

INDIVIDUALIZAREA TRATAMENTULUI CU ANTICORPI MONOCLONALI ÎN CANCERUL MAMAR ÎN RAPORT CU TOXICITATEA CARDIOVASCULARĂ

Individualisation of monoclonal antibodies therapy for breast cancer in relation to cardiovascular toxicity

Melinda Csapo¹, Simona Mihutiu^{2,3}, Ildiko Szabo³, Liviu Lazar^{2,3}, Gheorghe Aurel⁴

¹Farmacia Farmimpex, Oradea

²Spitalul Clinic de Urgență, Oradea

³Universitatea din Oradea

⁴Spitalul Clinic de Urgență „Avram Iancu“, Oradea

REZUMAT

Terapia cu anticorpi monoclonali poate avea caracter paliativ sau auxiliar, dar în ambele situații monitorizarea efectelor adverse incluzând și posibila cardiotoxicitate reprezintă o componentă esențială. Tratamentul trebuie conceput pe criterii de selecționare și includere impuse de vârsta pacientului, durata tratamentului, efectul sinergic cu chimioterapice administrate paralel și anterior, mai ales de rezultatele investigațiilor cardiace. Monitorizarea unui lot de paciente pe o perioadă de trei ani, tratate cu Bevacizumab și Trastuzumab a inclus evaluarea clinico-anamnestică și o evaluare paraclinică (electrocardiografie, ecocardiografie, radiografie trans-toracică). În urma studiului s-au stabilit efectele induse pe microvascularizație manifestate prin creșterea tensiunii arteriale respectiv o corelație între cardiotoxicitate – scăderea fracției de ejeție cu peste 10%, relația fiind pozitivă, medie, cu semnificație statistică.

Cuvinte cheie: cardiotoxicitate, Bevacizumab, Trastuzumab

Cel mai semnificativ efect advers al antraciclinelor este cardiotoxicitatea (1). Antraciclinele cauzează distrugerea ireversibilă a celulelor miocardice prin apoptoză miocardică și generare de radicali liberi (2).

În cazul Trastuzumabului toxicitatea este diferită de cea a antraciclinelor; aceasta este reversibilă, nu este dependentă de doză, iar la biopsia cardiacă lipsesc modificările structurale tipice antraciclinelor (3, 4). Combinația trastuzumabului cu antracicline cu mai puțină cardiotoxicitate (ca de ex. FADR sau Doxorubicina liposomală) au o protecție cardiacă mult mai acceptabilă.

Analizele cumulate ale studiilor pe trastuzumab (incluzând monitorizarea cardiacă) arată că trastuzumabul din punct de vedere clinic prezintă evenimente cardiace asociate semnificative de numai 2,7%, iar scăderea FEVS cu 15% sau 10% este comun, cel mai frecvent întâlnit la pacienții tratați anterior cu antracicline.

Pacienții tratați cu Bevacizumab prezintă un risc crescut de hipertensiune arterială. Cardiotoxicitatea se datorează creșterii factorilor angiogenetici.

Studiul ECOG E2100 efectuat pe pacienți diagnosticați cu neoplasm mamar stadiul III tratați cu Bevacizumab în combinație cu Paclitaxel evidențiază

Adresa de corespondență:

Farm. Drd. Csapo Melinda, Farmacia Farmimpex, Str. Republicii, Nr. 26, Oradea
e-mail: csapo_meli@freemail.hu

o creștere în supraviețuire fără progresie mai mare de 5,9 luni.

Toxicitatea este mai mare pentru combinații.

2008 FDA aprobă utilizarea de Avastin

Studiul AVADO realizat la pacienți cu neoplasm mamar stadiul III arată că Bevacizumabul în combinație cu Docetaxel în două concentrații (7,5mg/mp; 15mg/mp) prezintă o supraviețuire fără progresie mai mare de 0,8 luni, respectiv 1,9 luni.

Toxicitatea este mai crescută pentru combinații (evenimente trombo-embolice, neutropenia febrilă).

Studiul RIBBON-1 realizat la pacienți cu stadiul III utilizează Bevacizumab în combinație cu Paclitaxel sau Docetaxel, sau Capecitabină, sau antraciline arată o supraviețuire fără progresie mai mare de 2 luni.

Toxicitatea este mai mare pentru combinații, în special pentru Taxani sau combinații de antraciline.

Datorită unei meta-analize efectuate de ASCO, în 2010 FDA și Comitetul Oncologic de Aprobare a Medicamentelor, retrace indicația bevacizumabului.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost analizate 16 paciente cu neoplasm mamar, care au beneficiat de tratament molecular țintit – Bevacizumab și Trastuzumab în cadrul programului național de oncologie, în perioada 01.07.2008 – 01.07.2011. La aceste paciente s-a efectuat examen cardiologic inițial, constând în examen clinic, determinarea valorilor tensionale, EKG și ecografie Doppler cardiacă. Monitorizarea prin aceleași metode s-a efectuat la interval de trei luni.

REZULTATE

Numărul total de paciente incluse în studiu a fost 16, din care 5 paciente au efectuat tratamentul cu Bevacizumab și 12 cu Trastuzumab. Trebuie să facem precizarea că una dintre paciente a început tratamentul cu Bevacizumab după care a urmat tratamentul cu Trastuzumab, datorită faptului că a fost diagnosticată Her2+. Vârsta mediană a lotului a fost de 54 de ani (57 de ani pentru pacientele tratate cu Bevacizumab, respectiv 51 de ani pentru cele tratate cu Trastuzumab). Analiza pe stadii de boală documentează: pentru pacientele tratate cu Trastuzumab: stadiul IIA – 2 paciente, stadiul IIB – 2 paciente, stadiul IIIA – 4 paciente, stadiul IIIB – 4 paciente. Pacientele tratate cu Bevacizumab se încadrează în:

stadiul IIIA – 1 pacientă, stadiul IIIB – 3 paciente și stadiul IV – 1 pacientă. S-au identificat cu neoplasm mamar stâng 4 paciente (tratate cu Herceptin), neoplasm mamar drept 10 paciente (7 tratate cu Herceptin și 3 tratate cu Avastin) și două paciente cu neoplasm mamar bilateral (1 tratat cu Herceptin și 1 cu Avastin). Ca tratament paliativ, Bevacizumabul a fost folosit în 5 cazuri și Trastuzumabul în 9 cazuri, iar ca tratament adjuvant a fost folosit doar Trastuzumabul în 3 cazuri. Din totalul lotului analizat, la Trastuzumab doar la o pacientă s-a semnalat creșterea presiunii sistolice cu 10-20mmHg. Modificările presiunii diastolice au fost uniforme cu cele sistolice. La nici un caz nu s-a semnalat o creștere a presiunii mai mare de 5%. La nici un caz nu a fost necesară întreruperea tratamentului. La Bevacizumab a fost semnalată creșterea presiunii sistolice la 3 paciente: 2 cu 10-20 mmHg și 1 cu 20-50 mmHg. Modificarea presiunii diastolice este uniformă cu cea a presiunii sistolice. La nici una dintre paciente nu a fost nevoie de întreruperea tratamentului cu Bevacizumab, valorile presiunii arteriale fiind controlate medicamentos. Scăderea FE cu 10% s-a observat la 3 paciente tratate cu Bevacizumab (18%, 10%, 14%), dar la nici un caz nu s-a întrerupt administrarea tratamentului, FE rămânând peste 50%. În cazul Trastuzumabului, FE a scăzut cu 10% la 4 paciente, cu 5-7,5% la 1 pacientă și cu 5% la o pacientă. Nici aici nu a fost nevoie de întreruperea tratamentului, FE având valori de peste 50%.

CONCLUZIE

Deși s-au semnalat creșteri ale tensiunii arteriale atât la unele paciente tratate cu Bevacizumab, cât și la unele paciente tratate cu Trastuzumab, iar scăderea FEVS cu peste 10% (la ambele tipuri de tratament), acestea nu au dus la oprirea tratamentului, HTA fiind controlată medicamentos, iar valorile FEVS rămânând peste 50% la toate pacientele.

BIBLIOGRAFIE

1. **Doroshov JH** (1983) Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res* 43: 460-472.
2. **Swain SM, Whaley FS, Ewer MS** (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97: 2869-2879.
3. **Negro A, Brar BK, Lee KF** (2004) Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res* 59: 1-12.
4. **Ewer MS, Lippman SM** (2005) Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: Time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 23: 2900-2902.