



Meme Kanseri Bir Hastada Adjuvan Anastrozole Bağlı İrreversible Kalp Yetmezliği

Irreversible Heart Failure Related to Adjuvant Anastrozole in a Patient with Breast Cancer

Fatma YALÇIN MÜSRİ, Hasan MUTLU, Melek KARAKURT ERYILMAZ, Derya KIVRAK SALİM, Hasan Şenol COŞKUN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Fatma YALÇIN MÜSRİ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye
E-posta: yalcinfatma@hotmail.com

ÖZ

Adjuvan hormonoterapi östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif erken evre meme kanseri (MK) tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu olgu da daha önceden bilinen kalp rahatsızlığı olmayan ve bir yıl önce hormon reseptör pozitif evre IIIA MK tanısı almış bir hasta sunulmaktadır. Hasta adjuvan kemo-radyoterapi ve ardından letrozol ile tedavi edilmiştir. Letrozole bağlı eklem ağrısı sebebiyle hastanın tedavisi 1 mg/gün anastrozol olarak değiştirilmiştir. İki aylık tedavi sonrası hastada kalp yetmezliği gelişmiş olup anastrozol kullanımı bırakılmıştır. Buna rağmen hastanın ejeksiyon fraksiyonunda herhangi bir iyileşme saptanmamıştır. Aromataz inhibitörleri kalp rahatsızlığı olan MK hastalarında dikkatle kullanılmalı ve transtuzumab gibi kardiyotoksik ajanlar ile kombinasyon durumlarında daha dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Aromataz inhibitörü, Kalp yetmezliği

ABSTRACT

Adjuvant hormonal therapy plays a major role in the treatment of estrogen and/or progesterone receptor-positive early stage breast cancer (BC). In this case report, we present a postmenopausal patient who had no known history of heart disease and was diagnosed with hormone receptor-positive stage IIIA breast cancer one year ago. She was treated with adjuvant chemo-radiotherapy followed by letrozole. Because of letrozole-induced joint pain, her medication was switched to anastrozole 1 mg/day. After two months of treatment with anastrozole, the patient developed heart failure and anastrozole was discontinued. Despite discontinuation of anastrozole, no improvement was seen in the ejection fraction. Aromatase inhibitors should be used carefully in patients with BC who have a cardiac disorder and care should also be exercised in cases of combination with other cardiotoxic drugs such as trastuzumab.

Key Words: Breast cancer, Aromatase inhibitors, Heart failure

Geliş tarihi \ Received : 14.08.2015
Kabul tarihi \ Accepted : 01.09.2015

GİRİŞ

Meme kanseri (MK) kadınlarda en sık tanı konulan ve kanserler arasında ölüme en sık sebebiyet veren kanserdir (1). Farklı biyolojik MK subtipleri farklı klinik süreçler ve tedaviye cevaplar ile ilişkilidir (2). Tüm MK olgularının %75'i hormon reseptörü pozitif (örneğin: östrojen (ER) ve/veya progesterone (PR) pozitif) olmaktadır. Adjuvan hormon tedavisi ER ve/veya PR pozitif hastalarda yaş, menopozal durum, lenf nodu tutulumu ve epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2) pozitifliğinden bağımsız olarak önerilmelidir (3).

Aromataz inhibitörleri (Aİ) over fonksiyonları intakt olan kadınlarda etkisizdir. Bu nedenle Aİ'ler adjuvan tedavi seçeneği olarak postmenopozal hastalarda tercih edilmektedir. Aİ'ler osteoporoz, kemik kırıkları, artmış kardiyovasküler risk ve hiperkolesterolemi gibi yan etkilere

DOI: 10.17954/amj.2017.97

sahiptir (4). Bu olguda postmenopozal bir MK olgusunda adjuvan anastrozol tedavisi sırasında tedavi sonucu oluşmuş irreversibl kalp yetmezliği olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli bir yaşında kadın hasta bir yıl önce MK tanısı almıştır. Özgeçmişinde hastalık ve/veya ilaç kullanımı öyküsü yoktur. Ekim 2013'te hastaya modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır; patoloji sonucu grade 2 invaziv lobüler karsinom, ER (+), PR (+), HER-2 negatif olarak raporlanmıştır. Hastaya evre IIIA (pT3N2M0) MK tanısı konulmuş olup hasta 6 kür FAC (flourourasil, adriablastin, siklofosamid) ve ardından adjuvan radyoterapi almıştır. Hastanın ejeksiyon fraksiyonu sitotoksik tedavi öncesi ve sonrası %62'dir. Adjuvan hormonoterapi Haziran 2014'te 2.5 mg/gün dozunda letrozol ile başlanmıştır. Bir ay sonra hastanın letrozole bağlı artmış eklem ağrıları sebebiyle hastanın adjuvan hormonoterapisi 1 mg/gün anastrozol olarak değiştirilmiştir. Hastanın anastrozol kullanımının 2. ayında nefes darlığı gelişmiş olup, fizik muayenesinde kalp yetmezliği semptomları saptanmıştır. Ekokardiyografide hastanın ejeksiyon fraksiyonu %35 olarak saptanmış olup beraberinde sol ventrikülde hipokinezi görülmüştür. Hasta akut kalp yetmezliği tanısı ile kardiyoloji ile konsülte edilmiştir. Koroner anjiyografi önerilmemiş olup anastrozol kullanımı durdurulmuş ve hastanın tedavisine kalsiyum kanal blokörü eklenmiştir. Hastanın takiplerinde hastanın semptomları gerilemiş olmakla beraber ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu yükselmemiştir (%40'a kadar).

TARTIŞMA

Hormonoterapi mikrometastatik ve dormant kanser hücreleri üzerinde östrojen stimülasyonunu azaltarak etki gösterir. Bu yüzden hormon tedavisi ER ve/veya PR pozitif MK hastalarında kullanılmalıdır. Adjuvan hormonoterapi operabl MK hastalarında hastalısız süreyi ve tüm sağkalm süresini uzatmaktadır. Adjuvan hormonoterapide selektif östrojen reseptör modülatörleri (örneğin: tamoksifen), Aİ'ler, overyan supresyon ve ablasyon kullanılmaktadır. Postmenopozal hormon reseptörü pozitif MK hastalarında adjuvan hormonoterapide Aİ kullanımı önerilmekte olup başlangıç tedavisi olarak veya tamoksifen kullanımı sonrası kullanımı mümkündür (5).

Aİ'ler östrojen sentezinin son aşamasında yer alan aromataz enzimini inhibe ederek dolaşımdaki östrojen seviyelerini azaltma yolu ile etki gösterirler. Üçüncü jenerasyon Aİ'lerin dolaşımdaki östrojen seviyelerini %95-98 kadar azalttığı gösterilmiştir. Aİ'ler etki mekanizmalarına göre steroid (irreversibl, tip 1) ve non-steroid (tip 2) olarak sınıflandırılır. Anastrozol non-steroid bir Aİ'dir. Aİ'ler sıcak basmaları, gece terlemeleri, vajinal kuruluk gibi menopozal semptomları ve osteoporoz, kemik kırıkları, eklem ve kas ağrıları gibi yan etkileri oluşturabilir (6).

Aİ'ler kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir. Aİ'lerin kardiyovasküler etkilerinin etiyojisi net olarak bilinmemektedir. Aİ'ye bağlı kardiyak patolojinin dolaşımdaki östrojen seviyeleri ve lipid metabolizmasındaki değişimlerden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (7). Bir çalışmada, dolaşımda azalmış östrojene bağlı lipid düzeyleri değişiminin (artmış serum kolesterolü, LDL ve apo-B) Aİ kullanımından 16 hafta sonra artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği sunulmuştur (8). Kardiyovasküler hastalık gelişim riski Aİ'lere maruziyet uzadıkça artmaktadır. Önceden var olan kardiyovasküler hastalıklar da bu riski artırmaktadır (9). Obezite ve kan basıncındaki değişimler gibi kardiyovasküler risk faktörleri menopoz döneminde bildirilmiştir. Dolayısıyla bahsi geçen kardiyovasküler ve endokrin faktörlerin bulunması postmenopozal MK hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (10).

Bu olgu Aİ tedavisi öncesi bilinen kardiyotoksik bir ajan olan antrasiklin kemoterapisi almıştır. Antrasiklin ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar akut, subakut veya kronik formlarda olabilir. Akut veya subakut kardiyotoksikite tedavi süresince veya tedaviden haftalar sonra ortaya çıkabilir ve elektrokardiyografik anormallikler, aritmik ventriküler disfonksiyon veya perikardit-myokardit sendromu olarak ortaya çıkabilir (11). Bu komplikasyonlar çok nadir olup genelde 1 hafta içerisinde geriler. Kronik kardiyotoksikite ise doz bağımlı olup tedavinin kesiminden 1 yıl sonraya kadar (erken) veya 10 yıla kadar (geç-gecikmiş) kronik kardiyotoksikite olarak ortaya çıkabilir (12,13). Sıklıkla bu yan etki asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüşü veya kalp yetmezliğine ilerleyen sistolik veya diyastolik disfonksiyon olarak ortaya çıkar. Asemptomatik EF düşüşlerinde kalp yetmezliği nadiren gelişir. Kronik kardiyotoksikite kümülatif doz bağımlı bir yan etki olup, önceden var olan kardiyovasküler hastalık, birlikte diğer kardiyotoksik ajanların kullanımı (örneğin; transtuzumab, paklitaksel), önceden veya aynı anda göğüs bölgesine alınan radyoterapi bu riski artırır (12). Bu olguda hastanın antrasiklin kullanımı süresince veya sonrasında bir şikayeti olmamakla beraber EF'de bir düşme saptanmamıştır. Akut kalp yetmezliği geliştiğinde toplam 300 mg/m² antrasiklin dozu kullanılmıştı. Bu olguda ön planda antrasiklin toksisitesi düşünülmüş olmakla beraber kümülatif dozun aşılmaması, diğer risk faktörlerinin var olmaması ve Aİ başlangıcından sonra klinik ve non-invaziv testler ile akut kalp yetmezliği tanısı konulması hastanın antrasiklinden çok Aİ'ye bağlı olarak kalp yetmezliği yaşadığını düşündürmektedir.

Aİ kullanımına bağlı iskemik kardiyak olaylar literatürde yer almaktadır ancak bu olguda ön planda kalp yetmezliği bulguları yer almaktadır. Bu olgu anastrozole bağlı kalp yetmezliği olarak sunulan literatürdeki ilk olgudur. Ayrıca,

olgumuzda hastanın ilaç kullanımının durdurulmasına rağmen, EF'de veya diğer kardiyak parametrelerde herhangi bir iyileşme saptanamamıştır. Hastanın daha önceden bilinen bir kalp hastalığı olmamakla beraber hastada Aİ kullanımının ikinci ayı gibi kısa bir sürede

kalp yetmezliği oluşmuştur. Bu yüzden, Aİ kullanımı kalp rahatsızlığı olan MK hastalarında dikkatle kullanılmalı ve beraberinde transtuzumab gibi diğer kardiyotoksik ajanların kullanımında daha dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Curado MP. Breast cancer in the world: Incidence and mortality. *Salud Publica Mex* 2011; 53: 372-84.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
3. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22Suppl 6:vi12-24.
4. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1299-309.
5. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784-96.
6. Niravath P, Rimawi MF, Osborne CK. Aromatase inhibitor adverse effects: Are we sweeping them under the rug? *J Clin Oncol* 2014; 32: 3779.
7. Nabholz JM, Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: A comparative review. *Drug Saf* 2006; 29: 785-801.
8. Elisaf MS, Bairaktari ET, Nicolaidis C, Kakaidi B, Tzallas CS, Katsaraki A, Pavlidis NA. Effect of letrozole on the lipid profile in postmenopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1510-3.
9. Ingle JN. Postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: balancing benefit and toxicity from aromatase inhibitors. *Breast* 2013; 22 Suppl 2:S180-3.
10. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-15.
11. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, Jones A, Leonard R, Murray N, Palmieri C, Plummer CJ, Stanley A, Verrill MW. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol* 2009 ;20:816-27.
12. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7.
13. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324(12):808-15.