

# KARDIOVASKULÆRE LANGTIDSVIRKNINGER AV KREFTBEHANDLING

*Torgeir Wethal, Kardiologisk avdeling,  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og Universitetet i Oslo*

Til tross for at ca. 60 % av pasientene som får kreft kan regne med å bli kurert for sin kreft, har de en økt risiko for senere hjerte-karsykdom opptil flere tiår etter avsluttet kreftbehandling. Derfor ble det etablert et samarbeid mellom Det Norske Radiumhospitalet og Rikshospitalet. Formålet var å kartlegge de kardiovaskulære langtidsvirkningene av kreftbehandling hos pasienter behandlet for testikkelkreft og Hodgkins lymfom. Dette har blant annet resultert i avhandlingen "Life-Threatening Long-Term Treatment-Related Adverse Effects in Testicular Cancer and Hodgkin's Lymphoma Survivors with emphasis on Cardiovascular Disease". Målsetningen med avhandlingen var å få mer innsikt i mekanismene for hvordan stråling og kjemoterapi øker risikoen for hjerte-karsykdom.

## Bakgrunn

Testikkelkreft er den vanligste kreftformen blant menn under 40 år. Initial behandling av testikkelkreft er fjerning av den kreft-rammede testikkelen. Videre behandling avhenger av hvilken hovedgruppe av testikkelkreft pasienten har. Seminomer oppstår fra kjønnscellene og behandles med stråling. Non-seminomer er en veldig heterogen gruppe av svulster og behandles med kun kirurgi om de er lokaliserte, og med cisplatin-basert cellegift om det påvises metastase. Hodgkins lymfom utgjør 15 % av krefttilfellene i aldersgruppen 15 - 24 år. Hodgkins lymfom utgår fra lymfeknuter i halsregionen eller mediastinum og stammer

oftest fra B-celler. Pasienter med Hodgkins lymfom skal alltid behandles med stråling, evt. med tillegg av cellegift avhengig av stadium. Godt over 90 % av pasientene som får testikkelkreft eller Hodgkins lymfom, lever 5 år etter kreftdiagnosen og må regnes som kurert.

Imidlertid gir både behandling for testikkelkreft og Hodgkins lymfom en økt risiko for hjerte-karsykdom. Risikoen er nesten doblet 10 år etter behandling for testikkelkreft, uavhengig av om det ble gitt cellegift eller stråling<sup>1,2</sup>. Strålebehandling mot hjertet for Hodgkins lymfom medfører en økt forekomst av koronar hjertesykdom, hjertesvikt på grunn av kardiomyopati, klaffesykdom og konstriktiv perikarditt. Hos 1080 overlevende etter Hodgkins lymfom behandlet i perioden 1969 - 1997 var den relative risikoen for død som følge av hjertesykdom 2,8 15 - 20 år etter behandlingen.<sup>3</sup> Denne risikoen økte til 4,5 for en gruppe observert mer enn 20 år etter behandling. Antracyclin, som ofte brukes ved behandlingen for Hodgkins lymfom, er assosiert med en forekomst av hjertesvikt 15 - 20 år etter behandlingen som ligger på 4-5 %.<sup>4,5</sup> Blant 2200 overlevende etter Hodgkins lymfom var incidensen av hjerneslag og drypp 7 % 30 år etter behandling.<sup>6</sup>

## Kardiovaskulære risikofaktorer hos pasienter behandlet for testikkelkreft<sup>7</sup>

Totalt 968 pasienter som var blitt behandlet på Det Norske Radiumhospitalet for ensidig testikkelkreft i perioden 1980 til 1994, ble invitert til en undersøkelse utført i perioden 1998 til 2001. Av dem ble 727 (75 %) med på undersøkelsen. Etter å ha ekskludert

Nåværende adresse: Medisinsk Klinik, St. Olavs Hospital)

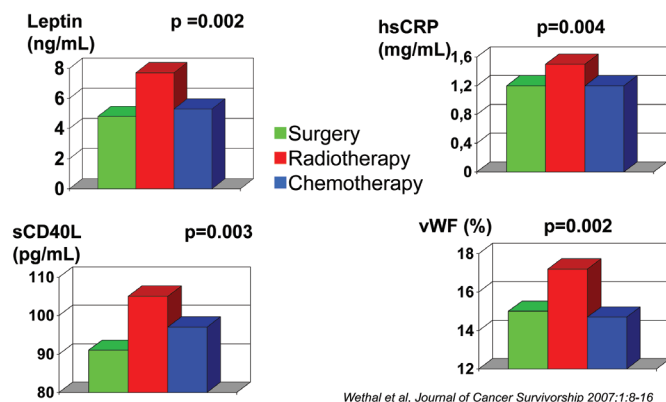
dem som var over 60 år og dem som ble behandlet med både stråling og cellegift satt vi igjen med 589 pasienter. De hadde en observasjonstid på median 11 år (spredning 5 - 21 år) og var 42 år (23 - 60 år) ved oppfølgingstidspunktet. Av de 589 mennene ble 140 (24 %) behandlet med kun fjerning av testikkel, 231 (39 %) fikk tilleggsbehandling med stråling og 218 (37 %) fikk tilleggsbehandling med cellegift.

Pasienter behandlet med stråling hadde høyere verdier av både leptin, høysensitiv CRP (hsCRP - markør for generell betennelsesaktivitet), løselig CD40 ligand (sCD40L - markør for blodplatedmediert betennelse) og von Willebrands faktor (vWF - markør for blodåremediert skade/betennelse) sammenlignet med pasienter behandlet med bare kirurgi og de behandlet med cellegift 11 år tidligere (figur 1). Etter justering for alder, blodtrykk, kolesterolverdier og testosteron var nivået av hsCRP og sCD40L henholdsvis 0,35 ( $\pm$  0,13) mg/l og 0,27 ( $\pm$  0,08) pg/ml (begge  $p < 0,01$ ) høyere hos de strålebehandlede sammenlignet med dem som var behandlet med bare kirurgi. Pasienter behandlet med cellegift hadde lavere nivåer av HDL-kolesterol ( $p < 0,001$ ) og økt apolipoprotein B/apolipoprotein A-1-ratio ( $p = 0,01$ ) sammenlignet med dem som var behandlet med kirurgi. Sammenlignet med alders- og kjønnsmatchede kontroller hadde 41,6 % av mennene behandlet med cellegift HDL-kolesterol under 1,04 mmol/l mot 29,6 % av kontrollene ( $p = 0,07$ ).

## CRP som prediktor for hjerte-karsykdom hos testikkelkreftoverlevende<sup>8</sup>

Vi tok utgangspunkt i de 589 pasientene som ble med på den første oppfølgingsundersøkelsen. Men inkluderte også 50 pasienter behandlet med både cellegift og stråling. Samtidig ekskluderte vi 53 pasienter som enten hadde manglende CRP-måling eller der CRP var over 10 mg/l og vi ikke kunne utelukke at pasienten hadde infeksjon. Hos 586 pasienter fulgte vi forekomsten av hjerte-karsykdom oppstått etter den første oppfølgingsundersøkelsen ved å sende ut spørreskjemaer. Median observasjonstid var 8 år (6 - 9 år) etter den første oppfølgingsundersøkelsen. Av de 430 pasientene som besvarte skjemaet oppga 28 pasienter å ha fått hjerte-karsykdom. Alle rapporterte tilfeller av hjerte-karsykdom ble validert ved å undersøke pasientens medisinske journal. I tillegg hadde 4 pasienter dødd av hjerte-karsykdom.

Cox-regresjonsanalyse viste at pasienter med hsCRP  $\geq 1,5$  mg/l hadde 2,79 (95 % konfidensintervall 1,22 - 6,34) ganger høyere risiko for hjerte-karsykdom enn pasienter med hsCRP  $< 1,5$  mg/l justert for alder. Tilsvarende hadde pasienter med hsCRP  $\geq 3$  mg/l eller  $\geq 1$  mg/l henholdsvis 2,27 (1,03 - 5,03) og 2,61 (0,99 - 6,89) ganger høyere risiko for hjerte-karsykdom justert for alder sammenlignet med pasienter som hadde hsCRP lavere enn henholdsvis 3 og 1 mg/l. Ingen andre kardiovaskulære risikofaktorer med unntak av systolisk blodtrykk og LDL-kolesterol var assosiert med senere hjerte-karsykdom. Systolisk blodtrykk og LDL-kolesterol var ikke lenger assosiert med senere hjerte-karsykdom etter justering for alder.



Figur 1. Betennelsesmarkører

## Hodgkins lymfom og utvikling av klaffeifeil<sup>9</sup>

Mellom 1980 og 1988 ble 427 pasienter behandlet for Hodgkins lymfom ved Det Norske Radiumhospitalet. I 1993 ble det gjort en første oppfølgingsundersøkelse der man inviterte pasienter behandlet med mediastinal stråling, som ikke hadde hatt tilbakefall av kreft de 5 siste årene og som var under 50 år ved diagnose av kreftsykdommen. Av 129 aktuelle pasienter ble 116 pasienter inkludert. Det var 36 pasienter (31 %) som hadde moderat klaffeilekkasje i hovedsakelig aorta- og mitralklaff i 1993 median 10 (range 6 - 13) år etter behandling. Ingen pasienter hadde stenose i noen klaffer i 1993. I 2005-07 ble det gjort en ny oppfølgingsundersøkelse som inkluderte 51 av de 116 pasientene undersøkt på nytt med ultralyd av hjertet median 22 år (spredning 11 - 27 år) etter behandling (tabell 1). Pasientene ble valgt ut på bakgrunn av graden av klaffeilekkasje i 1993. For de 3 klaffeopererte brukte vi resultatet av den preoperativ

ultralydundersøkelsen. Hovedresultatet var at uavhengig av graden av klaffeilekkasje i den første oppfølgingsundersøkelsen, fikk vi en videre utvikling av klaffeilekkasje fram mot oppfølgingsundersøkelsen i 2005-07. Selv om ingen hadde aortaklaffstenose i den første oppfølgingsundersøkelsen viste ultralyd av hjertet at 20 av 51 (39 %) hadde utviklet aortastenose i det andre tiåret etter behandling.

## Hodgkins lymfom og koronar kalkscore<sup>10</sup>

Hos 47 av de 51 pasientene hadde vi også utført CT av hjertet med måling av koronar kalkscore. Kalkscore ble målt både som volumscore og Agatston score der man ser på både tettheten av kalken og henholdsvis volumet eller arealet av kalklesjonene. Syv pasienter (15 %) hadde fått koronar hjertesykdom mellom første og andre oppfølgingsundersøkelse og hadde fått implantert stent eller blitt hjerteoperert med koronar bypass. Volumscore var høyere blant

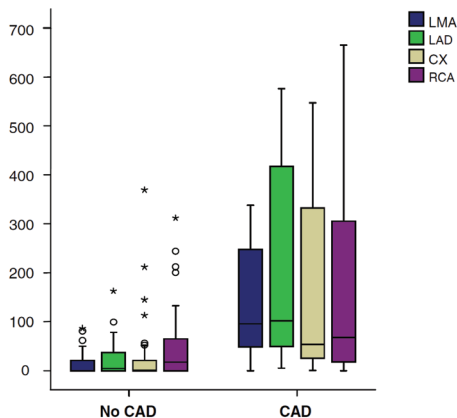
dem med signifikant koronar hjertesykdom (median 439 (spredning 8 - 2057) enn dem uten (median 68, 0 - 767; p = 0,02; figur 2). Av 10 pasienter med en kalkscore over 200 hadde 5 koronar hjertesykdom. De to siste pasientene med koronar hjertesykdom hadde en volumscore på henholdsvis 8 og 46. Disse hadde blitt stentet og ved beregning av kalkscore hos disse 2 pasientene måtte vi ekskludere stenten fra beregningen av kalkscore fordi stenten gjør det umulig å måle kalkscore på den delen av arterien der stenten sitter. I tillegg ville en konvensjonell koronar angiografi av de 5 pasientene uten verifisert koronar hjertesykdom, men med kalkscore over 200 kanskje ha diagnos-

Tabell 1. Utviklingen av aortaklaffeilekkasje, mitralklaffeilekkasje og aortastenose fra 1993 til 2005-07. Wethal et al, BJC 2009;101:575-581

ECHO 2005				
ECHO 1993 aortic or mitral regurgitation		New or persistent aortic or mitral regurgitation		New aortic stenosis
No	14 <sup>a</sup>	Status unchanged	1	
		Mild only (new)	9 <sup>a</sup>	4
		Moderate (new)	3	1
		Implanted valve	1 <sup>a</sup>	1
Mild	13 <sup>b</sup>	Status unchanged	2	1
		Mild only (new)	4	1
		Moderate (new)	7 <sup>b</sup>	5
Moderate	23	Status unchanged	10	3
		Moderate		
		New	2	2
		Persistent+new mild	6	2
		Severe (new)	4	
Implanted valve	1			
Severe	1	Implanted valve	1	
Total	51		51	20

<sup>a</sup> Also including 2 patients with moderate pulmonary regurgitation and 1 with moderate tricuspid regurgitation

<sup>b</sup> Also including 1 patient with moderate tricuspid regurgitation



Figur 2. Koronar kalkscore målt som volumscore i venstre hovedstamme (LMA), venstre koronararteries fremre nedadstigende bein (LAD), a. circumflex (CX) og høyre koronararterie (RCA) hos de med koronar hjertesykdom (CAD) og de uten (No CAD).  $P < 0,01$  for LMA, LAD og CX,  $p = 0,10$  for RCA. Fra: Andersen et al, *AJC* 2010;105:149-152

tisert enda flere med koronar hjertesykdom. Derfor kan sammenhengen mellom koronar hjertesykdom og kalkscore hos pasienter som har mottatt strålebehandling mot hjertet, være enda større enn vist her.

## Hodgkins lymfom og åreforkalkning i bestrålte kar<sup>11</sup>

Det var 43 pasienter av de 51 inkluderte som hadde fått stråling ikke bare mot hjerteregionen (mediastinum), men også fått strålebehandling mot halskar (kappefelt). Vi undersøkte halskarene med CT-angiografi og registrerte både om det var åreforkalkning og i hvor stor grad åreforkalkningen reduserte lumen av karet. Vi så på carotiskarene, arteria vertebralis, arteria subclavia samt arteria brachiocephalica. Som mål på åreforkalkning i koronararterier brukte vi koronar kalkscore. Perifer blodåreveggsfunksjon utenfor strålefeltet ble målt i underarmen med pletysmografi. Hovedfunnet var at åreforkalkning utvikler seg parallelt i alle bestrålte arterier og at graden av åreforkalkning er assosiert med en redusert blodåreveggsfunksjon i underarmen. Kolesterolverdier målt under den første oppfølgingsundersøkelsen er en viktig prediktor for senere åreforkalkning i koronarkar og

halskar også hos bestrålte pasienter. Sammenlignet med 43 pasienter utredet med CT-angiografi for slag og hjernedrypp var det dobbelt så mange aterosklerotiske plakker hos Hodgkins lymfom-overlevende.

## Implikasjoner

Basert på resultatene presentert ovenfor og det vi ellers vet om disse pasientgruppene kommer vi med noen forslag vedrørende pasientoppfølging og videre forskning:

### Primærprevensjon

Det synes rimelig å anbefale oppfølging hos allmennlegen hvert 5. år startende fra 10 år etter behandling både for pasienter behandlet for testikkelkreft og for dem som har hatt Hodgkins lymfom. Dette er nedfelt i norske nasjonale retningslinjer utgått fra Den Norske Lymfomgruppa og lignende anbefalinger vil komme fra Norsk Urologisk Cancer Gruppe. Kolesterolverdier (total-, LDL- og HDL-kolesterol), blodtrykk og midjeomkrets bør måles. Røykevaner registreres, og pasienter som røyker må motiveres til å slutte. Mosjon og fysisk aktivitet må vektlegges. Hypogonadisme (reduert testosteronnivå) er viktig å kartlegge hos testikkelkreftoverlevende da dette er assosiert med senere hjerte-karsykdom. Videre studier burde utføres for å undersøke nærmere verdien av CRP-måling for prediktering av hjerte-karsykdom hos testikkelkreftoverlevende. Statinbehandling kan være et viktig tiltak å sette inn for å redusere åreforkalkningen hos lymfomoverlevende, og det bør gjøres studier der man gir statin allerede ved strålebehandlingen for å se om dette vil få effekt for senere utvikling av hjerte-karsykdom.

### Sekundærprevensjon

Rask henvisning fra allmennlege ved symptomer på hjerte-karsykdom og funn av bilyd er avgjørende. Den økte risikoen for hjerte-karsykdom hos kreftoverlevende før 50 års alder krever at allmennlegenes oppmerksomhet mot dette er skjerpet når disse pasientgruppene kommer til kontoret. Symptomene kan av og til være beskjedne. Strålebehandling kan redusere symptomer fra hjertet på grunn av nerveaffeksjon. Måling av koronar kalkscore kan være en

fremtidig screeningmetode for Hodgkins lymfom-overlevende som har fått stråling mot hjertet, men andre studier må bekrefte dette, og metoden kan uansett ikke brukes som en "stand alone screening procedure".

Informasjon. Både pasientene selv, allmennlegen og spesialisthelsetjenesten må få bedre informasjon om den økte risikoen for hjerte-karsykdom knyttet til kreftbehandling. Vi har nylig utarbeidet informasjonsbrosjyrer til pasienter behandlet med stråling mot hjerte- og halsregionen. I 2009 sendte det norske Helsedirektoratet ut informasjon til alle Norges allmennleger om den økte risikoen for hjerte-karsykdom hos lymfomoverlevende, delvis basert på resultatene av undersøkelsene presentert her. Et bedre samarbeid mellom kardiologer og onkologer vil kunne være viktig for å ivareta disse pasientgruppene på en god måte.

Selv om en del av disse pasientene har fått "gammeldags" behandling, vil de fortsatt leve i flere tiår fremover. Dessuten vil fortsatt strålebehandling i mange tilfeller omfatte hjertet og kunne gi senskader, selv med reduserte stråledoser. Antracyclinbaserte og cisplatinbaserte cellegifter vil fortsatt benyttes hos pasienter med Hodgkins lymfom og testikkelkreft.

## Referanser

1. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513-23.
2. Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:533-44.
3. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002;20:2101-8.
4. Green DM, Hyland A, Chung CS, Zevon MA, Hall BC. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 1999;17:3207-15.
5. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19:191-6.
6. De Bruin ML, Dorresteijn LD, Van't Veer MB, Krol AD, van der Pal HJ, Kappelle AC, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:928-37.
7. Wethal T, Kjekshus J, Røislien J, Ueland T, Andreassen A.K, Wergeland R, et al. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *Journal of Cancer Survivorship* 2007;1:8 -16.
8. Wethal T, Haugnes H.S, Kjekshus J, Ueland T, Aukrust P, Fosså S.D. C-reactive protein; a marker of second cancer and cardiovascular disease in testicular cancer survivors? *Eur J Cancer* 2010, Sep 8 [Epub ahead of print]
9. Wethal T, Lund M-B, Edvardsen T, Fosså S.D, Pripp A.H, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009;101:575-581.
10. Andersen R, Wethal T, Günther A, Fosså A, Edvardsen T, Fosså S.D, et al. Relation of Coronary Artery Calcium Score to Premature Coronary Artery Disease in Survivors > 15 Years of Hodgkin's Lymphoma. *Am J Cardiol* 2010;105:149-152.
11. Wethal T, Nedregaard B, Andersen R, Fosså A, Günther A, Lund M-B, et al. Effect of cholesterol on radiotherapy-induced atherosclerosis and peripheral endothelial dysfunction. Submitted.