

Detecção de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Trastuzumabe em Portadoras de Câncer de Mama

Detection of Early Sub-Clinical Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients

Helder Dores¹, João Abecasis¹, Maria João Correia¹, Filipa Gândara², Cândida Fonseca², José Azevedo¹, Isabel Arroja¹, Ana Martins³, Miguel Mendes¹

Serviço de Cardiologia - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental¹; Serviço de Medicina III - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental²; Serviço de Oncologia - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental³, Lisboa - Portugal

Resumo

Fundamento: O trastuzumabe (TZB) é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante usado no tratamento do câncer de mama HER2-positivo, com reconhecida cardiotoxicidade associada. Os métodos para sua detecção subclínica precoce não estão bem estabelecidos.

Objetivo: Avaliar a cardiotoxicidade induzida por TZB em pacientes (pts) portadoras de câncer de mama acompanhadas por um período de 3 meses de tratamento.

Métodos: Estudo prospectivo de pts consecutivas em tratamento com TZB para câncer de mama HER2-positivo avançado, admitidas entre maio e setembro de 2010. Foram comparados dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos antes da introdução de TZB e 3 meses após o início do tratamento com a droga. Foram estudadas a deterioração da função sistólica do ventrículo esquerdo (segundo critérios do Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca) e a função diastólica (classificação da Sociedade Americana de Ecocardiografia).

Resultados: Estavam disponíveis dados de 51 pacientes, cuja idade média era de $55,4 \pm 14,0$ anos. Nenhuma paciente apresentou insuficiência cardíaca sintomática no terceiro mês. Não houve diferenças na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) aos 3 meses ($69,3 \pm 7,4$ contra $67,1 \pm 6,5\%$, $p > 0,05$), tendo sido observada redução em 57,9% pts (em apenas uma a FEVE foi $< 55\%$). Houve aumento significativo da relação E/e' ($3,9 \pm 0,8$ contra $8,0 \pm 1,9$, $p < 0,001$) devido a uma redução da velocidade e' ($0,19 \pm 0,02$ contra $0,10 \pm 0,03$, $p < 0,001$). Os demais parâmetros diastólicos permaneceram inalterados. Tanto o volume atrial esquerdo quanto o ventricular esquerdo permaneceram inalterados. Não houve aumento dos níveis de peptídeo natriurético tipo pró-B N-terminal. Durante o período de seguimento, duas pacientes morreram e duas foram internadas, todas por causas não cardiovasculares.

Conclusão: Durante os três primeiros meses de tratamento com TZB, nenhuma das pacientes apresentou insuficiência cardíaca franca ou deterioração significativa da FEVE. Detectou-se redução significativa da relação e/e', porém sem alterações importantes dos parâmetros de carga e da FEVE (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):328-332).

Palavras-chave: Imunossuppressores, Neoplasias de Mama / química, Antineoplásicos / efeitos adversos, Insuficiência Cardíaca / induzido quimicamente, Disfunção Ventricular / induzido quimicamente.

Abstract

Background: Trastuzumab (TZB) is a recombinant humanized monoclonal antibody, used for the treatment of HER2-positive breast cancer, with recognized associated-cardiotoxicity. The methods for its early sub-clinical detection are not well defined.

Objective: To evaluate TZB-induced cardiotoxicity in patients (pts) with breast cancer followed for a 3-month period of treatment.

Methods: Prospective study of consecutive pts treated with TZB for advanced HER2-positive breast cancer enrolled between May-September/2010. A comparison of clinical, laboratory and echocardiographic data, prior to and at the 3rd month after starting TZB was performed. Left ventricular systolic function deterioration (Cardiac Review and Evaluation Committee criteria) and diastolic function (American Society of Echocardiography classification) were studied.

Results: Data were available for 51 women, mean age = 55.4 ± 14.0 y. At the 3rd month, no patient had symptomatic heart failure. Left ventricular ejection fraction (LVEF) did not differ at 3 months (69.3 ± 7.4 vs. $67.1 \pm 6.5\%$, $p > 0.05$), decreasing in 57.9% pts (only one to LVEF $< 55\%$). There was a significant increase in the E/e' ratio (3.9 ± 0.8 vs. 8.0 ± 1.9 , $p < 0,001$) due to an e' velocity reduction (0.19 ± 0.02 vs. 0.10 ± 0.03 , $p < 0.001$). Other diastolic parameters remained unchanged. Both the left atrial and the left ventricular volumes remained unchanged. N-terminal pro-B type natriuretic peptide levels did not increase. During the follow up period two pts died and two were admitted to the hospital, all for non-cardiovascular causes.

Conclusion: During the first 3 months of TZB treatment none of the pts presented overt heart failure or significant LVEF deterioration. A significant reduction in the E/e' ratio was detected, but neither the loading parameters nor LVEF changed significantly (Arq Bras Cardiol. 2013;100(4):328-332).

Keywords: Immunosuppressive Agents; Breast Neoplasms / chemistry; Antineoplastic Agents / adverse effects; Heart Failure / chemically induced; Ventricular Dysfunction / chemically induced.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Helder Dores •

Rua José Cardoso Pires, 5, 7ª, Lumiar, 1750-356, Lisboa - Portugal

E-mail: heldores@hotmail.com

Artigo recebido em 21/07/12, revisado em 29/10/12, aceito em 07/12/12.

DOI: 10.5935/abc.20130050

Introdução

O câncer de mama continua sendo uma das causas mais comuns de óbito entre as mulheres. Entretanto, a terapia adjuvante com trastuzumabe (TZB) associada à quimioterapia convencional tem revolucionado o tratamento da doença. O TZB é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante usado no tratamento do câncer de mama HER2-positivo, um gene superexpresso em 25-30% dos casos¹⁻³. No estudo de fase III principal, a associação de TZB à doxorubicina e à ciclofosfamida ou à quimioterapia com paclitaxel resultou em melhora no tempo de recorrência e aumento da sobrevida geral em pacientes com doença metastática⁴. Subsequentemente, vários estudos mostraram que o TZB diminui o risco de recorrência e morte precoce⁵⁻⁷. No estudo HERA, a administração de TZB após o tratamento primário reduziu a taxa de recorrência em aproximadamente cinquenta por cento⁸.

São raros os eventos adversos sérios, incluindo anafilaxia e morte, após TZB (0,25%)⁹. No entanto, um dos possíveis efeitos colaterais deletérios é a cardiotoxicidade, que aumenta com a exposição a antraciclina. Acredita-se que o estresse oxidativo desempenhe um papel central^{10,11}. A cardiotoxicidade, que na maior parte é reversível após a interrupção da droga, pode ser sintomática, com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (1-4% no estudo HERA) ou assintomática, com redução progressiva da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Nos casos sintomáticos, deve-se suspender o TZB, embora nos casos assintomáticos ainda haja controvérsia tanto em relação à avaliação da disfunção quanto ao momento apropriado para interrupção do tratamento¹².

Vários critérios têm sido propostos para a detecção de disfunção ventricular esquerda subclínica, embora ainda não haja consenso sobre o melhor método de imagem e parâmetros de uso. Propõe-se a ecocardiografia como principal instrumento não invasivo para monitoramento da cardiotoxicidade. Recomenda-se avaliação inicial da FEVE, com reavaliações a cada 3 meses durante o tratamento¹³. Devido aos diferentes critérios para o diagnóstico de cardiotoxicidade por TZB, foi criado um Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca para estabelecer um conjunto de critérios para confirmação de disfunção cardíaca, mesmo que subclínica¹⁴. Entretanto, esses critérios são baseados estritamente em alterações da FEVE e, em estudos mais recentes, tem-se reconhecido que algumas alterações ocorrem antes dessa disfunção, provavelmente prevenindo sua ocorrência. Assim, nosso objetivo foi avaliar a cardiotoxicidade precoce induzida por TZB em pacientes portadoras de câncer de mama recebendo esse anticorpo como tratamento adjuvante.

Métodos

Foi realizado um estudo prospectivo incluindo 51 pacientes portadoras de câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante com TZB em hospital terciário – nos Departamentos de Oncologia e Cardiologia. As pacientes foram incluídas durante um período de 5 meses (de maio a setembro de 2010), sendo selecionadas para o tratamento com TZB de acordo com a positividade para HER-2 ao exame imunohistoquímico e a critério da equipe clínica do departamento de Oncologia. Foram excluídas mulheres com antecedentes de eventos cardíacos (AVC, infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca) e de uso de quimioterapia, a saber, antraciclina e TZB.

Esquema terapêutico para câncer de mama

Após o estadiamento cirúrgico e oncológico, as pacientes foram selecionadas para tratamento locoregional e quimioterapia adjuvante com antraciclina e/ou taxanos associados ao TZB. Nenhuma das pacientes recebeu tratamento isolado com adriamicina/doxorubicina. Quando havia justificativa clínica, algumas das pacientes também receberam hormonioterapia. O TZB foi administrado de acordo com as diretrizes internacionais para o tratamento de câncer de mama: primeira dose de 8mg/kg, seguida por um esquema de 3 semanas de 6mg/kg em 250 mL de cloreto de sódio a 0,9% (tempo de infusão de 30 min)¹⁵. A dose cumulativa média de TZB foi de 1,8±0,4g por paciente.

Avaliação/vigilância de cardiotoxicidade

Antes do tratamento adjuvante para câncer de mama, e a fim de avaliar o risco e monitorar a cardiotoxicidade associada à quimioterapia, todas as pacientes forneceram informações sobre seus antecedentes clínicos completos (incluindo internações anteriores por motivos oncológicos, cardiopatia e medicações atuais ou progressas) e sobre os fatores de risco cardiovasculares (tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia e antecedente familiar de doença cardiovascular); foram ainda registrados os dados demográficos (idade e sexo). Foi feito exame físico completo à procura de sinais de insuficiência cardíaca, e dosados marcadores bioquímicos de lesão miocárdica (troponina I – Electys®, valor de corte de: 0,04µg/mL) e de função diastólica pelo peptídeo natriurético (peptídeo natriurético tipo B N-terminal - Nt-proBNP, valor de corte: 150pg/L) no início e três meses após o início do tratamento com TZB. Foram realizadas duas ecocardiografias transtorácicas (*GE Vivid S6®, Milwaukee*), uma no início e outra ao terceiro mês de seguimento, as quais incluíram a avaliação unidimensional das medidas do ventrículo esquerdo (VE) e massa indexada, FEVE e volumes pelo método biplanar de Simpson, velocidades A e E máximas por Doppler espectral transmitral, tempo de desaceleração da onda E, velocidades e' e a' por Doppler tecidual no anel mitral lateral e septal, volume atrial esquerdo indexado, excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE), pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e as dimensões da veia cava inferior (VCI). Classificou-se o derrame pericárdico como leve, moderado ou grave, e quantificou-se a insuficiência mitral somente quando mais do que leve. A aquisição ecocardiográfica foi realizada por um dos dois cardiologistas/ecocardiografistas que participavam do estudo. Entretanto, o registro dos dados ecocardiográficos foi feito mediante avaliação conjunta dos dois profissionais. Foram registradas a mortalidade por todas as causas e as internações por causas cardíacas e não cardíacas. Era feita uma nova avaliação ecocardiográfica não programada sempre que havia suspeita de deterioração da função ventricular esquerda ou sinais clínicos de insuficiência cardíaca. Em nosso serviço, a quimioterapia é interrompida quando os pacientes desenvolvem insuficiência cardíaca sintomática e quando há comprometimento da função ventricular esquerda (fração de ejeção menor que 55% ou redução maior que 10% em relação à fração de ejeção basal).

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas como números (porcentagens), tendo sido comparadas pelo teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio padrão e foram comparadas pelo teste t de Student pareado ou não pareado, após identificação de

distribuição normal para cada medida contínua. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos e todos os testes estatísticos foram bicaudais. Para a análise estatística, utilizou-se o pacote estatístico SPSS (versão 18.0, SPSS®, Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Das 51 mulheres incluídas, cuja idade média foi de $55,4 \pm 14,0$ anos, 23 (45,1%) apresentavam pelo menos um fator de risco cardiovascular identificado: hipertensão 18 (35,3%), dislipidemia 13 (25,5%), antecedente familiar de doença cardiovascular 10 (19,6%), diabetes mellitus 6 (11,8%) e tabagismo 3 (5,9%). Uma paciente apresentava antecedente pessoal de fibrilação atrial e outra havia sido anteriormente submetida à radioterapia em hemitórax direito por câncer de mama. Dezoito pacientes (35,4%) apresentavam antecedente familiar positivo para câncer. O índice de massa corpórea médio foi de $25,9 \text{ kg/m}^2$ (obesidade em seis pacientes – índice de massa corpórea $> 30 \text{ kg/m}^2$). Doze pacientes (23,5%) estavam recebendo inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina II, e duas (3,9%) estavam recebendo betabloqueadores. Todas as medicações haviam sido prescritas para o tratamento de

hipertensão. Treze pacientes (25,5%) recebiam estatinas para dislipidemia e os diabéticos (11,8%) recebiam aspirina. Uma paciente recebia varfarina para fibrilação atrial. Nenhuma paciente fazia uso de diurético ou antagonista de aldosterona.

Ao terceiro mês, não havia registro de insuficiência cardíaca sintomática. Os dados clínicos e bioquímicos não foram estatisticamente diferentes no início e após três meses de tratamento com TZB (Tabela 1). No entanto, a avaliação ecocardiográfica mostrou diferenças nos parâmetros diastólicos após TZB. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre a relação E/e' do início e ao terceiro mês de seguimento, que foi estritamente relacionada a uma redução na velocidade e' miocárdica, conforme avaliado por Doppler tecidual (Tabela 2, Figura 1). Não houve diferenças nem nas medidas da onda A transmitral, nem nos parâmetros indiretos de carga/volemia tais como o volume AD indexado, diâmetro da VCI e PSAP.

Houve redução da FEVE em trinta pacientes (57,9%), sendo que em apenas uma delas para valores abaixo de 55% (FEVE = 52%). Nesse caso, o TZB foi suspenso apesar da ausência de sintomas. Três (5,9%) pacientes desenvolveram derrame pericárdico (no máximo leve, em todos os casos). Durante o período de observação, duas pacientes morreram e outras duas foram hospitalizadas, nenhuma delas por causas vasculares.

Tabela 1 - Valores médios de dados clínicos e bioquímicos

Variáveis	Inicial	3 meses de TZB	Valor de p
Pressão arterial sistólica (mmHg)	132,9 ± 15,9	124,9 ± 17,0	0,157
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,9 ± 11,6	72,33 ± 12,0	0,337
Frequência cardíaca (bpm)	80,1 ± 11,0	78,3 ± 14,2	0,518
Troponina I (µg/L)	0,028 ± 0,002	0,040 ± 0,004	0,391
Nt-proBNP (pg/ml)	87,4 ± 37,8	90,6 ± 77,0	0,930

* Os valores são baseados em medidas únicas durante a avaliação clínica. TZB: trastuzumabe

Tabela 2 - Comparação de parâmetros ecocardiográficos avaliados no início e ao terceiro mês de tratamento com TZB

Variáveis	Início	3 meses de TZB	Valor de p
Dimensão diastólica do VE (mm)	46,1 ± 5,4	46,5 ± 3,8	0,576
Dimensão sistólica do VE (mm)	27,2 ± 4,2	34,2 ± 34,1	0,234
FEVE (%)	69,2 ± 7,4	67,1 ± 6,5	0,197
Volume AE indexado (mL/m ²)	23,3 ± 9,1	21,3 ± 5,2	0,496
Onda E transmitral (ms)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,589
Onda A mitral (ms)	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,977
Tempo de desaceleração (ms)	172 ± 19	184 ± 16	0,437
E/A	1,16 ± 0,39	1,21 ± 0,48	0,607
e' (cm/s)	0,19 ± 0,02	0,10 ± 0,03	0,001
E/e'	3,87 ± 0,84	8,04 ± 1,89	<0,001
VCI (mm)	15,5 ± 4,0	14,1 ± 2,5	0,121
PSAP (mmHg)	27,3 ± 9,9	25,0 ± 9,3	0,213
ESPAT (mm)	21,4 ± 3,2	21,5 ± 4,4	0,946

TZB: trastuzumabe; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VCI: veia cava inferior; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; ESPAT: excursão sistólica do plano do anel tricúspide.

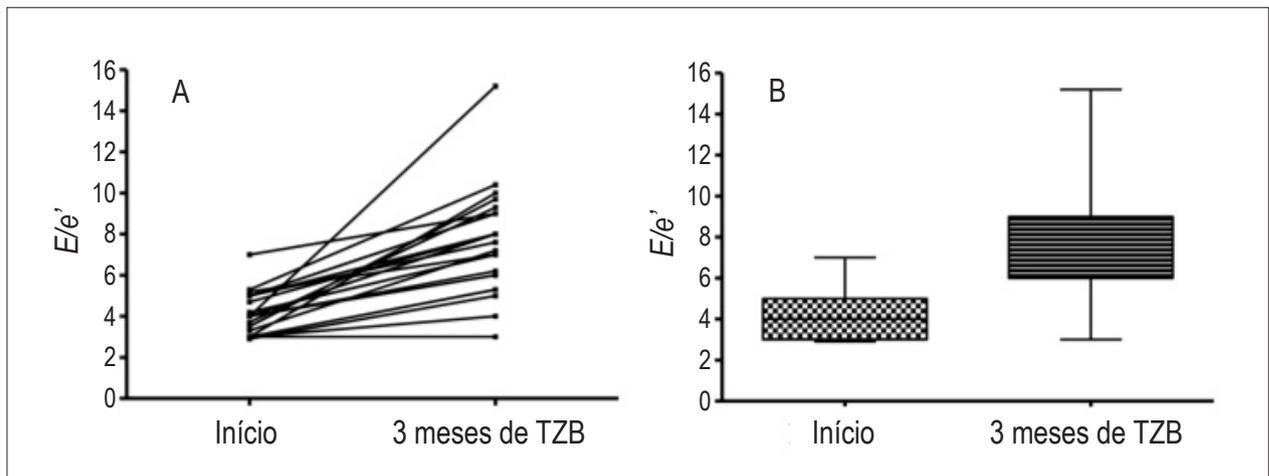


Figura 1 - Comparação de E/e' no início e após três meses de TZB: A – alteração da relação E/e' em uma única paciente; B – valores médios da relação E/e' para todo o grupo de pacientes.

Discussão

Neste estudo, procuramos avaliar prospectivamente as alterações cardíacas subclínicas precoces avaliadas por ecocardiografia transtorácica em um grupo de pacientes do sexo feminino submetidas a tratamento com TZB, não portadoras de acometimento cardiovascular anteriormente conhecido.

A cardiotoxicidade associada ao tratamento do câncer foi descrita há bastante tempo, sendo assunto para interminável discussão. Desde a introdução das antraciclinas, têm-se desenvolvido vários esforços na tentativa de identificar os pacientes de risco. Até o momento, com a introdução de recursos como o TZB na prática clínica, vários mecanismos têm sido propostos para descrever a cardiotoxicidade associada aos agentes anticancerígenos¹⁶. Na verdade, os mecanismos que explicam os efeitos cardíacos deletérios não são ainda totalmente conhecidos.

Uma vez que se supõe que os sinais pré-clínicos de disfunção cardíaca podem prever o desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca, vários parâmetros da função sistólica e diastólica são propostos para a avaliação dessa disfunção¹⁷. No entanto, não há consenso tanto em relação à escolha do melhor método quanto do melhor parâmetro para prever a susceptibilidade a drogas e futura deterioração clínica.

O aparecimento de disfunção sistólica durante o tratamento com TZB pode ser o indicador para suspensão do tratamento. No entanto, tem-se reconhecido que a deterioração da função cardíaca se inicia em fases mais precoces do tratamento apesar de valores normais da FEVE, que é o parâmetro aceito para a decisão sobre interrupção do tratamento^{14,15}. Além disso, nos pacientes em que o tratamento foi interrompido devido a acometimento do VE, sugere-se que, sob intervenções clínicas adequadas, o TZB seja reintroduzido desde que a função cardíaca tenha sido reestabelecida^{12,18}. A detecção de alterações nos parâmetros cardíacos precedendo a redução da FEVE poderia teoricamente permitir a identificação de pacientes que poderiam se beneficiar de medidas cardioprotetoras precoces. Posteriormente, esses mesmos pacientes poderiam ser mantidos com TZB, com melhora da sobrevivência.

Na tentativa de avaliar os parâmetros pré-deterioração da FEVE, avaliamos a função diastólica em pacientes no início do tratamento com TZB. Além da avaliação convencional

com Doppler espectral, avaliamos as velocidades no anel mitral por Doppler tecidual (DT). Essa modalidade parece oferecer vantagens importantes em relação aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais, por revelar sinais precoces de cardiotoxicidade¹⁹. Na realidade, esse método é mais sensível que o Doppler padrão²⁰ no estudo da função diastólica e, no nosso grupo de pacientes, houve alteração da relação E/e' devido a uma redução da velocidade e' . Em ratos, o DT pode detectar disfunção do VE precoce antes de alterações nos índices ecocardiográficos convencionais, prevenindo também mortalidade precoce em pacientes recebendo doxorubicina mais TZB²¹. Estudando 42 pacientes, Fallah-Rad e cols.²² também mostraram alterações pré-clínicas na função ventricular esquerda através de DT e técnica de *strain* precedendo alterações convencionais da FSVE em pacientes recebendo TZB como tratamento adjuvante.

De acordo com estudos anteriores avaliando alterações tanto miocárdicas quanto funcionais, nossos achados sugerem, embora sejam limitados pela avaliação de apenas um parâmetro do comportamento tecidual – e' , que as alterações estruturais precedem o acometimento funcional. Não apenas a relação E/e' foi o único parâmetro significativo que sofreu alterações, devido a uma redução da velocidade e' , como também não houve alterações da FEVE, parâmetros de carga e marcadores bioquímicos, como o Nt-proBNP. Em um relato de Sawaya e cols.²³, a redução na deformação longitudinal, mas não o Nt-proBNP e os parâmetros diastólicos, foi um fator preditivo independente para o aparecimento de cardiotoxicidade aos seis meses de tratamento com TZB.

No entanto, esse estudo foi limitado pelo pequeno tamanho amostral e particularmente pela incapacidade de correlacionar esses achados precoces com o desenvolvimento final de redução da FEVE e/ou insuficiência cardíaca durante o acompanhamento subsequente dos pacientes. Além disso, as condições de carga podem ter sido diferentes, uma vez que a avaliação ecocardiográfica não foi feita exatamente no mesmo momento em todos os pacientes. Na verdade, deveríamos também ter realizado avaliação ecocardiográfica completa para tentar descrever detalhadamente as condições

de enchimento ventricular esquerdo, ou seja, com avaliação da veia pulmonar e registro da velocidade de propagação da onda E. Além disso, e a fim de descrever o comportamento miocárdico sob TZB neste pequeno grupo de pacientes, nosso objetivo deveria ter sido concentrado em outros parâmetros como o *strain* derivado do DT e a deformação derivada do *speckle tracking*.

Conclusão

Detectamos uma alteração muito precoce em um parâmetro ecocardiográfico da rotina prática diária (E/e') em pacientes em tratamento com TZB. Uma vez que têm sido descritas alterações em vários parâmetros para avaliar a (dis)função miocárdica durante o tratamento com TZB para o câncer de mama, mesmo precedendo a redução da FEVE, este deveria ser incluído no monitoramento cardíaco convencional dessas pacientes a fim de compreendermos seu impacto clínico.

Referências

1. Hudis CA. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357(1):39-51.
2. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, Singal PK. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: a 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(3):70-4.
3. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. Trastuzumab: a pharmaco-economic review of its use in early breast cancer. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(8):699-719.
4. Siamon 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(11):783-92.
5. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1644-50.
6. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
7. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3525-33.
8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1639-72.
9. McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs*. 2002;62(1):209-43.
10. Chien KR. Herceptin and the heart – a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med*. 2006;354(8):789-90.
11. Bowles EA, Wellman R, Delate T, Allen L, Feigelson HS, Yood MU, et al. C-B2-01: Cardiotoxic chemotherapy is associated with increased heart failure risk among women with breast cancer in the cancer research network. *Clin Med Res*. 2011;9(3-4):148.
12. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity. *Target Oncol*. 2011;6(4):189-95.
13. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. U.S. Food and Drug Administration. Herceptin (trastuzumab) package insert. South San Francisco, CA: Genentech, Incorporated; 2009.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dores H, Abecasis J, Fonseca C, Arroja I, Martins A; Obtenção de dados: Dores H, Abecasis J, Correia MJ, Gândara F, Azevedo J, Arroja I, Martins A; Análise e interpretação dos dados: Dores H, Abecasis J, Correia MJ; Redação do manuscrito: Dores H; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Abecasis J, Fonseca C, Arroja I, Martins A, Mendes M.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

14. Van Poznak C, Tan L, Panageas KS, Arroyo CD, Hudis C, Norton L, et al. Assessment of molecular markers of clinical sensitivity to single-agent taxane therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2319-26.
15. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi12-24.
16. Bria E, Cuppone F, Milella M, Verma S, Carlini P, Nisticò C, et al. Trastuzumab cardiotoxicity: biological hypotheses and clinical open issues. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(12):1963-71.
17. Galderisi M, Marra F, Esposito R, Lomoriello VS, Pardo M, de Divitiis O. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:4.
18. Alonso Gordoia T, García-Sáenz JÁ, Rodríguez Moreno JF, Hernández Pérez FJ, Díaz-Rubio E. Is trastuzumab-induced cardiotoxicity involved in oncocardiology outcome? *Clin Transl Oncol*. 2011;13(7):451-9.
19. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Cuttitta F, Peritore A, Meschisi M, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the conventional echocardiography and the tissue Doppler. *Minerva Cardioangiol*. 2011;59(4):301-8.
20. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs*. 2011;22(5):468-72. Erratum in: *Anticancer Drugs*. 2011;22(8):825.
21. Jassal DS, Han SY, Hans C, Sharma A, Fang T, Ahmadi R, et al. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):418-24.
22. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263-70.
23. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80.