

Hjertefibrose hos brystkreftpasienter behandlet med
antracykliner og/eller trastuzumab

Navn:	Sol Gedde Vedde
Kull	MK-16 Bodøpakken
Emnekode	Masteroppgave i MED-3950
Oppgavetype	Litteraturstudie
Veileder og institutt	Anne Dragøy Hafstad Institutt for medisinsk biologi
Sted	Det Helsevitenskapelige fakultet ved UiT- Norges Arktiske Universitet- Tromsø

Forord

Medikamentell behandling ved brystkreft har blitt mer subspecialisert med årene. På grunn av bedre behandlingsmetoder, ser vi gradvis økende langtidsoverlevelse. Det har gjort det mulig å studere langtidseffekten av antracykliner og trastuzumab, medikamenter som gis ved brystkreft. I økende grad har det blitt observert kardiotoxisitet akutt, subakutt og kronisk under behandling med disse medikamentene. En av årsakene til dette antas å være utvikling av hjertefibrose. Tidligere antok man at ekstracellulær matriks i hjertet bare var viktig for å opprettholde struktur og gi støtte til kardiomyocytter. Nyere forskning antyder at ekstracellulær matriks er en svært dynamisk struktur bestående av et komplekst mikromiljø. Dette mikromiljøet bestående av proteaser, signalmolekyler, matriks proteiner og ulike celletyper, antas å spille en svært viktig rolle i den myokardielle remodelleringsprosessen. Det antas at ekstracellulær matriks er svært sårbar ved behandling med antracykliner og trastuzumab, og at ekstracellulær matriks spiller en kompleks rolle ved regulering av myokardfibrose.

Det rettes en takk til veileder Anne D. Hafstad for gode innspill til litteraturstudien og supplering av kilder.

Dato: 30.05.21



Sol Gedde Vedde

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	3
Nøkkelord/nommenklatur	4-5
Innledning	6-7
Problemstilling	8
Materialer og metode	8-10
Resultater	10-18
Diskusjon	18-21
Konklusjon	21
Referanser	22-23
Sammendrag av kunnskapsevaluering av hovedartikler på referanselisten	24- 29

Sammendrag:

Tema: Brystkreft utgjør i overkant av 20 % av alle krefttilfellene blant kvinner i Norge og regnes som den hyppigste kreftformen. Etter behandling er den relative 5-årsoverlevelsen på ca. 90,7 %. Bedret behandling har gitt økt overlevelse av brystkreft, men dette fører også til at flere i befolkningen vil leve med potensielle senskader av terapien. Særlig HER2-positiv brystkreftpasienter har fått et nytt behandlingstilbud og økt overlevelse etter at det monoklonale antistoffet trastuzumab ble tatt i bruk. Det antas at kardiovaskulær sykdom er en av de alvorligste årsakene til økt morbiditet og mortalitet hos brystkreftpasienter som har overlevd kreftbehandling. Særlig kombinasjonsterapi med antracycliner og trastuzumab har vist seg å være spesielt kardiotoxisk. Mekanismene bak kardiovaskulære senskader etter brystkreftbehandling er mest sannsynlig multifaktorielle, og tross økt fokus og forskning på området i de senere år, er de langt fra klarlagte. Det antas allikevel at en av årsakene til trastuzumab og antracyclin-indusert kardiotoxisitet, er deres evne til å stimulere profibrotiske signalveier i hjertet og gi myokardfibrose.

Problemstilling: I denne oppgaven ønsker jeg å fokusere på de molekulære mekanismene bak utvikling av myokardfibrose og påfølgende hjertesvikt som følge av antracyclin og trastuzumab-behandling.

Metode: Systematisk litteraturstudie.

Resultater: Mekanismene bak antracyclin og trastuzumab-indusert hjertefibrose er ikke fullstendig kartlagt. Noen av mekanismene som virker å ha betydning for fibroseutvikling er medikamentenes evne til å stimulere fibroblast til myofibroblast transformasjon, overaktivering av transformerende vekstfaktor beta, endring i regulering av matriks metalloproteinaser og deres evne til å inducere svært økt nivå av oksidativt stress i kardiomyocytene.

Konklusjon: Det er fortsatt usikkerhet rundt de nøyaktige mekanismene som fører til myokardfibrose og hvilke behandlingsregimer som kan iverksette for å hindre en ugunstig utvikling av fibrose. Det er behov for mer forskning på molekulære-behandlingstargets for å bedre regulere utviklingen av myokardfibrose.

Nøkkelord/nommenklatur

LCIS - Lobulært carcinoma in situ

DCIS - Ductalt carcinoma in situ

HER2- Human Epidermal vekstfaktor-Reseptor-2

EGR- Epidermalvekstfaktorfamilien

ErbB- Transmembrane epidermal growth factor recetor tyrosine kinase

DNA- Deoksyribonukleinsyre

ECM- Ekstracellulær matriks

TGF- β - Transforming growth factor beta

ROS- Reactive oxygen species

ATP- Adenosintrifosfat

EKG- Elektrokardiografi

TNF-alfa- Tumor nekrose faktor- alfa

IL-1 β - Interleukin 1- beta

MMP-1, MMP-2, MMP- 9 og MMP 13- Matriks metalloproteinase-1, 2, 9 og 13.

SMAD3- Mothers against decapentaplegic homolog-3

NADPH oksidase- Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase

AT1-reseptoren- Angiotensin II reseptor type 1.

TIMPs 1-4- Tissue inhibitors of metalloproteinases 1- 4.

PDGF- Platederivert vekstfaktor

RAAS- Rein-angiotensin-aldosteron-systemet

NADH cytokrome C oksidoreduktase-

MR-Magnetresonanstomografi

ACE-inhibitor- Angiotensin-konvertrendeenzym-inhibitor

RCT- Randomisert kontrollert studie.

Innledning

I Norge utgjør brystkreft i overkant av 20 % av alle krefttilfellene blant kvinner og er den hyppigste kreftformen (1). I 2018 var antall nye tilfeller på 3568 (129 pr. 100 000) og den relative 5-årsoverlevelsen på 90,7 %. 62 år antas å være gjennomsnittsalder ved debut (2, 3). Karsinomene utgjør hovedsakelig majoriteten av tilfellene ved ondartet svulst i brystvev. De deles inn i invasiv brystkreft og forstadier til brystkreft, lobulært carcinoma in situ(LCIS) og ductalt carcinoma in situ(DCIS) (2). Ved operabel svulst er primær behandling kirurgisk fjerning av tumor. Alternativene er mastektomi eller brystbevarende kirurgi. I tillegg kan det tilbys adjuvant behandling i form av kjemoterapi, immunmodulerende, endokrin og/eller stråleterapi (4). Adjuvant behandling, kan tilbys ved primært kurativt inngrep eller metastatisk sykdom (1, 4, 5). Systemisk behandlingsindikasjon er forskjellig og avhengig av tumor, lymfeknutestatus, alder, østrogen-og progesteronstatus, Human Epidermal vekstfaktor-Reseptor-2(HER2)-uttrykk og genprofil (2, 5). Det benyttes flere ulike kjemoterapeutiske behandlingsregimer. Det bestemmes individuelt ut i fra subtype og risiko profil. Bruk av flere typer cytostatika er vist å være mer effektivt, enn bruk av ett enkelt cytostatikum (2, 5).

Hovedgruppene av kjemoterapi er antracykliner, cyklofosamid, metotreksat, fluorouracil og taksane (2, 5). Denne oppgaven vil fokusere på antracykliner og ved brystkreft brukes hovedsakelig epirubicin og doksorubicin (2, 5). De har svært komplekse mekanismer for antitumor effekt. Medikamentene antas å ha god effekt på solide svulster, hematologisk kreft og brystkreft (6, 7). Antracykliner antas å binde irreversibelt til topoisomerase II og deoksyribonukleinsyre (DNA) i tumorcellene(7). Det finnes to ulike former for topoisomerase II. Topoisomerase-II- α er overtrykt i hurtig-delende tumorceller (7). I tillegg har vi topoisomerase-II- β som finnes i hjertet og i ikke-delende celler i hvilefase (7). Irreversibel binding til topoisomerase II og DNA, kan føre til spalting av DNA-komplekset pga. en ugunstig konformasjonsendring og generering av frie radikaler (6, 7). Dette kan virke svært cytotoxisk på celler i aktiv deling, i motsetning til kardiomyocytter som er ferdig differensiert celler (6, 7). Allikevel antyder flere ulike studier at antitumoreffekten til antracykliner kan virke kardiotoxisk og indusere vevsnekrose (6, 8).

I tillegg til kjemoterapi, kan det tilbys immunmodulerende trastuzumab etter indikasjon (3-5). Trastuzumab er et monoklonalt antistoff som blokker HER2 ved binding (9). I epidermalvekstfaktorfamilien(EGR) er HER2 en ko-reseptor for ulike vekstfaktorer og HER2 utgjør en del av transmembrane proteinet; transmembrane epidermal growth factor recetor

tyrosine kinase(ErbB) (7, 9). Trastuzumab tilbys til pasienter som er HER2-positive (7, 9). Ca.15-30 % av alle brystkreftpasientene er HER-2-positive (10). Blokkering av HER2 via trastuzumab, kan hemme intracellulære signalveier, neoangiogenesen, celleproliferasjonen og programmere celledød, noe som er viktig i bekjempelse av HER2-positive tumorer (7, 9). Oppregulering av HER2 er assosiert med redusert respons på hormonterapi og dårligere prognose. Pasientene har høyere risiko for metastase, tilbakefall og død (11). Trastuzumab brukes ofte i kombinasjon med antracykliner. Kombinasjon av antracykliner og trastuzumab har vist bedre prognose for brystkreftpasienter, enn antracykliner i monoterapi (12).

Behandlingsregimene ved brystkreft har endret seg betraktelig i løpet av de siste årene og ført til betydelig bedre overlevelse og mindre helseplager hos denne pasientgruppen (7, 10). Behandlingsregimene er imidlertid også forbundet med langtidseffekter og økt risiko for senskader (7, 10). Det antas at kardiovaskulær sykdom er en av de alvorligste årsakene til økt morbiditet og mortalitet hos brystkreftpasienter som har overlevd kreftbehandling. I tillegg antas det å være en av de hyppigste dødsårsakene blant kvinner som har overlevd cytostatikabehandling ved brystkreft (7, 10). Kreftoverlevende har økt risiko for flere typer kardiovaskulære sykdommer. Dette inkluderer ischemisk koronarsykdom, akutt hjertesvikt, langtidstoksitet med irreversibel kardiomyopati, rytmeforstyrrelser og akutt hjerteinfarkt (7, 10).

Hos brystkreftpasienter har man sett at særlig kombinasjon av antracykliner og trastuzumab har vist seg spesielt kardiotoxisk i forhold til hver for seg (6, 9, 10). Et eksempel er økt risiko for akutt hjertesvikt under behandling med trastuzumab i forbindelse med antracykliner (6, 9, 10). Ved klinisk hjertesvikt er hjertets minuttvolum for lavt til å dekke kroppens oksygenbehov (13-15). Det presenteres oftest som et klinisk symptomkompleks med hvile- og/eller anstrengelses dyspne, fatigue, hoste, synkope, hjertebank og svimmelhet. Typiske tegn er perifert ødem/ankelødem, knatrelyder bilateralt over lunger, galloperende rytme og økt jugularstrykk med synlig hepatojugularreflux (13-15). Risikoen for kardiotoxitet er lavere, dersom behandling med trastuzumab ikke gis samtidig med antracykliner (6, 8, 10). Lengre behandlingsintervall mellom administrering av trastuzumab og antracykliner, er forbundet med lavere risiko for kardiotoxitet og utvikling av hjertefibrose (6, 16, 17).

Antracykliner er i større grad enn trastuzumab, assosiert med økt risiko for langtid kardiotoxitet og irreversibel kardiomyopati (18). Antracykliner er også forbundet med økt risiko for nekrose av kardiomyocytene, venstre ventrikkel dysfunksjon, hypertensjon,

rytmeforstyrrelser, tromboembolisk iskemi og utvikling av myokardfibrose (7, 10). Antracyklinindusert kardiotoxisitet kan debutere akutt, subakutt eller sent i forløpet (6-8). Akutt kardiotoxisitet ses svært sjelden og debuterer som regel innen 1-2 uker etter behandling. Da observeres det EKG-forandringer som økt QT-tid, lav amplitude på QRS-komplekset eller supraventrikulære arytmier (6-8). Subakutte forandringer debuterer ofte i løpet av det første året etter behandling. Det som oftest observeres er subklinisk venstre ventrikkeldysfunksjon ved ekkokardiografi (6-8). Seneffektene av behandling med antracykliner ses igjennomsnitt etter 7 år. Det observeres kardiomyopati med påfølgende hjertesvikt som responderer dårlig på behandling (6-8). Ved seponering av trastuzumab i monoterapi, har man observert en reversibilitet av det kliniske symptomkomplekset man ser ved hjertesvikt (19). Det antas at en av mekanismene bak trastuzumab og antracyklin-indusert kardiotoxisitet, er deres evne til å stimulere fibrotiske signalveier i hjertet (7, 10, 16).

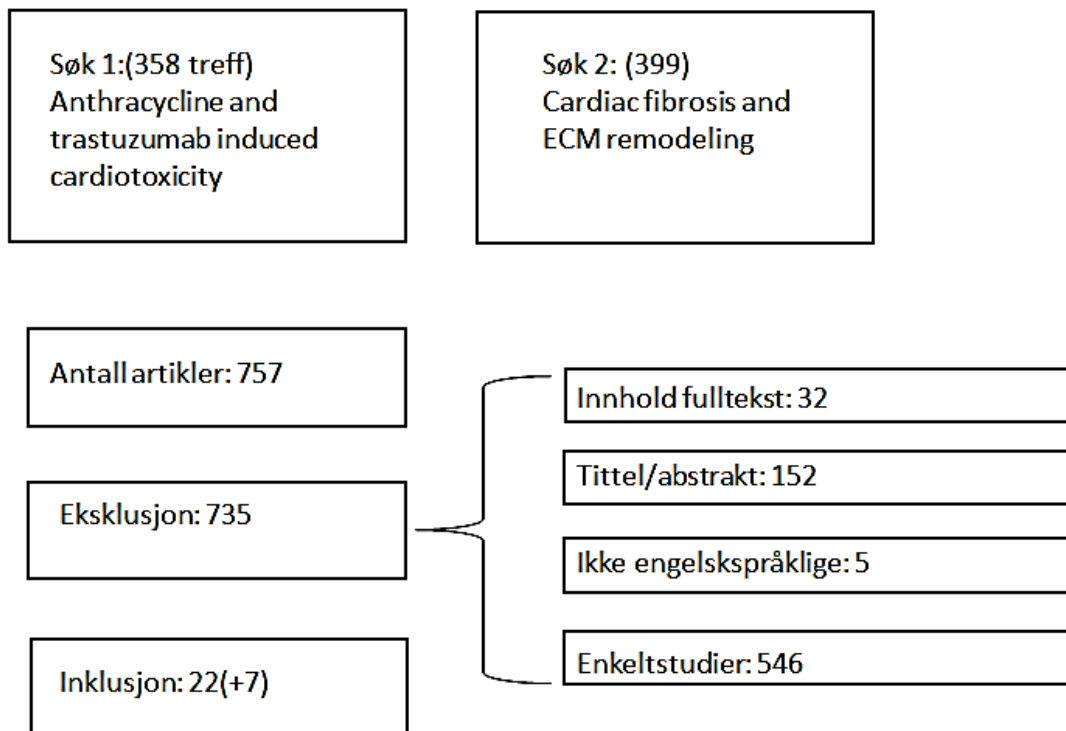
Problemstilling

Mekanismene bak kardiovaskulære senskader etter brystkreftbehandling er mest sannsynlig multifaktorielle, og tross økt fokus og forskning på området i de senere år, er de langt fra klarlagte. I denne oppgaven ønsker jeg å fokusere på de molekylære mekanismene bak utvikling av hjertefibrose og påfølgende hjertesvikt som følge av antracyklin og- trastuzumab-behandling.

Metode

Det skal gjennomføres en systematisk litteraturstudie. Det vil legges vekt på systematiske oversiktsartikler, kohorter, randomisert kontrollert studie (RCT) og dyrestudier. PubMed ble brukt som hoveddatabase: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Det er foretatt 2 litteratursøk i Pubmed den 13.04.20 og 10.08.20 som danner kunnskapsgrunnlaget for artikkelen. I det første søket ble det brukt nøkkelord som «anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity, breast cancer, cardiac fibrosis and molecular mechanisms of anthracycline and trastuzumab» som ble benyttet i tittel MeSH-term (medical subject headings) eller som «other term». I det andre søket ble det flettet sammen; «extracellular matrix remodeling, heart fibrosis, myocardial fibrosis or cardiac fibrosis». Antall treff, eksklusjonskriterier og

inklusionskriterier og søkedetaljer fra Pubmed er illustrert i figur 1 og tabell 1. Statistikk for brystkreft i Norge ble hentet fra statistisk sentralbyrå; <https://www.ssb.no/> og kreftregisteret; <https://www.kreftregisteret.no/>. Norsk elektronisk legehåndbok; <https://legehandboka.no/> ble brukt som supplement i beskrivelsen av klinikk ved hjertesvikt. I tillegg har jeg importert fire artikler fra veileder som omhandler senskader ved antracyclin og- trastuzumab-behandling og ekstracellulær matriksremodellering.



Figur 1: viser første og andre søk i Pubmed fortatt den 13.04.20 og 10.08.20. Anthracycline og trastuzumab cardiotoxicity var nøkkelordene i første søk og cardiac fibrosis and ECM remodeling var nøkkelordene i det andre søket. Til sammen ga første og andre søk 757 artikler og av disse ble 735 artikler ekskludert. Artiklene ble ekskludert på bakgrunn av at de ikke var engelskspråklige, at innholdet i abstraktet var for perifert i forhold til problemstillingen i oppgaven eller at innholdet i fulltekst ikke var relevant for problemstillingen. 546 enkeltstudier ble ekskludert ettersom tittel ikke var relevant for overnevnte problemstilling. Til sammen ble det valgt 22 artikler, de 7 andre artiklene i parenteser er hentet fra kilder nevnt i avsnittet over.

Inklusjonskriterier		Eksklusjonskriterier
Nøkkelord	cardiac fibrosis, myocardial fibrosis, anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity and ECM remodeling.	Artikler uten referanser eller assosiasjoner til opplistede nøkkelord.
Hypotese	Inkluderte artikler med spesifikt formål og tydelige hypoteser angående nøkkelordene angitt over.	Ekskluderte artikler med upresise hypoteser og inkonklusive resultater.
Artikkel type	Hovedsakelig systematiske oversiktsartikler, kohortstudier, RCT og dyrestudier.	Har i stor grad ekskludert mange enkelt studier på bakgrunn ikke relevant abstrakt eller overskrift
Årstall	Fra 2000 til 2020	Før 2000
Språk	Engelsk og norsk	Ekskludert alle andre språk
Litteratur hentet fra	Medisinske tidsskrift, norsk elektronisk legehåndbok, medisinske databaser, statistisk sentralbyrå og kreftregisteret.	

Tabell nr. 1 viser eksklusjonskriteriene og inklusjonskriteriene for artiklene i resultatet:

Resultater

Ekstracellulær matriks i hjertet

Ekstracellulær matriks (ECM) i hjertet består av et tredimensjonelt nettverk med kollagen, glykoproteiner, proteoglykaner, glykoaminoglykaner og enzymer (20). ECM gir støtte og bidrar til opprettholdelse av fysiologisk og biokjemisk funksjon rundt cellene (20, 21). ECM i hjertet er primært sammensatt av fibriller av kollagen type I og type III, og noe av kollagen type IV, V og VI. Kollagen av type I utgjør ca. 85 % av myokard og består av tykke fibre som gir kontraksjonsstyrke (20, 21). Kollagen type III utgjør ca. 11 % og består av tynne fibre som bidrar til økt elastisitet. Kollagen type V danner fibriller med kollagen type I og regulerer fibrinogenesen av kollagen type I (20, 21). Kollagen type VI danner mikrofilament som organiserer kollagenfibrene og forankrer disse til basalmembranen. Det finnes ulike

strukturelle proteiner i ECM. Elastin bidrar til elastisitet. Fibronektin bidrar til det ekstracellulære nettverket ved binding til komponenter som kollagen, heparan sulfat og fibrin (20, 21). Dermed opprettholdes mekanisk og strukturell fleksibilitet i matrix. ECM inneholder også ikke strukturelle proteiner som proteoglykaner, glykoproteiner og glykosaminoglykaner (20, 21). Det antas at ECM bidrar til opprettholdelse av et komplekst mikromiljø bestående av proteaser, signalmolekyler, ulike matriks proteiner og forskjellige celletyper (22). Syntesen og degraderingen av ECM-proteiner antas å være svært viktig i forhold til myokard remodelering og patogenesen ved hjertefibrose (23).

Ekstracellulær matriksremodellering og utvikling av myokardfibrose

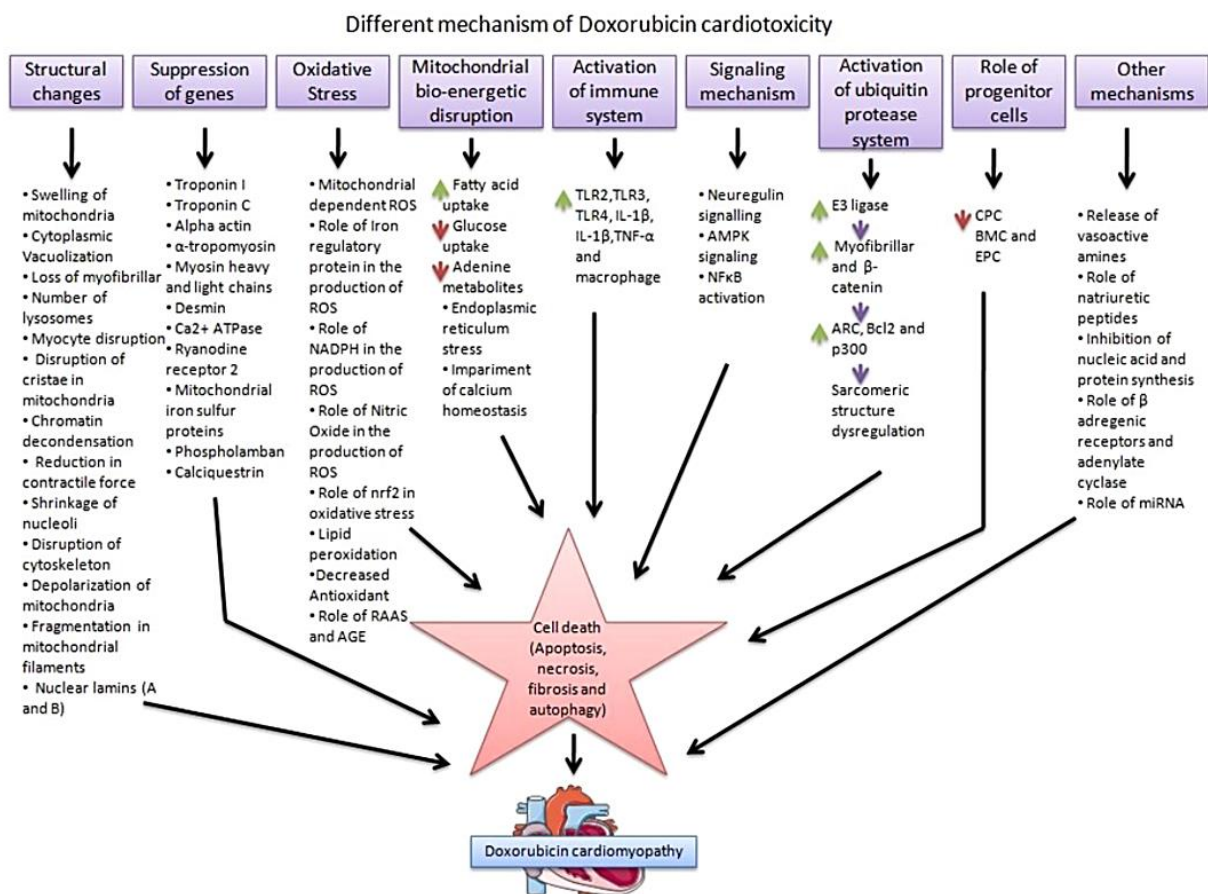
Myokardfibrose er klassifisert som abnormal deponering av ekstracellulære matriksproteiner i myokard (17). Dette kan påvirke eksitasjon-kontraksjons-koblingen, kardiogenstruktur, gi redusert systolisk eller diastolisk funksjon (17, 20). På lang sikt kan dette føre til utvikling av hjertesvikt. Myokardfibrose er assosiert med høyere langtids mortalitet hos brystkreftpasienter som utvikler hjertesvikt (9, 16, 20). Hjertet er primært et ferdig differensiert organ og har bare delvis mulighet til å reparere kardiomyocytene etter skade, men en delvis erstatning av kardiomyocytter er blitt beskrevet via endoteliale progenitorceller, kardiogene progenitorceller eller via progenitorceller fra beinmarg (9, 16, 20).

Kardiogen fibrose kan deles inn i to former. Reparativ fibrose etter erstatning av nekrotisk vev og reaktiv interstitiellfibrose (17, 20). Reparativ fibrose forekommer ved kardiomyocyt nekrose forårsaket av iskemi, toksisk påvirkning av antracykliner og trastuzumab eller inflammasjon (17, 20). Reaktiv interstitiell fibrose forekommer ved trykk eller volumoverload, aldring, kardiomyopater eller forbigående repetitiv iskemi. Ved reaktiv interstitiell fibrose ses en økning i interstitiell og perivaskulært volum, uten signifikant kardiomyocyt tap (17, 20).

Antracykline-indusert kardiotoksisitet

Antracykliner har en dose-responsavhengig kardiotoksisitet (24). De patofysiologiske mekanismene som induserer kardiotoksisitet ved antracykliner er ikke godt nok studert og det er fortsatt stor usikkerhet rundt hvilke mekanismer som fører til hjertefibrose (16, 17). De

kardiotoksiske konsekvensene er definert som type 1, ettersom antracykliner direkte fører til irreversibel celledskade. Risikoen for utvikling av hjertesvikt og påfølgende hjertefibrose antas å korrelerer med økende dose (7, 16, 17). Ved en dose på 400 mg/m² antas det at risikoen for å utvikle hjertesvikt ligger på mellom 3-5 %. Dersom dosen økes til 550 mg/m² ligger risikoen på mellom 7-26 %. Ved en dose på 700 mg/m² ligger risikoen på 18- 48 % for å utvikle kardiotoksisitet og hjertesvikt (7, 16, 17). Risikoen for kardiotoksisitet reduserer betraktelig ved doser under 500mg /m² og med en lav infusjonshastighet over 6 timer i forhold til å gi bolusdoser (7, 16, 17).

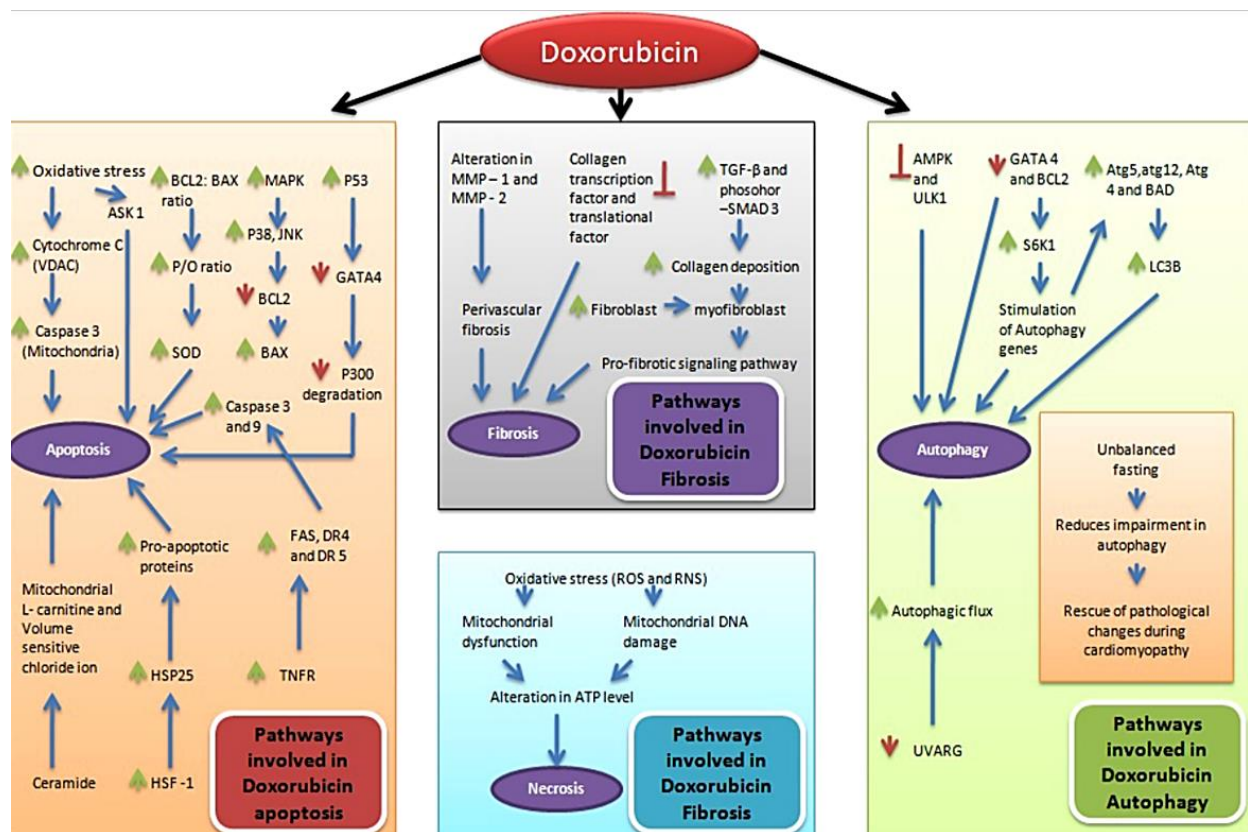


Figur nr. 2: viser de ulike molekulære mekanismene som aktiveres av doxorubicin og som kan føre til kardiotoksisitet med påfølgende utvikling av kardiomyopati (16).

Antracykliner har svært komplekse mekanismer for antitumor effekt (16). Hovedmekanismen antas bak antitumoreffekt og kardiotoksisitet antas å være at antracykliner kan binde interkalerende til topoisomerase-II- β i hjertet og DNA (7). Topoisomerase II er en mediator i transskripsjon og translasjon av DNA. Dette kan føre til spalting av DNA-komplekset med økt reactive oxygen species (ROS) og oksidativt stress (7, 16). I tillegg kan vi få en aktivering

av immunsystemet, aktivering av kardiogene-progenitor celler, mitokondrie dysfunksjon med redusert ATP-tilgjengelighet, endret kalsium regulering, endotel dysfunksjon, vevsnekrose og videre aktivering av fibrotiske signalveier (16).

Det er ikke avklart hvilken dose av antracykliner som vil føre til fibroseutvikling i hjertet (8, 16, 25). Museforsøk med knockout-mus som har fått avslått genet for topoisomerase II- β , viser en forsinket doxorubicinindusert celledød av kardiomyocytene og forsinket fibroseutvikling i myokard (16, 21). De 4 hovedmekanismene som antas å mediere doxorubicinindusert kardiomyopati er nekrose, apoptose, fibroseutvikling og autofagi (16). Denne oppgaven vil fokusere på fibroseutviklingen, men patogenesen antas å være multifaktoriell. Det kan ikke utelukkes at signalveier som stimulerer til apoptose, autofagi og nekrose, også kan påvirke de fibrotiske signalveiene (16, 21).



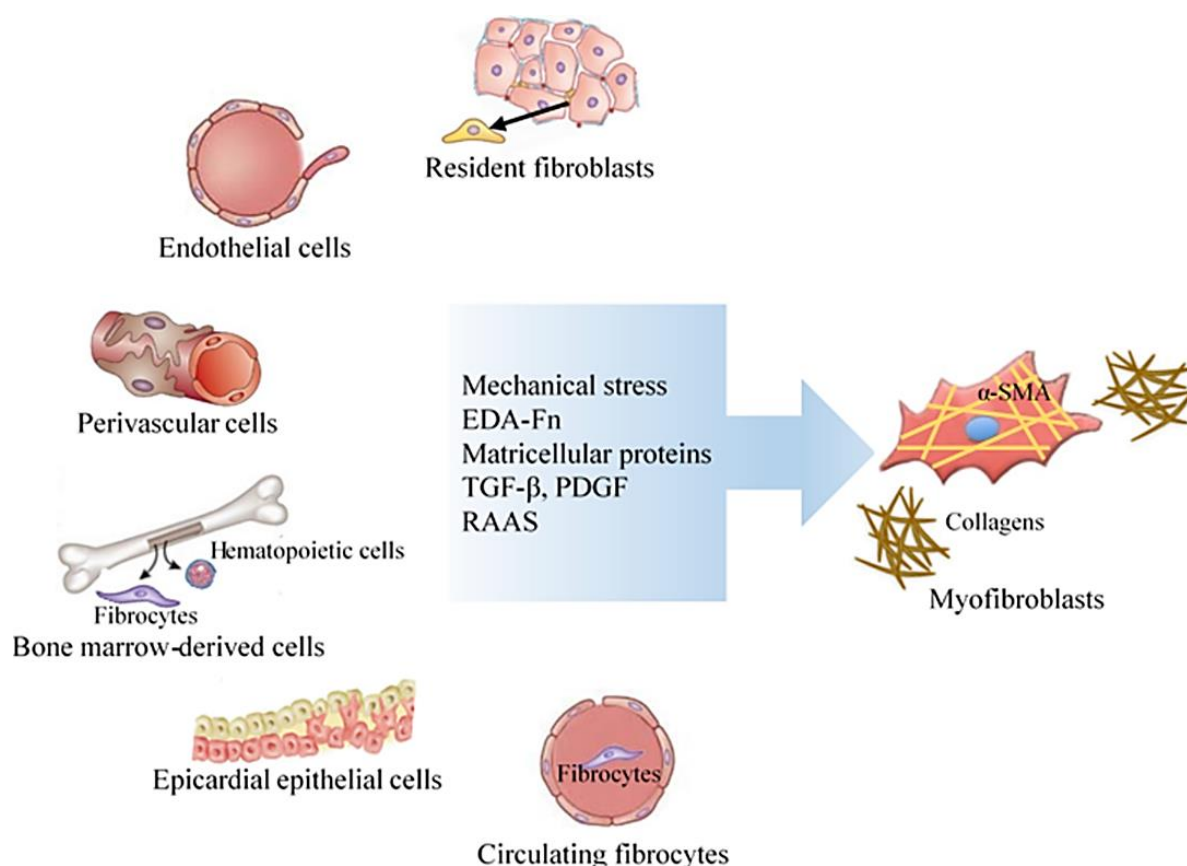
Figur nr. 3: viser hvordan de molekylære mekanismene ved doxorubicin stimulerer til apoptose, nekrose, fibrose og autofagi (16).

Trastuzumab-indusert kardiotoxicitet

Det er fortsatt stor usikkerhet rundt hvilke mekanismer ved trastuzumab som fører til kardiotoxicitet og utvikling av myokardfibrose (7, 21). Det antas at trastuzumab fører til indirekte celledød via inhibering av intercellulær signaltransduksjon og endring i cellulære reparasjonsmekanismer, men de nøyaktige mekanismene er ikke godt nok studert (7, 10). Kardiotoxiciteten er definert som type 2, ettersom den indirekte fører til celledød (7, 10). Trastuzumabindusert kardiotoxicitet er ikke doseavhengig og ofte reversibel, i motsetning til antracykliner. Derimot kan trastuzumab øke den kardiotoxicke effekten til antracykliner (7, 8, 10). Ved bruk av begge medikamenter samtidig kan vi få en synergistisk inhibering av samme signalveier i forhold til celleoverlevelse, cellulære-reparasjonsmekanismer og homeostatisk kontroll (7, 8, 10). Risikoen for kardiotoxicitet og utvikling av hjertefibrose antas å være mindre ved administrering av trastuzumab lenge etter behandling med antracykliner (7, 16, 21).

Differensiering av fibroblaster til Myofibroblaster

Kombinasjonsterapi med antracykliner og trastuzumab kan indusere nekrose i kardiomyocytene ved høye konsentrasjoner (7, 16). Ved nekrose kan vevet erstattes av reparativt fibrotisk vev ved aktivering av myofibroblaster (21). Myofibroblaster er spesialiserte fibroblaster med kontraktile egenskaper (26). Fibroblaster kan transdifferensiere til myofibroblaster ved rett stimuli og gi økt kollagenproduksjon. Resultatet er utvikling av myokardfibrose, se figur nr. 4 (20). Myofibroblaster kan også dannes fra sirkulerende fibroblaster, epikardielle epiteliale progenitorceller, fibrocytter fra beinmarg, endoteliale progenitorceller og perivaskulære progenitorceller (17, 20, 21).



Figur nr. 4: viser celletyper som kan transdifferensiere til myofibroblaster under påvirkning av mekanisk stress, endring i ECM-sammensetning, sekresjon av transformerende vekstfaktor beta, platederivert vekstfaktor og aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Myofibroblaster kan produsere store mengder med ECM-proteiner ved rett stimuli (20).

Det antas at aktiveringen av myofibroblaster er en viktig kilde til økt deponering av ECM-proteiner i myokard (20, 21). Behandling med antracykliner, kan blant annet gi en økning i oksidativt stress, overaktivering av transformerende vekstfaktor beta (TGF- β), platederivert vekstfaktor (PDGF), aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), endring av matriks metalloproteinaser (MMPs) og aktivering av ulike pro-inflammatoriske mediatorer (7, 16). Disse faktorene kan påvirke ECM og resultere i økt myofibroblast aktivering. Dette kan føre til økt dannelse av ECM-proteiner og påfølgende fibroseutvikling i myokard (20, 21). I tillegg kan den inflammatoriske prosessen som forekommer under behandling med antracykliner, aktivere lymfocytter, mastceller og makrofager (16). Disse celletypene kan også bidra til økt sekresjon av pro-fibrotiske mediatorer og påfølgende aktivering av myofibroblaster (16, 21). I noen tilfeller kan også disse celletypene undergå en transdifferensiering til myofibroblaster (20, 21). Myofibroblastene kan i tillegg til dette, også

regulere matrix remodellering via sekresjon av proteaser (21, 26). Dette gjøres via frisetting av MMPs og tilhørende inhibitorer (26).

Matriks metalloproteinase

Ved doxorubicinindusert kardiotoxicitet har det blitt observert en økning i perivaskulær og interstitiell fibrose. Det antas at årsaken til dette er en endring i reguleringen av MMP-1 og MMP-2 som har blitt observert i dyreforsøk og cellekulturer (7, 20). MMPs er viktige regulatorer av ECM. De regulerer blant annet kollagen degradering (17). Kollagenasen MMP1 er viktig i remodelleringsprosessen via kløyving av alfa-kjeder på kollagen type III og type I. MMP2 er viktig for degradering av kollagen type IV og gelatin i ECM (17). MMP1 og MMP2 er generelt sett viktig for å opprettholde en balanse mellom syntese og degradering av ECM. Balansegangen mellom degradering og syntesen av ECM er essensiell for å opprettholde den strukturelle integriteten til myokardet (17, 20). De viktigste enzymene for degradering av ECM i myokard er MMP-2, 9 og 13 (20). MMPs kan i tillegg uttrykkes av endoteliale celler, makrofager, fibroblaster og glatte muskelceller (17).

Ved endret regulering av MMP1 og MMP2 under doxorubicinbehandling, kan dette resultere i en økt syntese og redusert degradering av ECM-proteiner. Resultatet kan være økende fibroseutvikling i hjertet (16, 20). MMPs reguleres i tillegg av ulike inhibitorer. Et eksempel er tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) (17). TIMPs 1-4 antas å spille en viktig rolle ved regulering av normal hjerteutvikling (20). Det antas at doxorubicin via økt frisetting av TGF- β indirekte bidrar til økt syntese av TIMPs (16, 17). Dette påvirker transkripsjon og translasjon av kollagen, der resultatet er en økt deponering av ECM-proteiner i myokard og redusert degradering (17, 20, 21). I tillegg inhiberes MMPs av cytokiner, interleukin-1beta og Tumor nekrose faktor- alfa (TNF-alfa). Disse molekylene aktiveres også under behandling med antracykliner og trastuzumab (16, 20).

Transformerende vekstfaktor-beta

Doxorubicin og trastuzumabbehandling kan føre til økt frisetting av cytokinet TGF- β i hjertet (16). TGF- β er den del av TGF- β superfamilien og en av de best studerte fibrinogene vekstfaktorene (21). Ved økt frisetting og aktivering av TGF- β i dyremodeller og humane hjerter, har det blitt observert remodellering og myokardfibrose (17, 20, 21). Overaktivering av TGF- β under behandling med antracykliner og trastuzumab, kan påvirke kollagen transkripsjon, translasjon og økt transformasjon av fibroblaster til myofibroblaster (17, 20,

21). Human kardiomyocytter har i tillegg mulighet til å øke sekresjonen av TGF- β ved behov (20). Dette forekommer blant annet ved økning i oksidativt stress, oppregulering av angiotensin II og endothelin-1, hvor det ses en overaktivering av TGF- β i kardiomyocytene (21). Overaktivering av TGF- β kan aktivere fibroblaster, makrofager, trombocytter og endotelceller til å frisette mer TGF- β (21). Dette antas å være en selvforsterkende prosess, som kan føre til ytterligere aktivering av pro-fibrotiske signaler. Blant annet ses økt inhibering av MMPs, økt syntese av TIMPs, økt kollagensyntese og redusert kollagen degradering (17, 20, 21). Overuttrykk av TGF- β i museforsøk har vist økt deponering av deponering av kollagen og økt inhibering av interstitielle kollagenaser, der resultatet er økt ventrikulær fibrose(20, 21). I forsøk med rotter har blokade av TGF- β forhindret myokardfibrose, når kardiomyocytene var utsatt for økt volum-trykk(21).

Kollagen type I utgjør 85 % av ECM i myokard og produksjonen er blant annet regulert av TGF- β (16, 20). Doxorubicin antas å kunne øke sekresjonen av TGF- β og føre til videre aktivering av Mothers against decapentaplegic homolog 2 og 3 (SMAD2 og 3) (27). TGF- β -reseptor II binder til TGF- β . TGF- β -reseptor II finnes på overflaten til fibroblaster og myofibroblaster. Videre induseres det en fosforylering av TGF- β reseptor I og en påfølgende fosforylering av SMAD2 og 3 (17, 21). Fosforylert SMAD2 og -3 binder til SMAD4. Komplekset translokerer til cellekjernen, der komplekset regulerer gener for kollagen (17, 21). In vitro og in vivo-forsøk indikerer SMAD2 og -3 fører til oppregulering av ECM-proteinsyntese, integrin transkripsjon og økt aktivering av myofibroblaster (17, 20, 21).

Oksidativt stress

En av hovedårsakene til doxorubicin og trastuzumabindusert kardiotoksisitet er generering av oksidativt stress (16, 21). Ved oksidativt stress er det en ubalanse mellom ROS og endogene antioksidant mekanismer. Når mengden av reaktive nitrogen og oksygenkomponenter ikke effektivt kan fjernes av antioksidantmekanismer, øker mengden oksidativt stress (16). ROS kan i tillegg føre til permanent celledskade via perioksidering av cellemembranen og intracellulær kalsiuminflux (16). Dette kan føre til videre kardiomyocyt apoptose, nekrose, aktivering av myofibroblaster og utvikling av reparativ fibrose i myokard (7, 17, 21). Oksidativt stress tigger også sekresjon av ulike vekstfaktorer og cytokiner som påvirker den pro-fibrotiske responsen (17, 21). Ved kumulativ dose av doxorubicin over 500 mg/m², kan vi få en markant økning i oksidativt stress (16). Økning i oksidativt stress tigger en rekke ulike intracellulære mekanismer. Blant annet modifisering av mitokondriefunksjonen, der resultatet

er redusert adenosintrifosfat (ATP)-syntese (17, 20, 21). Doxorubicin binder til kardiolipin og hemmer en rekke ulike enzymer i elektrontransportkjeden. Blant annet cytokrome C oksidase og NADH cytokrome C oksidoreduktase, som er essensielle for aktivering av elektrontransportkjeden og kompleks II og IV (16). Dette fører til en direkte kompromittering av den oksidative fosforyleringen og økt frisetting av ROS (16). Når kardiogene fibroblaster påvirkes av ROS, kan ROS bidra til regulering av interstitiell ECM via å øke ECM-proteinsyntesen og redusere ECM-degenerasjon (17, 20, 21).

Det antas at ROS delvis kan påvirke oppreguleringen av angiotensin II (21). Oppregulering av angiotensin II kan føre til stimulering av ROS-avhengige kinaser som er essensielle for fibrinogen remodellering av hjertet (17, 20, 21). Aldosteroninfusjon i rotteforsøk har vist aktivering av profibrotiske signalveier som man antar delvis er mediert av ROS-generering. Det antas også at ROS-avhengige mekanismer kan føre til økt frisetting av TGF- β som igjen kan forsterke den fibrotiske prosessen (17, 20, 21). Aktivering av fibrinogene signalveier via ROS er ikke bare avhengig av deres evne til å stimulere kardiogene fibroblaster, men også ROS sin evne til å aktivere immunceller (17, 20, 21).

Diskusjon

Det antas at årsaken til hjertefibrose hos brystkreftpasienter er multifaktoriell (6, 20). Ulike fibrotiske signalveier stimuleres avhengig av patofysiologisk årsak (20). Brystkreftpasienter er en svært heterogen gruppe. Ved vurdering av hjertefibrose må man ta i betraktning alder, etnisitet, genetikk, komorbiditet og livstil (7, 20). Den fibrotiske prosessen i myokard, kan påvirkes av andre faktorer enn behandling med antracykliner og trastuzumab. Blant annet kan tidligere klaffefeil, koronarsykdom, hypertensjon, diabetes, dilatorisk kardiomyopati, aldring, tidligere infeksjøs og ikke-infeksjøs myokarditter påvirke og føre til utvikling av hjertefibrose (17, 20, 21). Andre faktorer som er av betydning, er medfødte hjertefeil eller arytmier med påfølgende iskemi (17, 20). I tillegg kan genetiske, idiopatiske eller metabolske årsaker, også føre til økt fibroseutvikling i myokard (6, 7, 20). Ved vurdering av hjertefibroseutvikling hos brystkreftpasienter bør disse faktorene tas med i betraktning (17, 20, 21).

For å bedre vurdere den kardiotoxiske effekten av antracykliner og trastuzumab, må man ta i betraktning kardiovaskulære risikofaktorer (6, 10). Det antas at høy BMI, alder over 65 år, tidligere venstre ventrikkel dysfunksjon, arteriell hypertensjon og tidligere stråleterapi mot

mediastinum, øker risikoen for antracyklin og- trastuzumabindusert kardiotoxiskitet og utvikling av hjertefibrose (21, 28). Individuer uten disse risikofaktorene antas å kunne tåle behandling med antracykliner og trastuzumab bedre (7, 8).

Doxorubicin og trastuzumab kan mediere kardiotoxiskitet gjennom fire hovedmekanismer. Det forekommer gjennom apoptose, autofagi, nekrose og fibroseutvikling (7, 16, 21). Hjertefibrose kan forekomme gjennom direkte aktivering av fibrotiske signalveier eller via nekroseutvikling og påfølgende reparativ fibroseutvikling i myokard (17). Det er fortsatt ikke kartlagt om apoptose og autofagi, også kan påvirke den fibrotiske prosessen (17, 21). Denne oppgaven dekker ikke det området. Det antas at medikamentenes sin evne til å stimulere til en transdifferensiering fra fibroblaster til myofibroblaster, overaktivering av TGF- β , inhibering av MMPs, induksjon av oksidativt stress og aktivering av RAAS er noen av de essensielle mekanismene som trigger fibroseutvikling i myokard (17, 20, 21).

Aktivering av TGF- β -signalveien er svært viktig i forhold til remodellering av myokard og opprettholdelse av struktur og funksjon ved kardiomyocyttskade (17, 20, 21). Inhibering av TGF- β -signalering kan i fremtiden være en viktig regulator for å forhindre utvikling av hjertefibrose (17). De ulike intracellulære signalkaskadene som kan hemmes ved inhibering av TGF- β , er foreløpig ikke godt nok studert (17, 20, 21). Derimot er en overaktivering av TGF- β ugunstig og kan føre til økt risiko for fibrosedannelse i myokard (17). Det forskes derfor mye på å finne ulike «molekylære-targets» som kan føre til en mer kontrollert frisetting av TGF- β , ettersom en total inhibering av dette signalet også er uhensiktsmessig (17, 21). Dette har vist seg å være vanskelig, ettersom TGF- β påvirker flere ulike signalveier som ko-interagerer for negativ regulering av TGF- β -systemet (17, 20, 21).

For å opprettholde ECM er hjertet avhengig av å ha en balanse mellom syntese og degradering av ECM-proteiner (17, 20). En av de viktigste mekanismene som antas å påvirke fibroseutvikling i hjertet er doxorubicin sin evne til å inhibere metalloprotease 1 og 2, og dermed påvirke transkripsjon og translasjon av kollagen (16, 21). Resultatet er en økt deponering av ECM-proteiner i myokard og redusert degradering (21). Det kan imidlertid påpekes at aldersrelatert fibrose også er assosiert med økt kollagen syntese og redusert degenerasjon av ECM pga. en naturlig suppresjon av MMPs (17, 20). Det antas at aldersrelatert kryssbinding av kollagen i myokard, er noe av årsaken til redusert dilatasjonsevne, økt veggstivhet og fibroseutvikling (17, 20, 21). Mekanismene bak aldersrelatert kardiogen fibroseutvikling, antas å påvirke noen av de samme faktorene som

aktiveres under behandling med antracykliner og trastuzumab (16, 21). Det vil si at aldersrelatert fibrose, også fører til økt oksidativt stress, oppregulering av angiotensin II og TGF- β . Det antas dermed at alder kan bidra til en forsterkning av den fibrotiske prosessen under behandling med antracykliner og trastuzumab (17, 20, 21).

Det er viktig å kartlegge pasienter i høyrisikogruppen for utvikling av hjertefibrose (17). Det kan være hensiktsmessig å gjøre en vurdering av venstre ventrikkel pumpefunksjon med ekkokardiografi hos brystkreftpasienter i denne gruppen, for å utelukke begynnende eller eksisterende venstre ventrikkel dysfunksjon (6, 7). Andre undersøkelser som kan brukes er nukelæravbliding eller magnetresonanstomografi (MR). “American society of echocardiography” og the “European Association of Cardiovascular Imaging”, definerer kardiotoksisitet som en reduksjon i venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon på $> 10\%$ fra baseline målt med to-dimensjonell biplane Simpson metode (7, 8). Ved denne metoden påviser reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon for seint. Forsinket diagnose korrelerer med dårligere klinisk utfall og antagelig økende irreversibel fibroseutvikling (7, 8).

Nyere studier har nå begynt vise lovende resultater med «global longitudinal myokardial strain» ved Ekko(7). Dette innebærer måling av myokardiocytenes lengde under systolen i forhold til diastolen. Redusert «global longitudinal myokardial strain» kan ofte tidligere påvises, før vi får et klinisk påvisbart fall i ejeksjonsfraksjonen mål ved ekkokardiografi(7). Metoden må brukes med forsiktighet hos pasienter med komorbiditet som kan påvirke lengden og funksjonen til myokardiocyttene. Global longitudinal myokardial strain anses for å være en bedre metode for å tidlig kunne påvise kardiotoksisitet hos erfarne operatører (7).

Ulike biomarkører har blitt forsøkt målt for å påvise tidlig kardiotoksisitet og risikoen for utvikling av hjertefibrose (29). Troponin I har blitt målt før behandling med trastuzumab, hver 3 måned under behandling og 6 måneder etter avsluttet behandling. Ulike forsøkt har antydnet at tidlig økning i troponin I kan korrelere med økt risiko for å utvikle subklinisk kardiotoksisitet og etter hvert klinisk kardiotoksisitet (7, 8). Ved å tidlig oppdage kardiotoksisitet, kan man kanskje forhindre irreversibel fibroseutvikling i myokard (17). Høyrisikopasienter under behandling med høye doser av antracykliner, anbefales tett oppfølging med ekkokardiografi og måling av troponin I etter hvert syklus med antracykliner (6, 10). Pasienter med subklinisk kardiotoksisitet anbefales langtidsoppfølging for å redusere risikoen for hjertesvikt (6, 10).

I løpet av de siste årene har det blitt gjennomført multiple forsøk på å kartlegge om behandling som brukes ved hjertesvikt, kan ha protektive effekt ved utvikling av antracyclineindusert og/eller trastuzumabindusert kardiotoxiskitet og utvikling av hjertefibrose (6, 10). Ved forhøyet troponin I antas det at ACE-inhibitorer kan ha protektive effekt ved behandling med høydose cytostatika, men det er behov for videre forskning (29). I tillegg har karvediol og noen selektive betablokkere vist å ha en effektiv antioksidant og jernchelateringseffekt som kan beskytte mot kardiotoxiskitet forårsaket av antracykliner (7, 8). Det har blitt gjennomført ulike RCT med denne problemstillingen, men mange av forsøkene har hatt en for liten studiepopulasjon og ofte ikke tatt i betraktning kardiovaskulære risikofaktorer. Resultatene er dermed upålitelige og det er behov for mer forskning på dette området (7, 8).

Konklusjon

Det finnes ingen standardiserte retningslinjer for behandlingsdose med antracykliner og trastuzumab i forhold til risiko for å utvikle hjertefibrose (6). I dag vektlegges en preanalyse av pasientens kardiovaskulære risikofaktorer, klinisk historikk og klinisk undersøkelse. Deretter velges optimal behandling med kumulativ dose av antracykliner og/eller trastuzumab (7, 16). Det antas at nytten av behandlingen skal veie tyngre enn eventuelle kardiotoxiske bivirkninger i ettertid. Det er fortsatt usikkerhet rundt de nøyaktige mekanismene som fører til myokardfibrose og hvilke behandlingsregimer som kan iverksette for å hindre utvikling av fibrose (16). Fibrose er en nødvendig mekanisme for å opprettholde et komplekst mikromiljø, struktur og funksjon i ECM i hjertet i forbindelse med skade, toksisk eller inflammatorisk påvirkning (17, 20). Det er behov for mer forskning på molekylære-behandlingstargets for å bedre regulere utviklingen av myokardfibrose (16).

1. Larsen IK, Myklebust TA, Johannesen TB, Moller B, Hofvind S. Stage-specific incidence and survival of breast cancer in Norway: The implications of changes in coding and classification practice. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2018;38:107-13.
2. legehåndbok Ne. Brystkreft 2020 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/svulster-og-dysplasi/brystkreft/>].
3. Krefregisteret. Brystkreft 2020 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/temasider/kreftformer/brystkreft>].
4. Peart O. Breast intervention and breast cancer treatment options. *Radiologic technology*. 2015;86(5):535M-58M; quiz 59-62.
5. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutical nanotechnology*. 2019;7(1):3-23.
6. Almuwaqqat Z, Meisel JL, Barac A, Parashar S. Breast Cancer and Heart Failure. *Heart failure clinics*. 2019;15(1):65-75.
7. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrri A, Masetti R, Landolfi R, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2018;22(7):2175-85.
8. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(8):1084-93.
9. de Vries Schultink AHM, Boekhout AH, Gietema JA, Burylo AM, Dorlo TPC, van Hasselt JGC, et al. Pharmacodynamic modeling of cardiac biomarkers in breast cancer patients treated with anthracycline and trastuzumab regimens. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2018;45(3):431-42.
10. Banke A, Fosbol EL, Ewertz M, Videbaek L, Dahl JS, Poulsen MK, et al. Long-Term Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab. *JACC Heart failure*. 2019;7(3):217-24.
11. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6):Cd006242.
12. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1673-84.
13. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(17):1293-305.
14. Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, Earle CC, Tomlinson GA, Trudeau ME, et al. The Temporal Risk of Heart Failure Associated With Adjuvant Trastuzumab in Breast Cancer Patients: A Population Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(1).
15. legehåndbok Ne. Kronisk hjertesvikt 11. juli, 2020 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/tilstander-og-sykdommer/hjertesvikt/hjertesvikt-kronisk/>].
16. Renu K, V GA, P BT, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. *European journal of pharmacology*. 2018;818:241-53.
17. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart failure reviews*. 2014;19(2):173-85.
18. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(22):3777-84.
19. Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, Scarpi E, Ibrahim T, Maltoni R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart*. 2013;99(9):634-9.
20. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 2018;68-69:490-506.
21. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Molecular aspects of medicine*. 2019;65:70-99.

22. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1285-342.
23. Goldsmith EC, Bradshaw AD, Zile MR, Spinale FG. Myocardial fibroblast-matrix interactions and potential therapeutic targets. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2014;70:92-9.
24. Yu AF, Mukku RB, Verma S, Liu JE, Oeffinger KC, Steingart RM, et al. Cardiac safety of non-anthracycline trastuzumab-based therapy for HER2-positive breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2017;166(1):241-7.
25. Levis BE, Binkley PF, Shapiro CL. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *The Lancet Oncology*. 2017;18(8):e445-e56.
26. Baum J, Duffy HS. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about? *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011;57(4):376-9.
27. Sun Z, Schriewer J, Tang M, Marlin J, Taylor F, Shohet RV, et al. The TGF- β pathway mediates doxorubicin effects on cardiac endothelial cells. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016;90:129-38.
28. Caron J, Nohria A. Cardiac Toxicity from Breast Cancer Treatment: Can We Avoid This? *Current oncology reports*. 2018;20(8):61.
29. Upshaw JN. Cardio-oncology: protecting the heart from curative breast cancer treatment. *Gland surgery*. 2018;7(4):350-65.

Referanse: Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer		Design: systematisk oversiktsartikkel	
M A Nicolazzi ¹ , A Carnicelli, M Fuorlo, A Scaldaferrì, R Masetti, R Landolfi, A M R Favuzzi		Dokumentasjonsnivå	Høyt
		GRADE	4
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke om antracykliner og trastuzumab som brukes ved brystkreft kan føre til utvikling kardiotoxisitet. I tillegg ønskes det å belyse mulige tiltak som kan iverksettes for å motvirke den kardiotoxiske effekten.	Utvidet engelsk litteratursøk. Forfatter har ikke oppgitt hvilke databaser som har blitt brukt i litteratursøket. Nøkkelord: cardiotoxicity, anthracyclines, trastuzumab, breast cancer, left ventricular dysfunction og heart failure. Opplyser om at det har blitt foretatt en manuell vurdering av artiklene. Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier oppgis ikke.	Gir en systematisk oversikt over kardiotoxisitet induisert av antracykliner og trastuzumab som gis til kvinner med brystkreft. Antracykliner er assosiert med kardiotoxisitet type 1, som gir en permanent skade på kardiomyocytene. Kardiotoxisiteten kan forekomme akutt, subakutt eller kronisk. Toksisitet medieres via interkalerende binding til topoisomerase-II-beta og DNA. Gir økning i oksidativt stress og en del andre ulike mekanismer. Se artikkel for utdypende informasjon. Trastuzumab kardiotoxisitet er definert som ikke doseavhengig og ofte reversibel. Se artikkel for utdypende molekulære mekanismer. Opplyser om kardiiovaskulære risikofaktorer som kan gi økt risiko for kardiotoxisitet ved antracykliner og trastuzumab: dose, alder, kvinnelig kjønn, nyresvikt og tidligere stråleterapi. Opplyser om MR, ekkokardiografi, biomarkører for å tidlige kunne påvise antracycline og trastuzumab induisert kardiotoxisitet.	Er formålet klart formulert? Ja. Hva diskuterer forfatterne som. Styrke: Forfatterne viser til annen litteratur som styrker resultatene. Har samlet sammen en rekke enkeltstudier som viser mye av de samme resultatene over flere år. Svakhet. Har ikke opplyst om hvilke databaser artiklene er hentet fra. Inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier har ikke blitt definert. Risiko for følgefeil dersom forfatterne har brukt noen kilder ukritisk og referert til upålitelige resultater.
Konklusjon			
Tidlig identifisering og adekvat behandling av subklinisk kardiotoxisitet kan bedre kardiologisk prognose under behandling med antracykliner og trastuzumab. I tillegg kan det kanskje forhindre behandlingsavbrudd eller seponering. Det anbefales å etablere multidisiplinære team hvor kardiologer og onkologer samarbeider for optimal behandling av denne pasientgruppen.			
Land			
Italia			
År data innsamling			
2018			

		Design: Systematisk litteraturstudie	
		Dokumentasjonsnivå	
Referanse: Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities, Nikolaos G Frangogiannis		GRADE	4-5
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Gi en omfattende oversikt over de patofysiologiske mekanismene som kan føre til myokardfibrose. Det vektlegges spesielt de molekylære signalveiene som kan føre til hjertefibrose, hvordan disse reguleres og hvilke terapeutiske muligheter som foreligger.</p>	<p>Ikke oppgitt hvilke databaser som har blitt benyttet Det fremkommer ikke hvilken metode som har blitt benyttet. Angir ikke inklusjonskriterier eller eksklusjonskriterier for artiklene i søket.</p>	<p>Forholdet mellom myokardfibrose, dysfunksjon og diverse klinisk utfall presenteres.</p> <p>Rollen til MMPs og viktigheten av fibroblast til myofibroblast transdifferensiering i forhold til fibroseutvikling.</p> <p>Hvilken rolle immunsystemet har og hvor viktig makrofager, mastceller, lymfocytter, granulocytter er i forhold til inflammasjon og aktivering av den fibrotiske responsen.</p> <p>Det presenteres hvilke komponenter ECM er satt sammen av og hvordan de ulike komponentene aktiveres ved fibrose.</p> <p>Det presenteres hvordan RAAS, inflammatoriske kaskader: TGF-beta, interleukin-1,6, 4, 10 og 13 med flere aktiverer fibrotiske signalveier.</p> <p>Det trekkes fram rollen til oksidativt stress + en del andre mekanismer som bidra til å aktivere fibrotiske signalveier.</p> <p>Tilslutt presenteres hva som er essensielt med den fibrotiske prosessen og hvor ugunstig en negativ regulering av denne prosessen kan være.</p>	<p>Er formålet klart formulert? Ja.</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke</p> <p>Systematisk litteraturstudie som gir en omfattende gjennomgang av de molekylære mekanismene ved hjertefibrose og hvor essensiell denne funksjonen er for opprettholdelse av myokard.</p> <p>Forfatterne viser til annen litteratur som styrker resultatene.</p> <p>Svakheter:</p> <p>Det er ikke oppgitt hvilken metode som har blitt brukt i litteratursøket.</p> <p>Eksklusjonskriterier og inklusjonskriterier er ikke definert.</p> <p>Det oppgis ikke hvilke databaser artiklene er hentet fra.</p> <p>Det har ikke blitt diskutert noen stryker eller svakheter ved de molekylære mekanismene som har blitt presentert.</p> <p>Risiko for følgefeil dersom forfatterne har brukt noen kilder ukritisk og referert til upålitelige resultater.</p> <p>Det er behov for mer forskning på dette området for å nøyaktig kartlegge hvordan man kan regulere den fibrotiske prosessen. Bedre regulering av fibrotiske signalveier, kan forhindre en uhensiktsmessig myokardfibrose og utvikling av hjertesvikt. Den fibrotiske responsen er helt essensiell for å opprettholde struktur og funksjon i myokard.</p>
Konklusjon			
<p>Det er høy assosiasjon mellom pasienter med hjertesvikt og utviklingen av myokardfibrose. Det gjenstår fortsatt mange spørsmål angående patogenesen ved myokardfibrose, hvilken rollen den har og hvilke konsekvenser fibroseutviklingen fører til. Det stilles spørsmål om den primære responsen ved myokardfibrose er årsaken til et dysfunksjonelt myokard, ettersom denne responsen er helt essensiell ved skade på kardiomyocytter. Det gjenstår fortsatt mange spørsmål i forhold til å kartlegge rett anti-fibrotisk terapi hos pasienter med hjertesvikt ettersom den fibrotiske prosessen er essensiell for å opprettholde struktur og funksjon i myokard etter skade.</p>			
Land			
USA			
År data innsamling			
2019			

Referanse: Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Anthracycline and Trastuzumab Treatment: A Retrospective Cohort Study. Erin J. Aiello Bowles, Robert Wellman, Heather Spencer Feigelson, Adedayo A. Onitilo, Andrew N. Freedman, Thomas Delate, Larry A. Allen, Larissa Nekhlyudov, Katrina A. B. Goddard, Robert L. Davis, Laurel A. Habel, Marianne Ulcickas Yood, Catherine Mccarty, David J. Magid, Edward H. Wagner; for the Pharmacovigilance Study Team		Design: retrospektiv kohorte	
		Dokumentasjonsnivå	
		GRADE	4
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Kartlegge om det er assosiasjon mellom behandling med antracykliner og trastuzumab og risikoen for å utvikle hjertesvikt/kardiomyoati.	<p>Populasjon: 12 500 kvinner over 18 år diagnostisert med invasiv brystkreft. Hentet fra 8 «cancer research network health systems(CRN)» fra Health maintenance organization(HMO) i USA.</p> <p>Populasjonen ble selektert fra registrene basert på administrative prosedyrer og farmasikoder som identifiserte pasienter behandlet med antracykliner, trastuzumab, kombinasjonen av antracykliner og trastuzumab og pasienter som mottok annen kjemoterapi. Målet var å kartlegge assosiasjonen mellom utvikling av hjertesvikt/kardiomyopati i forhold til eksposisjon for kjemoterapi.</p> <p>Populasjon ble delt inn i følgende grupper:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollgruppe som mottok ingen behandling med kjemoterapi 2. En gruppe som mottok behandling med antracykliner i monoterapi 3. En gruppe som mottok behandling med trastuzumab i monoterapi 4. En gruppe som mottok behandling med trastuzumab og antracykliner 5. En gruppe som mottok behandling med annen kjemoterapi <p>Statistisk metode og konfunderende faktorer: «multivariabel Cox proportional hazards regression models», ble brukt til å estimere hazard ratio(HR) og 95 % konfidensintervall.</p>	<p>Hovedfunn, HR og CI: Av 12 500 kvinner mottok 5807(46,5%) ingen kjemoterapi, 3697(29,6%) mottok antracykliner i monoterapi, 112(0,9%) mottok trastuzumab monoterapi, 442(3,5 %) mottok kombinasjonsterapi av antracykliner og trastuzumab og 2442(19,5%) mottok annen kjemoterapi. Gjennomsnittsalder 60 år, 85,8 % var hvite og 4,4 år gjennomsnittlig oppfølgingstid. Kvinene ble oppfulgt til de utviklet hjertesvikt/kardiomyopati, døde, til 2009 eller avbrøt behandling.</p> <p>Risikoen for hjertesvikt/kardiomyopati ved eksponering for kjemoterapi i alle aldersgrupper sammenlignet med ingen kjemoterapi HR= 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ved antracykliner i monoterapi HR= 1,40, [95% CI=1,11 til 1,76]. Kumulativ insidens på 1,2% ved 1 år med [95 % CI=1,0 til 1,5%]. Ved 5 år var den kumulative insidensen på 4,3% med [95 % CI=3,5% til 5%] 2. Ved annen kjemoterapi HR=1,49 [95% CI= 1,25 til 1,77]. Kumulativ insidens 1,3 % ved 1 år med [95% CI= 1,0% til 1,6%]. Ved 5 år var kumulativ insidens 4,5 % med [95% CI= 4,7% til 5,3%] 3. Ved kombinasjonsterapi med antracykliner og trastuzumab HR=7,19[95% CI= 5 til 10,35]. Kumulativ insidens på 6,2 % med [95% CI= 4,1% til 8,2%] ved 1 år. Ved 5 år var kumulativ insidens 20,1 % [95% CI =14% til 25,6%] 4. Trastuzumab i monoterapi HR = 4.12, [95% CI= 2.30 til 7,42]. Kumulative insidens var på 3,6% [95% CI= 1,5% til 5,6%] ved 1 år. Ved 5 år var 12,1% [95% CI= 5,3% til 18,3%]. 5. For utdypende statistikk pr. alderssegment se. artikkel. 	<p>Formålet er klart formulert og gruppene er rekruttert fra samme dataregister. I studien ble det korrigert for kreftstadie, alder ved diagnose, år ved diagnose, Cancer Research Network site deltageren er hentet fra, tidligere stråleterapi og komorbiditet.</p> <p>De eksponerte individene var representative for en spesifikk befolkningsgruppe. Studien ekskluderte kvinner over 70 år med uttalt komorbiditet, kvinner med tidligere hjertesvikt/kardiomyopati eller tidligere mottatt kjemoterapi. Populasjonen er ikke representativ for ulike befolkningsgrupper med disse risikofaktorene.</p> <p>Eksposisjon og utfall ble målt likt i de ulike gruppene.</p> <p>Det oppgis ikke om den som vurderte resultatene blindet for tilhørighet. Det er utført sensitivitetsanalyser.</p> <p>De 12 500 som ble med i studien er gjort rede for i resultatet.</p> <p>Oppfølgingstid på 1 til 5 år pr. pasientgruppe. Lengre Oppfølgingstid hadde gitt bedre mulighet til å studere langtidseffekt av behandlingen.</p> <p>Artikkelen viser til annen litteratur som styrker resultatene. Resultatene viser at trastuzumab og antracykliner særlig er kardiotoxisk for eldre pasienter og vil ha betydning for valg av cytostatikum.</p>
Konklusjon			
Antracykliner og trastuzumab brukes hovedsakelig hos yngre friske kvinner og er assosiert med økt risiko for hjertesvikt/kardiomyopati i forhold til kontrollgruppen som ikke mottar kjemoterapi.			
Konkluderer med økt risiko for hjertesvikt/kardiomyopati under behandling med antracykliner og trastuzumab. Økt alder gir økt risiko for kardiotoxisitet. Flere kliniske randomiserte kontrollerte studier viser til de samme resultatene.			
Land			
USA			
År data innsamling			
Fra 1. jan 1999 til 31. des 2009			

Referanse: Fibrosis and heart failure, Ana Maria Segura ¹ , O H Frazier, L Maximilian Buja		Design: Systematisk litteraturstudie	
		Dokumentasjonsnivå	høyt
		GRADE	4
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Systematisk gjennomgang av litteratur i forhold til hjertefibrose. Hjertefibrose anses som hovedkomponenten ved ventrikulær remodellering og utvikling av hjertesvikt. Det skal gjennomgås hvordan den histopatologiske prosessen bak hjertefibrose kan føre til ventrikulær remodellering og hvilke fysiologiske konsekvenser det har for pasienter.	Ikke oppgitt hvilke databaser eller metode som har blitt benyttet til å finne litteratur Angir ikke inklusjonskriterier eller eksklusjonskriterier for artiklene i søket.	Forklarer prosessen bak ventrikulær remodellering og hvordan dette påvirkes av patofysiologisk årsak. Forklarer sammenhengen mellom ECM, dannelse av ECM-proteiner, kardiogen remodellering og utvikling av hjertefibrose. Forklarer hvilken rolle TGF-beta har i utviklingen av hjertefibrose. Presenterer hvilken rolle interleukin-1, -6 og -18 og TNF-alfa har i forhold til den inflammatoriske prosessen og utvikling av hjertefibrose. Forklarer hvilken rolle MMPs har i reguleringen av ECM og i forhold til utvikling av hjertefibrose. Forklarer hvordan angiotensin II og oksidativt stress kan påvirke ECM-remodellering og utvikling av hjertefibrose. Beskriver også hvilken type fibrose som forekommer ved kardiomyopati, iskemi, dilatatorisk og hypertrofisk kardiomyopati og ved diabetes og myokarditt. Tilslutt diskuteres anti-fibrotisk terapi og hvilke områder det er behov for videre forskning.	Formålet er klart formulert. Hva diskuterer forfatterne som. Styrke: Gjennomgang av litteraturen i forhold til molekylære mekanismer ved fibroseutvikling og hvordan disse påvirkes av ulike patofysiologiske stimuli og hvilke områder det er behov for videre forskning. Forfatterne viser til annen litteratur som styrker resultatene. Svakhet: Det er ikke oppgitt hvilke metoden som har blitt brukt i litteratursøket. Eksklusjonskriterier og inklusjonskriterier er ikke definert. Det oppgis ikke hvilke databaser artiklene er hentet fra. Det har ikke blitt diskutert noen svakheter ved de molekylære mekanismene som har blitt presentert. Risiko for følgefeil dersom forfatterne har brukt noen kilder ukritisk og referert til upålitelige resultater.
Konklusjon			
ECM er essensiell for fysiologisk homeostase of strukturell integritet i hjertet. Ugunstige endringer i ECM-homeostasen kan føre til utvikling av myokardfibrose. Det dannes enten reparativ eller interstitiell fibrose avhengig av fysiologisk stimuli. Akkumulering av fibrotisk vev er avhengig av en kompleks interaksjon mellom molekylære, biokjemiske, hemodynamiske mekanismer som fører til deponering av kollagen i områder som krever strukturell reparasjon. Fibrotisk vev er sammensatt av myofibroblaster med kontraktile egenskaper. Det er behov for mer forskning rundt de fibrotiske mekanismene, i forhold til optimalisering av behandling og utvikling av bedre farmakologisk targets for å regulere den fibrotiske prosessen.			
Land			
Ikke oppgitt			
År data innsamling			
2014			

Referanse: Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis, LiLi, Qian, Zhao, Wei, Kong		Design: systematisk litteraturstudie	
		Dokumentasjonsnivå	høyt
		GRADE	4-5
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Systematisk gjennomgang av litteraturen for å gi en omfattende beskrivelse av ECM-homeostaten, sammensetning og fibroseutvikling.</p> <p>Beskrive endringene i ECM under ulike patofysiologiske stimuli og hvordan dette kan føre til fibroseutvikling. I tillegg forklare rollen til MMPs ved hjertefibrose. Tilslutt diskutere terapeutiske behandlingsmål og tidlig diagnostikk for å forhindre fibroseutvikling.</p>	<p>Ikke oppgitt hvilke databaser som har blitt benyttet</p> <p>Det fremkommer ikke hvilken metode som har blitt benyttet i litteratursøket eller nøkkelord.</p> <p>Angir ikke inklusjonskriterier eller eksklusjonskriterier for artiklene i søket.</p>	<p>Det gis en grundig beskrivelse av homeostasen og sammensetningen av ECM i et normalt hjertet og dette sammenlignes med cellulære og molekulære mekanismer som kan føre til fibroseutvikling.</p> <p>Det forklares hvordan det fibrotiske hjertet endres ved ulike patofysiologiske mekanismer. Se artikkel for molekulære mekanismer.</p> <p>Det angir hvordan hjertet påvirkes ved trykk-overload, volum-overload, myokard iskemi, dilatatorisk kardiomyopati og ved aldersrelatert fibrose. Alle disse patofysiologiske mekanismene vil stimulere ulike fibrotiske signalveier og kan føre til reparativ eller interstitiell fibrose avhengig av stimuli.</p> <p>Tilslutt forklares det litt rundt ulike diagnostiske muligheter for å tidlig påvise begynnende kardiogen fibrose: MR, PET/MR og ulike biomarkører ved hjerteskatte.</p>	<p>Formålet er klart formulert</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke</p> <p>Gjennomgang av litteraturen i forhold til molekulære mekanismer ved fibroseutvikling og hvordan disse påvirkes av ulike patofysiologiske stimuli og hvilke områder det er behov for videre forskning.</p> <p>Forfatterne viser til annen litteratur som styrker resultatene</p> <p>Svakhet:</p> <p>Det er ikke oppgitt hvilken metode som har blitt brukt i litteratursøket.</p> <p>Eksklusjonskriterier og inklusjonskriterier er ikke definert. Det oppgis ikke hvilke databaser artiklene er hentet fra. Det har ikke blitt diskutert noen svakheter ved de molekulære mekanismene som har blitt presentert. Risiko for følgefeil ved ukritisk kildebruk.</p> <p>Det er behov for mer forskning på dette området for å nøyaktig kartlegge hvordan man bedre kan regulere den fibrotiske prosessen. Bedre regulering av fibrotiske signalveier, kan forhindre en uhensiktsmessig myokardfibrose og utvikling av hjertesvikt.</p>
Konklusjon			
<p>Det har blitt gjort store fremskritt ved å kartlegge de ulike mekanismen som kan føre til myokardfibrose, men det er fortsatt begrenset kunnskap i forhold til hvordan ECM endres ved ulike patofysiologiske stimuli. Det er behov for mer forskning på ulike signalveier som regulerer ECM-komponenter og spesielt reguleringen av myofibroblaster. Dette er svært viktig i forhold til utvikling av bedre terapeutiske behandlingstargets og bedre regulering av hjertefibrose.</p>			
Land			
Kina			
År data innsamling			
2018			