

Cardiotoxiciteit van trastuzumab van betekenis bij de adjuvante behandeling van borstkanker

C.W.Menke-van der Houven van Oordt, H.J.M.Fliervoet, C.M.P.W.Mandigers en D.J.van Spronsen

Drie patiënten, vrouwen van 53, 52 en 36 jaar oud, ondergingen een mamma-amputatie vanwege borstkanker: respectievelijk invasief ductaal carcinoom van graad II rechts, invasief ductaal carcinoom van graad III links, en multifocaal invasief ductaal carcinoom van graad III links. Alle drie kregen adjuvante antracyclinebevattende chemotherapie, gevolgd door behandeling met trastuzumab. Zij kregen hartfalen, afgemeten aan afname van de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF), en het gebruik van trastuzumab moest worden gestaakt. Bij de 3e patiënt werd de behandeling met trastuzumab hervat toen de LVEF zich herstelde, maar toen de ejectiefractie opnieuw daalde, werd deze therapie definitief gestaakt. Trastuzumab verbeterde in onderzoek zowel de ziektevrije als de algehele overleving van patiënten met borstkanker bij wie het tumorweefsel positief was voor de humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2). Echter, bij 0,6-4,1% van de patiënten deed zich symptomatisch hartfalen voor door cardiomyopathie wanneer zij trastuzumab kregen in aansluiting op adjuvante antracyclinebevattende chemotherapie, terwijl bij 5-19% de behandeling met trastuzumab definitief moest worden gestaakt vanwege de achteruitgang van de hartfunctie. Tijdens behandeling met trastuzumab dient men de hartfunctie regelmatig te controleren. Bij een LVEF < 50% of een absolute afname > 10% moet de behandeling worden gestaakt en moet nauwgezette controle volgen. De cardiale disfunctie is doorgaans reversibel, maar de langetermijngevolgen van een LVEF-daling door behandeling met trastuzumab zijn nog onbekend en verdienen de aandacht, aangezien deze complicatie over het algemeen jonge vrouwen met een relatief goede levensverwachting treft.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:158-63

In Nederland wordt bij 11.500 vrouwen per jaar borstkanker vastgesteld. Bij 20-30% van de patiënten is er overexpressie van de humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2), hetgeen prognostisch ongunstig is. Dankzij de behandeling met trastuzumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de HER2-receptor, is de prognose voor deze groep patiënten verbeterd. Dit is aangetoond bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker en recentelijk ook bij patiënten die een adjuvante behandeling ondergingen.¹⁻⁴ De behandeling met trastuzumab is onlangs in dit tijdschrift uitvoerig aan de orde geweest.⁵

In 5 gerandomiseerde studies – 4 grote en 1 kleinere – is de waarde onderzocht van toevoeging van trastuzumab aan adjuvante chemotherapie. In 2 grote Noord-Amerikaanse studies kregen patiënten antracyclinebevattende chemotherapie, gevolgd door een behandeling met paclitaxel, al dan niet in combinatie met trastuzumab. Door hun overeen-

komstige opzet konden deze studies gezamenlijk worden geanalyseerd.² In een ander groot onderzoek, de mondiale ‘Herceptin adjuvant’ (HERA)-studie, werd pas na voltooiing van de chemotherapie wel of geen trastuzumab gegeven.³ Bij 94% van de patiënten ging het om een antracyclinebevattend schema. Radiotherapie werd in de Noord-Amerikaanse studies tegelijkertijd met trastuzumab gegeven; in de HERA-studie ging de radiotherapie vooraf aan de behandeling met trastuzumab. In een kleinere Finse studie werd trastuzumab voorafgaand aan chemo- en/of radiotherapie gegeven; de behandeling met dit medicament duurde slechts 9 weken, terwijl het in de grote studies gedurende 1 jaar of langer werd gegeven.⁶

Ondanks de nog korte mediane follow-upperiode was de ziektevrije overleving in al deze studies significant verbeterd, waarbij de gecombineerde analyse van de Noord-Amerikaanse studies ook al een verbetering van de totale overleving liet zien.² Deze resultaten leidden er in oktober 2005 toe dat in de richtlijn ‘Behandeling van het mammacarcinoom’ van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO trastuzumab werd opgenomen als onderdeel van de adjuvante behandeling van het HER2-positieve mammacarcinoom.⁷ In de richtlijn wordt de behandelaar de keuze gelaten tussen enerzijds het geven van trastuzumab in een sequentieel behandelingschema, dat wil zeggen na vol-

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Postbus 9015, 6500 GS Nijmegen.

Mw.dr.C.W.Menke-van der Houven van Oordt, arts in opleiding tot internist; hr.H.J.M.Fliervoet, nurse practitioner; mw.dr.C.M.P.W.Mandigers, internist-hematoloog; hr.dr.D.J.van Spronsen, internist-oncoloog-hematoloog.

Correspondentieadres: hr.dr.D.J.van Spronsen (d.j.v.spronsen@cwz.nl).

toeien van de chemotherapie, en anderzijds het gelijktijdig geven van trastuzumab en taxanen. In onze regio van het Integraal Kankercentrum Oost is voor de laatste strategie gekozen.

Echter, tijdens de genoemde grote studies bleek al dat trastuzumab cardiotoxisch is; ondanks strenge selectie ontstond bij 0,6-4,1% van de patiënten zelfs symptomatisch hartfalen. Nu trastuzumab in de algemene praktijk wordt toegepast, is kennis van deze potentieel ernstige bijwerking zeer relevant. Om dit te illustreren presenteren wij 3 casussen van patiënten bij wie cardiotoxiciteit aanleiding was om de behandeling met trastuzumab definitief te staken.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A was een 53-jarige, voorheen gezonde vrouw zonder risicofactoren voor hart- en vaatziekten, uitgezonderd roken: zij rookte 20 sigaretten/dag gedurende in totaal 20 pakjaren. Zij onderging een mamma-amputatie rechts in verband met een invasief ductaal carcinoom van graad II. 2 van de 16 okselklieren waren tumorpositief. Patiënte kreeg chemotherapie volgens de toen vigerende richtlijn, dat wil zeggen 6 cycli docetaxel-doxorubicine-cyclofosfamide (TAC). Het tumorweefsel was zowel voor de hormoonreceptoren als voor de HER2-receptor positief. Daarom werd een behandeling met anastrozol begonnen, een middel dat in enkele onderzoeken naar neoadjuvante therapie superieur bleek te zijn aan tamoxifen, vooral bij HER2-positieve tumoren.⁷ Omdat trastuzumab in de tussentijd was opgenomen in de richtlijn, werd patiënte na 7 maanden aanvullend behandeld met 1 maal per 3 weken een kuur trastuzumab voor de duur van 1 jaar. Bij aanvang werd de hartfunctie bepaald middels 'multiple-uptake gated acquisition' (MUGA)-scintigrafie; de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) was 52%. Echter, na 4 kuren bleek de LVEF fors gedaald naar 22%. Hierbij trad symptomatisch hartfalen op, behorend tot klasse III volgens de New York Heart Association (NYHA). Om deze reden werd de behandeling met trastuzumab gestaakt. De geconsulteerde cardioloog stelde een behandeling in met een diureticum, een angiotensineconverteerend-enzym(ACE)-remmer en een β -blokker. Daarmee verminderden de symptomen en de LVEF nam in de loop van meerdere maanden toe tot 42%.

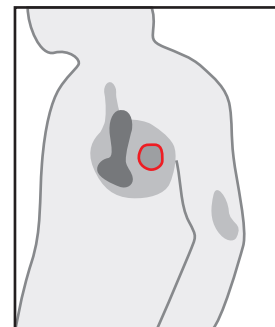
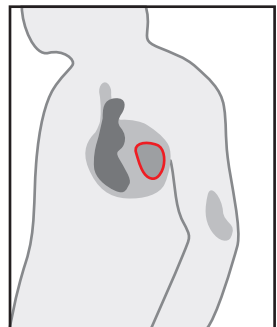
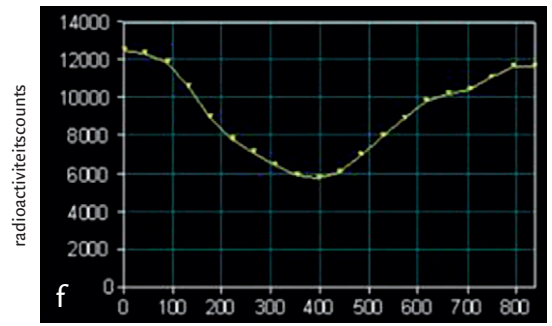
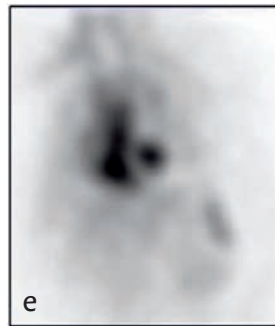
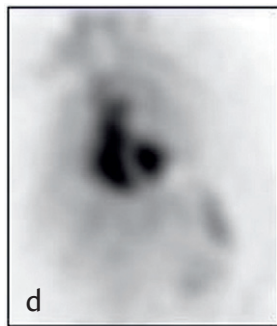
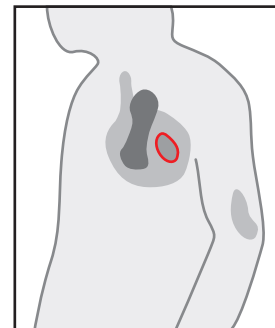
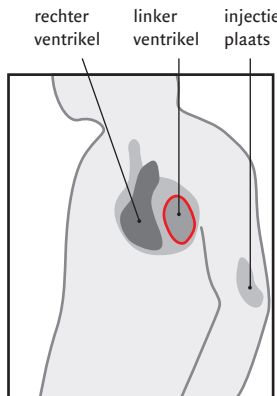
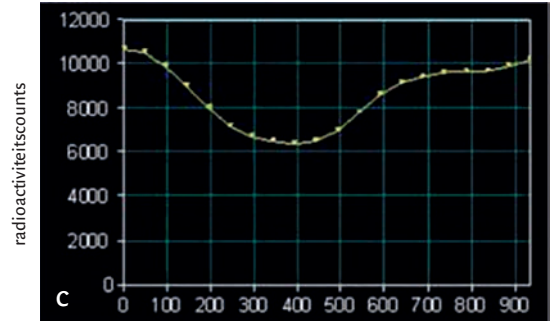
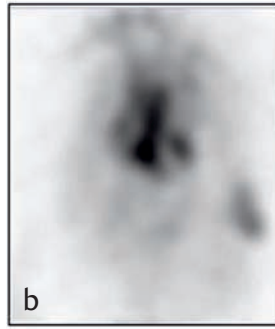
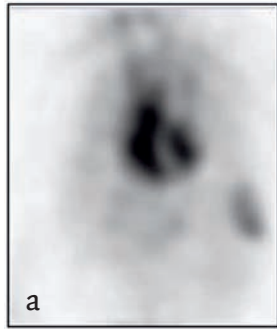
Bij patiënt B, een 52-jarige vrouw die met chloortalidon werd behandeld vanwege hypertensie, werd links een invasief ductaal carcinoom van graad III vastgesteld met een grootte van 2,2 cm. Hiervoor werd een mamma-amputatie uitgevoerd. In verband met negatieve okselklieren en een positieve hormoonreceptorstatus werd zij volgens de richtlijn behandeld met adjuvante chemotherapie in de vorm van 5 cycli fluorouracil-epirubicine-cyclofosfamide (FEC), gevolgd door anastrozol. Inmiddels was trastuzumab op-

genomen in de richtlijn; gezien haar positieve HER2-receptorstatus werd patiënte behandeld met dit middel. Bij aanvang was de LVEF matig verlaagd: 49%, maar deze verlaging werd geïnterpreteerd als vallende binnen de meetfout van 5% die bij de test kan optreden en na 3 maanden behandeling met trastuzumab was de ejectiefractie toegenomen tot 57% (figuur). Na 12 kuren was de LVEF echter fors gedaald naar 45%. Patiënte was vermoeid en had angineuze klachten. Nadat de behandeling met trastuzumab definitief was gestaakt, daalde de ejectiefractie verder naar 41%.⁸ Ondanks behandeling middels ACE-remming persisteerden de vermoeidheidsklachten.

Patiënt C, een 36-jarige vrouw zonder risicofactoren voor hart- en vaatziekten, onderging een ablatie van de linker mamma in verband met een multifocaal invasief ductaal carcinoom van graad III; de diameter van de ene tumor was 1,9 cm en die van de andere 1,1 cm en er werden geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklier gezien. De hormoonreceptoren waren negatief en de HER2-receptor was positief. Patiënte werd behandeld met 6 cycli TAC en vervolgens met trastuzumab omdat dit medicament in de tussentijd was opgenomen in de richtlijn. Op dat moment had zij een goede hartfunctie met een LVEF van 64%. Na 8 kuren was de LVEF echter gedaald naar 50%, hetgeen gepaard ging met forse vermoeidheidsklachten zonder andere tekenen van hartfalen. Een maand na het staken van de behandeling met trastuzumab was de ejectiefractie hersteld: 57%. De therapie met dit middel werd hervat omdat beschreven is dat men dit veilig kan doen wanneer de patiënt, al dan niet met medicatie, is hersteld van de hartproblemen.⁹ Bij deze beslissing werd het potentiële profijt meegewogen dat deze jonge patiënte van trastuzumab zou hebben. Maar na enkele maanden daalde de LVEF weer, nu naar 47%, waarbij opnieuw vermoeidheidsklachten optraden. Wederom werd de behandeling met trastuzumab gestopt, en hoewel de ejectiefractie anderhalf jaar na de mammaoperatie hersteld was, durfde patiënte het geneesmiddel niet opnieuw te gebruiken.

BESCHOUWING

Wij hebben inmiddels 12 patiënten met borstkanker adjuvant behandeld met trastuzumab. Bij de 3 patiënten die hier worden beschreven was de cardiotoxiciteit zo ernstig dat de behandeling met trastuzumab gestaakt moest worden. Bij 1 patiënte was er zelfs symptomatisch hartfalen van NYHA-klasse III. Daarmee zijn onze ervaringen in overeenstemming met de resultaten van de grote studies, waarin bij 5-19% van de patiënten de achteruitgang van de hartfunctie aanleiding was om de therapie met trastuzumab definitief te staken.¹⁰⁻¹¹ De patiënten in deze klinische studies waren streng geselecteerd en zij werden nauwkeurig gevolgd.



‘Multiple-uptake gated acquisition’(MUGA)-scans van patiënt B, die wegens mammacarcinoom werd behandeld met trastuzumab. MUGA-scintigrafie is een nucleair onderzoek waarbij de erythrocyten van de patiënt met technetium-99m gemerkt worden. Het signaal in het hart wordt in opeenvolgende systolen en diastolen gemeten.⁸ Door de verschillen in intensiteit van deze signalen te bepalen kan men de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) berekenen. (a-c) Drie maanden na behandeling met trastuzumab: (a) diastole; (b) systole; (c) grafische weergave van het ejectieverloop door de linker kamer (LVEF: 57%). (d-e) Na 12 kuren trastuzumab: (d) diastole; (e) systole; (f) grafische weergave van het ejectieverloop door de linker kamer (LVEF: 41%).

Omdat trastuzumab sinds eind 2005 in de algemene praktijk wordt toegepast, verwachten wij dat cardiotoxiciteit frequent zal optreden, temeer daar in de algemene bevolking vaker patiënten voorkomen die niet aan de strikte inclusiecriteria van de studies voldoen.

Risicofactoren voor cardiotoxiciteit. De klassieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals roken, hypertensie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en een positieve familieanamnese, vertonen geen significante relatie met cardiotoxiciteit als bijwerking van trastuzumab.¹² Vooral een slechtere LVEF – dat wil zeggen met waarden van 50-55% – vóór dan wel na antracyclinebevattende chemotherapie bleek een significante risicofactor te zijn, evenals een leeftijd > 50 jaar. Ook overgewicht lijkt een risicofactor te zijn. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen gevonden voor toegenomen cardiotoxiciteit van de combinatie radiotherapie-trastuzumab, maar de follow-upperiode is beperkt.¹¹⁻¹³ Bij gemetastaseerde borstkanker was er wel een trend waarneembaar naar verhoging van het risico op cardiotoxiciteit wanneer trastuzumab werd gebruikt door patiënten met diabetes mellitus, een coronaire aandoening of kleplijden, of door patiënten die linkszijdig waren bestraald.¹⁴

Mechanisme van trastuzumabcardiotoxiciteit. Trastuzumab veroorzaakt hartschade via een ander mechanisme dan antracyclinen.⁹ Naast borstklierweefsel brengen ook hartspiercellen de HER2-receptor tot expressie en bij muizen leidt selectieve inactivatie van deze receptor tot cardiomyopathie.¹⁵ De hypothese is dat de HER2-receptor signalen doorgeeft die een beschermend effect hebben op het hart na blootstelling aan schadelijke noxen, zoals antracyclinen. Trastuzumab blokkeert deze beschermende werking en dat kan leiden tot cardiotoxiciteit. Dit zou er de oorzaak van kunnen zijn dat het tijdstip waarop trastuzumab gegeven wordt ten opzichte van de chemo- en radiotherapie van invloed is op het optreden van de cardiale disfunctie. In eerdere onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker is aangetoond dat gelijktijdige behandeling met antracyclinen en trastuzumab verslechtering van de hartfunctie tot gevolg heeft.

Daarentegen lijkt uitstel van de behandeling met trastuzumab tot enkele maanden na de voltooiing van de antracyclinebevattende chemotherapie, zoals in de HERA-studie,³ te leiden tot een lagere incidentie van hartfalen dan het geven van trastuzumab vanaf 3 weken na de laatste antracyclinekuur, zoals in de Noord-Amerikaanse studies gebeurde.^{2,3} Interessant is ook het Finse onderzoek, waarin eerst trastuzumab gegeven werd en pas nadien antracyclinebevattende chemotherapie.⁶ Wanneer chemotherapie wordt gegeven op het moment dat de signalering via de HER2-receptor weer intact is, zal de door antracycline veroorzaakte myocardschade mogelijk beperkt blijven. De resultaten van deze relatief kleine studie ondersteunen deze hypothese, aangezien er geen enkel geval van hartfalen of achteruitgang

van de LVEF gevonden werd.⁶ In een nog niet als volledige publicatie verschenen studie is een chemotherapieschema zonder antracyclinen onderzocht, waarbij mogelijk minder cardiotoxiciteit werd waargenomen; de resultaten van follow-uponderzoek zullen echter moeten worden afgewacht, waarbij vooral de toxiciteit op langere termijn en de ziektevrije overleving aandacht verdienen.⁴

In tegenstelling tot cardiotoxiciteit door antracyclinegebruik lijkt schade aan het hart in verband met het gebruik van trastuzumab reversibel te zijn, al dan niet met behulp van medicatie.^{9,10} In de HERA-studie normaliseerde de LVEF bij 60-80% van de patiënten binnen 6 maanden.¹⁰ Follow-uponderzoek van de Noord-Amerikaanse studies daarentegen laat zien dat de cardiale disfunctie op de lange termijn bij twee derde van de patiënten aanhoudt.¹¹

VOORSTEL VOOR BEHANDELING EN FOLLOW-UP

Op basis van de gegevens uit de verschillende onderzoeken lijkt het veilig de criteria van de HERA-studie te hanteren en alleen patiënten met trastuzumab te behandelen die geen cardiale problemen in de voorgeschiedenis hebben en die een uitgangslVEF hebben van 55% of meer. Met deze criteria werd bij maar 5% van de patiënten de behandeling met trastuzumab gestaakt wegens achteruitgang van de LVEF, en bij slechts 0,6% van de patiënten ontwikkelde zich ernstig hartfalen.^{3,10} Men kan bij een LVEF van 50-55% wel overwegen om met trastuzumab te beginnen, maar er moet dan rekening worden gehouden met een groter risico op cardiotoxiciteit. In de Noord-Amerikaanse studies werden patiënten met een LVEF > 50% toegelaten; bij 19% van de patiënten werd de behandeling met trastuzumab gestaakt wegens cardiotoxiciteit, waarbij 4,1% ernstig hartfalen had.^{2,11} Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de voorafgaande chemotherapieschema's verschillend waren en dat de tijd tussen de antracyclinetherapie en het begin van de behandeling met trastuzumab in de HERA-studie langer was.

Tijdens de behandeling verdient het aanbeveling om, naast de reguliere poliklinische controle, 1 keer per 3 maanden een hartfunctiecontrole uit te voeren zodat cardiotoxiciteit in een vroeg stadium kan worden opgespoord. Dit kan zowel echografisch als middels MUGA-scintigrafie. Deze laatste methode is nauwkeuriger en kent geen interwaarnemervariabiliteit.⁸ Het is van belang om per patiënt één controlemethode te gebruiken aangezien de methoden niet onderling vergelijkbaar zijn.

Indien de LVEF lager wordt dan 50% of afneemt met meer dan 10%, wordt geadviseerd te stoppen met trastuzumab. Tijdens de jaarlijkse internationale bijeenkomst over de behandeling van mammacarcinoom, die in 2007 in Sankt Gallen (Zwitserland) plaatsvond, werd zelfs gesteld dat bij een daling van de LVEF onder de 50%, maar niet lager dan 40%, continuering van de behandeling met trastuzumab

mogelijk is, mits de LVEF maandelijks gecontroleerd wordt.¹⁶ Welk advies men ook volgt, de hartfunctie moet maandelijks gecontroleerd worden en eventueel dient een cardioloog in consult gevraagd te worden voor verdere behandeling van het symptomatische of asymptomatische hartfalen. Indien na staken van de therapie de LVEF zich herstelt (> 50%), kan men hervatting van het trastuzumab-gebruik overwegen, waarbij de prognostische aspecten van de tumor dienen te worden meegewogen.⁹

Toekomst. Het is de vraag in hoeverre deze potentieel ernstige cardiotoxiciteit van trastuzumab te voorkomen is. Mogelijk zou een kortere behandelingsduur volstaan, zoals in de relatief kleine Finse studie; daarin werd gedurende slechts 9 weken trastuzumab gegeven.⁶ Ondanks de beperkte omvang van de studie en de relatief korte follow-up-periode werd er een vergelijkbaar effect op de ziektevrije overleving gezien als in de grotere adjuvante studies, maar zonder cardiotoxiciteit. Andere strategieën die onderzocht kunnen worden hebben betrekking op het tijdstip van de toediening van trastuzumab, dat wil zeggen ofwel vóór ofwel ruim na de antracyclintherapie, waarbij de duur van het interval uiteraard ook niet te lang mag zijn.

Daarnaast is in Nederland klinisch onderzoek gaande waarin wordt nagegaan of liposomaal antracycline minder cardiotoxiciteit veroorzaakt, of een angiotensine II-antagonist cardioprotectief zou kunnen zijn en of een orale tyrosinekinaseremmer die zowel HER2 als HER1 remt waardevol is in plaats van of in combinatie met trastuzumab.

CONCLUSIE

Trastuzumab heeft de prognose voor borstkankerpatiënten met een positieve HER2-receptorstatus verbeterd. Over het algemeen heeft dit monoklonale antilichaam relatief lichte bijwerkingen, maar het optreden van cardiotoxiciteit is een ernstige complicatie. Hoewel trastuzumab bij minder dan 5% van de patiënten leidt tot symptomatisch hartfalen, is achteruitgang van de hartfunctie frequent aanleiding om met dit middel te stoppen. Tijdens behandeling met trastuzumab is dan ook strikte bewaking van de hartfunctie aangewezen, zodat deze complicatie vroegtijdig kan worden opgespoord. Hoewel hartfalen als gevolg van trastuzumab-gebruik doorgaans goed reageert op medicatie en veelal geheel of gedeeltelijk reversibel lijkt te zijn, zijn er ook aanwijzingen dat de hartfunctie langdurig verminderd blijft. De betekenis van deze cardiotoxiciteit op lange termijn is vooral nog onduidelijk, maar verdient onze aandacht, omdat deze complicatie over het algemeen jonge vrouwen met een relatief goede levensverwachting treft.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 23 oktober 2007

Literatuur

- 1 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, 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.
- 2 Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-84.
- 3 Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:29-36.
- 4 Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [abstract]. 28th San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA, Dec 8-11, 2005:1. www.abstracts2view.com/sabcs05/view.php?nu=SABCS05L_921.
- 5 Willemsse PHB, Vries EGE de. De plaats van trastuzumab bij het mammacarcinoom in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150:770-5.
- 6 Joensuu H, Kellokumpu-Lethinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809-20.
- 7 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van het mammacarcinoom. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2005.
- 8 Vleuten PA van der, Slart RH, Tio RA, Horst IC van der, Veldhuisen DJ van, Dierckx RA, et al. The feasibility of repeated left ventricular ejection fraction analysis with sequential single-dose radionuclide ventriculography. *Nucl Med Commun.* 2005;26:711-5.
- 9 Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, 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 Suter TM, Procter M, Veldhuisen DJ van, Muscholl M, Bergh J, Carlotomagnò C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3859-65.
- 11 Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.* 2007;25:3525-33.
- 12 Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer jr CE, Ewer M, Keefe D, 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-31. *J Clin Oncol.* 2005;23:7811-9.
- 13 Halyard MY, Pisansky TM, Solin LJ, Marks LB, Pierce LJ, Dueck A, et al. Adjuvant radiotherapy (RT) and trastuzumab in stage I-IIa breast cancer: toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial N0831 [abstract]. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2006;24:523.
- 14 Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol.* 2006;24:4107-15.
- 15 Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med.* 2002;8:459-65.
- 16 Suter T. 10th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer, St. Gallen, Switzerland, 14-17 March 2007. *Breast.* 2007;16(Suppl 1):S1-66.

Abstract

Cardiotoxicity of trastuzumab of significance in the adjuvant treatment of breast cancer.

– Three women aged 53, 52 and 36 years, respectively, underwent surgery for breast cancer, i.e. right-sided grade II invasive ductal carcinoma, left-sided grade III invasive ductal carcinoma, and left-sided multifocal grade III invasive ductal carcinoma, respectively. All 3 received adjuvant anthracycline-containing chemotherapy followed by trastuzumab. They developed significant cardiac dysfunction, as determined by a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF), which necessitated trastuzumab discontinuation. Trastuzumab therapy was resumed in the third patient after LVEF recovery but was stopped definitively when the LVEF decreased again. Trastuzumab has been

shown to improve both disease-free and overall survival in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer. However, symptomatic cardiac failure due to cardiomyopathy has been observed in 0.6-4.1% of patients treated with trastuzumab after adjuvant anthracycline-based chemotherapy, whereas in 5-19% of the patients the decline in cardiac function led to permanent discontinuation of trastuzumab therapy. Cardiac function should be monitored regularly during trastuzumab therapy. An LVEF less than 50% or an absolute reduction of more than 10% warrant treatment discontinuation and close follow-up. Cardiac dysfunction is usually reversible; however, the long-term consequences of LVEF reduction following trastuzumab therapy are still unknown and warrant close attention, given the relatively young age and long life expectancy of these patients.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:158-63