

Anna Czerepińska

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

Wpływ terapii celowanej opartej na lapatynibie na czynność serca. Implikacje kliniczne

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, supl. E: E6–E10

STRESZCZENIE

Kardiotoksyczność leków ukierunkowanych molekularnie skierowanych przeciwko receptorowi HER2 wynika z kluczowej roli tego receptora w procesach rozwoju oraz podtrzymywania prawidłowej struktury i funkcji miokardium oraz z jego udziału w naturalnych procesach naprawczych. Zahamowanie tych procesów pod wpływem blokady receptora HER2 potęguje stres oksydacyjny związany z terapią antracyklinami, a także nasila uszkodzenia mięśnia sercowego powstające w innych mechanizmach, jak stan zapalny, niedokrwienie czy przeciążenie hemodynamiczne. Kardiotoksyczność obserwowana w czasie terapii anti-HER2 występuje w postaci dysfunkcji mięśnia sercowego, wyrażającej się bezobjawowym spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory lub objawową zastoinową niewydolnością serca o różnym stopniu ciężkości. Leczenie lapatynibem wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie mechanizmów leżących u podstaw kardiotoksyczności leczenia anti-HER2, częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia u chorych w trakcie leczenia lapatynibem, zasad monitorowania i postępowania w przypadku zaburzeń ze strony układu krążenia w czasie trwania tej terapii.

Słowa kluczowe: lapatynib, terapia celowana, HER2, kardiotoksyczność, czynność serca

Wstęp

Kardiotoksyczność leków ukierunkowanych molekularnie wobec receptora HER2 wynika z kluczowej roli tego receptora w procesach rozwoju oraz podtrzymywania prawidłowej struktury i funkcji miokardium. W okresie życia płodowego odpowiedni poziom ekspresji receptora HER2 w tkance mezynchymalnej jest niezbędnym warunkiem prawidłowego przebiegu organogenezy [1, 2]. Jak wykazują badania przedkliniczne, u myszy pozbawionych we wczesnym etapie rozwoju genu HER2 (*knock-out*) dochodzi, po krótkim czasie życia pozapłodowego, do wzmożonej apoptozy kardiomiocytów z rozwojem dysfunkcji lewokomorowej [3, 4]. Różnice pomiędzy płodowym a dojrzałym miokardium (m.in. odmienny profil ekspresji receptorów z rodziny EGFR) tłumaczy prawdopodobnie fakt minimalizacji u dorosłych zjawiska śmierci komórkowej pod wpływem

terapii anti-HER2 oraz znacznego stopnia odwracalność obserwowanych zaburzeń funkcji serca.

W okresie życia pozapłodowego rola receptora HER2 w sercu wiąże się przede wszystkim z jego udziałem w naturalnych procesach naprawczych [1–3]. Zahamowanie tych procesów pod wpływem blokady receptora HER2 potęguje stres oksydacyjny związany z terapią antracyklinami (zwłaszcza doksorubicyną), jak również nasila uszkodzenia mięśnia sercowego powstające w innych mechanizmach, jak stan zapalny, niedokrwienie czy przeciążenie hemodynamiczne [5, 6]. Badania molekularne wskazują, że sygnał generowany przy udziale receptora HER2 jest odpowiedzialny za aktywację czynnika transkrypcyjnego kappa-B — warunkującego odpowiedź na stres oksydacyjny, jak również czynnika AP-1 — regulującego przerost mięśnia sercowego [7]. Ostatnio wykazano też, że receptor HER2 (w kooperacji z neuregulacją) odgrywa ważną rolę w procesie kontroli

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Czerepińska, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, I Oddział Chemioterapii z Pododdziałem Radioterapii, Pododdział Chemioterapii Dzielnej, ul. Dr. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, tel.: +48 (81) 747 75 11 w. 229, faks: +48 (81) 747 75 11 w. 123, e-mail: aczerepinska@cozl.pl

aktywności serca przez autonomiczny układ nerwowy, odpowiadając za potencjalny efekt antyadrenergiczny, zaś w czasie terapii anty-HER2 u chorych może dochodzić do wzrostu spoczynkowego napięcia mięśnia sercowego, zależnego od przewagi układu współczulnego [8].

Wśród innych mechanizmów odpowiedzialnych za kardiotoxyczność leków blokujących receptor HER2 wymieniana się także destrukcję kardiomiocytów indukowaną immunologicznie (głównie w przypadku trastuzumabu), zahamowanie zależnej od receptora HER2 drogi przewodzenia sygnału niezbędnego do utrzymania prawidłowej kurczliwości mięśnia sercowego oraz sygnału warunkującego przeżycie kardiomiocytów [9].

Kardiotoxyczność obserwowana w czasie terapii anty-HER2 występuje pod postacią dysfunkcji mięśnia sercowego, wyrażającej się bezobjawowym spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) lub objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF, *congestive heart failure*) o różnym stopniu ciężkości, prowadzącą w skrajnych przypadkach do zgonu z przyczyn sercowych [5, 6].

Rodzaj zaburzeń indukowanych lekami blokującymi receptor HER2 określany jest jako CRCD typu II — dysfunkcja mięśnia sercowego spowodowana chemioterapią typu II (*chemotherapy related cardiac dysfunction II*), w odróżnieniu od typu I, występującego u chorych poddawanych terapii antracyklinami. W przeciwieństwie do antracyklin, leki anty-HER2 nie wywołują zmian ultrastrukturalnych w miokardium, będąc jedynie przyczyną przejściowych zaburzeń czynnościowych (głównie w mechanizmie zmian konformacyjnych w proteinach odpowiedzialnych za kurczliwość). Ponadto CRCD typu II nie wykazuje zależności od dawki kumulacyjnej wywołujących ją leków, jest w wysokim stopniu odwracalna, prawdopodobieństwo późnych powikłań jest niskie i w większości przypadków możliwe jest (po włączeniu właściwego leczenia kardioprotekcyjnego) ponowne podawanie tych leków.

Wpływ terapii celowanej na czynność serca

W przeciwieństwie do terapii opartej na trastuzumabie (o dobrze poznanej kardiotoxyczności), leczenie lapatynibem wiąże się z małą częstością działań niepożądanych ze strony układu krążenia. Przyczyna tego zjawiska leży prawdopodobnie w odmiennych mechanizmach działania obu leków na poziomie dróg przewodzenia sygnału. Według jednej z hipotez [10, 11] kluczowe znaczenie może tu mieć różny sposób oddziaływania lapatynibu i trastuzumabu w stosunku do szlaku AMPK (*AMP-activated kinase*) warunkującego utrzymanie homeostazy energetycznej w kardiomiocytach i komórkach nowotworowych. Aktywacja tego szlaku przez lapatynib

(w odróżnieniu od trastuzumabu) indukuje szereg procesów biochemicznych, które z jednej strony zwalniają lub hamują mechanizmy pochłaniające ATP, z drugiej zaś strony nasilają jego produkcję w mitochondrium komórkowym, co w rezultacie daje efekt kardioprotekcyjny, zapobiegając m.in. śmierci kardiomiocytów zależnej od czynnika martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*).

Przy interpretacji odmiennego profilu bezpieczeństwa kardiologicznego lapatynibu i trastuzumabu należy także pamiętać o istotnie dłuższym czasie pomiędzy terapią antracyklinami a podawaniem leku w badaniach klinicznych dotyczących zastosowania lapatynibu w porównaniu z badaniami odnoszącymi się do terapii trastuzumabem. Fakt ten może bowiem tłumaczyć znacznie mniejsze ryzyko kardiotoxyczności lapatynibu. Jednocześnie częstość zdarzeń sercowych obserwowanych w czasie leczenia lapatynibem, jako II linii terapii celowanej, może być wynikiem przetrwałych uszkodzeń serca po poprzedniej terapii trastuzumabem.

Lapatynib

W badaniu III fazy EGF100151, będącym podstawą rejestracji skojarzenia lapatynibu i kapecytabiny u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-pozytywnym rakiem piersi, po niepowodzeniu terapii zawierającej antracykliny, taksany oraz trastuzumab, wykazano korzystny profil bezpieczeństwa kardiologicznego ocenianej kombinacji leków [12]. Do badania kwalifikowano chore z wartością LVEF (określoną w badaniu ECHO lub MUGA) mieszczącą się w granicach normy wymaganej w danej instytucji. W czasie leczenia obowiązywało prospektywne monitorowanie funkcji serca (badanie ECHO lub MUGA przy każdej ocenie efektywności), przy czym zdarzenie sercowe definiowano jako każde objawowe obniżenie wartości LVEF (bez względu na stopień spadku) lub jako bezobjawowe obniżenie LVEF o przynajmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej i jednocześnie poniżej poziomu dolnej granicy normy wymaganej w danej instytucji [13].

U chorych z objawową dysfunkcją serca przerywano leczenie w sposób definitywny, natomiast w przypadkach bezobjawowego spadku LVEF podawanie lapatynibu przerywano na okres 2–3 tygodni i, jeśli po tym czasie występowała normalizacja wartości LVEF, wznowiano podawanie leku w zmniejszonej dawce, tj. 1000 mg dziennie [13]. W populacji chorych ocenionych pod względem bezpieczeństwa terapii działania niepożądane ze strony układu krążenia występowały pod postacią zdefiniowanej bezobjawowej dysfunkcji serca (5 przypadków w ramieniu z leczeniem skojarzonym i 2 przypadki w ramieniu otrzymującym monoterapię kapecytabiną) [12]. Ponadto,

u 1 chorej z asymptomatycznym obniżeniem LVEF poddawanej terapii skojarzonej rozwinęła się angina Prinzmetala będąca przyczyną wykluczenia z badania [12].

Wszystkie zdarzenia sercowe w ramieniu z leczeniem skojarzonym oceniono jako związane ze stosowaną kombinacją leków, przy czym we wszystkich przypadkach obserwowany spadek LVEF był odwracalny i nie stanowił przyczyny trwałej dyskontynuacji terapii. Oba przypadki obniżenia LVEF w ramieniu poddanym monoterapii kapecytabiną zostały zaklasyfikowane jako niezwiązane z przeprowadzonym leczeniem. Nie stwierdzono różnic w średniej wartości LVEF pomiędzy ramionami badania [12].

Podobnie niską częstość epizodów ze strony układu krążenia obserwowano w trakcie leczenia lapatynibem z kapecytabiną podawanych w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu do Lapatynibu (LEAP, *Lapatinib Expanded Access Program*), obejmującego 4283 chorych z 45 krajów z HER2-pozytywnym rozsianym rakiem piersi po uprzednim leczeniu antracyklinami, taksanami i trastuzumabem [14]. Do programu kwalifikowano chore z wartością LVEF (określoną na podstawie badania ECHO lub MUGA) mieszczącą się w granicach normy w danej instytucji. Objawowa niewydolność serca, jak również aktywna choroba serca w wywiadzie w okresie 6 miesięcy poprzedzających nabór do leczenia stanowiły kryterium wykluczające udział w programie. W czasie leczenia obowiązywało prospektywne monitorowanie funkcji serca.

Wśród chorych zakwalifikowanych do programu obniżenie wartości LVEF obserwowano u 34 osób, przy czym spadek o $\geq 20\%$ w stosunku do poziomu wyjściowego i poniżej dolnej granicy normy w danej instytucji [tj. w stopniu 3. lub 4. wg *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (NCICTC)] odnotowano w 21 przypadkach (0,5% wszystkich ocenianych) [14]. Wśród chorych z dysfunkcją serca w stopniu 3. lub 4. według NCICTC obniżenie LVEF występowało przeciętnie po 79 dniach trwania terapii (zakres 11–175 dni), przy nadirze wynoszącym średnio 33% wartości wyjściowej (zakres 20–65%). Dysfunkcja serca w 8 przypadkach miała charakter objawowy. Spośród 13 chorych z bezobjawowym spadkiem LVEF w stopniu 3. lub 4. według NCICTC leczenie przerwano u 11. W całej podgrupie 21 chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi ze strony układu krążenia dysfunkcje serca miały charakter odwracalny w 15 przypadkach, u 2 osób trwały do momentu zgonu z powodu progresji choroby nowotworowej, zaś w 3 przypadkach odnotowano brak danych co do ewolucji obserwowanych zaburzeń kardiologicznych. U 1 chorej z dekomensacją serca w stopniu 4., hepatomegalią i obustronnym wysiękiem opłucnowym wystąpił zgon w 110 dni po rozpoczęciu terapii ocenianą kombinacją leków, co w ocenie badaczy było prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem [14].

Należy podkreślić, że jednoznaczna ocenę obserwowanych w programie zdarzeń sercowych utrudniają uprzednio zastosowane kardiotoksyczne metody terapii opierające się na antracyklinach i trastuzumabie, a także współistniejące dodatkowe obciążenia układu sercowo-naczyniowego, jak nadciśnienie tętnicze, przebyta radioterapia lewej strony klatki piersiowej lub zajęcie płuc i śródpiersia przez proces zasadniczy [14].

W badaniu EGF30008 oceniającym połączenie lapatynibu z letrozolem w I rzucie leczenia chorych na rozsianego raka piersi w porównaniu ze skojarzeniem letrozolu z placebo, w grupie 1286 chorych w wieku pomenopauzalnym, spośród których centralnie potwierdzoną nadekspresję receptora HER2 wykazywało 219 osób, obowiązywało także prospektywne monitorowanie funkcji serca (w odstępach 8-tygodniowych przed 108. tygodniem terapii, a następnie co 12 tygodni) [15]. W populacji chorych ocenianych pod względem bezpieczeństwa terapii odnotowano 7 przypadków objawowego obniżenia LVEF (w tym 5 przypadków wśród chorych leczonych lapatynibem w skojarzeniu z letrozolem, stanowiących 0,8% całej grupy) oraz 1 zgon z przyczyn kardiologicznych (u chorej leczonej letrozolem z placebo) [15].

Bezpieczeństwo kardiologiczne lapatynibu było też przedmiotem przeprowadzonej przez Perez i wsp. zbiorczej analizy [16], obejmującej 4990 chorych uczestniczących w 44 badaniach klinicznych (w tym 25 badań I fazy, 13 — II fazy i 6 — III fazy). Wśród tych chorych lapatynib otrzymywało 3689 osób (w tym 54% w monoterapii, 41% w skojarzeniu z chemioterapią, 5% łącznie z trastuzumabem). Do leczenia kwalifikowano chore z wartością LVEF $\geq 40\%$ (w badaniach I fazy) lub mieszczącą się w granicach normy obowiązującej w danej instytucji (w badaniach II i III fazy), bez wywiadu niekontrolowanej lub objawowej choroby wieńcowej, arytmii lub zastoinowej niewydolności serca (CHF). W czasie podawania lapatynibu LVEF oceniano prospektywnie w badaniach ECHO lub MUGA wykonywanych co 8 tygodni oraz przy wycofaniu z leczenia [16].

Spośród chorych leczonych lapatynibem zdarzenia sercowe zdefiniowane zgodnie z wytycznymi NCICTC jako objawowe (dysfunkcja skurczu lewej komory w stopniu 3. lub 4.) lub bezobjawowe (asymptomatyczny spadek LVEF $\geq 20\%$ w stosunku do poziomu wyjściowego i poniżej dolnej granicy normy w danej instytucji) wystąpiły u 60 osób, w tym 53 chorych (1,4%) z bezobjawową dysfunkcją serca i 7 osób (0,2%) z objawową niewydolnością krążenia. Porównawczo, wśród 1301 chorych, którzy nie otrzymywali lapatynibu z ramienia kontrolnych analizowanych badań klinicznych, zdarzenia sercowe stwierdzono u 9 osób (0,7%) [16]. Należy podkreślić, że nie odnotowano żadnego zgonu z przyczyn kardiologicznych powiązanego z ocenianą terapią lapatynibem. Wśród chorych z obserwowanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu krążenia,

w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj leczenia poprzedzającego podawanie lapatynibu, tj. opierającego się na antracyklinach ($n = 12$), trastuzumabie ($n = 14$) lub bez żadnego z tych leków ($n = 34$), częstość zdarzeń sercowych wynosiła odpowiednio 2,2%, 1,7% i 1,5%. Parametry charakteryzujące grupę chorych, u których wystąpiły zdarzenia sercowe, były reprezentatywne dla całej ocenianej populacji — nie zidentyfikowano czynników powiązanych w istotny sposób z rozwojem dysfunkcji serca (obniżeniem LVEF) [16].

Spadek wartości LVEF występował przeciętnie po 13 tygodniach ocenianej terapii i utrzymywał się przez 7,3 tygodnia, przy czym rzadko miał on ciężką postać, a nadir wynosił średnio $43\% \pm 6,7\%$ (95% CI 20,0–54,5%) [16]. Spośród chorych z obserwowaną dysfunkcją serca dostępne są wyniki leczenia powikłań kardiologicznych jedynie u 40 osób. W tej podgrupie u 35 chorych (88%) udało się w wyniku leczenia kardiologicznego uzyskać poprawę funkcji serca. Wystąpienie zdarzeń sercowych było przyczyną przerwania podawania lapatynibu u 35 chorych (w tym u 31 osób w sposób definitywny), zaś 25 osób kontynuowało leczenie pomimo pojawienia się określonych protokołem badania kryteriów jego wstrzymania. Niezależnie jednak od tego, czy terapię przerywano (zgodnie z protokołem), czy kontynuowano po decyzji badacza, wyniki leczenia kardiologicznego były podobne [16].

Spośród chorych z objawową dysfunkcją serca leczenie kardiologiczne przyniosło poprawę u 4 osób (u 2 chorych pełną), w 1 przypadku nie uzyskano odpowiedzi, zaś dane na temat skuteczności leczenia 2 pozostałych chorych są niewystarczające (obie osoby zmarły z powodu postępu choroby zasadniczej) [16].

Profilaktyka CRCD typu II

Profilaktyka dysfunkcji mięśnia sercowego spowodowana chemioterapią typu II — CRCD typu II — obejmuje [17–19]:

- kompleksową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego przed rozpoczęciem leczenia opartego na lapatynibie — a w najszerszym ujęciu tego problemu — przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego w ogóle, w celu redukcji potencjalnych czynników ryzyka kardiotoksyczności na wczesnym etapie poprzez zmianę stylu życia (dieta, regularny wysiłek, zaprzestanie palenia tytoniu), regulację gospodarki węglowodanowej i lipidowej, kontrolę ciśnienia tętniczego itp.;
- racjonalne planowanie leczenia onkologicznego — obniżenie zdolności naprawczych miokardium w związku z blokadą receptora HER2 sprawia, że uszkodzenia powstałe wskutek leczenia poprzedzającego (chemio- lub radioterapia) mogą — przy współistniejącej terapii anty-HER2 — ujawnić się

lub nałożyć na uszkodzenia związane z samymi lekami celowanymi. Dlatego u wszystkich chorych z rozpoznaniem HER2-pozytywnego raka piersi, niezależnie od etapu leczenia choroby nowotworowej, ważne jest także dobranie metod leczenia, aby zminimalizować ryzyko powstania dysfunkcji serca. Najważniejsze przy tym wydaje się: w aspekcie radioterapii — odpowiedni dobór technik i rodzaju promieniowania (maksymalnie oszczędzające serce), zaś w aspekcie chemioterapii — nieprzekraczanie dawek kumulacyjnych antracyklin uznanych za bezpieczne przy ewentualnym sekwencyjnym zastosowaniu trastuzumabu (tj. 240 mg/m^2 dla doksorubicyny i 420 mg/m^2 dla epirubicyny), a u osób ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym rozważenie innych niż doksorubicyna postaci antracyklin (II i III generacji) lub schematów niezawierających antracyklin (także w leczeniu uzupełniającym);

- staranną kwalifikację do terapii celowanej anty-HER2 — z wyłączeniem osób z objawową niewydolnością serca, nieustabilizowaną chorobą wieńcową, niekontrolowanym ciśnieniem oraz osób z frakcją wyrzutową poniżej dolnej granicy przyjętej normy;
- prospektywne monitorowanie czynności serca (badanie podmiotowe i przedmiotowe z kontrolą masy ciała, tętna i ciśnienia tętniczego, kontrolą gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz koagulogramu, badanie EKG i ECHO) w czasie leczenia anty-HER2 i po jego zakończeniu z przestrzeganiem podawanego wyżej algorytmu postępowania;
- farmakoterapię kardioprotekcyjną w przypadku chorych mających za sobą jakiś etap leczenia onkologicznego. Sam fakt przebycia potencjalnie kardiotoksycznej chemioterapii, jak i radioterapii czyni z nich osoby wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego należące według klasyfikacji *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACCI/AHA) do stopnia A niewydolności serca, czyli stanu, w którym nie ma jeszcze wykładników dysfunkcji mięśnia sercowego w badaniach obrazowych oraz w badaniu klinicznym, ale zwiększone jest prawdopodobieństwo występowania CHF w przyszłości. Dlatego, w świetle obowiązujących poglądów, u każdej chorej kwalifikowanej do chemioterapii i/lub radioterapii celowej jest rozważenie farmakoterapii inhibitorem konwertazy (ACEI), jako jedynej przebadanej i udowodnionej formy prewencji kardiomiopatii jatrogennej [19], zaś u chorych z już występującą dysfunkcją serca dodanie β -adrenolityku [17].

Duży stopień odwracalności zaburzeń serca w przypadku CRCD typu II i ich stosunkowo łatwe poddawanie się klasycznej farmakoterapii sprawiają, że po ustąpieniu objawów klinicznych i normalizacji parametrów funkcji serca w większości przypadków możliwy jest powrót do przerwanej terapii. W przypadku leczenia lapatynibem,

jeśli upłyną co najmniej 2 tygodnie, wartość LVEF powróci do normy i wycofają się objawy dysfunkcji serca, można rozpocząć ponowne stosowanie leku w zmniejszonej dawce, tj. 1000 mg/dz. — w przypadku skojarzenia z kapecytabiną i 1250 mg/dz. — w przypadku skojarzenia z letrozolem [20].

Należy dodać, że nie przeprowadzono badania oceniającego stosowanie lapatynibu u osób z objawową niewydolnością krążenia, jak również oceniającego potencjalny wpływ leku na wydłużenie odstępu QT. W otwartym badaniu mającym na celu ustalenie dawki lapatynibu, przeprowadzanym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, obserwowano zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc — skąd postulat szczególnej ostrożności w stanach, którym może towarzyszyć wydłużenie tego odstępu (hipoglikemia, hipomagnezemia, zespół wrodzonego wydłużenia odcinka QT) oraz potrzeba monitorowania przebiegu leczenia na podstawie badania elektrokardiograficznego [20].

Postępowanie w przypadku obniżenia LVEF

W przypadku wystąpienia objawów zmniejszenia LVEF 3. lub większego stopnia według klasyfikacji NCICTC lub spadku LVEF poniżej dolnej granicy przyjętej normy należy wstrzymać podawanie lapatynibu [20], przy czym wskazane są [17]:

- konsultacja kardiologiczna;
- oznaczenie biochemiczne wykładników uszkodzenia serca, tj. troponin sercowych (troponiny I — Tn I, troponiny T — TnT) i peptydów natriuretycznych [tj. peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide* oraz N-końcowego fragmentu prohormonu (NT-proBNP, N-terminal *pro-BNP*)];
- wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii (inhibitor konwertazy z β -adrenolitykiem, ewentualnie diuretyki, leki nasercowe);
- w przypadku dalszego utrzymywania się objawów niewydolności serca zastosowanie dożylną farmakoterapii (diuretyki, leki inotropowo-dodatnie) i w dalszej kolejności elektroterapii, tj. implantacji układu resynchronizującego (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) z automatycznym kardiowerterem-defibrylatorem (CRT-D) serca lub bez.

Podsumowanie

Powikłania ze strony układu krążenia w trakcie leczenia lapatynibem nie występują często i rzadko są powodem zakończenia leczenia. Niemniej jednak, ze względu na istniejące ryzyko ich pojawienia się oraz przebyte uprzednio potencjalnie kardiotoksyczne leczenie,

konieczna jest właściwa kwalifikacja chorych, zastosowanie profilaktyki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia dysfunkcji mięśnia sercowego (CRCD typu II) oraz monitorowanie stanu chorego, wartości frakcji wyrzutowej lewej komory i czynności serca w trakcie leczenia.

Piśmiennictwo

1. Lee K.F., Simon H., Chen H., Bates B., Hung M.C., Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995; 378: 394–398.
2. Erickson S.L., O'Shea K.S., Ghaboosi N. i wsp. ErbB3 is required for normal cerebellar and cardiac development: a comparison with ErbB2-and heregulin-deficient mice. *Development* 1997; 124: 4999–5011.
3. Crone S.A., Zhao Y.Y., Fan L. i wsp. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat. Med.* 2002; 8: 459–465.
4. Chien K.R. Herceptin and the heart — a molecular modifier of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 789–790.
5. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. i wsp. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1215–1221.
6. Perez E.A., Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 322–329.
7. Speyer J. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical experience. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1156–1157.
8. Lemmens K., Fransen P., Sys S.U., Brutsaert D.L., De Keulenaer G.W. Neuregulin-1 induces a negative inotropic effect in cardiac muscle: role of nitric oxide synthase. *Circulation* 2004; 109: 324–326.
9. Sawyer D.B., Zuppinger C., Miller T.A., Eppenberger H.M., Suter T.M. Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2002; 105: 1551–1554.
10. Spector N.L., Yarden Y., Smith B. i wsp. Activation of AMP-activated protein kinase by human EGF receptor 2/EGF receptor tyrosine kinase inhibitor protects cardiac cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 10607–10612.
11. Shell S.A., Lyass L., Trusk P.B., Pry K.J., Wappel R.L., Bacus S.S. Activation of AMPK is necessary for killing cancer cells and sparing cardiac cells. *Cell Cycle* 2008; 7: 1769–1775.
12. Cameron D., Casey M., Press M. i wsp. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112: 533–543.
13. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
14. Capri G., Chang J., Chen S.C. i wsp. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 474–480.
15. Johnston S., Pippen J. Jr., Pivot X. i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538–5546.
16. Perez E.A., Koehler M., Byrne J., Preston A.J., Rappold E., Ewer M.S. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 679–686.
17. Opolski G., Krzakowski M. Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Rekomendacje Krajowego Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi. Medical Education, Warszawa 2010.
18. Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 rok. Via Medica, Gdańsk 2011.
19. Silber J.H., Cnaan A., Clark B.J. i wsp. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 820–828.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb, 2012. www.ema.eu.