

Trudności w monitorowaniu echokardiograficznym leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi – opis przypadku i przegląd zaleceń

Difficulties in echocardiographic monitoring of trastuzumab therapy in breast cancer patients: case report and review of recommendations

Renata Duchnowska¹, Sebastian Szmit^{1,2}, Cezary Szczylik¹, Grzegorz Opolski²

¹ Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

² I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiologia Pol 2008; 66: 895-898

Wprowadzenie

We współczesnej onkologii znacząco wzrosła rola leczenia systemowego, a w ostatnich latach szczególnie terapii ukierunkowanych na cele molekularne (tzw. leczenie celowane). Leki z tej grupy mają inny profil toksyczności niż tradycyjne preparaty cytotoksyczne, a z uwagi na małe doświadczenie w ich stosowaniu i stosunkowo krótki czas obserwacji konieczne jest szczególnie staranne monitorowanie chorych w trakcie leczenia. Jednym z najbardziej obiecujących leków z tej grupy jest monoklonalne przeciwciało – trastuzumab (herceptyna), które znalazło zastosowanie u chorych na raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2*. Lek ten zwiększa skuteczność chemioterapii zarówno w leczeniu rozlanego nowotworu, jak i w leczeniu uzupełniającym po zabiegu operacyjnym. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym trastuzumabu jest kardiotoxyczność, którą dodatkowo mogą nasilać, stosowane często u tych samych chorych, radioterapia i chemioterapia z wykorzystaniem antracyklin oraz cyklofosfamid lub paklitakselu (udowodniono, że stosowanie tych substancji jest związane z ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych). Nie bez znaczenia jest także wysoki koszt leczenia trastuzumabem. Z tych powodów konieczna jest staranna kwalifikacja chorych do leczenia tym preparatem oraz ścisłe monitorowanie ich stanu kardiologicznego w trakcie wielomiesięcznej kuracji. W niniejszej pracy przedstawiamy trudności związane z oceną czynności serca w trakcie leczenia trastuzumabem oraz omawiamy zalecenia pozwalające zwiększyć jej do-

kładność, tak aby lecząc jedną śmiertelną chorobę (nowotworową), nie powodować ryzyka wystąpienia innej ciężkiej choroby (kardiologicznej).

Opis przypadku

Chora w wieku 48 lat, z rozpoznaniem inwazyjnego przewodowego raka lewej piersi, z komponentem raka przedinwazyjnego typu *comedo* i pojedynczym mikroprzerzutem w węzle wartowniczym (pT2N1miM0), bez ekspresji receptorów steroidowych i z nadekspresją receptora HER2 (IHC), bez chorób współistniejących w wywiadzie, po zabiegu amputacji radykalnej, otrzymała od maja do grudnia 2006 r. 4 cykle chemioterapii z wykorzystaniem doksorubicyny 60 mg/m² p.c. i cyklofosfamid 600 mg/m² p.c., co 3 tygodnie. Następnie została zakwalifikowana do uzupełniającej radioterapii, otrzymała całkowitą dawkę 45 Gy w 20 frakcjach na obszar blizny i regionalnych węzłów chłonnych. W związku z nadekspresją HER2 chorą wstępnie zakwalifikowano do dalszego leczenia trastuzumabem.

Zgodnie z ogólnie przyjętymi zaleceniami, przed rozpoczęciem leczenia – 10 maja 2007 r. – wykonano badanie echokardiograficzne serca. W badaniu tym, przeprowadzonym w pracowni posiadającej akredytację PTK, nie stwierdzono zmian morfologicznych, a wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wynosiła 75%. Na tej podstawie chora rozpoczęła leczenie trastuzumabem w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg w odstępach 3-tygodniowych. W kolejnym badaniu echokardiograficznym, wykonanym 16 listopada 2007 r. w innej pracowni, w oce-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sebastian Szmit, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 19 58, faks: +48 22 599 19 57, e-mail: s.szmit@gmail.com

Praca wpłynęła: 13.05.2008. Zaakceptowana do druku: 28.05.2008.

nie 2D wartość LVEF oceniono na 60%, przy braku klinicznych objawów niewydolności krążenia. Według polskich i światowych zaleceń obniżenie LVEF o 15% lub więcej jest wskazaniem do przerwania leczenia trastuzumabem [1]. Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko kardiotoxyczności było w tym przypadku wcześniejsze leczenie antracyklinami i radioterapia przy lewostronnej lokalizacji guza. Ponadto udowodniono, że trastuzumab powoduje, najczęściej w początkowym okresie, bezobjawowy spadek LVEF. Niezależnie od tego, tak duża różnica wartości LVEF w dwu kolejnych pomiarach była zastanawiająca pod względem klinicznym. Konsekwencją różnicy LVEF w obu badaniach powinno być zakończenie leczenia trastuzumabem i zalecenie obserwacji klinicznej chorej, ale mogłoby to spowodować pogorszenie rokowania onkologicznego. Podejrzewając, że różnica wartości LVEF może być związana z subiektywnością oceny lub odmiennością stosowanych technik echokardiograficznych, po 3 dniach wykonano ponowną ocenę w pracowni, która przeprowadziła wyjściowe badanie. Badanie to wykazało LVEF w granicach 75–80%, w związku z czym podjęto decyzję o kontynuowaniu leczenia trastuzumabem. W kolejnym badaniu, wykonanym 28 grudnia 2007 r. w pracowni, w której poprzednio stwierdzono obniżenie LVEF, wartość ta wynosiła 71% (badanie wykonał inny lekarz). We wszystkich pomiarach LVEF mierzono metodą obrysu Simpsona w projekcji czterojamowej.

Omówienie i przedstawienie zaleceń

Przedstawiona przez nas sytuacja pokazuje, że jeśli wykonuje się kolejne badania echokardiograficzne w różnych pracowniach, mogą wystąpić duże różnice w ocenie czynności serca. W opisywanym przypadku obserwowano szybkie obniżenie wartości LVEF, które według przyjętych zaleceń powinno być podstawą do przerwania potencjalnie wartościowej terapii. Można jednak także wyobrazić sobie sytuację odwrotną, w której błędne zawyżenie wartości LVEF w badaniu echokardiograficznym mogłoby spowodować poważne powikłanie leczenia.

Najnowsze wytyczne amerykańskich towarzystw kardiologicznych (*American College of Cardiology, ACC; American Heart Association, AHA* oraz *American Society of Echocardiography, ASE*) zalecają wykonywanie badania echokardiograficznego u chorych na nowotwory przed i w trakcie terapii lekami kardiotoxycznymi (najwyższy poziom dowodów naukowych, oparty na dużych badaniach III fazy) [2]. W trakcie badania echokardiograficznego chorych na nowotwory należy także zwracać uwagę na obecność nieprawidłowych mas w sercu, które mogą być ogniskami przerzutowymi (np. w przebiegu raka piersi, raka płuca czy chłoniaka). W związku ze zwiększoną krzepliwością krwi towarzyszącą wielu nowotworom, masy patologiczne w sercu mogą się także okazać skrzeplinami [3]. Czasami w badaniu echokardiograficznym widoczne są również końcówki portów do podawania chemioterapii.

Obowiązujące w Polsce zasady kwalifikacji do leczenia trastuzumabem i monitorowania terapii tym lekiem przewidują ocenę czynnościową układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia, z uwzględnieniem czynników zwiększonego ryzyka, takich jak: starszy wiek, współistnienie chorób serca z niską LVEF, otyłość ($BMI >25 \text{ kg/m}^2$), cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, kojarzenie leku z chemioterapią zawierającą antracykliny oraz z radioterapią na lewą połowę klatki piersiowej. Warunkiem kwalifikacji do leczenia jest wartość LVEF powyżej 55% i brak poważnych obciążeń w wywiadzie, takich jak: choroba wieńcowa lub zastawkowa wada serca, wieloletnie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowana cukrzyca. Monitorowanie leczenia prowadzi się w odstępach 3-miesięcznych w ciągu 12 mies. terapii, a po zakończeniu leczenia – co 6 mies. przez 2 lata z uwagi na ryzyko późnych powikłań. U chorych bez objawów niewydolności krążenia wskazaniem do przerwania leczenia jest obniżenie LVEF o co najmniej 15% lub – przy przyjęciu dopuszczalnej dolnej granicy na poziomie 50% – o co najmniej 10%. Leczenie należy także zakończyć (i zastosować standardowe leczenie kardiologiczne) w razie wystąpienia klinicznych objawów niewydolności krążenia [1, 4–9]. Standardy pomijają natomiast temat wartości pomiarów funkcji rozkurczowej serca. Podobnie jak w przypadku terapii antracyklinami, również podczas leczenia trastuzumabem pogorszenie funkcji rozkurczowej może wyprzedzać dysfunkcję skurczową serca, co podkreśla wagę obserwacji klinicznej i znaczenie dokładnego badania echokardiograficznego.

Badanie echokardiograficzne w celu monitorowania kardiotoxyczności powinno być wykonywane w pracowniach co najmniej klasy A [10], które dysponują wyposażeniem podstawowym obejmującym głowicę sektorową płaszczyznową oraz moduł z kolorowym doplerem, falą pulsacyjną i ciągłą. Zaleca się, aby jednym aparatem wykonywano nie więcej niż 2500 badań rocznie. W celu zapewnienia odpowiedniej jakości, sprzęt powinien być systematycznie konserwowany i raz do roku poddawany przeglądowi serwisowemu. Pracownia klasy A kierowana jest przez lekarza posiadającego akredytację. Wyniki wszystkich badań echokardiograficznych są potwierdzone podpisem kierownika pracowni lub upoważnionego lekarza. Na standardowe badanie przezklatkowe należy zarezerwować nie mniej niż 30 min, a na badanie obejmujące dodatkowo dokładne oszacowanie czynności skurczowej LV, obliczenia wolumetryczne i powierzchni zwężenia i/lub niedomykalności, oszacowanie ciśnień w prawej komorze, łożysku płucnym lub ciśnień napełniania – nie mniej niż 50 min. Operator nie powinien wykonywać rocznie więcej niż 1500 badań. Ze względu na brak standardów szkolenia techników sonografistów w naszym kraju, badanie echokardiograficzne powinien wykonywać i oceniać lekarz kardiolog (lub specjalista chorób wewnętrznych po szkoleniu odpowiadającym wymogom akredytacyjnym). Kwalifikacje operatora są określone w zasadach akredyta-

cji indywidualnej Sekcji Echokardiografii PTK (na wzór Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i towarzystw amerykańskich). O akredytację mogą się ubiegać lekarze ze specjalizacją kardiologa. Warunkiem uzyskania akredytacji jest, udokumentowane przez opiekuna nadzorującego przebieg szkolenia, samodzielne wykonanie i interpretacja 1000 przeklatkowych badań echokardiograficznych w okresie do 5 lat (a w przypadku badań dzieci – do 6 lat), a ponadto, w odniesieniu do kardiologów zajmujących się osobami dorosłymi – samodzielne wykonanie i interpretacja 100 echokardiograficznych badań przezprzełykowych i 100 badań obciążeniowych.

W badaniu przeklatkowym stosuje się następujące standardowe projekcje, w preferowanej przez operatora kolejności: przymostkowa w osi długiej, przymostkowa w osi krótkiej, koniuszkowa, podmostkowa, nadmostkowa w osi długiej i poprzecznej łuku aorty. Należy przy tym pamiętać, że jakość obrazu echokardiograficznego jest ściśle zależna od ułożenia chorego i przyłożenia głowy.

Opis badania powinien zawierać następujące informacje: nazwę aparatu oraz opcje wykorzystane przy badaniu (na przykład dopler tkankowy); opis warunków technicznych badania (jakość okna akustycznego, czynniki utrudniające lub uniemożliwiające interpretację); wymiary wszystkich struktur serca – LV, lewego przedsionka, aorty wstępującej powyżej opuszki, prawej komory, przegrody międzykomorowej, tylnej ściany lewej komory i pnia płucnego. Struktury serca w rozkurczu oceniane są na szczycie załamka R elektrokardiogramu, a w skurczu – na ramieniu zstępującym załamka T. Dopuszczalny jest pomiar struktur serca zarówno w prezentacji dwuwymiarowej, jak i jednowymiarowej (M-mode, o ile możliwe jest ustawienie kursora we właściwy anatomicznie sposób). Należy podać wyniki oceny doplerowskiej pomiarów prędkości przez wszystkie zastawki. Komentarz powinien uwzględniać dodatkowe informacje istotne dla ostatecznego rozpoznania i/lub leczenia, np. wnioski płynące z porównania stanu obecnego z wynikami wcześniej wykonanych badań. Jeśli to jest możliwe, zaleca się, aby kolejne badania tego samego chorego wykonywał ten sam operator, a opis powinien być potwierdzony jego czytelnym podpisem lub pieczętką identyfikującą.

Obrazy z badania echokardiograficznego należy archiwizować w postaci cyfrowej (sterowany sygnałem EKG zapis jednej lub kilku ewolucji serca odtwarzany w zamkniętej pętli), nagrań wideo lub zdjęć, aby mogły zostać wykorzystane do późniejszych porównań.

Zalecane jest określenie ilościowe LVEF przy zastosowaniu dwupłaszczyznowej metody Simpsona lub, jeżeli echokardiografista jest doświadczony, oceny wizualnej obrazu dwuwymiarowego (jest to dodatkowy argument za wykonywaniem kolejnych badań echokardiograficznych przez tę samą osobę). Nie zaleca się metody Teichholza, szczególnie w przypadku zaburzeń kurczliwości. Zakłada się, że różnice w wartościach liczbowych z pomiarów jam

serca, funkcji skurczowej i rozkurczowej w ocenie dwóch niezależnych echokardiografistów nie powinny przekraczać 5%. Badania można jednak porównywać tylko wtedy, jeśli są wykonane w pracowniach o tym samym standardzie i przez osoby posiadające akredytację. Archiwizacja badań służy porównaniom i dodatkowym konsultacjom w razie jakichkolwiek wątpliwości co do interpretacji. Galderisi i wsp. [11] przedstawili 10 zaleceń dotyczących badania echokardiograficznego u chorych na nowotwory:

- 1) ocena geometrii LV (wielkość jam serca, masa LV),
- 2) identyfikacja odcinkowych zaburzeń kurczliwości,
- 3) ocena globalnej funkcji skurczowej [określenie frakcji wyrzutowej (EF)],
- 4) ocena funkcji rozkurczowej na podstawie napływu mitralnego,
- 5) tkankowe badanie doplerowskie w celu rozpoznania zwiększonego ciśnienia napętniania lewej komory,
- 6) ocena morfologii i czynności zastawek serca, zwłaszcza zastawki aortalnej i mitralnej,
- 7) ocena osierdzia, szczególnie u chorych wysokiego ryzyka powikłań kardiotoksycznych,
- 8) wykorzystanie zjawiska „ogona komety” u chorych wysokiego ryzyka powikłań kardiotoksycznych,
- 9) ocena tętnic szyjnych u osób po radioterapii na okolicę głowy i szyi,
- 10) echokardiografia obciążeniowa u osób z podejrzeniem choroby wieńcowej.

Podsumowanie

W związku z coraz szerszym stosowaniem leczenia uzupełniającego trastuzumabem u chorych na raka piersi, szczególnej wagi nabiera właściwa ocena związanych z nim objawów niepożądanych. Prowadzenie tego potencjalnie kardiotoksycznego i bardzo kosztownego leczenia wymaga przede wszystkim wiarygodnego monitorowania czynności serca. Echokardiografia obciążona jest pewnym subiektywizmem oceny, niemniej skrupulatne przestrzeganie przedstawionych wyżej zaleceń pozwala zmniejszyć ryzyko błędów. Wykonywanie badań echokardiograficznych w wielu pracowniach, często przez osoby o zróżnicowanym doświadczeniu, może zwiększać ryzyko przeoczenia groźnych powikłań w trakcie leczenia onkologicznego, z drugiej strony stwarza możliwość powstawania błędnych przedwczesnych rozpoznań kardiotoksyczności, co staje się niestety podstawą przerwania bardzo wartościowej terapii onkologicznej.

Piśmiennictwo

1. Jassem J, et al. Rak piersi. In: Krzakowski M (ed.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica*, Gdańsk 2007: 208-9.
2. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic

- Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 187-204.
3. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 954-70.
 4. Rastogi P, Jeong J, Geyer CE, et al. Five year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC) → paclitaxel (T) vs. AC → T with trastuzumab (H). *J Clin Oncol* 2007; 25: 6s.
 5. Tan-Chiu E, Yothers G, Ramond 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: 7811-9.
 6. Perez E, 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: 1231-8.
 7. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3859-65.
 8. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3525-33.
 9. Ewer MS, Voelkch MT, Durand J, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820-6.
 10. Kasprzak JD, Hoffman P, Płońska E, et al. Echokardiografia w praktyce klinicznej – Standardy Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2007. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 1142-62.
 11. Galderisi M, Marra F, Esposito R, et al. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 4.