

Dyslipidemický účinok cytostatík v liečbe včasného karcinómu prsníka ako závažný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení

The dyslipidemic effect of cytostatics in the treatment of early breast cancer as a serious risk factor of cardiovascular diseases

Rušinová L.¹, Kozárová M.², Kozelová Z.², Valíková-Bavolárová M.³

¹ Onkologické centrum, Nemocnica Štefana Kukuru Michalovce, Slovenská republika

² IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice, Slovenská republika

³ Klinika pracovného lekárstva a klinickej toxikológie UPJŠ LF a UNLP Košice, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Vývoj vysoko účinných protinádorových terapií za posledných niekoľko desaťročí zásadným spôsobom zmenil situáciu pacientov so zhubným nádorovým ochorením, ktorí v súčasnosti dosahujú vysokú mieru vyliečenia v skorých štádiách ochorenia. Napriek obrovskému pokroku chemoterapie naďalej zostáva základnou liečebnou modalitou včasného karcinómu prsníka. Komplikácie súvisiace s chemoterapiou majú však zásadný vplyv na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu tejto skupiny pacientov. Takmer 80 % žien s diagnostikovanou rakovinou prsníka má viac ako 50 rokov a má prítomné rizikové faktory pre kardiovaskulárne ochorenie, ako je vek, rodinná anamnéza, hypertenzia, zvýšený cholesterol, fajčenie, cukrovka a zvýšený index telesnej hmotnosti. Väčšina pacientok na rakovinu prsníka nezomrie a v súlade s celkovou populáciou zostávajú kardiovaskulárne ochorenia najčastejšou príčinou úmrtia. Preklinický výskum, retrospektívne analýzy a zopár prospektívnych prác popisujú dyslipidemický účinok cytostatík, ktorý môže predisponovať k vzniku aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení. Podanie neoadjuvantnej alebo adjuvantnej chemoterapie na báze antracyklínov a taxánov môže viesť k zvýšeniu celkového cholesterolu, triacylglyceridov, LDL cholesterolu a poklesu HDL cholesterolu. Abnormálne vysoké koncentrácie lipidov v krvi predstavujú jeden z hlavných rizikových faktorov pre rozvoj a progresiu kardiovaskulárnych ochorení. Práce naznačujú i koreláciu medzi hladinami sérových lipidov a mierou dosiahnutia patologickej kompletnej remisie po podaní neoadjuvantnej chemoterapie. Dyslipidémia je u pacientiek s rakovinou prsníka liečených neoadjuvantnou chemoterapiou asociovaná s horšou prognózou. **Cieľ:** Cieľom práce je poukázať na dyslipidemické účinky cytostatík a riziká vzniku aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u pacientok s karcinómom prsníka, ktoré absolvovali adjuvantnú alebo neoadjuvantnú chemoterapiu pre včasný karcinóm prsníka. Identifikácia kardiovaskulárnych rizikových faktorov na začiatku onkologickej liečby, monitorácia lipidového spektra a včasná intervencia liečby dyslipidémie unikajú v súčasnosti pozornosti.

Kľúčové slová

karcinóm prsníka – kardiovaskulárne ochorenia – dyslipidémia – chemoterapia

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

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

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

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



MUDr. Lenka Rušinová
Onkologické centrum
NsP Štefana Kukuru Michalovce, a.s.
Ul. Špitálska 2
071 01 Michalovce
Slovenská republika
e-mail:
lenka.rusinova@pentahospitals.sk

Obdržané/Submitted: 7. 6. 2024

Prijaté/Accepted: 27. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024324

Summary

Background: The development of highly effective anti-cancer therapies over the past several decades has dramatically changed the situation of patients with malignant tumor disease, who currently achieve a high rate of cure in the early stages of the disease. Despite tremendous progress, chemotherapy remains the primary treatment modality for early breast cancer. However, chemotherapy-related complications have a major impact on cardiovascular morbidity and mortality in this group of patients. Almost 80% of women diagnosed with breast cancer are over 50 years of age and already have risk factors for cardiovascular disease, such as age, family history, hypertension, elevated cholesterol, smoking, diabetes, and elevated body mass index. Most breast cancer patients do not die and, in line with the general population, cardiovascular disease remains the most common cause of death. Clinical research, extensive retrospective analyzes and prospective works describe the dyslipidemic effect of cytostatics, which may predispose to the development of atherosclerotic cardiovascular diseases. The administration of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy based on anthracyclines and taxanes can lead to an increase in total cholesterol, triacylglycerides, LDL cholesterol and a decrease in HDL cholesterol. Abnormally high concentrations of lipids in the blood represent one of the main risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases. The works also indicate a correlation between serum lipid levels and the rate of achieving pathological complete remission after the administration of neoadjuvant chemotherapy. Dyslipidemia is associated with a worse prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. **Purpose:** The aim of the thesis is to point out the dyslipidemic effects of cytostatics and the risks of atherosclerotic cardiovascular diseases in breast cancer patients who have undergone adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. The identification of cardiovascular risk factors at the beginning of oncological treatment, the monitoring of the lipid spectrum during the treatment and the timely intervention of dyslipidemia treatment escape attention at present.

Key words

breast cancer – cardiovascular disease – dyslipidemia – chemotherapy

Úvod

Rakovina prsníka predstavuje v súčasnej dobe najčastejšie diagnostikované nádorové ochorenie s celkovým počtom 2,3 milióna nových prípadov ročne. Karcinóm prsníka dnes tvorí 1 z 8 diagnóz rakoviny a je zodpovedný za štvrtinu všetkých prípadov rakoviny u žien. Jedná sa o najčastejšiu nádorovú príčinu úmrtia u žien, v roku 2020 bolo zaznamenaných takmer 680 000 úmrtí u žien s karcinómom prsníka [1]. Viac ako 70 % všetkých nových prípadov a 81 % všetkých úmrtí je pozorovaných u žien vo veku 50 rokov a starších. Celosvetová záťaž spôsobená rakovinou prsníka je koncentrovaná práve v tejto vekovej skupine žien starších ako 50 rokov. Incidencia karcinómu prsníka má vzostupnú tendenciu, do roku 2040 sa predpokladá zvýšenie počtu nových prípadov takmer o 40 % [2]. Výsledky prežívania onkologických pacientov zásadným spôsobom korelujú s kardiovaskulárnym zdravím. Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) zostávajú najčastejšou príčinou úmrtia v celkovej populácii. V roku 2021 zomrelo na kardiovaskulárne ochorenie 20,5 milióna ľudí. Jedná sa približne o tretinu všetkých celosvetových úmrtí s významným nárastom zaznamenaných úmrtí z 12,1 milióna v roku 1990. Ischemická choroba srdca je v súčasnosti hlavnou príčinou predčasných úmrtí v populácii mužov v 146 krajinách sveta a v po-

pulácii žien v 98 krajinách [3]. Epidemiologické štúdie dokázali, že spomedzi všetkých ovplyvniteľných rizikových faktorov KVO sú abnormálne hladiny cholesterolu v sére spojené s najvyšším rizikom výskytu KVO, najmä ischemickej choroby srdca [4,5].

Kardiovaskulárne ochorenia a rakovina prsníka

Veľká časť priesečníka medzi KVO a rakovinou prsníka sa týka spoločných predisponujúcich rizikových faktorov, ktorými sú vek, obezita, zvýšený príjem živočíšnych tukov, nedostatok pohybovej aktivity [6]. Prítomnosť kardiovaskulárnych komorbidít ovplyvňuje výber protinádorovej liečby, na druhej strane samotná onkologická terapia môže viesť ku kardiovaskulárnej toxicite, ktorá môže zmeniť dlhodobé prežívanie pacientov s anamnézou rakoviny. Na základe výsledkov observačných štúdií sa podiel úmrtí nesúvisiacich s rakovinou postupne zvyšuje a dokonca prevýšil úmrtia súvisiace s rakovinou u pacientov, ktorí prežili včasný karcinóm prsníka. Riziko KVO (srdcové zlyhanie, ischemia myokardu, cievna mozgová príhoda, hypertenzia) je vyššie u starších pacientov, ktorí prežili rakovinu ako riziko samotnej recidívy nádorového ochorenia. U postmenopauzálnych žien KVO prevyšujú rakovinu prsníka ako hlavnú príčinu úmrtia 10 rokov po diagnóze [7]. Abnor-

málne koncentrácie lipidov v krvi (dyslipidémia) predstavujú jeden z hlavných rizikových faktorov pre rozvoj a progresiu KVO [8]. V rozsiahlej metaanalýze Junga publikovanej v roku 2022 vysoké sérové hladiny celkového cholesterolu (total cholesterol – TC) a LDL (low-density lipoprotein) cholesterolu (LDL-C) zvýšili úmrtnosť na KVO nad referenčnú úroveň a nízky HDL (high-density lipoprotein) cholesterol (HDL-C) bol spojený so zvýšenou mortalitou na KVO [9].

Prierezová štúdia írskych autorov [10] porovnávala 10-ročné predpokladané riziko úmrtia na rakovinu prsníka s rizikom kardiovaskulárnej morbidita alebo mortality u pacientok s rakovinou prsníka, ktoré dostávali adjuvantnú chemoterapiu. Zaradených bolo 102 pacientok s resekovým karcinómom prsníka v štádiu I–III, ktoré dostávali adjuvantnú chemoterapiu od septembra 2015 do novembra 2016. Pacientky boli rozdelené do 2 kategórií: mladšie a staršie ako 50 rokov. Veková hranica bola zvolená z dôvodu priemerného veku prirodzenej menopauzy a dramatického vzostupu rizika KVO u žien po menopauze. Na výpočet predpokladaného 10-ročného rizika morbidita alebo úmrtnosti na KVO bola použitá online kalkulačka rizika Joint British Society. Medzi zahrnuté premenné patrili vek, pohlavie, etnická skupina, BMI, fajčenie, hladiny lipidov, systolický krvný tlak, užívanie liekov na krvný tlak,

cukrovka, rodinná anamnéza KVO a komorbidity ako je chronické ochorenie obličiek, predsieňová fibrilácia a reumatoidná artritída. Na výpočet predpokladaného desaťročného rizika úmrtnosti na rakovinu prsníka bol použitý voľne dostupný Predict Calculator [11]. Premenné zahŕňali vek, stav menopauzy, stav estrogénového receptora a HER2-receptora, veľkosť a stupeň nádoru, stav uzlín, symptómy pri diagnóze a navrhovanú adjuvantnú liečbu. Pacientky boli rozdelené do kategórií nízkeho (< 10 %), stredného (10–20 %) a vysokého (> 20 %) rizika pre obe predpokladané 10-ročné riziká úmrtnosti na KVO a rakovinu prsníka. 10% pacientok v skupine > 50 rokov malo predpokladané 10-ročné riziko kardiovaskulárneho ochorenia, ktoré prevyšovalo ich predpokladané riziko úmrtnosti na rakovinu prsníka. Neexistovala žiadna súvislosť medzi patologickými charakteristikami ich rakoviny prsníka a pravdepodobnosťou, že 10-ročné riziko KVO prevyšuje riziko rakoviny prsníka. Väčšina pacientok, ktoré sa považovali za vysokorizikové z pohľadu rizika rozvoja KVO, bola tiež považovaná za vysokorizikové z pohľadu úmrtnosti na rakovinu prsníka. Po optimalizácii kardiovaskulárnych rizikových faktorov v skupine s vysokým rizikom KVO sa predpokladalo zlepšenie mediánu 10-ročného rizika KVO z 26,5 na 9,9 % ($p = 0,005$) a v celoživotnom riziku zo 47,0 na 38,5 % ($p = 0,005$). V skupine so stredným rizikom KVO sa predpokladaný medián 10-ročného rizika KVO po intervencii znížil zo 14,0 na 6,6 % ($p < 0,001$) a predpokladané celoživotné riziko kleslo zo 61 na 43 % ($p < 0,001$). Práca demonštruje významné predpokladané riziko kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s rakovinou prsníka, ktorí absolvovali adjuvantnú chemoterapiu. Zníženie mediánu 10-ročného a celoživotného kardiovaskulárneho rizika sa pravdepodobne dá doceliť optimalizáciou kardiovaskulárnych rizikových faktorov v skupinách s vysokým a stredným kardiovaskulárnym rizikom.

Alterácia lipidového metabolizmu pôsobením cytostatík

Významnou liečebnou modalitou včasného karcinómu prsníka v súčasnosti na-

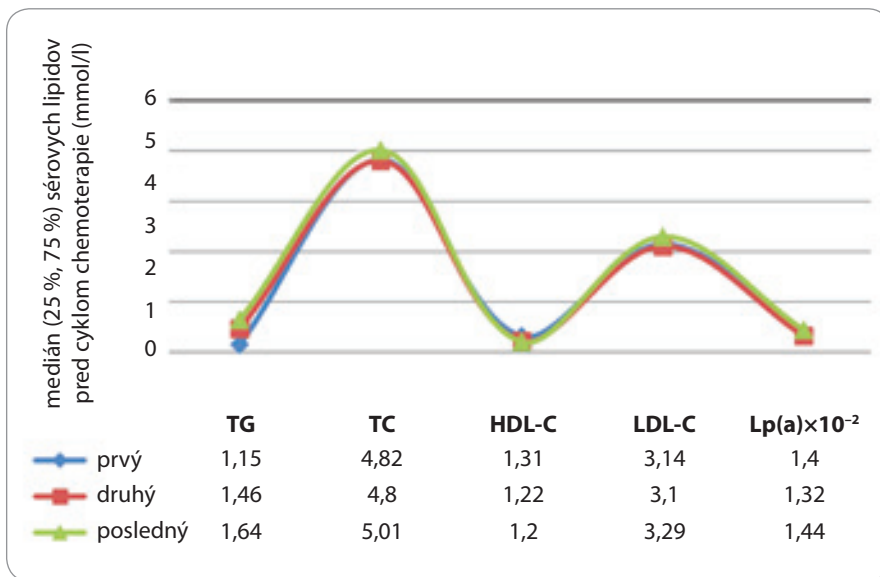
ďalej zostáva chemoterapia v adjuvancii alebo neoadjuvancii. Najčastejšie používané chemoterapeutické režimy pre liečbu včasného karcinómu prsníka obsahujú antracyklíny, taxány a cyklofosfamid, ktoré znižujú mortalitu na karcinóm prsníka približne o 30 % [12]. Kardiotoxická doxorubicínu spôsobená zvýšenou produkciou reaktívnych foriem kyselíka a peroxidáciou lipidov je dobre známa [13]. Napriek tomu, že kardiotoxická chemoterapie zohráva veľkú úlohu pri zvýšenom riziku kardiovaskulárnych ochorení, je pravdepodobné, že cytostatiká môžu meniť ďalšie významné kardiovaskulárne rizikové faktory, z ktorých je zásadná najmä dyslipidémia. Dáta z klinického výskumu a prevažne retrospektívnych analýz naznačujú, že cytostatiká majú vplyv na hladiny lipidov v plazme.

Mechanizmus antracyklínom indukovaných dráh aterosklerózy skúmala Sharma et al. [14] vo svojej štúdií *in vivo* účinkov doxorubicínu, epirubicínu a paklitaxelu na ľudské hepatocyty, pričom izolovali účinok každého chemoterapeutického činidla na gény zapojené do metabolizmu lipidov. Štúdia preukázala, že doxorubicín znížil expresiu génu ABCA1 kódujúceho ATP-viažuci kasetový transportér (ABCA1) v pečňových bunkách prostredníctvom downregulácie jadrových receptorov LXR α (liver X receptor) a PPAR α (peroxisome proliferator – activated receptor alfa), ktoré regulujú jeho expresiu. ABCA1 je hlavným regulátorom metabolizmu HDL-C [15]. Bunky ošetrené doxorubicínom navyše vykazovali vyššie hladiny cholesterolu a prekursorov cholesterolu. Bunkové štúdie preukázali, že paklitaxel významne zvýšil expresiu apolipoproteínu B (apoB) a navyše vyvolal významné zníženie expresie receptorov pre LDL-C, ktorý predstavuje hlavnú cestu metabolizmu LDL-C, tj. aterogénnej frakcie cholesterolu. V práci autori sledovali pacientky s novodiagnostikovaným karcinómom prsníka, ktoré podstupovali adjuvantnú liečbu doxorubicínom a paklitaxelom a analyzovali ich profily sérových lipidov. Počas trvania liečby bol dokumentovaný kontinuálny nárast LDL-C a pokles HDL-C.

Štúdia Panisa [16] sa zoberala zmenou lipidového metabolizmu po infúzií

paklitaxelu u pacientok s karcinómom prsníka. Do štúdie bolo zaradených 120 žien, 50 žien s karcinómom prsníka bez predchádzajúcej liečby, 30 pacientok po aplikácii infúzie paklitaxelu počas 1. cyklu chemoterapie a 40 zdravotných kontrol. Biochemické parametre vrátane TC, HDL-C, LDL-C, cirkulujúcich triglyceridov (TG) a proteomická analýza sa uskutočnili v každej podskupine. Autori identifikovali 188 proteínov, ktoré boli rozdielne exprimované u pacientov, ktorí dostali jednu infúziu paklitaxelu v porovnaní s pacientmi, ktorí chemoterapiu nedostali. Výsledky preukázali, že po infúzii paklitaxelu pacienti vykazovali výraznú nerovnováhu metabolizmu lipidov, významne zníženie hladín HDL-C v plazme v porovnaní s pacientmi s rakovinou prsníka bez chemoterapie.

Retrospektívna analýza autorov He et al. [17] publikovaná v roku 2020 hodnotila lipidový profil 1 934 pacientov s karcinómom prsníka pred a po podaní adjuvantnej chemoterapie na báze antracyklínov, taxánu a cyklofosfamidu. Medián veku zaradených žien dosahoval 43 rokov, 1 184 pacientiek bolo premenopauzálnych a 750 postmenopauzálnych. Práca preukázala významné zvýšenie TG ($p < 0,001$), TC ($p < 0,001$) a LDL-C ($p < 0,001$) po absolvovaní adjuvantnej chemoterapie. Rozdiel v hodnotách HDL-C pred a po podaní chemoterapie nebol štatisticky významný ($p = 0,368$). Zvýšenie hladín lipidov okrem HDL-C bolo pozorované v premenopauzálnych i postmenopauzálnych skupinách, väčší rozdiel bol zaznamenaný u premenopauzálnych žien. Hladiny HDL-C sa zvýšili u premenopauzálnych pacientok, u postmenopauzálnych pacientok sa HDL-C znížil. Medzi 1 934 pacientmi bolo 974 pacientov s normálnymi sérovými lipidmi pred chemoterapiou, novodiagnostikovaná dyslipidémia po chemoterapii bola celkovo u 491 pacientov (50,41%). Pri stratifikácii podľa menopauzálného stavu bol výskyt novodiagnostikovanej dyslipidémie vyšší v postmenopauzálnych skupinách (56,14%) v porovnaní s premenopauzálnou (48,04%) skupinou ($p = 0,021$). Zvýšené hodnoty lipidového profilu po podaní adjuvantnej chemoterapie sa líšili v závislosti od typu podanej chemoterapie.



Graf 1. Zmeny v hladinách sérových lipidov počas chemoterapie. Upravené podľa [19]. HDL-C – HDL cholesterol, LDL-C – LDL cholesterol, Lp(a) – lipoproteín (a), TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy

pie. Režim založený na antracyklíne mal menej vedľajších účinkov na lipidové spektrum v porovnaní s režimami obsahujúcimi taxán. Prekvapivým zistením štúdie bolo, že negatívny stav estrogénového receptora bol nezávislým rizikovým faktorom pre vysoké hladiny LDL-C. Arpino et al. [18] v skupine 433 pacientok so včasným karcinómom prsníka preukázal, že antracyklínová terapia v kombinácii s cyklofosfamidom nasledovaná taxánovou terapiou bola spojená so zvýšením TC, LDL-C a TG aj po 24 mesiacoch sledovania. To poskytuje určitý dôkaz, že účinok antracyklínu na metabolizmus lipidov môže byť trvalý.

Účinky chemoterapie na sérové lipidy v adjuvantnej liečbe u 1 740 pacientiek s karcinómom prsníka hodnotila retrospektívne práca Lu et al. [19]. Laboratórne parametre súvisiace s dyslipidémiou (TC, TG, HDL-C, LDL-C a apolipoproteín A1 (apoA1)) boli zaznamenané pred chemoterapiou, po 1. cykle chemoterapie a pred podaním posledného cyklu chemoterapie. V rámci adjuvantnej chemoterapie bol aplikovaný cyklofosfamid, epirubicín, paklitaxel alebo docetaxel. Hladiny TG u pacientov liečených chemoterapiou sa počas liečby postupne zvyšovali ($p < 0,05$) a hladiny HDL-C počas liečby postupne klesali ($p < 0,05$). Hladiny TC a LDL-C sa v porov-

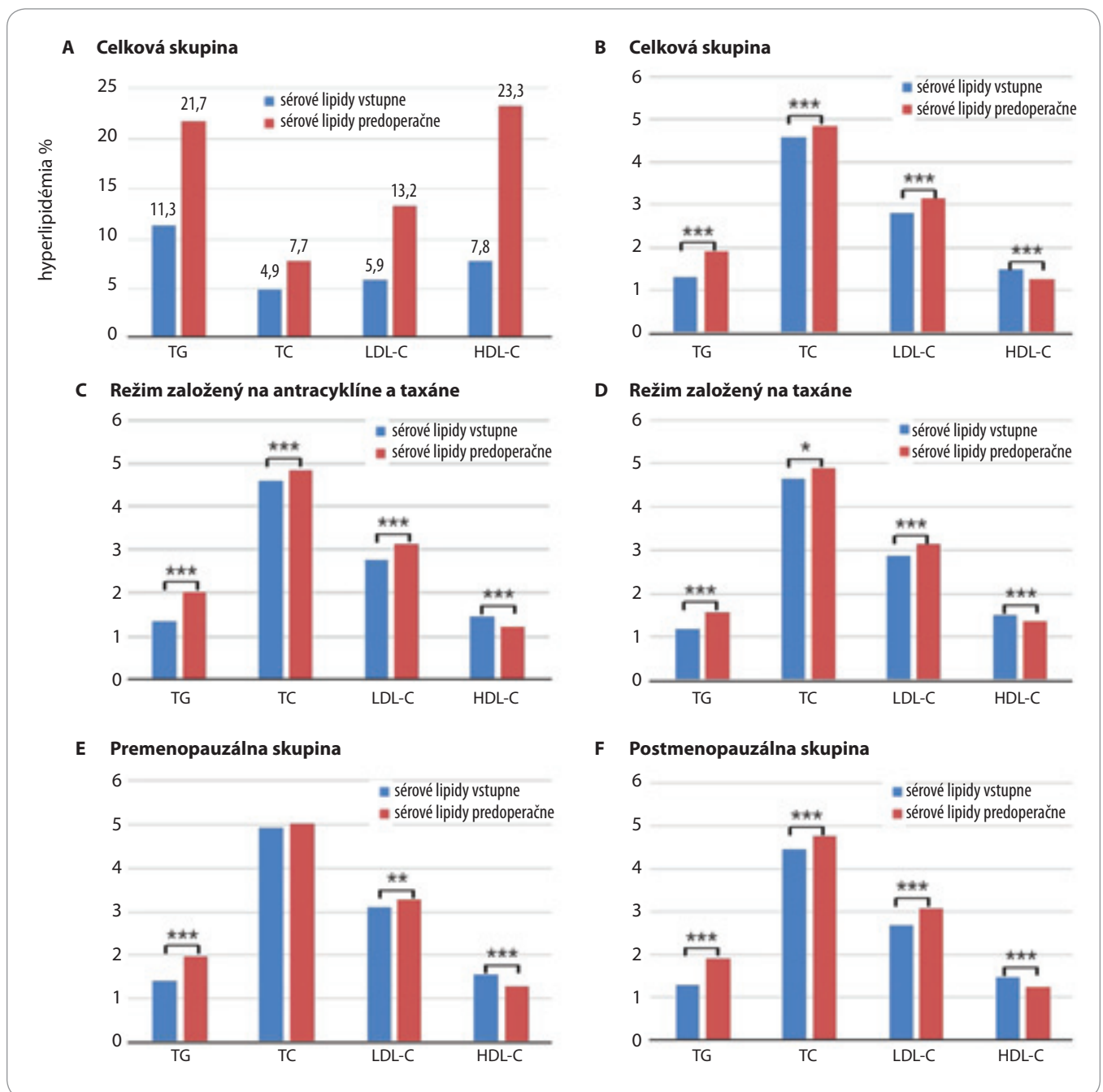
naní so vstupnými hodnotami pred liečbou znížili po podaní 1. cyklu chemoterapie, ale pred posledným cyklom sa výrazne zvýšili a boli vyššie ako pred podaním chemoterapie ($p < 0,05$) (graf 1). Nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v apoA1 pred podaním chemoterapie a po 1. cykle ($p > 0,05$). Nárast apoA1 bol však zaznamenaný pred podaním posledného cyklu chemoterapie ($p < 0,05$). Autori zhodnotili, že podávanie adjuvantnej chemoterapie vedie k významne zvýšeným hodnotám TG, TC, LDL-C, Apo-A1 a k významne zníženým hladinám HDL-C. Dose dense režimy mali väčší vplyv na hladiny TG a HDL-C a menší vplyv na TC a LDL-C ako režimy so štandardným intervalom. Hladina TG pri režimoch založených na antracyklíne a taxáne bola vyššia ako pri režimoch založených len na antracyklíne alebo na taxáne a hladina HDL-C pri režime založenom na antracyklíne a taxáne bola nižšia ako pri samotnom taxáne.

Ďalšia retrospektívna analýza [20] sa zaoberala zmenami lipidového spektra u 805 pacientov, ktorí v závislosti na type liečby boli rozdelení do 3 skupín: pacienti v 1. skupine absolvovali samostatný chirurgický výkon pre karcinóm prsníka bez nutnosti podania chemoterapie ($n = 278$), 2. skupina pacientov absolvovala adjuvantnú chemoterapiu ($n = 394$)

a 3. skupina neoadjuvantnú chemoterapiu ($n = 133$). Podanie neoadjuvantnej alebo adjuvantnej chemoterapie záviselo na klinicko-patologických znakov a molekulárnych subtypoch rakoviny prsníka. Parametre lipidového profilu boli analyzované 4x v chirurgickej skupine (pred operáciou, 3, 6 a 12 mesiacov po operácii) a 3x v chemoterapeutických skupinách (pred začatím chemoterapie, pred posledným cyklom chemoterapie a 6 mesiacov po chemoterapii). Merania lipidového profilu zahŕňali TC, TG, LDL-C, HDL-C a homocystein (HCY). V skupine s adjuvantnou chemoterapiou sa hladiny TC, TG a LDL-C významne zvýšili počas chemoterapie, zatiaľ čo hladiny HDL-C a HCY sa počas chemoterapie významne znížili. Práca potvrdila nepriaznivý účinok chemoterapie na lipidové spektrum a podobnosť účinkov rôznych chemoterapeutických režimov na hladiny lipidov. Výraznejšie zmeny v lipidovom spektre boli pozorované v skupine mladších žien absolvujúcich chemoterapiu.

Retrospektívna kohortová štúdia Li et al. [21] analyzovala stav lipidov a lipoproteínov u 1 054 primárne diagnostikovaných pacientok s rakovinou prsníka a 2 483 normálnych kontrol v období od júla 2015 do októbra 2016. Práca sa zamerala aj na hladinu lipidov a lipoproteínov medzi 394 pacientkami s rakovinou prsníka pred a po podaní adjuvantnej chemoterapie. Hladiny TC, TG, HDL-C a LDL-C v skupine s rakovinou prsníka boli významne nižšie v porovnaní s normálnou kontrolnou skupinou ($p < 0,05$). Hladiny TC, TG, LDL-C a apoB boli významne vyššie medzi pacientmi po chemoterapii v porovnaní s pacientmi pred chemoterapiou, hladiny HDL-C a apoA1 po chemoterapii signifikantne poklesli.

Ma et al. [22] publikovali v marci 2023 prácu, ktorej cieľom bolo preskúmať zmeny sérových lipidov počas neoadjuvantnej chemoterapie rakoviny prsníka a vplyv dyslipidémie na prognózu pacientok s rakovinou prsníka. Autori retrospektívne analyzovali klinické výsledky 312 pacientok s primárnym karcinómom prsníka v štádiách II–III, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu, po ktorej nasledoval chirurgický



Graf 2. Vplyv neoadjuvantnej chemoterapie na hladinu lipidov. A, B – zmeny lipidov v sére pred a po neoadjuvantnej chemoterapii; C, D – efekt rôznych chemoterapeutických režimov na sérové lipidy; E, F – vplyv chemoterapie na lipidy v sére v závislosti na menopauzálnom stave. Upravené podľa [22].

HDL-C – HDL cholesterol, LDL-C – LDL cholesterol, TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy

zárok. Pacientky neužívali medikáciu, ktorá by mohla ovplyvňovať hladiny sérových lipidov. Hladiny lipidov v sére boli merané pred chemoterapiou, pred operáciou a pri každom kontrolnom vyšetrení po operácii. Priemerný vek pacientok bol 48 rokov, 256 (83,7 %) pacientok s rakovinou prsníka malo východiskové

normálne sérové lipidy a 50 (16,3 %) pacientok malo východiskovú dyslipidémiu. V porovnaní s pacientkami s normálnymi sérovými lipidmi boli pacientky s dyslipidémiou staršie ($p = 0,025$) a mali vyššie BMI ($p = 0,047$). Základná hladina sérových lipidov nesúvisela s menopauzálnym stavom, štádiom ochorenia,

či imunohistochemickou charakteristikou nádoru. Celá populácia vykazovala významný nárast hodnôt TG ($p < 0,001$), TC ($p < 0,001$) a LDL-C ($p < 0,001$), ako aj významný pokles hodnoty HDL-C ($p < 0,001$) po chemoterapii. Na posúdenie vplyvu režimu chemoterapie na sérové lipidy boli pacientky rozdelené do

Tab. 1. Prehľad štúdií, ktoré sa zaoberali hodnotami Lp(a) u žien s karcinómom prsníka absolvujúcich chemoterapiu.

Rok	Autor	Populácia	Liečba	Záver	Zdroj
1996	Saarto et al.	59 premenopauzálnych žien	cyklofosfamid, methotrexát, 5-fluorouracil	Lp(a) signifikatne zvýšený	[24]
2016	Sharma et al.	12 žien vo veku 25–65 rokov	doxorubicín, cyklofosfamid, epirubicín, docetaxel	Lp(a) $p > 0,05$	[14]
2020	Lu et al.	1 016 premenopauzálnych žien, 627 postmenopauzálnych žien, 93 perimenopauzálnych žien	chemoterapia na bázi antracyklínu a taxánu	Lp(a) signifikatne zvýšený	[19]
2020	Qu et al.	216 premenopauzálnych žien, 317 postmenopauzálnych žien	docetaxel, epirubicín, cyklofosfamid	Lp(a) $p > 0,05$	[25]

Lp(a) – lipoproteín (a)

2 skupín: na režimy založené na taxáne plus antracyklínoch a na režimy založené iba na taxáne. Analýza podskupín režimov chemoterapie odhalila, že oba režimy chemoterapie spôsobili zvýšenie hodnôt TC, TG a LDL-C a zníženie hodnoty HDL-C. Analýza menopauzálného stavu ukázala, že TG ($p = 0,04$) a LDL-C ($p = 0,028$) sa zvýšili a HDL-C ($p < 0,001$) sa po chemoterapii u premenopauzálnych pacientok znížil, rozdiel v hodnote TC nebol významný. U postmenopauzálnych pacientok viedla chemoterapia k zvýšeniu hodnôt TG, TC a LDL-C a zníženiu hodnoty HDL-C ($p < 0,001$) (graf 2). Autori štúdie sa zamerali aj na vzťah medzi hladinami sérových lipidov a mierou dosiahnutia patologickej kompletnej remisie po podaní neoadjuvantnej chemoterapie. Miera axilárnej patologickej kompletnej remisie u pacientiek s normálnymi sérovými lipidmi bola významne vyššia ako u pacientiek s dyslipidémiou. Miera relapsov u pacientiek s vysokou hladinou TC bola vyššia ako u pacientiek s vysokou hladinou TG (61,9 vs. 30,0 %; $p < 0,05$).

Iba malý počet prác (tab. 1) sa zaoberal vplyvom chemoterapie u žien s karcinómom prsníka na hladinu lipoproteínu (a) (Lp(a)). Lp(a) je nezávislý rizikový faktor, ktorý predpovedá prítomnosť a závažnosť KVO u žien po menopauze [23]. Saarto et al. merali koncentrácie Lp(a) u 59 pacientok s potvrdeným karcinómom prsníka pred podaním adjuvantnej chemoterapie a 1 rok po liečbe. Zistenia ukázali, že hladiny cirkulujúceho Lp(a)

boli podstatne zvýšené iba u pacientok, u ktorých sa vyvinula trvalá amenorea na podklade podanej chemoterapie [24]. Podobná štúdia Lu et al. [19] preukázala, že pacientky liečené chemoterapiou na báze antracyklínov mali pred podaním posledného cyklu značne zvýšené koncentrácie Lp(a). Pacientky liečené antracyklínom a paklitaxelom mali znížené hladiny Lp(a) po prvom cykle, avšak tieto hladiny sa zvýšili pred posledným cyklom chemoterapie. V podobných štúdiách Sharma et al. [14] a Qu et al. [25] nebol pozorovaný žiadny štatisticky významný rozdiel v hladinách Lp(a).

Recentne publikovaná práca v marci 2024 [26] sa zaoberala otázkou prediktívnej úlohy sérových lipidov u žien s karcinómom prsníka indikovaných k neoadjuvantnej chemoterapii. Hodnotenie lipidového profilu sa uskutočnilo u 142 pacientiek, ktoré absolvovali neoadjuvantnú chemoterapiu, odber sérologických vzoriek sa uskutočňoval postupne podľa štandardizovaného protokolu: pred neoadjuvantnou chemoterapiou, po neoadjuvantnej chemoterapii a 6 mesiacov po ukončení neoadjuvantnej chemoterapie; po 6-hodinovom hladovaní pred odberom. Autori preukázali štatisticky významný nárast TG a LDL-C po neoadjuvantnej chemoterapii v porovnaní so vstupnými hodnotami v čase stanovenia diagnózy, zvýšené hodnoty boli detekované aj 6 mesiacov po ukončení chemoterapie ($p < 0,05$). Multivariačná analýza v prípade pacientov zaradených

do podtypu triple negatívny karcinóm prsníka ukázala, že zvýšený objem nádoru ($p = 0,002$) a zvýšená hladina HDL ($p = 0,004$) predstavujú prediktívne faktory pre mieru odpovede nádoru na predoperačnú chemoterapiu. Vysoké hladiny HDL-C pred neoadjuvantnou chemoterapiou a zvýšené hladiny LDL-C po chemoterapii boli spojené s lepšou odpoveďou na liečbu u hormonálne pozitívnych a HER2 pozitívnych pacientiek s rakovinou prsníka.

Záver

Napriek vývoju vysoko účinných protinádorových terapií za posledné dve desaťročia (cieľná terapia, imunoterapia) chemoterapeutické režimy stále predstavujú základnú súčasť liečebného armamentária včasného karcinómu prsníka. Zatiaľ čo kardiotoxicita doxorubicínu je dobre známa a pacientky indikované k liečbe antracyklínmi absolvujú pravidelne echokardiografické vyšetrenie srdca, detekcia zmien lipidového spektra vplyvom protinádorovej chemoterapie je na úrovni prevažne retrospektívnych analýz. Výsledky týchto prác však jasne poukazujú na dyslipidemický účinok cytostatík, ktorý môže predisponovať k vzniku aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení. Kardiovaskulárna prevencia, včasná identifikácia a modifikácia potenciálnych rizikových faktorov počas onkologickej liečby a po jej ukončení jednoznačne vyžaduje multidisciplinárny prístup kardiológie a onkológie.

Dedikácia

Práca bola realizovaná za podpory grantu KEGA 011UPJŠ-4/2023 a VEGA.

Literatúra

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Arnold M, Morgan E, Runggay H et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040. *Breast* 2022; 66: 15–23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
- Mehta LS, Watson KE, Barac A et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137(8): e30–e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556.
- Haque R, Prout M, Geiger AM et al. Comorbidities and cardiovascular disease risk in older breast cancer survivors. *Am J Manag Care* 2014; 20(1): 86–92.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Johnson CB, Davis MK, Law A et al. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol* 2016; 32(7): 900–907. doi: 10.1016/j.cjca.2016.04.008.
- Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology* 2016; 27(1): 6–13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394.
- Pol T, Held C, Westerbergh J et al. Dyslipidemia and risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation therapy: insights from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(3): e007444. doi: 10.1161/JAHA.117.007444.
- Jung E, Kong SY, Ro YS et al. Serum cholesterol levels and risk of cardiovascular death: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(14): 8272. doi: 10.3390/ijerph19148272.
- Prior L, Featherstone H, O'Reilly D et al. Competing mortality risks: predicted cardiovascular disease risk versus predicted risk of breast cancer mortality in patients receiving adjuvant chemotherapy in a single Irish center. *Cardiooncology* 2021; 7(1): 8. doi: 10.1186/s40959-021-00096-w.
- AJCC. Predict Breast Cancer. [online]. Available from: <https://breast.predict.nhs.uk>.
- Rossi L, Stevens D, Pierga JY et al. Impact of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival: a real-world population. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132853. doi: 10.1371/journal.pone.0132853.
- Zhao L, Zhang B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Sci Rep* 2017; 7: 44735. doi: 10.1038/srep44735.
- Sharma M, Tuaine J, McLaren B et al. Chemotherapy agents alter plasma lipids in breast cancer patients and show differential effects on lipid metabolism genes in liver cells. *PLoS One* 2016; 11(1): e0148049. doi: 10.1371/journal.pone.0148049.
- Schmitz G, Kaminski WE. ATP-binding cassette (ABC) transporters in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4(3): 243–251. doi: 10.1007/s11883-002-0026-2.
- Panis C, Binato R, Correa S et al. Short infusion of paclitaxel imbalances plasmatic lipid metabolism and correlates with cardiac markers of acute damage in patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80(3): 469–478. doi: 10.1007/s00280-017-3384-8.
- He T, Wang C, Tan Q et al. Adjuvant chemotherapy-associated lipid changes in breast cancer patients: a real-world retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(33): e21498. doi: 10.1097/MD.00000000000021498.
- Arpino G, De Angelis C, Buono G et al. Metabolic and anthropometric changes in early breast cancer patients receiving adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154(1): 127–132. doi: 10.1007/s10549-015-3586-x.
- Lu Q, Wu X, Zhu Y et al. Effects of chemotherapy on serum lipids in Chinese postoperative breast cancer patients. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 8397–8408. doi: 10.2147/CMAR.S253397.
- Tian W, Yao Y, Fan G et al. Changes in lipid profiles during and after (neo)adjuvant chemotherapy in women with early-stage breast cancer: a retrospective study. *PLoS One* 2019; 14(8): e0221866. doi: 10.1371/journal.pone.0221866.
- Li X, Liu ZL, Wu YT et al. Status of lipid and lipoprotein in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1): 91. doi: 10.1186/s12944-018-0745-1.
- Ma Y, Lv M, Yuan P et al. Dyslipidemia is associated with a poor prognosis of breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2023; 23(1): 208. doi: 10.1186/s12885-023-10683-y.
- Yan XN, Jin JL, Hong LF et al. Lipoprotein(a) is associated with the presence and severity of new-onset coronary artery disease in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2020; 29(4): 503–510. doi: 10.1089/jwh.2019.7773.
- Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C et al. Effects of chemotherapy-induced castration on serum lipids and apoproteins in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12): 4453–4457. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954058.
- Qu F, Chen R, Peng Y et al. Assessment of the predictive role of serum lipid profiles in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *J Breast Cancer* 2020; 23(3): 246–258. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e32.
- Faur IF, Dobrescu A, Clim IA et al. The predictive role of serum lipid levels, p53 and ki-67, according to molecular subtypes in breast cancer: a randomized clinical study. *Int J Mol Sci* 2024; 25(7): 3911. doi: 10.3390/ijms25073911.