

# ICD w dysfunkcji serca wywołanej przez trastuzumab — jeden z najważniejszych problemów w kardiatoonkologii

dr n. med. Sebastian Szmit<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

<sup>2</sup>Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

<sup>3</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



## TRASTUZUMAB A RYZYKO POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Trastuzumab, przeciwciało monoklonalne anty-HER2, jest zarejestrowany w terapii pacjentów z HER2 — dodatnim rakiem piersi, zarówno w stadium wczesnym, jak i w stadium choroby z przerzutami. Leczenie trastuzumabem może prowadzić do zmian geometrii, struktury i funkcji białek odpowiedzialnych za kurczliwość mięśnia sercowego [1].

Podstawowa teza wyjaśniająca wskazuje na udział receptora HER2 w naturalnych mechanizmach naprawczych miokardium [2]. Delecja w genie dla receptora HER2 prowadzi do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej [3].

Szlak sygnałowy zależny od HER2/ErbB2 pozwala zachować właściwą strukturę, kurczliwość i funkcję miokardium mimo ustawicznego wpływu niekorzystnych czynników (nie-dokrwienia, stanów zapalnych, zwyżek ciśnienia itp.) [4]. Moduluje również aktywację enzymów warunkujących odpowiedź na stres oksydacyjny związany z terapią antracyklinami [5]. Na modelu zwierzęcym udowodniono, że gdy podawano antracykliny, to tylko myszy z aktywowanym szlakiem NRG-1/HER2 miały zwiększoną fosforylację HER2, czyli uruchomione mechanizmy kardioprotekcyjne. Dlatego podawanie nawet niskich dawek antracyklin w skojarzeniu z trastuzumabem skutkuje zwiększonym odsetkiem występowania niewydolności serca (HF).

Najbardziej niepokojące dane pochodzą z pracy Seidmana i wsp. [6]. Trastuzumab podawano jednocześnie z doksorubicyną, a ryzyko kardiotoxyczności było wysokie: objawowa HF pojawiła się aż u 27% kobiet, które otrzymały doksorubicynę w skojarzeniu z cyklofosfamidem i trastuzumabem, a ciężka HF III lub IV klasy wg NYHA — u 16% kobiet.

W wszystkich badaniach klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego raka piersi zalecano sekwencyjną terapię antracyklinami, taksanami (paklitaksel lub docetaksel),

a następnie trastuzumabem. Łączna analiza bezpieczeństwa kardiologicznego jest trudna, ponieważ były różnice w charakterystyce kwalifikowanych pacjentek, istniały odmienne metody oceny funkcji serca, różne sposoby podawania trastuzumabu. Obserwowano bardzo różny stopień ciężkości klinicznej HF, ale przebiegała ona bez towarzyszących zmian ultrastrukturalnych w miokardium [7, 8]. Ryzyko HF wzrosło, jeśli wcześniej były stosowane antracykliny.

Autorzy słusznie podkreślili, że inne niż HF postaci kardiotoxyczności były opisywane sporadycznie [9]. Oczywiście najbardziej niepokojące są zawsze informacje o nagłych zgonach sercowych [10]. Muehlbauer i wsp. [11] podczas 31<sup>st</sup> *Annual San Antonio Breast Cancer Symposium* podali, że u 6,6% (45 spośród 683 chorych) leczonych trastuzumabem z powodu zaawansowanego raka piersi występowały zaburzenia rytmu serca. Odczuwane były najczęściej jako kołatanie serca. Zgodnie z kryteriami CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, v3.0), stosowanymi do oceny toksyczności leczenia, u 81,8% osób stanowiły 1. stopień toksyczności, u 16,3% — stopień 2., a tylko u 1,8% — stopień 3. Ponadto u 90,9% kobiet były to zdarzenia przejściowe, niewymagające przewlekłej terapii.

Autorzy podkreślają, że u opisanej pacjentki nie występowały klasyczne czynniki ryzyka HF, ale warto zwrócić uwagę na czynniki ryzyka wynikające z terapii onkologicznej:

- całkowita dawka skumulowana doksorubicyny wynosiła 440 mg/m<sup>2</sup> (podano 4 kursy doksorubicyny w skojarzeniu z docetaksem (AT) jako terapii neoadiuwantowej i 4 kursy doksorubicyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem (AC) jako terapii adiuwantowej) — historyczne dostępne dane wskazują, że przy tej dawce ryzyko HF wynosi 38% [12]. Inni autorzy określają to ryzyko jako RR = 3,3 na każde 100 mg/m<sup>2</sup> podanej doksorubicyny [13]; analogicznie dla epirubicyny: HR = 1,4 na każde 100 mg/m<sup>2</sup> [14]. W badaniu HERA większe ryzyko HF jednoznacznie wiązało się z wyższą łączną dawką doksorubicyny (287 v. 257 mg/m<sup>2</sup>) lub epirubicyny (480 v. 422 mg/m<sup>2</sup>) [15];

- zastosowana radioterapia — niestety autorzy nie podają ani dawki promieniowania, ani wielkości frakcji, ani której piersi dotyczyła choroba nowotworowa — pierś lewa stwarza wyższe ryzyko powikłań, podobnie dawka promieniowania stanowi wg niektórych danych istotny czynnik ryzyka dla HF; statystycznie radioterapia śródpiersia zwiększa ryzyko o HR = 2,08 (p = 0,004);
- pacjentka otrzymywała tamoksifen — hormonoterapia to kolejny czynnik ryzyka HR = 1,87 (p = 0,003), potwierdzono wpływ tamoksifenu na kardiotoxycyzość epirubicyny, można go wytłumaczyć tym, że tamoksifen zwiększa poziom stresu oksydacyjnego i może aktywować kaspazę 3, która odgrywa ważną rolę w rozwoju HF, bowiem jej zwiększona aktywność prowadzi do apoptozy miocytów [16];
- czas od ostatniej dawki antracykliny do pierwszej dawki trastuzumabu wynosił 62 dni — uznaje się, że im krótszy czas, tym większe ryzyko HF, największe ryzyko w badaniach klinicznych odnotowywano dla czasu wynoszącego 4 tygodnie (28 dni), a najniższe — 12 tygodnie (84 dni);
- niestety nie ma dokładnej informacji, ile wynosiła frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem — w badaniu NSABP B-31 [17] oraz N9831 [18] czynność skurczowa serca w granicach LVEF = 50–54% przed rozpoczęciem podawania trastuzumabu przepowiadała większe ryzyko HF;
- brak informacji na temat wskaźnika masy ciała (BMI) chorej — podwyższony BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu z wartością prawidłową (≥ 20 ale < 25 kg/m<sup>2</sup>) stanowił istotny czynnik ryzyka HF podczas leczenia trastuzumabem.

W badaniach klinicznych z trastuzumabem nie odnotowano nagłych zgonów sercowych u chorych stosujących ten lek. Niemniej w codziennej praktyce klinicznej, gdzie kwalifikuje się pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka, można zetknąć się z takimi poważnymi zdarzeniami, czego dowód dali nam polscy autorzy w powyższej pracy.

Zauważmy, że bezobjawową dysfunkcję skurczową lewej komory (LVEF = 34%) stwierdzono po raz pierwszy po 4 dawce trastuzumabu, czyli po 9 tygodniach leczenia trastuzumabem. Fakt ten podkreśla zasadność obowiązującego rygorystycznego algorytmu, gdzie kontrolne badanie echokardiograficzne wykonuje się co 9 tygodni. Nie zaobserwowano zależności ryzyka HF od podanej dawki trastuzumabu. W badaniu HERA częściej wykonywano kontrolne badania echokardiograficzne i prawdopodobnie był to jeden z czynników gwarantujących niższy odsetek kardiotoxycyzości. Na pewno taka rygorystyczna strategia umożliwiła wczesne rozpoznanie bezobjawowej dysfunkcji serca i zapobieganie innym poważniejszym zdarzeniom sercowo-naczyniowym [19]. W opisanym przypadku, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, wstrzymano leczenie przeciwnowotworowe, słusznie włączono karwedilol i ramipryl. Takie postępowanie jest również zgodnie z polskimi rekomendacjami [20].

### SKUTECZNOŚĆ LECZENIA JATROGENNEJ DYSFUNKCJI SERCA WYWOŁANEJ TRASTUZUMABEM

Zwróćmy uwagę, że u opisaney chorej czas do uzyskania normalizacji funkcji skurczowej serca (wzrost LVEF z 34% do 52%) wyniósł 5 miesięcy. Ta obserwacja jest zgodna z danymi dostępnymi w literaturze.

Dysfunkcję skurczową mięśnia lewej komory powodowaną przez trastuzumab uznaje się jako potencjalnie odwracalną. Profesor Ewer [21] jako jeden z pierwszych postulował, że normalizację funkcji skurczowej można uzyskać po przerwaniu podawania trastuzumabu. W wielu przypadkach konieczne jednak było zastosowanie leczenia typowego dla HF [22]. Standardowa farmakoterapia może istotnie przyspieszyć powrót prawidłowej funkcji serca [23].

W badaniu N9831 [24] dysfunkcja serca wywołana przez trastuzumab występowała z częstością: 14% po 6 miesiącach, 9,4% po 9 miesiącach i 5,8% po 18 miesiącach. Normalizację LVEF zaobserwowano u 5,1% po 6 miesiącach, u kolejnych 4,9% po 9 miesiącach oraz u 0,3% po 18 miesiącach, natomiast brak poprawy u 3,8% po 6 miesiącach, u 2,8% po 9 miesiącach oraz u 0,5% po 18 miesiącach. Leczenie transtuzumabem wznowiono u ok. 50% chorych po normalizacji LVEF.

W badaniach NSABP B-31 oraz NCCTG N9831 u wszystkich kobiet z powikłaniami zastosowano typową farmakoterapię HF. Całkowitą odwracalność dysfunkcji skurczowej serca odnotowano u 55,5% chorych. Dla porównania w grupie z HF po chemioterapii całkowitą odwracalność osiągnięto tylko u 14,3% osób.

W odległej obserwacji badania HERA [25], mediana obserwacji odległej wynosiła 3,6 roku; spośród 73 kobiet, u których odnotowano powikłania sercowo-naczyniowe, u 59 uzyskano szybką znamioną poprawę (tab. 1), spośród tych 59 kobiet aż 52 charakteryzowały się korzystnym rokowaniem odległym pod względem kardiologicznym.

Najnowsze obserwacje Cardinale i wsp. [26] dowodzą, że podczas terapii trastuzumabem dochodzi do uszkodzenia mięśnia sercowego, czego wykładnikiem jest wzrost stężenia troponin w osoczu.

### KWALIFIKACJA DO WSZCZEPIENIA ICD — PUNKT WIDZENIA KARDIOONKOLOGA

Onkolog prowadzący leczenie słusznie uznał, że dalsza terapia trastuzumabem jest konieczna, bowiem grupa chorych, do której należała opisana pacjentka, charakteryzuje się wysokim ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej. Szacuje się, że zastosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym wczesnych stadiów raka piersi w latach 2005–2015 w 5 krajach europejskich uchroni blisko 28 000 kobiet od nawrotu choroby [27].

Dzięki terapii adiuwantowej z wykorzystaniem trastuzumabu:

**Tabela 1.** Odsetek normalizacji funkcji skurczowej serca po odstawieniu trastuzumabu. Dane z badania HERA

Zdarzenia kardiologiczne	Szybka odwracalność dysfunkcji serca	Czas szybkiej odwracalności dysfunkcji serca (miesiące)
Ciężka niewydolność serca (n = 13)	9 (69,2%)	11,6 (1,3–28,7)
Objawowa niewydolność serca (n = 32)	25 (78,1%)	5,5 (0,0–28,7)
Istotna dysfunkcja skurczowa serca (n = 60)	50 (83,3%)	6,3 (0,0–33,1)
Wszystkie zdarzenia kardiologiczne (n = 73)	59 (80,8%)	6,4 (0,0–33,1)

- wg badania HERA — leczenie trastuzumabem powoduje 24-procentowy spadek ryzyka nawrotu choroby w obserwacji 4-letniej [28];
- wg badań NCCTG N9831 i NSABP B-31 — dodanie trastuzumabu do chemioterapii AC+P (doksorubicyna, cyklofosfamid, paklitaksel) spowodowało 48-procentowy spadek ryzyka nawrotu choroby w obserwacji 4-letniej; mimo stosowania „algorytmu z *cross-over*” dołączenie trastuzumabu do chemioterapii AC z paklitaksellem wiązało się z 39-procentowym spadkiem ryzyka zgonu [29];
- wg badania BCIRG 006 — dodanie trastuzumabu do chemioterapii z docetaksem, tj. schemat AC–DH (AC, następnie docetaksel w skojarzeniu z trastuzumabem), powoduje 36-procentowy spadek ryzyka nawrotu choroby i 37-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu w porównaniu ze schematem AC–D (AC, następnie docetaksel). Dodanie trastuzumabu do docetakselu z karboplatiną (schemat DCarboH) prowadzi do 25-procentowego spadku ryzyka nawrotu choroby i 9-procentowej redukcji ryzyka zgonu w porównaniu ze schematem AC–D. Dane te są określone dla obserwacji 5-letniej [30].

Po normalizacji funkcji skurczowej serca ponownie włączono terapię trastuzumabem. Niestety po kolejnych 3 dawkach leku doszło do nagłego zatrzymania krążenia (NZK) w mechanizmie częstoskurczu komorowego.

Autorzy przyjęli, że lek onkologiczny był bezpośrednim czynnikiem sprawczym arytmii. Nie można jednak wykluczyć, że prawdopodobnym czynnikiem predysponującym była ponowna dysfunkcja skurczowa wywołana przez trastuzumab. Nie dysponujemy wynikiem badania echokardiograficznego wykonanym przed NZK, zatem nie możemy jednoznacznie tego ani potwierdzić, ani wykluczyć. Prawdą jest, że troponina nie była podwyższona, a badanie echokardiograficzne wykonane po epizodzie NZK ujawniło obniżoną do 35% LVEF.

Pytaniem otwartym zostaje, czy można było zapobiec epizodowi NZK. Czy jeśli wykonywano by częściej kontrolne badania echokardiograficzne (po każdym podaniu trastuzumabu) i wcześniej stwierdzono by istotną dysfunkcję serca, czy udałoby się uniknąć zagrażającej życiu arytmii? Obowiązujące zalecenia stanowią, że „u pacjentów, u których wystąpiły bezobjawowe zaburzenia kardiologiczne, zaleca się częstsze monitorowanie (np. co 6–8 tygodni)”. Być może

wystarczyłby dokładny monitoring zmian w EKG. W przypadku kardiotoxyczności wywołanej trastuzumabem często obserwuje się zmiany w EKG pod postacią tachykardii zatokowej, obniżenia woltażu QRS i obniżenia ST, zwłaszcza w odprowadzeniach przedsercowych. Obniżenia ST stwierdzono u opisanego chorego po epizodzie NZK.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku opisanego chorego jest bardzo zasadne. Po miesiącu od NZK LVEF pozostała jeszcze nieprawidłowa (LVEF ~ 40%), ale spodziewany czas przeżycia pacjentki wynosił na pewno powyżej 1 roku. Chorą zakwalifikowano do wszczepienia ICD. Po 6 miesiącach odnotowano pełną normalizację funkcji skurczowej serca (LVEF = 55%).

Obserwujemy zatem pełny paradoks kardiologiczno-onkologiczny. Ze względu na ryzyko kardiologiczne, mimo wszczepionego ICD, nie powrócono do terapii trastuzumabem. Po 9 miesiącach od NZK stwierdzono nawrót choroby nowotworowej — pojawiły się przerzuty do płuc. Pacjentka mogłaby zostać zakwalifikowana ponownie do leczenia trastuzumabem. Warto podkreślić, że podczas terapii chorych na raka piersi z przerzutami:

- w badaniu Slamon i wsp. [31] — dodanie trastuzumabu do chemioterapii skutkowało wydłużeniem czasu wolnego od progresji z 4,6 do 7,4 miesiąca ( $p < 0,001$ ), wydłużenie przeżycia całkowitego z 20,3 do 25,1 miesiąca ( $p = 0,046$ ), co oznacza 20-procentową redukcję ryzyka zgonu;
- w badaniu Marty i wsp. [32] — dodanie trastuzumabu do docetakselu skutkowało wydłużeniem czasu wolnego od progresji z 6,1 do 11,7 miesiąca ( $p = 0,0001$ ), wydłużenie przeżycia całkowitego z 22,7 do 31,2 miesiąca ( $p = 0,0325$ ).

Podkreślając fakt, że nawet pacjentka z rozpoznaniem rakiem piersi w stadium z przerzutami leczona trastuzumabem ma szansę przeżycia dłuższego niż 1 rok, warto przytoczyć najistotniejsze dane liczbowe:

- trastuzumab w monoterapii w schemacie tygodniowym — przeżycie całkowite: mediana to 16,4 (dolna granica przedziału ufności: 12,3) miesiąca;
- trastuzumab w schemacie tygodniowym w skojarzeniu z paklitaksellem — przeżycie całkowite to 24,8 (18,6–33,7) miesiąca;

— trastuzumab w schemacie tygodniowym w skojarzeniu z docetakselem — przeżycie całkowite to 31,2 (27,3–40,8) miesiąca;

— trastuzumab w schemacie 3-tygodniowym w skojarzeniu z docetakselem — przeżycie całkowite to 47,3 (dolna granica przedziału ufności 32) miesiąca.

Mimo wszczepionego ICD i optymalnej farmakoterapii kardiologicznej, nie zdecydowano się na włączenie leczenia trastuzumabem. Pacjentka została poddana innemu schematowi leczenia, z wykorzystaniem innych potencjalnie kardiotoksycznych cytotatyków: kapecytabiny i docetakselu. Niestety nie wiadomo dokładnie, jaka była skuteczność tej terapii, można wnioskować, że raczej niewielka skoro Autorzy dość lapidarnie, w jednym zdaniu nadmieniają, że „mimo stosowania kolejnych linii chemioterapii” nastąpił zgon w przebiegu progresji choroby nowotworowej.

Podczas leczenia trastuzumabem obowiązuje zasada „korzyści dla danego pacjenta przeważają nad ryzykiem”. Dotychczas nie oceniano prospektywnie bezpieczeństwa kontynuacji lub wznowienia leczenia trastuzumabem pacjentów, u których rozwinęła się kardiotoksyczność. Na podstawie dostępnych danych z badań rejestracyjnych i codziennej praktyki można wnioskować, że u większości pacjentów, u których pojawiła się HF i u których uzyskano poprawę, stosując standardowe leczenie farmakologiczne, było możliwe kontynuowanie terapii trastuzumabem. Zapewniało to wydłużenie przeżycia bez późniejszych istotnych powikłań sercowo-naczyniowych. Słuszną decyzją wydaje się wszczęcie ICD w ramach wtórnej profilaktyki wobec kardiotoksyczności trastuzumabu, zwłaszcza jeśli rozważa się kontynuowanie terapii przeciwnowotworowej. Przedmiotem dyskusji jest wszczęcie ICD w ramach profilaktyki pierwotnej u chorych z istotną dysfunkcją serca wywołaną trastuzumabem.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

- Sawyer DB, Zuppinger C, Miller TA, Eppenberger HM, Suter TM. 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.
- Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 322–329.
- Crone SA, Zhao YY, Fan L et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*, 2002; 8: 459–465.
- Negro A, Brar BK, Lee KF. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res*, 2004; 59: 1–12.
- Liu FF, Stone JR, Schuldt AJ et al. Heterozygous knockout of neuregulin-1 gene in mice exacerbates doxorubicin-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H660–H666.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1215–1221.
- Ewer MS, Voelletich M, Valero V et al. Trastuzumab (Herceptin) cardiotoxicity: Clinical course and cardiac biopsy correlations. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002; 21: 123a (abstract 489).
- Valero V, Gill E, Paton V et al. Normal cardiac biopsy results following co-administration of doxorubicin (A), cyclophosphamide (C) and trastuzumab (H) to women with HER2 positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 20 (abstract 572).
- Olin RL, Desai SS, Fox K, Davidson R. Non-myopathic cardiac events in two patients treated with trastuzumab. *Breast J*, 2007; 13: 211–212.
- Oliveira M, Nave M, Gil N, Passos-Coelho JL. Sudden death during adjuvant trastuzumab therapy of breast cancer. *Ann Oncol*, 2010; 21: 901.
- Muehlbauer S, Revil C, Leyland-Jones B et al. Pooled cardiac safety analysis of patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab. Presented at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 10-14, 2008 (abstract 6136).
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979; 91: 710–717.
- Green DM, Grigoriev YA, Nan B et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 1926–1934.
- Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*, 2008; 100: 1058–1067.
- Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3859–3865.
- Chang J, Xie M, Shah VR et al. Activation of Rho-associated coiled-coil protein kinase 1 (ROCK-1) by caspase-3 cleavage plays an essential role in cardiac myocyte apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006; 103: 14495–14500.
- 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.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central cancer treatment group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 1231–1238.
- Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3859–3865.
- Opolski G, Krzakowski M, Szmit S et al. Task Force of National Consultants in Cardiology and Clinical Oncology. Recommendations of National Team of Cardiology and Oncologic Supervision on cardiologic safety of patients with breast cancer. The prevention and treatment of cardiovascular complications in breast cancer. The Task Force of National Consultants in Cardiology and Clinical Oncology for the elaboration of recommendations of cardiologic proceeding with patients with breast cancer. *Kardiol Pol*, 2011; 69: 520–530.
- Ewer MS, Voelletich MT, Durand JB. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 7820–7826.
- Szmit S, Kurzyńska M, Głowczyńska R et al. Manageability of acute severe heart failure complicated with left ventricular thrombosis during therapy for breast cancer. *Int Heart J*, 2010; 51: 141–145.
- Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast*, 2004; 13: 173–183.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central cancer treatment group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 1231–1238.
- Procter M, Suter TM, de Azambuja E et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 3422–3428.
- Cardinale D, Colombo A, Torrisi R et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 3910–3916.
- Weisgerber-Kriegel U, Cirrione A, McNiven P. Estimation of the epidemiological effect of trastuzumab over 10 years in 5 European countries. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol*, 2008; 26: No 15S (May 20 Suppl.): 6589.
- Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12: 236–244.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 3366–3373.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1273–1283.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001; 344: 783–792.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 4265–4274.