

Kardiowerter-defibrylator w leczeniu arytmii wywołanej trastuzumabem stosowanym w terapii uzupełniającej u chorej na raka piersi z nadekspresją naskórkowego receptora wzrostu typu 2

Cardioverter-defibrillator in the treatment of arrhythmia induced by trastuzumab used in the adjuvant setting in a patient with positive human epidermal growth factor receptor type-2 breast cancer

Grzegorz Piotrowski¹, Rafał Gawor¹, Robert Słomka¹, Maciej Banasiak¹, Paweł Strzelecki¹, Zenon Gawor¹, Piotr Potemski²

¹Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

²Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Abstract

A case of a 36-year old woman with HER2-positive early breast cancer treated with adjuvant trastuzumab left ventricle dysfunction and cardiac arrest in ventricular fibrillation mechanism is presented. After having been successfully resuscitated, trastuzumab therapy was withheld, pharmacotherapy (beta-blocker, ACE-I) implemented and ICD was implanted. Echocardiography performed 6 months later, revealed normal systolic function of the left ventricle. The patient died despite further oncologic treatment due to progression of the disease. The authors discuss the approach to this dramatic but lone cardiac side effect of trastuzumab treatment.

Key words: trastuzumab, cardiotoxicity, early breast cancer, HER2

Kardiol Pol 2012; 70, 7: 756–757

WSTĘP

W 20–30% przypadków raka piersi dochodzi do nadekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), co wiąże się z gorszym rokowaniem [1]. Trastuzumab, przeciwciało monoklonalne łączące się z zewnątrzkomórkową domeną receptora HER2 na komórkach raka piersi, powoduje zablokowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem tego receptora, co daje efekt cytostaticzny. Stosowanie trastuzumabu stało się standardem w leczeniu raka piersi z nadekspresją receptora HER2, ale niestety wiąże się z większym ryzykiem kardiotoxyczności, której najczęstszą postacią jest bezobjawowa dysfunkcja skurczowa lewej komory (LV) (4–33%) [2] i objawowa niewydolność serca (1,9–4%) [3]. Inne postaci kardiotoxycznych efektów opisano sporadycznie [4–6].

OPIS PRZYPADKU

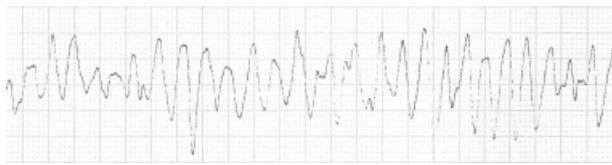
Kobietę w wieku 36 lat przeniesiono na Oddział Kardiologii WSS im. M. Kopernika w Łodzi z OIOM, gdzie była wcześniej hospitalizowana przez 2 dni z powodu zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór (VF).

Pacjentka była leczona uzupełniająco trastuzumabem z powodu raka piersi z nadekspresją HER2. Po 4 cyklach chemioterapii neoadiuwantowej AT (doksorubicyna i docetaksel) wykonano radykalny zabieg operacyjny (badanie histopatologiczne: inwazyjny rak przewodowy, cT2cN2M0, HER2 3+), następnie podano 4 cykle leczenia adiuwantowego AC (doksorubicyna i cyklofosamid), zastosowano radioterapię i immunoterapię uzupełniającą trastuzumabem (8 mg/kg dawka wysycająca, a później 6 mg/kg co 3 tygodnie). Po zakończeniu

Adres do korespondencji:

dr n. med. Grzegorz Piotrowski, Oddział Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93–519 Łódź, e-mail: gpiotr4@wp.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Migotanie komór zarejestrowane podczas resuscytacji

chemioterapii zastosowano także tamoksyfen. Całkowita dawka skumulowana doksorubicyny wynosiła 440 mg/m², czas od podania ostatniej dawki antracykliny do pierwszej dawki trastuzumabu wynosił 62 dni.

Przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem pacjentka nie miała obciążającego wywiadu rodzinnego, zapis EKG i obraz echokardiograficzny były prawidłowe. Ponieważ kontrolne badanie echokardiograficzne wykazało istotne, bezobjawowe pogorszenie funkcji skurczowej LV (LVEF = 34%) po 4 dawkach trastuzumabu odstawił lek i włączono leczenie krążeniowe (karwedilol, ramipryl). W ciągu 5 miesięcy zaobserwowano stopniową poprawę funkcji skurczowej LV z jej normalizacją (LVEF = 52%). Mimo długiego okresu poprawy zastosowano ponownie trastuzumab z powodu dużego ryzyka nawrotu choroby nowotworowej.

Po 3 kolejnych dawkach leku, na korytarzu szpitala, w dniu wyznaczonym na podanie 4. dawki trastuzumabu, przed rozpoczęciem kolejnej iniekcji, doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie VF (ryc. 1). Po skutecznej reanimacji pacjentkę przyjęto na OIOM w stanie ciężkim, we wstrząsie (RR 80/40 mm Hg, tachykardia 130/min), wymagającą początkowo wlewu aminopresyjnych i mechanicznej wentylacji. Wyniki badań dodatkowych wykazały prawidłowe stężenie troponiny T (< 0,001 ng/ml), stężenie potasu w dolnej granicy normy (3,6 mmol/l), prawidłowe stężenie D-dimerów fibryny (0,3 mg/ml), wykluczające z dużym prawdopodobieństwem zatorowość płucną. Na podstawie echokardiografii stwierdzono powiększenie lewego przedsionka, uogólnioną hipokinęzę ścian LV, obniżoną LVEF (35%), niewielką niedomykalność mitralną, a w badaniu EKG — obniżenie odcinka ST o 1 mm w odprowadzeniach V4–V6. Stan pacjentki ulegał stopniowej poprawie.

Po miesiącu funkcja LV nadal pozostawała upośledzona (LVEF = 40%). Ponieważ przewidywany czas przeżycia pacjentki przekraczał 1 rok, implantowano kardiowerter-defibrylator (ICD). Kilka dni później pacjentka została wypisana ze szpitala w dobrym stanie z prawidłowo funkcjonującym ICD i pozostawała pod stałą opieką Poradni Kardiologicznej szpitala. W wykonanej po 6 miesiącach echokardiografii stwierdzono prawidłowe wymiary jam serca (LV 5,2/3,6 cm), prawidłową funkcję skurczową LV (LVEF = 55%) i płyn w jamie osierdza (1,8 cm za tylną ścianą w prezentacji M-mode). Kontrola ICD wykazała brak epizodów arytmii i wyładowań. Pacjentka nie zgłaszała kołatań serca, epizodów zasłabnięć i omdleń. Nadal przyjmowała karwedilol 25 mg i ramipryl 10 mg. Nie powrócono do leczenia trastuzumabem. W następnych 3 miesiącach stwierdzono ogniska przerzutów raka piersi do płuc i mimo stosowania kolejnych linii chemioterapii (kapecitabina, docetaksel) pacjentka zmarła z powodu progresji choroby nowotworowej.

OMÓWIENIE

Trastuzumab jest rutynowo stosowany w leczeniu uzupełniającym raka piersi z nadekspresją receptora HER2 i jego stosunkowo duża skuteczność jest okupiona częstymi powikłaniami ze strony serca. Uszkodzenie serca po trastuzumabie uważa się za łagodne i odwracalne. Zwykle po odstawieniu leku dochodzi do poprawy funkcji skurczowej i ustąpienia objawów [7].

Przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem obowiązuje ocena układu sercowo-naczyniowego, z oceną czynności skurczowej LV. Również podczas leczenia obowiązkowa jest kontrola funkcji LV co 3–4 miesiące [8, 9]. Postuluje się, aby w tym celu wykorzystywać oznaczenia BNP i troponin sercowych, ale te markery nie są zalecane rutynowo w obowiązujących standardach.

U prezentowanej pacjentki po pierwszym spadku LVEF, funkcja LV stopniowo się znormalizowała po odstawieniu trastuzumabu i zastosowaniu leków krążeniowych (beta-adrenolityk, inhibitor ACE). Następny, bezobjawowy początkowo spadek LVEF był prawdopodobnie związany z zatrzymaniem krążenia w mechanizmie VF. W ramach wtórnej prewencji implantowano ICD?

Powstaje pytanie, czy potrzebnie został implantowany ICD? Czy rzeczywiście potencjalnie odwracalna dysfunkcja LV była przyczyną arytmii? Ekspozycja na trastuzumab mogła być głównym czynnikiem proarytmogennym. Tym bardziej, że opisano w literaturze przypadek VT związanego ze stosowaniem trastuzumabu u pacjentki z zachowaną funkcją kurczową LV [10].

Podsumowując, chociaż kardiotokyczność trastuzumabu jest uważana za łagodną i odwracalną, to możliwe są także jej groźne dla życia postaci.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987; 235: 177–182.
- Tripathy D, Seidman A, Keefe D, Hudis C, Paton V, Lieberman G. Effect of cardiac dysfunction on treatment outcomes in women receiving trastuzumab for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2004; 5: 293–298.
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 7811–7819.
- Oliveira M, Nave M, Gil N, Passos-Coelho JL. Sudden death during adjuvant trastuzumab therapy of breast cancer. *Ann Oncol*, 2010; 21: 901.
- Olin RL, Desai SS, Fox K Davidson RL. Non-myopathic cardiac events in two patients treated with trastuzumab. *Breast J*, 2007; 13: 211–212.
- ATu CM, Chu KM, Yang SP, Cheng SM, Wang WB. Trastuzumab (Herceptin)-associated cardiomyopathy presented as new onset of complete left bundle-branch block mimicking acute coronary syndrome: a case report and literature review. *Am J Emerg Med*, 2009; 27: 903 e1–e3.
- Ewer MS, Voelletich MT, Durand JB et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 7820–7826.
- Mackey JR, Clemons M, Cote MA et al. Cardiac management of adjuvant trastuzumab therapy: recommendation of the Canadian Working Group. *Current Oncol*, 2008; 15: 24–35.
- Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*, 2009; 100: 684–692.
- Ferguson C, Clarke J, Herity NA. Ventricular tachycardia associated with trastuzumab. *N Engl J Med*, 2006; 354: 648–649.