

Wprowadzenie terapii celowanych stało się przełomem we współczesnej onkologii. Leki te udowodniły swoją wysoką skuteczność kliniczną. Działając w ściśle ukierunkowanych mechanizmach na dokładnie określone miejsca metaboliczne, powinny powodować znikomy odsetek działań niepożądanych. Paradoksem jest jednak, że blokują one szlaki przemian komórkowych ważnych dla prawidłowego funkcjonowania mięśnia sercowego. Inhibitory rodziny kinaz tyrozynowych, blokując szlaki warunkujące neoangiogenezę dla nowotworu, stwarzają ryzyko kardiotoxyczności. Przyczyniają się do pojawienia się nadciśnienia tętniczego oraz rozwoju dysfunkcji mięśnia sercowego. Powodują wystąpienie ostrych zespołów wieńcowych i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Terapia anty-HER2 jest również kardiotoxyczna. Blokuje receptor chroniący mięsień sercowy przed działaniem czynników uszkodzających (takich jak niedokrwienie, toksyny, stymulacja adrenergiczna). Bardzo często powikłania terapii celowanych przebiegają bezobjawowo, bez wykładników martwicy mięśnia sercowego. Ich kardiotoxyczność bywa często zależna od stosowania innych cytostatyków (głównie antracyklin). Odpowiedź na typową terapię kardiologiczną jest bardzo dobra, w krótkim czasie uzyskuje się wyleczenie. Korzyść onkologiczna terapii celowanych jest istotnie wyższa niż potencjalne ryzyko kardiologiczne.

Słowa kluczowe: terapie celowane, powikłania kardiologiczne, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, powikłania zakrzepowo-zatorowe, inhibitory kinaz tyrozynowych, terapia anty-HER2.

Powikłania kardiologiczne jako powikłania terapii celowanych

Cardiovascular events as the effect of targeted therapy

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

¹Klinika Onkologii, Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Mianem terapii celowanych określa się stosowanie leków o ściśle ukierunkowanych specyficznych mechanizmach wptywających na poznane, dokładnie określone miejsca i drogi biologicznego przewodnictwa komórek. Leki te, działając na konkretne miejsca i szlaki metaboliczne komórki nowotworowej, blokują jej aktywność i wzrost, co powoduje regresję nowotworu.

Zgodnie z tą definicją, przykładem terapii celowanych jest podawanie leków hamujących mechanizmy rozprzestrzeniania się nowotworu, np. inaktywujących enzymów i białek ułatwiających inwazję, blokujących nowotworzenie naczyń, nasilających apoptozę, czyli śmierć komórki nowotworowej [1].

Receptorowe kinazy tyrozynowe są enzymami przekazującymi sygnał od receptorów błonowych do wnętrza komórki. Do rodziny receptorów z aktywnością kinazy tyrozynowej należą receptory [2]:

- dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*) – ErbB1/EGFR/HER1, ErbB2/HER2-neu, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4,
- dla naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*) – VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3,
- dla płytkowych czynników wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor*) – PDGFRa, PDGFRb, KIT,
- dla czynników wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor*) – FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4,
- dla czynników wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor receptor*),
- dla insuliny (ang. *insulin-like growth factor*) – IGF1.

Ze względu na charakterystykę molekularną wśród leków terapii celowanych można wyodrębnić przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi lub ligandom kinazy tyrozynowej, lub drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej [3]. Wszystkie te preparaty stwarzają ryzyko kardiotoxyczności, prowadząc do rozwoju objawowej niewydolności serca lub bezobjawowej dysfunkcji mięśnia sercowego [4, 5].

Imatinib

Imatinib (Glivec®) jest inhibitorem, który silnie hamuje w komórce kinazę tyrozynową Bcr-Abl. Dowiedziono, że u 10 chorych leczonych imatinibem doszło do rozwoju niewydolności serca [4]. Biopsja mięśnia sercowego u 2 spośród tych chorych ujawniła niespecyficzne nieprawidłowości budowy mitochondriów oraz siateczki śródplazmatycznej. Takie zmiany nie są typowe dla niewydolności serca w przebiegu choroby wieńcowej, a także dla idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej. Warto podkreślić, że u pacjentów, u których wystąpiły powikłania kardiotoxyczne w wyniku przyjmowania imatinibu, stwierdzono istotne choroby współistniejące. W badaniu IRIS niewydolność serca po leczeniu imatinibem występowała z częstością ok. 1%.

Badania laboratoryjne dowiodły, że imatinib prowadzi do istotnej dysfunkcji mitochondrium polegającej na utracie potencjałów błonowych, zmianach

The introduction of targeted therapies has been a breakthrough in present day oncology. These medicaments have proved their high clinical effectiveness. By working in specific mechanisms and on exactly determined metabolic points, these medicines should have an insignificant percentage of complications. There is a paradox, that they block the cell's metabolism, which is very important for cardiomyocytes. The small molecule tyrosine kinase inhibitors, while blocking the pathways of neoangiogenesis in the neoplasm, also raise the risk of cardiotoxicity. They also contribute to the occurrence of myocardial dysfunction and hypertension. These medicaments cause acute coronary syndromes and thromboembolic events. Anti-HER2 therapy is also cardiotoxic. It blocks the receptor which normally protects the heart from impairment factors (ischaemia, toxins, adrenergic stimulation). Cardiovascular events related to targeted therapy are very often asymptomatic, without the indicators of myocardial necrosis. This cardiotoxicity is often dependent on usage of other cytostatics (mainly anthracyclines). The response to typical cardiological treatment is very good, and healing is achieved very quickly. The oncological benefit is significantly higher than the potential cardiovascular risk.

Key words: targeted therapies, cardiovascular events, heart failure, hypertension, thromboembolic complications, small molecule tyrosine kinase inhibitors, anti-HER2 therapy.

aktywności cytochromu c i w efekcie do upośledzenia tworzenia ATP. Zmiany te powodowały obumieranie komórek, utratę integralności błon komórkowych oraz minimalną aktywację kaspazy 3. Kardiomiocyty obumierały z powodu niedoboru ATP w ciągu kilku sekund [6], w przeciwieństwie do fibroblastów, które jako elementy niekurczące się nie obumierały podczas terapii imatinibem.

Sunitinib

Sunitinib (Sutent) jest doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), który blokuje receptory VEGFR1–3, PDGFR, KIT, FLT3, CSF1R [7]. Wieloczynnikowe działanie molekularne łączy się z wyższym ryzykiem kardiotoxyczności niż w przypadku bardziej selektywnych leków, takich jak np. imatinib [8]. W ostatnim czasie opublikowano wyniki dwóch badań z sunitinibem, w których oceniano funkcję lewej komory serca.

W badaniu dotyczącym chorych z zaawansowanym GIST nie stwierdzono istotnych zmian we frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) po leczeniu, którego czas trwania (mediana) wynosił 8 tyg. Niemniej jednak Demetri raportowała, że u 11% chorych odnotowano spadek LVEF do wartości poniżej wartości prawidłowej, czyli poniżej 50% [9]. W drugim badaniu dotyczącym chorych z przerzutowym rakiem nerki odnotowano natomiast, że 10% chorych miało spadek LVEF po leczeniu, które trwało (mediana) 6 mies. [5]. W żadnym z przypadków spadek LVEF nie miał istotnych konsekwencji klinicznych, nie udowodniono również związku dysfunkcji skurczowej z towarzyszącą często podczas terapii sunitinibem niedoczynnością tarczycy [10].

Sunitinib w pierwszej kolejności prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego, ale nie potwierdzono jednoznacznie, czy to niekorzystne zdarzenie kliniczne jest sytuacją poprzedzającą rozwój dysfunkcji skurczowej serca. Jedną z hipotez zakłada, że powodem wystąpienia i rozwoju powikłań kardiotoxycznych jest fakt, że sunitinib blokuje PDGFRs, którego stopień ekspresji ma związek z prawidłowym funkcjonowaniem kardiomiocytów warunkującym ich przeżycie [11]. Inna hipoteza dotyczy znaczenia rodziny kinazy rybosomalnej S6 (RSK), która warunkuje prawidłowe przeżycie kardiomiocytów poprzez hamowanie fosforylacji czynników aktywujących apoptozę (BAD i AMPK) [6, 12]. Sunitinib, blokując RSKs i AMPK, może powodować dysfunkcję mięśnia sercowego [13].

Sorafenib

Sorafenib (Nexavar) jest również doustnym inhibitorem kinaz tyrozynowych. Udowodniono, że stosowanie tego leku wiąże się z ryzykiem ostrego zespołu wieńcowego, w tym zawału serca. Zdarzenie to wystąpiło u 2,9% chorych (w grupie placebo odnotowano je tylko u 0,4% chorych) [14].

Poza blokowaniem szlaków receptorowych VEGFR2, VEGFR3, FLT3, KIT i PDGFRs, sorafenib hamuje RAF1 i BRAF. RAF1 blokuje dwie kinazy warunkujące apoptozę: ASK1 i MST2, obie kinazy biorą udział w mechanizmach stresu oksydacyjnego i związanych z nim patomechanizmach uszkodzenia tkanek [15–17]. Kluczowym pytaniem pozostaje, czy kardiotoxyczność sorafenibu jest związana tylko z blokowaniem kinazy RAF1, czy też z wchodzeniem w interakcje ze szlakami RAF1–ASK1 lub RAF1–MST2.

Wpływ BRAF i RAF na funkcjonowanie serca nie jest znany, ale znaczenie RAF1 badano na modelach zwierzęcych. Delecja Raf1 w komórkach serca prowadzi do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej z upośledzoną kurczliwością i wyraźnymi wykładnikami martwicy i włóknienia [18]. Prewencja takiego fenotypu polega na ablacji ASK1.

Myszy pozbawione ekspresji RAF1, ale nawet z prawidłową inhibicją ASK1 i MST2, poddane stresowi obciążenia objętościowego i ciśnieniowego serca mają wykładniki nasilonej apoptozy kardiomiocytów, która prowadzi do śmierci. Aktywność kinazy RAF1 nie jest ważna dla spoczynkowej funkcji serca, ale ma zasadnicze znaczenie przy obciążeniach serca [19].

Istnieją dodatkowe dane wskazujące, że celowane blokowanie szlaku VEGF–VEGFR w sercu może być bardzo groźne u chorych ze źle kontrolowa-

Tabela 1. Ryzyko nadciśnienia tętniczego związane z leczeniem hamującym angiogenezę**Table 1.** Relative risk of hypertension related to inhibitors of angiogenesis

Lek	Cel molekularny	Występowanie nadciśnienia tętniczego	Względne ryzyko wystąpienia nadciśnienia
sorafenib	VEGFR2, VEGFR3, RAF, PDGFR, c-KIT, FLT3, RET	23,4% (16–32,9%)	6,1 (2,4–15,3)
sunitinib	VEGFR1, VEGFR2, PDGFR, c-KIT, FLT3, RET	22,5% (19,5–25,9%)	3,9 (2,6–5,9)
bewacizumab	VEGF	25,4% (21,3–30,1%)	7,5 (4,2–13,4)

nym nadciśnieniem tętniczym podczas terapii sorafenibem lub sunitinibem. W dwóch badaniach potwierdzono, że podczas terapii blokującej szlak VEGF–VEGFR dochodziło do wzrostu ciśnienia w jamach serca, zmniejszenia gęstości naczyń włosowatych w sercu, zwiększenia włóknienia serca, a to klinicznie było związane z dysfunkcją skurczową serca oraz z rozwojem pełnoobjawowej niewydolności serca [20, 21]. Wyniki badań wskazują, że prawidłowa angiogeneza koreluje z prawidłową odpowiedzią kardiomiocytów na wzrost obciążenia, a jakiegokolwiek nieprawidłowości prowadzą do rozwoju przerostu mięśnia sercowego oraz w konsekwencji do niewydolności serca. Interesujące jest też, że mechanizmy związane z angiogenezą i odpowiedzią kardiomiocytów na obciążenia są regulowane przez aktywność białka p53, szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym [22, 23].

Wu i wsp. [24] w analizie retrospektywnej obejmującej 4599 chorych leczonych sorafenibem wykazali, że łączne występowanie nadciśnienia tętniczego wszystkich stopni wynosiło 23,4% (95% CI 16,0–32,9%), a nadciśnienia tętniczego wyższego, 3.–4., stopnia ok. 5,7% (95% CI 2,5–12,6%). Najczęściej występowało w programie rozszerzonego dostępu [25], maksymalna częstość występowania nadciśnienia wynosiła 42,6% we wstrzymanym badaniu II fazy z randomizacją z grupą kontrolną otrzymującą placebo u chorych na przerzutowego raka nerki [26].

Leczenie sorafenibem wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia wszystkich stopni ze względnym ryzykiem (ang. *relative risk* – RR) wynoszącym 6,11 (2,44–15,32, $p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zanotowano istotnej różnicy w częstości występowania nadciśnienia między pacjentami leczonymi sorafenibem z powodu raka nerkowokomórkowego a pacjentami leczonymi z powodu innych guzów litych. Ryzyko nadciśnienia indukowanego sorafenibem jest podobne jak w przypadku innych leków celowanych hamujących angiogenezę (tab. 1).

Bewacizumab

Bewacizumab (Avastin) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które hamuje aktywność VEGF (ang. *human vascular endothelial growth factor*). Rozwój indukowanego lekiem nadciśnienia tętniczego jest najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym terapii [27]. W badaniach klinicznych ciężkie nadciśnienie tętnicze występowało z częstością do 5–7% chorych, odnotowano pojedyncze rzadkie przypadki encefalopatii skojarzonej z nadciśnieniem oraz krwawienia podpajęczynówkowe. Zhu i wsp. [28] w swojej metaanalizie określili częstość występowania nadciśnienia tętniczego na ok. 25,4% (95% CI 21,3–30,1%), RR rozwoju nadciśnienia podczas terapii wynosiło 7,5 (95% CI 4,2–13,4). U chorych leczonych wcześniej antracyklinami oraz po radioterapii lewego śródpiersia występowały incydenty niewydolności serca z częstością ok. 4%; jeśli równolegle podawano antracykliny, częstość ta wzrastała do 14% [29, 30]. W badaniu z randomizacją u chorych na raka piersi dodanie preparatu Avastin do taksanów okazało się ogólnie dobrze tolerowane, nie obserwowano nieoczekiwanych działań niepożądanych [31]. Dodanie preparatu Avastin zwiększyło prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego w 3. i 4. stopniu do ok. 15%, epizodów zakrzepowo-zatorowych tętniczych do ok. 2,5%, wystąpienia białkomoczu do 3,1% oraz zaburzenia funkcji lewej komory do 1,4% (tab. 2.). Jedna chora z ramienia leczonego Avastinem i paklitaksellem zmarła z powodu zawału mięśnia sercowego.

Trastuzumab i lapatinib

Trastuzumab (Herceptin) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym działającym na receptor HER2, którego nadekspresję stwierdza się u 25% chorych na raka pier-

Tabela 2. Bezpieczeństwo kardiologiczne bewacizumabu dodanego do paklitakselu**Table 2.** Cardiovascular safety of bevacizumab added to paclitaxel

Wybrane działania niepożądane w stopniu 3. i 4.	Paklitaksel (n=346)		Avastin + Paklitaksel (n=362)	
	stopień 3.	stopień 4.	stopień 3.	stopień 4.
nadciśnienie (%)	1,4	0	15,2	0,3
białkomocz (%)	0	0	1,7	1,4
zakrzepowo-zatorowe powikłania tętnicze (%)	0	0	1,1	1,4
zakrzepowo-zatorowe powikłania żyłne (%)	1,4	1,7	2,5	0,3
zaburzenia funkcji lewej komory (%)	0	0	1,1	0,3

si [32]. Na modelu zwierzęcym potwierdzono, że stałe zahamowanie tego szlaku jest odpowiedzialne za rozwój kardiomiopatii [33, 34]. Receptor HER2 (ERBB2) funkcjonalnie wydaje się koreceptorem dla dwóch innych receptorów rodziny kinaz tyrozynowych, tj. dla ERBB3 i ERBB4, których peptydowe ligandy – neureguliny – są wydzielane w tkankach serca. Neuregulina 1 (NRG1) jest wydzielana przez śródbłonek, łączy się z receptorem ERBB4 na kardiomiocytach i powoduje dimeryzację receptora ERBB2, co prowadzi do fosforylacji heterodimeru ERBB2–ERBB4, wywołując wzrost aktywności kinazy tyrozynowej i torując różne przemiany wewnątrzkomórkowe w kardiomiocytach. Zaobserwowano, że izolowana stymulacja kardiomiocytów noworodka przez NRG1 aktywuje proliferację kardiomiocytów (sygnał przekazywany przez ERK–MAPK oraz PI3K–Akt) oraz poprawia kurczliwość mięśnia sercowego i czas przeżycia kardiomiocytów [35]. Ponadto taka stymulacja umożliwia sprawniejsze przekazywanie sygnałów regulacyjnych pomiędzy kardiomiocytami poprzez przestrzeń międzykomórkową (szlak Src–FAK) [36].

U myszy delecja *ErbB2*, *ErbB4* lub *Nrg1* jest letalna, ponieważ niemożliwy jest wówczas prawidłowy rozwój embrionalny komór serca [37–39]. U myszy z sercowo-swoistą delecją *ErbB2* z wiekiem rozwija się kardiomiopatia rozstrzeniowa, której konsekwencją jest istotnie krótsze przeżycie [40]. Ich kardiomiocyty mają zwiększoną liczbę mitochondriów i wakuoli, ale brak jest wykładników nasilonej apoptozy [33]. Udowodniono zwiększoną wrażliwość tych kardiomiocytów na uszkodzenia powodowane przez antracykliny.

Trastuzumab hamuje fosforylację heterodimeru ERBB2–ERBB3 [41], co wywołuje zjawisko *down regulation* BCL-XL i zwiększoną ekspresję BCL-XS, prowadząc do zmian potencjałów błon mitochondrialnych oraz redukcji stężenia ATP, a także obniżenia aktywności cytochromu c i kaspazy [42].

Obserwacje kliniczne wskazują, że NRG1 zapobiega martwicy kardiomiocytów, gdy te poddane są działaniu czynników toksycznych, takich jak np. niedokrwienie. NRG1 warunkuje także korzystny remodeling mięśnia sercowego [43]. Neuregulina 1 zmniejsza również niekorzystny efekt izotropowy aktywacji adrenergicznej. Najnowsze badania na modelach zwierzęcych dowodzą natomiast, że NRG1 przeciwdziała niekorzystnemu przerostowi mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę, czego efektem jest mniejszy stopień zaburzeń relaksacji i mniejsze ryzyko rozwoju rozkurczowej niewydolności serca [44]. Indukowanie doświadczalnej niewydolności serca skurczowej, czyli istotny spadek LVEF oraz poszerzenie jam lewej komory, koreluje ze wzrostem ekspresji dla NRG1, aktywacją NRG1/ErbB oraz stopniem fosforylacji ErbB2 i ErbB4 [45].

Podczas monoterapii trastuzumabem dysfunkcja mięśnia sercowego występowała z częstością 4–7%, natomiast gdy schemat leczenia obejmował dodatkowo stosowanie antracyklin, kardiotoxyczność sięgała ok. 27% [46, 47].

W czterech najważniejszych badaniach klinicznych (tab. 3.) z trastuzumabem w terapii uzupełniającej obserwowano bezobjawowy spadek LVEF u ok. 5–17% kobiet oraz incydenty objawowej niewydolności serca u 1–3% [48, 49]. Czynniki ryzyka rozwoju kardiotoxyczności obejmują starszy wiek, wcześniejsze leczenie antracyklinami oraz granicz-

ne i obniżone wartości LVEF po wcześniejszej chemioterapii [50]. Należy podkreślić, że chore z zaburzeniami czynności serca związanymi z podawaniem trastuzumabu otrzymywały wcześniej większe łączne dawki doksorubicyny (287 mg/m² p.c. w porównaniu z 257 mg/m² p.c.) lub epirubicyny (480 mg/m² p.c. w porównaniu z 422 mg/m² p.c.). Również cukrzyca i otyłość, definiowana jako BMI >25 kg/m², są czynnikami ryzyka kardiotoxyczności po trastuzumabie [51].

Obserwacje długoterminowe wykazują, że dysfunkcja serca po terapii trastuzumabem jest całkowicie odwracalna po czasowym przerwaniu podawania tego leku i zastosowaniu typowego leczenia kardiologicznego [52, 53]. Patomechanizm dysfunkcji serca po leczeniu trastuzumabem nie jest dokładnie poznany, ale na pewno nie prowadzi do trwałych zmian ultrastrukturalnych w mięśniu sercowym, nie powoduje wakuolinizacji ani utraty kardiomiocytów [54]. U większości chorych z zaburzeniami czynności serca w trakcie terapii trastuzumabem powrót funkcji serca do wartości prawidłowych nastąpił w ciągu 3–6 mies. Obserwacje pacjentek z badania HERA wskazują, że trastuzumab stosowany w ramach chemioterapii uzupełniającej istotnie wydłuża ogólne przeżycie (HR 0,66; p=0,0115) oraz przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej (HR 0,64; p<0,0001) [55]. Po 2-letniej obserwacji ryzyko uszkodzenia serca wydaje się zupełnie nieistotne w porównaniu z zagrożeniem nawrotu choroby nowotworowej.

Trwają analizy kliniczne dotyczące kardiotoxyczności lapatinibu. Wczesne obserwacje z badania GW572016 [66] – badania I fazy w grupie 67 chorych m.in. na raka przerzutowego piersi – wykazują, że kardiotoxyczność lapatinibu nie jest wysoka, nie odnotowywano też istotnych spadków LVEF, mimo że część chorych przyjmowała wcześniej antracykliny. W badaniu z randomizacją opublikowanym w 2006 r., w którym brały udział chore na przerzutowego raka piersi, lapatinib podawany z kapecytabiną powodował bezobjawowy spadek LVEF u 2,5% badanych [57]. Z danych badania EGF100151 zgromadzonych do 30 kwietnia 2007 r. wynika, że 2,1% pacjentek otrzymujących lapatinib z kapecytabiną (leki te podawano po zakończeniu leczenia trastuzumabem!) doświadczyło spadku LVEF (68 przypadków bezobjawowych, 14 przypadków objawowej niewydolności serca). Mediana czasu dla wystąpienia spadku LVEF wynosiła 17 tyg., średni spadek LVEF względem wartości wyjściowych – 18,4% (przedział: 11–46%). W większości przypadków (8 spośród objawowych oraz 26 spośród bezobjawowych) udało się uzyskać powrót prawidłowej funkcji skurczowej serca.

Z najnowszej analizy Perez i wsp. [58] wynika, że w grupie 3689 kobiet leczonych lapatinibem u 2% odnotowano istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe, stwierdzono 7 przypadków objawowej niewydolności serca, 53 przypadki bezobjawowego spadku LVEF, średni spadek LVEF wynosił z 61,6±8,4% do średnio 43±6,7%. Bardzo ważnym spostrzeżeniem autorów pracy jest fakt, że u zdecydowanej większości pacjentek dysfunkcja serca była odwracalna, u części z tych chorych po leczeniu kardiologicznym można było wrócić do terapii lapatinibem, a u 40% chorych (25 kobiet) – mimo dysfunkcji serca – nie przzerwano terapii lapatinibem, stosując go równoległe z terapią kardiologiczną. Powrót pełnej prawidłowej funkcji skurczowej serca uzyskano po ok. 7,6±10,4 tyg. Zakres czasu jest jednak bardzo rozległy, co dowodzi dużych

Tabela 3. Bezpieczeństwo kardiologiczne trastuzumabu podawanego w leczeniu adjuwantowym
Table 3. Cardiovascular safety of trastuzumab added in adjuvant treatment

Badanie kliniczne	Schemat	Wyjściowo LVEF (%)	Ciężka przewlekła niewydolność serca (%)	Zaburzenia czynności skurczowej (%)
HERA	Chemio Chemio → H	≥55	– 0,6	– 3
NSABP B-31	AC→P AC→PH	typowo ≥50	– 3,9	– 15,9
NCCTG N9831	AC→P AC→P→H AC→PH	typowo ≥50	– 2,5 3,5	– 14 17
BCIRG 006	AC→D AC→DH DCarboH	typowo ≥50	– 1,9 0,4	– 18,1 8,6

różnic w skuteczności terapii kardiologicznej. Autorzy podkreślają, że ujemną stroną analizy jest fakt utraty danych o 20 chorych, co stanowi 1/3 badanych ze stwierdzanymi objawami dysfunkcji serca. Brak tych danych nie daje pełnego optymizmu, bowiem nie można wykluczyć, że utrata kontaktu z tymi chorymi nie nastąpiła z powodu poważniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym zgonów sercowo-naczyniowych). Dlatego tak ważne są dalsze analizy długoterminowe w większych populacjach chorych.

Podsumowanie

Nowoczesna terapia celowana za pomocą leków onkologicznych wymaga dalszych obserwacji odnośnie do skuteczności oraz rzeczywistego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Kardiotoxyczność tych leków jest faktem potwierdzonym na modelach zwierzęcych oraz podczas obserwacji w badaniach klinicznych. Do najczęstszych typów powikłań kardiologicznych należą nadciśnienie tętnicze, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa. Bardzo często przebiegają one w sposób całkowicie bezobjawowy, bez wykładników martwicy mięśnia sercowego, a odpowiedź na typową terapię kardiologiczną jest bardzo dobra – w ciągu zazwyczaj 3 mies. uzyskuje się wyleczenie. Korzyść onkologiczna terapii celowanych jest dużo wyższa niż potencjalne ryzyko kardiologiczne, ale mając na uwadze dobro pacjenta, konieczna jest optymalna diagnostyka kardiologiczna i leczenie.

Systematyczne badanie podmiotowe, wykonywanie badań echokardiograficznych z oceną funkcji skurczowej i rozkurczowej serca oraz pomiar markerów biochemicznych niewydolności serca umożliwiając bezpieczne kardiologicznie i optymalne onkologicznie leczenie chorych na nowotwory.

Piśmiennictwo

- Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 332-44.
- Wiczyńska B, Rolski J. Terapia celowana Część I. Mechanizmy przesyłania sygnałów przy udziale receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. *Współcz Onkol* 2007; 11: 331-6.
- Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-87.

- Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12: 908-16.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
- Dyck JR, Lopaschuk GD. AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: enemy or ally? *J Physiol* 2006; 574: 95-112.
- Branca MA. Multi-kinase inhibitors create buzz at ASCO. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 639.
- Pfizer. Sutent (sunitinib) Prescribing Information. Available at: <http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_sutent.pdf>(2007).
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38.
- Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 660-4.
- Hsieh PC, MacGillivray C, Gannon J, Cruz FU, Lee RT. Local controlled intramyocardial delivery of platelet-derived growth factor improves postinfarction ventricular function without pulmonary toxicity. *Circulation* 2006; 114: 637-44.
- Terai K, Hiramoto Y, Masaki M, Sugiyama S, Kuroda T, Hori M, Kawase I, Hirota H. AMP-activated protein kinase protects cardiomyocytes against hypoxic injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 9554-75.
- Fabian MA, Biggs WH 3rd, Treiber DK, et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 329-36.
- Bayer Pharmaceuticals. Nexavar (sorafenib) Prescribing Information. Available at: <<http://www.univgraph.com/bayer/inserts/nexavar.pdf>>(2006).
- Chen J, Fujii K, Zhang L, Roberts T, Fu H. Raf-1 promotes cell survival by antagonizing apoptosis signal-regulated kinase 1 through a MEK-ERK independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 7783-8.
- Muslin AJ. Role of raf proteins in cardiac hypertrophy and cardiomyocyte survival. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 225-9.
- Yamaguchi O, Higuchi Y, Hirotani S, et al. Targeted deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates left ventricular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 15883-8.
- Yamaguchi O, Watanabe T, Nishida K, et al. Cardiac-specific disruption of the c-raf-1 gene induces cardiac dysfunction and apoptosis. *J Clin Invest* 2004; 114: 937-43.
- Harris IS, Zhang S, Treskov I, Kovacs A, Weinheimer C, Muslin AJ. Raf-1 kinase is required for cardiac hypertrophy and cardiomyocyte survival in response to pressure overload. *Circulation* 2004; 110: 718-23.
- Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, Colucci WS, Walsh K. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115: 2108-18.

21. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension* 2006; 47: 887-93.
22. Sano M, Minamino T, Toko H, et al. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature* 2007; 446: 444-8.
23. Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, et al. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo. *Nature* 2007; 445: 661-5.
24. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 117-23.
25. Figlin R, McDermott D, Gabrail N, et al. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: safety and efficacy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: (abstract 5011).
26. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-12.
27. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-31.
28. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186-93.
29. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF, Reimann JD, Vassel A. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30 (5 Suppl. 16): 117-24.
30. Raghavan D, Cox K, Childs A, Grygiel J, Sullivan D. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1386-9.
31. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76.
32. 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: 177-82.
33. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002; 8: 459-65.
34. Chien KR. Stress pathways and heart failure. *Cell* 1999; 98: 555-8.
35. Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, Opel DJ, Han X, Marchionni MA, Kelly RA. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1998; 273: 10261-9.
36. Kuramochi Y, Guo X, Sawyer DB. Neuregulin activates ERBB2-dependent Src/FAK signaling and cytoskeletal remodeling in isolated adult rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 228-35.
37. Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995; 378: 394-8.
38. Gassmann M, Casagrande F, Orioli D, Simon H, Lai C, Klein R, Lemke G. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor. *Nature* 1995; 378: 390-4.
39. Meyer D, Birchmeier C. Multiple essential functions of neuregulin in development. *Nature* 1995; 378: 386-90.
40. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8880-5.
41. Menendez JA, Mehmi I, Lupu R. Trastuzumab in combination with heregulin-activated Her-2 (erbB-2) triggers a receptor-enhanced chemosensitivity effect in the absence of Her-2 overexpression. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3735-46.
42. Grazette LP, Boecker W, Matsui T, Semigran M, Force TL, Hajjar RJ, Rosenzweig A. Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2231-8.
43. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. *Circulation* 2007; 116: 954-60.
44. Doggen K, Lemmens K, De Keulenaer GW. Effects of vivo neuregulin-1/ErbB activation on diabetes-induced myocardial dysfunction in the rat. *European Congress of Heart Failure*, Milan 2008.
45. Doggen K, Ray L, Mathieu M, McEntee K, Lemmens K, De Keulenaer GW. Direct evidence for activation of the neuregulin-1/ErbB system in myocardium of dogs with pacing-induced heart failure. *European Congress of Heart Failure*, Milan 2008.
46. 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: 783-92.
47. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-21.
48. Gonzalez-Angulo AM, Hortobágyi GN, Esteva FJ. Adjuvant therapy with trastuzumab for HER-2/neu-positive breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 857-67.
49. 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: 7811-9.
50. Bengala C, Zamagni C, Pedrazzoli P, et al. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *Br J Cancer* 2006; 94: 1016-20.
51. 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.
52. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820-6.
53. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-9.
54. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006; 33: S2-S7.
55. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
56. Burris HA 3rd, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5305-13.
57. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
58. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 679-86.

Adres do korespondencji

dr med. **Sebastian Szmit**

Klinika Onkologii, CSK MON, Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a

02-097 Warszawa

e-mail: s.szmit@gmail.com