

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Agnieszka Julia Słowik

Ocena kardioprotekcyjnego działania inhibitora konwertazy
angiotensyny (ACEi) wśród pacjentek z rakiem piersi.

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Ewa Konduracka, prof. UJ
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Pracę wykonano w Klinice Onkologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Specjalistycznym Gabinetcie
Kardiologiczno-Internistycznym e-med w Krakowie
Kierownik Jednostki doktoranta: prof. dr hab. Piotr Wysocki

Kraków 2019

Wyrazy podziękowań składam w pierwszej kolejności
mojemu promotorowi, osobie niezastąpionej,
prof. dr hab. Ewie Kondurackiej
– za cierpliwość, wyrozumiałość, dobrą radę,
gotowość do pomocy na każdym etapie pracy naukowej
i ogromny wkład własny w czasie realizacji badania

oraz

Mężowi – za wyrozumiałość,
Rodzicom – za okazane wsparcie,
Św. P. Józefie Miłoś, Babci – za umożliwienie zdobycia wykształcenia,
Stasiowi – za niesłabnące zainteresowanie postępami w pracy naukowej.

Dziękuję również

wyjątkowym osobom, które umożliwiły mi realizację pracy naukowej:
Św. P. dr hab. n. med. Krzysztofowi Krzemienieckiemu,
i jej kontynuację – Prof. dr hab. Piotrowi Wysockiemu,

nauczycielom, którzy wyzwolili nieustanną ciekawość badawczą:
nauczycielowi chemii ze Szkoły Podstawowej
– dr hab. Beacie Grabowskiej,
nauczycielowi biologii z Liceum
– prof. dr hab. Ewie Zubie-Surmie,
opiekunowi wolontariatu na Klinice Onkologii SU,
– dr n. med. Janowi Bahyryczowi,

osobom zawsze obecnym – Paniom z Zakładu Diagnostyki Szpitala
Uniwersyteckiego: mgr Anecie Kasprzyk oraz mgr Ewie Hojnik
i dr n. o zdr. Pawłowi Jagielskiemu - za czas, radę i dobre słowo

oraz

wszystkim, których spotykałam na swojej drodze w momencie, kiedy chciałam
zrezygnować z pracy badawczej, w tym mojemu ojcu chrzestnemu
dr n.med. Wiesławowi Nowakowi
oraz prof. dr hab. Jerzemu Mitusiowi.

Wszystkie powyższe osoby przyczyniły się do powstania poniższej pracy
udzielając mi bezcennego, inspirującego, merytorycznego, finansowego,
organizacyjnego bądź motywującego wsparcia.

Pracę dedykuję

Mikołajowi i Jakubowi

– **moim Synom,**
którzy już od niemowlęctwa
dzielnie znosili trudy życia z matką,
której pasją jest medycyna i nauka.

„Żadna logiczna definicja nie pouczy o tym, czym jest prawda.”

René Descartes

Spis treści

1. Skróty	3
2. Wstęp.....	6
2.1. Antracykliny.....	7
2.3. Kardiotoksyczność antracyklin	9
2.4. Metody kardioprotekcji	23
2.5. Diagnostyka i prewencja kardiologiczna u chorych na raka piersi w Polsce.....	29
3. Cel pracy	31
4. Metody	32
4.1. Badana populacja	32
4.2. Rodzaj badania	35
4.3. Rodzaj i przebieg procedur monitorujących funkcje mięśnia serca.....	35
4.3.1. Echokardiografia.....	35
4.3.2. Badania laboratoryjne	36
4.3.3. Inne procedury	37
4.4. Procedura włączania i stopniowego zwiększania dawki ramiprilu w grupie otrzymującej interwencję.	39
4.5. Bezpieczeństwo.....	40
4.6. Etyka.....	40
4.7. Punkty końcowe badania.....	41
5. Analiza statystyczna.....	43
6. Wyniki.....	44
6.1. Porównanie charakterystyki grup.....	44
6.2. Ocena częstości występowania kardiotoksyczności w echokardiografii	62
6.3. Ocena zmian frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie w obu grupach	62
6.4. Ocena częstości występowania kardiotoksyczności definiowanej wzrostem NT-proBNP	66
6.5. Porównanie odsetka pacjentów z stężeniami NT-proBNP ≥ 125 pg/ml we wszystkich momentach pomiaru.	67
6.5. Ocena zmian stężeń NT-proBNP w powtarzalnych pomiarach w czasie.	68
6.6. Ocena zmian stężeń NT-proBNP w grupach zdefiniowanych pod względem wyjściowej wartości peptydu natiuretycznego.	76
6.7. Ocena zmian stężeń NT-proBNP w grupie bez osób z wyjściowym NT-proBNP ≥ 125 pg/ml.....	79
6.8. NT-proBNP analizowany jako procent zmian w odniesieniu do wartości wyjściowej	82
6.9. Porównanie odsetka pacjentek ze spadkiem, stabilizacją oraz wzrostem NT-proBNP. ...	85
6.10. Ocena częstości wzrostu stężenia troponin powyżej normy laboratoryjnej.....	87
6.12. Podsumowanie wyników.....	89
8. Dyskusja.....	92

9. Ograniczenia pracy.....	99
10. Wnioski	102
12. Streszczenie w języku polskim	103
13. Streszczenie w języku angielskim.....	106
14. Spis tabel	109
15. Spis rycin.....	110
16. Piśmiennictwo	111
17. Aneks.....	I

1. Skróty

- AC – nazwa schematu chemioterapii zawierającego adriamycynę i cyklofosfamid
- ACEi/ACE inhibitor – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*)
- aGnRH - analogi gonadoliberyny (ang. *gonadotropin-releasing hormone analogues*)
- AIC – kardiotoxyczność w wyniku stosowania antracyklin (ang. *anthracycline induced cardiotoxicity*)
- ALND – usunięcie węzłów chłonnych pachowych (ang. *axillary lymph node dissection*)
- BCIRG – Międzynarodowa Grupa Badawcza Raka Piersi (ang. *The Breast Cancer International Research Group*)
- BCT – operacja oszczędzająca piersć (ang. *breast conserving therapy*)
- BMI – indeks masy ciała (ang. *Body Mass Index*)
- BRCA1/2 – białko BRCA1/2 (ang. *BReast CAncer*)
- CA – grupa kontrolna (ang. *control arm*)
- CKD-EPI – wzór zalecany do obliczania wskaźnika filracji kłębuszkowej (ang. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)
- CK-MB – kinaza kreatynowa z mięśnia sercowego
- CREC – Komitet Oceny Kardiologicznej (ang. *Cardiac Review and Evaluation Committee*)
- CTCAE – kryteria oceny działań niepożądanych w onkologii (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
- CTRCD – dysfunkcja mięśnia serca związana z lekami onkologicznymi (ang. *Cancer Therapeutics Related Cardiac Dysfunction*)
- CVD – choroby sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular diseases*)
- DNA – kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*)
- DOX – dokсорubicyna
- DTX – docetaksel
- EC – nazwa schematu chemioterapii zawierającego epirubicynę i cyklofosfamid
- ECLIA – metoda elektrochemiluminescencji (ang. *electrochemiluminescence immunoassay*)
- EF – frakcja wyrzutowa (ang. *ejection fraction*)
- eGFR – szacowany wskaźnik filracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*)
- EKG – badanie elektrokardiograficzne
- ELFA – technika immunoenzymofluorescencyjna (ang. *enzyme linked fluorescent assay*)

ELISA – metoda immunoenzymatyczna (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*)

FEC – nazwa schematu chemioterapii zawierającego 5-fluorouracyl, epirubicynę oraz cyklofosfamid

EPI – epirubicyna

ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*)

GPBB – izoenzym BB fosforylasy glikogenowej (ang. *glycogen phosphorylase BB*)

H-FABP – białko wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *heart-type fatty acid binding protein*)

HERA – nazwa badania klinicznego (ang. *Herceptin Adjuvant trial*)

HER2 – receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu II (ang. *human epidermal growth factor receptor, type II*)

HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*)

hsCRP – białko C-reaktywne oceniane przy użyciu testu wysokoczułego (ang. *high sensitive C-reactive protein*)

ICD10 – Międzynarodowa Statystyczna Kwalifikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)

IL-6 – interleukina 6

LVD – dysfunkcja lewej komory serca (ang. *left ventricular dysfunction*)

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*)

ANOVA – analiza wariancji (ang. *analysis of variance*)

M – mastektomia

MUGA – wielobramkowa angiografia radioizotopowa (ang. *multigated acquisition scan*)

NCCN – Narodowa Kompleksowa Sieć Raka (ang. *National Comprehensive Cancer Network*)

NCI – Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NIH – Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*)

NID – należna intensywność dawki

NSABP – narodowy projekt w leczeniu uzupełniającym raka piersi i jelita (ang. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*)

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B (ang. *N-terminal pro-brain natiuretic peptide*)

NT-proBNP₀ – wyjściowy pomiar NT-proBNP

NT-proBNP₁ – pomiar NT-proBNP po pierwszym cyklu chemioterapii

NT-proBNP_{end} – pomiar NT-proBNP po zakończeniu chemioterapii opartej o antracykliny (ang. *NT-proBNP at the end of chemotherapy*)

NT-proBNP₆ – pomiar NT-proBNP w 6 miesiącu

NT-proBNP₁₂ – pomiar NT-proBNP w 12 miesiącu

NT-proBNP_e – wyjściowy poziom NT-proBNP powyżej górnej granicy normy (≥ 125 pg/ml)

NT-proBNP₊ – poziom NT-proBNP powyżej górnej granicy normy (≥ 125 pg/ml)

OS - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*)

POL-SCORE – Skala Oceny Ryzyka Sercowo-Naczyniowego (ang. *Systematic COronary Risk Evaluation*) skalibrowana dla polskiej populacji

PTX – paklitaksel

RA – grupa otrzymująca lek badany - ramipril (ang. *ramipril arm*)

RDI – relatywna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*)

RID – rzeczywista intensywność dawki

ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*)

SCORE – Skala Oceny Ryzyka Sercowo-Naczyniowego (ang. *Systematic COronary Risk Evaluation*)

SNB – biopsja węzła wartowniczego (ang. *sentinel lymph node biopsy*)

WID – względna intensywność dawki

2. Wstęp

Rak piersi to wśród kobiet najczęstszy nowotwór złośliwy na świecie¹. W klasyfikacjach chorobowości uwzględniających obie płcie zajmuje drugie miejsce na świecie, a pierwsze w Europie². Na liście przyczyn zapadalności na nowotwory złośliwe wśród kobiet rak piersi znajduje się na pierwszym miejscu zarówno w Polsce, jak i globalnie. Najwięcej przypadków zachorowań notuje się w krajach uprzemysłowionych. Czołowe miejsce zajmuje Belgia (110/100.000 mieszkańców – współczynnik standaryzowany wiekiem)³. Dla porównania w Polsce współczynnik standaryzowany wynosi 51,8/100.000. Nowe zachorowania na raka piersi w Polsce przewyższają obecnie 17.000 rocznie. Liczba odnotowań nowych przypadków nieustannie rośnie.

Pięcioletnie przeżycia wśród chorych na raka gruczołu piersiowego w Polsce wynoszą 77,2% (dane na lata 2003–2005)⁴. Należy jednak mieć na uwadze, że częstość zgonów z powodu raka piersi u kobiet przewyższa jedynie ilość przypadków śmiertelnych w przypadku raka płuc⁵. Ma to związek z liczbą kobiet chorujących na raka piersi: przy tak dużej liczbie dotkniętych nim chorych nawet nieduży odsetek zgonów oznacza ogromną liczbę kobiet umierających z tego powodu. Umieralność wykazuje jednak tendencję spadkową, co może być związane z wykrywaniem choroby na wcześniejszym, uleczalnym etapie oraz stosowaniem bardziej efektywnych metod leczniczych.

Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta wraz z wiekiem, zależy od płci (nowotwór jest bardzo rzadki u mężczyzn), czynników genetycznych (między innymi mutacji w genach *BRCA*) i hormonalnych (długi okres aktywności hormonalnej – wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza)⁶, z uwzględnieniem historii położniczej. Wykazano, że wczesny wiek urodzenia pierwszego dziecka (≤ 25 roku życia) oraz karmienie piersią wywierają efekt ochronny⁷. Długa aktywność hormonalna kobiety i stosowanie antykoncepcji doustnej zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi⁸.

Rak piersi najczęściej występuje między 50 a 70 rokiem życia (50% ogółu zachorowań na raka gruczołu piersiowego), aczkolwiek jest to również najistotniejszy nowotwór w grupie wiekowej 40-50 lat i jeden częstszy w młodszych grupach wiekowych 20-40 lat u kobiet^{9,10}.

W krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, w większości przypadków jest wykrywany w stadium wczesnym (miejscowym bądź lokoregionalnym), co umożliwia trwale wyleczenie przy zastosowaniu dostępnych metod terapeutycznych. Jednym z sposobów umożliwiających

eliminację choroby jest chemioterapia¹¹. Stanowi ona ważny aspekt leczenia skojarzonego, z uwagi na duży odsetek niepowodzeń po zastosowaniu chirurgii jako wyłącznej metody terapii. Chemioterapię można zastosować zarówno przed, jak i po zabiegu operacyjnym oraz w momencie wystąpienia przerzutów czyli uogólnienia procesu nowotworowego^{12,13}. O zastosowaniu chemioterapii w pierwszych dwóch przypadkach decyduje zaawansowanie choroby, konieczność zmniejszenia guza piersi celem wykonania operacji oszczędzającej pierś oraz biologiczna charakterystyka choroby. Głównym cytostatykiem stosowanym w leczeniu raka piersi jest nadal doksorubicyna (adriamycyna) oraz epirubicyna, należące do grupy antybiotyków antracyklinowych^{14,15}. Leki te wykazują wysoką aktywność przeciwnowotworową, powodują jednak działania niepożądane. Skutki uboczne w większości ustępują po zaprzestaniu leczenia systemowego, ale mogą wystąpić też opóźnione, nieodwracalne powikłania. Najistotniejszym długotrwałym następstwem terapii antracyklinami pozostaje kardiotoksyczność – z uwagi na trwałość uszkodzeń mięśnia sercowego oraz poważne konsekwencje w postaci rozwoju niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*) na dalszym etapie i związane z tym zwiększenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych¹⁶. Choroby sercowo-naczyniowe (CVD, ang. *cardiovascular diseases*) będące następstwem terapii raka piersi pozostają wiodącą przyczyną śmiertelności wśród kobiet z tym rozpoznaniem. Ryzyko zgonu z powodu CVD jest wyższe dla kobiet z nowotworem gruczołu sutkowego niż kobiet bez tego rozpoznania¹⁷. Z uwagi na wysoką skuteczność terapii onkologicznej priorytetem kompleksowej opieki nad chorymi z rakiem piersi pozostaje prewencja trwałych i poważnych w skutkach następstw leczenia cytotoksycznego.

2.1. Antracykliny

Antybiotyki antracyklinowe to leki pierwotnie wyizolowane z hodowli promieniowców z rodzaju *Streptomyces*. Ich podstawową strukturą jest antrachinon. Istnieje szereg pochodnych powstałych na bazie jego modyfikacji. W terapii raka piersi stosowane są dwa – adriamycyna (inaczej doksorubicyna) i półsyntetyczna epirubicyna¹⁸. Efektywność wymienionych antracyklin w tym wskazaniu została potwierdzona badaniami randomizowanymi^{19–21}. Ze względu na ich działanie kardiotoksyczne, podejmowane są próby stosowania schematów leczniczych niezawierających w swoim składzie tych leków^{22,23}. Nie ma jednak wystarczających dowodów naukowych, aby uznać skuteczność schematów

pozbawionych antracyklin za równoważną²⁴. Stąd terapia oparta o tę grupę cytostatyków pozostaje nadal standardem w terapii raka piersi^{25,26}.

Aktywność przeciwnowotworowa antracyklin obejmuje szereg procesów prowadzących finalnie do obumarcia komórek, przede wszystkim tych intensywnie proliferujących. Cząsteczki leku łączą się z niemi DNA i tworzą wiązania krzyżowe między nimi oraz alkilują je. Hamują także aktywność topozimerazy II, enzymu kluczowego dla procesów replikacji. Wraz z obniżeniem aktywności topozimerazy dochodzi do zakłócenia funkcjonowania całego aparatu replikacyjnego, w tym helikazy, co powoduje utrudnienie rozdzielania nici DNA i zahamowanie syntezy materiału genetycznego. Przede wszystkim jednak, pod wpływem antracyklin, dochodzi do powstawania reaktywnych form tlenu i peroksydacji lipidów, co zaburza metabolizm komórkowy i skutkuje, w większości przypadków, wejściem komórki na drogę apoptozy²⁷.

2.2. Kardiotoksyczność w onkologii i w terapii raka piersi

Pierwsze opisy kardiotoksyczności pojawiły się wraz z rozwojem medycyny, w tym szczególnie farmakoterapii. Biorąc pod uwagę charakter ogólnoustrojowy choroby nowotworowej i biologiczne procesy leżące u podstaw namnażania komórek nowotworowych, farmaceutyki znalazły szczególnie szerokie zastosowanie w onkologii. Wiele ze stosowanych cytostatyków (doksorubicyna, cyklofosfamid, taksany, cisplatyna), leków hormonalnych (tamoksyfen, inhibitory aromatazy), inhibitorów kinaz tyrozynowych (sunitinib, sorafenib) czy przeciwciał monoklonalnych (trastuzumab, bewacizumab) wykazuje niepożądane objawy uboczne ze strony układu krążenia. Dotyczą one nie tylko samego mięśnia serca, tętnic wieńcowych i osierdzia, ale również naczyń krwionośnych czy układu krzepnięcia. Niektóre wywierają wpływ na układ sercowo-naczyniowy w sposób pośredni – przez na przykład niekorzystne zmiany w profilu lipidowym. Spośród terapii stosowanych w raku piersi działania niepożądane o charakterze kardiologicznym, poza antracyklinami, wykazują przede wszystkim inne cytostatyki (taksany, cyklofosfamid), przeciwciała wiążące receptor HER2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*) – trastuzumab i pertuzumab, a także hormonoterapia. Poza farmaceutykami efekt kardiotoksyczny może wywierać również stosowana bardzo często w terapii raka piersi radioterapia²⁸. Najczęściej efekt leczenia napromienianiem objawia się po wielu latach w postaci rozwoju lub przyspieszenia postępu choroby

niedokrwiennej serca. Radioterapia może też powodować wystąpienie zapalenia osierdzia bądź powstanie patologicznej ilości płynu w worku osierdziowym oraz indukować włóknienie i wapnienie zastawek serca^{29,30}.

Najlepiej poznane i zdefiniowane zostało jednak uszkodzenie mięśnia serca w wyniku stosowania antracyklin, gdyż były to jedne z pierwszych leków w onkologii, co do których udowodniono ich uszkadzający wpływ na mięsień sercowy.

2.3. Kardiotoksyczność antracyklin

Mechanizmy kardiotoksyczności wywołanej antracyklinami

Mechanizmy odpowiadające za kardiotoksyczność antracyklin są złożone i nie do końca poznane. Uszkodzenie serca wynika przede wszystkim z obniżenia aktywności dysmutazy ponadtlenkowej w miocytach i obecności nadmiernej ilości wolnych rodników tlenowych (ROS, ang. *reactive oxygen species*) będących przyczyną stresu oksydacyjnego³¹. Zahamowanie funkcji topoizomerazy II w miokardium przez antracykliny, skutkujące powstaniem uszkodzeń podwójnej nici DNA (ang. *double-strand breaks*) to drugi z proponowanych mechanizmów. Trzecim zjawiskiem jest zakłócenie funkcji mitochondriów³²⁻³⁴. Wymienione procesy skutkują apoptozą kardiomiocytów. Początkowo brak jest objawów klinicznych mimo powstania uszkodzenia. Nieodwracalna utrata kardiomiocytów ostatecznie jednak prowadzi do pogorszenia funkcji mięśnia sercowego, skutkując spadkiem frakcji wyrzutowej (LVEF, ang. *left ventricular ejection fraction*), a w dalszej kolejności rozwojem pełnoobjawowej niewydolności serca.

Kardiotoksyczność a rodzaj zastosowanej antracykliny

Epirubicyna, podawana w tej samej dawce kumulacyjnej w mg/m^2 co doksorubicyna, uznawana jest za postać mniej kardiotoksyczną³⁵. Uzyskanie porównywalnej skuteczności przeciwnowotworowej wymaga jednak stosowania jej w większej dawce, to jest 75-100 mg/m^2 na cykl, w porównaniu do 50-60 mg/m^2 adriamycyny^{36,37}. Szacowane ilości kumulatywne adriamycyny i epirubicyny, które powodują występowanie kardiotoksyczności (definiowanej jako spadek LVEF o więcej niż 10 punktów procentowych od wyjściowej wartości spoczynkowej) to odpowiednio 468 mg/m^2 i 935 mg/m^2 ³⁵. Ekwimolarny stosunek dawki doksorubicyny i epirubicyny dla powstania kardiomiopatii wynosi odpowiednio 1:1,7-2¹⁵.

Klasyfikacje kardiotoksyczności

Z uwagi na okres występowania objawów ze strony układu krążenia w wyniku zastosowania antracyklin wyróżniono kardiotoksyczność ostrą i przewlekłą (tab.1). Ostra objawia się w trakcie stosowania leku lub do 24 godzin od wlewu. Najczęściej występuje w postaci zaburzeń rytmu serca albo nagłej dysfunkcji mięśnia sercowego³⁸. Jest to rzadsza manifestacja kardiomiopatii poantracyklinowej i nie stanowi ona przedmiotu niniejszej pracy. W ramach uszkodzenia przewlekłego zdefiniowano kardiotoksyczność wczesną (do 12 miesięcy) i późną (po roku od zastosowania antybiotyków antracyklinowych)¹⁶. Uszkodzenie mięśnia sercowego na tym etapie jest często trwałe i klinicznie objawia się zastoinową niewydolnością serca – najczęściej z obniżoną, rzadziej z zachowaną, frakcją wyrzutową lewej komory serca^{39,40}.

Tabela 1. Podział kardiotoxyczności z uwagi na czas wystąpienia objawów i podstawowe sposoby diagnostyki.

Kardiotoxyczność	Ostra	Przewlekła	
		Wczesna	Późna
Okres występowania	W trakcie wlewu antracyklin; maksymalnie do 24h od podaży leku	Do 12 miesiąca	Po upływie roku
Manifestacja	Zaburzenia rytmu serca; nagła dysfunkcja mięśnia sercowego	Dysfunkcja mięśnia serca; zastoinowa niewydolność serca	Zastoinowa niewydolność serca; dysfunkcja mięśnia serca
Podstawowe sposoby monitorowania	Elektrokardiografia Echokardiografia Wywiad i badanie fizykalne	Echokardiografia Wywiad i badanie fizykalne	Echokardiografia Wywiad i badanie fizykalne

Inny podział odnosi się do trwałości powstałych uszkodzeń (tab.2). Zmiany nieodwracalne są domeną antracyklin i jest to tak zwany I typ kardiotoxyczności⁴¹. Drugi rodzaj obejmuje uszkodzenie funkcjonalne wywołane trastuzumabem (przeciwciałem anti-HER2) i cechuje się poprawą czynności serca po odstawieniu leku^{42,43}.

Tabela 2. Podział kardiotoksyczności z uwagi na trwałość powstałych uszkodzeń.

KARDIOTOKSYCZNOŚĆ		
	TYP I	TYP II
Charakter uszkodzeń	Trwały	Odwracalny
Lek wywołujący	Antracykliny	Trastuzumab
Mechanizm przeciwnowotworowy	Interferencja z funkcją topoiizomerazy II, Interkalacja z DNA, Indukcja apoptozy ⁴⁴	Wiązanie z zewnątrzkomórkową domeną receptora HER2, prewencja dimeryzacji receptora HER2 ⁴⁵
Rodzaj uszkodzenia	Strukturalne	Czynnościowe
Ryzyko wystąpienia	Zależne od dawki kumulacyjnej	Niezależne od dawki kumulacyjnej
Mechanizm uszkodzenia mięśnia sercowego	Tworzenie wolnych rodników, kompleksy z mitochondrialną kardioliną, apoptoza kardiomiocytów ³² Zmiany widoczne ultrastrukturalnie	Zahamowanie autofagii i akumulacja reaktywnych form tlenu w kardiomiocytach ⁴⁶ Brak ochronnego wpływu neureguliny ⁴⁷

Czynniki ryzyka kardi toksyczności poantracyklinowej

Przyjmuje się, że czynnikami zwiększającymi ryzyko toksyczności sercowej antracyklin są^{48,49} :

- a) dawka kumulacyjna antracyklin (wzrost dawki zwiększa ryzyko wystąpienia kardi toksyczności)⁵⁰
- b) młody lub starszy wiek (> 65 roku życia)⁵⁰⁻⁵²
- c) stosowanie innych leków o potencjale kardi toksycznym⁵³
- d) radioterapia na obszar klatki piersiowej^{50,54}
- e) współistniejące schorzenia sercowo-naczyniowe⁵⁵
- f) nieprawidłowa masa ciała – bardzo niska lub BMI >27 kg/m² ^{50,52,56}
- g) niska wartość LVEF (50–54%) przed wdrożeniem chemioterapii⁵⁷
- h) niska wartość LVEF (<55%) po chemioterapii z dokсорubicyną^{58,59}
- i) wlew dożylny podany w postaci bolusu (w porównaniu do ciągłego)⁶⁰
- j) klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (otyłość, palenie papierosów, cukrzyca, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze)^{50,61}
- k) utrata funkcji białka BRCA2 związana z mutacją w genie *BRCA2* ⁶²
- l) polimorfizmy genów takich jak *ABC* (ang. *adenosine triphosphate-binding cassette transporter*), *CBR* (ang. *carbonyl reductases*), *CLEF4* (ang. *CUGBP Elav-Like Family Member 4*), *HAS3* (ang. *hyaluronan synthase 3*) ⁶¹

Diagnostyka kardiomiopatii poantracyklinowej

Procedury diagnostyczne kardiomiopatii poantracyklinowej obejmują głównie badania obrazowe i laboratoryjne.

Diagnostyka obrazowa kardiomiopatii poantracyklinowej

Badanie echokardiograficzne jest nadal jednym z najczęściej stosowanych badań obrazowych do oceny funkcji i anatomii mięśnia serca, między innymi z powodu jego powszechnej dostępności, nieinwazyjności i stosunkowo niskich kosztów jednostkowej procedury. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca jest nadal jednym z głównych parametrów echokardiograficznych używanych w celu oceny funkcji skurczowej lewej komory.

W większości bezobjawowy klinicznie spadek LVEF czyli dysfunkcja mięśnia serca (LVD, ang. *left ventricular dysfunction*) poprzedza okres objawów jego niewydolności⁶³. Należy mieć jednak na uwadze, że uchwytne, metodą planimetryczną czy wzrokowo przez doświadczonego echokardiografistę, obniżenie LVEF jest już w pełni rozwiniętym procesem postępującego i często nieodwracalnego uszkodzenia kardiomiocytów. Ocena echokardiograficzna ma wiele ograniczeń, które związane są z subiektywizmem oceny wynikającym z zastosowanej techniki pomiaru, jakości aparatu echokardiograficznego i doświadczenia badającego. Inne restrykcje tej metody to problemy z wizualizacją wsierdzia, zależność pomiaru frakcji wyrzutowej od obciążenia wstępnego i następczego, rodzaju i częstości rytmu serca oraz określonych chorób zastawek. Wymienione czynniki powodują, że różnice pomiaru LVEF między badaczami wynoszą nawet 10-15 punktów procentowych⁶⁴.

Istnieją również inne metody obrazowania funkcji serca, służące do oceny kardi toksyczności poantracyklinowej, takie jak wielobramkowa angiografia radioizotopowa (MUGA, ang. *multigated acquisition scan*), techniki rezonansu magnetycznego z użyciem późnego kontrastowania czy pozytonowa tomografia emisyjna⁶⁵⁻⁶⁷. Wykorzystywane są one w większości do przeprowadzenia diagnostyki różnicowej przyczyn uszkodzenia mięśnia serca lub w sytuacji wystąpienia innych wątpliwości diagnostycznych, a także do celów naukowych. Metody te nie zyskały jednak zastosowania w rutynowej praktyce klinicznej i stosowane są znacznie rzadziej – głównie ze względu na koszty oraz mniejszą dostępność.

Diagnostyka laboratoryjna kardiomiopatii poantracyklinowej

Frakcja wyrzutowa lewej komory nie stanowi odpowiednio czułego markera subklinicznej kardi toksyczności^{68,69}. Obiektywną ocenę uszkodzenia miocytów umożliwia biopsja miokardium^{70,71}. Z powodu trudności technicznych i etycznych związanych z pobraniem materiału nie stanowi ona, poza badaniami na zwierzętach i znaczeniem historycznym, referencyjnej metody oceny uszkodzenia mięśnia sercowego. Alternatywę dla wykrycia wczesnej bezobjawowej kardi toksyczności stanowią biomarkery, które można mierzyć w surowicy krwi pobranej od chorych. W tym kontekście użyteczne na dzień dzisiejszy pozostają troponiny oraz N-końcowy peptyd B natiuretyczny (NT-proBNP, ang. *N-terminal pro-brain natiuretic peptide*)^{72,73}. Należą one do parametrów uznanych za korespondujące w znacznym odsetku z późniejszym pogorszeniem funkcji mięśnia sercowego, objawiającym się spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory^{74,75}. W 2011 roku Stowarzyszenie Niewydolności Serca pod patronatem Europejskiego Towarzystwa

Kardiologicznego (ang. *Heart Failure Association of the ESC*) zaleciło rozważenie stosowania powyższych markerów do oceny kardi toksyczności⁷⁶.

Troponina została włączona przez Narodowy Instytut Raka (NCI, ang. *National Cancer Institute*) do klasyfikacji dotyczącej oceny działań niepożądanych cytostatyków – tak zwanych kryteriów CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Uznaje się, że wzrost poziomu troponin odzwierciedla martwicę kardiomiocytów będącą ostatecznym efektem procesów uszkodzających w wyniku zastosowania antracyklin⁶⁸. Częstość wzrostu troponin wynosi około 33% (16-53% w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii) czyli znaczny odsetek spośród chorych narażonych na działanie kardi toksycznych cytostatyków⁷⁵. Jej narastanie nie zawsze jednak odpowiada późniejszemu występowaniu pogorszonej funkcji skurczowej. W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia troponiny I (w jakimkolwiek z seryjnych pomiarów) u chorych poddawanych kardi toksycznej chemioterapii do spadku LVEF (poniżej 50%) dochodzi u około 1/3 z nich (29%)⁷⁴. Postuluje się, że utrzymanie się podwyższonego stężenia troponiny I po miesiącu od zakończenia chemioterapii w wysokiej dawce koresponduje z większą kumulatywną częstością zdarzeń kardiologicznych (nagły zgon, zgon z przyczyn kardiologicznych, obrzęk płuc, niewydolność serca, bezobjawowa dysfunkcja lewej komory, arytmie zagrażające życiu) w porównaniu do chorych z wyłącznie pojedynczym wzrostem po chemioterapii⁷⁷. Brak jest jednak metody, która umożliwiłaby jednoznaczne stwierdzenie, który dokładnie wzrost troponiny I u pacjentek z rakiem piersi przełoży się w przyszłości na istotny klinicznie spadek poziomu frakcji wyrzutowej lewej komory oraz rozwój zastoinowej niewydolności serca⁷⁸. Nie ma również konsensusu w kwestii momentu i krotności pomiarów tego parametru. W badaniach stosowano różne protokoły, najczęściej obejmujące seryjne pomiary z pobranej od chorych surowicy krwi⁷⁹⁻⁸¹. Takie podejście zwiększa czułość podczas wykrywania subklinicznej kardi toksyczności⁶⁹. Jednak zastosowanie go w praktyce klinicznej napotyka trudności z uwagi na konieczność wykonywania wielokrotnych nakłuć celem pobrania krwi, a także ze względu na koszty. W pracy Cardinale i wsp. natomiast seryjne pomiary troponin umożliwiły stwierdzenie zależności pomiędzy wzrostem tego parametru a późniejszym spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory (korelacja między maksymalnym stężeniem troponiny oraz ilością podwyższonych pomiarów troponiny a maksymalnym obniżeniem LVEF), co pozwoliło autorom pracy na przedstawienie wniosku o przydatności tego markera w ocenie kardi toksyczności^{74,75,82}. Niektórzy badacze wskazują, że brak wzrostu troponiny powyżej progu odcięcia dla wartości prawidłowej posiada wysoką ujemną wartość predykcyjną, gdyż w przypadku powtarzalnie ujemnych wyników pomiarów

z 99-procentowym prawdopodobieństwem pozwala wyodrębnić tych spośród pacjentów otrzymujących chemioterapię w wysokiej dawce, którzy nie znajdują się w grupie ryzyka rozwoju zdarzeń sercowo-naczyniowych⁷⁷.

Rola NT-proBNP jako markera bezobjawowej klinicznie i echokardiograficznie kardiotoksyczności poantracyklinowej jest mniej ugruntowana. Badań dotyczących tego markera jest mniej, a ich wyniki nie tak jednoznaczne. Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących epirubicynę dochodzi do wzrostu stężenia NT-proBNP i że parametr ten koreluje ze spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory⁸³. Mózgowy peptyd natiuretyczny (BNP, ang. *brain natiuretic peptide*) rośnie u kobiet z rakiem piersi po roku obserwacji, a jednocześnie ma miejsce spadek LVEF o więcej niż 10 punktów procentowych u 28%, a poniżej dolnego progu dla normy (<50%) u 17% z nich⁸⁴. Marker ten koreluje z wartościami obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory (<50%), ale wyjściowy poziom tego markera nie pozwala przewidzieć późniejszego spadku LVEF⁸⁵. Aczkolwiek, w grupie osób z stwierdzoną w drugim roku obserwacji kardiotoksycznością (definiowaną jako spadek LVEF o $\geq 10\%$), wykazano wyższe wyjściowe stężenia BNP i niższe hemoglobiny⁸⁶. Z kolei w pracy oceniającej chorych z chłoniakami niezłośliwymi otrzymujących dawki kumulacyjne doksorubicyny w granicach 400-500 mg/m² stężenia peptydów natiuretycznych korelowały z pogorszeniem rozkurczowego napełniania lewej komory, natomiast nie z jej funkcją skurczową⁸⁷.

Oceniano również wiele innych potencjalnych markerów kardiotoksyczności poantracyklinowej, takie jak: mioglobina, CK-MB (kinaza kreatynowa z mięśnia sercowego), H-FABP (białko wiążące kwasy tłuszczowe, ang. *heart-type fatty acid binding protein*), GPBB (izoenzym BB fosforylasy glikogenowej, ang. *glycogen phosphorylase BB*), IL-6 (interleukina 6) czy hsCRP (białko C-reaktywne oceniane przy użyciu testu wysokoczułego, ang. *high sensitive C-reactive protein*)^{73,88-91}. Nie zostały one jednak uwzględnione w żadnych rekomendacjach czy zaleceniach postępowania.

Definiowanie kardiotoksyczności na podstawie oceny frakcji wyrzutowej lewej komory serca

Nie istnieje jedna uniwersalna definicja kardiotoksyczności. W obszernym ujęciu, pojęcie to obejmuje zaburzenia dotyczących serca – od dysfunkcji mięśnia sercowego i/lub jego niewydolności, rozwoju choroby niedokrwiennej serca, zapaleń naczyń wieńcowych, po zaburzenia rytmu serca, nabyte wady zastawek oraz rzadsze prezentacje w postaci zapalenia osierdzia⁹². W kompleksowym podejściu do terminu zalicza się także powikłania zakrzepowo-zatorowe i inne konsekwencje ogólnoustrojowej miażdżycy w zakresie układu sercowo-naczyniowego.

W kontekście antracyklin definicja kardiotoksyczności najczęściej odnosi się do spadku frakcji wyrzutowej lewej komory serca i wystąpienia objawowej niewydolności serca. W dostępnej literaturze definicje kardiotoksyczności, uwzględniające wartość LVEF, różnią się w zależności od badaczy (tab.3). Powoduje to znaczną trudność czy wręcz uniemożliwia porównanie i zestawienie wyników badań z tego zakresu. Wspólnym ich mianownikiem pozostaje jednak pogorszenie się funkcji skurczowej lewej komory serca objawiające się w postaci spadku jej frakcji wyrzutowej. W większości pracowni echokardiograficznych za dolną granicę normy dla LVEF przyjęto wartość 50%. Mając na uwadze odmienności międzypersoniczne w wartościach wyjściowych tego parametru, do określenia kardiotoksyczność w kontekście antracyklin dodano spadek LVEF o co najmniej lub o więcej niż 10 punktów procentowych. Definicje te opracowano na podstawie dotychczasowej wiedzy, ale należy pamiętać, że zostały one przyjęte dość arbitralnie. Mogą być zatem obarczone błędem.

Najczęściej stosowaną definicją kardiotoksyczności indukowanej antracyklinami (AIC, ang. *anthracycline induced cardiotoxicity*) jest wystąpienie złożonego punktu końcowego w postaci spadku frakcji wyrzutowej lewej komory do wartości **poniżej 50% wraz z towarzyszącym obniżeniem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych** w stosunku do pomiaru wyjściowego. Takie podejście ma jednak swoje ograniczenia, gdyż nie uwzględnia wszystkich przypadków pogorszonej funkcji skurczowej. Z uwagi na powyższe, w badaniu prezentowanym poniżej przyjęto inną definicję kardiotoksyczności zgodną z ujęciami niektórych autorów^{35,55,84,93,94}. Za punkt końcowy uznano obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory **poniżej 50% lub spadek powyżej 10 punktów procentowych** w porównaniu do pomiaru wyjściowego, podobnie jak w przypadku definicji przyjętej przez badaczy Międzynarodowej Grupy Badawczej Raka Piersi (BCIRG, ang. *Breast Cancer*

International Research Group)²³, zachowując uznane granice numeryczne, jednak rozszerzając to ujęcie o przypadki nie uwzględnione w pierwszej definicji.

Istnieją też bardziej złożone definicje kardiotoxyczności. Jedną z nich jest ta zaproponowana w 2002 roku przez Seidmana⁹⁵. Kardiotoxyczność wywołana działaniem zastosowanych leków występuje wówczas, kiedy spełniony jest jednej lub więcej warunków spośród wymienionych: (a) spadek frakcji wyrzutowej jest większy lub równy 10% (w wartości bezwzględnej) ale liczbowo poniżej 55% bez towarzyszących objawów; (b) spadek LVEF jest mniejszy lub równy 5% (w wartości bezwzględnej) i poniżej 55% z towarzyszącymi objawami niewydolności serca; (c) występują objawy niewydolności serca, w tym tachykardia i obecność III tonu serca.

Tabela 3. Definicje kardiotoxyczności.

Organizacja/ Autor	Nazwa Zjawiska Definiowanego	Definicja	Rok	Źródło
The Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC)	Kardiotoksyczność	Bezwzględny spadek LVEF o co najmniej 5% do wartości <55% z towarzyszącymi objawami/nieprawidłowościami badania fizykalnego typowymi dla niewydolności serca <u>lub</u> spadek o co najmniej 10% do wartości <55% bez objawów	2002	Seidman A et al. J Clin Oncol. ⁹⁵
National Institutes of Health (NIH)	Zdarzenie sercowe (ang. <i>cardiac event</i>)	Bezwzględne obniżenie się LVEF o $\geq 20\%$ <u>lub</u> $\geq 10\%$ i poniżej dolnej granicy normy (od pomiaru wyjściowego) <u>lub</u> jakikolwiek bezwzględny spadek (ang. <i>postbaseline</i>) $\geq 5\%$ i poniżej dolnej granicy normy	2003	Swain SM et al. Cancer ⁹⁶
Badacze NSABP B-31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)	Kardiotoksyczność	Zmniejszenie LVEF o 10-15 punktów procentowych oraz poniżej wartości uznawanej za dolną granicę normy <u>lub</u> obniżenie się o ≥ 15 punktów procentowych	2005	Tan-Chiu E et al. J Clin Oncol. ⁵⁸

The National Cancer Institute (NCI)	Dysfunkcja lewej komory serca i niewydolność serca	Stopień 1 zdefiniowano jako bezobjawowy wzrost biomarkerów <u>lub</u> nieprawidłowości w obrazowaniu serca	2009	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ⁹⁷
The Breast Cancer International Research Group (BCIRG)	Bezobjawowa dysfunkcja lewej komory serca	Bezwzględna redukcja LVEF >10% w odniesieniu wartości wyjściowej	2011	Slamon D et al. N Engl J Med. ²³
American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging	Dysfunkcja mięśnia sercowego związana z lekami onkologicznymi (ang. Cancer Therapeutics Related Cardiac Dysfunction; CTRCD)	Bezwzględny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca o ponad 10% do wartości 53% lub niższej, potwierdzony powtórny obrazowaniem	2014	Plana JCGM et al. J Am Soc Echocardiogr. ⁹⁸
Badacze Herceptin Adjuvant (HERA) Trial	Bezobjawowa redukcja LVEF	Bezwzględny spadek LVEF o ponad 10% do wartości niższej niż 50%	2015	Piccart-Gebhart MJ. N Engl J Med. ⁹⁹
	Kardiotoksyczność	Spadek LVEF definiowany jak wyżej <u>lub</u> niewydolność serca (definiowana jak wyżej, z towarzyszącymi objawami)		

CREC – Komitet Oceny Kardiologicznej (ang. Cardiac Review and Evaluation Committee); NIH - Narodowy Instytut Zdrowia (ang. National Institutes of Health); NSABP – narodowy projekt w leczeniu uzupełniającym

raka piersi i jelita (ang. *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*); NCI – Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*); BCIRG – Międzynarodowa Grupa Robocza Raka Piersi (ang. *The Breast Cancer International Research Group*); CTRCD – dysfunkcja mięśnia sercowego związana z lekami onkologicznymi (ang. *Cancer Therapeutics Related Cardiac Dysfunction*), HERA – nazwa badania klinicznego (ang. *Herceptin Adjuvant trial*)

Częstość występowania poantracyklinowej dysfunkcji skurczowej lewej komory serca i niewydolności serca

Dla dawki doksorubicyny wynoszącej 400 mg/m² częstość występowania niewydolności serca wynosi 5%, podczas gdy dla 550 mg/m² jest już pięciokrotnie wyższa⁹⁶. Analizy retrospektywne pochodzące nie z badań klinicznych, ale z obserwacji praktyki klinicznej podają natomiast częstość występowania niewydolności serca wśród chorych z rakiem piersi i hematologicznych na poziomie 6,6%¹⁰⁰. Autorzy wykazują, że aż 47% przyjęć wśród chorych onkologicznych z powodu niewydolności serca ma miejsce w ciągu pierwszego roku od podania chemioterapii. W porównaniu do grupy kontrolnej (chorzy onkologiczni bez HF) śmiertelność jest większa wśród chorych z diagnozą HF.

Według Cardinale aż 98% z przypadków kardiotoxyczności (występującej u 9% chorych poddanych obserwacji), definiowanej jako spadek o więcej niż 10 punktów procentowych i poniżej granicznej wartości 50%, ma miejsce w pierwszym roku obserwacji¹⁰¹. Dane te dotyczą jednak heterogenicznej grupy pacjentów – nie tylko pacjentek z rakiem piersi, ale z rozpoznaniem innych nowotworów złośliwych (około połowa badanej populacji). Należy mieć też na uwadze, że stosowano zarówno schematy zawierające doksorubicynę, jak i epirubicynę, a mediana dawki kumulacyjnej w grupie gdzie wystąpiła kardiotoxyczność wyniosła około 360 mg/m². Odmienne prezentują się wyniki prospektywnych analiz dla niskich dawek adriamycyny do 240 mg/m². W ciągu pierwszego roku obserwacji spadek LVEF (zdefiniowany tożsamo) występuje jedynie u 1,1% chorych¹⁰². Dane dotyczące częstości występowania kardiotoxyczności o typie przewlekłym wczesnym są zatem dość rozbieżne i zależą od charakteru oceny (prospektywna/retrospektywna) oraz doboru badanej populacji (w tym stosowanej dawki kumulacyjnej antracyklin).

Podawana w publikacjach częstość bezobjawowego spadku frakcji wyrzutowej lewej komory (bez wyszczególnienia na toksyczność wczesną lub opóźnioną) mieści się w bardzo szerokich granicach: od 9 do 54% i w dużej mierze zależy od definicji kardiotoxyczności przyjętej przez autorów oraz stosowanych dawek kumulacyjnych^{96,101}. Speyer wykazał, że

spadek frakcji wyrzutowej lewej komory **przy dawce adriamycyny niższej niż 400 mg/m²** występuje u **4% pacjentek z rakiem piersi**. Natomiast w granicach 400–500 mg/m² już u 15% kobiet otrzymujących antracykliny odnotowywano obniżenie LVEF¹⁰³.

Odnosząc się do danych z dużej metaanalizy (mediana obserwacji – 9 lat) można przyjąć, że objawowa kardi toksyczność występuje u 6%, natomiast bezobjawowa u 18% pacjentów otrzymujących antracykliny (bez podziału na rodzaj leczonego nowotworu, przyjmowany schemat i dawkę kumulacyjną)⁵⁰.

Niewiele jest obserwacji oceniających częstość występowania kardi toksyczności typu późnego (powyżej roku od ekspozycji na antracykliny) wśród kobiet z rakiem piersi. Odsetek chorych ze spadkiem LVEF <50% po 10 latach od ekspozycji na niskie kumulacyjne dawki antracyklin (mediana 240 mg/m²), według jednej z publikacji, wynosi jedynie 1,9%¹⁰⁴. Istnieją tylko pojedyncze prace prospektywne z wieloletnim okresem obserwacji w tej szczególnej grupie chorych. W jednej z nich wykazano, że po ośmiu latach po przebytych leczeniu chemioterapią zawierającą w swoim składzie epirubicynę (100 mg/m²/cykl), 2% kobiet z rakiem piersi doświadcza niewydolności serca, natomiast do bezobjawowej LVD dochodzi u 21% chorych¹⁰⁵. W zbiorczej analizie danych z zakończonych badań prospektywnych (1000 kobiet z rakiem piersi po 14 latach od zakończenia leczenia doksorubicyną, z medianą dawki adriamycyny wynoszącą 294 mg/m²) odnotowano 0,4% śmiertelności z przyczyn kardiologicznych¹⁰⁶. Ocena funkcji skurczowej przeprowadzona została po 11 latach (mediana czasu kontroli echokardiograficznej) – dysfunkcja skurczowa definiowana jako patologiczna (<50%) i graniczna (50-55%) wystąpiła łącznie 5% badanych. Dla porównania, przy wyższych dawkach kumulacyjnych (mediana 377 mg/m²) i populacji chorych z różnymi rodzajami nowotworów, w sześcioletniej obserwacji, subkliniczna kardi toksyczność dotyczy aż 31% badanych, a objawowa 4%⁵⁵.

Istnieją także prace oryginalne podważające dogmat dotyczący w ogóle istnienia większego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych po terapii antracyklinami w porównaniu do kobiet z wczesnym rakiem piersi leczonych schematami niezawierającymi tej grupy leków, ale na uwadze należy mieć ograniczenia tego typu badań (przykładowo problem selekcji próby, ang. *selection bias*)¹⁰⁷.

2.4. Metody kardioprotekcji

Zasadniczym podejściem ograniczającym częstość występowania kardiotoxyczności, choć nie eliminującym jej całkowicie, pozostaje przestrzeganie dawki kumulacyjnej cytostatyku. Wykazano, że ryzyko dysfunkcji mięśnia sercowego wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki zastosowanej antracykliny. Dla dokсорubicyny nie zaleca się przekraczania dawki 450–500 mg/m² ¹⁰⁸. Stosowanie radioterapii lub występowanie zmian strukturalnych w sercu (na przykład przerost lewej komory serca, choroba wieńcowa) powoduje konieczność dalszej redukcji kumulacyjnej ilości leku do 400–450 mg/m² ¹⁰⁹. Epirubicyna może być podawana do łącznej dawki 900 mg/m² – z uwagi na znaczny wzrost częstości występowania AIC po przekroczeniu tego progu^{110,111}. Należy jednak podkreślić, że nawet dla niższych dawek antracyklin ryzyko niewydolności serca nie jest pomijalnie małe i że z uwagi na osobniczą wrażliwość nie istnieje jedna uniwersalna pod kątem bezpieczeństwa dawka kumulacyjna.

Pomimo, że w niektórych pracach wykazano, że wydłużenie wlewu antracyklin do 6 lub więcej godzin związane było z istotnym zmniejszeniem się ryzyka kardiotoxyczności, z przyczyn praktycznych nie zostało to wprowadzone do praktyki lekarskiej.

Mając na uwadze ochronę mięśnia sercowego próbowano wydłużać wlewy cytostatyków, ale z przyczyn praktycznych nie zostało to wprowadzone do praktyki lekarskiej¹¹². Jest to jednak strategia prewencyjna o udowodnionej skuteczności – w przeglądzie systematycznym wydłużenie wlewu antracyklin do 6 lub więcej godzin było związane z istotnym zmniejszeniem się ryzyka kardiotoxyczności¹¹³.

Opracowano także formy liposomalne antracyklin o mniejszym potencjale kardiotoxycznym^{114,115}, jednak na dzień dzisiejszy, nie dowiedziono, że są równie skuteczne w leczeniu adjuwantowym ¹⁰⁹. W terapii raka piersi z przerzutami mniej kardiotoxyczne postaci pozostają w Polsce trudno dostępne. Formy liposomalne są stosowane tylko w przypadku kobiet, które mają wiele obciążeń kardiologicznych w wywiadzie lub przekroczyły dopuszczalną kumulacyjną dawkę antracyklin^{18,116}.

Strategie kardioprotektywne podsumowano w tabeli numer 4.

Tabela 4. Strategie kardioprotektywne z uwzględnieniem ich skuteczności i zastosowania w Polsce.

Strategia kardioprotektywna	Zastosowanie strategii w Polsce	Skuteczność strategii
<p>1. Rezygnacja z zastosowania antracyklin na rzecz mniej kardiotoksycznych schematów chemioterapii.</p>	<p>Stosowana głównie u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin lub podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p>	<p>Eliminuje ryzyko związane z antracyklinami; możliwe wystąpienie innych powikłań</p>
<p>2. Przestrzeganie dawek kumulacyjnych dla adriamycyny i epirubicyny.</p>	<p>W terapii raka piersi stosowana standardowo.</p>	<p>Zmniejszenie częstości występowania AIC; nie eliminuje całkowicie jej występowania.</p>
<p>3. Wydłużenie wlewu adriamycyny (do 6 godzin lub więcej).</p>	<p>Nie stosowana.</p>	<p>Zmniejszenie częstości występowania AIC; nie eliminuje całkowicie jej występowania.</p>

<p>4. Zastosowanie form liposomalnych antracyklin.</p>	<p>Stosowana u wybranych chorych w leczeniu wyłącznie paliatywnym.</p>	<p>Zmniejszenie częstości występowania AIC; nie eliminuje całkowicie jej występowania.</p>
<p>5. Prewencja farmakologiczna – beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, statyny, dezrazoksan.</p>	<p>Nie stosowane w Polsce. Brak rejestracji leków* ze wskazaniem prewencja AIC w Unii Europejskiej.</p>	<p>Strategia wymagająca potwierdzenia, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących niskie dawki kumulacyjne antracyklin.</p>

AIC - kardiotoxyczność wywołana stosowaniem antracyklin (ang. anthracycline induced cardiotoxicity)

**poza deksrazoksanem*

W kontekście farmakologicznego zapobiegania AIC badane są głównie leki przeciwnadciśnieniowe, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityki, z uwagi na ich skuteczność i ugruntowaną pozycję w leczeniu niewydolności serca¹¹⁷ oraz dane z badań podstawowych^{118–121}.

Sugeruje się, że ACE inhibitory wywołują pożądany efekt ochronny na mięsień sercowy w postaci utrzymania prawidłowej funkcji mitochondriów (zapobieganie poantracyklinowemu spadkowi wydajności łańcucha oddechowego i obniżeniu zawartości trójfosforanu adenozy w cytozolu) oraz ograniczenia powstawania reaktywnych form tlenu^{31,120}.

Do chwili obecnej brakuje pewnych dowodów wskazujących na to, aby jakkolwiek interwencja farmakologiczna zastosowana przed rozpoczęciem chemioterapii lub na etapie bezobjawowym powodowała zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z wywiadem ekspozycji na antracykliny. Podobnie nie istnieją badania z wieloletnim okresem obserwacji wskazujące na zmniejszenie odsetka chorych u których dochodzi do rozwoju niewydolności serca po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny w prewencji kardiotoxyczności poantracyklinowej wśród kobiet rakiem piersi. Dostępne są natomiast wyniki prac dotyczących wpływu ACEi i beta-adrenolityków na

częstość występowania bezobjawowej dysfunkcji lewej komory lub niewydolności serca, w obserwacjach krótszych, 6-12 miesięcznych.

Rola inhibitorów konwertazy angiotensyny w prewencji AIC

O ile pozycja ACE inhibitorów w terapii pacjentów z rozpoznaną niewydolnością serca powstałą na różnym podłożu jest dobrze ugruntowana^{122,123}, o tyle rola tej grupy leków w prewencji pierwotnej uszkodzenia mięśnia serca jest mniej poznana.

W pracy Georgakopoulos i wsp. autorzy weryfikowali podczas trzyletniej obserwacji zasadność stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny II (enalaprilu) lub beta-blokera (metoprololu) w prewencji uszkodzenia poantracyklinowego u 125 chorych z chłoniakami leczonymi doksorubicyną (w dawce 50 mg/m², 6-8 cykli chemioterapii). Wyniki nie wykazały wpływu zastosowanej terapii na zmniejszenie częstości występowania niewydolności serca w grupie, gdzie zastosowano interwencję¹²⁴.

W innej pracy Janbabai i wsp. wskazali na potencjalny korzystny wpływ enalaprilu w porównaniu do placebo w grupie składającej się głównie z kobiet i większości z rozpoznaniem raka piersi, w wieku 21-74 lata, otrzymujących doksorubicynę (w większej jednak o ponad 100 mg/m² niż standardowo dawce)¹²⁵. W grupie z placebo doszło do spadku LVEF po 6 miesiącach obserwacji, natomiast parametr ten nie uległ zmianie w grupie z badanym lekiem. Porównanie poziomu troponiny I (mierzonej w surowicy krwi jednorazowo po miesiącu od rozpoczęcia chemioterapii) między ramionami wykazało istotne wyższe jej poziomy w grupie kontrolnej. Autorzy podają, że pacjenci, którzy wymagali zastosowania radioterapii i trastuzumabu mieli to leczenie odroczone do czasu zakończenia sześciomiesięcznej obserwacji w badaniu, co jest faktem dość kontrowersyjnym. Z kolei Długosz-Danecka ze współpracownikami przedstawili wyniki pracy z historyczną grupą kontrolną, gdzie 35 chorym z chłoniakami nieziarniczymi o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym podawano ramipril i/lub bisporolol z intencją prewencji poantracyklinowego uszkodzenia mięśnia sercowego. W ramieniu kontrolnym (bez ACEi i beta-blokera) śmiertelność wyniosła 14,5% po 3 latach obserwacji, natomiast w grupie otrzymującej wymienione leki nie wystąpiły zdarzenia śmiertelne. Autorzy zaobserwowali istotną statystycznie różnicę w prognozowanym pięcioletnim przeżyciu (74% w grupie prewencji oraz 60% w grupie kontrolnej)¹²⁶. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że grupę badaną zawężono do chorych z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Wyniki te wymagają ponadto weryfikacji w badaniu prospektywnym randomizowanym.

Aktualnie trwa czteroramienne badanie SAFE oceniające – przy użyciu śledzenia markerów akustycznych (tak zwanej speckle tracking echokardiografii) – wpływ beta-blokerów i/lub inhibitorów konwertazy na subkliniczne cechy uszkodzenia mięśnia sercowego¹²⁷.

Beta-adrenolityki w prewencji AIC

Pierwszym badaniem klinicznym, randomizowanym z zastosowaniem placebo (zgodnie z informacją autorów) – oceniającym prewencyjny efekt beta-blokerów na rozwój kardiomiopatii poantracyklinowej, pozostaje praca Kalay i współautorów¹²⁸. Połowie losowo wybranych z 50 pacjentów otrzymujących antracykliny w ramach leczenia onkologicznego przez pół roku podawano karwedilol. Efekt stosowanej interwencji oceniano przy pomocy echokardiografii. Nie odnotowano różnicy w średniej wartości LVEF w ramieniu z beta-blokerem natomiast zaobserwowano wyraźny spadek frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie placebo. W grupie kontrolnej doszło również do pogorszenia się funkcji rozkurczowej. Nie porównano jednak statystycznie obu ramion ze sobą ani nie analizowano wyników pod kątem odsetka osób z obecnością kardiotoxyczności na podstawie przyjętych definicji (prawdopodobnie z uwagi na brak osób spełniających kryteria kardiotoxyczności). Autorzy konkludują, że karwedilol może wywierać działanie ochronne w stosunku do funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory u chorych leczonych antracyklinami. Wymienione ograniczenia oraz krótki czas obserwacji nie pozwalają na przełożenie badania na praktykę kliniczną.

Wyniki bliźniaczej obserwacji, z podobnymi ograniczeniami, opartej na badaniu małej populacji pacjentów (54 osoby) z nowotworami hematologicznymi, ale bez zastosowania placebo, wykazały, że w 6 miesięcznej obserwacji karwedilol miał potencjalnie korzystny wpływ na prewencję dysfunkcji skurczowej mięśnia lewej komory w porównaniu do grupy kontrolnej (nieleczonej beta-blokerem)¹²⁹.

Prewencja farmakologiczna AIC wśród kobiet z rakiem piersi

W niedawno opublikowanej retrospektywnej analizie grupy kobiet z rakiem piersi (w wieku > 66 lat) poddanych terapii antracyklinami i trastuzumabem, wykazano, że pacjentki, które wywiadzie stosowały ACE-i i/lub beta-blokery – przed lub w trakcie leczenia kardiotoxyczną terapią – miały znamienne niższe ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności

oraz śmiertelności¹³⁰. Wyniki te odnoszą się jednak do grupy pacjentek, które – z uwagi na starszy wiek, stan pomenopauzalny, częściej współwystępujące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz choroby układu krążenia – należą do populacji o wyższym ryzyku uszkodzenia mięśnia sercowego w wyniku terapii onkologicznej opartej o antybiotyki antracyklinowe czy leki anty-HER2. Rezultatów otrzymanych przez autorów nie można jednak uogólnić na całą populację kobiet z rakiem piersi, zwłaszcza kobiet w młodszych grupach wiekowych, bez współwystępujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i AIC. Istotny pozostaje także fakt, że ACEi lub beta-adrenolityki stosowane były nie w celach prewencyjnych, ale terapeutycznych współistniejących schorzeń. Istnieje zatem ryzyko, że chore które nie otrzymywały leków mogły być pacjentkami z nierozpoznanymi, a zatem nieleczonymi, chorobami układu sercowo-naczyniowego. Tym samym, może się nasuwać wniosek, że pozytywny efekt zawiera się zwyczajnie w rozpoznaniu i właściwym leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Zauważyć należy, że badano wyłącznie chore z rozpoznaniem raka piersi, a dwa ramiona badania stratyfikowano pod względem tego czy pacjentka stosowała potencjalnie protekcyjne leki. Nie dokonano porównania między populacją chorych onkologicznych a grupą, w przypadku której nie było wywiadu choroby nowotworowej. Bez takiej analizy nie można oddzielić ogólnie korzystnego efektu ACEi/beta-adrenolityków od efektu związanego z ochroną przed uszkodzeniem w wyniku kardiotoksycznej terapii raka piersi.

W innym badaniu, w grupie 91 chorych z rakiem piersi, wśród których stosowano terapię z antracyklinami, przeprowadzono randomizowane badanie, z zastosowaniem placebo, oceniające wpływ beta-blokera (karwedilolu) na parametry echokardiograficzne oraz poziom troponiny I¹³¹. Na końcu sześciomiesięcznego okresu obserwacji LVEF obniżyło się istotnie w grupie kontrolnej, podczas gdy w grupie otrzymującej lek pozostało niezmienione. W porównaniu wyników pomiaru troponiny I między tymi grupami, stwierdzono wyższe jej stężenie w grupie nie zażywającej beta-blokera. Wnioski autorów sugerują ochronny wpływ karwedilolu na mięsień serca. Krótki okres obserwacji, brak porównania statystycznego LVEF między ramionami (ocena interakcji) i odsetka przypadków spełniających kryteria kardiotoksyczności w obu grupach, stanowią jednak zasadnicze ograniczenia w wymienionej pracy.

2.5. Diagnostyka i prewencja kardiologiczna u chorych na raka piersi w Polsce

W rutynowej praktyce lekarskiej w Polsce przed chemioterapią wykonuje się badanie echokardiograficzne, między innymi w celu wyodrębnienia pacjentek z nierozpoznaną dysfunkcją mięśnia sercowego. Dotyczy to szczególnie tych z współistniejącymi chorobami układu krążenia lub osób starszych. Kontrola echokardiograficzna ma miejsce także przed i w trakcie leczenia trastuzumabem (przeciwciałem łączącym się z receptorem HER2), który może wywierać kardi toksyczne działanie na mięsień serca. Prowadzona jest ona jednak obecnie tylko w 3, 6 miesiącu oraz po zakończeniu terapii – zgodnie z wymogami programu lekowego dotyczącego raka piersi ze stycznia 2019 wydanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) – i wśród relatywnie niewielkiego odsetka pacjentek, gdyż nadekspresja receptora HER2 dotyczy tylko 20–30% chorych na raka piersi^{132,133}. Zgodnie z zapisami refundacyjnymi nie każda pacjentka może otrzymać trastuzumab, z uwagi – między innymi – na zaawansowanie choroby nowotworowej, co dodatkowo pomniejsza grupę poddawaną badaniom obrazowym serca. W polskich warunkach nie wykonuje się rutynowych kontrolnych badań echokardiograficznych u pacjentek otrzymujących antracykliny, których nie zakwalifikowano do programu lekowego raka piersi dotyczącego terapii anti-HER2. Kardi toksyczność wykrywana jest zatem późno, w momencie gdy pojawiają się objawy kliniczne z nią związane. Następstwem braku monitorowania jest nierzadkie wykrycie uszkodzenia mięśnia serca dopiero w momencie kiedy zaistniałe procesy, będące podłożem rozwoju niewydolności serca, są nieodwracalne pomimo zastosowania leczenia kardiologicznego. Opóźnione w rozpoczęciu leczenie powikłań kardiologicznych po przebytej terapii z antracyklinami jest strategią nieoptymalną, stąd też podjęto próby działań prewencyjnych, mających na celu zminimalizowanie ryzyka poantracyklinowej niewydolności serca. Spośród wielu badanych leków, największe nadzieje wiąże się ze zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz beta-blokerów. Nadal jednak niewiele wiadomo o ich roli w prewencji uszkodzenia serca wśród pacjentek otrzymujących antracykliny z powodu raka piersi¹³⁴.

NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) w wytycznych 2018 nadzoru nad osobami wyleczonymi z nowotworu (ang. *NCCN guidelines for cancer survivorship*) zaleca echokardiograficzny screening w kierunku niewydolności serca u pacjentów

wysokiego ryzyka w ciągu roku od zakończenia chemioterapii ale nie sugeruje żadnej strategii prewencyjnej¹³⁵. Polskie Rekomendacje Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego z 2011 postulują natomiast rozważenie włączenia inhibitora konwertazy angiotensyny u chorych otrzymujących antracykliny przed rozpoczęciem kardiotoksycznej chemioterapii¹³⁶. Stosowanie ACEi uzasadniają wyniki badania, gdzie 75% populacji badanej stanowili pacjenci z innymi rozpoznaniem niż rak piersi, otrzymujących chemioterapie w dużych dawkach i wyższe niż standardowo podawane w raku gruczołu sutkowego ilości kumulacyjne antybiotyków antracyklinowych¹³⁷. W literaturze brakuje badań randomizowanych potwierdzających zasadność włączania prewencji inhibitorem konwertazy angiotensyny u kobiet z rakiem piersi bez istotnych obciążeń sercowo-naczyniowych otrzymujących standardowe (dla dokсорubicyny w leczeniu uzupełniającym do 240 mg/m²) dawki kumulacyjne antracyklin. Przeprowadzone badanie uzupełnia brakującą wiedzę dotyczącą tego zagadnienia.

3. Cel pracy

Celem pracy jest:

Ocena wpływu rocznej terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny (ramipilem) na frakcję wyrzutową lewej komory serca oraz wybrane markery biochemiczne uszkodzenia mięśnia sercowego wśród kobiet z rakiem piersi, bez współistniejących schorzeń sercowo-naczyniowych (oprócz łagodnej postaci nadciśnienia), leczonych chemioterapią adjuwantową zawierającą antracykliny w porównaniu do grupy kontrolnej (bez ramiprilu).

4. Metody

Na prowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej o numerze: KBET/208/B/2014 z dnia 25 września 2014. Przed przystąpieniem do badania warunkiem koniecznym do spełnienia było uzyskanie pisemnej świadomej zgody od pacjentek, po uprzednim szczegółowym poinformowaniu ich o założeniach projektu. Badanie sfinansowano z dotacji celowej na rozwój młodych naukowców do 35 roku życia o numerze K/DSC/003117. Badania echokardiograficzne wykonywał Promotor – prof. UJ dr hab. Ewa Konduracka, nieodpłatnie, w specjalistycznym gabinecie internistyczno-kardiologicznym e-med w Krakowie. Badania laboratoryjne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

4.1. Badana populacja

Do badania włączono 69 kobiet z histopatologicznie potwierdzoną diagnozą raka piersi, zakwalifikowanych do chemioterapii adjuwantowej zawierającej antracykliny, leczonych w latach 2014–2018 w Klinice Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Kryteria włączenia do badania

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

1. Rozpoznanie histopatologiczne raka piersi.
2. Przebyty zabieg operacyjny w zakresie piersi (z powodu raka gruczołu piersiowego aktualnie rozpoznanego).
3. Kwalifikacja do chemioterapii adjuwantowej zawierającej antracykliny (doksorubicynę lub epirubicynę).
4. Wiek 35–65 lat.
5. Płeć żeńska.

Kryteria wykluczenia z badania zawierały:

1. Rozpoznanie raka gruczołu piersiowego w stadium uogólnienia.
2. Przeciwwskazania do zastosowania inhibitora konwertazy angiotensyny.
3. Stosowanie ACEi lub sartanu do 8 tygodni przed włączeniem do badania.
4. Przebyta terapia antracyklinami w wywiadzie.
5. Stosowanie uprzednio radioterapii w obszarze klatki piersiowej.
6. Współistnienie choroby lub chorób sercowo-naczyniowych, z wyłączeniem łagodnej postaci nadciśnienia tętniczego (140-159/90-99 mmHg).
7. Incydent sercowo-naczyniowy w wywiadzie.
8. Wyjściowa wartość LVEF poniżej 50% (mierzona w spoczynku).
9. Wyjściowy poziom NT-proBNP powyżej normy laboratoryjnej (≥ 125 pg/ml) przy nieprawidłowym wyniku echokardiograficznym lub/i współistniejących objawach ze strony układu krążenia.
10. Wyjściowy poziom troponiny I powyżej normy laboratoryjnej ($\geq 0,01$ $\mu\text{g/l}$)
11. Rozpoznanie innego nowotworu złośliwego do 5 lat wstecz, poza nowotworami in situ.
12. Umiarkowane lub ciężkie upośledzenie funkcji wątroby (transaminazy >3 razy górna granica normy; bilirubina $\geq 1,5$ x górnej granicy normy), przewlekła choroba nerek w stadium IV lub V (eGFR obliczony według wzoru CKD-EPI¹³⁸ < 30 ml/min/1,73 m²).
13. Niskie ciśnienie tętnicze krwi (wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi <90 mmHg lub rozkurczowego <50 mmHg).
14. Choroba psychiczna.
15. Upośledzenie umysłowe.
16. Brak zgody na udział w badaniu.

Badaniem przesiewowym pod kątem możliwości udziału w badaniu objęto **wszystkie pacjentki z rozpoznaniem raka piersi** (ICD10: C50) zgłaszające się **pierwszorazowo** do Kliniki Onkologii w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie.

Osobom spełniającym kryteria włączenia do badania przedstawiano formularz informacji dla pacjenta. Przed przystąpieniem do badania warunkiem koniecznym do spełnienia było uzyskanie pisemnej, świadomej zgody od pacjentek, po uprzednim szczegółowym poinformowaniu ich o założeniach projektu.

Wśród pacjentek spełniających podstawowe kryteria włączenia (rak piersi po zabiegu operacyjnym, wiek, płeć, kwalifikacja do antracyklin), najczęstszą przyczyną nie zakwalifikowania do badania było aktualne stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny w przebiegu terapii rozpoznanego nadciśnienia tętniczego. 72 pacjentki spełniły kryteria włączenia, z czego trzy kobiety odmówiły udziału w badaniu.

Do badania ostatecznie włączono 69 pacjentek. Spośród wstępnie zakwalifikowanych kobiet z kontynuacji obserwacji wyłączono 2 osoby: 1 – z powodu zmiany kwalifikacji na schemat chemioterapii pozbawiony antracyklin, 1 – z uwagi na rezygnację z udziału w badaniu po zakończeniu leczenia chemioterapią.

Ostatecznie badanie ukończyło 67 pacjentek.

W zakresie badań echokardiograficznych brakowało <2% wyników. Nie było pacjentek z brakiem w więcej niż jednym pomiarze LVEF.

W zakresie NT-proBNP brakowało 13 wyników z 335 należnych, to jest 3,8%. Brak dotyczył w większości jednego pomiaru, a jedynie u dwóch pacjentek dwóch pomiarów. Nie było pacjentek z brakiem więcej niż dwóch pomiarów na 5 należnych. W przypadku oznaczeń troponin brakowało jedynie 2 wyników (0,75%). Braki danych spowodowane były przede wszystkim nie zgłaszaniem się pacjentek na wyznaczone procedury. Inne przyczyny obejmowały trudność z pobraniem krwi, hemolizę badanej próbki krwi, problem z wykonaniem badania przez laboratorium.

Do badania kwalifikowano pacjentki, które otrzymywały leczenie cytotoksyczne zawierające antracykliny. Stosowane rodzaje chemioterapii obejmowały schemat AC (4 kursy) oraz FEC lub EC (3–6 serii). Schemat AC składał się z doksorubicyny w dawce 60 mg/m² oraz cyklofosfamidu w dawce 600 mg/m² i podawany był co 21 dni w trybie ambulatoryjnym. Schemat o większej gęstości dawki (tkz. schemat „*dose-dense*“, ordynowany co 14 dni) zastosowano u 2 pacjentek. W przypadku braku odroczeń i innych przesunięć kolejnych cykli leczenia chemioterapię z antracykliną zakańczano po 12 tygodniach, a przy częstszym rytmie po ośmiu. Schemat EC±F obejmował epirubicynę (75-100 mg/m²) i cyklofosfamid (500 mg/m²) ± 5-fluorouracyl (500 mg/m²). Sumarycznie podawano 3-6 serii FEC/EC w odstępach co 21 dni.

Warunkiem włączenia do analizy końcowej było otrzymanie przez pacjentkę co najmniej jednej serii chemioterapii zawierającej w swoim składzie antracyklinę.

4.2. Rodzaj badania

Przeprowadzono prospektywne randomizowane badanie bez zastosowania placebo. Pacjentki przydzielano losowo, w stosunku 1:1, przy użyciu programu dostępnego pod adresem strony internetowej: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>, do grupy otrzymującej ramipril w stopniowo zwiększanej dawce (do dawki maksymalnej wynoszącej 10 mg) lub do ramienia kontrolnego. Obserwacja z wykonywaniem zaplanowanych procedur trwała 48 tygodni (± 4 tygodnie).

4.3. Rodzaj i przebieg procedur monitorujących funkcje mięśnia serca

4.3.1. Echokardiografia

Badanie echokardiograficzne wykonywano na aparacie VIVID S-6 (GE Medical System), wyposażonym w głowice o częstotliwości 2.5-4 MHz. Pomiary frakcji wyrzutowej lewej komory wykonywano w spoczynku przy zastosowaniu metody planimetrycznej Simpsona^{139,140}.

Za wartość LVEF uznawano średnią z trzech następujących po sobie pomiarów.

Większość badań echokardiograficznych zostało wykonanych przez jednego ultrasonografistę w osobie Promotora.

Pomiaru LVEF w badaniu echokardiograficznym dokonywano:

- a) przed chemioterapią (w momencie screeningu),
- b) po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej zawierającej antracykliny,
- c) w 6 miesiącu obserwacji (od dnia rozpoczęcia chemioterapii),
- d) w 12 miesiącu obserwacji (od dnia rozpoczęcia chemioterapii).

4.3.2. Badania laboratoryjne

NT-proBNP oznaczano na analizatorze cobas e411 metodą elektrochemiluminescencji ECLIA (*ang. electrochemiluminescence immunoassay*). Wartości prawidłowe parametru mieściły się w zakresie poniżej 125 pg/ml.

Troponinę I mierzono na analizatorze VIDAS metodą immunoenzymatyczną ELISA (*ang. enzyme-linked immunosorbent assay*). Stężenia poniżej 0,01 µg/l uznawane były za prawidłowe.

Pierwszy etap obserwacji obejmował okres otrzymywania przez chore chemioterapii zawierającej antracykliny.

Pomiaru troponiny dokonywano 4-krotnie:

- a) przed rozpoczęciem chemioterapii,
- b) po pierwszym cyklu chemioterapii,
- c) po środkowym cyklu chemioterapii,
- d) po ostatnim cyklu chemioterapii.

Pomiar NT-proBNP miał miejsce 3-krotnie:

- a) przed rozpoczęciem chemioterapii,
- b) po pierwszym cyklu chemioterapii,
- c) po ostatnim cyklu chemioterapii.

Krew w podpunktach b), c) i d) pobierano po zakończeniu danej serii chemioterapii, tj. ok. 1,5 godziny od ukończenia wlewu antracykliny.

Pobranie krwi i badanie echokardiograficzne „po zakończeniu chemioterapii” miało miejsce nie po upływie określonej liczby tygodni, ale po otrzymaniu przez chorą zaplanowanej liczby kursów leczenia systemowego (w przypadku przedwczesnego jego zakończenia – w najbliższym możliwym czasie).

Drugi etap obserwacji obejmował okres po zakończeniu chemioterapii.

Pomiaru stężenia NT-proBNP dokonywano w identycznych punktach czasowych co badania echokardiograficzne (± 14 dni).

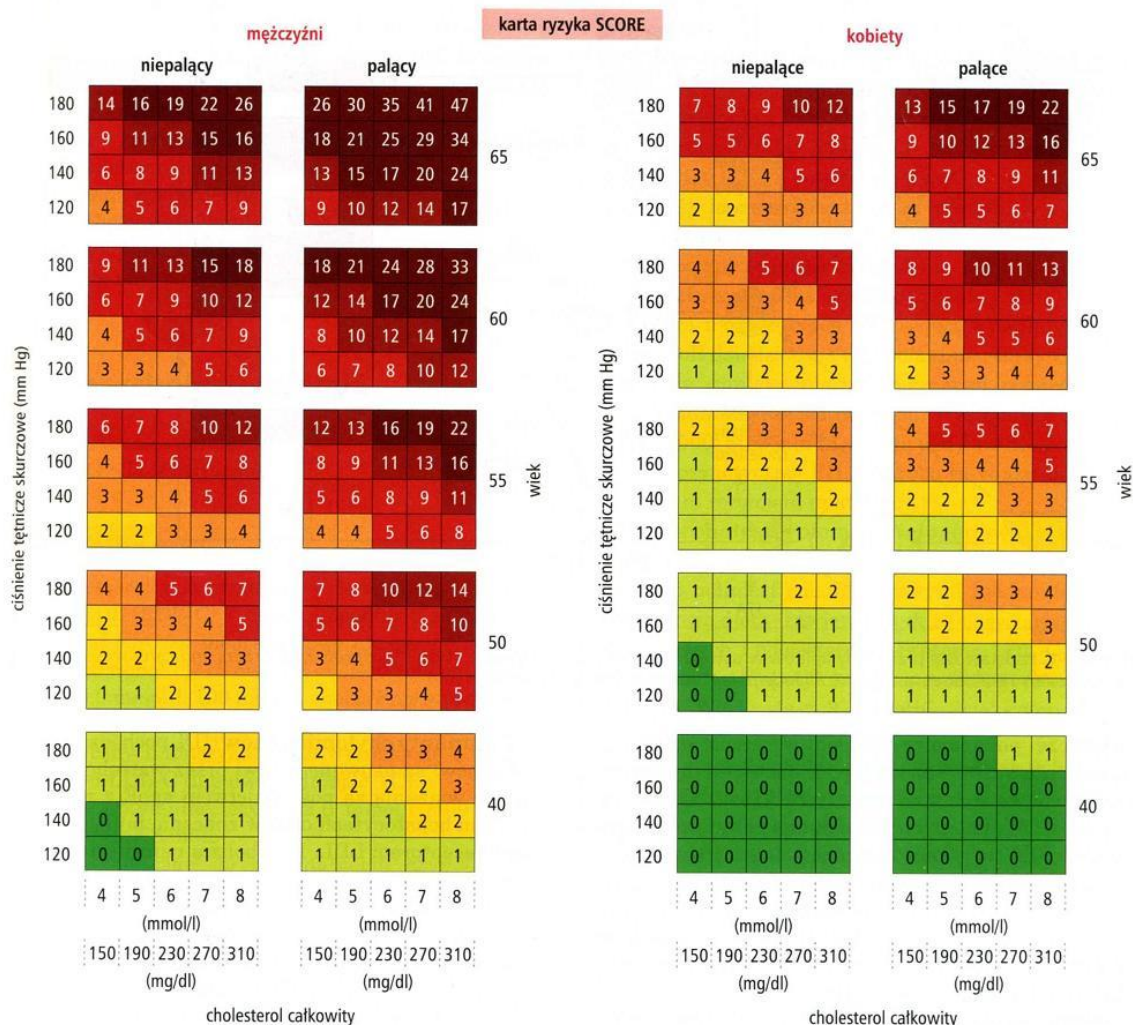
Pomiar NT-proBNP miał miejsce 2-krotnie:

- a) w 6 miesiącu (od dnia rozpoczęcia chemioterapii),
- b) w 12 miesiącu (od dnia rozpoczęcia chemioterapii).

4.3.3. Inne procedury

Wyjściowo zbierano również dane dotyczące obciążeń i kardiologicznych czynników ryzyka (palenie papierosów, wartość ciśnienia skurczowego krwi, poziom cholesterolu oraz pozostałe, takie jak obecność nadwagi/otyłości, cukrzycy/stanu przedcukrzycowego, otyłości brzusznej, aktywności fizycznej, a w przypadku dostępności danych – informacje dotyczące profilu lipidowego) i wywiadu rodzinnego. Przeprowadzono obliczenia ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE (skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, ang. *Systematic COronary Risk Evaluation*) opracowanego dla populacji europejskiej oraz POL-SCORE dla populacji polskiej^{141,142}. Do powyższych obliczeń wykorzystywano dane dotyczące wieku, płci, palenia tytoniu, wartości ciśnienia skurczowego krwi oraz cholesterolu całkowitego. **Dziesięcioletnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych obliczano przy użyciu ogólnodostępnych tablic SCORE¹⁴³.**

Na rycinie nr 1 przedstawiono ogólnodostępne tablice do wykorzystane do obliczenia ryzyka sercowo-naczyniowego w skali SCORE.



Rycina 1. Karta ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE (ang. Systematic COronary Risk Evaluation).

Przed rozpoczęciem chemioterapii obliczano również

indeks masy ciała (BMI), używając wzoru:

$$\text{BMI} = \text{waga [kg]} / \text{wzrost [m}^2\text{]}$$

oraz

pole powierzchni ciała (BSA) używając wzoru Dubois¹⁴⁴:

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{wzrost [cm]}^{0,725} \times \text{waga [kg]}^{0,425}$$

Po zakończeniu chemioterapii obliczano: łączną dawkę kumulacyjną podanej antracykliny (osobno dla adriamycyny i epirubicyny); rzeczywistą i należną intensywność dawki (RID i NID); stosunek rzeczywistej do zaplanowanej liczby tygodni leczenia¹⁴⁵ oraz względną intensywność dawki (WID) – inaczej relatywną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI)^{146,147}. Intensywność dawki, zgodnie z przyjętą definicją, oznacza ilość

chemioterapii podanej w określonej jednostce czasu, przedstawionej jako ilość miligramów leku, w przeliczeniu na m² powierzchni ciała, podanego w ciągu tygodnia¹⁴⁸. RDI (w wersji polskiej WID) jest to stosunek dostarczonej do zaplanowanej intensywności dawki (RID:NID), stąd przedstawiony jest jako ułamek dziesiętny lub wartość procentowa¹⁴⁹.

4.4. Procedura włączania i stopniowego zwiększania dawki ramiprilu w grupie otrzymującej interwencję.

Receptę na lek ramipril wystawiano każdej chorej przydzielonej do grupy interwencji przed rozpoczęciem chemioterapii. Początkowa dawka leku wynosiła 2,5 mg i włączana była najpóźniej 24 godziny przed wlewem pierwszego cyklu chemioterapii zawierającej antracykliny. Dawkę leku zwiększano o 2,5 mg co 7 dni aż do osiągnięcia zaplanowanej dawki maksymalnej, to jest 10 mg. W przypadku obaw pacjentek dotyczących możliwości obniżania ciśnienia tętniczego przez lek dopuszczano eskalację dawki co 14 dni. Dawkę maksymalną planowo osiągnano po 21 dniach. W przypadku odstępów 14-dniowych – po 42 dniach. W przypadku wskazań medycznych w trakcie trwania badania dopuszczano zastosowanie dawki ACEi większej niż 10 mg. **Chore kontynuowały zażywanie leku do zakończenia obserwacji w 48 tygodniu (±4tygodnie).** W przypadku nietolerancji wyższej dawki leku powracano do wcześniejszej akceptowanej przez chore. W przypadku nietolerancji najniższej dawki zaplanowano odstawienie leku badanego.

4.5. Bezpieczeństwo

Wyjściowo każda pacjentka wypełniała kwestionariusz bezpieczeństwa terapii inhibitorem angiotensyny pod kątem oceny, czy nie ma ona przeciwwskazań do zastosowania wymienionego leku. U żadnej chorej nie wystąpiły przeciwwskazania do zastosowania ACE inhibitora.

W okresie zwiększania dawki osoby zakwalifikowane do ramienia z ramipilem proszono o regularne pomiary ciśnienia tętniczego krwi co najmniej 2 razy na dobę oraz w razie wystąpienia gorszego samopoczucia bądź jakichkolwiek niepokojących objawów. Po zakończeniu chemioterapii z antracyklinami (standardowo okres około 12 tygodni), pacjentki te dokonywały pomiarów ciśnienia tętniczego krwi raz dziennie. Osobom w grupie kontrolnej wydawano również dzienniczki pomiaru ciśnień tętniczych krwi i zalecano pomiary w warunkach domowych.

W celu zapewnienia bezpieczeństwa osobom biorącym udział w badaniu doktorant oraz Promotor pozostawały dostępne dla pacjentek w razie potrzeby przez całą dobę.

Pacjentki również przed każdym cyklem chemioterapii miały wykonywane morfologię krwi i badania biochemiczne.

4.6. Etyka

Ze względów etycznych dopuszczono stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w trakcie trwania badania w ramieniu kontrolnym. Uznano za niezgodne z zasadami etyki lekarskiej ograniczanie lekarzowi wyboru odpowiedniego leczenia (na przykład nowo rozpoznanego nadciśnienia tętniczego), w przypadku konieczności jego rozpoczęcia w okresie rocznej obserwacji w badaniu. Podobnie w przypadku jeśli chora stosowała już inny lek przeciwnadciśnieniowy (poza ACEi lub sartanem) przed rekrutacją do projektu lub wymagała jego włączenia w czasie trwania badania, dopuszczano kontynuację lub wdrożenie wymienionego.

Z uwagi na istnienie powszechnego problemu (w badaniach medycznych zakładających stosowanie interwencji) w postaci nie zrozumienia przez chorych faktu, że biorą oni udział w badaniu klinicznym a nie standardowym leczeniu (tak zwane „złudzenie terapeutyczne”, ang. *therapeutic misconception*)^{150,151}, leczenie onkologiczne prowadzone było przez lekarzy nie związanych z badaniem przedstawionym w niniejszej pracy. Nadzór

nad rekrutacją i przebiegiem procedur w projekcie oraz kontakt z pacjentkami w sprawach związanych z badaniem należał wyłącznie do doktoranta. Poza dokładnym informowaniem pacjentek w formie pisemnej oraz ustnej o założeniach i celach projektu, rozdzielanie osób prowadzących leczenie (na te ordynujące standardowe leczenie oraz na te zlecające dodatkową interwencję ramiprilem) dodatkowo minimalizowało skutki w zjawiska określanego „złudzeniem terapeutycznym”.

4.7. Punkty końcowe badania

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena częstości występowania kardiotoksyczności w obu grupach oraz **porównanie odsetka chorych z kardiotoksycznością między grupami** – grupą otrzymującą ramipril (RA, ang. *ramipril arm*) i grupą kontrolną (CA, ang. *control arm*).

Kardiotoksyczność obserwowaną w **badaniu echokardiograficznym** definiowano jako **spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca poniżej 50% lub o więcej niż 10 punktów procentowych**.

Kardiotoksyczność obserwowaną w **badaniach laboratoryjnych** definiowano jako:

- a) **narastanie poziomu troponiny I powyżej normy laboratoryjnej ($\geq 0,01 \mu\text{g/l}$) lub**
 - b) **wzrost poziomu NT-proBNP powyżej normy laboratoryjnej ($\geq 125 \text{ pg/ml}$)**
- w jakimkolwiek pomiarze kontrolnym w czasie obserwacji.

Analizę odsetka pacjentek ze wzrostem wymienionych parametrów zaplanowano osobno dla NT-proBNP i troponiny I.

Zaplanowano porównywanie odsetka chorych z kardiotoksycznością, definiowaną według powyższych kryteriów, w grupie otrzymującej ramipril z pacjentami grupy kontrolnej.

Z uwagi na powyższe definicje analiza w tym przypadku dotyczyła **zmiennych jakościowych**.

Jako **drugorzędowe punkty końcowe** przyjęto:

- **zmiany parametrów LVEF i NT-proBNP w czasie,**
- **zmianę odsetka pacjentek z poziomem NT-proBNP ≥ 125 pg/ml w kolejnych momentach pomiaru,**
- **wystąpienie niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.**

W tym celu zaplanowano analizy zmiennych ilościowych:

- a) porównanie zmiany parametru LVEF i NT-proBNP w czasie i analizę interakcji w odniesieniu do leku,
- b) porównanie średniego stężenia NT-proBNP pomiędzy grupami – między pomiarem wyjściowym a pomiarami w każdym punkcie obserwacji z osobna, z oceną interakcji w odniesieniu do leku,
- c) porównanie średnich wartości LVEF pomiędzy grupami – między jednym z pomiarów kontrolnych (po chemioterapii, 6 miesiąc, 12 miesiąc) a wyjściowym, z oceną interakcji w odniesieniu do leku,
- d) ocenę wzrostu NT-proBNP w kontrolnych pomiarach (w odniesieniu do wartości wyjściowej), przedstawioną jako procent wzrostu oraz porównanie między ramionami,
- e) ocenę odsetka osób ze wzrostem, stabilizacją ($\pm 20\%$) i spadkiem stężenia NT-proBNP w obu ramionach badania – na końcu chemioterapii, w 6 i 12 miesiącu oraz porównanie między grupami;

oraz jakościowych:

- a) porównanie odsetka chorych z NT-proBNP ≥ 125 pg/ml w każdym z momentów pomiaru,
- b) porównanie odsetka chorych z niewydolnością serca/zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W zaplanowanej analizie uwzględniono ocenę występowania objawowej niewydolności serca i częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w obu grupach, ale tylko w przypadku ich wystąpienia w czasie rocznej obserwacji.

5. Analiza statystyczna

Dane dotyczące charakterystyki grup, ocenianych punktów końcowych oraz tolerancji leczenia wprowadzono do arkusza kalkulacyjnego Excel. Obliczenia statystyczne oraz wykresy wykonano przy użyciu oprogramowania Statistica 13.1 oraz IBM SPSS Statistics 25. Całość analizy przeprowadzono w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT, ang. *intention-to-treat analysis*).

Założono błąd pierwszego rodzaju alfa równy 5%, uznając wartość $p < 0,05$ za istotną. Za błąd drugiego rodzaju beta przyjęto 5%, tym samym założona moc testu wynosiła 95%.

Wyniki ilościowe przedstawiano jako średnią \pm odchylenie standardowe. Ocenę normalności rozkładu wykonywano przy użyciu testu W Shapiro-Wilka. W celu sprawdzenia różnic między dwoma grupami zastosowano test t-Studenta lub jego nieparametryczny odpowiednik, test U Manna-Whitneya.

W celu sprawdzenia różnic między grupami w zależności od czasu badania, wykorzystano test ANOVA dla powtarzanych pomiarów. Do analiz post-hoc wykorzystano test Tuckeya.

Dane jakościowe przedstawiano jako odsetek (częstość występowania określonej cechy w danej grupie poddanej analizie) w postaci procentowej. Różnice w zmiennych jakościowych pomiędzy grupami sprawdzano z wykorzystaniem testu Chi-kwadrat.

6. Wyniki

6.1. Porównanie charakterystyki grup

W pomiarach wyjściowych w żadnej z grup nie odnotowano stężeń troponiny I powyżej normy laboratoryjnej. Podwyższony poziom NT-proBNP (≥ 125 pg/ml) w momencie badania przesiewowego (screeningu) obecny był u 6 (17,6%) pacjentek w grupie otrzymującej ramipril oraz 2 (6,1%) w grupie kontrolnej ($p=0,14$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej wyjściowej wartości LVEF ($p=0,6$) oraz średniego wyjściowego stężenia NT-proBNP ($p=0,9$), (tab.7). Przed chemioterapią u wszystkich chorych wartość frakcji wyrzutowej lewej komory była wyższa niż dolna granica normy (50%).

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie większości porównywanych cech – ogólnych (tab. 5,6) oraz dotyczących: rodzaju przebytego zabiegu operacyjnego, stopnia zaawansowania, charakterystyki histopatologicznej (tab.8, tab. I-III zawarte w aneksie).

Biorąc pod uwagę najważniejsze czynniki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia kardiomiopatii, to jest dawkę kumulacyjną antracyklin, rodzaj stosowanej antracykliny, schemat i liczbę cykli chemioterapii, stosowanie lub nie taksanów, trastuzumabu i radioterapii, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wyjściowe ryzyko SCORE oraz POL-SCORE, nie odnotowano w tym zakresie istotnych różnic między grupami (tab.9-14).

Porównano również częstość występowania dodatkowych schorzeń współistniejących ogółem oraz najczęstszych w tej grupie wiekowej i płci – nadciśnienia tętniczego oraz chorób tarczycy (tab.15).

W pomiarze wyjściowym stężenie kreatyniny powyżej normy laboratoryjnej oraz poziom filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min/ $1,73$ m² wystąpiły wyłącznie u jednej pacjentki w grupie kontrolnej, stąd nie dokonano porównania tych parametrów między grupami.

Wyłącznie jedna pacjentka (w grupie otrzymującej ramipril) miała rozpoznaną cukrzycę. Choroby reumatologiczne dotyczyły tylko trzech pacjentek (reumatoidalne zapalenie stawów – 1 osoba, łuszczyca – 2 osoby).

W badanych grupach uzyskano podobny rozkład częstości stosowania innych (poza ACEi) leków przeciwnadciśnieniowych (tab.16).

Grupy różniły się istotnie pod względem zastosowania hormonoterapii w leczeniu ($p=0,019$) oraz wywiadu rodzinnego pod kątem chorób sercowo-naczyniowych ($p=0,01$). Nie było natomiast różnic w rodzaju zastosowanej terapii hormonalnej pomiędzy ramieniem otrzymującym lek a kontrolnym.

Względna intensywność dawki (uwzględniająca zarówno dawkę antracykliny, jak i okres czasu, w którym została ona podana) była inna w obu grupach – niższa w grupie otrzymującej ramipril ($0,91\pm 0,09$), natomiast wyższa ($0,99\pm 0,14$) w grupie kontrolnej ($p=0,0035$). Częstsze odroczenia chemioterapii w grupie otrzymującej ramipril oraz zastosowanie schematu o większej gęstości dawki u dwóch pacjentek w grupie kontrolnej spowodowało niższy stosunek rzeczywistej do należnej liczby tygodni leczenia (tab.10).

Szczegółowe odniesienie do znaczenia poszczególnych zmiennych analizowanych i ich potencjalnego wpływu na ryzyko kardi toksyczności omówiono w rozdziale dyskusja.

Tabela 5. Dane ogólne.

Zmienna porównywana		Wszystkie Pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
Wiek [lata] – średnia ± odchylenie standardowe		46,85 ± 8,37	47,79 ± 8,31	45,88 ± 8,44	p=0,29
BMI [kg/m ²] – średnia ± odchylenie standardowe		24,67 ± 4,6	24,15 ± 4,5	25,27 ± 4,72	p=0,33
Stan sprawności ECOG	PS 0	77,6%	79,4%	75,8%	p=0,72
	PS 1	22,4%	20,6%	24,2%	
Stan menopauzalny	PRE	68,7%	73,5%	63,6%	p=0,38
	POST	31,3%	26,5%	36,4%	
Rak piersi – strona	Lewa	38,8%	32,4%	45,5%	p=0,37
	Prawa	59,7%	64,7%	54,5%	
	Obustronny	1,5%	2,9%	0%	
Obecność mutacji BRCA1/2	Obecna	4,5%	5,9%	3%	–
	Nieobecna	28,4%	38,2%	18,2%	
	Brak weryfikacji	67,1%	55,9%	78,8%	
Wyjściowy poziom Hemoglobiny [g/dl] – średnia ± odchylenie standardowe		13,1 ± 1,0	13,01 ± 1,04	13,19 ± 0,95	p=0,45

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. BMI – indeks masy ciała (ang. body mass index); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; PS – stan sprawności (ang. performance status); PRE – okres przedmenopauzalny; POST – okres pomenopauzalny (w okresie okołomenopauzalnym status pre/post weryfikowano dodatkowo wykonując stosowne badania laboratoryjne); BRCA1/2 – mutacja w genie BRCA1 lub 2.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

Tabela 6. Odsetek osób z niedowagą, wagą prawidłową, nadwagą i otyłością oraz odsetek pacjentek ze wzrostem masy ciała w trakcie chemioterapii.

Zmienna porównywana		Wszystkie Pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
BMI	Niedowaga (<18.5)	3%	0%	6,1%	p=0,33
	Waga prawidłowa (18.5-24.9)	58,1%	64,7%	51,5%	
	Nadwaga (25-29.9)	26,9%	23,5%	30,3%	
	Otyłość I stopnia (30-34.9)	7,5%	5,9%	9,1%	
	Otyłość II stopnia (35-39.9)	4,5%	5,9%	3,0%	
Wzrost masy ciała w trakcie chemioterapii	Tak	28,8%	27,3%	30,3%	p=0,79
	Nie	71,2%	72,7%	69,7%	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. BMI – indeks masy ciała (ang. body mass index).

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

Tabela 7. Średnie stężenia NT-proBNP i średnie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca w pomiarze wyjściowym.

Zmienna porównywana	Wszystkie Pacjenci (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
Stężenie NT-proBNP w pomiarze wyjściowym	Średnia ± odchylenie standardowe			p=0,92
	72,82 ± 42,99	75,69 ± 47,93	69,85 ± 37,74	
Wartość LVEF w pomiarze wyjściowym	Średnia ± odchylenie standardowe			p=0,61
	66,36 ± 4,98	65,88 ± 3,69	66,9 ± 6,16	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natiuretycznego typu B; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction).

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

Tabela 8. Podział według klasyfikacji podtypu biologicznego raka piersi opartego na definicji kliniczno-patologicznej wg konferencji uzgodnieniowej Sant Gallen¹⁵².

Zmienna porównywana		Wszystkie Pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
Podtyp raka piersi	Luminalny A	6%	8,8%	3%	p=0,21
	Luminalny B HER2-ujemny	53,7%	50%	57,6%	
	Luminalny B HER2-dodatni	22,4%	14,7%	30,3%	
	HER2-dodatni neluminalny	4,5%	5,9%	3%	
	Trójujemny (TNBC)	13,4%	20,6%	6,1%	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. TNBC – rak potrójnie ujemny(ang. triple negative breast cancer); HER2-dodatni – rak z obecnością receptora HER2, receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

Tabela 9. Porównanie odsetka chorych otrzymujących dany rodzaj antracykliny (z uwzględnieniem skojarzenia z taksoidem) oraz ze względu na schemat chemioterapii i liczbę cykli chemioterapii z antracykliną.

Zmienna porównywana		Wszystkie pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
Stosowana antracyklina	DOX	82,1%	76,5%	87,9%	p=0,22
	EPI	17,9%	23,5%	12,1%	
Ilość cykli chemioterapii z antracykliną	3	9%	8,8%	9,1%	p=0,24
	4	82%	76,5%	87,9%	
	6	9%	14,7%	3%	
Rodzaj antracykliny ± taksan (taksoid)	DOX	37,3%	35,3%	39,4%	p=0,27
	DOX+Taksoid	44,8%	41,2%	48,5%	
	EPI	10,4%	17,6%	3,0%	
	EPI+Taksoid	7,5%	5,9%	9,1%	
Rodzaje stosowanej chemioterapii	AC	37,3%	35,3%	39,4%	p=0,36
	AC+DTX	28,4%	23,6%	33,3%	
	AC+PTX	16,4%	17,6%	15,2%	
	FEC/EC	10,4%	17,6%	3,0%	
	FEC+DTX	7,5%	5,9%	9,1%	
Liczba podanych cykli z antracykliną – średnia ± odchylenie standardowe		4,09±0,67	4,21±0,81	3,97±0,47	p=0,45

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. DOX – doksorubicyna; EPI – epirubicyna; DTX – docetaksel; PTX – pakliaksel; AC – schemat chemioterapii adriamycyna+cyklofosfamid; FEC/EC – schemat chemioterapii epirubicyna+cyklofosfamid+/-5-fluorouracyl.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (rampril) z grupą kontrolną

Tabela 10. Porównanie kumulacyjnej dawki antracyklin (dla doksorubicyny i epirubicyny), stosunku rzeczywistej do należnej liczby tygodni leczenia oraz względnej intensywności dawki dla antracyklin.

Zmienna porównywana	Wszystkie Pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
	Średnia ± odchylenie standardowe			
Dawka kumulacyjna DOX, [mg/m ²]	238,5 ± 8,4	236,8 ± 12	240 ± 0	p=0,47
Dawka kumulacyjna DOX, [mg]	405,9 ± 30,5	399,9 ± 31	411,3 ± 29,6	p=0,12
Dawka kumulacyjna EPI, [mg/m ²]	368,8 ± 121,6	375 ± 106,1	356,3 ± 166,3	p=0,8
Dawka kumulacyjna EPI, [mg]	642,5 ± 225,9	667,1 ± 219,6	593,3 ± 264,1	p=0,67
Stosunek rzeczywistej do należnej liczby tygodni leczenia	0,96 ± 0,12	0,92 ± 0,07	1 ± 0,14	p=0,004
Względna intensywność dawki (WID) dla antracyklin	0,95 ± 0,12	0,91 ± 0,09	0,99 ± 0,14	p=0,0035

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. DOX – doksorubicyna; EPI – epirubicyna; WID – względna intensywność dawki.

Uwaga: względną intensywność dawki przeliczono z wartości procentowych na ułamek dziesiętny – $100\% = 1,0$.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

Tabela 11. Dane dotyczące zastosowania innych terapii onkologicznych w trakcie rocznej obserwacji.

Zastosowane leczenie		Wszystkie Pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
Trastuzumab	Nie	74,6%	82,4%	66,7%	p=0,14
	Tak	25,4%*	17,6%**	33,3%**	
Taksany	Nie	46,3%	50%	42,4%	p=0,54
	Tak	53,7%	50%	57,6%	
Rodzaj taksanu	Docetaksel	67,6%	61,1%	73,7%	p=0,41
	Paklitaksel	32,4%	38,9%	26,3%	
Hormonoterapia	Tak	79,1%***	67,6%***	90,9%***	p=0,019
	Nie	20,9%	32,4%	9,1%	
Rodzaj hormonoterapii (bez chorych leczonych wyłącznie aGnRH)	TAM	76,9%	77,3%	76,7%	p=0,96
	IA	23,1%	22,7%	23,3%	
Szczegółowy rodzaj hormonoterapii	TAM	54,7%	47,8%	60%	p=0,51
	IA	18,9%	17,4%	20%	
	Analog GnRH	1,9%	4,3%	0%	
	aGnRH +TAM/IA	24,5%	30,5%	20%	
Analog GnRH	Nie	73,6%	65,2%	80%	p=0,27
	Tak	26,4%	34,8%	20%	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. aGnRH - analog gonadoliberyny (ang. gonadotropin-releasing hormone analogues); IA - inhibitor aromatazy (ang. aromatase inhibitors); TAM - tamoksyfen (ang. tamoxifen).

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

**rozbieżności pomiędzy liczbą chorych leczonych trastuzumabem a nadekspresją receptora HER2 wynika z zapisów refundacyjnych, nieuwzględniających wszystkich stopni zaawansowania oraz nie podania u jednej chorej trastuzumabu w ciągu rocznego okresu obserwacji z uwagi na wznowę w dole pachowym

***Różnica między odsetkiem kobiet otrzymujących hormonoterapię a odsetkiem raków luminalnych wynika z nie otrzymania przez jedną chorą hormonoterapii w trakcie trwania obserwacji oraz nie otrzymania przez jedną chorą hormonoterapii z uwagi na brak ekspresji receptora ER, natomiast ekspresję receptora PgR 10%.

Tabela 12. Dane dotyczące radioterapii.

Zmienna porównywana		Wszystkie Pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
Zastosowanie radioterapii	Nie	20,9%	26,5%	15,2%	p=0,25
	Tak	79,1%	73,5%	84,8%	
Strona naświetlana	Pierś prawa	66%	76%	57,1%	p=0,18
	Pierś lewa	34%	24%	42,9%	
Zastosowanie dodatkowej dawki na łożę (tkz. „boostu“)	Nie	35,4%	31,8%	38,5%	p=0,63
	Tak	64,6%	68,2%	61,5%	
Naświetlana strona z uwzględnieniem boostu lewej piersi**	Pierś prawa	54,7%	59,4%	50%	p=0,1
	Pierś lewa bez boostu	6,3%	0%	12,5%	
	Pierś lewa z boostem	17,2%	12,5%	21,9%	

	Brak radioterapii	21,9%	28,1%	15,6%	
Napromienianie pól węzłowych	Nie	53,2%	59,1%	48%	p=0,45
	Tak	46,8%	40,9%	52%	
Dawka Radioterapii [Gy] – średnia ± odchylenie standardowe		44,84 ± 2,78	45 ± 2,99	44,70 ± 2,63	p=0,89
Ilość frakcji radioterapii – średnia ± odchylenie standardowe		21,32 ± 2,92	21,32 ± 3,43	21,32 ± 2,46	p=0,84

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

** u 5 pacjentek nie dysponowano szczegółami dotyczącymi przeprowadzonej radioterapii (zastosowanie boostu, napromienianie pól węzłowych, dawka oraz ilość frakcji radioterapii), z uwagi na przeprowadzenie leczenia napromienianiem w innych Zakładach Radioterapii (poza Szpitalem Uniwersyteckim) oraz niedostarczenie przez chore kart informacyjnych z wymienionego leczenia

Tabela 13. Ryzyko sercowo-naczyniowe wśród pacjentek z rakiem piersi w badaniu według skali SCORE i POL-SCORE.

Zmienna porównywana	Wszystkie Pacjentki (n=63 ^{**})	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=29 ^{**})	Porównanie grup* Wartość p
SCORE – średnia ± odchylenie standardowe	0,89 ± 1,35	0,91 ± 1,4	0,86 ± 1,30	p=0,98
POL-SCORE – średnia ± odchylenie standardowe	1,41 ± 1,75	1,35 ± 1,82	1,48 ± 1,68	p=0,66

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. SCORE – europejska skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. Systematic COronary Risk Evaluation); POL-SCORE – wersja SCORE dla polskiej populacji.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

** u czterech pacjentek brakowało oznaczenia wyjściowego poziomu cholesterolu całkowitego, niezbędnego do użycia tabel SCORE i POL-SCORE

Tabela 14. Dane dotyczące czynników ryzyka-sercowo naczyniowego (ciśnienia tętniczego krwi, cholesterolu, palenia papierosów, glikemii, wywiadu rodzinnego, hormonalnej terapii zastępczej).

Zmienna porównywana		Wszystkie Pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
CTK skurczowe krwi [mmHg] – średnia ± SD		127,2 ± 14,2	125,2 ± 12,9	129,3 ± 15,5	p=0,24
CTK rozkurczowe krwi [mmHg] – średnia ± SD		78,1 ± 9,3	76,8 ± 9,0	79,6 ± 9,6	p=0,22
Cholesterol całkowity [mmol/l] – średnia ± SD		5,49** ± 1,0	5,44 ± 1,04	5,56** ± 0,98	p=0,64
Palenie papierosów – aktualnie	Nie	86,9%	94,1%	84,8%	p=0,21
	Tak	10,4%	5,9%	15,2%	
Palenie papierosów w wywiadzie	Nie	68,7%	70,6%	66,7%	p=0,73
	Tak	31,3%	29,4%	33,3%	
Hiperglikemia wyjściowo	Nie	94%	94,1%	93,9%	p=0,98
	Tak	6%	5,9%	6,1%	
Wywiad rodzinny kardiologiczny	Nie	55,7%	41,2%	74,1%	p=0,01
	Tak	44,3%	58,8%	25,9%	
Hormonalna terapia zastępcza	Nie***	86,6%	85,3%	87,9%	p=0,76
	Tak	13,4%	14,7%	12,1%	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. CTK – ciśnienie tętnicze krwi; SD – odchylenie standardowe.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

** średnie stężenie cholesterolu dla grupy kontrolnej wyliczono na podstawie danych pochodzących od 29 pacjentek, natomiast dla wszystkich pacjentek na podstawie wyników uzyskanych od 63 osób (z uwagi na braki danych dotyczące 4 pacjentek w ramieniu kontrolnym)

***informacja zebrana na podstawie dokumentacji medycznej; w przypadku stosowania przez pacjentki w przeszłości hormonalnej terapii zastępczej (htz) w wywiadzie lekarskim umieszczana była stosowna adnotacja; w przypadkach bez tego wywiadu nie umieszczano adnotacji, stąd nie można wykluczyć, że brak wpisu mógł oznaczać, że pacjentka nie udzieliła wymienionej informacji

Tabela 15. Choroby współistniejące (ogółem oraz najczęstsze w grupie badanej) mogące wpływać na zwiększenie ryzyka rozwoju wtórnych chorób sercowo-naczyniowych.

Zmienna porównywana		Wszystkie Pacjentki (n=67)	Grupa z Lekiem (n=34)	Grupa Kontrolna (n=33)	Porównanie grup* Wartość p
Choroby współistniejące ogółem	Tak	56,7%	47,1%	66,7%	p=0,105
	Nie	43,3%	52,9%	33,3%	
Nadciśnienie tętnicze	Tak	13,4%	11,8%	15,2%	p=0,68
	Nie	86,6%	88,2%	84,8%	
Choroby tarczycy**	Tak	19,4%	26,5%	12,19%	p=0,14
	Nie	80,6%	73,5%	87,9%	
Rodzaj choroby tarczycy	Niedoczynność	16,4%	20,6%	12,1%	-
	Nadczynność	3%	5,9%	0%	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

** rozpoznane przed włączeniem do badania i w trakcie leczenia hormonalnego; w trakcie trwania badania nie wystąpiły przypadki niewyównanych zaburzeń wymagające hospitalizacji

Tabela 16. Stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych ogółem oraz z wyszczególnieniem na poszczególne klasy leków przeciwnadciśnieniowych – w czasie 12 miesięcy obserwacji.

Zmienna porównywana		Wszystkie Pacjenci (n=67) [%]	Grupa z Lekiem (n=34) [%]	Grupa Kontrolna (n=33) [%]	Porównanie grup* Wartość p
Stosowanie leków PCN**	Nie	80,6 (54)	73,5 (25)	87,9 (29)	p=0,14
	Tak	19,4 (13)	26,5 (9)	12,1 (4)	
Beta-blokery	Nie	82,1 (55)	73,5 (25)	90,9 (30)	p=0,064
	Tak	17,9 (12)	26,5 (9)	9,1 (3)	
Diuretyki	Nie	97 (65)	97,1 (33)	97 (32)	-
	Tak	3 (2)	2,9 (1)	3 (1)	
Sartany	Nie	98,5 (66)	100 (34)	97 (32)	-
	Tak	1,5 (1)	0 (0)	3 (1)	
Blokery kanałów wapniowych	Nie	98,5 (66)	97,1 (33)	100 (33)	-
	Tak	1,5 (1)	2,9 (1)	0 (0)	
ACEi w CA***	Nie	-	-	93,9 (31)	-
	Tak	-	-	6,1 (2)	
Dawka ACEi >10mg w RA	Nie	-	94,1 (32)	-	-
	Tak	-	5,9 (2)	-	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami. W nawiasach podano liczbę chorych składających się na obliczony procent.

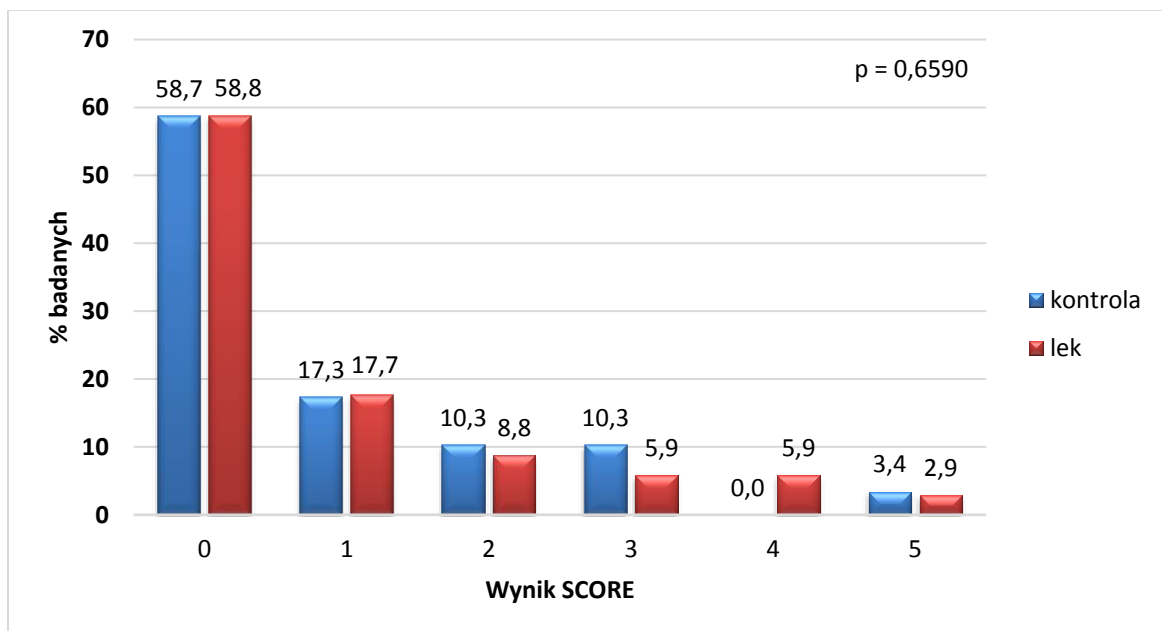
PCN – przeciwnadciśnieniowych; ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; CA – grupa kontrolna; RA – grupa otrzymująca ramipril.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

** stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych odnosi się do stosowania jakichkolwiek leków PCN w trakcie rocznej obserwacji w grupie kontrolnej oraz do stosowania innych leków PCN (poza interwencją w postaci ramiprilu) w grupie z lekiem

***dotyczy wyłącznie ACEi włączonego już w trakcie trwania badania; zgodnie z kryteriami wykluczenia żadna chora nie stosowała ACEi do 8 tygodni przed włączeniem do badania ani w momencie rekrutacji do badania

Porównano również odsetki pacjentów przypisanych do poszczególnych kategorii SCORE pomiędzy badanymi grupami (ryc. 2). Nie odnotowano różnic w ilości chorych w poszczególnych grupach ryzyka ($p=0,659$).



Rycina 2. Porównanie wyniku w skali SCORE między badanymi grupami.

6.2. Ocena częstości występowania kardi toksyczności w echokardiografii

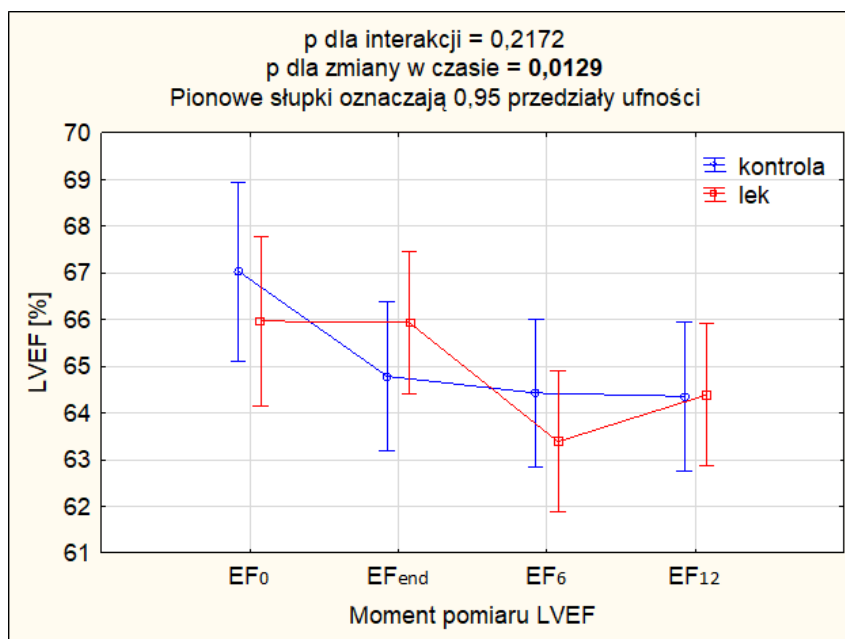
Kardiotoksyczność – definiowana spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 50% lub o więcej niż 10 punktów procentowych – wystąpiła ogółem u **10,9%** pacjentek. W ramieniu kontrolnym dotyczyła **16,7%**, a w grupie poddanej interwencji **5,9%** kobiet ($p=0,17$). U żadnej chorej nie odnotowano spadku poniżej wartości prawidłowej wynoszącej 50%.

Nie zdiagnozowano żadnego przypadku niewydolności serca. Nie wstąpiły również zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie dwunastomiesięcznej obserwacji.

6.3. Ocena zmian frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie w obu grupach

Zmiany frakcji wyrzutowej lewej komory w kontrolnych pomiarach w czasie w obu grupach przedstawiono na rycinie numer 3.

U wszystkich włączonych do badania pacjentek obserwowano istotną statystycznie, jednak nie klinicznie, zmianę frakcji wyrzutowej lewej komory serca w czasie, $p=0,013$ (ryc.3). Lek nie wpływał na wartość LVEF w powtarzalnych pomiarach w czasie, $p=0,22$.



Rycina 3. Porównanie zmian LVEF między grupą otrzymującą lek a ramieniem kontrolnym.

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction), punkt niebieski lub czerwony oznacza średnią wartość parametru dla danej grupy zgodnie z legendą; EF₀ – pomiar wyjściowy LVEF, EF_{end} – pomiar LVEF po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny, EF₆ – pomiar LVEF w 6 miesiącu obserwacji, EF₁₂ – pomiar LVEF w 12 miesiącu obserwacji

Uwaga: na osi odciętych uwidoczniono moment pomiaru a nie czas, stąd czas między EF₀ a EF_{end} (około 3-4 miesiące) nie jest tożsamy z czasem między EF₆ i EF₁₂ (6 miesięcy ±4 tygodnie)

Najniższą średnią wartość LVEF dla całej grupy badanej odnotowano w 6 miesiącu (tab.17). W grupie z lekiem najniższą średnią wartość LVEF zaobserwowano w 6 miesiącu (63,41 ± 3,96), natomiast w ramieniu kontrolnym w 12 miesiącu (64,36 ± 4,32), (tab.18 i tab.19).

Tabela 17. Statystyki opisowe dotyczące frakcji wyrzutowej lewej komory w całej grupie badanej.

Frakcja wyrzutowa lewej komory serca w całej grupie badanej				
	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
EF₀ [%]	66,36	±4,98	57	88
EF_{end} [%]	65,28	±4,20	57	78
EF₆ [%]	63,97	±4,11	54	75
EF₁₂ [%]	64,37	±4,19	56	75

EF₀ – pomiar wyjściowy frakcji wyrzutowej lewej komory serca, EF_{end} – pomiar frakcji wyrzutowej po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny, EF₆ – pomiar frakcji wyrzutowej w 6 miesiącu obserwacji, EF₁₂ – pomiar frakcji wyrzutowej w 12 miesiącu obserwacji

Tabela 18. Statystyki opisowe dotyczące frakcji wyrzutowej lewej komory w **grupie otrzymującej ramipril**.

Fracja wyrzutowa lewej komory serca w grupie z ramiprilem				
	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
EF₀ [%]	65,88	±3,69	60	75
EF_{end} [%]	65,56	±4,65	58	78
EF₆ [%]	63,41	±3,96	55	75
EF₁₂ [%]	64,39	±4,14	58	75

EF₀ – pomiar wyjściowy frakcji wyrzutowej lewej komory serca, EF_{end} – pomiar frakcji wyrzutowej po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny, EF₆ – pomiar frakcji wyrzutowej w 6 miesiącu obserwacji, EF₁₂ – pomiar frakcji wyrzutowej w 12 miesiącu obserwacji

Tabela 19. Statystyki opisowe dotyczące frakcji wyrzutowej lewej komory serca w **grupie kontrolnej**.

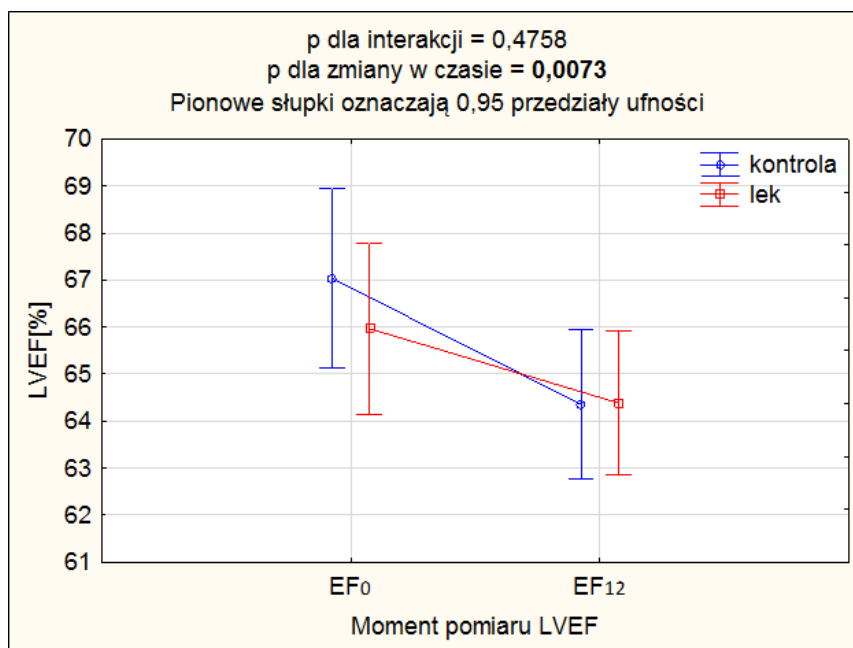
Fracja wyrzutowa lewej komory serca w grupie kontrolnej				
	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
EF₀ [%]	66,90	±6,16	57	88
EF_{end} [%]	64,97	±3,67	57	74
EF₆ [%]	64,60	±4,26	54	74
EF₁₂ [%]	64,36	±4,32	56	74

EF₀ – pomiar wyjściowy frakcji wyrzutowej lewej komory serca, EF_{end} – pomiar frakcji wyrzutowej po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny, EF₆ – pomiar frakcji wyrzutowej w 6 miesiącu obserwacji, EF₁₂ – pomiar frakcji wyrzutowej w 12 miesiącu obserwacji

Wyniki kontrolnych pomiarów LVEF (EF_{end}, EF₆, EF₁₂) analizowano pod kątem ich zmiany w stosunku do pomiaru wyjściowego. Analizując całość grupy zarówno w **6**, jak i **12**, **miesiącu** dochodziło do **spadku frakcji** wyrzutowej lewej komory w porównaniu do wartości wyjściowej (p=0,002 i p=0,0073 – odpowiednio dla 6 i 12 miesiąca). Różnice te były jednak klinicznie nieistotne.

Porównanie zmiany LVEF w czasie – między wartością wyjściową a 12 miesiącem – **nie wykazało istotnej klinicznie ani statystycznie różnicy pomiędzy grupami** (ryc.4).

W analizie każdej z grup z osobna **nie uzyskano** znamiennej różnic między wartością wyjściową a pomiarem w 12 miesiącu.



Rycina 4. Porównanie zmiany LVEF w obu grupach w czasie 12 miesięcy obserwacji.

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction),

EF₀ – pomiar wyjściowy LVEF, *EF₁₂* – pomiar LVEF w 12 miesiącu obserwacji

6.4. Ocena częstości występowania kardi toksyczności definiowanej wzrostem NT-proBNP

Obie grupy porównano pod względem odsetka pacjentek z wzrostem NT-proBNP powyżej normy laboratoryjnej (≥ 125 pg/ml) w jakimkolwiek z czterech pomiarów kontrolnych w ciągu rocznego okresu obserwacji.

32,4% kobiet doświadczyło tak definiowanego punktu końcowego w grupie otrzymującej lek, natomiast **42,4%** w ramieniu kontrolnym ($p=0,39$), (tab.20). Brak istotności statystycznej otrzymanego wyniku należy jednak rozpatrywać w kontekście większego, aczkolwiek nie znamienne, odsetka pacjentek z wyjściowym poziomem NT-proBNP ≥ 125 pg/ml (NT-proBNP_e) w grupie leczonej ramipilem.

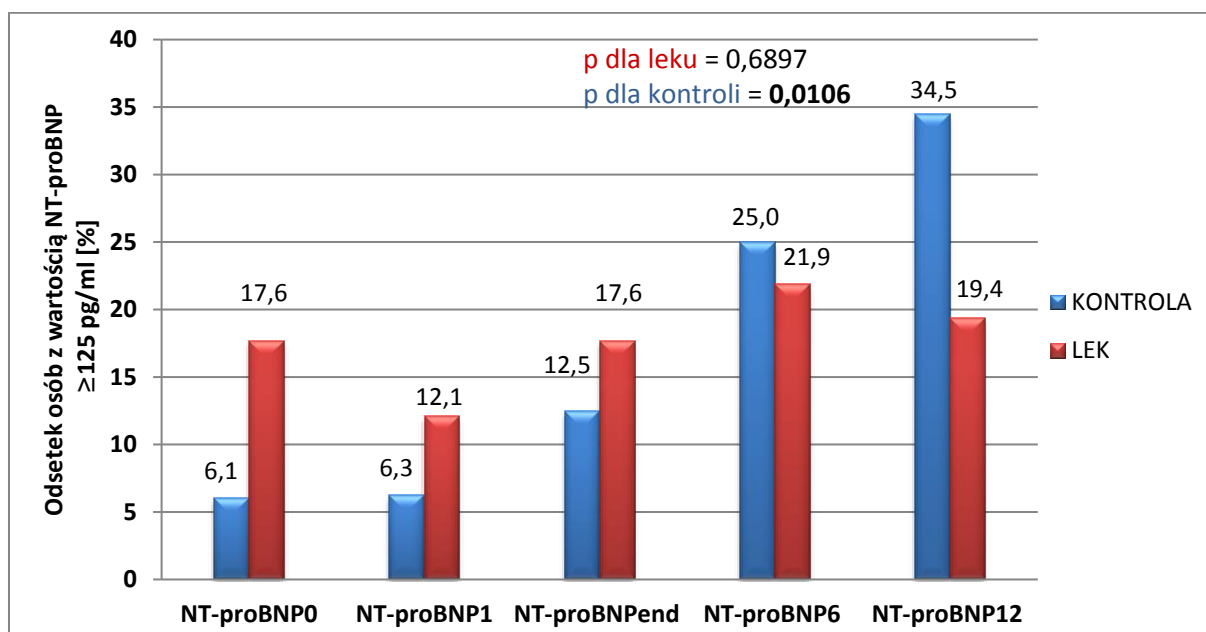
Tabela 20. Porównanie liczby i odsetka chorych z wzrostem wartości NT-proBNP powyżej normy laboratoryjnej (≥ 125 pg/ml) w jakimkolwiek z czterech pomiarów kontrolnych.

Wzrost NT-proBNP ≥ 125 pg/ml	RA		CA	
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek
Tak	11	32,4%	14	42,4%
Nie	23	67,6%	19	57,6%

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B, RA – grupa zażywająca ramipril (ang. ramipril arm), CA – grupa kontrolna (ang. control arm)

6.5. Porównanie odsetka pacjentów z stężeniami NT-proBNP ≥ 125 pg/ml we wszystkich momentach pomiaru.

W pomiarze wyjściowym odsetek chorych z podniesionym NT-proBNP różnił się klinicznie – **17,6%** (n=6/34) w grupie z ramipilem oraz **6,1%** (n=2/33) w grupie kontrolnej, jednak nie statystycznie (p=0,14). W pomiarze końcowym, w 12 miesiącu, doszło do odwrócenia się proporcji – **większy odsetek** chorych prezentował **wzrost NT-proBNP ≥ 125 pg/ml** w grupie kontrolnej (**34,5%**, n=10/31) w porównaniu do grupy otrzymującej **ramipril** (**19,4%**, n=6/29), co jednak również nie było istotne statystycznie (p=0,185).



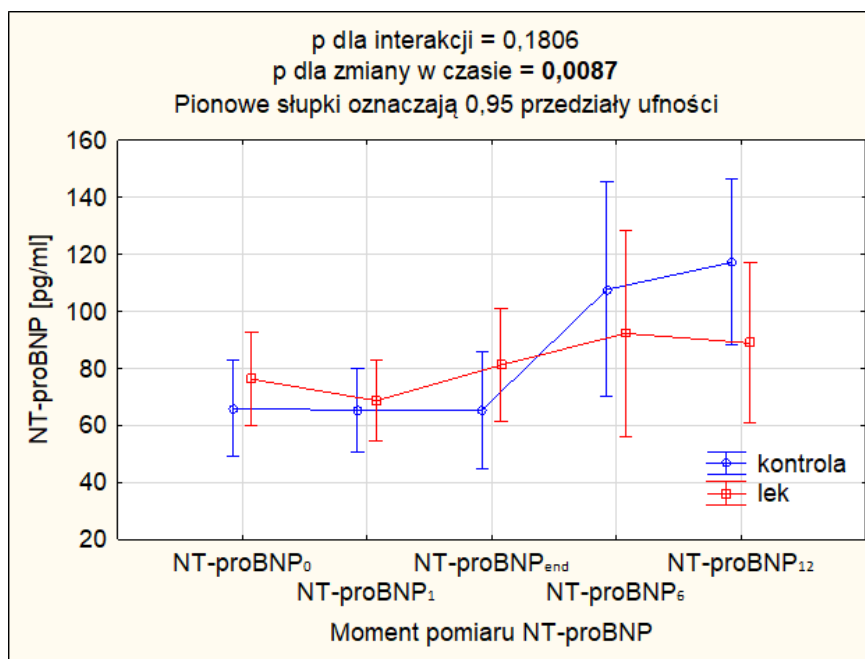
Rycina 5. Porównanie odsetka pacjentów z NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, w każdym z pięciu momentów pomiarów, pomiędzy grupami.

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP_o* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁* – pomiar *NT-proBNP* po pierwszym cyklu chemioterapii; *NT-proBNP_{end}* – pomiar *NT-proBNP* po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; *NT-proBNP₆* – pomiar *NT-proBNP* w 6 miesiącu obserwacji; *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.

W grupie otrzymującej prewencyjnie ramipril odsetek chorych z NT-proBNP powyżej normy laboratoryjnej (NT-proBNP+, to jest NT-proBNP ≥ 125 pg/ml) nie zmienił się jednak istotnie ($p=0,69$), natomiast w ramieniu kontrolnym odsetek pacjentek NT-proBNP+ wzrastał w kolejnych pomiarach, osiągając maksimum w 12 miesiącu – 34,5% ($p=0,01$), (ryc.18).

6.5. Ocena zmian stężeń NT-proBNP w powtarzalnych pomiarach w czasie

Zmiany średnich stężeń N-końcowego propeptydu natiuretycznego typu B w kontrolnych pomiarach w obu grupach przedstawiono na rycinie numer 6.

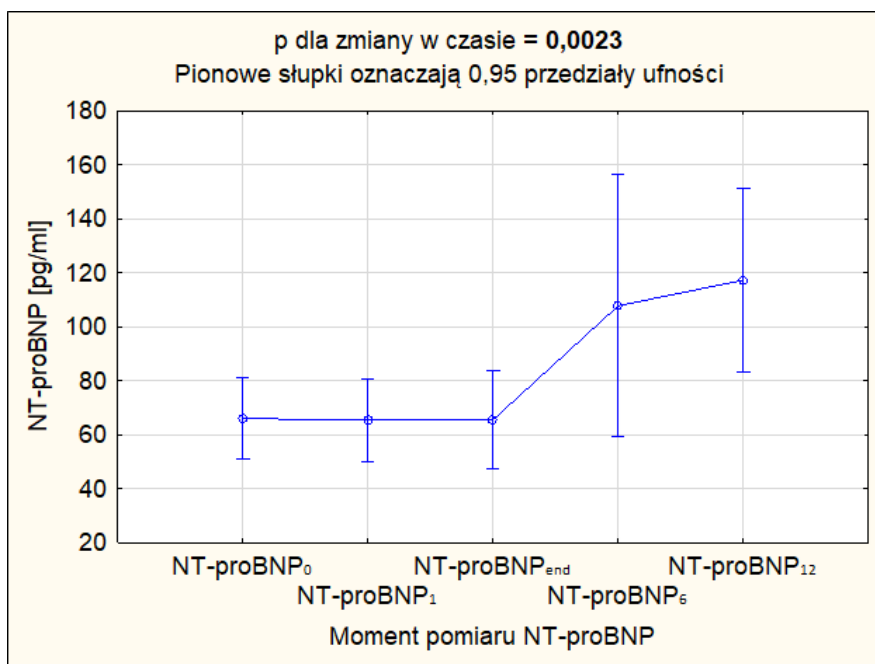


Rycina 6. Porównanie zmian stężeń NT-proBNP między grupami w powtarzalnych pomiarach.

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP₀* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁* – pomiar *NT-proBNP* po pierwszym cyklu chemioterapii; *NT-proBNP_{end}* – pomiar *NT-proBNP* po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; *NT-proBNP₆* – pomiar *NT-proBNP* w 6 miesiącu obserwacji; *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.

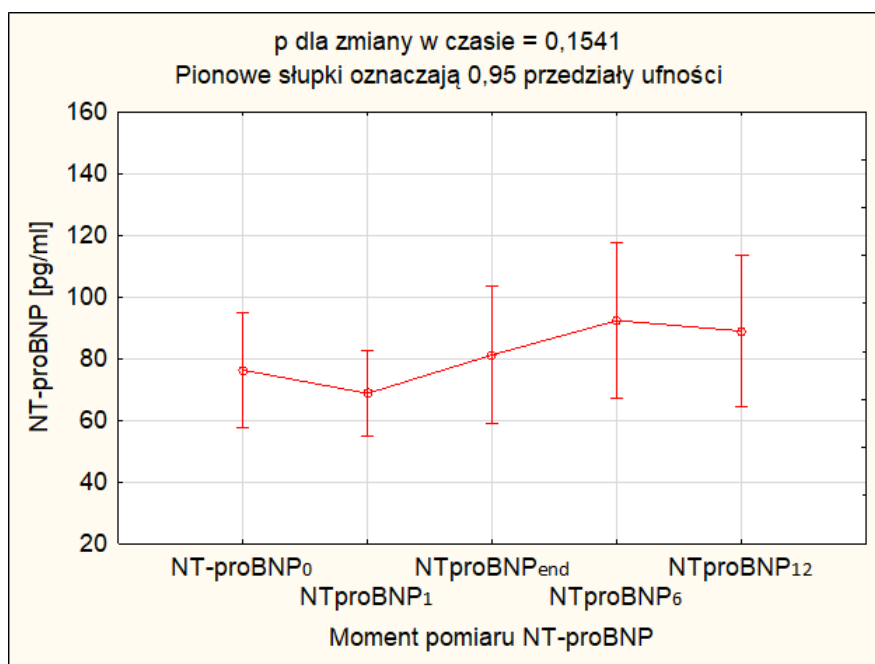
Uwaga: na osi odciętych uwidocznił moment pomiaru a nie czas, stąd czas między *NT-proBNP₀* a *NT-proBNP_{end}* (około 3-4 miesiące) nie jest tożsamy z czasem między *NT-proBNP₁* i *NT-proBNP₁₂* (6 miesięcy ± 4 tygodnie).

W osobnej analizie dla obu grup zaobserwowano istotną zmianę średniego stężenia NT-proBNP (szczegółowo w testach post-hoc **wzrost w 12 miesiącu, p=0,03**) w powtarzalnych pomiarach w ramieniu **kontrolnym** – **p=0,002** (ryc.7), **bez istotnego narastania** powyższego markera **w grupie interwencji** – p=0,15 (ryc.8).



Rycina 7. Średnie stężenia NT-proBNP w poszczególnych momentach pomiaru w **grupie kontrolnej**.

Wspólna legenda dla wykresów nr 7 i 8: NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; NT-proBNP₀ – wyjściowy pomiar NT-proBNP; NT-proBNP₁ – pomiar NT-proBNP po pierwszym cyklu chemioterapii; NT-proBNP_{end} – pomiar NT-proBNP po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; NT-proBNP₆ – pomiar NT-proBNP w 6 miesiącu obserwacji; NT-proBNP₁₂ – pomiar NT-proBNP w 12 miesiącu obserwacji.
Uwaga: na osi odciętych uwidoczniło moment pomiaru a nie czas.



Rycina 8. Średnie stężenia NT-proBNP w poszczególnych momentach pomiaru w **grupie otrzymującej rampiril**.

Najwyższe średnie stężenia NT-proBNP wystąpiły w 6 i w 12 miesiącu, zarówno dla całości badanej grupy, jak i w każdej z osobna (tab. 21 i tab. 22).

Tabela 21. Statystyki opisowe dotyczące NT-proBNP w **grupie kontrolnej**.

NT-proBNP w grupie kontrolnej				
	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
NT-proBNP₀ [pg/ml]	69,85	±37,74	12,70	184,40
NT-proBNP₁ [pg/ml]	66,47	±37,05	11,30	168,60
NT-proBNP_{end} [pg/ml]	72,66	±48,51	23,20	239,00
NT-proBNP₆ [pg/ml]	113,33	±122,61	21,50	550,70
NT-proBNP₁₂ [pg/ml]	120,25	±84,08	21,00	370,40

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; NT-proBNP₀ – wyjściowy pomiar NT-proBNP; NT-proBNP₁ – pomiar NT-proBNP po pierwszym cyklu chemioterapii; NT-proBNP_{end} – pomiar NT-proBNP po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; NT-proBNP₆ – pomiar NT-proBNP w 6 miesiącu obserwacji; NT-proBNP₁₂ – pomiar NT-proBNP w 12 miesiącu obserwacji.

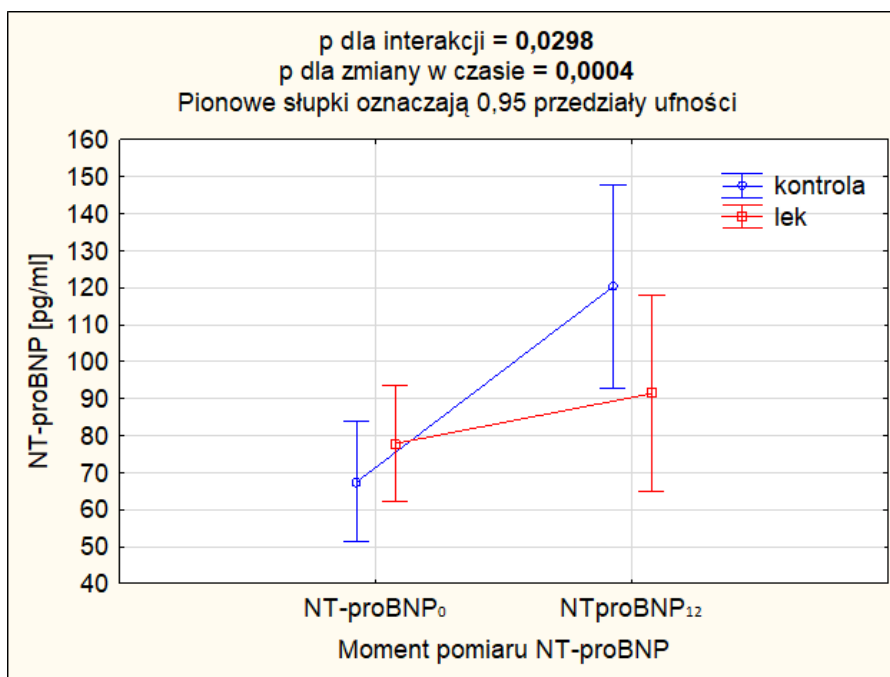
Tabela 22. Statystyki opisowe dotyczące NT-proBNP w grupie **otrzymującej ramipril**.

NT-proBNP w grupie ACEi				
	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
NT-proBNP₀ [pg/ml]	75,69	±47,93	12,80	214,10
NT-proBNP₁ [pg/ml]	66,49	±36,12	9,10	151,60
NT-proBNP_{end} [pg/ml]	76,61	±57,33	9,90	247,90
NT-proBNP₆ [pg/ml]	92,92	±63,60	15,90	279,90
NT-proBNP₁₂ [pg/ml]	91,37	±63,29	14,70	326,20

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; NT-proBNP₀ – wyjściowy pomiar NT-proBNP; NT-proBNP₁ – pomiar NT-proBNP po pierwszym cyklu chemioterapii; NT-proBNP_{end} – pomiar NT-proBNP po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; NT-proBNP₆ – pomiar NT-proBNP w 6 miesiącu obserwacji; NT-proBNP₁₂ – pomiar NT-proBNP w 12 miesiącu obserwacji.

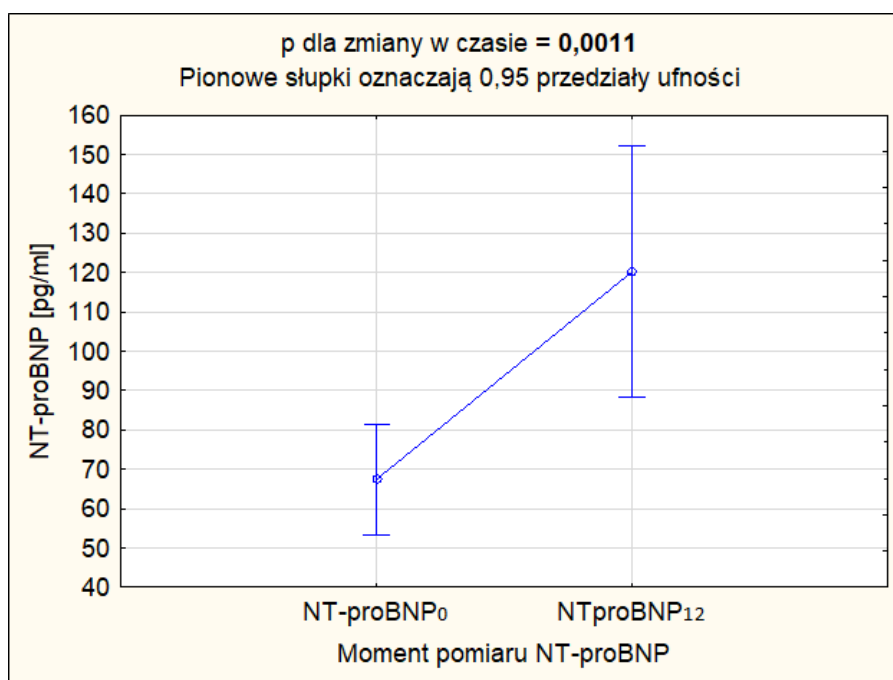
W drugim etapie analizie poddano zmianę średniego stężenia NT-proBNP pomiędzy poszczególnymi momentami kontroli parametru (NT-proBNP_{end}, NT-proBNP₆, NT-proBNP₁₂) a pomiarem wyjściowym.

W 12 miesiącu obserwacji zaobserwowano wpływ leku na zmianę średniego stężenia NT-proBNP – $p=0,0004$ dla zmiany w czasie; **$p=0,03$ dla interakcji** (ryc.9). W ramieniu kontrolnym doszło do **znamiennego wzrostu NT-proBNP** – $p=0,001$ (ryc.10), natomiast w grupie otrzymującej **ramipril stężenie** tego parametru **nie zmieniało się w sposób istotny statystycznie** – $p=0,197$ (ryc. 11).



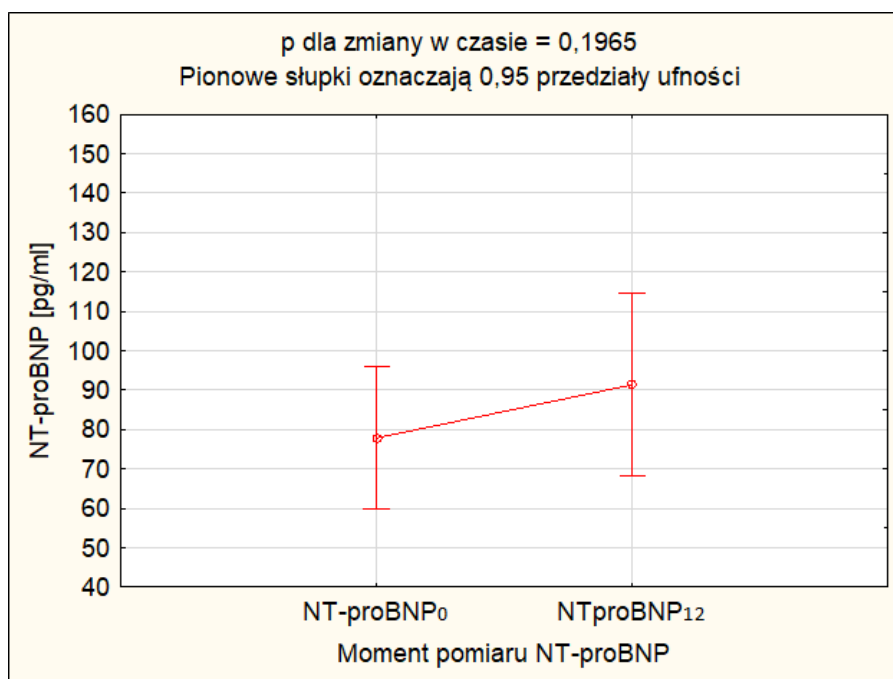
Rycina 9. Porównanie zmiany średnich stężeń NT-proBNP między grupami, uwzględniając pomiar wyjściowy i w 12 miesiącu.

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP₀* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.



Rycina 10. Zmiana średniego stężenia NT-proBNP w grupie kontrolnej, uwzględniając pomiar wyjściowy i w 12 miesiącu

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP₀* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji..



Rycina 11. Zmiana średniego NT-proBNP w grupie interwencji, uwzględniając pomiar wyjściowy i w 12 miesiącu.

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP₀* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*, *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.

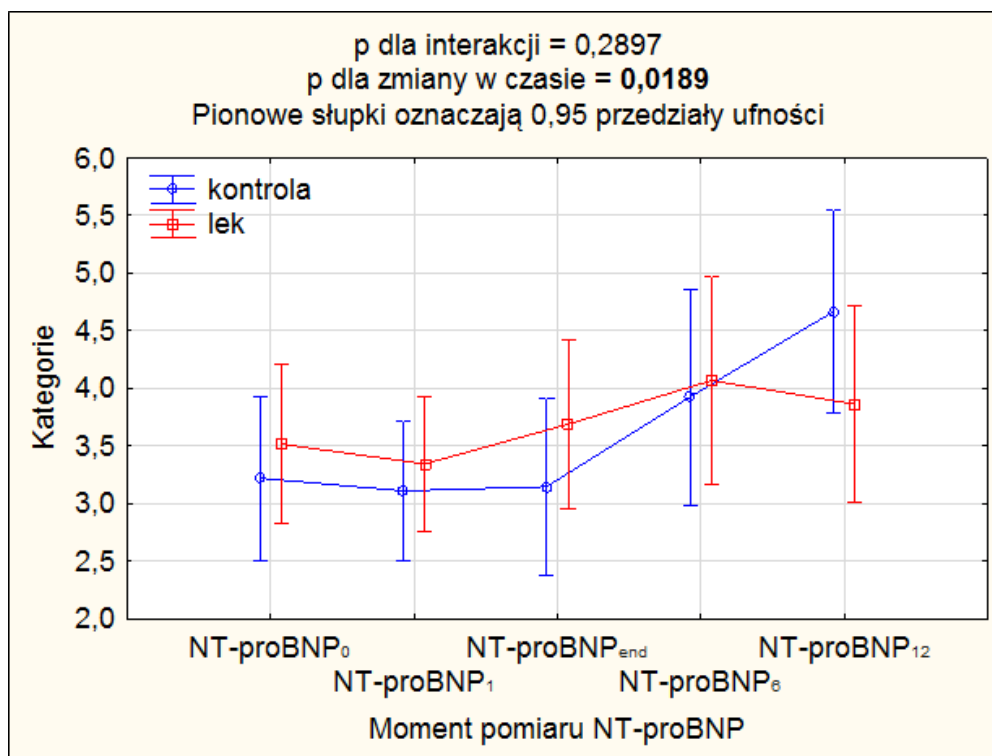
Z uwagi na to, że w pomiarach stężeń peptydu natiuretycznego obecne były wartości odstające (przykładowo 550 pg/ml w 6 miesiącu i 370 pg/ml w 12 miesiącu w grupie kontrolnej), uzyskane wartości NT-proBNP zakodowano co 25 pg/ml, przyporządkowując każdy z wyników od wszystkich pacjentek do jednej z 9 kategorii. Zastosowaną kategoryzację przedstawiono w tabeli nr 23.

Tabela 23. Kodowanie NT-proBNP przyporządkujące wyniki NT-proBNP w danym przedziale do określonej kategorii.

Kodowanie NT-proBNP	
Kategoria	Wartość graniczna NT-proBNP w pg/ml przyporządkowująca do danej kategorii
1	25
2	50
3	75
4	100
5	125
6	150
7	175
8	200
9	Wartości powyżej 200 pg/ml

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B

Po przyporządkowaniu wyników pomiarów peptydu natiuretycznego do określonego przedziału (kategorii), uzyskano zbliżony przebieg krzywych obrazujących zmianę średniej wartości kategorii NT-proBNP w czasie (ryc.12), jak w przypadku oceny średnich stężeń NT-proBNP (ryc.6 na stronie 68).



Rycina 12. Porównanie zmian średniej wartości kategorii między ramionami badania.

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP₀* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁* – pomiar *NT-proBNP* po pierwszym cyklu chemioterapii; *NT-proBNP_{end}* – pomiar *NT-proBNP* po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; *NT-proBNP₆* – pomiar *NT-proBNP* w 6 miesiącu obserwacji; *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.

Nie odnotowano zamiennego wzrostu średniej wartości kategorii *NT-proBNP* w powtarzalnych pomiarach w ramieniu z **ramipilem** ($p=0,29$), natomiast doszło do **istotnej zmiany średniej wartości kategorii** w grupie kontrolnej ($p=0,002$).

Otrzymane wyniki, po zastosowaniu przydziału stężeń *NT-proBNP* do danej kategorii, pozostają w spójności z wynikami otrzymanymi dla zmiany średnich stężeń peptydu natiuretycznego w obu grupach.

6.6. Ocena zmian stężeń *NT-proBNP* w grupach zdefiniowanych pod względem wyjściowej wartości peptydu natiuretycznego.

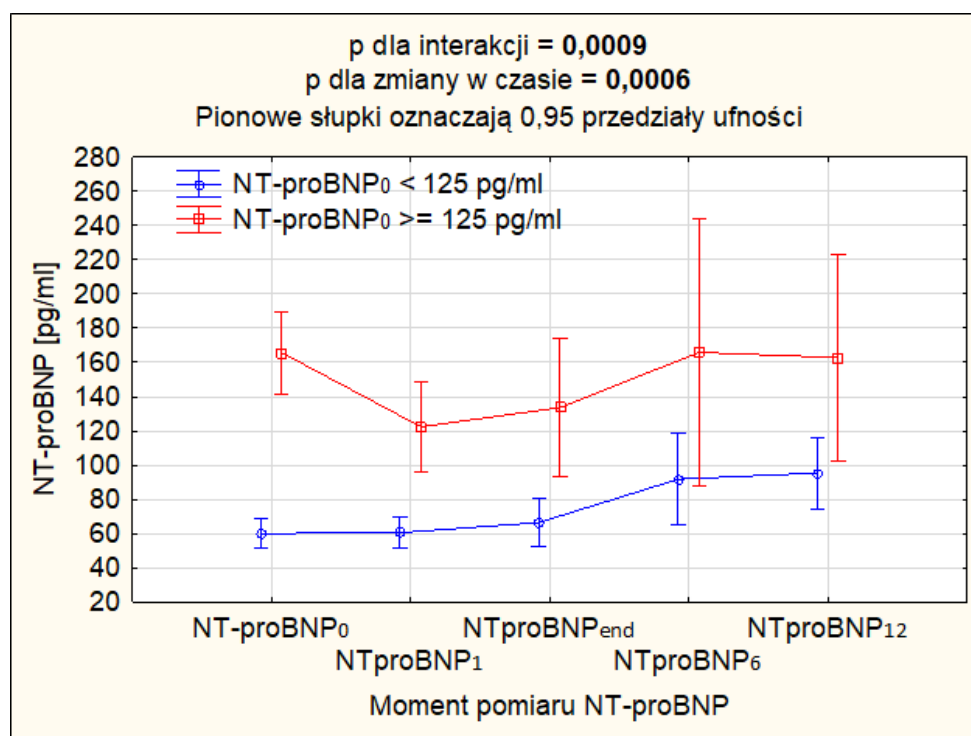
W celu oceny czy wartości *NT-proBNP* nieznacznie powyżej 125 pg/ml przed włączeniem do badania (zakres od 125,1 do 214,1 pg/ml), obecne u pojedynczych kobiet ($n=6$ w RA, $n=2$ w CA), miały wpływ na otrzymane wyniki pomiarów kontrolnych, dokonano

dodatkowej analizy stratyfikującej pacjentki w zależności od wyjściowego poziomu NT-proBNP.

Wyniki wyjściowe pacjentek przydzielono albo do grupy <125 pg/ml (grupa 1) albo do grupy ≥ 125 pg/ml (grupa 2). 59 kobiet w momencie screeningu miało wyniki należące do grupy 1, natomiast 8 osób prezentowało stężenia peptydu natiuretycznego przed chemioterapią kwalifikujące je do grupy 2. Następnie **analizie poddano zmianę średnich stężeń NT-proBNP w tak zdefiniowanych grupach**, uwzględniając jednak wartości wyjściowe (będące zarazem podstawą stratyfikacji) celem lepszego zobrazowania zmian w odniesieniu do pomiarów wyjściowych.

W tak przeprowadzonej analizie otrzymano dodatni wynik interakcji ($p=0,0009$) dla wyjściowej wartości peptydu natiuretycznego (ryc.13).

W grupie 1 ($\text{NT-proBNP}_0 < 125$ pg/ml) doszło do **zmiany średnich stężeń NT-proBNP** w powtarzalnych obserwacjach – $p=0,0003$ (ryc.14), podczas gdy w **grupie 2** ($\text{NT-proBNP}_0 \geq 125$ pg/ml) średnie stężenia tego parametru **pozostały niezmiennie** w sposób istotny statystycznie – $p=0,66$ (ryc.15).



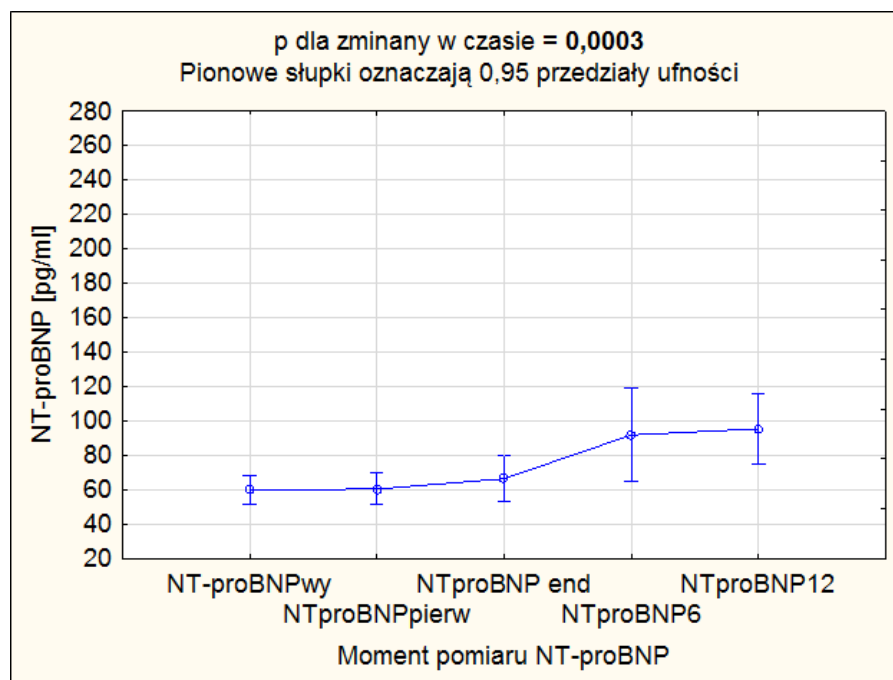
Rycina 13. Porównanie zmiany średnich stężeń NT-proBNP pomiędzy grupą 1 (z $\text{NT-proBNP}_0 < 125$ pg/ml) a grupą 2 (z $\text{NT-proBNP}_0 \geq 125$ pg/ml).

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP₀* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁* – pomiar *NT-proBNP* po pierwszym cyklu chemioterapii; *NT-proBNP_{end}* – pomiar *NT-proBNP* po

zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; $NT\text{-}proBNP_6$ – pomiar $NT\text{-}proBNP$ w 6 miesiącu obserwacji; $NT\text{-}proBNP_{12}$ – pomiar $NT\text{-}proBNP$ w 12 miesiącu obserwacji.

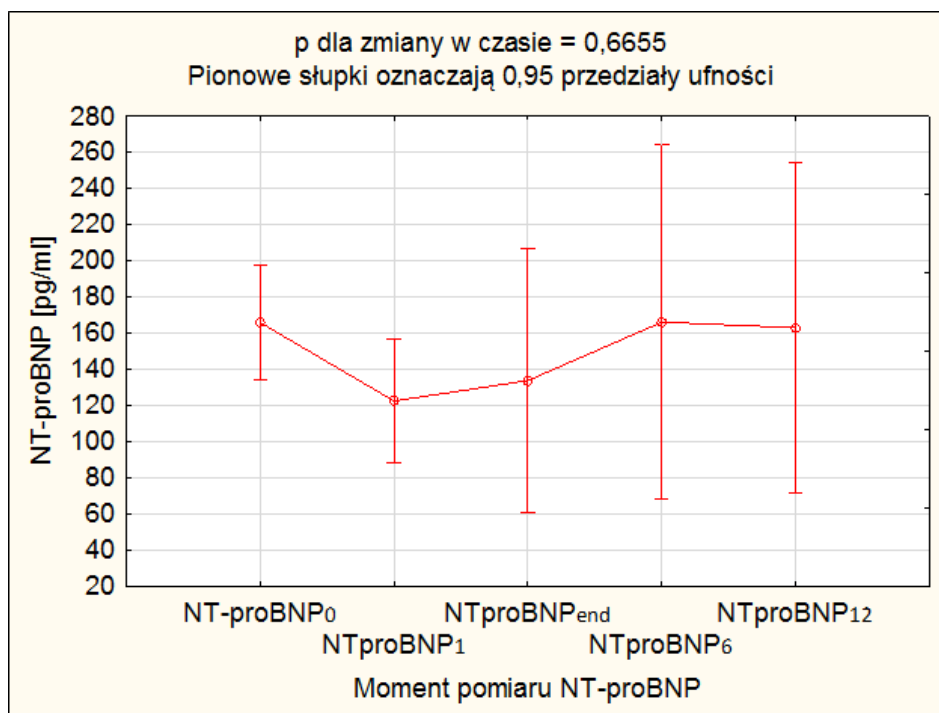
Uwaga: na osi odciętych uwidoczniono moment pomiaru a nie czas.

Uwaga: krzywa czerwona przedstawia średnie wartości stężeń $NT\text{-}proBNP$ z pomiarów od 8 osób.



Rycina 14. Zmiana średnich stężeń $NT\text{-}proBNP$ w kontrolnych pomiarach w grupie 1 (z $NT\text{-}proBNP_o < 125\text{pg/ml}$).

$NT\text{-}proBNP$ – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; $NT\text{-}proBNP_o$ – wyjściowy pomiar $NT\text{-}proBNP$; $NT\text{-}proBNP_1$ – pomiar $NT\text{-}proBNP$ po pierwszym cyklu chemioterapii; $NT\text{-}proBNP_{end}$ – pomiar $NT\text{-}proBNP$ po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; $NT\text{-}proBNP_6$ – pomiar $NT\text{-}proBNP$ w 6 miesiącu obserwacji; $NT\text{-}proBNP_{12}$ – pomiar $NT\text{-}proBNP$ w 12 miesiącu obserwacji.



Rycina 15. Zmiana średnich stężeń NT-proBNP w grupie 2 (z NT-proBNP₀ ≥ 125 pg/ml).

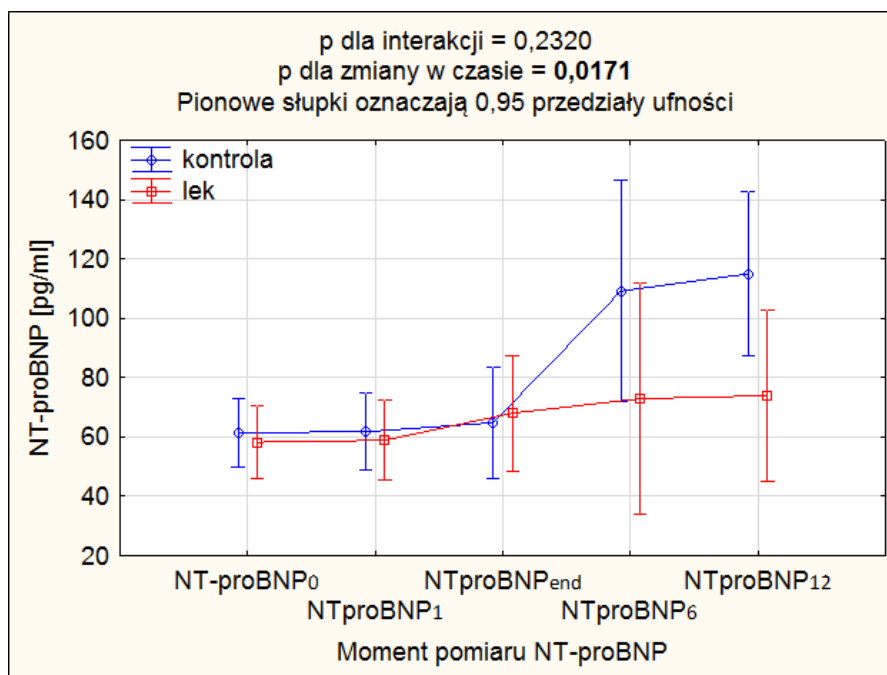
Uwaga: wykres przedstawia średnie wartości stężeń NT-proBNP z pomiarów od 8 osób.

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP₀* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*, *NT-proBNP₁* – pomiar *NT-proBNP* po pierwszym cyklu chemioterapii, *NT-proBNP_{end}* – pomiar *NT-proBNP* po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny, *NT-proBNP₆* – pomiar *NT-proBNP* w 6 miesiącu obserwacji, *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.

6.7. Ocena zmian stężeń NT-proBNP w grupie bez osób z wyjściowym NT-proBNP ≥ 125 pg/ml

Z uwagi na stwierdzony wpływ podwyższonego stężenia NT-proBNP w pomiarze wyjściowym na wyniki powtarzalnych pomiarów w czasie, przeprowadzono dodatkowe analizy z wykluczeniem tych 8 pacjentek.

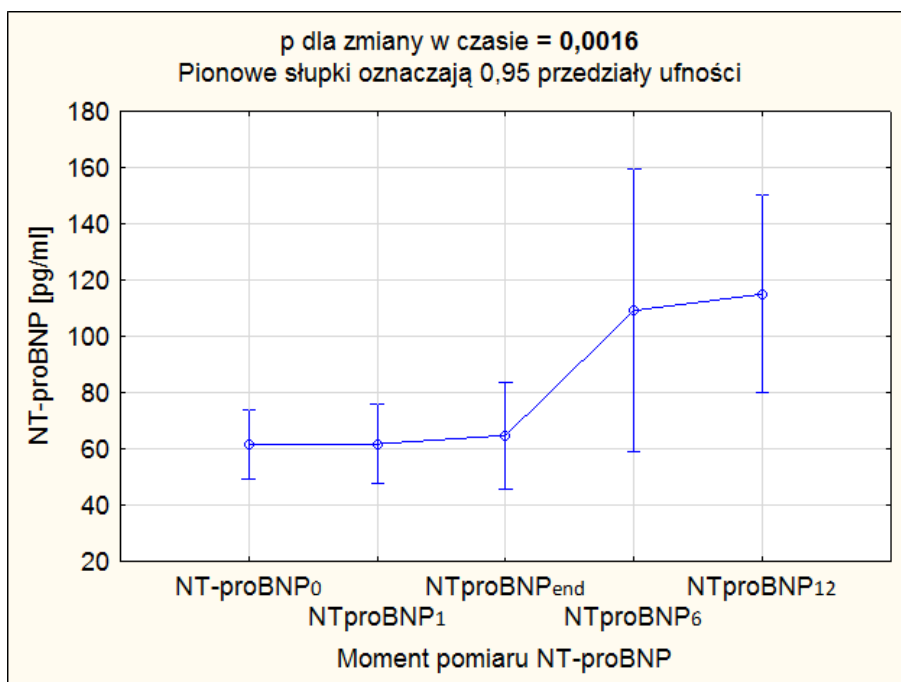
Dla grupy z wyłączeniem osób z wyjściowym NT-proBNP ≥ 125 pg/ml uzyskano zbliżone wyniki jak dla całej grupy badanej (ryc. 16).



Rycina 16. Porównanie zmian średnich stężeń NT-proBNP między grupą otrzymującą ramipril a kontrolną – wśród osób z wyjściowymi stężeniami NT-proBNP <125 pg/ml.

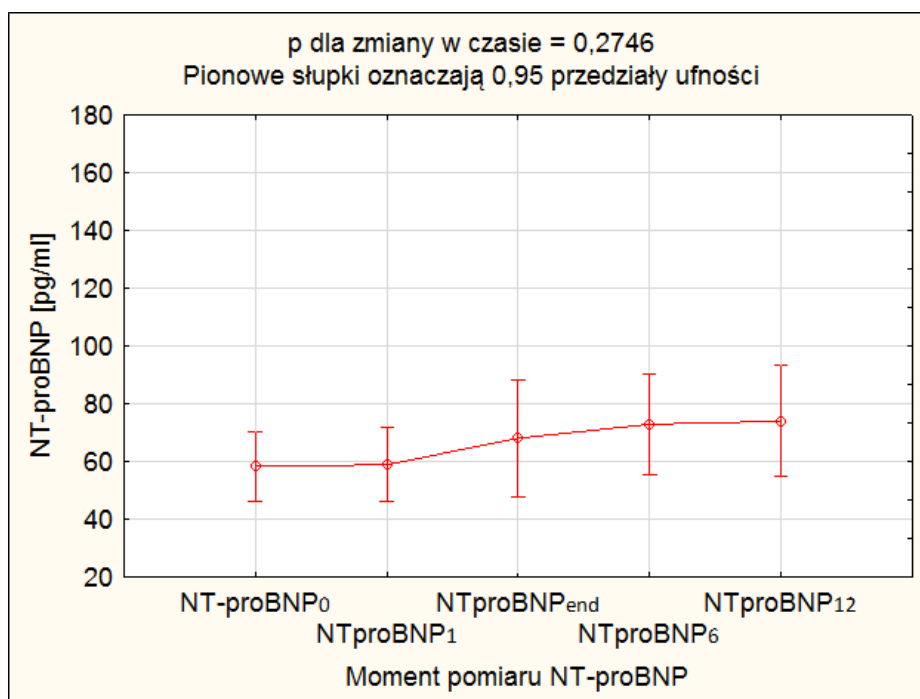
NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP₀* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁* – pomiar *NT-proBNP* po pierwszym cyklu chemioterapii; *NT-proBNP_{end}* – pomiar *NT-proBNP* po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; *NT-proBNP₆* – pomiar *NT-proBNP* w 6 miesiącu obserwacji; *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.

W grupie kontrolnej średnie stężenie NT-proBNP uległo istotnej zmianie w kontrolnych pomiarach – $p=0,0016$ (ryc.17), podczas gdy w ramieniu otrzymującym ramipril pozostawało niezmiennione – $p=0,27$ (ryc.18).



Rycina 17. Zmiany średnich stężeń NT-proBNP w grupie kontrolnej – wśród osób z wyjściowymi stężeniami NT-proBNP <125 pg/ml.

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP_o* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁* – pomiar *NT-proBNP* po pierwszym cyklu chemioterapii; *NT-proBNP_{end}* – pomiar *NT-proBNP* po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; *NT-proBNP₆* – pomiar *NT-proBNP* w 6 miesiącu obserwacji; *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.

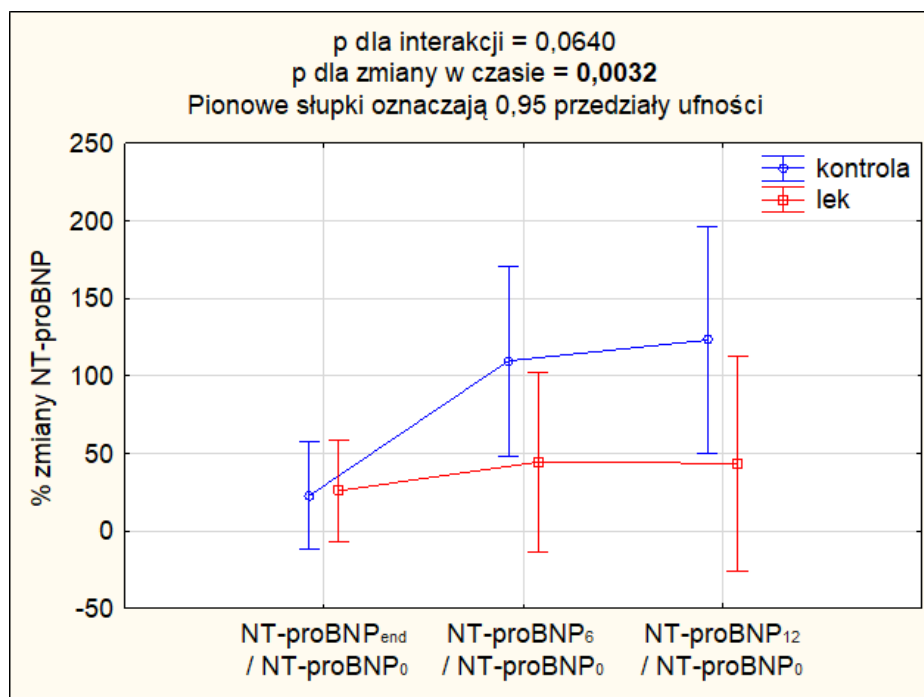


Rycina 18. Zmiany średnich stężeń NT-proBNP w grupie pacjentek **zażywających** profilaktycznie **ramipril** – wśród osób z wyjściowymi stężeniami NT-proBNP <125 pg/ml.

NT-proBNP – N-końcowy propeptyd natiuretyczny typu B; *NT-proBNP_o* – wyjściowy pomiar *NT-proBNP*; *NT-proBNP₁* – pomiar *NT-proBNP* po pierwszym cyklu chemioterapii; *NT-proBNP_{end}* – pomiar *NT-proBNP* po zakończeniu chemioterapii zawierającej antracykliny; *NT-proBNP₆* – pomiar *NT-proBNP* w 6 miesiącu obserwacji; *NT-proBNP₁₂* – pomiar *NT-proBNP* w 12 miesiącu obserwacji.

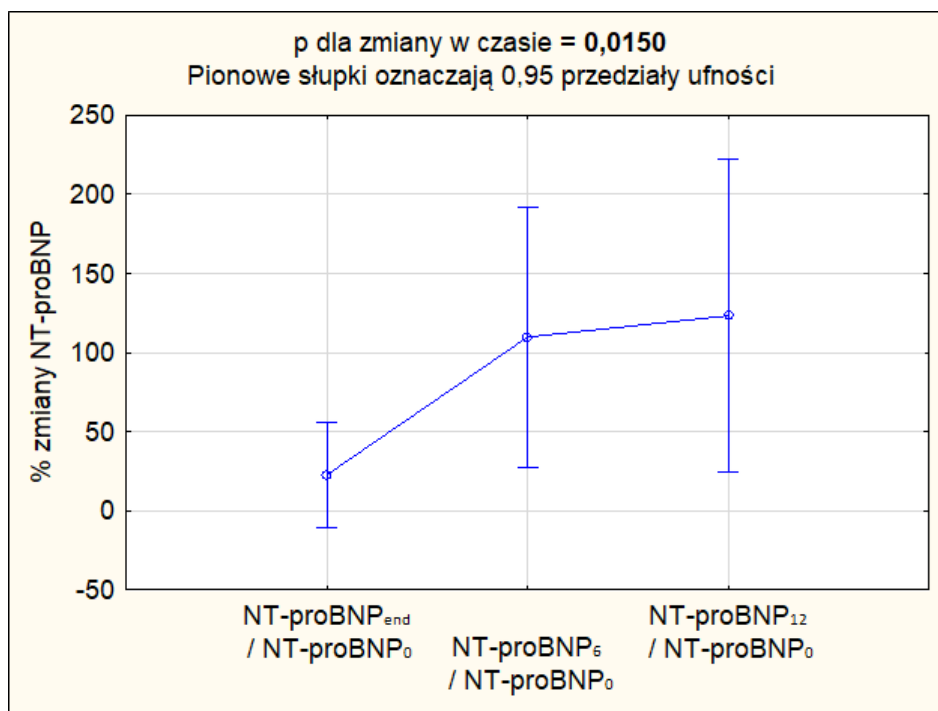
6.8. NT-proBNP analizowany jako procent zmian w odniesieniu do wartości wyjściowej

Z uwagi na uwidocznione dla całej grupy badanej zmiany średnich stężeń NT-proBNP w czasie, u każdej pojedynczej pacjentki obliczono procent zmiany, to jest stosunek stężenia tego parametru w kolejnych pomiarach (po chemioterapii, w 6 i w 12 miesiącu) do jego wartości wyjściowej, a następnie obliczono średnie z otrzymanych wyników proporcji dla każdej z dwóch grup oraz trzech momentów pomiaru. Po czym porównano zmianę średniego wyniku proporcji w czasie pomiędzy badanymi grupami (ryc.19). W grupie kontrolnej dochodziło do istotnego wzrostu średniej wartości proporcji stężeń NT-proBNP w czasie – $p=0,015$ (ryc.20). Natomiast w ramieniu otrzymującym ramipril nie odnotowano istotnego statystycznie narastania procentu zmiany NT-proBNP ($p=0,42$) w czasie (ryc.21).



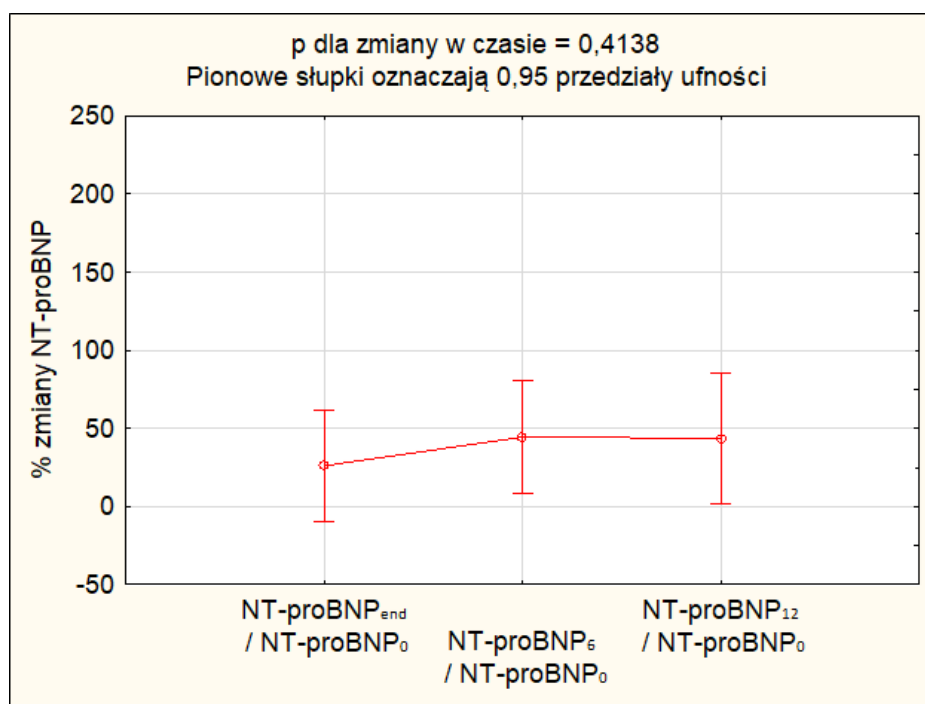
Rycina 19. Parametr NT-proBNP przedstawiony jako procent zmiany.

$NT-proBNP_{end}/NT-proBNP_0$ – stosunek średniej wartości $NT-proBNP$ po zakończeniu chemioterapii do średniej wartości wyjściowej $NT-proBNP$, $NT-proBNP_6/NT-proBNP_0$ – stosunek średniej wartości $NT-proBNP$ w 6 miesiącu obserwacji do średniej wartości wyjściowej $NT-proBNP$, $NT-proBNP_{12}/NT-proBNP_0$ – stosunek średniej wartości $NT-proBNP$ w 12 miesiącu obserwacji do średniej wartości wyjściowej $NT-proBNP$



Rycina 20. Parametr NT-proBNP przedstawiony jako procent zmiany w grupie kontrolnej.

NT-proBNP_{end}/NT-proBNP₀ – stosunek średniej wartości NT-proBNP po zakończeniu chemioterapii do średniej wartości wyjściowej NT-proBNP, *NT-proBNP₆/NT-proBNP₀* – stosunek średniej wartości NT-proBNP w 6 miesiącu obserwacji do średniej wartości wyjściowej NT-proBNP, *NT-proBNP₁₂/NT-proBNP₀* – stosunek średniej wartości NT-proBNP w 12 miesiącu obserwacji do średniej wartości wyjściowej NT-proBNP



Rycina 21. Parametr NT-proBNP przedstawiony jako procent zmiany w grupie otrzymującej ramipril.

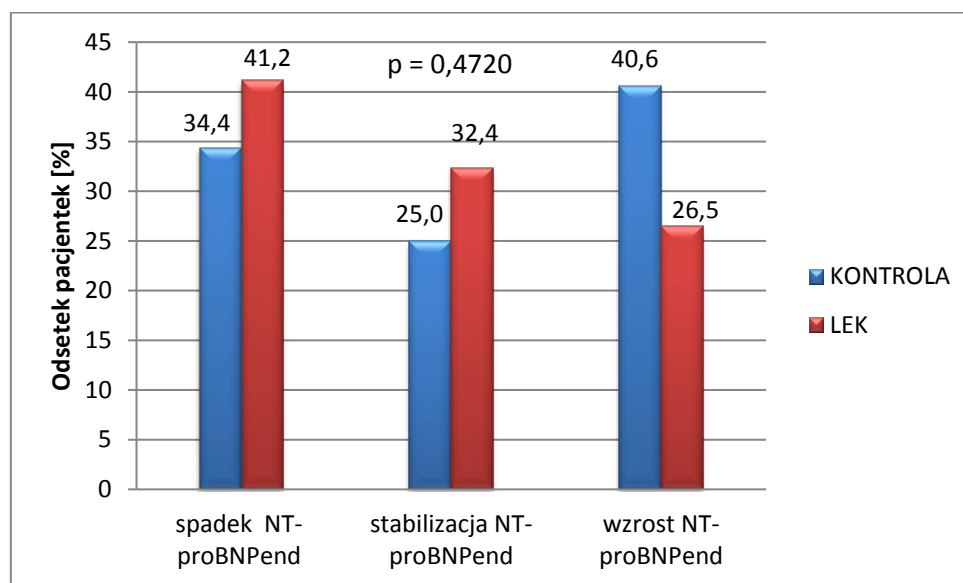
NT-proBNP_{end}/NT-proBNP₀ – stosunek średniej wartości NT-proBNP po zakończeniu chemioterapii do średniej wartości wyjściowej NT-proBNP, *NT-proBNP₆/NT-proBNP₀* – stosunek średniej wartości NT-proBNP w 6 miesiącu obserwacji do średniej wartości wyjściowej NT-proBNP, *NT-proBNP₁₂/NT-proBNP₀* – stosunek średniej wartości NT-proBNP w 12 miesiącu obserwacji do średniej wartości wyjściowej NT-proBNP

6.9. Porównanie odsetka pacjentek ze spadkiem, stabilizacją oraz wzrostem NT-proBNP.

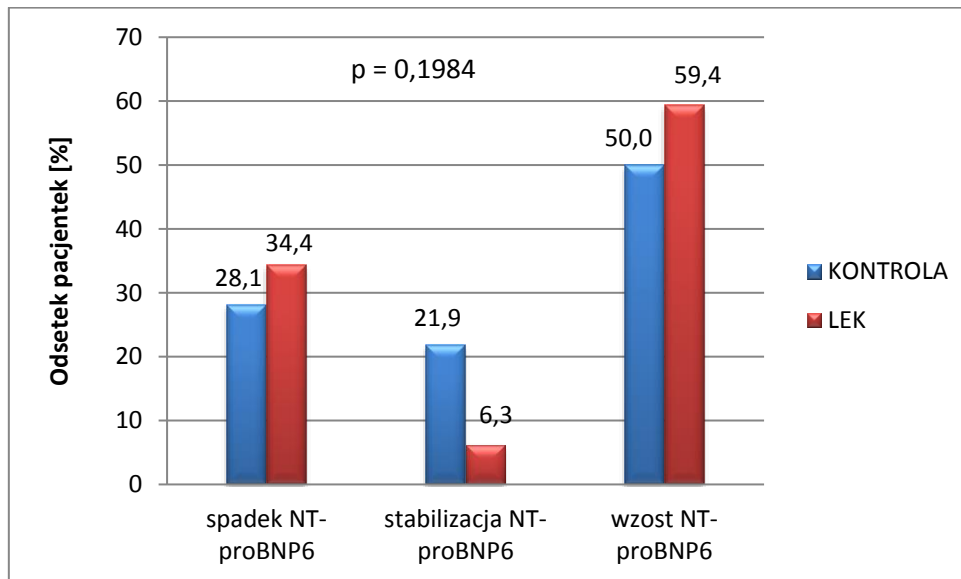
U wszystkich chorych w badaniu dochodziło do zmiany stężeń NT-proBNP w czasie (podczas 12 miesięcznej obserwacji), jednak u różnych pacjentek i w kolejnych momentach pomiaru parametr ten czasem obniżał się, a czasem wzrastał. Za klinicznie nieistotną różnicę uznano zmianę stężenia NT-proBNP o 20% w stosunku do wartości wyjściowej (niezależnie czy zmniejszenie czy zwiększenie stężenia) i zdefiniowano to jako stabilizację. Stabilizację definiowano zatem jako zmianę parametru $\pm 20\%$ w odniesieniu do wartości wyjściowej. Narastanie wartości NT-proBNP powyżej 20% (w odniesieniu do pomiaru wyjściowego) kwalifikowane było do kategorii wzrostu, natomiast zmniejszenie się wartości parametru o ponad 20% kategoryzowało daną pacjentkę do kategorii spadku.

Wartość 20% przyjęto arbitralnie, z uwagi na to, że taką zmianę parametru uznano za klinicznie nieistotną.

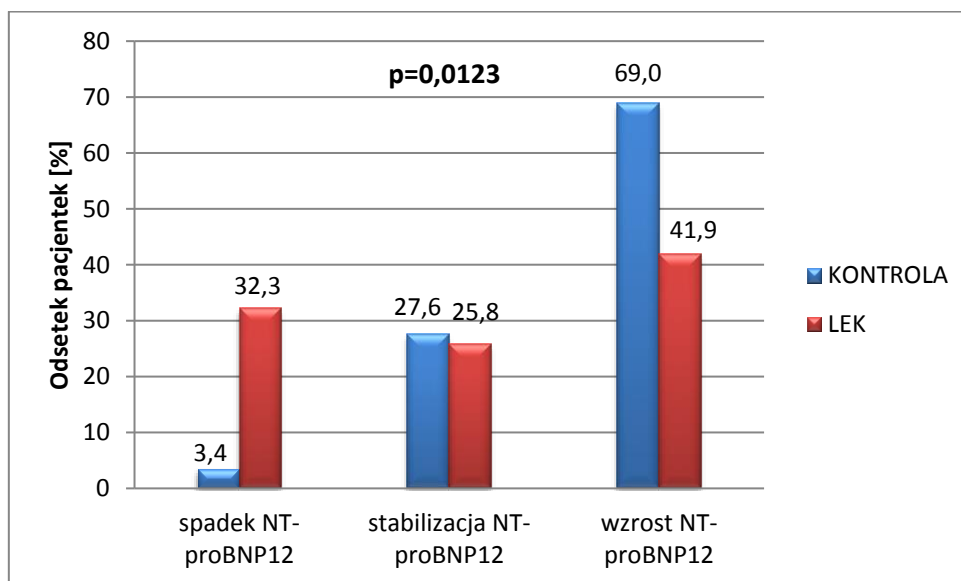
W pomiarach po zakończeniu chemioterapii i w 6 miesiącu nie było istotnych różnic w odsetku chorych z spadkiem, stabilizacją lub wzrostem NT-proBNP w odniesieniu do wartości wyjściowej (ryc.22 i ryc.23). **Efekt leku uwidocznił się w 12 miesiącu. Wyraźnie mniejszy odsetek chorych doświadczył wzrostu stężenia peptydu natiuretycznego w grupie z lekiem (p=0,012), (ryc.24).** Podobny odsetek badanych (ok.25%) prezentował stabilne stężenia NT-proBNP w obu ramionach.



Rycina 22. Odsetek chorych z spadkiem, stabilizacją oraz wzrostem wartości NT-proBNP w odniesieniu do wartości wyjściowej, oceniany **po zakończeniu chemioterapii** z antracyklinami.



Rycina 23. Odsetek ochorych z spadkiem, stabilizacją oraz wzrostem wartości NT-proBNP w odniesieniu do wartości wyjściowej, oceniany w 6 miesiącu od rozpoczęcia chemioterapii.



Rycina 24. Odsetek ochorych z spadkiem, stabilizacją oraz wzrostem wartości NT-proBNP w odniesieniu do wartości wyjściowej, oceniany w 12 miesiącu od rozpoczęcia chemioterapii.

6.10. Ocena częstości wzrostu stężenia troponin powyżej normy laboratoryjnej

Do wzrostu stężenia troponiny I powyżej normy laboratoryjnej doszło u 4 pacjentek, z czego dwie należały do grupy kontrolnej (6,1%), a pozostałe do ramienia otrzymującego ramipril (5,9%). Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w odsetkach chorych z wzrostem troponiny powyżej normy laboratoryjnej między grupami ($p=0,98$).

W grupie otrzymującej lek badany obserwowano jednak normalizację stężenia troponiny, podczas gdy w grupie kontrolnej wartość parametru pozostawała podwyższona lub nadal narastała.

Wzrost stężenia troponiny występował wyłącznie po ostatnim cyklu chemioterapii.

6.11. Tolerancja leczenia ramprilem

Pacjentki dobrze tolerowały ACE inhibitor, pomimo że w grupie otrzymującej prewencyjnie ramipril aż 88% kobiet nie chorowało na nadciśnienie tętnicze. Wiele kobiet wykazywało obawy co do obniżających ciśnienie właściwości leku. Osiem z nich, z wymienionej przyczyny, prosiło o wolniejsze zwiększanie dawki – co 14 dni zamiast co 7 dni (co zostało dopuszczone w protokole badania).

U żadnej chorej **nie wystąpiły obiektywne** (możliwe do zmierzenia czy zbadania) **zdarzenia niepożądane** (takie jak spadek ciśnienia tętniczego krwi, hiperkaliemia, obrzęk naczynioruchowy) **wymagające przerwania leczenia ramiprilem lub niepozwalające na eskalację dawki**. Przyczynami nie osiągnięcia założonej dawki maksymalnej lub zaprzestania przyjmowania ACEi przez chore były w większości wyłącznie subiektywne objawy odczuwane przez pacjentki, na przykład: osłabienie, wzmożona senność czy rozdrażnienie. **Jedna chora odstawiła ramipril z uwagi na kaszel, który powiązano z lekiem badanym.**

Ogółem w grupie otrzymującej ramipril lek badany odstawiło siedem kobiet. 27 zażywało przepisywany lek (zgodnie z informacją od pacjentek). Dawkę maksymalną osiągnęło 23 z nich, z czego u dwóch (z uwagi na zalecenia kardiologa) zwiększono dawkę ACEi do 20 mg na dobę (10 mg podawane co 12 godzin). Dwie pacjentki poprzestały na dawce 7,5 mg ramiprilu, a dwie kolejne na 2,5 mg. Średnia dawka wśród kobiet zażywających lek wyniosła dokładnie 10 mg (tyle ile założono w projekcie). Uwzględniając kobiety, które odstawiły ACEi (przypisując im dawkę 0 mg), średnia dawka ramiprilu w całej grupie wyniosła 7,94 mg.

U żadnej pacjentki w grupie otrzymującej prewencyjnie ramipril nie doszło do obniżenia się ciśnienia tętniczego poniżej wartości 90/50 mmHg.

Kaszel obecny był u **4 z 27 kobiet** zażywających **ramipril (14,8%)**. U jednej z nich kaszel występował już przed włączeniem do badania (i rozpoczęciem interwencji). Po dodatkowej diagnostyce stwierdzono, że wymieniony objaw związany był niezdiagnozowaną wcześniej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. U drugiej chorej razem z kaszlem

współwystępowała duszność. Wykluczono zatorowość płucną i inne kardiologiczne przyczyny wymienionego objawu. W diagnostyce ambulatoryjnej rozpoznano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, podobnie jak u pierwszej pacjentki. U kolejnej chorej kaszel występował rzadko i w niewielkim nasileniu, stąd nie modyfikowano terapii protekcyjnej ramiprilem. Czwarta pacjentka z powodu kaszlu odstawiła ACEi, natomiast kontynuowała zażywanie, stosowanego jeszcze przed włączeniem do badania, beta-adrenolityku. Ostatecznie zatem kaszel, którego wystąpienie powiązано ze stosowaniem ramiprilu, wystąpił u 2 kobiet (7,4%), co mieści się w zakresie opisywanym dla inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Hiperkaliemia, trzecie z najczęstszych działań niepożądanych, wystąpiła u **4 pacjentek** w grupie otrzymującej **ramipril (11,8%)**, natomiast u jednej chorej w grupie kontrolnej (3%).

Nie było przypadków obrzęku naczynioruchowego w grupie otrzymującej profilaktycznie ramipril.

U żadnej z grup nie wystąpiła konieczność hospitalizacji z powodu niewydolności serca bądź ostrego zespołu wieńcowego.

Do końca założonej obserwacji (48 ± 4 tygodnie) **nie wystąpiły żadne zdarzenia śmiertelne z przyczyn kardiologicznych**. Jedna chora zmarła po 6 miesiącu od włączenia do badania z powodu nagłego uogólnienia choroby nowotworowej (progresja w postaci zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych potwierdzona badaniem rezonansu magnetycznego mózgowia). W trakcie obserwacji u jednej chorej wystąpił nawrót raka piersi – w węzłach chłonnych zlokalizowanych w dole pachowym.

6.12. Podsumowanie wyników

1. **Nie uzyskano** znamienych **różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka chorych z kardiotoxycnością** ocenianą w **echokardiografii** oraz odsetka chorych z kardiotoxycnością ocenianą w **badaniach laboratoryjnych** (zgodnie z przyjętymi definicjami kardiotoxycności w punkcie 4.7. w rozdziale Metody).

2. **Odsetek** kobiet z **kardiotoxycnością**, definiowaną narastaniem stężenia **NT-proBNP** powyżej normy laboratoryjnej (≥ 125 pg/ml), **wzrasta** w kolejnych momentach pomiaru

w czasie 12 miesięcznej obserwacji **w grupie kontrolnej**, podczas gdy **nie zmienia się w grupie otrzymującej ramipril**.

3. Roczna terapia profilaktyczna **ramiprilem** powoduje **istotnie mniejszy wzrost średniego stężenia NT-proBNP w 12 miesiącu** w porównaniu do grupy kontrolnej.

4. U pacjentek leczonych prewencyjnie ramiprilem **częściej dochodzi do obniżenia się stężenia NT-proBNP** (w stosunku do wartości wyjściowej), **natomiast rzadziej do jego wzrostu w 12 miesiącu** obserwacji – w porównaniu z grupą nieleczoną ACEi.

5. W grupie pacjentek **nie stosujących** profilaktycznie **ramiprilu** dochodzi zarówno do **wzrostu średniego stężenia NT-proBNP w 12 miesiącu**, jak i do **zwiększenia się odsetka pacjentek** prezentujących stężenia **NT-proBNP ≥ 125 pg/ml** w czasie rocznej obserwacji.

6. W grupie pacjentek **otrzymujących** prewencyjnie **ramipril nie** dochodzi do istotnego wzrostu stężenia NT-proBNP w 12 miesiącu, a **odsetek chorych z stężeniem NT-proBNP ≥ 125 pg/ml nie** zmienia się w rocznej obserwacji.

7. Kardiotoksyczność przewlekła wczesna (do roku czasu) w analizowanej grupie, w przebiegu leczenia uzupełniającego raka piersi niskimi dawkami kumulacyjnymi, w porównaniu do innych populacji badanych i wysokich dawek kumulacyjnych cechowała się w 12 miesięcznej obserwacji:

- a) wzrostem stężenia NT-proBNP wraz upływem czasu (tab. 21),
- b) niskim odsetkiem pacjentek ze wzrostem poziomu troponiny (podrozdział numer 6.10),
- c) zwiększeniem stężenia troponiny dopiero po zakończeniu chemioterapii (podrozdział numer 6.10),
- d) brakiem spadku wartości frakcji wyrzutowej poniżej $< 50\%$ (podrozdział numer 6.2 oraz tab.19),
- e) brakiem występowania przypadków zastoinowej niewydolności serca.

8. Leczenie ramiprilem było dobrze tolerowane w zakresie obiektywnych działań niepożądanych. Powodem odstawienia leku przez pacjentki lub niewyrażenia zgody na zwiększenie dawki ACEi były wyłącznie subiektywne objawy doświadczane przez chore.

Wystąpienie objawów ubocznych (kaszel, hiperkaliemia) w odsetku zgodnym z ogólnodostępnymi danymi, może pośrednio świadczyć o tym, iż pacjentki, które informowały lekarza prowadzącego badanie, że zażywają lek badany, rzeczywiście przyjmowały ramipril.

8. Dyskusja

Odległe powikłania stosowanej chemioterapii w onkologii stanowią obecnie narastający problem ze względu na większy odsetek wyleczeń i dłuższe przeżycia pacjentów. Jednym z takich powikłań jest uszkodzenie mięśnia sercowego po zastosowaniu antracyklin, cytostatyków skutecznych w leczeniu różnych nowotworów. Leki z tej grupy najczęściej stosowane są w terapii raka piersi, z uwagi na ogromną liczbę kobiet chorujących na ten nowotwór. Podejmowane są próby zapobiegania działaniom ubocznym antracyklin poprzez ograniczenie ich stosowania, ale również poprzez podawanie leków, które mogłyby działać kardioprotekcyjnie.

Zaprezentowane w pracy własnej wyniki są jednymi z nielicznych, które próbują odpowiedzieć na pytanie czy zasadne jest wdrożenie ACEi w celu prewencji pierwotnej uszkodzenia mięśnia serca w populacji młodszych (≤ 65 roku życia) kobiet z rakiem piersi bez współwystępujących schorzeń układu krążenia (oprócz łagodnej postaci nadciśnienia tętniczego). W dostępnym piśmiennictwie wciąż brakuje badań, które uzasadniałyby terapię inhibitorem konwertazy angiotensyny wśród powyższej populacji kobiet, z rakiem gruczołu piersiowego otrzymujących standardowe dla tego rozpoznania, to jest niskie kumulacyjne, dawki antracyklin.

W badaniu własnym oceniano częstość występowania AIC w ciągu pierwszego roku od rozpoczęcia ekspozycji na antracykliny czyli kardiotoxycyżność o typie przewlekłym wczesnym w zdefiniowanej jak wyżej populacji. Należy mieć jednak na uwadze, że częstość kardiotoxycyżności typu wczesnego w tej konkretnej grupie chorych jest niewielka i mieści się w granicach od 1,1–4%^{102,103}.

W zakresie **pierwszorzędowych punktów końcowych** uzyskano **wyniki negatywne** – zastosowanie ramiprilu nie różnicowało grup pod względem odsetka pacjentek ze zdiagnozowaną kardiotoxycyżnością, ocenianą zarówno echokardiograficznie, jak i biochemicznie. **Wyniki pracy własnej nie upoważniają zatem do uznania, że ramipril chroni pacjentki z rakiem piersi przed wystąpieniem kardiotoxycyżności typu wczesnego, ocenianej jako zmiana LVEF w badaniu echokardiograficznym.** Uzyskane rezultaty należy jednak rozpatrywać w kontekście braku uwidocznienia się istotnej klinicznie kardiotoxycyżności w grupie kontrolnej. U żadnej z pacjentek frakcja wyrzutowa lewej komory serca nie obniżyła się poniżej wartości uznanej za prawidłową, czyli $< 50\%$, co koresponduje z doniesieniami Cardinale¹⁰².

Ani w analizie jakościowej ani w ilościowej nie uzyskano znamiennej różnicy między badanymi grupami w zakresie oceny LVEF, co pozostaje w pozornej sprzeczności z większością wyników badań (omówionych poniżej). W większości prac analizie poddano jednak wyłącznie zmianę średniej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory między początkiem a końcem obserwacji w obu grupach, definiując arbitralnie nawet niewielkie różnice bezwzględne jako klinicznie istotne¹⁵³. Często nie odnoszono się natomiast do częstości występowania kardiotoxyczności w obu grupach^{125,153} i niejednokrotnie nie podawano wyniku interakcji przy analizie zmiany LVEF pod wpływem leku w czasie¹²⁸. Istnienie powyższych faktów powoduje, że pozornie pozytywne wyniki badań są tak naprawdę niejednoznaczne i nie rozstrzygają czy rzeczywiście zasadne jest wdrożenie ACEi jako terapii prewencyjnej, w tym w szczególności wśród kobiet z rakiem piersi.

W prezentowanym w niniejszej pracy badaniu korzystne działanie ramiprilu uwidoczniło się natomiast dopiero w analizie drugorzędowych punktów końcowych, a dokładnie w ocenie zmian średnich stężeń NT-proBNP między początkiem a końcem obserwacji i ocenie zmiany odsetków pacjentek z podwyższonym NT-proBNP w czasie w obu grupach. Zaobserwowano, że ramipril zapobiegał wystąpieniu istotnego wzrostu stężenia NT-proBNP w 12 miesiącu oraz przeciwdziałał zwiększeniu się odsetka osób ze wzrostem NT-proBNP ≥ 125 pg/ml wraz z upływem czasu podczas rocznej obserwacji. Można zatem wnioskować, że korzystne oddziaływanie badanego ACEi u zdrowych pacjentek odbywało się na poziomie biochemicznym oraz że do uwidocznienia korzystnego wpływu ramiprilu na stężenia peptydu natiuretycznego potrzebny był dłuższy czas (12 miesięcy). Jedyne negatywne wyniki, dotyczące porównania odsetków kobiet z podwyższonym poziomem NT-proBNP (≥ 125 pg/ml) w jakimkolwiek momencie pomiaru kontrolnego (pierwszorzędowy punkt końcowy), należy rozpatrywać natomiast w kontekście braku odniesienia do wartości wyjściowych w tak przeprowadzonej analizie.

Niewiele jest publikacji, które odnoszą się do kardioprotekcyjnego działania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny w przypadku konieczności użycia antracyklin.

W jednej z prac innych autorów, oceniającej stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w wywiadzie u chorych z rakiem piersi, wykazano istotnie mniejsze ryzyko kardiotoxyczności i śmiertelności (niż w przypadku ich niestosowania)¹⁵⁴. Badanie to miało jednak retrospektywny charakter i obejmowało populację kobiet w starszym wieku (od 66 lat), podczas gdy do przedstawionego w pracy własnej badania rekrutowano młodsze pacjentki (do 65 roku życia), a obserwacja miała charakter prospektywny.

Jedyna praca prospektywna potwierdzająca efektywność enalaprilu w prewencji pierwotnej AIC to badanie Cardinale i wsp. dotyczące chemioterapii podawanej w wysokiej dawce i wśród chorych wysokiego ryzyka kardiomiopatii¹³⁷. W kolejnej swojej publikacji autorka odnosi się już konkretnie do grupy chorych otrzymujących niskie kumulacyjne dawki antracyklin i z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (gdzie 76% badanych miało rozpoznanego raka piersi)¹⁰². Badanie zaprojektowano jednak w taki sposób, aby wykazać równowagę strategii prewencyjnej włączanej w momencie wzrostu stężenia troponin z interwencją podjętą przed leczeniem (brak grupy kontrolnej nie zażywającej ACEi), co uniemożliwia wyciągnięcie wniosków co do istnienia ochronnego wpływu enalaprilu na mięsień sercowy w tej szczególnej populacji chorych. W własnym badaniu podjęto próbę zweryfikowania tej właśnie nierozstrzygniętej kwestii.

Próbie oceny skuteczności prewencji enalaprilem podjęli też inni autorzy¹²⁵. W ich pracy rekrutowano jednak chorych z rozpoznaniem innymi niż rak gruczołu piersiowego, a średnia dawka kumulacyjna była wyższa niż typowo podawana w raku piersi. W pracy własnej natomiast efektywność interwencji oceniano wyłącznie u kobiet leczonych standardowymi dawkami i bez dodatkowych obciążeń. Punkty końcowe opisywanego badania nie zawierały oceny częstości występowania kardiotoxyczności w obu grupach, stąd nie istnieje możliwość odniesienia własnych negatywnych wyników w tym zakresie. Autorzy wykazali natomiast brak obniżenia się LVEF w grupie otrzymującej lek przy znacznym spadku parametru w grupie kontrolnej, czego nie zanotowano w badaniu własnym.

W jednej z metaanaliz, obejmującej badania dotyczące kardiotoxyczności o typie przewlekłym wczesnym (ang. *chronic early-onset*), czyli takiej jak ocenianej w pracy własnej, nie potwierdzono ochronnego wpływu beta-adrenolityków i ACEi u chorych z rozpoznaniem różnych nowotworów i leczonych schematami chemioterapii, gdzie podawano niskie kumulacyjne dawki antracyklin¹⁵⁵. Efekt kardioprotekcyjny stosowanych leków zaznaczał się przy wyższych dawkach kumulacyjnych, ale różnica w zakresie średnich wartości LVEF wynosiła tylko około 6 punktów procentowych. Nie dochodziło do istotnego zmniejszenia się relatywnego odsetka zdarzeń sercowych.

W przeglądzie systematycznym opartym na wnioskowaniu bayesowskim¹ ACEi nie okazały się lepsze niż placebo, aczkolwiek miały pewne prawdopodobieństwo bycia efektywnymi w prewencji spadku frakcji wyrzutowej lewej komory i/lub niewydolności serca na podstawie danych niskiej jakości¹⁵⁶.

¹ metoda wnioskowania statystycznego [przypis autora]

W pracy Gulati i wsp. dotyczącej kobiet z rakiem piersi nie potwierdzono korzystnego wpływu kandesartanu (blokeru receptora dla angiotensyny), leku o zbliżonym mechanizmie działania do ACEi, w kontekście prewencji kardiotoxyczności poantracyklinowej¹⁵³. W badaniu tym nie oceniono częstości występowania kardiotoxyczności, stąd nie jest możliwe odniesienie własnych wyników otrzymanych dla tak zdefiniowanych punktów końcowych. Analizie poddano natomiast zmianę wartości frakcji wyrzutowej lewej komory w czterech ramionach. Jako istotną klinicznie różnicę w zakresie LVEF (oceniającą metodą rezonansu magnetycznego) *a priori* założono zmianę wynoszącą 5 punktów procentowych. Otrzymana jednak przez badaczy istotna statystycznie różnica dla kandesartanu wynosiła jednak niecałe dwa punkty procentowe, podczas gdy dla metoprololu nie zanotowano w ogóle żadnego efektu chroniącego przed spadkiem LVEF. Tymczasem w pracy własnej, w obu grupach, między wartością końcową a początkową LVEF, wystąpił nieistotny statystycznie spadek – o 1,5 punktu procentowego w RA, natomiast o 2,5 w CA, co daje różnicę jedynie 1 punktu procentowego między ramionami (nie analizowaną statystycznie). Mimo sporej liczebności (n=130) podczas oceny zmiany LVEF w czasie nie uzyskano istotnego wyniku interakcji dla zastosowanego leczenia (kandesartan, metoprolol lub terapia skojarzona), podobnie jak nie uzyskano istotnej interakcji dla ramiprilu w pracy własnej (ACEi, ramipril). W pracy Gulati i wsp. do badania włączono osoby bez istotnych schorzeń współistniejących (ang. *no serious co-morbidity*) i otrzymujące niskie dawki kumulacyjne antracyklin, co prawdopodobnie przyczyniło się do uzyskania podobnych rezultatów w zakresie wyników dotyczących braku wpływu leku badanego na zmianę LVEF w czasie.

Odmienne rezultaty natomiast otrzymano w kontekście wpływu na peptydy natiuretyczne. W publikacji Gulati i wsp. oceniano jednak inny peptyd natiuretyczny – BNP. Nie wykazano wpływu kandesartanu na stężenia tego parametru. W pracy własnej uzyskano istotny wynik interakcji dla zastosowanej interwencji (ramiprilu) przy porównaniu zmiany NT-proBNP między początkiem a końcem obserwacji, a średnia wartość tego markera w grupie kontrolnej była na pograniczu normy laboratoryjnej parametru (120 pg/ml), co pozostaje w pewnej sprzeczności z wynikami Gulati i wsp. Inaczej wyglądał jednak protokół – w pracy własnej parametr oznaczano pięciokrotnie, a ostatnie pobranie krwi miało miejsce w 12 miesiącu, podczas gdy u autorów publikacji pomiar miał miejsce po około 60 tygodniach.

W kolei w badaniu OVERCOME, odmiennie niż w pracy własnej, oceniano interwencję skojarzoną (enalapril i karwedilol) w populacji chorych wyłącznie hematologicznych¹⁵⁷. Dawki kumulacyjne antracyklin były niskie (240-290 mg/m²), ale aż

80% chorych w trakcie obserwacji przeszło obciążającą procedurę przeszczepienia szpiku i otrzymywało chemioterapię w wysokiej dawce (ang. *high-dose chemotherapy regimens*). W ocenie kardi toksyczności znaczenie ma głównie dawka kumulacyjna, a nie rodzaj rozpoznanego nowotworu, stąd badanie to można uznać za zbliżone choć w tym aspekcie do przedstawionego w pracy własnej. W zakresie wyników wspólnym rezultatem pozostaje niewielki odsetek chorych ze wzrostem stężenia troponiny (w badaniu OVERCOME ok. 12%, we własnym 6%) oraz brak różnic w tym zakresie między badanymi grupami. Podobnie nie uwidoczniło różnic w zakresie odsetków chorych ze wzrostem peptydu natiuretycznego typu B powyżej górnej granicy normy aczkolwiek w projekcie Bosch i wsp. oceniano BNP, a w będącym przedmiotem rozprawy – NT-proBNP. W pracy własnej wykazano protekcyjny wpływ ramiprilu w odniesieniu do narastania stężenia NT-proBNP, który uwidocznił się w 12 miesiącu (istotny wynik interakcji), podczas gdy w badaniu Bosch nie przeprowadzono takiej analizy.

Odsetek chorych ze wzrostem troponiny we własnym badaniu był niewielki i praktycznie identyczny w obu ramionach badania. W opinii własnej wynik ten nie pozostaje w sprzeczności z pracami Cardinale, gdzie badano inne populacje chorych^{74,75}. Pozostaje natomiast w spójności z wynikami Bosch i wsp.^{157,158}.

W piśmiennictwie można zauważyć, że **trend w kierunku skuteczności ACE inhibitorów w prewencji AIC zaznacza się wyraźnie w grupie osób starszych lub z obciążeniami sercowo-naczyniowymi** oraz w sytuacji stosowania **wysokich dawek antracyklin** czy schematów z wysokimi dawkami chemioterapii^{126,130,137}. Wyników pracy własnej z uwagi na **wyraźnie zdefiniowaną grupę badaną** – wyłącznie chore z diagnozą raka piersi leczone radykalnie, typowe dla tego rozpoznania dawki antracyklin, wykluczenie kobiet w starszym wieku (z większym ryzykiem rozwoju AIC i często z obciążeniami zwiększającymi ryzyko wystąpienia AIC) i z współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, nie sposób w pełni porównać z badaniami, gdzie obserwacji poddawano heterogeniczną populację i/lub badano wpływ ACEi lub innych leków przeciwnadciśnieniowych przy zastosowaniu schematów z wysokimi dawkami kumulacyjnymi.

Z uwagi na konstrukcję metodologiczną wyniki pracy własnej nie upoważniają jednak do wnioskowania czy ochronny wpływ inhibitora konwertazy angiotensyny pozwoli na zmniejszenie częstości występowania poantracyklinowej niewydolności serca i zgonów. Zaplanowana wieloletnia obserwacja chorych pod tym kątem (do czasu zgonu z dowolnej przyczyny lub rezygnacji z udziału w badaniu), po zakończeniu aktywnej fazy badania,

pozwole rozstrzygnąć, czy efekt leku zaobserwowany na poziomie biochemicznym zmanifestuje się w odległej obserwacji w postaci zmniejszenia się częstości bezobjawowej dysfunkcji lewej komory i/lub niewydolności mięśnia sercowego.

Przy interpretacji wyników zauważyć należy, że uzyskano stosunkowo równomierny rozkład cech dotyczących charakterystyki grup pomiędzy badanymi grupami, ze szczególnym uwzględnieniem tych o potwierdzonym znaczeniu w kontekście zwiększenia ryzyka wystąpienia poantracyklinowej kardiotoxyczności pomiędzy badanymi grupami. Nie można jednak pominąć faktu, że w szczegółowej charakterystyce obu ramion wystąpiły różnice pomiędzy pojedynczymi ocenianymi zmiennymi, takimi jak na przykład zastosowanie hormonoterapii.

Nie ma bezpośrednich dowodów, aby zastosowanie hormonoterapii *per se* zwiększało częstość występowania kardiotoxyczności poantracyklinowej. Jest to jednak rodzaj leczenia, który potencjalnie może mieć wpływ na układ sercowo-naczyniowy, aczkolwiek dane dotyczące wpływu hormonoterapii na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych pozostają sprzeczne. Ustalono, że tamoksyfen zwiększa ryzyko zakrzepowo-zatorowe, a inhibitory aromatazy (IA) negatywnie oddziałują na profil lipidowy^{159,160}. Estrogeny wywierają efekt ochronny na układ sercowo-naczyniowy, a dodatkowe zmniejszenie ich stężenia w okresie pomenopauzalnym może powodować niekorzystne następstwa. Zastosowanie inhibitorów aromatazy zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do tamoksyfenu^{161,162}. Do tej pory jednak nie ustalono czy zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego dla terapii inhibitorem aromatazy w porównaniu do tamoksyfenu ma związek z rzeczywistym negatywnym efektem tej grupy leków czy ochronnymi właściwościami selektywnego modulatora receptora estrogenowego jakim jest tamoksyfen¹⁶³. Sugeruje się jednak większe znaczenie efektu protekcyjnego tego ostatniego¹⁶⁴. W kontekście poantracyklinowego pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory istotniejszym zatem pozostaje fakt braku różnic w zakresie rodzaju stosowanej hormonoterapii (z uwagi na możliwy odmienny wpływ na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych) między grupą otrzymującą ramipril a kontrolną. Analogi gonadoliberyny (aGnRH) również mogą wywierać efekt na układ krążenia z uwagi na przypisany tej grupie leków efekt hamujący żeńską oś hormonalną i syntezę estrogenów przez jajniki u chorych premenopauzalnych. W pracy własnej nie odnotowano jednak różnic w zakresie odsetka chorych leczonych gosereliną.

Porównywane grupy różniły się istotnie pod względem rodzinnego wywiadu dotyczącego chorób sercowo-naczyniowych. Należy jednak mieć na uwadze, że informacje dotyczące tego wywiadu rodzinnego pochodziły od pacjentek i mogły być nieprecyzyjne. W

publikacjach dotyczących kardiotoksyczności indukowanej antracyklinami nie wymienia się dodatkiego kardiologicznego wywiadu rodzinnego jako czynnika dodatkowo zwiększającego ryzyko jej wystąpienia. Został on jednak poddany analizie, z uwagi na potencjalne znaczenie przy ocenie ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wykazano różnice w zakresie stosunku rzeczywistej do należnej tygodni leczenia obliczonej dla chemioterapii z antracyklinami, co przełożyło się na większą wartość względnej intensywności dawki antracyklin w grupie kontrolnej w porównaniu do chorych leczonych prewencyjnie. Wymieniony efekt spowodowała najpewniej obecność dwóch pacjentek leczonych chemioterapią o większej gęstości dawki w grupie kontrolnej i redukcje dawek chemioterapii u pojedynczych pacjentek, które jednak częściej wystąpiły w grupie otrzymującej ramipril. Potwierdzono, że utrzymanie RDI $\geq 90\%$ przekłada się dłuższy całkowity czas przeżycia (OS, ang. *overall survival*), natomiast brak jest danych w literaturze dotyczących znaczenia tego parametru w kontekście zwiększenia częstości występowania powikłań odległych, a zwłaszcza AIC¹⁶⁵.

Nie odnotowano natomiast różnic w zakresie dawki kumulacyjnej, której znaczenie w ryzyku wystąpienia kardiotoksyczności poantracyklinowej jest poparte licznymi publikacjami na przestrzeni wielu lat^{48,50,96}.

W niniejszej pracy wykonano obszerne zestawienie dotyczące charakterystyki grup badanych, gdyż – w opinii autora – mogą istnieć inne, ostatecznie niezwerfikowane lub do tej pory nie ocenione w kontekście AIC, czynniki zwiększające ryzyko poantracyklinowego uszkodzenia mięśnia serca. Przykładowo, z uwagi na doniesienia o możliwym wpływie mutacji genu *BRCA* na procesy leżące u podłoża kardiomiopatii poantracyklinowej⁶² oraz obserwowaną większą śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentek z rakiem piersi zlokalizowanym po lewej stronie¹⁷, dokonano dodatkowo zestawienia odsetków chorych z powyższymi cechami w obu grupach.

Podsumowując, najważniejszy pozostaje fakt, że nie stwierdzono różnic między badanymi grupami w zakresie czynników ryzyka kardiomiopatii AIC o potwierdzonym na podstawie przeglądu piśmiennictwa znaczeniu.

9. Ograniczenia pracy

W pracy własnej założono maksymalny realny do realizacji okres aktywnej obserwacji wynoszący 48 tygodni (± 4 tygodnie). Na tle publikowanych doniesień jest to dość długi okres obserwacji – **obserwacja** we własnym badaniu **jest dwukrotnie dłuższa** niż w większości wymienionych badań, w których analiza obejmowała okres wyłącznie 6 pierwszych miesięcy^{125,128,157}. W opinii własnej autora zakończenie aktywnej obserwacji po 12 miesiącu jest jednak ograniczeniem badania. Taki czas **nie pozwala na zweryfikowanie przypadków kardiotoxyczności typu późnego** (ang. *chronic late onset*).

Rekrutacja do projektu trwała 4 lata. Przede wszystkim wynikało to z restrykcyjnych kryteriów włączenia (wiek, brak schorzeń sercowo-naczyniowych, brak uprzedniego bądź aktualnego stosowania ACEi). Przez ten okres doszło również do zwiększenia ilości chorych otrzymujących chemioterapię neoadjuwantową (w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię po zabiegu chirurgicznym), co dodatkowo spowolniło rekrutację. Nie zmieniano jednak w trakcie trwania badania jego protokołu i kontynuowano **rekrutację wyłącznie pacjentek leczonych chemioterapią adjuwantową** (pooperacyjną).

Liczebność grupy badanej **nie odbiega** od tej poddanej analizie w innych pracach prospektywnych randomizowanych o tej tematyce (45-69 badanych)^{125,128,166} i jak na badanie akademickie (niekomercyjne) jest dość duża. Aczkolwiek może stanowić ograniczenie, szczególnie w przypadku konieczności przeprowadzenia analiz podgrup. Badanie jednak wyjściowo w swoich założeniach nie zakładało analiz podgrup (przykładowo stratyfikacji na chorych otrzymujących lub nie otrzymujących taksany czy trastuzumab).

Słabym punktem pracy doktorskiej był między innymi brak analizy wpływu ramiprilu na parametry funkcji rozkurczowej mięśnia serca. W niektórych publikacjach coraz częściej zwraca się uwagę na funkcję rozkurczową oraz występowanie negatywnego remodelingu naczyń w kontekście kardiotoxyczności¹⁶⁷. Uważa się, że zaburzenia funkcji rozkurczowej mogą poprzedzać wystąpienie dysfunkcji skurczowej lewej komory serca^{168,169}, co często skłania autorów ku ocenie pierwszego z wymienionych, z uwagi na krótkoterminowość większości projektowanych badań. Przy niskich dawkach kumulacyjnych funkcja rozkurczowa może także w ogóle nie ulegać zmianie jak w badaniu OVERCOME¹⁵⁷. Zagadnienie to wymaga zatem dalszych badań. W ogólnie przyjętych definicjach kardiotoxyczności poantracyklinowej nie uwzględnienia się jednak zaburzeń funkcji

rozkurczowej serca (tab.3), tym samym nie uwzględniono jej do oceny efektu protekcyjnego ramiprilu.

Z uwagi na krótki czas obserwacji nie skorelowano obserwowanych przypadków wzrostu NT-proBNP powyżej normy laboratoryjnej z późniejszymi ewentualnymi zmianami LVEF w obu grupach. Ponadto w pracy doktorskiej nie można było wykazać czy terapia ramipriem zmniejszała ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca, co powinno być najważniejszym punktem końcowym tego typu badań.

W pracy własnej z **przyczyn trudności o charakterze finansowym i organizacyjno-prawnych** (koszt wyprodukowania placebo identycznego z lekiem badanym; zakup ramiprilu dla 35 kobiet na roczny okres terapii i wydawanie gotowego leku, zamiast recepty do realizacji przez pacjentkę) **grupa kontrolna nie otrzymywała placebo**. Tym samym pacjentki nie były „zaślepienie“ co do otrzymywania lub nie interwencji. Natomiast osoby wykonujące oznaczenia laboratoryjne oraz Promotor wykonujący badanie echokardiograficzne nie dysponowały informacją o przydziale danej chorej do określonej grupy badanej. W przypadku badania obrazowego serca „odślepienia“ dokonywano w momencie, kiedy chora wymagała konsultacji kardiologicznej związanej z nieprawidłowym wynikiem echokardiografii/badań biochemicznych i/lub objawami (najczęściej tachykardia w trakcie leczenia taksanami).

Zgodnie z protokołem, nie wykluczano z udziału badaniu pacjentek z wyjściowym stężeniem NT-proBNP powyżej normy laboratoryjnej, w przypadku jeśli nie prezentowały żadnych odchyleń w badaniu fizykalnym (typowych dla niewydolności serca) bądź echokardiograficznym i nie miały rozpoznanych współistniejących chorób sercowo-naczyniowych (zgodnie z kryteriami włączenia). Z uwagi na obecność pojedynczych pacjentek z NT-proBNP ≥ 125 pg/ml w pomiarze wyjściowym, **przeprowadzono również analizę z wykluczeniem tych chorych, uzyskując spójne wyniki jak dla całości grupy**. W porównaniach **wyjściowego stężenia NT-proBNP** między grupami oraz **odsetków chorych z NT-proBNP ≥ 125 pg/ml nie wykazano różnic** między grupami. Wydaje się zatem, że obecność pojedynczych przypadków wyjściowo podwyższonego stężenia wymienionego markera nie stanowi ograniczenia w formułowaniu wniosków na podstawie uzyskanych wyników.

W pracy Ferraro zaproponowano stratyfikację ryzyka AIC u chorych z najczęstszym agresywnym chłoniakiem pod kątem wyjściowej wartości NT-proBNP przed rozpoczęciem chemioterapii¹⁷⁰. Powyżej przyjętego progu, wynoszącego 600 pg/ml, ryzyko wystąpienia kardiomiopatii było czterokrotnie większe. W pracy własnej jednak najwyższe wyjściowe

stężenie NT-proBNP wynosiło u pojedynczej chorej 214,10 pg/ml czyli było trzykrotnie niższe od przyjętego przez autorów progu. Znaczenie kliniczne tylko nieznacznie podwyższonych wartości NT-proBNP, jakie wystąpiły w badaniu własnym, pozostaje nadal niejasne.

Ograniczeniem projektu pozostaje fakt, że **osobna analiza przypadków z wyjściowym NT-proBNP_e** (z porównaniem grup lek/kontrola) **nie była możliwa** z uwagi na zbyt małą liczebność tych incydentów (n=8). W opinii własnej autora przy projektowaniu dalszych badań należy uwzględnić ocenę efektywności ACEi w grupie z wyjściowo nawet nieznacznie podwyższonym NT-proBNP, jako chorych być może jednak obarczonych większym ryzykiem kardiomiopatii poantracyklinowej.

10. Wnioski

1. Roczna interwencja ramiprilem nie wpływa na odsetek pacjentek z rakiem piersi doświadczających spadku LVEF poniżej 50% lub powyżej 10 punktów procentowych, otrzymujących niskie kumulacyjne dawki antracyklin w ramach terapii adjuwantowej i bez współistniejących chorób sercowo-naczyniowych.
2. Zastosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ramiprilu) nie wpływa na wartość frakcji wyrzutowej lewej komory ani na częstość wzrostu troponiny I wśród kobiet z rakiem piersi leczonych antracyklinami w standardowych dawkach i bez współistniejących chorób sercowo-naczyniowych podczas rocznej obserwacji.
3. Zastosowanie ramiprilu chroni przed narastaniem stężeń NT-proBNP wśród kobiet z rakiem piersi leczonych radykalnie niskimi kumulacyjnymi dawkami antracyklin oraz bez współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, co zaznacza się w sposób istotny w 12 miesiącu obserwacji. Znaczenie kliniczne tego wyniku można ocenić dopiero po zakończeniu dalszej wieloletniej obserwacji.
4. Kardi toksyczność o typie wczesnym przewlekłym w grupie nieobciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi pacjentek z rakiem piersi, otrzymujących niskie kumulacyjne dawki antracyklin (≤ 240 mg/m² dla doksorubicyny, ≤ 600 mg/m² epirubicyny), ma odmienną charakterystykę od toksyczności sercowej opisywanej w przebiegu stosowania wysokich dawek kumulacyjnych oraz chemioterapii podawanej w dużych dawkach, i jako taka, wymaga osobnych analiz badawczych.

12. Streszczenie w języku polskim

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 ramipilem 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 kardiotoxyczność oceniano przy pomocy echokardiografii oraz markerów sercowych: NT-proBNP oraz troponiny I. Kardiotoxyczność 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 kardiotoksycznością (według powyższych definicji) pomiędzy grupami. Dodatkowo oceniono zmianę odsetka chorych z kardiotoksycznością, 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 kardiotoksyczności 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 kardiotoksyczności. Nie zaobserwowano różnic w zakresie porównań: zmiany średniej wartości LVEF między grupami w czasie oraz odsetka pacjentów z kardiotoksycznością 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 ($\geq 125 \text{pg/ml}$), 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 $\geq 125 \text{pg/ml}$ 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 kardiotoxyczności 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 (ramiprilem) 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 (ocenianą jako zmiana 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 ramiprilem 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.

13. 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 $\geq 125 \text{ pg/ml}$ 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 $\geq 125 \text{ pg/ml}$ 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 $\geq 125 \text{ pg/ml}$ 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 suggest 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 anthracyclines 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.

14. Spis tabel

<i>Tabela 1. Podział kardiotoksyczności z uwagi na czas wystąpienia objawów i podstawowe sposoby diagnostyki.</i>	11
<i>Tabela 2. Podział kardiotoksyczności z uwagi na trwałość powstałych uszkodzeń.</i>	12
<i>Tabela 3. Definicje kardiotoksyczności.</i>	19
<i>Tabela 4. Strategie kardioprotektywne z uwzględnieniem ich skuteczności i zastosowania w Polsce.</i>	24
<i>Tabela 5. Dane ogólne.</i>	46
<i>Tabela 6. Odsetek osób z niedowagą, wagą prawidłową, nadwagą i otyłością oraz odsetek pacjentek ze wzrostem masy ciała w trakcie chemioterapii.</i>	47
<i>Tabela 7. Średnie stężenia NT-proBNP i średnie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca w pomiarze wyjściowym.</i>	48
<i>Tabela 8. Podział według klasyfikacji podtypu biologicznego raka piersi opartego na definicji kliniczno-patologicznej wg konferencji uzgodnieniowej Sant Gallen¹⁵².</i>	49
<i>Tabela 9. Porównanie odsetka chorych otrzymujących dany rodzaj antracykliny (z uwzględnieniem skojarzenia z taksoidem) oraz ze względu na schemat chemioterapii i liczbę cykli chemioterapii z antracykliną.</i>	50
<i>Tabela 10. Porównanie kumulacyjnej dawki antracyklin (dla dokсорubicyny i epirubicyny), stosunku rzeczywistej do należnej liczby tygodni leczenia oraz względnej intensywności dawki dla antracyklin.</i>	51
<i>Tabela 11. Dane dotyczące zastosowania innych terapii onkologicznych w trakcie rocznej obserwacji.</i>	52
<i>Tabela 12. Dane dotyczące radioterapii.</i>	54
<i>Tabela 13. Ryzyko sercowo-naczyniowe wśród pacjentek z rakiem piersi w badaniu według skali SCORE i POL-SCORE.</i>	56
<i>Tabela 14. Dane dotyczące czynników ryzyka-sercowo naczyniowego (ciśnienia tętniczego krwi, cholesterolu, palenia papierosów, glikemii, wywiadu rodzinnego, hormonalnej terapii zastępczej).</i>	57
<i>Tabela 15. Choroby współistniejące (ogółem oraz najczęstsze w grupie badanej) mogące wpływać na zwiększenie ryzyka rozwoju wtórnych chorób sercowo-naczyniowych.</i>	59
<i>Tabela 16. Stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych ogółem oraz z wyszczególnieniem na poszczególne klasy leków przeciwnadciśnieniowych – w czasie 12 miesięcy obserwacji.</i>	60
<i>Tabela 17. Statystyki opisowe dotyczące frakcji wyrzutowej lewej komory w całej grupie badanej.</i>	64
<i>Tabela 18. Statystyki opisowe dotyczące frakcji wyrzutowej lewej komory w grupie otrzymującej ramipril.</i>	65
<i>Tabela 19. Statystyki opisowe dotyczące frakcji wyrzutowej lewej komory serca w grupie kontrolnej.</i>	65
<i>Tabela 20. Porównanie liczby i odsetka chorych z wzrostem wartości NT-proBNP powyżej normy laboratoryjnej (≥ 125 pg/ml) w jakimkolwiek z czterech pomiarów kontrolnych.</i>	67
<i>Tabela 21. Statystyki opisowe dotyczące NT-proBNP w grupie kontrolnej.</i>	71
<i>Tabela 22. Statystyki opisowe dotyczące NT-proBNP w grupie otrzymującej ramipril.</i>	72
<i>Tabela 23. Kodowanie NT-proBNP przyporządkowujące wyniki NT-proBNP w danym przedziale do określonej kategorii.</i>	75

15. Spis rycin

Rycina 1. Karta ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE (ang. Systematic COronary Risk Evaluation).	38
Rycina 2. Porównanie wyniku w skali SCORE między badanymi grupami.	61
Rycina 3. Porównanie zmian LVEF między grupą otrzymującą lek a ramieniem kontrolnym.	63
Rycina 4. Porównanie zmiany LVEF w obu grupach w czasie 12 miesięcy obserwacji.	66
Rycina 5. Porównanie odsetka pacjentów z NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, w każdym z pięciu momentów pomiarów, pomiędzy grupami.	68
Rycina 6. Porównanie zmian stężeń NT-proBNP między grupami w powtarzalnych pomiarach.	69
Rycina 7. Średnie stężenia NT-proBNP w poszczególnych momentach pomiaru w grupie kontrolnej	70
Rycina 8. Średnie stężenia NT-proBNP w poszczególnych momentach pomiaru w grupie otrzymującej ramipril	70
Rycina 9. Porównanie zmiany średnich stężeń NT-proBNP między grupami, uwzględniając pomiar wyjściowy i w 12 miesiącu.	73
Rycina 10. Zmiana średniego stężenia NT-proBNP w grupie kontrolnej, uwzględniając pomiar wyjściowy i w 12 miesiącu.	73
Rycina 11. Zmiana średniego NT-proBNP w grupie interwencji, uwzględniając pomiar wyjściowy i w 12 miesiącu.	74
Rycina 12. Porównanie zmian średniej wartości kategorii między ramionami badania.	76
Rycina 13. Porównanie zmiany średnich stężeń NT-proBNP pomiędzy grupą 1 (z NT-proBNP _o < 125 pg/ml) a grupą 2 (z NT-proBNP _o ≥ 125 pg/ml).	77
Rycina 14. Zmiana średnich stężeń NT-proBNP w kontrolnych pomiarach w grupie 1 (z NT-proBNP _o < 125 pg/ml).	78
Rycina 15. Zmiana średnich stężeń NT-proBNP w grupie 2 (z NT-proBNP _o ≥ 125 pg/ml).	79
Rycina 16. Porównanie zmian średnich stężeń NT-proBNP między grupą otrzymującą ramipril a kontrolną – wśród osób z wyjściowymi stężeniami NT-proBNP < 125 pg/ml.	80
Rycina 17. Zmiany średnich stężeń NT-proBNP w grupie kontrolnej – wśród osób z wyjściowymi stężeniami NT-proBNP < 125 pg/ml.	81
Rycina 18. Zmiany średnich stężeń NT-proBNP w grupie pacjentek zażywających profilaktycznie ramipril – wśród osób z wyjściowymi stężeniami NT-proBNP < 125 pg/ml.	82
Rycina 19. Parametr NT-proBNP przedstawiony jako procent zmiany.	83
Rycina 20. Parametr NT-proBNP przedstawiony jako procent zmiany w grupie kontrolnej	84
Rycina 21. Parametr NT-proBNP przedstawiony jako procent zmiany w grupie otrzymującej ramipril	85
Rycina 22. Odsetek chorych z spadkiem, stabilizacją oraz wzrostem wartości NT-proBNP w odniesieniu do wartości wyjściowej, oceniany po zakończeniu chemioterapii z antracyklinami.	86
Rycina 23. Odsetek ochorych z spadkiem, stabilizacją oraz wzrostem wartości NT-proBNP w odniesieniu do wartości wyjściowej, oceniany w 6 miesiącu od rozpoczęcia chemioterapii.	87
Rycina 24. Odsetek ochorych z spadkiem, stabilizacją oraz wzrostem wartości NT-proBNP w odniesieniu do wartości wyjściowej, oceniany w 12 miesiącu od rozpoczęcia chemioterapii.	87

16. Piśmiennictwo

- 1 Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data> (accessed Jan 17, 2019).
- 2 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356–87.
- 3 Renard F, Van Eycken L, Arbyn M. High burden of breast cancer in Belgium: recent trends in incidence (1999-2006) and historical trends in mortality (1954-2006). *Arch Public Health* 2011; 69: 2.
- 4 Wojciechowska U, Didkowska J. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 17/01/2019. Zachor. i zgony na Nowotw. złośliwe w Polsce. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-piersi-kobiet/> (accessed Jan 17, 2019).
- 5 Wojciechowska U, Didkowska J. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 17/01/2019. Zachor. i zgony na Nowotw. złośliwe w Polsce. Nowotw. złośliwe opłucnej i płuca. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/> (accessed Jan 17, 2019).
- 6 Shapiro S, Strax P, Venet L, Fink R. The search for risk factors in breast cancer. *Am J Public Health Nations Health* 1968; 58: 820–35.
- 7 Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 963–73.
- 8 Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1375–81.
- 9 Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol* 2009; 36: 237.
- 10 Breast cancer rates in under-50s at record high - NHS. <https://www.nhs.uk/news/cancer/breast-cancer-rates-in-under-50s-at-record-high/> (accessed Jan 23, 2019).
- 11 De Lena M, Brambilla C, Morabito A, Bonadonna G. Adriamycin plus vincristine compared to and combined with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil for advanced breast cancer. *Cancer* 1975; 35: 1108–15.
- 12 Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, *et al.* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28: 1700–12.
- 13 Cardoso F, Costa A, Senkus E, *et al.* 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2016; 28: mdw544.
- 14 Praga C, Beretta G, Vigo PL, *et al.* Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 827–34.
- 15 Kaklamani VG, Gradishar WJ. Epirubicin versus doxorubicin: which is the

- anthracycline of choice for the treatment of breast cancer? *Clin Breast Cancer* 2003; 4 Suppl 1: S26-33.
- 16 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–801.
- 17 Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, *et al.* Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164: 537–55.
- 18 Głogowska I, Dubiański R, Skrzypczyk A, Pieńkowski T. Rola antracyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi - miejsce niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej. *Oncol Clin Pract* 2010; 6: 8–17.
- 19 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
- 20 Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, *et al.* Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2003; 14: 833–42.
- 21 Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, *et al.* Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5166–70.
- 22 Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, *et al.* Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177–83.
- 23 Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–83.
- 24 Burstein HJ, Piccart-Gebhart MJ, Perez EA, *et al.* Choosing the best trastuzumab-based adjuvant chemotherapy regimen: should we abandon anthracyclines? *J Clin Oncol* 2012; 30: 2179–82.
- 25 Mavroudis D, Matikas A, Malamos N, *et al.* Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2016; 27: 1873–8.
- 26 Fujii T, Le Du F, Xiao L, *et al.* Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015; 1: 1311–8.
- 27 Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 727–41.
- 28 Yeboa DN, Evans SB. Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 71–8.
- 29 Donis N, Oury C, Moonen M, Lancellotti P. Treating cardiovascular complications of radiotherapy: a role for new pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 431–42.
- 30 Mancuso L, Mancuso A, Scordato F, Pieri M, Eliana Valerio MC. Malignancy and

- Radiation-Induced Cardiotoxicity. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2011; 11: 102–8.
- 31 Abd El-Aziz MA, Othman AI, Amer M, El-Missiry MA. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats. *J Appl Toxicol*; 21: 469–73.
- 32 Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, *et al.* Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012; 18: 1639–42.
- 33 Lebrecht D, Setzer B, Ketelsen U-P, Haberstroh J, Walker UA. Time-dependent and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2423–9.
- 34 Stěrba M, Popelová O, Vávrová A, *et al.* Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 899–929.
- 35 Jain KK, Casper ES, Geller NL, *et al.* A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 818–26.
- 36 Nair R, Ramakrishnan G, Nair NN, *et al.* A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxorubicin in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998; 82: 2282–8.
- 37 Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, *et al.* Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1998; 77: 2257–63.
- 38 Veronese P, Hachul DT, Scanavacca MI, *et al.* Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One* 2018; 13: e0196763.
- 39 Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 14–25.
- 40 Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32: 670–9.
- 41 Hamo CE, Bloom MW. Getting to the Heart of the Matter: An Overview of Cardiac Toxicity Related to Cancer Therapy. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 9: 47–51.
- 42 Ewer MS, Lippman SM. Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900–2.
- 43 Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013; 34: 1102–11.
- 44 Beretta GL, Zunino F. Molecular Mechanisms of Anthracycline Activity. In: Topics in current chemistry. 2007: 1–19.
- 45 Hervent A-S, De Keulenaer GW. Molecular mechanisms of cardiotoxicity induced by ErbB receptor inhibitor cancer therapeutics. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 12268–86.
- 46 Mohan N, Shen Y, Endo Y, ElZarrad MK, Wu WJ. Trastuzumab, but Not Pertuzumab, Dysregulates HER2 Signaling to Mediate Inhibition of Autophagy and Increase in Reactive Oxygen Species Production in Human Cardiomyocytes. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 1321–31.
- 47 Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, Singal PK. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol* 2011; 16: 70–4.
- 48 Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–7.
- 49 Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, *et al.* Shankar S.M., Marina N., Hudson M.M. i wsp. CardiovascularDisease Task Force of the Children's Oncology Group. Monitor-

- ing for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer:report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Onc. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 365–75.
- 50 Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, *et al.* Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1980–4.
- 51 Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EGC, *et al.* Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* 2011; 22: 257–67.
- 52 Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, *et al.* Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group Results. *Ann Oncol* 2006; 17: 85–92.
- 53 Meiners B, Shenoy C, Zordoky BN. Clinical and preclinical evidence of sex-related differences in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Biol Sex Differ* 2018; 9: 38.
- 54 Lee C-H, Zhang J-F, Yuan KS-P, Wu ATH, Wu S-Y. Risk of cardiotoxicity induced by adjuvant anthracycline-based chemotherapy and radiotherapy in young and old Asian women with breast cancer. *Strahlentherapie und Onkol* 2019; published online Jan 28. DOI:10.1007/s00066-019-01428-7.
- 55 Elbl L, Vášová I, Navrátil M, *et al.* [Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy]. *Vnitr Lek* 2006; 52: 328–38.
- 56 Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, *et al.* Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3157–65.
- 57 Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, *et al.* Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1231–8.
- 58 Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, *et al.* Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7811–9.
- 59 Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, *et al.* Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981–8.
- 60 Benetou D-R, Stergianos E, Geropeppa M, *et al.* Late-onset cardiomyopathy among survivors of childhood lymphoma treated with anthracyclines: a systematic review. *Hell J Cardiol* 2018; published online Sept 29. DOI:10.1016/j.hjc.2018.09.004.
- 61 Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* 2018; : 3–12.
- 62 Singh KK, Shukla PC, Quan A, *et al.* BRCA2 protein deficiency exaggerates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis and cardiac failure. *J Biol Chem* 2012; 287: 6604–14.
- 63 Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, *et al.* Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987; 82: 1109–18.
- 64 Firek B. Elementarz echokardiograficzny: ocena czynności skurczowej lewej komory. *Kardiologia po Dyplomie* 2010; 9: 39–47.
- 65 Lelakowska-Pieła M, Słowik A, Kozynacka A, Panek M, Konduracka E, Nessler J. Diagnostic imaging methods of cardiac dysfunction caused by cardiotoxicity of

- oncological therapy. *Pol Merkur Lekarski* 2016; 40: 36–9.
- 66 Reis J, Cunha L, Costa P, *et al.* Assessment of left ventricular dysfunction by three nuclear imaging techniques. *J Nucl Med* 2015; 56: 2533.
- 67 Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, *et al.* A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity. *J Cardiovasc Med* 2016; 17: e84–92.
- 68 Vasatova M, Pudil R, Horacek JM, Buchler T. Current applications of cardiac troponin T for the diagnosis of myocardial damage. *Adv Clin Chem* 2013; 61: 33–65.
- 69 Morris PG, Chen C, Steingart R, *et al.* Troponin I and C-Reactive Protein Are Commonly Detected in Patients with Breast Cancer Treated with Dose-Dense Chemotherapy Incorporating Trastuzumab and Lapatinib. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3490–9.
- 70 Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978; 65: 823–32.
- 71 Ewer MS, Ali MK, Mackay B, *et al.* A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol* 1984; 2: 112–7.
- 72 Monsuez J-J, Charniot J-C, Vignat N, Artigou J-Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010; 144: 3–15.
- 73 Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, *et al.* Changes in Cardiac Biomarkers During Doxorubicin Treatment of Pediatric Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Associations With Long-Term Echocardiographic Outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1042–9.
- 74 Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, *et al.* Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 517–22.
- 75 Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, *et al.* Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2002; 13: 710–5.
- 76 Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, *et al.* Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1–10.
- 77 Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, *et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–54.
- 78 Simões R, Silva LM, Cruz ALVM, Fraga VG, de Paula Sabino A, Gomes KB. Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: A narrative review. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 989–96.
- 79 Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, *et al.* High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2017; 24: 774–82.
- 80 Mokuyasu S, Suzuki Y, Kawahara E, Seto T, Tokuda Y. High-sensitivity cardiac troponin I detection for 2 types of drug-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22: 563–9.
- 81 Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, *et al.* Longitudinal Changes in Multiple Biomarkers Are Associated with Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Clin Chem* 2015; 61: 1164–72.
- 82 Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, *et al.* Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003; 49: 248–52.

- 83 Kouloubinis A, Kaklamanis L, Ziras N, *et al.* ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy. *Int J Cardiol* 2007; 122: 195–201.
- 84 Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, *et al.* Prospective Evaluation of Early Cardiac Damage Induced by Epirubicin-Containing Adjuvant Chemotherapy and Locoregional Radiotherapy in Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2746–53.
- 85 Daugaard G, Lassen U, Bie P, *et al.* Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 87–93.
- 86 Feola M, Garrone O, Occelli M, *et al.* Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: Effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011; 148: 194–8.
- 87 Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, *et al.* Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002; 251: 228–34.
- 88 Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, *et al.* Early Epirubicin-Induced Myocardial Dysfunction Revealed by Serial Tissue Doppler Echocardiography: Correlation with Inflammatory and Oxidative Stress Markers. *Oncologist* 2007; 12: 1124–33.
- 89 Horacek JM, Tichy M, Jebavy L, Pudil R, Ulrychova M, Maly J. Use of multiple biomarkers for evaluation of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute myeloid leukemia. *Exp Oncol* 2008; 30: 157–9.
- 90 ElGhandour AH, El Sorady M, Azab S, ElRahman M. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity. *Hematol Rep* 2009; 1: 6.
- 91 Lai R, Wang X, Zhang X, Lin W, Rong T. Heart fatty acid-binding protein may not be an early biomarker for anthracycline-induced cardiotoxicity in rabbits. *Med Oncol* 2012; 29: 2303–8.
- 92 Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology* 2010; 115: 155–62.
- 93 Dong M, Luo L, Ying X, *et al.* Comparable efficacy and less toxicity of pegylated liposomal doxorubicin versus epirubicin for neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a case-control study. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 4247–52.
- 94 Guglin M, Munster P, Fink A, Krischer J. Lisinopril or Coreg CR in reducing cardiotoxicity in women with breast cancer receiving trastuzumab: A rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2017; 188: 87–92.
- 95 Seidman A, Hudis C, Pierri MK, *et al.* Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215–21.
- 96 Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–79.
- 97 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP.
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (accessed March 1, 2019).
- 98 Plana JC, Galderisi M, Barac A, *et al.* Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911–39.
- 99 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
- 100 Clark RA, Berry NM, Chowdhury MH, *et al.* Heart failure following cancer treatment:

- characteristics, survival and mortality of a linked health data analysis. *Intern Med J* 2016; 46: 1297–306.
- 101 Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981–8.
- 102 Cardinale D, Ciceri F, Latini R, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018; 94: 126–37.
- 103 Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, *et al.* ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 117–27.
- 104 Murtagh G, Lyons T, O’Connell E, *et al.* Late cardiac effects of chemotherapy in breast cancer survivors treated with adjuvant doxorubicin: 10-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 156: 501–6.
- 105 Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, *et al.* Long-Term Cardiac Follow-Up in Relapse-Free Patients After Six Courses of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide, With Either 50 or 100 mg of Epirubicin, As Adjuvant Therapy for Node-Positive Breast Cancer: French Adjuvant Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3070–9.
- 106 Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, *et al.* Long-Term Cardiac Sequelae in Operable Breast Cancer Patients Given Adjuvant Chemotherapy With or Without Doxorubicin and Breast Irradiation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 37–43.
- 107 Ganz PA, Hussey MA, Moinpour CM, *et al.* Late Cardiac Effects of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Survivors Treated on Southwest Oncology Group Protocol S8897. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1223–30.
- 108 Geisberg CA, Sawyer DB. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 404–10.
- 109 Rahman AM, Yusuf SW, Ewer MS. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *Int J Nanomedicine* 2007; 2: 567–83.
- 110 Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1058–67.
- 111 Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen B V, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3502–8.
- 112 Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, *et al.* Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96: 133–9.
- 113 van Dalen EC, van der Pal HJH, Kremer LCM. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane database Syst Rev* 2016; 3: CD005008.
- 114 Rayson D, Suter TM, Jackisch C, *et al.* Cardiac safety of adjuvant pegylated liposomal doxorubicin with concurrent trastuzumab: a randomized phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012; 23: 1780–8.
- 115 van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. In: van Dalen EC, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010: CD005006.
- 116 Myocet® - Wskazania « Spis produktów - Onkologia - online. <http://onkologia-online.pl/medicine/show/256,myocet@#more> (accessed Jan 4, 2019).
- 117 Mant J, Al-Mohammad A, Swain S, Laramée P. Management of Chronic Heart Failure in Adults: Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence

- Guideline. *Ann Intern Med* 2011; 155: 252.
- 118 Boucek RJ, Steele A, Miracle A, Atkinson J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2003; 3: 319–29.
- 119 Monti M, Terzuoli E, Ziche M, Morbidelli L. The sulphhydryl containing ACE inhibitor Zofenoprilat protects coronary endothelium from Doxorubicin-induced apoptosis. *Pharmacol Res* 2013; 76: 171–81.
- 120 Hiona A, Lee AS, Nagendran J, *et al.* Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 396–403.e3.
- 121 Sacco G, Bigioni M, Evangelista S, Goso C, Manzini S, Maggi CA. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 71–8.
- 122 Komajda M, Böhm M, Borer JS, *et al.* Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1315–22.
- 123 Vijan SG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), not angiotensin receptor blockers (ARBs), are preferred and effective mode of therapy in high cardiovascular risk patients. *J Indian Med Assoc* 2009; 107: 178–82.
- 124 Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, *et al.* Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85: 894–6.
- 125 Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of Enalapril on Preventing Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17: 130–9.
- 126 Długosz-Danecka M, Gruszka AM, Szmit S, *et al.* Primary Cardioprotection Reduces Mortality in Lymphoma Patients with Increased Risk of Anthracycline Cardiotoxicity, Treated by R-CHOP Regimen. *Chemotherapy* 2018; 63: 238–45.
- 127 Meattini I, Curigliano G, Terziani F, *et al.* SAFE trial: an ongoing randomized clinical study to assess the role of cardiotoxicity prevention in breast cancer patients treated with anthracyclines with or without trastuzumab. *Med Oncol* 2017; 34: 75.
- 128 Kalay N, Basar E, Ozdogru I, *et al.* Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2258–62.
- 129 Jhorawat R, Kumari S, Varma S, *et al.* Preventive role of carvedilol in adriamycin-induced cardiomyopathy. *Indian J Med Res* 2016; 144: 725.
- 130 Wittayanukorn S, Qian J, Westrick SC, Billor N, Johnson B, Hansen RA. Prevention of Trastuzumab and Anthracycline-induced Cardiotoxicity Using Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or β -blockers in Older Adults With Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 909–18.
- 131 Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective Effects of Carvedilol in Inhibiting Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017; 69: 279–85.
- 132 Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 63–9.
- 133 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–82.
- 134 Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac

- Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2017; 13: 270–5.
- 135 Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, *et al.* Survivorship, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018; 16: 1216–47.
- 136 Opolski G, Krzakowski M, Szmit S, *et al.* [Recommendations of National Team of Cardiologic and Oncologic Supervision on cardiologic safety of patients with breast cancer. The prevention and treatment of cardiovascular complications in breast cancer. The Task Force of National Consultants in Cardiology and Clinical Oncology for the elaboration of recommendations of cardiologic proceeding with patients with breast cancer]. *Kardiol Pol* 2011; 69: 520–30.
- 137 Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, *et al.* Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation* 2006; 114: 2474–81.
- 138 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
- 139 Kosaraju A, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. StatPearls Publishing, 2019 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083812> (accessed March 13, 2019).
- 140 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1–39.e14.
- 141 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
- 142 Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P, *et al.* Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiol Pol* 2015; 73: 958–61.
- 143 Karta ryzyka SCORE. <http://www.ikard.pl/karta-ryzyka-score.html> (accessed Feb 27, 2019).
- 144 Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*; 5: 303-11; discussion 312-3.
- 145 Dose Intensity and Relative Dose Intensity - PhUSE Wiki. https://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Dose_Intensity_and_Relative_Dose_Intensity (accessed Feb 23, 2019).
- 146 Hryniuk WM, Figueredo A, Goodyear M. Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol* 1987; 14: 3–11.
- 147 Denduluri N, Lyman GH, Wang Y, *et al.* Chemotherapy Dose Intensity and Overall Survival Among Patients With Advanced Breast or Ovarian Cancer. *Clin Breast Cancer* 2018; 18: 380–6.
- 148 Raza S, Welch S, Younus J. Relative dose intensity delivered to patients with early breast cancer: Canadian experience. *Curr Oncol* 2009; 16: 8–12.
- 149 Szutowicz E, Radecka B, Dziadziuszko R, Jassem J. Rokownicze znaczenie względnej intensywności dawki oraz wartości parametrów morfologii krwi w trakcie pooperacyjnej chemioterapii chorych na raka piersi. *Nowotwory J Oncol* 2014; 64: 135–42.
- 150 Smith E, Master Z. Ethical Practice of Research Involving Humans. *Ref Modul Biomed Sci* 2014; published online Jan 1. DOI:10.1016/B978-0-12-801238-3.00178-1.
- 151 Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep* 1987; 17: 20–4.

- 152 Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013; 24: 2206–23.
- 153 Gulati G, Heck SL, Ree AH, *et al.* Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016; 37: 1671–80.
- 154 Wittayanukorn S, Qian J, Westrick SC, Billor N, Johnson B, Hansen RA. Prevention of Trastuzumab and Anthracycline-induced Cardiotoxicity Using Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or β -blockers in Older Adults With Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 909–18.
- 155 Yun S, Vincelette ND, Abraham I. Cardioprotective role of β -blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J* 2015; 91: 627–33.
- 156 Abdel-Qadir H, Ong G, Fazlzad R, *et al.* Interventions for preventing cardiomyopathy due to anthracyclines: a Bayesian network meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 28: mdw671.
- 157 Bosch X, Rovira M, Sitges M, *et al.* Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies: The OVERCOME Trial (preventiON of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted t. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2355–62.
- 158 Bosch X, Sitges M, Rovira M, Ortiz-Pérez JT, Esteve J. Reply. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2452.
- 159 Gonnelli S, Petrioli R. Aromatase inhibitors, efficacy and metabolic risk in the treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 647–57.
- 160 Tomao F, Spinelli G, Vici P, *et al.* Current role and safety profile of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1253–63.
- 161 Thurlimann B, Keshaviah A, Coates A, Mouridsen A, Mauriac L, Forbes J. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747–57.
- 162 Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, *et al.* Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486–92.
- 163 Foglietta J, Inno A, de Iuliis F, *et al.* Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 11–7.
- 164 Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, *et al.* Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28: 487–96.
- 165 Abdel-Rahman O. Outcomes of early-stage breast cancer patients treated with sequential anthracyclines–taxanes in relationship to relative dosing intensity: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 239–45.
- 166 Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, *et al.* Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2306–10.

- 167 Mizia-Stec K, Gościńska A, Mizia M, *et al.* Negatywny wpływ chemioterapii z zastosowaniem antracyklin na wielkość i funkcję rozkurczową lewej komory oraz przebudowę naczyń tętniczych. *Kardiologia Polska* 2013; 71: 681–90.
- 168 Stoodley PW, Richards DAB, Boyd A, *et al.* Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 228–34.
- 169 Shaikh AS, Saleem AF, Mohsin SS, Alam MM, Ahmed MA. Anthracycline-induced cardiotoxicity: prospective cohort study from Pakistan. *BMJ Open* 2013; 3: e003663.
- 170 Ferraro MP, Gimeno-Vazquez E, Subirana I, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma: NT -pro BNP and cardiovascular score for risk stratification. *Eur J Haematol* 2019; published online April 10. DOI:10.1111/ejh.13234.

17. Aneks

Tabela nr I. Dane dotyczące zabiegu operacyjnego.

Zmienna porównywana		Wszystkie pacjentki [%]	Grupa z Lekiem [%]	Grupa Kontrolna [%]	Porównanie grup* Wartość p
Rodzaj ostatecznego zabiegu operacyjnego	BCT+SNB	32,8%	29,4%	36,4%	p=0,92
	BCT+ALND	26,9%	24,4%	24,4%	
	M+SNB	17,6%	15,2%	15,2%	
	M+ALND	23,5%	24,2%	24,2%	
Radykalność ostatecznego zabiegu operacyjnego	R0	95,5%	94,1%	97%	p=0,57
	R1	4,5%	5,9%	3%	
Konieczność wykonania kolejnego operacyjnego	Jeden zabieg operacyjny	50,7%	44,1%	57,6%	p=0,27
	Dwa lub więcej np. konieczność docięcia łoży	49,3%	55,9%	42,4%	
Rodzaj drugiego zabiegu operacyjnego	Docięcie łoży	28,1%	22,2%	35,7%	p=0,63
	M	15,6%	16,7%	14,3%	
	ALND	40,6%	38,9%	42,9%	
	Złożony	15,6%	22,2%	7,1%	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

BCT- operacja oszczędzająca pierś (ang. breast conserving surgery); M- mastektomi; SNB - biopsja węzła wartowniczego (ang. sentinel lymph node biopsy); ALND - usunięcie węzłów chłonnych pachowych (ang. axillary lymph node dissection).

**dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną*

Tabela nr II. Dane histopatologiczne.

Zmienna porównywana		Wszystkie pacjentki	Grupa z Lekiem	Grupa Kontrolna	Porównanie grup Wartość p
Typ histopatologiczny	NST	91%	88,2%	93,9%	p=0,72
	zrazikowy	4,5%	5,9%	3%	
	NST+zrazikowy	1,5%	2,9%	0%	
	Inny	3%	2,9%	3%	
Stopień złośliwości histopatologicznej (Nottingham Grade)	G1	7,5%	2,9%	12,1%	p=0,34
	G2	29,9%	29,4%	30,3%	
	G3	62,7%	67,6%	57,6%	
Wskaźnik proliferacji Ki67 [%]	≤20%	21,2%	24,2%	18,2%	p=0,55
	>20%	78,8%	75,8%	81,8%	
Ki 67 [%] - średnia ± odchylenie standardowe		35,26 ± 19,02	35,34 ± 20,24	35,17 ± 17,99	p=0,68
Ekspresja receptora estrogenowego [%] - średnia ± odchylenie standardowe		54,61 ± 36,22	52,26 ± 37,5	57,03 ± 35,28	p=0,48
Ekspresja receptora progesteronowego [%] - średnia ± odchylenie standardowe		30,82 ± 35,19	28,71 ± 35,03	33 ± 35,75	p=0,52
Status receptora HER2 oceniany	UJEMNY	71,6%	79,4%	63,6%	p=0,15

metodą IHC, ±FISH	DODATNI	28,4%	20,6%	36,4%	
Patologiczna ocena zaawansowania według pTNM	Stopień I	25,4%	35,3%	15,2%	p=0,15
	Stopień II	55,2%	50%	60,6%	
	Stopień III	19,4%	14,7%	24,2%	
Ocena luminalności	Typ luminalny	83,6%	76,5%	90,9%	p=0,11
	Typ neluminalny	16,4%	23,5%	9,1%	
Podział luminalności	Luminalny A	92,6%	76,5%	90,9%	p=0,2
	Luminalny B	7,4%	23,5%	9,1%	
TNBC - rak potrójnie ujemny	nie	86,6%	79,4%	93,9%	p=0,08
	tak	13,4%	20,6%	6,1%	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną

Tabela nr III. Szczegółowy stopień zaawansowania nowotworu po zabiegu operacyjnym oceniany patologicznie.

Zmienna porównywana		Wszystkie pacjentki [%]	Grupa z Lekiem [%]	Grupa Kontrolna [%]	Porównanie grup* Wartość p
pTNM	IA	22,4	29,4	15,2	p=0,33
	IB	3	5,9	0	
	IIA	41,8	41,2	42,4	
	IIB	13,4	8,8	18,2	
	IIIA	13,4	11,8	15,2	
	IIIB	0	0	0	
	IIIC	6	2,9	9,1	

Wartość $p \leq 0,05$ oznacza istotne statystycznie różnice. Wartość $p > 0,05$ oznacza brak istotnych statystycznie różnic między grupami.

pTNM -patologiczny stopień zaawansowania (ang. pathological Tumore, Nodes, Mestastases Classification).

*dotyczy porównania grupy otrzymującej lek badany (ramipril) z grupą kontrolną