

## Výskyt kardiotoxicity u patientek s metastatickým karcinodem prsu léčených trastuzumabem.

Svoboda M., Grell P., Dobeš S., Umlauf J., Kleinová J., Vyzula R.

*Masarykův onkologický ústav v Brně*

### Úvod

Kardiotoxicita je závažným problémem protinádorové léčby patientek s karcinodem prsu, spjatá především s tradičním postavením kardiotoxických cytostatik v léčbě tohoto onemocnění [1]. Její význam narůstá, a to jak v souvislosti se zvyšující se incidencí karcinomu prsu [2], tak i s existencí protinádorové léčby cíleně vyvinuté proti HER-2 receptoru, kterou v současnosti představuje trastuzumab [3]. Trastuzumab (Herceptin) je humanizovaná monoklonální protilátka proti extracelulární doměně HER-2 receptoru. V současnosti je trastuzumab indikován k adjuvantní i paliativní léčbě patientek s HER-2 pozitivním karcinodem prsu. V případě adjuvantní léčby trastuzumab významně snižuje rekurenci choroby, a tedy zvyšuje počet vyléčených patientek, je-li podáván patientkám s diseminovaným onemocněním, způsobuje významné prodloužení jejich života [3,4]. Na straně druhé je léčba trastuzumabem doprovázená relativně častým výskytem akutní i subakutní kardiotoxicity, a to zejména v podobě dysfunkce levé srdeční komory, která může vyústit v srdeční selhání. Přestože se nejčastěji jedná o asymptomatickou (stupeň I a II) a/nebo reverzibilní kardiotoxicitu, kardiotoxický potenciál trastuzumabu dosud vylučuje jeho běžné klinické použití v kombinaci s nejúčinnějšími cytostatiky – antracykliny [5,6]. Trastuzumabem indukovaná kardiotoxicita má několik možných vysvětlení. Teoreticky může být způsobena přímou interakcí trastuzumabu s kardiomyocyty, nebo nepřímou, jako důsledek působení trastuzumabu mimo srdeční sval. Dosud získané poznatky však svědčí spíše pro důsledek přímého působení trastuzumabu na kardiomyocyty. Kardiomyocyty exprimují HER-2 i ostatní HER receptory. Jejich význam byl prokázán jak v průběhu vývoje srdečního svalu, tak v případě kardioprotekce při působení stresových inzultů [7]. Další diskuse se vedou i o možném významu jednonukleotidového polymorfismu (SNP – single nucleotide polymorphism) v oblasti kodonu 655, která následně vede k zařazení buď valinu, nebo izoleucinu do proteinového řetězce HER2 receptoru [8]. V diskuzích o nepřímém důsledku působení trastuzumabu

**PODPŮRNÁ LÉČBA A TERAPIE KOMPLIKACÍ V ONKOLOGII**

na srdeční sval se uvádí možnost vzájemné interference trastuzumabu s cytostatiky. Farmakokinetické studie tyto hypotézy však nepotvrdily ani v případech antracyklinů, taxanů ani cisplatin [9]. Mezi antracykliny je nejvyšší kardiotoxicita sledována u doxorubicinu, méně kardiotoxickým je epirubicin a liposomální formy doxorubicinu [10].

Výše uvedené důvody vedou ke snahám o identifikaci rizikových faktorů vzniku kardiotoxicity v průběhu léčby trastuzumabem a zároveň k vývoji nových, méně kardiotoxických liposomálních forem antracyklinů a látek s kardioprotektivním účinkem.

**Metody**

Provedli jsme retrospektivní analýzu souboru 112 pacientek s metastatickým HER-2 pozitivním karcinomem prsu, které byly v období dubna 2000 až ledna 2007 léčené paliativní protinádorovou terapií založenou na aplikaci trastuzumabu. Naším cílem bylo stanovit výskyt kardiotoxicity v průběhu léčby trastuzumabem (akutní kardiotoxicita), nebo bezprostředně po jejím ukončení (subakutní kardiotoxicita), a případně identifikovat rizikové faktory související s jejím vznikem. Průkaz poruchy srdeční funkce byl založen na výsledku echokardiografického vyšetření (ECHO) a/nebo radionuklidové ventrikulografie (tzv. MUGA sken), doplněný o případný výskyt klinických příznaků srdečního selhávání. Při hodnocení stupně kardiotoxicity byly použity dva klasifikační systémy:

- 1) Common terminology criteria for adverse events – version 3 /CTCAEv3/ (11);
- 2) kritéria uplatněná v klinické studii FinHER /FinHER/ (12).

**Výsledky**

Základní soubor tvořilo 112 pacientek, věkový rozptyl v době zahájení léčby trastuzumabem byl 28 až 77 let, medián 54 let. Léčba trastuzumabem probíhala nejčastěji v kombinaci s taxany (83% pacientek), pouze 5% pacientek bylo léčeno monoterapií. U více než poloviny případů (53%) se jednalo o použití trastuzumabu v první linii paliativní léčby. První a druhá linie pak představovaly 88 % všech režimů. V 92 případech (82%) byly pacientky předléčené antracykliny, u 41 pacientek (37%) byla provedena radioterapie na oblast levé části hrudníku a 37 pacientek (33%) mělo v anamnéze některé z kardiovaskulárních onemocnění, nejčastěji se jednalo o hypertenzi (31 případů). V 7 případech (5,8%) došlo k ukončení léčby trastuzumabem z důvodů prokázané kardiotoxicity, ani v jednom případě nenastalo v souvislosti s léčbou úmrtí pacienta v důsledku srdeční dysfunkce. Celkem jsme zpracovali 295 výsledků vyšetření srdeční funkce (ECHO nebo MUGA sken). Ejekční frakce levé komory (EFLK) se před zahájením léčby trastuzumabem pohybovala v rozmezí 45 až 74%, medián i průměr 63%. Do vlastní analýzy zaměřené na identifikaci rizikových faktorů jsme zařadili 68 pacientek, které měly v průběhu léčby provedené minimálně dvě vyšetření srdeční funkce realizované v Masarykově onkologickém ústavu (celkem zpracováno 264 výsledků). Předléčenost antracykliny, stejně tak i aplikace radioterapie na levou polovinu hrudníku, měly stejný výskyt i v uvedeném podsouboru (81% a 34%). Kardiotoxicita 4. stupně (G4) dle CTCAEv3 nebyla zaznamenána. Kardiotoxicita 3. stupně (G3, klinicky manifestované srdeční selhávání reagující na léčbu a/nebo pokles EFLK na 40 až 20%) se vyskytla u 4 pacientek (5,8% z analyzovaných 68 případů) a toxicita 2. stupně (G2, asymptomatický pokles EFLK na 50 až 40%) u 8 pacientek (11,8% případů). Dle kritérií převzatých ze studie FinHER (pokles EFLK o minimálně 15%, nebo pokles o 10%, ale s následnou EFLK menší než 50%) nastala kardiotoxicita u 23,5% pacientek (16 případů). Neprokázáni jsme žádný vztah mezi výskytem kardiotoxicity a věkem léčených pacientek, místem radioterapie na oblast hrudníku, předléčeností antracykliny, nebo výskytem interkurencí. Jak v případě uplatnění kritérií ze studie FinHER, tak klasifikace kardiotoxicity CTCAEv3 (G2 a G3), byly všechny pacientky s prokázanou kardiotoxicitou předléčené antracykliny, vyjma jediné, u které byla tato léčba v adjuvanci kontraindikována vzhledem k anamnéze proběhlého infarktu myokardu. Kardiotoxicita G3 se vyskytovala pouze u pacientek předléčených antracykliny. Přesto nebyl vztah mezi předléčeností antracykliny a kardiotoxicitou statisticky signifikantní. U všech pacientek došlo po zavedení léčby (nejčastěji betablokátor nebo ACE-inhibitor, případně diuretika) k úpravě funkce levé srdeční komory a u pacientek s G3 toxicitou i ke kompenzaci klinických projevů.

**Závěr**

Naše výsledky korespondují s dosavadními údaji o výskytu kardiotoxicity v průběhu léčby trastuzumabem u pacientek s karcinomem prsu, porovnáváme-li studie s podobným zastoupením pacientek předléčených antracykliny. Relativně vysoká incidence kardiotoxicity na straně jedné a její reverzibilita na straně druhé, kladou důraz na řádné sledování pacientek kardiologem a na včasné zahájení podpůrnou léčbu srdeční dysfunkce.

**Literatura**

1. Vyzula R. et al. Karcinom prsu. In: Adam Z. et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Grada / Avicenum, 2. vydání. Praha 2004. Str. 213-231.
2. Dušek L. et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-2-08]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861
3. Baselga J. et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 1999 Aug;26(4 Suppl 12):78-83.

**PODPŮRNÁ LÉČBA A TERAPIE KOMPLIKACÍ V ONKOLOGII**

4. Viani G.A. et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007 Aug 8;7:153.
5. Bird B.R.J.H. et al. Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems. *Clin. Cancer Res* 2008;14(1):14-24.
6. Telli M.L. et al. Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: Calling Into Question the Concept of Reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3525-3533.
7. Fuchs I.B. et al. Analysis of HER2 and HER4 in human myocardium to clarify the cardiotoxicity of trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;82(1):23-28.
8. Beauclair S. et al. Role of HER2 genetic polymorphism in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab related cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1335-1341.
9. Slamon D.J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
10. Ewer M.S. et al. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Semin Oncol*. 2004;6(Supp1):161-181.
11. <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEVv3.pdf>
12. Joensuu H. et al. Phase III, randomized study of docetaxel (T) + capecitabine (X) (TX) followed by cyclophosphamide (C) + epirubicin (E) + X (CEX) vs. T followed by C + E + fluorouracil (F) (CEF) as adjuvant treatment for patients (pts) with early breast cancer (BC): An interim safety analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 719