

Διαταραχή Επιπέδων ΑρoA, ΑρoB, Lp(a) σε Ασθενείς με Κακοήθη Νεοπλάσματα Μαστού κατά τη Διάρκεια της Χημειοθεραπείας

Abnormal ΑρoA, ΑρoB, Lp(a) Levels in Malignant Breast Neoplasms Patients under Chemotherapy

Abstract at the end of the article

Αικατερίνη Αλιμπέρτη,¹ Μαρία Τσιρώνη,² Ρόχας Χιλ Ανδρέα Παόλα,³ Βικτώρια Αλικάρη,⁴ Μαρία Κυράνου,⁵ Σοφία Ζυγά⁶

¹Υποψήφια Διδάκτορας,
Εργαστήριο Νοσηλευτικών Εφαρμογών,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου,

²Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου,

³Επίκουρη Καθηγήτρια,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου,

⁴Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια,
Εργαστήριο Νοσηλευτικών Εφαρμογών,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου,

Λέκτορας, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής,

⁵Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο
Κύπρου (ΤΕΠΑΚ) Λεμεσός, Κύπρος

⁶Καθηγήτρια, Εργαστήριο Νοσηλευτικών
Εφαρμογών, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Υποβλήθηκε: 07/04/2021
Επανυποβλήθηκε: 10/05/2021
Εγκρίθηκε: 06/06/2021

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αικατερίνη Αλιμπέρτη
Ηρακλέους 9, 141 21 Ηράκλειο, Αττική
Τηλ: (+30) 6936 894 881
e-mail: alikatrini@hotmail.com

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας και τον συνηθέστερα απαντώμενο καρκίνο στις γυναίκες. Οι εξελίξεις στη θεραπεία της νόσου επιφέρουν βελτιωμένες εκβάσεις και αυξημένη επιβίωση των ασθενών. Η χημειοθεραπεία παρόλο που είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της επιβίωσης χωρίς νόσο καθώς και της συνολικής επιβίωσης των ασθενών σχετίζεται με μακροχρόνιες παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νόσων. Οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτελούν κοινές επιπλοκές μετά τη χημειοθεραπεία, τόσο λόγω της άμεσης καρδιοτοξικότητας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων όσο και λόγω της επίδρασης αυτών στα επίπεδα των λιπιδίων. **Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης είναι η παρακολούθηση της μεταβολής της ΑρoA, ΑρoB και Lp(a) σε γυναίκες με καρκίνο μαστού κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. **Υλικό και Μέθοδος:** Μελετήθηκαν 40 γυναίκες με καρκίνο μαστού με μέση ηλικία 64 ± 13 έτη και μέσο δείκτη μάζας σώματος $30,4 \pm 5,6$. Πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις των ειδικών πρωτεϊνών πριν την έναρξη, κατά την έναρξη και κατά την τελευταία χημειοθεραπεία του πρώτου σχήματος. Για να ελεγχθούν μεταβολές στον χρόνο παρακολούθησης χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για ποσοτικές μετρήσεις και το Mc Nemar test για ποιοτικές μετρήσεις. **Αποτελέσματα:** Δεν βρέθηκε σημαντική μεταβολή στην ΑρoA από την 1η μέτρηση στην 1η και 2η επανεκτίμηση ($p > 0,05$). Η ΑρoB είχε σημαντική αύξηση στην 1η επανεκτίμηση ($p = 0,020$), η οποία παρέμεινε σημαντική και στη 2η επανεκτίμηση ($p = 0,033$). Σχετικά με την Lp(a) από την 1η μέτρηση έως τη 2η επανεκτίμηση υπήρξε στατιστικά σημαντική μέση αύξηση ίση με 16,6 μονάδες ($p = 0,025$). **Συμπεράσματα:** Στον καρκίνο

του μαστού κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας παρατηρείται στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών της ApoB και Lp(a) λιποπρωτεΐνης. Αυτό αναδεικνύει την ανάγκη παρακολούθησης του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με καρκίνο του μαστού προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης παραγόντων κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Λέξεις-ευρητήριο: Καρκίνος μαστού, χημειοθεραπεία, ApoA, ApoB, Lp(a).

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια ετερογενής νόσος¹ η οποία αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας και τον πιο κοινό προοδευτικό καρκίνο στις γυναίκες² καθώς αντιπροσωπεύει το 30% όλων των νέων διαγνώσεων καρκίνου σε αυτές. Το 2018, η νόσος κατέλαβε την πρώτη θέση όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με καρκίνο μεταξύ των γυναικών παγκοσμίως, με περίπου 2,1 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και 600.000 θανάτους, αντίστοιχα.³ Εξακολουθεί δε να αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (23%), καθώς ευθύνεται για το 15% των θανάτων από καρκίνο.⁴ Τόσο η συχνότητα όσο και η θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού ποικίλλουν μεταξύ των πληθυσμών παγκοσμίως, ενώ σύμφωνα με δεδομένα του Globocan για το 2018, οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και οι θάνατοι που σχετίζονται με αυτόν αντιπροσώπευαν περίπου το 11,6% και το 6,6% όλων των τύπων καρκίνου, αντίστοιχα.⁵

Παρόλ' αυτά, η θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο μειώθηκε κατά σχεδόν 40% τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες λόγω της προόδου που έχει συντελεστεί στην έγκαιρη ανίχνευση της νόσου καθώς και λόγω των εξελίξεων στη θεραπεία αυτής.⁶ Η πενταετής επιβίωση επίσης αυξήθηκε από 75% το 1976 σε 91% το 2017.⁷ Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών έχει διαπιστωθεί ότι με το αυξανόμενο προσδόκιμο ζωής των ασθενών με καρκίνο του μαστού, ορισμένοι εξ αυτών απεβίωσαν τελικά λόγω μη καρκινικών αιτιών. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με πρόσφατα στατιστικά στοιχεία, παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση των μη σχετιζόμενων με τον καρκίνο θανάτων με τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι παθήσεις αυτές αποτελούν την πιο κοινή αιτία θανάτου και αντιπροσωπεύουν το 35% των θανάτων που δεν σχετίζονται με καρκίνο αλλά ανταγω-

νίζονται τον ίδιο τον καρκίνο του μαστού, ως την κύρια αιτία θανάτου, ιδίως σε ηλικιωμένες ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού.⁸

Για τις ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η χημειοθεραπεία αποτελεί απαραίτητη θεραπεία για τη βελτίωση της νόσου καθώς και της συνολικής επιβίωσης των ασθενών. Ωστόσο με την έναρξη νέων θεραπευτικών αγωγών και την παράταση του προσδόκιμου ζωής, οι μακροπρόθεσμες και καθυστερημένες επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου έχουν ολοένα και μεγαλύτερη σημασία.⁹ Ειδικότερα, η χημειοθεραπεία σχετίζεται με μακροχρόνιες παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νόσων. Οι καρδιαγγειακές νόσοι, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμία του μυοκαρδίου και η υπέρταση αποτελούν κοινές επιπλοκές μετά τη χημειοθεραπεία, όχι μόνο λόγω της άμεσης καρδιοτοξικότητας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αλλά και λόγω της επίδρασης αυτών στα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό.¹⁰

Ένα μη ισορροπημένο προφίλ λιπιδίων με υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL χοληστερόλης), τριγλυκεριδίων (TG), και χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL χοληστερόλης), απολιποπρωτεΐνης A1 (Apo-A1) και απολιποπρωτεΐνης B (ApoB) αποτελεί έναν τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι απολιποπρωτεΐνες είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη του συμπλέγματος των HDL και LDL λιποπρωτεϊνών.¹¹ Ειδικότερα, η απολιποπρωτεΐνη A-I συμμετέχει στη μεταφορά της περίσσειας χοληστερόλης από περιφερειακούς ιστούς στο ήπαρ, ενώ επίσης ασκεί αντιφλεγμονώδεις, αντι-αποπρωτικές και αντιοξειδωτικές δράσεις, ενώ οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν την απολιποπρωτεΐνη B (ApoB) είναι αθηρογόνες.¹² Η απολιποπρωτεΐνη B θεωρείται ως ένας καλύτερος δείκτης των καρδιαγγειακών παθήσεων σε σύγκριση με την LDL χοληστερόλη.¹¹ Η Lp (a) είναι μία λιποπρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από ένα σωματίδιο τύπου LDL και η ειδική

απολιποπρωτεΐνη (α) [Apo(a)], είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένη με την ApoB του σωματιδίου LDL. Η Lp (a) είναι μία αθηρογόνος λιποπρωτεΐνη τα επίπεδα της οποίας είναι γενετικά καθορισμένα και τα υψηλά επίπεδα της οποίας στο πλάσμα αποτελούν σημαντικό παράγοντα για την αθηροθρομβωτική καρδιακή νόσο.¹³

Διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η ανθρακυκλίνη και η ταξάνη, μπορούν να προκαλέσουν σημαντική δυσλιπιδαιμία στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά από χημειοθεραπεία, η οποία αποτελεί τον πιο γνωστό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις,¹⁴ ενώ επίσης έχει διαπιστωθεί, ότι η δυσλιπιδαιμία μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους θανάτου από καρκίνο του μαστού, υποτροπής και μετάστασης της νόσου για τους ασθενείς στο μέλλον.¹⁵

Για τους λόγους αυτούς, η κατανόηση των δυνητικά επιβλαβών επιδράσεων της χημειοθεραπείας στα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό είναι ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση ποιότητας της ζωής των ασθενών με καρκίνο του μαστού στο μέλλον, συμπεριλαμβανομένων της βελτίωσης της επιβίωσης, της πρόγνωσης και της μείωσης της συχνότητας επιπλοκών.¹⁵ Ωστόσο, οι μελέτες σχετικά με τις μεταβολές των λιπιδίων του ορού σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία είναι περιορισμένες.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της διαταραχής των επιπέδων ApoA, ApoB και Lp(a) σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλασμάτα μαστού κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας.

Υλικό και Μέθοδος

Ερευνητικός σχεδιασμός

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή γυναικών νοσηλευομένων σε ογκολογική κλινική τριτοβάθμιου νοσοκομείου της Αθήνας.

Η δειγματοληπτική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε, ήταν η δειγματοληψία ευκολίας.

Δείγμα και διαδικασία συλλογής δεδομένων

Για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης μελετήθηκαν 40 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, ηλικίας 18 ετών και άνω με διάγνωση πρωτογενούς καρκίνου του μαστού οποιουδήποτε σταδίου που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Τα

χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στις γυναίκες αυτές ήταν είτε Δοξορουβικίνη (Adriblastina)-Κυκλοφωσφαμίδη (Endoxan), (AC) για έξι κύκλους κάθε τρεις εβδομάδες είτε Δοσεταξέλη (Taxotere), (TXT) για οκτώ κύκλους κάθε τρεις εβδομάδες.

Όσον αφορά στα κριτήρια αποκλεισμού από την παρούσα μελέτη αυτά περιελάμβαναν γυναίκες διαγνωσμένες με μεταστάσεις, με ιστορικό άλλων καρκίνων, με παρουσία οποιωνδήποτε γνωστικών ή ψυχιατρικών δυσκολιών, ασθενείς με γνωστό μεταβολικό σύνδρομο ή γνωστή διαταραχή των λιπιδίων του ορού, γυναίκες που είχαν υποβληθεί ή επί του παρόντος υποβάλλονταν σε οποιαδήποτε άλλη θεραπευτική παρέμβαση πλην της χημειοθεραπείας (ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία).

Σε όλες τις ασθενείς, κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο, πραγματοποιήθηκε καταγραφή της ηλικίας και του σωματικού τους βάρους. Η καταγραφή αυτή σημειώθηκε γιατί τόσο η αύξηση της ηλικίας όσο και η αύξηση του σωματικού βάρους σχετίζονται με την αντίσταση της ινσουλίνης, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει τα επίπεδα των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών.

Πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις των ειδικών πρωτεϊνών, πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας, κατά την έναρξη αυτής και κατά την τελευταία χημειοθεραπεία του πρώτου σχήματος. Ειδικότερα, σε πρώτη φάση πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μεταξύ 8.00–9.00 π.μ. και εστάλη αιματολογικός έλεγχος για τη μέτρηση των επιπέδων των ApoA, ApoB και Lp(a) προ της έναρξης της χημειοθεραπείας. Ο ίδιος έλεγχος εστάλη σε δεύτερη φάση κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας και σε τρίτη φάση κατά την ολοκλήρωση του πρώτου σχήματος θεραπείας και εκτίμηση της ανταπόκρισης σε αυτήν.

Θέματα ηθικής-δεοντολογίας

Για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης προηγήθηκε η εξασφάλιση έγγραφης έγκρισης για τη διεξαγωγή της από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου στο οποίο διεξήχθη. Καθόλη τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης τηρήθηκαν οι αρχές της ανωνυμίας, της εθελοντικής συμμετοχής των συμμετεχουσών ασθενών καθώς επίσης και της εμπιστευτικότητας των δεδομένων. Σε κάθε συμμετέχουσα παρασχέθηκαν πληροφορίες σχετικά με τους σκοπούς της μελέτης, τον εθελοντικό χαρακτήρα της συμμετοχής της σε αυτή καθώς επίσης και για το δικαίωμά της να διακόψει τη συμμετοχή και να αποχωρήσει οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμεί.

Στατιστική ανάλυση

Για να ελεγχθούν μεταβολές στον χρόνο παρακολούθησης χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για ποσοτικές μετρήσεις και το Mc Nemar test για ποιοτικές μετρήσεις.

Αποτελέσματα

Το δείγμα αποτελείται από 40 γυναίκες με μέση ηλικία 64 ± 13 έτη και μέσο δείκτη μάζας σώματος $30,4 \pm 5,6$ (πίνακας 1). Δεν βρέθηκε σημαντική μεταβολή στην ΑροΑ από την πρώτη μέτρηση στην 1η και 2η επανεκτίμηση ($p > 0,05$) (εικόνα 1). Η ΑροΒ είχε σημαντική αύξηση στην 1η επανεκτίμηση ($p = 0,020$), η οποία παρέμεινε σημαντική και στη 2η επανεκτίμηση ($p = 0,033$) (πίνακας 2), (εικόνα 2). Σχετικά με την Lp(a) από την πρώτη μέτρηση έως τη 2η επανεκτίμηση υπήρξε στατιστικά σημαντική μέση αύξηση ίση με 16,6 μονάδες ($p = 0,025$), (πίνακας 2). Το 90% των ασθενών είχε φυσιολογική ΑροΑ σε όλες τις μετρήσεις. Το ποσοστό με Lp(a) πάνω από 75 nmol/L ήταν 5% στην 1η μέτρηση, 10% στην 1η επανεκτίμηση και 15% στη 2η

επανεκτίμηση (πίνακας 3), (εικόνα 3). Το ποσοστό με ΑροΒ πάνω από 117 ήταν 60% στην 1η μέτρηση, 80% στη 1η επανεκτίμηση και 80% στη 2η επανεκτίμηση και η αύξηση του ήταν σημαντική ($p = 0,039$) (πίνακας 3).

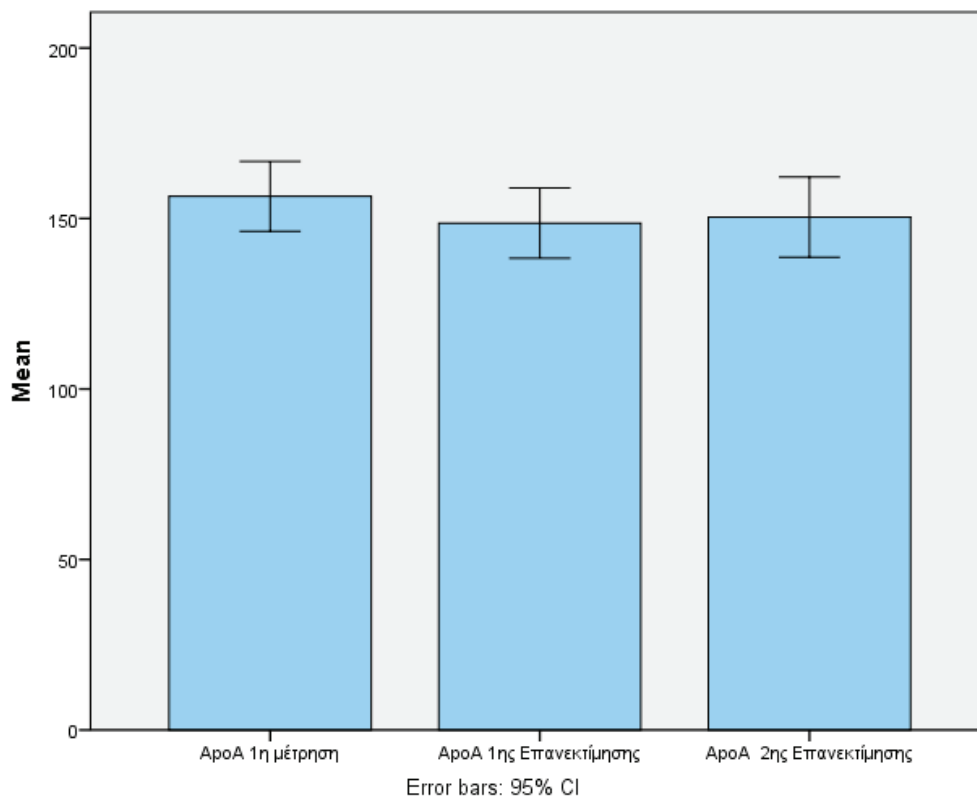
Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είχε ως σκοπό να διερευνήσει τη μεταβολή των επιπέδων των ΑροΑ, ΑροΒ, Lp(a) σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Στη μελέτη συμμετείχαν 40 γυναίκες με μέση ηλικία 64 ± 13 έτη και μέσο δείκτη μάζας σώματος $30,4 \pm 5,6$.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Αριθμ=40	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Ηλικία	64	13
Βάρος	79,5	17,0
BMI	30,4	5,6

BMI=Δείκτης μάζας σώματος (Βάρος σε κιλά/(Υψος σε μέτρα)²



Εικόνα1. Μέσες τιμές ΑροΑ στον χρόνο 0 (baseline), στην 1η και 2η επανεκτίμηση.

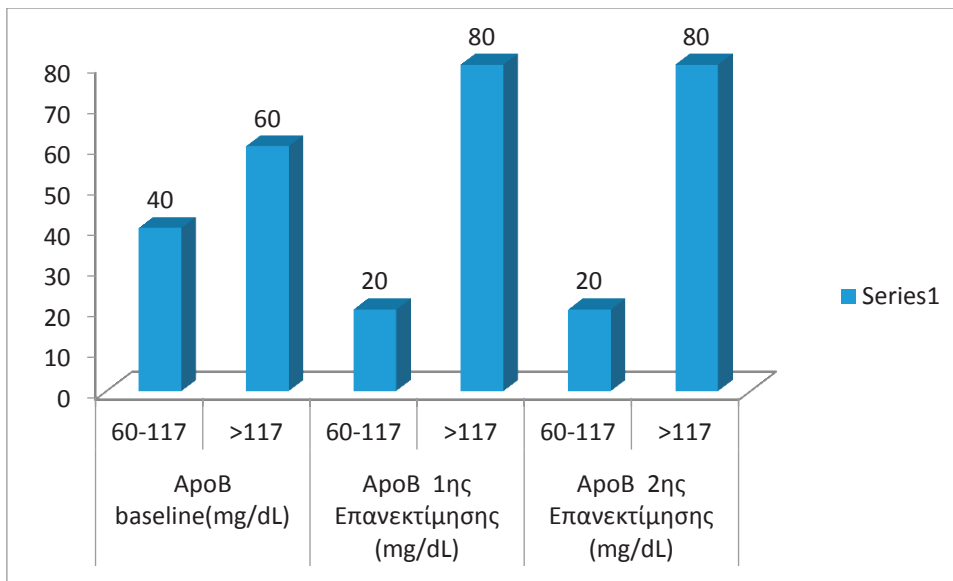
Πίνακας 2. Μέσες τιμές ApoA, ApoB και Lp(a) στον χρόνο 0 (baseline), στην 1η και 2η επανεκτίμηση.

	Χρόνος 0 (baseline)			1η Επανεκτίμηση			2η Επανεκτίμηση			P	P	P			
	A			B			C						A vsB	B vsC	A vsC
	Mean	SD		Mean	SD		Mean	SD							
ApoA	157	32		149	32		150	37		0,090	0,721	0,256			
ApoB	119	22		127	18		129	24		0,020	0,525	0,033			
Lp(a)	26,4	52		37	61		43	78		0,124	0,100	0,025			

Από την παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χημειοθεραπεία σχετίζεται με μεταβολή των επιπέδων των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και συγκεκριμένα, παρόλο που δεν προέκυψε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της ApoA από την πρώτη μέτρηση στην 1η και 2η επανεκτίμηση, για τα επίπεδα της ApoB διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στην 1η επανεκτίμηση, η οποία παρέμεινε σημαντική και στη 2η επανεκτίμηση.

Οι Li et al το 2018 μελέτησαν 1054 πρωτοδιαγνωσθείσες με καρκίνο του μαστού γυναίκες, 2483 φυσιολογικούς μάρτυρες με τη διαδικασία της διαστρωμάτωσης κατά ηλικία καθώς επίσης και 394 ασθενείς με καρκίνο του μαστού πριν και μετά την επικουρική χημειοθεραπεία, προκειμένου να μελετήσουν την κατάσταση των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στις υπό μελέτη ασθενείς κατά την αρχική διάγνωση και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Από τη μελέτη αυτή, μεταξύ άλλων παρατηρήθηκαν ορισμένες σημαντικές μεταβολικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας συμπεριλαμβανομένων της αύξησης των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL και της ApoB, καθώς επίσης και της μείωσης των επιπέδων της HDL και της ApoA1.¹¹ Σημαντική αύξηση των επιπέδων της ApoB σημειώθηκε και στην παρούσα μελέτη. Οι Sharma et al, το 2016 μελέτησαν επίσης τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα σε 12 ασθενείς με καρκίνο του μαστού καθόλη τη διάρκεια της χημειοθεραπείας τους και διαπίστωσαν μεταξύ άλλων μια σημαντική μείωση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης A1 (ApoA1) (0,18 g/L) καθώς επίσης και μια αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης B (ApoB) (0,15 g/L) μετά τη θεραπεία. Αύξηση η οποία είναι σύμφωνη και στην παρούσα μελέτη. Από τη μελέτη των Sharma et al, το 2016 επίσης διαπιστώθηκε ότι οι παρατηρούμενες μεταβολές είναι συγκεκριμένες για τον εκάστοτε χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό παράγοντα.¹⁶

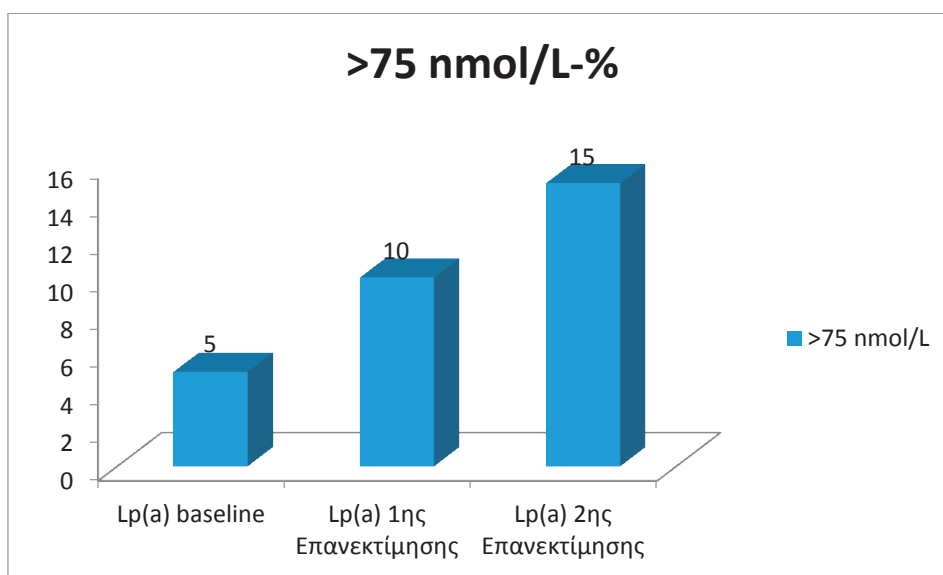
Σχετικά με την Lp(a) από την πρώτη μέτρηση έως τη 2η επανεκτίμηση υπήρξε στατιστικά σημαντική μέση αύξηση ίση με 16,6 μονάδες. Οι Saarto et al, παλαιότερα το 1996, μελέτησαν επίσης πενήντα εννέα προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού που υποβάλλονταν σε ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία με σκοπό να προσδιορίσουν την επίδραση της ανοσοενισχυτικής χημειοθεραπείας στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες στον ορό των ασθενών αυτών. Από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι οι με-



Εικόνα 2. Παθολογικές τιμές της ApoB στον χρόνο 0 (baseline), στην 1η και 2η επανεκτίμηση

Πίνακας 3. Παθολογικές τιμές ApoA, ApoB και Lp(a) στον χρόνο 0 (baseline), στην 1η και 2η επανεκτίμηση.

		N	%
ApoA baseline (mg/dL)	<108	4	10,0
	108-225	36	90,0
	>225	0	,0
ApoA 1ης Επανεκτίμησης (mg/dL)	<108	4	10,0
	108-225	36	90,0
	>225	0	,0
ApoA 2ης Επανεκτίμησης (mg/dL)	<108	4	10,0
	108-225	36	90,0
	>225	0	,0
ApoB baseline (mg/dL)	<60	0	,0
	60-117	16	40,0
	>117	24	60,0
ApoB 1ης Επανεκτίμησης (mg/dL)	<60	0	,0
	60-117	8	20,0
	>117	32	80,0
ApoB 2ης Επανεκτίμησης (mg/dL)	<60	0	,0
	60-117	8	20,0
	>117	32	80,0
Lp(a) baseline	<75 nmol/L	38	95,0
	>75 nmol/L	2	5,0
Lp(a) 1ης Επανεκτίμησης	<75 nmol/L	36	90,0
	>75 nmol/L	4	10,0
Lp(a) 2ης Επανεκτίμησης	<75 nmol/L	34	85,0
	>75 nmol/L	6	15,0



Εικόνα 3. Παθολογικές τιμές της Lp(a) στον χρόνο 0 (baseline), στην 1η και 2η επανεκτίμηση

ταβολές των επιπέδων των λιπιδίων του ορού μετά τη χημειοθεραπεία συσχετίστηκαν σημαντικά με τις μεταβολές στην εμμηνορροία. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL και της HDL αυξήθηκαν σημαντικά μόνο σε ασθενείς με προκαλούμενη από τη χημειοθεραπεία δυσλειτουργία των ωοθηκών και πως οι μεταβολές στα επίπεδα της ApoB παραλληλίζονται με αυτές στα επίπεδα των LDL, της ApoA-I και της A-II HDL χοληστερόλης. Η συγκέντρωση της Lp(a) στον ορό αυξήθηκε σημαντικά μόνο σε ασθενείς που εμφάνισαν μόνιμη αμηνόρροια, ενώ δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.¹⁷ Οι Lu et al, το 2020 σε μελέτη που διεξήγαγαν με τη συμμετοχή 1740 ασθενών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν χημειοθεραπεία διαπίστωσαν αντίστοιχα προς τα δικά μας ευρήματα μια σημαντική αύξηση των επιπέδων της Lp (a) μετά από τη λήψη της χημειοθεραπείας.¹⁵

Οι Sharma et al, 2016 κατέληξαν πως η επίδραση της χημειοθεραπείας εξαρτάται από το χημικοθεραπευτικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία. Χαρακτηριστικά ανέφεραν πως το paclitaxel προέβη σε αύξηση των επιπέδων της ApoB, ενώ οι cyclophosphamides δεν επέφεραν καμία επίδραση. Η αύξηση αυτή επιτελέστηκε με τον μηχανισμό της αύξησης της πρωτεϊνικής έκφρασης της λιποπρωτεΐνης

ApoB με ταυτόχρονα σημαντική μείωση της έκφρασης των υποδοχέων της LDL.¹⁸ Σημαντική αύξηση των επιπέδων της ApoB παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη μετά τη χορήγηση του Taxotere.

Αρκετά πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι συγκεκριμένες απολιποπρωτεΐνες μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη του όγκου μέσω της διαμόρφωσης της λειτουργίας του ανοσοβιολογικού συστήματος.

Η ApoB σχετίζεται επίσης με μεταλλάξεις του γονιδιώματος του καρκίνου. Το ένζυμο επεξεργασίας καταλυτικού τύπου του mRNA απολιποπρωτεΐνης της ApoB (APOBEC) συμμετέχει στην επεξεργασία του ApoB mRNA και η ανώμαλη έκφραση του APOBEC μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις στα γονίδια καταστολής όγκων και πρωτο-ογκογονιδίων.

Σε μελέτη του Liu et al, το 2019 βρέθηκε πως η αυξημένη έκφραση της ApoB μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για ενδοφθάλμιες μεταστάσεις.¹⁹

Πολλά στοιχεία έχουν συνδέσει τον μεταβολισμό των λιπιδίων με τη γονιδιακή ρύθμιση. Τα καρκινικά κύτταρα εξαρτώνται και από τα εξωγενή και τα ενδογενή λιπαρά οξέα για τη βιοσύνθεση ογκογονικών μορίων σηματοδότησης, όπως το κεραμίδιο-1-φωσφορικό, τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF), τη διακυλογλυκερόλη (DAG) και το λιποφωσφατιδικό οξύ

(LPA). Επομένως, οι μεταβολές στα λιπίδια μπορούν να συνδέονται άμεσα με την πρόγνωση της νόσου.²⁰

Περιορισμοί της μελέτης

Όσον αφορά στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης σε αυτούς περιλαμβάνονται το μικρό μέγεθος του δείγματος και το γεγονός ότι διεξήχθη με τη συμμετοχή ασθενών από ένα μόνο νοσηλευτικό ίδρυμα. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό επηρεάζονται από πλήθος παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων της διατροφής και του τρόπου ζωής, με τις διαφορές να είναι δύσκολο να ελεγχθούν και να ισορροπηθούν. Επιπλέον, η ηλικία είναι ένας πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στα διαφορετικά επίπεδα των ορμονών του φύλου στις ασθενείς, ενώ ένας ακόμα παράγοντας που έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων είναι η κατάσταση της εμμήνου ρύσεως και τα επίπεδα των ορμονών του φύλου στον ορό, επομένως θα ήταν καλύτερο να διαστρωματοποιηθούν οι συμμετέχουσες ως προ εμμηνοπαυσιακές και ως μετά εμμηνοπαυσιακές ασθενείς.¹⁰ Εκτός από τα παραπάνω, οι συμμετέχουσες στη μελέτη ασθενείς υποβλήθηκαν σε πολλαπλούς τύπους θεραπείας, γεγονός που μπορεί να λειτουργεί ως συγχυτικός παράγοντας. Η έλλειψη παρακολούθησης των επιπέδων των υπό μελέτη λιποπρωτεϊνών είναι ένας ακόμα περιορισμός της μελέτης.

Τέλος, η παρούσα μελέτη διερεύνησε έναν περιορισμένο αριθμό μεταβολών των λιπιδίων ως απόκριση στη χημειοθεραπεία.

Συμπεράσματα και προτάσεις

Η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σχετίζεται με μεταβολή των επιπέδων των ApoB και Lp(a) λιποπρωτεϊνών, τα οποία παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική αύξηση από την 1η μέτρηση στη 2η επανεκτίμηση. Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό και αναδεικνύει την ανάγκη για διερεύνηση των μεταβολών αυτών κατά τον μακροπρόθεσμο σχεδιασμό για τη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του μαστού προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επομένως, η παρακολούθηση των λιπιδίων και η πρόληψη και θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας θα πρέπει να διεξάγονται τόσο κατά την αρχική διάγνωση όσο και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, χρειάζεται η διεξαγωγή μελετών προκειμένου να εξακριβωθεί εάν οι παρατηρούμενες μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων είναι βραχυπρόθεσμες ή εάν διατηρούνται και ως εκ τούτου έχουν κλινικές επιπτώσεις στους ασθενείς.

Τέλος, επειδή η παρούσα μελέτη διερεύνησε έναν περιορισμένο αριθμό μεταβολών των λιπιδίων ως απόκριση στη χημειοθεραπεία, θα ήταν χρήσιμο να διερευνηθεί ένα ευρύτερο φάσμα μεταβολών στο λιπιδαιμικό προφίλ των γυναικών με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Θα ήταν, επίσης, χρήσιμο να συγκριθεί η επίδραση των διαφόρων κατηγοριών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στα επίπεδα των λιπιδίων.

Δήλωση Αντικρουόμενων Συμφερόντων: Δεν υπάρχουν αντικρουόμενα συμφέροντα που δυνητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

ABSTRACT

Abnormal ApoA, ApoB, Lp(a) Levels in Malignant Breast Neoplasms Patients under Chemotherapy

Ekaterini Alimperti,¹ Maria Tsironi,² Rojas Gil Andrea Paola,³ Victoria Alikari,⁴ Maria Kyranou,⁵ Sofia Zyga⁶

¹PhD Candidate, Nursing Research and Practice Laboratory, Department of Nursing, University of Peloponnese,

²Professor, Department of Nursing, University of Peloponnese,

³Assistant Professor, Department of Nursing, University of Peloponnese,

⁴Postdoctoral Researcher, Nursing Research and Practice Laboratory, Department of Nursing, University of Peloponnese, Lecturer, Department of Nursing, University of West Attica, Greece

⁵Assistant Professor, Department of Nursing, Cyprus University of Technology (CUT), Limassol, Cyprus,

⁶Professor, Nursing Research and Practice Laboratory, Department of Nursing, University of Peloponnese, Greece

Introduction: Breast cancer is a major public health problem and the most common cancer in women. New treatment had led to improved outcomes and increased patient survival. Although chemotherapy is necessary to improve disease-free survival as well as the overall survival of patients, it is associated with long-term side effects, including cardiovas-

cular diseases. Cardiovascular diseases are common complications after chemotherapy due to the direct cardio toxicity of chemotherapeutic drugs as well as drugs effect on lipid levels. **Aim:** The aim of the study was to monitor the change in ApoA, ApoB and Lp(a) in women with breast cancer under chemotherapy. **Material and Method:** 40 women with breast cancer with a mean age of 64±13 years and a mean body mass index of 30.4±5.6 were studied. Three consecutive measurements were performed before initiation, at baseline, and during the last chemotherapy of the first regimen. Repeated measurements Analysis of Variance and the Mc Nemar test were used to evaluate changes during follow up. **Results:** No in ApoA levels were found between 1st measurement to the 1st and 2nd reassessment ($p>0.05$). ApoB levels had a significant increase in the 1st reassessment ($p=0.020$), which remained significant in the 2nd reassessment ($p=0.033$). Regarding Lp(a) levels there was a statistically significant mean increase from the 1st measurement to the 2nd reassessment equal to 16.6 units ($p=0.025$). **Conclusions:** In breast cancer during chemotherapy there is a change in the values of ApoB and Lp(a) lipoprotein, which show a statistically significant increase from the 1st measurement to the 2nd reassessment. This highlights the need to monitor the lipid profile of breast cancer patients in order to reduce the risk of developing cardiovascular risk factors.

Key-words: Breast cancer, chemotherapy, ApoA, ApoB, Lp(a).

✉ **Corresponding Author:** Ekaterini Alimperti, 9 Hrakleous street, GR-141 21 Hrakleio, Attica, Greece, Tel: (+30) 6936 894 881, e-mail: alikatrini@hotmail.com

Βιβλιογραφία

- Han Y, Wang J, Xu B. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer with special histological types: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *The Breast* 2020, 54:114–20
- Nasrollahzadeh M, EsmaeiliDelshad MS, Mansour-Ghanaei R, Maleki Z, Joukar F, Hassanipour S et al. The prevalence, epidemiology and screening results of breast cancer in women of Guilan province, north of Iran: A cross-sectional study during 2017–2018. *Clin Epidemiol Glob Health* 2020, 8:1011–1016
- Nigdelis MP, Karamouzis MV, Kontos M, Alexandrou A, Goulis DG, Lambrinou I. Updates on the treatment of invasive breast cancer: Quo Vadimus? *Maturitas* 2021, 145:64–72
- Iacoviello L, Bonaccio M, de Gaetano G, Donati MB. *Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the "common soil" hypothesis*. *Semin Cancer Biol*. 2020, <https://www.science-direct.com/science/article/pii/S1044579X20300432>
- Solikhah S, Nurdjannah S. Assessment of the risk of developing breast cancer using the Gail model in Asian females: A systematic review. *Heliyon* 2020, 6:e03794
- Kirkham AA, Beaudry RI, Paterson DI, Mackey JR, Haykowsky MJ. Curing breast cancer and killing the heart: A novel model to explain elevated cardiovascular disease and mortality risk among women with early stage breast cancer. *Prog Cardiovasc Dis* 2019, 62:116–126
- Chang L, Weiner LS, Hartman SJ, Horvath S, Jeste D, Mischel PS et al. Breast cancer treatment and its effects on aging. *J Geriatr Oncol* 2019, 10:346–355
- He T, Wang C, Tan Q, Wang Z, Li J, Chen T et al. Adjuvant chemotherapy-associated lipid changes in breast cancer patients. A real-word retrospective analysis. *Medicine* 2020, 99: e21498
- Bicakli DH, Varol U, Degirmenci M, Tunali D, Cakar B, Durusoy R et al. Adjuvant chemotherapy may contribute to an increased risk for metabolic syndrome in patients with breast cancer. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2016, 22:46–53
- Tian W, Yao Y, Fan G, Zhou Y, Wu M, Xu D 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: e0221866
- Li X, Liu Z, Wu Y, Wu H, Dai W, Arshad B et al. Status of lipid and lipoprotein in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy. *Lipids Health Dis* 2018, 17:91
- Mazidi M, Katsiki N, Mikhailidis DP, Radenkovic D, Pella D, Banach M. Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio Is a Better Predictor of Cancer Mortality Compared with C-Reactive Protein: Results from Two Multi-Ethnic US Populations. *J Clin Med* 2020, 9:170
- Κολοβού Γ. Βιολογικός ρόλος της λιποπρωτεΐνης (a). Αθήρρωμα, Απρίλιος-Μάιος 2019, 23(2)
- Xu L, Dong Q, Long Y, Tang X, Zhang N, Lu K. Dynamic Changes of Blood Lipids in Breast Cancer Patients After (Neo) adjuvant Chemotherapy: A Retrospective Observational Study. *Int J Gen Med* 2020, 13:817
- Lu Q, Wu X, Zhu Y, Yang J, Wang X, Ye C et al. Effects of Chemotherapy on Serum Lipids in Chinese Postoperative Breast Cancer Patients. *Cancer Manag Res* 2020, 12:8397–408

16. Sharma M, Tuaine J, McLaren B, Waters DL, Black K, Jones LM 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: e0148049
17. Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C, Taskinen MR, Elomaa I. Effects of chemotherapy-induced castration on serum lipids and apoproteins in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:4453–4457
18. 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. Published 2016 Jan 25, doi: 10.1371/journal.pone.0148049
19. Liu JX, Yuan Q, Min YL et al. Apolipoprotein A1 and B as risk factors for development of intraocular metastasis in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res* 2019, 11:2881–2888, Published 2019 Apr 9. doi:10.2147/CMAR.S191352
20. Sharma A, Goswami, B., Gupta, N., Chakraborty, B. Lipoprotein (a) plasma levels and risk of breast cancer. *Hellenic Journal of Surgery* 2015, 87:298–302, doi: 10.1007/s13126-015-0228-z