su podeljeni u dve grupe, na osnovu stadijuma bolesti. U prvoj grupi su bili bolesnici u III, a u drugoj grupi su bili bolesnici u IV stadijumu NSCLC. Svaka grupa je potom podeljena na 4 podgrupe od po 30 bolesnika, zavisno od vrste hemioterapijskog protokola (gemcitabin/cisplatin ili paclitaxel/carboplatin) i prisustva kardiovaskularnih komorbiditeta

Pre i posle aplikacije svakog ciklusa hemioterapije je obavljen fizikalni pregled, načinjen elektrokardiogram i izmerene vrednosti NT-proBNP i troponina T u serumu. Ehokardiografija je rađena pre i posle hemioterapije, kao i u sklopu kontrolnih pregleda, na svaka tri meseca, do ukupno godinu dana. Pojava kardiološke toksičnosti je utvrđivana na osnovu prisustva kardiovaskularnih simptoma, promena u elektrokardiogramu, povišenja vrednosti NT-proBNP i troponina T i sniženja istisne frakcije leve komore (Tabela 2).

Lečenje kardiotoksičnih poremećaja je sprovedeno prema preporukama Američkog udruženja za srce (American Heart Association-AHA), Američkog koledža za kardiologiju (American College of Cardiology) i Evropskog udruženja za medikalnu onkologiju (European Society for Medical Oncology- ESMO) (3,4).

Tabela 2. Protokol istraživanja

	Uključenje	Pre hemioterapije	Posle hemioterapije	Kontrolni pregled-3 mes.	Kontrolni pregled-6 mes.	Kontrolni pregled-9 mes.
Fizikalni pregled	+	+	+	+	+	+
Kardiovaskul. simptomi	+	+	+	+	+	+
Ranije bolesti	+					
Faktori rizika	+					
EKG	+	+	+	+	+	+
Ehokardiografija	+			+	+	+

NT pro-BNP	+	+	+	+	+	+
Troponin T	+	+	+	+	+	+

Rezultati

Od 240 ispitanika bilo je 184 (76.7%) muškaraca i 56 (23.3%) žena; odnos 3.3:1 u korist muškaraca (Tabela 3). Ustanovljena je statistički signifikantna razlika među grupama u odnosu na pol ($p=0.003$), odnosno statistički značajno više muškaraca je u I-3 grupi (93.3%), dok je statistički značajno više žena u II-4 grupi (46.7%).

Tabela 3. Polna struktura ispitanika po grupama

Pol	Muški		Ženski		Ukupno	
Grupa	n	%	n	%	n	%
I-1	23	76.7	7	23.3	30	100.0
I-2	26	86.7	4	13.3	30	100.0
I-3	28	93.3	2	6.7	30	100.0
I-4	25	83.3	5	16.7	30	100.0

II-1	17	56.7	13	43.3	30	100.0
II-2	25	83.3	5	16.7	30	100.0
II-3	24	80.0	6	20.0	30	100.0
II-4	16	53.3	14	46.7	30	100.0
Ukupno	184	76.7	56	23.3	240	100.0

Prosečna starost svih ispitanika je bila 63.30 ± 8.637 godine (opseg 34-84 godine). Najniža prosečna starost ispitanika je bila u grupi bolesnika II-1 koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u IV stadijumu NSCLC, bez kardiovaskularnih komorbiditeta (57.90 ± 6.77), a najviša u I-4 grupi, tj kod bolesnika u III stadijumu NSCLC i, koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin, sa kardiovaskularnim komorbiditetima (68.37 ± 7.57), što je prikazano na Tabeli 4.

Tabela 4. Prosečna starost ispitanika po grupama

	N	AS	SD	95% Interval poverenja		Min	Max
				donja granica	gornja granica		
I-1	30	60.37	7.600	57.53	63.20	41	75
I-2	30	64.53	7.491	61.74	67.33	52	84
I-3	30	62.93	8.254	59.85	66.02	45	78
I-4	30	68.37	7.573	65.54	71.19	55	80
II-1	30	57.90	6.774	55.37	60.43	47	79
II-2	30	65.63	8.648	62.40	68.86	40	78
II-3	30	61.40	10.779	57.38	65.42	34	80
II-4	30	66.87	8.068	63.85	69.88	54	82
Ukupno	240	63.30	8.637	62.27	64.33	34	84

Ukoliko posmatramo distribuciju po starosnim grupama, vidimo da se najveći broj bolesnika nalazi u grupi od 60-69 godina, Grafikon 1.

Grafikon 1. Prikaz starosnih grupa ispitanika

U odnosu na patohistološki tip karcinoma najveći broj bolesnika ima adenokarcinom (120 bolesnika ili

50%), potom skvamozni karcinom (108 bolesnika ili 45%). Makrocelularni karcinom je verifikovan kod jednog bolesnika (0.4%) i kod 11 bolesnika (4.6%) ostale vrste karcinoma. U odnosu na vrstu karcinoma nije ustanovljena statistički signifikantna razlika po grupama Tabela 5, ($p=0.578$).

Tabela 5. Patohistološki tip karcinoma po grupama

GRUPA	Patohistološki tip karcinoma				Ukupno
	Adeno	Skvamoz.	Makro	Ostali	
I-1	16-53.3%	13-43.3%	0-0.0%	1-3.3%	30-100.0%
I-2	15-50.0%	13-43.3%	0-0.0%	2-6.7%	30-100.0%

I-3	15-50.0%	14-46.7%	0-0.0%	1-3.3%	30-100.0%
I-4	8-26.7%	22-73.3%	0-0.0%	0-0.0%	30-100.0%
II-1	19-63.3%	10-33.3%	0-0.0%	1-3.3%	30-100.0%
II-2	16-53.3%	13-43.3%	0-0.0%	1-3.3%	30-100.0%
II-3	16-53.3%	10-33.3%	1-3.3%	3-10.0%	30-100.0%
II-4	15-50.0%	13-43.3%	0-0.0%	2-6.7%	30-100.0%
Ukupno	120-50%	108-45%	1-0.4%	11-4.6%	240-100.0%

U odnosu na pušački status među ispitanicima je bilo 164 (68.3%) pušača, 59 (24.6%) bivših pušača i 17 (7.1%) nepušača, Grafikon 2. Nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na pušački status ($p=0.145$).

Ukoliko bolesnike podelimo na grupu sa i grupu bez kardiovaskularnih komorbiditeta i posmatramo pušački status ustanovljena je statistički značajna razlika među grupama u korist bolesnika koji su imali kardiovaskularne komorbiditete ($p=0.010$).

Grafikon 2. Pušački status ispitanika

Najčešći kardiovaskularni toksični efekti su bili povećanje vrednosti NT-proBNP (44.85%), poremećaji ritma (26.18%), venski tromboembolizam (9.19%) i sniženje istisne frakcije leve komore (6.95%), Grafikon 3.

Grafikon 3. Prikaz kardiotoksičnih efekata

Posmatrali smo učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin u odnosu na prisustvo kardiovaskularnih komorbiditeta i ustanovili da se češće javila ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistička značajnost nije utvrđena (po hemioterapijskim ciklusima i kontrolnim pregledima statistička značajnost je bila $p=0.792$, $p=0.796$, $p=0.434$, $p=1.000$, $p=0.792$, $p=0.584$ i $p=0.542$, respektivno). Kardiotoksičnost se češće javila kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC sa kardiovaskularnim komorbiditetima koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin, ali nije ustanovljena statistička značajnost (po hemioterapijskim ciklusima i kontrolnim pregledima statistička značajnost je bila $p=0.313$, $p=0.222$, $p=0.371$, $p=0.347$, $p=0.278$, $p=1.000$ i $p=0.718$, respektivno).

Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u III stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin je češća ukoliko su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali je statistički značajna razlika ustanovljena na prvom kontrolnom pregledu (mesec dana nakon završetka hemioterapije $p=0.037$). Učestalost kardiotoksičnosti kod bolesnika u IV stadijumu NSCLC koji su primali hemioterapiju prema protokolu paclitaxel/carboplatin je češća kod bolesnika koji su imali prethodne kardiovaskularne bolesti, ali statistički značajna razlika nije utvrđena (statistička značajnost u toku hemioterapijskih ciklusa i kontrolnih pregleda je bila $p=0.228$, $p=0.371$, $p=0.390$, $p=1.000$, $p=0.129$, $p=0.488$ i $p=0.448$, respektivno).

Diskusija

Želeli smo naglasiti značaj adekvatne procene kardijalnog statusa u cilju selekcije bolesnika za aplikaciju hemioterapije, kako bi imali što bolji efekat uz što manje štetnih nuspojava.

Istraživanja o kardiotoksičnosti su se do sada uglavnom sprovodila na području primene hemioterapije karcinoma dojke, s obzirom da se lekovi kod kojih se ispoljila kardiotoksičnost (doxorubicin i trastuzumab) najviše koriste upravo u lečenju te maligne bolesti. Međutim, vremenom se interes za kardiotoksičnost proširio na sve lekove koji se koriste u medicinskoj onkologiji. U velikom registru koji

obuhvata preko 40.000 bolesnica sa karcinomom dojke iz SEER baze podataka, je dokazano da koronarna arterijska bolest, emfizem, dijabetes, arterijska hipertenzija i periferna vaskularna bolest predstavljaju signifikantne faktore rizika za pojavu srčane insuficijencije nakon aplikacije hemioterapije (5).

Wachters i saradnici su ispitivali pojavu kardiotsičnosti kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC koji su lečeni hemioterapijom prve linije prema protokolu gemcitabin/cisplatin i epirubicin/gemcitabin. Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 68 bolesnika, u III i IV stadijumu bolesti, ECOG performans statusa 0-2, prosečne starosti 61 godinu, koji su primali navedenu terapiju. U istraživanje su uključeni bolesnici bez i bolesnici sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjima. Pojava kardiotsičnosti je evaluirana merenjem ejekcione frakcije leve komore MUGA skeniranjem (radionuklidna angiografija ili multi-gated acquisition), pre kao i 12 nedelja posle hemioterapije. Kod bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/cisplatin kardiotsičnost u vidu smanjenja EF se javila kod 23% bolesnika (kod 7% bolesnika smanjenje EF je bilo veće od 20% od bazičnih vrednosti). U grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju prema protokolu gemcitabin/epirubicin kardiotsičnost se javila kod 55% bolesnika (kod 13% bolesnika smanjenje EF je bilo veće od 20% u odnosu na bazične vrednosti). Do većeg smanjenja vrednosti ejekcione frakcije je došlo kod bolesnika koji su imali prethodna kardiovaskularna oboljenja, kao što je infarkt miokarda, aortna stenoza ili mitralna regurgitacija, ali bez statističke značajnosti, $p=0.265$ U jednom od zaključaka ove studije autori su naglasili da gemcitabin u sklopu polihemioterapijskih protokola može dovesti do subkliničkih oštećenja srca (6). S obzirom na širu definiciju kardiotsičnosti koju smo mi primenili u našem istraživanju, pridržavajući se preporuka Nacionalnog instituta za karcinom-National Cancer Institute, mi smo dobili širi spektar kardiotsičnih pojava, a smanjenje ejekcione frakcije se javilo kod ukupno 6.95% bolesnika.

Hardy i saradnici su 2010. godine objavili rezultate velikog istraživanja koje je obuhvatilo preko 34.000 bolesnika sa NSCLC stadijuma I-IV koji u vreme postavljanja dijagnoze maligne bolesti nisu imali prethodne kardiovaskularne bolesti. Bolesnici su bili podeljeni u tri grupe; bolesnike koji su dobijali samo hemioterapiju, bolesnike koji su dobijali samo

radioterapiju i bolesnike koji su lečeni hemioradioterapijom. Nama je posebno interesantna grupa bolesnika (9.4%) koja je primala samo hemioterapiju, s obzirom da su bolesnici praćeni u toku 12 meseci, što je bio dizajn i našeg ispitivanja. U toku tih 12 meseci bolesnici nisu dobijali nikakav drugi vid terapije, što je omogućilo adekvatno praćenje poremećaja kardiovaskularnog aparata. Ishemijska bolesti srca i srčana insuficijencija su bili najčešći kardiovaskularni poremećaji koji su se javili u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju (7). U svom radu Rowinski i saradnici naglašavaju da u toku aplikacije paclitaxela, bez obzira da li se radi o monoterapiji ili polihemioterapiji, može doći do različitih reakcija u vidu bradiaritmija, tahiaritmija, AV blokova i ishemijskih pojava (8). Prema izveštaju Agencije za hranu i lekove (FDA-Food and Drug Administration) iz maja 2014. godine od 21.486 bolesnika koji su imali nuspojave prilikom primene paclitaxela 26 bolesnika (0.12%) je imalo kardiotsičnost. Taj broj predstavlja 0.55% od svih bolesnika koji su imali kardiotsičnost uopšte (9).

Zaključak

Prema rezultatima našeg istraživanja kardiotsičnost hemioterapije se češće javlja kod bolesnika koji imaju kardiovaskularne komorbiditete. Uspostavljanje ravnoteže između efektivnosti hemioterapije i rizika od oštećenja kardiovaskularnog sistema zahteva blisku saradnju onkologa i kardiologa, sa ciljem kreiranja individualne terapije za svakog bolesnika.

Literatura

1. Sheppard RJ, Berger, J and Sebag IA, Cardiotoxicity of Cancer Therapeutics: Current Issues in Screening, Prevention and Therapy, *Cardiotoxicity of Cancer Therapeutics*, Front Pharmacol 2013;4:19.
2. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, and Noonan DG. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention, *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):14-25.
3. AHA The American Heart Association, Available at: <http://www.heart.org/HEARTORG/> (updates 2011, Date last accessed 01.maj,2014)
4. Curigliano G, Cardinal D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri M. et al, Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and

- radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol 2012;23(7):155–66.
5. Pinder, M. C., Duan, Z., Goodwin, J. S., Hortobagyi, G. N., and Giordano, S. H. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:3808–15.
 6. Wachtors FM et al. Cardiotoxicity in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Platinum and Non-platinum Based Combinations as First-line Treatment. Anticancer Research 2004;24:2079-84.
 7. Hardy D. et al. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer Ann Oncol 2010 first published online March 8, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq042
 8. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol J Clin Oncol 1991;9:1704-12.
 9. eHealthMe FDA and Social Media, Personalized Available from: <http://www.ehealthme.com/>. Date last accessed 20 oct.2014)

Introduction: The aim of this study was to establish the frequency of cardiotoxicity in the patients treated with the first-line chemotherapy (gemcitabine/cisplatin and paclitaxel/carboplatin).

Patients and Methods: This prospective study included 240 patients with cytologically or histopathologically confirmed NSCLC at the clinical stages III and IV. Patients are divided into subgroups according to the type of chemotherapy (gemcitabine/cisplatin and paclitaxel/carboplatin) and the presence of cardiovascular co-morbidities. Physical examination, electrocardiogram and NT-proBNP and troponin T levels were performed before and after the application of each cycle of chemotherapy. Echocardiography was performed before and after chemotherapy, as well as in the follow-up examinations every three months, a total of one year. Cardiac toxicity was determined based on the presence of cardiovascular symptoms, changes in the electrocardiogram, elevated levels of NT-proBNP and troponin T and a decrease in left ventricular ejection fraction.

Results: In the study group 184 patients (76.7%) were male. The most frequent was adenocarcinoma, in 120 patients (50%). Most common cardiovascular toxic effects were increase in the level of NT-proBNP (44.85%), cardiac arrhythmias (26.18%), venous thromboembolism (19.9%) and decreased left ventricular ejection fraction (6.96%). Patients treated with the first-line chemotherapy gemcitabine/cisplatin developed cardiotoxicity more frequently if they had a former history of cardiovascular diseases, but without statistical significance. Patients treated with the first-line chemotherapy paclitaxel/carboplatin developed cardiotoxicity more frequently if they had a former history of cardiovascular diseases, and the statistical significance was registered at the first follow-up examination in stage III NSCLC patients ($p=0.037$).

Conclusion: Chemotherapy induced cardiotoxicity frequently occurs in patients with cardiovascular co-morbidities. Balance between the effectiveness of chemotherapy and the risk of cardiotoxicity requires close cooperation oncologists and cardiologists.

Daliborka Bursać
Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Klinika za pulmološku onkologiju,
Sremska Kamenica
e-mail: dadabursac@gmail.com