

## Ocena kardiotoksyczności u pacjentek z rakiem piersi leczonych trastuzumabem\*

### Evaluation of cardiotoxicity in trastuzumab-treated women with breast cancer

Agata Sidło-Stawowy, Magdalena Sawicka, Marcin Kubeczko, Ewelina Sikoń, Justyna Piszko, Wojciech Maruszczyk, Rafał Stando, Joanna Bracik

#### STRESZCZENIE

##### WSTĘP

Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet w Polsce. W praktyce klinicznej ważne jest określenie ekspresji receptorów, w tym dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) na komórkach nowotworowych. Gdy komórki te wykazują wzmożoną ekspresję HER2, przebieg choroby jest agresywniejszy. Trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw HER2, znacząco poprawia rokowanie. Jednak terapia taka nie jest pozbawiona działań niepożądanych, w tym kardiotoksyczności. Celem pracy była ocena kardiotoksyczności leczenia trastuzumabem u pacjentek z rakiem piersi.

##### MATERIAŁ I METODY

Dokonano retrospektywnej analizy historii chorób 19 kobiet leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2010–2011.

##### WYNIKI

Mediana wieku w chwili rozpoznania – 57 lat, typ histologiczny: rak przewodowy naciekający u 17, rak zrazikowy naciekający u 2 pacjentek. Nadekspresję HER2 stwierdzono u wszystkich 19 kobiet, u 16 z nich zastosowano trastuzumab po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym antracyklinami i/lub taksanami – mediana sumarycznej dawki antracyklin 680 mg. U 13 pacjentek dodatkowo przeprowadzono radioterapię – mediana dawki sumarycznej 50 Gy. U 3 pacjentek podano trastuzumab oraz chemioterapię w leczeniu rozsianej choroby nowotworowej. Mediana czasu włączenia trastuzumabu po antracyklinach wyniosła 3 miesiące. Liczba cykli: mediana 10. Przed włączeniem leku wykonano badanie EKG i czynnościowe serca z oceną frakcji wyrzutowej (EF). Mediana EF przed rozpoczęciem leczenia: 65%, po leczeniu: EF 61%. U jednej pacjentki przerwano leczenie z powodu obniżenia EF do 40%.

Koło STN przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Opiekun Koła: dr n. med. Joanna Mykała-Cieśla  
Opiekun pracy: dr n. med. Anna Kozaczka

##### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Agata Sidło-Stawowy  
ul. J. Ligonia 26/7  
40-036 Katowice  
tel. 698 445 489  
e-mail: agatasidlo@gmail.com

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 2, 123–127  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ISSN 0208-5607

\* Praca prezentowana na VI Międzynarodowej i L Międzywydziałowej Konferencji Naukowej Studentów Uczelni Medycznych, Katowice Ligota, 5–6 maja 2011 r.

**WNIOSKI**

Leczenie trastuzumabem było dobrze tolerowane. U większości pacjentek nie obserwowano znamienego obniżenia EF wymagającego odstawienia leku. Badana grupa wymaga jednak badań czynnościowych serca również po odstawieniu trastuzumabu w celu wykrycia późnych powikłań kardiotoksycznych.

**SŁOWA KLUCZOWE**

kardiotoksyczność; rak piersi; trastuzumab

**ABSTRACT****INTRODUCTION**

Breast cancer is the most frequent malignancy in women in Poland. Overexpression of the HER2 receptor positively correlates with the aggressiveness of the disease. Trastuzumab, a humanized monoclonal antibody against HER2, radically improves the prognosis in such patients. However, its main side effect is cardiotoxicity. The aim of this study is to evaluate the cardiotoxicity in trastuzumab-treated patients.

**MATERIALS AND METHODS**

The cases of 19 women treated in the Department of Internal Medicine and Oncologic Chemotherapy Medical University of Silesia in Katowice in the period of 2010–2011 were retrospectively analyzed.

**RESULTS**

The median age at the time of diagnosis – 57 years, pathology: invasive ductal carcinoma in 17, invasive lobular carcinoma in 2 patients. Overexpression of HER2 was observed in all the cases. Trastuzumab was administered to 16 of them after previous therapy with anthracyclines and/or taxan; the median total anthracycline dose was 680 mg. Moreover, 13 patients were subjected to radiotherapy; the median total dose was 50 Gy. In 3 patients, trastuzumab and chemotherapy was used in the management of metastasized disease. The median time between the administration of trastuzumab and anthracyclines was 3 months. The median number of cycles was 10. Before administration of the drug, ECG and echocardiography were performed along with ejection fraction (EF) assessment. Before and after therapy the median EF was 65% and 61%, respectively. The therapy was withheld in 1 patient because of a decrease in EF to 40%.

**CONCLUSIONS**

The treatment with trastuzumab was well tolerated. In most patients, we did not observe a significant decrease in EF. However, the cases should be followed up to detect delayed cardiotoxicity.

**KEY WORDS**

cardiotoxicity, breast cancer, trastuzumab

**WSTĘP**

Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2008 r. zanotowano 14 576 nowych zachorowań, co stanowiło 22% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet [1]. W praktyce klinicznej ważne jest określenie czynników rokowniczych. Niektóre z nich, takie jak wiek pacjentki, wielkość guza, typ histologiczny i stopień złośliwości raka, liczba zajętych węzłów chłonnych i naciekanie naczyń, są zbież-

ne z czynnikami rokowniczymi pozostałych nowotworów. Inne, jak stan menopauzalny pacjentki, stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) oraz stopień ekspresji receptora HER, są charakterystyczne dla nowotworu piersi.

W obliczu stosowania nowoczesnych metod leczenia szczególną uwagę zwraca się na określenie ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) na komórkach nowotworowych. Nadekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz wskazaniem do terapii przeciwciałem monoklonalnym, inhibitorem receptora HER2 – trastuzumabem [2]. Terapia

ta nie jest, niestety, pozbawiona objawów niepożądanych, z których najpoważniejsza jest kardiotoxyczność.

**CEL PRACY**

Celem pracy była ocena kardiotoxyczności w leczeniu trastuzumabem u pacjentek z rakiem piersi.

**MATERIAŁ I METODY**

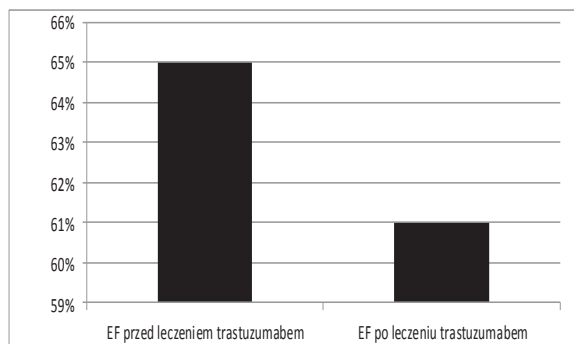
Badanie miało charakter retrospektywny. Grupę badaną stanowiło 19 pacjentek leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2010–2011. Mediana wieku w chwili rozpoznania – 57 lat (34–69). U wszystkich pacjentek w badaniu histopatologicznym potwierdzono raka piersi, który wykazywał nadekspresję receptora HER 2, w związku z czym zdecydowano się na leczenie trastuzumabem. W analizie wyników poza terapią inhibitorem HER2 wzięto pod uwagę również histologiczny typ nowotworu, wcześniej przebytą chemioterapię i/lub radioterapię oraz inne czynniki ryzyka wystąpienia niewydolności krążenia (nadwagę lub otyłość, towarzyszące choroby układu sercowo-naczyniowego). Badanie echokardiograficzne serca (ECHO) z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory wykonywano przed rozpoczęciem leczenia oraz po każdym 3 podaniach trastuzumabu (co 9 tygodni).

**WYNIKI**

U 17 (89%) pacjentek stwierdzono raka przewodowego naciekającego, natomiast u 2 (11%) – zrazikowego naciekającego. U 16 z nich (84%) zastosowano trastuzumab w leczeniu uzupełniającym po zakończonej chemioterapii z użyciem antracyklin/taksanów – mediana sumarycznej dawki antracyklin 680 mg [510–940 mg i u pacjentki numer 2 dawka sumaryczna doksorubicyny wyniosła 940 mg (540 mg/m<sup>2</sup>),

z czego 540 mg (300 mg/m<sup>2</sup>) zostało podanych w leczeniu indukcyjnym wg schematu FAC, a 400 mg (240 mg/m<sup>2</sup>) podczas leczenia uzupełniającego wg schematu AC]. U 13 pacjentek dodatkowo przeprowadzono radioterapię – mediana dawki sumarycznej wynosiła 50 Gy. U 3 pacjentek (16%) stosowano trastuzumab oraz chemioterapię w leczeniu choroby nowotworowej. Mediana czasu włączenia trastuzumabu po zakończeniu leczenia cytostatycznego antracyklinami wyniosła 3 miesiące (1–9).

Liczba cykli leczenia trastuzumabem wahała się od 4 (u pacjentki, u której przerwano leczenie z powodu wystąpienia powikłań) do 35 (u pacjentki z nowotworem rozsiałym; mediana 10). Przed rozpoczęciem leczenia mediana EF wynosiła 65% (58–74), po leczeniu 61% (40–70%) (ryc. 1). U jednej pacjentki (5%) przerwano leczenie z powodu obniżenia EF do 40% (bez objawów klinicznych niewydolności krążenia). U wszystkich chorych badanie EKG wykonywano przy każdej hospitalizacji (tab. I). Pacjentka, u której przerwano terapię, została skierowana do leczenia kardiologicznego – włączono leczenie Preductalem (*Trimetazidini dihydrochloridum*), Insprą (Eplerenon), Atramem (Carvedilol) oraz Cilanem (Cilazapril). Wykonywane są regularne pomiary EF, aktualnie EF wynosi 48% (czas od przerwania terapii trastuzumabem do podwyższenia EF do 48% – 9 miesięcy). Pacjentka pozostaje w stanie ogólnym dobrym, nadal bez objawów niewydolności krążenia, kontynuuje leczenie przeciwnowotworowe tamoxifenem.



**Ryc. 1.** Frakcja wyrzutowa (EF) u pacjentek przed i po terapii trastuzumabem.  
**Fig. 1.** Patients' ejection fraction (EF) after/before treatment.

**Tabela I.** Badana grupa pacjentek  
**Table I.** Group of patients in therapy

Lp.	Rozpoznanie histopat.	Rodzaj terapii	Choroby współistniejące	Dawka antracyklin (łącznie oraz w przeliczeniu na mg/m <sup>2</sup> )	Inne leki onkologiczne	t	Dawka RT	II	EF przed terapią	EF po terapii
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Rak przewodowy naciekający	U	-	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	5-FU doksorubicyna cyklofosfamid	2	50 Gy	18	65%	61%
2	Rak przewodowy naciekający	U	nadwaga (BMI – 28)	940 mg 540 mg/m <sup>2</sup>	5-FU Doksorubicyna cyklofosfamid	3	50 Gy	18	65%	60%

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3	Rak przewodowy naciekający	U	-	380 mg 240 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid	3	-	17	58%	66%
4	Rak przewodowy naciekający	P	-	680 mg 400 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid 5-FU, paclitaxel vinorelbina	3	-	10	65%	60%
5	Rak przewodowy naciekający	U	Choroba niedokrwienne serca	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid tamoksifen 5-FU	2	-	18	65%	60%
6	Rak przewodowy naciekający	U	nadwaga (BMI – 27)	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid tamoksifen 5-FU	3,5	50 Gy	10	68%	40%
7	Rak przewodowy naciekający	U	-	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid 5-FU	2	45 Gy	18	74%	55%
8	Rak przewodowy naciekający	U	-	510 mg 360 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid taksotere	3	45 Gy	18	70%	70%
9	Rak przewodowy naciekający	P	nadwaga (BMI – 27,5)	420 mg 240 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid	9	-	35	64%	66%
10	Rak przewodowy naciekający	U	-	600 mg 400 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid 5-FU	3	-	18	62%	64%
11	Rak przewodowy naciekający	U	NT	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid 5-FU	6	2x50 Gy	8	65%	61%
12	Rak zrazikowy naciekający	P	-	400 mg 240 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid paklitaxel	3,5	50 Gy	5	65%	56%
13	Rak przewodowy naciekający	U	-	400 mg 240 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid	1	-	8	61%	60%
14	Rak przewodowy naciekający	U	nadwaga (BMI – 26)	400 mg 240 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid paklitaxel	3	42,5 Gy	8	65%	62%
15	Rak przewodowy naciekający	U	nadwaga (BMI – 28)	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid 5-FU	5	45 Gy	8	68%	62%
16	Rak zrazikowy naciekający	U	otyłość (BMI – 31,5)	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid 5-FU	2	50 Gy	7	62%	57%
17	Rak przewodowy naciekający	U	-	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid 5-FU	3,5	50 Gy	7	70%	68%
18	Rak przewodowy naciekający	U	-	510 mg 300 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid 5-FU	4,5	45 Gy	5	65%	66%
19	Rak przewodowy naciekający	U	nadwaga (BMI – 25,7) NT	400 mg 240 mg/m <sup>2</sup>	doksorubicyna cyklofosfamid paklitaxel	3	45 Gy	4	65%	62%

U – terapia uzupełniająca (*previous therapy*), P – terapia paliatywna (*palliative therapy*), NT – nadciśnienie tętnicze (*hypertension*), 5-FU – 5-fluorouracyl (*5-fluorouracil*), t – czas pomiędzy zakończeniem leczenia antracyklinami a początkiem leczenia trastuzumabem w miesiącach (*time between antracycline treatment and trastuzumab treatment in months*), II – liczba podań trastuzumabu (*number of trastuzumab doses*).

## DYSKUSJA

Według ogłoszonych dotychczas wyników badań randomizowanych, zastosowanie trastuzumabu w te-

rapii raka piersi u pacjentek z nadekspresją HER2 powoduje 50% zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu [3]. Najgroźniejszym działaniem niepożądanym stosowania tego leku jest kardiotoxyczność, która może prowadzić do obniżenia EF, a w konsekwencji

do niewydolności mięśnia sercowego [4]. Niewydolność serca spowodowana stosowaniem trastuzumabu określana jest jako dysfunkcja miokardium (typ II niewydolności serca w onkologii; CRCO typ II) i charakteryzuje się niezależnością od podanej dawki leku, odwracalnością (najczęściej 2–4 tyg. po odstawieniu leku) oraz małym prawdopodobieństwem późnych powikłań sercowych po zakończeniu leczenia [5,6].

Leczenie trastuzumabem można przeprowadzać zarówno w leczeniu adjuwantowym po radykalnym zabiegu usunięcia nowotworu piersi, jak i u pacjentek z chorobą rozsianą jako leczenie paliatywne. W obu przypadkach stosowane są szczegółowe kryteria włączenia oraz dyskwalifikacji z leczenia. Ustalony jest również harmonogram badań kontrolnych w trakcie terapii.

Najważniejszymi kryteriami włączenia w obu przypadkach są nadekspresja receptora HER2 oraz przynajmniej 50% EF stwierdzona w badaniu echokardiograficznym (ECHO) lub scyntygrafii bramkowej serca (MUGA) przed rozpoczęciem leczenia. Analogicznie, główne kryterium dyskwalifikacji to spadek EF poniżej 50%, stwierdzony w tych samych bada-

niach w trakcie leczenia, spadek EF o 15% lub więcej, lub jawna klinicznie niewydolność serca.

Zarówno w leczeniu przerzutowego raka piersi, jak i w leczeniu adjuwantowym należy kontrolować EF co 3 podania trastuzumabu (co 9 tygodni) [7].

Według aktualnego piśmiennictwa częstość niewydolności serca typu II u chorych leczonych trastuzumabem bez wcześniejszej terapii antracyklinami wynosi około 3% i wzrasta do 5%, jeśli we wcześniejszym leczeniu stosowano antracykliny. Przy jednoczesnym podawaniu antracyklin oraz trastuzumabu ryzyko niewydolności serca zwiększa się aż do 27%. W związku z tymi danymi proponuje się zachować 3-miesięczny odstęp między terapią antracyklinami a leczeniem trastuzumabem [8,9].

## WNIOSKI

Leczenie trastuzumabem było dobrze tolerowane. U większości pacjentek nie obserwowano znamiennego obniżenia EF wymagającego odstawienia leku. Jednak badana grupa wymaga regularnych badań echokardiograficznych serca.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 r. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2010; 36–37.
2. Jassem J., Krasieńska L. Znaczenie rokownicze i predykcyjne HER2 w raku piersi. *Współcz. Onkol.* 2002; vol. 6(5): 279–287.
3. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive Breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1659–1672.
4. Cardinale D., Colombo A., Rosalba T. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J. Clin. Onkol.* 2010; 28(25): 3910–3916.
5. Szmit S., Opolski G., Szczylik C. Powikłania kardiologiczne terapii celowanych. *Współcz. Onkol.* 2008, 12(7): 318–323.
6. Ewer M., Lippman S. Type II chemotherapy – related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2900–2902.
7. Zarządzenie Nr 8/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne; załącznik nr 6.
8. Yeh E., Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53(24): 2231–2247.
9. Jones L., Haykowsky M., Pedde C. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu – positive Breast cancer treated with anthracycline – Taxane – containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 1026–1031.