

Narrative Review: Kejadian Dan Mekanisme Kardi toksisitas Pada Pasien Kanker Payudara Setelah Penggunaan Trastuzumab

Narrative Review: Incidence and Mechanism of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients After Use of Trastuzumab

Laras Ratna Sari¹, Retno Murwanti^{2*}, Fita Rahmawati²

¹ Program Pascasarjana Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta,

² Departemen Farmakologi Dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Corresponding author: Retno Murwanti; Email: retno_murwanti@ugm.ac.id

Submitted: 12-06-2024

Revised: 22-07-2024

Accepted: 22-07-2024

ABSTRAK

Kardi toksisitas adalah terjadinya disfungsi jantung sebagai kerusakan listrik atau otot, yang mengakibatkan jantung menjadi lebih lemah dan tidak efisien dalam memompa darah. Kardi toksisitas dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti agen kemoterapi, pengobatan radioterapi, komplikasi dari anoreksia nervosa, efek samping dari asupan logam berat. Kardi toksisitas juga terjadi pada pasien kanker payudara yang diberikan terapi trastuzumab. Tujuan dari tinjauan artikel ini yaitu untuk mengetahui kejadian kardi toksisitas setelah penggunaan trastuzumab dan mekanisme efek kardi toksisitas trastuzumab pada pasien kanker payudara. Metode yang digunakan pada artikel ini yaitu menggunakan beberapa pencarian menggunakan PubMed, ScienceDirect dan Google Cendekia untuk penelitian yang membahas efek kardi toksisitas trastuzumab pada pasien kanker payudara dari tahun 2018 sampai dengan 2023. Dari total 171 artikel, yang kemudian dievaluasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 157 artikel dikeluarkan dan 14 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Mekanisme terjadinya kardi toksisitas oleh trastuzumab melalui mekanisme penghambatan HER2 dan autophagy. Kesimpulannya, Pemilihan trastuzumab sebagai pilihan terapi pada pasien kanker payudara harus dipertimbangkan dengan cermat dan diperlukan pemantauan fungsi jantung.

Kata kunci: kardi toksisitas; trastuzumab; kanker payudara

ABSTRACT

Cardiotoxicity is the occurrence of heart dysfunction as electrical or muscle damage, which results in the heart becoming weaker and inefficient at pumping blood. Cardiotoxicity can be caused by several things such as chemotherapy agents, radiotherapy treatment, complications from anorexia nervosa, side effects from heavy metal intake. Cardiotoxicity also occurs in breast cancer patients given trastuzumab therapy. The aim of this review article is to determine the incidence of cardiotoxicity after the use of trastuzumab and the mechanism of the cardiotoxic effects of trastuzumab in breast cancer patients. The method used in this article is to use several searches using PubMed, ScienceDirect and Google Scholar for research discussing the cardiotoxic effects of trastuzumab in breast cancer patients from 2018 to 2023. A total of 171 articles were then evaluated based on inclusion and exclusion criteria. A total of 157 articles were excluded and 14 articles met the inclusion criteria. The mechanism of cardiotoxicity caused by trastuzumab is through HER2 inhibition and autophagy mechanisms. In conclusion, the choice of trastuzumab as a therapeutic option in breast cancer patients must be considered carefully and monitoring of cardiac function is required.

Key words: cardiotoxicity; trastuzumab; breast cancer

PENDAHULUAN

Kardi toksisitas adalah terjadinya disfungsi jantung sebagai kerusakan listrik atau otot, yang mengakibatkan jantung menjadi lebih lemah dan tidak efisien dalam memompa darah (Huang, 2010). Kardi toksisitas dapat dilihat dengan mengukur fungsi pemompaan jantung yaitu menggunakan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) dan mengevaluasi fungsi katup jantung. LVEF

mengukur berapa banyak darah yang dipompa keluar dari ruang jantung kiri bawah (ventrikel kiri) setiap kali jantung berkontraksi. Kardiotoxikitas dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti agen kemoterapi (contoh umum adalah kelas antrasiklin), pengobatan radioterapi, komplikasi dari anoreksia nervosa, efek samping dari asupan logam berat, penyalahgunaan jangka panjang atau konsumsi stimulan kuat tertentu dalam dosis tinggi seperti kokain atau obat yang diberikan secara tidak benar seperti bupivakain (Siahaan, 2007).

Kardiotoxikitas juga sering terjadi pada pasien kanker payudara. Kanker payudara merupakan penyakit keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya (Dipiro, 2008). Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (Globocan), Kanker payudara merupakan salah satu kanker tertinggi yang terjadi di Indonesia, yaitu sebesar 65.858 kasus atau 16,6% dari total 396.914 kasus kanker (Globocan, 2020). Faktor penyebab kanker payudara diantaranya adalah faktor genetik, faktor lingkungan, olahraga, diet, obesitas, dan faktor hormonal (Zager *et al.*, 2006). Pengobatan kanker payudara dapat dilakukan oleh beberapa prosedur yaitu pembedahan, radiasi, kemoterapi, terapi hormon, dan imunoterapi (NCCN, 2020). Salah satu obat imunoterapi yang terbukti efektif dan dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada pasien kanker payudara yaitu trastuzumab. Namun, peningkatan kelangsungan hidup ini juga diikuti dengan munculnya efek kardiotoxikitas. Tujuan dari tinjauan artikel ini yaitu untuk mengetahui kejadian kardiotoxikitas setelah penggunaan trastuzumab dan mekanisme efek kardiotoxikitas trastuzumab pada pasien kanker payudara.

METODE

Metode yang digunakan pada artikel ini yaitu menggunakan beberapa pencarian menggunakan PubMed, ScienceDirect dan Google Cendekia untuk penelitian yang membahas efek kardiotoxikitas trastuzumab pada pasien kanker payudara dari tahun 2018 sampai dengan 2023. Istilah pencarian yang digunakan yaitu kombinasi dari “kanker payudara”, “kardiotoxikitas”, “trastuzumab”. Kriteria inklusi untuk tinjauan artikel ini mencakup tinjauan sistematis, uji coba terkontrol secara acak (RCT), *case control*, *case series* dan studi kohort efek kardiotoxikitas trastuzumab pada pasien kanker payudara. Literatur primer yang dipilih mengikuti kriteria spesifik termasuk 1) dimasukkannya subjek yang didiagnosis dengan kanker payudara atau kardiotoxikitas; 2) inklusi subjek yang mendapat terapi trastuzumab; 3) publikasi artikel antara tahun 2018 dan 2023. Kriteria eksklusi artikel meliputi 1) artikel tidak relevan; 2) publikasi dibawah tahun 2018. Fokus utama penelitian ini adalah kejadian kardiotoxikitas setelah penggunaan trastuzumab pada pasien kanker payudara dan mekanisme kardiotoxikitas trastuzumab.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Pencarian literatur menggunakan beberapa mesin pencari menghasilkan 171 artikel, yang kemudian dievaluasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 157 artikel dikeluarkan karena duplikasi dan tidak relevan. Sedangkan total 14 artikel yang memenuhi kriteria inklusi (Tabel I). Singkatnya, 11 artikel tentang kejadian kardiotoxikitas setelah penggunaan trastuzumab pada pasien kanker payudara, dan 3 artikel tentang mekanisme kardiotoxikitas trastuzumab.

Pembahasan

Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang digunakan dalam pengobatan kanker payudara dan lambung/gastroesophageal. Trastuzumab menargetkan reseptor faktor pertumbuhan epidermal yang dikodekan oleh gen ERBB2, yang biasa disebut sebagai gen HER2 (Dean, 2015). Reseptor HER2 (*Human Epidermal Growth Factor 2*) atau dikenal juga dengan Neu atau ErbB2 merupakan reseptor transmembran yang merupakan salah satu dari golongan EGFR (*Epithelial Growth Factor*) yang merupakan kelompok reseptor tirosin kinase. Jalur HER2 mendorong pertumbuhan dan pembelahan sel ketika berfungsi normal, namun bila diekspresikan, mempercepat pertumbuhan sel melampaui batas-batas normalnya (Hudis, 2007). Mekanisme trastuzumab meliputi degradasi HER2 melalui peningkatan aktivitas tirosin kinase – ubiquitin ligase c-Cbl (Klapper *et al.*, 2000), penghambatan aktivitas seluler melalui mekanisme yang disebut antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), Studi Xenografts menunjukkan bahwa sel pembunuh alami

Tabel I. hasil pencarian artikel tentang kejadian kardi toksisitas setelah penggunaan trastuzumab

| Peneliti | Tahun | Judul artikel | Kejadian kardi toksisitas |
|-------------------------|-------|---|--|
| Henry <i>et al.</i> | 2018 | Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients | Sebanyak 16.456 total pasien yang dilibatkan, telah diidentifikasi terjadinya kardi toksisitas sebesar 4.2% (hazard ratio [HR]: 2.01; 95% confidence interval [CI]: 1.72 to 2.36) setelah penggunaan trastuzumab. Usia <65 tahun memiliki kemungkinan yang lebih kecil terjadinya kardi toksisitas dibanding usia >65 tahun. |
| Bergamini <i>et al.</i> | 2018 | Left atrial volume in patients with HER2-positive breast cancer: One step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity | Dari 162 pasien, sebanyak 14 pasien (8.6%) mengalami dilatasi indeks volume atrium kiri (LAVI), dan 24 pasien (14,8%) mengalami kardi toksisitas. |
| Eiger D. <i>et al.</i> | 2019 | Cardiotoxicity of trastuzumab given for 12 months compared to shorter treatment periods: a systematic review and meta-analysis of six clinical trials | Dari 11.250 pasien, dalam perbandingan subkelompok 12 berbanding 6 bulan, didapatkan pOR 1,57 (95% CI 1,30 hingga 1,90; p<0,001; I2 =5,7%). pOR untuk fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah adalah 1,45 (95% CI 1,19 hingga 1,75; p<0,001; I2 =11,9%), 1,55 (95% CI 1,00 hingga 2,42; p=0,052; I2 =0,0%) untuk gagal jantung kongestif dan 3.70 (95% CI 0.27 hingga 51.60; p=0.33; I2 =78,8%) untuk penghentian trastuzumab pada kelompok 12 bulan. |
| Litvak <i>et al.</i> | 2018 | Racial Disparities in the Rate of Cardiotoxicity of HER2-Targeted Therapies Among Women with Early Breast Cancer | Penulis mengidentifikasi 59 pasien berkulit hitam dan 157 pasien berkulit putih, Insidensi kardi toksisitas 1 tahun angka kejadiannya adalah 12% secara keseluruhan (95% interval kepercayaan [CI], 7%-16%), 24% pada wanita kulit hitam (95% CI, 12%-34%), dan 7% pada wanita kulit putih (95% CI, 3%-11%). |
| Banke <i>et al.</i> | 2018 | Long-Term Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab | Pada kelompok trastuzumab, 60 pasien menderita gagal jantung dibandingkan 51 pasien pada kelompok yang diobati dengan kemoterapi saja. Insiden kumulatif gagal jantung lebih tinggi pada kelompok trastuzumab baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang (p <0,01), menghasilkan rasio bahaya sebesar 8,7 (95% CI: 4,6 hingga 16,5; p <0,01) untuk gagal jantung dini dan 1,9 (95% CI: 1,2 hingga 3,3; p ¼ 0,01) untuk gagal jantung lanjut yang berhubungan dengan pengobatan trastuzumab |

Tabel I. (Lanjutan)

| Peneliti | Tahun | Judul artikel | Kejadian kardi toksisitas |
|------------------------|-------|---|--|
| Moilanen <i>et al.</i> | 2018 | Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients | pada pasien kanker payudara HER2+ (n=246), 32 pasien (13%) mengalami penurunan EF \geq 10%, sebelas (4,5%) mengalami penurunan EF \geq 20% dalam waktu 1 tahun setelah inisiasi trastuzumab, dan trastuzumab dihentikan karena dugaan kardi toksisitas pada enam pasien (2,4%). 49 pasien (19,9%) mengalami gejala yang berhubungan dengan kardi toksisitas selama terapi. |
| Alghafar <i>et al.</i> | 2020 | Trastuzumab cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer patients in tertiary health care center, sultanate of Oman | Di antara 146 pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini, 35 menunjukkan kardi toksisitas akibat trastuzumab (24%). Dua puluh sembilan (83%) dari pasien tersebut menghentikan trastuzumab untuk sementara |
| Chang <i>et al.</i> | 2021 | Risks of trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer patients in Taiwan | Di antara 386 pasien yang menerima trastuzumab, kejadian MACCE dan gagal jantung (HF) dalam 5 tahun masing-masing adalah 5,4 dan 2,8% |
| Saleh <i>et al.</i> | 2022 | Incidence of trastuzumab-induced cardiotoxicity and impact of body mass index in patients with breast cancer: Results from a Saudi tertiary cancer center | Dari 105 pasien, sebanyak 21,9% terdeteksi kardi toksisitas, diantaranya 3 dari 9 pasien dengan BMI <25, pada 9 dari 23 pasien dengan BMI antara 25 dan 29, dan pada 6 pasien dengan BMI >30. Ada hubungan yang signifikan antara kardi toksisitas dan BMI (P=0,03). |
| Zhang <i>et al.</i> | 2022 | Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer | Kardi toksisitas terjadi pada 67 dari 420 pasien (15,9%) dan semua pasien memiliki LVEF di atas 50% sebelumnya dan setelah perawatan |
| Zhou <i>et al.</i> | 2023 | Three-Year Outcomes Following Permissive Cardiotoxicity in Patients on Trastuzumab | Dari 51 pasien, 3 (6%) mengalami disfungsi ventrikel kiri yang parah atau gagal jantung klinis (HF) saat menggunakan trastuzumab dan penghentian terapi sebelum waktunya dan sebanyak empat puluh tujuh pasien (92%) yang menyelesaikan pengobatan tujuh diantaranya (14%) mengalami kardi toksisitas ringan. |

dapat menargetkan sel yang mengekspresikan HER2 berlebih yang dilapisi dengan trastuzumab melalui mekanisme ADCC yang dimediasi CD16 (Clynes *et al.* 2000).

Trastuzumab digunakan sebagai terapi kanker payudara stadium empat (metastasis), dianggap efektif dan dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada wanita dengan kanker payudara. Namun, peningkatan kelangsungan hidup ini juga diikuti dengan munculnya efek kardi toksisitas. Beberapa penelitian melaporkan kejadian kardi toksisitas setelah penggunaan trastuzumab. Pada penelitian Henry *et al.* (2018), penelitian ini menentukan tingkat kardi toksisitas

dan memperkirakan kepatuhan dalam pemantauan fungsi jantung pada pasien yang menerima kemoterapi. Setelah diidentifikasi terjadi kardiotoxikitas sebesar 4,2% dari 16.456 total pasien, resiko terjadinya kardiotoxikitas lebih tinggi pada kelompok pasien yang diobati dengan trastuzumab dan lebih rendah pada pasien yang usianya lebih muda. Di antara 4.325 pasien yang diobati dengan trastuzumab, pasien yang patuh melakukan pemantauan jantung sesuai pedoman sebesar 46,2% pasien. Hasil penelitian ini mengatakan bahwa Pemantauan jantung pada pasien yang diobati dengan trastuzumab harus menjadi prioritas, selain itu juga pada pasien yang memiliki penyakit penyerta atau mendapatkan kemoterapi lain seperti antrasiklin.

Penelitian Bergamini *et al* (2018) yang bertujuan untuk membuktikan pembesaran atrium kiri (LA) dapat digunakan sebagai parameter yang dapat memprediksi disfungsi jantung lebih awal. Hasil dari penelitian ini yaitu sebanyak 14 pasien (8,6%) mengalami dilatasi indeks volume atrium kiri (LAVI), dan 24 pasien (14,8%) mengalami kardiotoxikitas dari 162 total pasien. Perkiraan kemungkinan terjadinya kardiotoxikitas meningkat secara progresif, sejalan dengan nilai LAVI. Sehingga dapat dikatakan Dilatasi LA adalah suatu kondisi awal yang muncul dan berhubungan dengan perkembangan kardiotoxikitas pada pasien kanker payudara positif HER2 yang diobati dengan trastuzumab.

Selanjutnya penelitian yang dilakukan oleh Eiger D. *et al.* (2019) bertujuan untuk melihat kejadian kardiotoxikitas pada pasien yang menerima terapi trastuzumab selama 12 bulan versus yang mendapatkan terapi lebih pendek. Hasil dari penelitian ini yaitu dari 11.250 pasien, dalam perbandingan subkelompok 12 bulan berbanding 6 bulan, didapatkan hasil 1,45% yang mengalami penurunan ejeksi fraksi, 1,55% mengalami gagal jantung kongestif, dan 3,7% melakukan penghentian penggunaan trastuzumab. Pada penelitian ini dikatakan penggunaan trastuzumab 12 bulan menghasilkan peluang lebih tinggi untuk terjadinya penyakit jantung dibanding penggunaan trastuzumab yang lebih pendek.

Penelitian Litvak *et al.* (2018), penelitian retrospektif untuk menganalisis hubungan ras kulit hitam atau putih dengan kardiotoxikitas akibat pengobatan dan terapi tidak lengkap pada pasien dengan kanker payudara dini HER2-positif. Dari total 59 pasien berkulit hitam sebesar 24% mengalami kardiotoxikitas dan dari 157 pasien berkulit putih Insidensi kardiotoxikitas terjadi sebesar 7%. Pada penelitian ini, Pasien berkulit hitam memiliki persentase yang besar kemungkinan karena terapi tidak lengkap yang jauh lebih besar dibandingkan dengan pasien berkulit putih (rasio odds, 4,61; 95% CI, 1,70-13,07), sehingga dapat dikatakan terdapat korelasi tinggi antara kejadian kardiotoxikitas dan terapi yang tidak lengkap.

Penelitian retrospektif lainnya yang dilakukan oleh Banke *et al.* (2018) yang bertujuan untuk mengevaluasi risiko jangka panjang terjadinya gagal jantung (HF) pada pasien yang menerima terapi trastuzumab. Pada kelompok trastuzumab, 60 pasien menderita gagal jantung dibandingkan 51 pasien pada kelompok yang diobati dengan kemoterapi saja dengan tingkat kejadian per 1.000 pasien. Insiden kumulatif gagal jantung lebih tinggi pada kelompok trastuzumab baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang ($p < 0,01$), menghasilkan rasio bahaya sebesar 8,7 (95% CI: 4,6 hingga 16,5; $p < 0,01$) untuk gagal jantung dini dan 1,9 (95% CI: 1,2 hingga 3,3; $p = 0,01$) untuk gagal jantung lanjut yang berhubungan dengan pengobatan trastuzumab, Pengobatan trastuzumab dikaitkan dengan peningkatan risiko gagal jantung lanjut sebesar 2 kali lipat dibandingkan dengan kemoterapi saja.

Penelitian oleh Moilanen *et al.* (2018), penelitian retrospektif ini bertujuan untuk menentukan frekuensi dan waktu kardiotoxikitas trastuzumab dan faktor risikonya pada pasien kanker payudara HER2+. Dari 246 total pasien, 32 pasien (13%) mengalami penurunan EF \geq 10%, sebelas pasien (4,5%) mengalami penurunan EF \geq 20% dalam waktu 1 tahun setelah inisiasi trastuzumab, dan trastuzumab dihentikan karena dugaan kardiotoxikitas pada enam pasien (2,4%), 49 pasien (19,9%) mengalami gejala yang berhubungan dengan kardiotoxikitas selama terapi. Kejadian kardiotoxikitas terakumulasi pada kondisi jantung yang mendasari, sehingga pemantauan ejeksi fraksi perlu dilakukan terutama pada pasien yang memiliki riwayat jantung.

Penelitian Alghafar *et al.* (2020), penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi prevalensi dan mengidentifikasi faktor risiko kardiotoxikitas yang terkait dengan trastuzumab pada HER2-positif pasien kanker payudara. Di antara 146 pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini, 35 menunjukkan kardiotoxikitas akibat trastuzumab (24%). Dua puluh Sembilan (83%) dari pasien tersebut

menghentikan trastuzumab untuk sementara. Risiko kardi toksisitas akibat trastuzumab tidak dipengaruhi oleh faktor risiko penyakit jantung seperti riwayat penyakit arteri koroner, hipertensi dan diabetes. Pada penelitian ini penggunaan terapi Antrasiklin sebelumnya meningkatkan risiko kardi toksisitas akibat trastuzumab secara signifikan ($p = 0,009$).

Penelitian Chang *et al.* (2021), penelitian ini bertujuan untuk melihat kejadian besar yang merugikan pada jantung dan serebrovaskular (MACCE) terkait penggunaan trastuzumab. Di antara 386 pasien yang menerima trastuzumab, kejadian MACCE dan gagal jantung (HF) dalam 5 tahun masing-masing adalah 5,4 dan 2,8%. Dalam analisis subkelompok, mereka yang menerima trastuzumab memiliki risiko MACCE lebih tinggi dibandingkan non-pengguna. Sehingga disimpulkan terjadi peningkatan risiko MACCE terutama gagal jantung pada pasien di negara-negara yang menerima trastuzumab.

Penelitian Saleh *et al.* (2022), Penelitian ini secara retrospektif mengevaluasi keseluruhan kejadian kardi toksisitas dan pengaruh BMI sebagai faktor risiko kardi toksisitas. Dari 105 pasien, sebanyak 21,9% terdeteksi kardi toksisitas, diantaranya 3 dari 9 pasien dengan BMI <25, pada 9 dari 23 pasien dengan BMI antara 25 dan 29, dan pada 6 pasien dengan BMI >30. Ada hubungan yang signifikan antara kardi toksisitas dan BMI ($P=0,03$) dan tidak ada hubungan signifikan antara usia, hipertensi dan diabetes dan kardi toksisitas yang diidentifikasi.

Penelitian Zhang *et al.* (2022), penelitian ini mengevaluasi keamanan jantung dari terapi anti-HER2-targeted untuk kanker payudara dini dan mengevaluasi nilai prediksi Troponin sensitivitas tinggi (hs-TnI) dan QTc untuk kardi toksisitas terkait dengan terapi bertarget anti-HER2 pada kanker payudara dini. Kardi toksisitas terjadi pada 67 dari 420 pasien (15,9%) dan semua pasien memiliki LVEF di atas 50% sebelum dan setelah perawatan. Nilai hs-TnI dan QTc di akhir pengobatan (bulan ke-12) dipilih untuk analisis prediksi kurva ROC dan area di bawahnya, kurva ROC masing-masing sebesar 0,724 dan 0,713, berbeda signifikan dengan luas 0,5 ($P < 0,05$). Penurunan LVEF dalam penelitian ini sebagian besar tidak menunjukkan gejala, dari sudut pandang keamanan jantung, terapi bertarget anti-HER2 untuk kanker payudara dini dapat ditoleransi dengan baik.

Terakhir yaitu penelitian Zhou *et al.* (2023), studi kohort retrospektif yang bertujuan untuk mempelajari hasil klinis jangka menengah dari pasien yang menjalani kardi toksisitas permisif di Universitas McMaster dari tahun 2016 hingga 2021. Dari 51 pasien, 3 (6%) mengalami disfungsi ventrikel kiri yang parah atau gagal jantung klinis (HF) saat menggunakan trastuzumab dan penghentian terapi sebelum waktunya dan sebanyak empat puluh tujuh pasien (92%) yang menyelesaikan pengobatan tujuh diantaranya (14%) mengalami kardi toksisitas ringan. Di antara pasien dengan fungsi LV yang pulih, 50% telah menormalkan LVEF atau GLS masing-masing dalam waktu 6 dan 3 bulan, setelah kardi toksisitas awal. Meskipun sebagian besar pasien memulihkan fungsi LV mereka setelah penghentian trastuzumab atau selesai, 14% masih mengalami kardi toksisitas persisten setelah 3 tahun masa tindak lanjut.

Mekanisme kardi toksisitas setelah induksi trastuzumab belum sepenuhnya dipahami dan penelitiannya masih terbatas. Menurut artikel review oleh Mohan *et al.* (2018) mekanisme kardi toksisitas berhubungan dengan mekanisme penghambatan HER2, trastuzumab akan mengikat segmen ekstraseluler dari protein HER2 yang terdapat pada sel tumor dan kardiomiosit. Dengan demikian, ini mencegah heterodimerisasi reseptor HER3/4 terdekat sebagai respons terhadap sinyal neuregulin (NRG-1), sehingga menghambat pensinyalan hilir lebih lanjut. Jalur pensinyalan NRG1 jantung melalui HER2 bersifat protektif, diregulasi sebagai respons terhadap peningkatan stres kardiovaskular. Penghambatan HER2 pada jantung akan mengakibatkan pelebaran ruang, penipisan dinding dan penurunan kontraktilitas - penanda kardiomiopati dilatasi. Pada kardiomiosit dan kardiomioblas telah menunjukkan bahwa dengan menghambat pensinyalan NRG-1 normal melalui reseptor HER2, trastuzumab mengganggu aktivasi ERK1/2 hilir dan aktivasi AKT, hal ini memicu berbagai perubahan patologis, baik energik maupun struktural, yang pada akhirnya dapat menyebabkan HF. HER2 bersama dengan ligannya NRG1, terkait erat dengan pemeliharaan fungsi jantung orang dewasa dan perkembangan kardiomiosit.

Mekanisme lain yang juga dianggap sebagai mekanisme yang mendasari terjadinya kardi toksisitas adalah autophagy. Autophagy adalah proses katabolik yang bertujuan untuk memproses ulang komponen seluler dan organ yang rusak sebagai respons terhadap kondisi stres

yang berbeda (Filomeni *et al.*, 2015). Penelitian Thomas *et al.* (2013) menemukan bahwa penghapusan protein anti-apoptosis MCL-1 pada kardiomyosit menyebabkan penghambatan autophagy, yang pada akhirnya mengakibatkan gagal jantung, dan selanjutnya mengindikasikan bahwa defisiensi MCL-1 berhubungan dengan disfungsi mitokondria. Trastuzumab memicu autophagy yang jelas pada sel kanker payudara SK-BR-3 dan BT-474 yang positif HER2. Memblokir autophagy dengan inhibitor farmakologis chloroquine (CQ) atau LY294002 dapat mengurangi sebagian apoptosis yang diinduksi trastuzumab dan mengaktivasi Caspase-3/7, hal ini dapat dikatakan autophagy memainkan peran penting dalam sitotoksitas yang disebabkan oleh trastuzumab pada sel kanker payudara positif HER2 (Liu *et al.*, 2020)

Secara *in vivo*, penelitian dilakukan pada jaringan tikus, menunjukkan bahwa trastuzumab menyebabkan pergantian ultrastruktural pada jaringan tikus di bawah mikroskop elektron. Hal ini menunjukkan bahwa trastuzumab mungkin menghasilkan efek jangka panjang pada struktur miofibril yang dapat menginduksi kardiomyosit (Mohan *et al.*, 2018). Selain itu, tikus yang diberikan trastuzumab mengalami peningkatan secara signifikan kadar serum jantung di cincin myosin, yang merupakan biomarker yang berpotensi dalam mengidentifikasi kardiomyosit pada manusia (Mohan *et al.*, 2018). Penelitian lain yang juga dilakukan secara *in vivo*, menunjukkan bahwa pengobatan trastuzumab berulang menyebabkan peningkatan besar pada kadar TG serum dan VLDL-c, kadar cTnI dan LDH serum, dan kadar caspase-3 dan -9 jaringan jantung tetapi menurunkan ekspresi BCL-2. Trastuzumab juga sangat melemahkan aktivitas CAT, SOD, GST dan GPx, dan meningkatkan kadar MDA pada jaringan tikus. Selain itu, kardiomyosit trastuzumab dapat dilihat dengan kemacetan pembuluh darah dan kardiomyosit serta pembentukan mikrotrombi arteri koroner. Namun, perubahan biokimia, histopatologi, dan imunohistokimia dapat dibalik dengan amlodipine, lisinopril, valsartan, dan kombinasi dosis (Olorundare *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

Kejadian kardiomyosit cukup banyak terjadi setelah penggunaan trastuzumab. Oleh karena itu, Pemilihan trastuzumab sebagai pilihan terapi pada pasien kanker payudara harus dipertimbangkan dengan cermat termasuk jangka waktu penggunaannya karena penggunaan jangka pendek dapat mengurangi resiko terjadinya kardiomyosit. Selain itu, diperlukan pemantauan fungsi jantung, terutama untuk pasien yang memiliki riwayat penyakit jantung dan pasien yang menerima terapi lain seperti antrasiklin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu sampai artikel ini diterbitkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alghafar, A. Doaa, Ibrahim, Younos., Khalid, A. Baimani., Dawood, Al-Salhi., Adil, Al-Riyami., Syed, Rizvi., and Niamh, E. Buckley., 2020, Trastuzumab cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer patients in tertiary health care center, sultanate of Oman, *J Oncol Pharm Practice* 0(0) 1-10, DOI: 10.1177/1078155220919888
- Banke, Ann, MD, Emil, L. Fosbol, MD, PHD, Marianne, E., PROFESSOR, MD, DMSC., Lars, V., MD, PH D, Jordi, S. Dahl, MD, PHD, Mikael K. Poulsen, MD, PHD, Cold, MD, P HD, Maj-Britt, J., ANDSCIENT, Gunnar, H. Gislason, MD, P HD, Morten, S., MD, P HD, Jacob, E., MD, DMS CI, 2019, Long-Term Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab, *JACC: HEARTFAILURE* VOL.7, NO. 3, 2019, doi.org/10.1016/j.jchf.2018.09.001
- Bergamini, Corinna., Giulia, Dolci., Andrea, Rossi., Flavia, Torelli., Luca, Ghiselli., Laura, Trevisani., Giulia, Vinco., Stella Truong, Francesca, La Russa, Giorgio, Golia., Annamaria Molino, Giovanni, Benfari., Flavio, Luciano., 2018, Left atrial volume in patients with HER2-positive breast cancer: One step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity, *Clinical Cardiology*. 2018;41:349-353, DOI: 10.1002/clc.22872
- Chang, Wei-Ting, Chen, Po-Wei, Lin, Hui-Wen, Lin, Sheng-Hsiang and Li, Yi-Heng, 2021, Risks of trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer patients in Taiwan, *ESC Heart Failure* 2021; 8: 5149-5158 DOI: 10.1002/ehf2.13591

- Clynes R. A., Towers T. L., Presta L. G., Ravetch J. V. (2000). Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat. Med.* 6, 443–446 10.1038/74704
- Dipiro, J., Talbert, L.R., Yee, G.C., Matzke, G R., Wella, B.G., Possey, L., 2008, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7th Edition, Micc Grow Hill Medical, Washington Dc, 1026-1226
- Eaton, H., and Timm N. Kerstin, 2023, Mechanisms of trastuzumab induced cardiotoxicity – is exercise a potential treatment?, *. Cardio-Oncology* (2023) 9:22 <https://doi.org/10.1186/s40959-023-00172-3>
- Eiger, Daniel., Maria, A. Franzoi., Noam, P., Mariana, B., Claudia de A.,Melanie S. Nogueira, Quentin, de H., Evandro, de A., 2019, Cardiotoxicity of trastuzumab given for 12 months compared to shorter treatment periods: a systematic review and meta-analysis of six clinical trials, *ESMO Open* 2020;5:e000659. doi:10.1136/esmooopen-2019-000659
- Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ.* (2015) 22:377-88. 10.1038/cdd.2014.150
- Globacan, 2020, global cancer observatory, <https://gco.iarc.fr/en>
- Henry, L. Mariana BS,a Jiangong Niu, PHD, a Ning Zhang, MS, a Sharon H. Giordano, MD, MPH,a,b, Mariana Chavez-MacGregor, MD, MS, 2018, Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients, *jack : cardiovascular imaging*, vol.11, no.8,2018, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.005>
- Huang, C., Zhang, X., Ramil, J. M., Rikka, S., Kim, L., Lee, Y., Gude, N. A., Thistlethwaite, P. A., Sussman, M. A., 2010, Juvenile Exposure to Anthracyclines Impairs Cardiac Progenitor Cell Function and Vascularization Resulting in Greater Susceptibility to Stress-Induced Myocardial Injury in Adult Mice, *Circulation.* 121 (5):675–83. [doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902221](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902221). [PMC 2834271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2834271/). [PMID 20100968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100968/)
- Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*, 357(1), 39–51. doi:10.1056/nejmra043186
- Klapper L. N., Waterman H., Sela M., Yarden Y. (2000). Tumor-inhibitory antibodies to HER-2/ErbB-2 may act by recruiting c-Cbl and enhancing ubiquitination of HER-2. *Cancer Res.* 60, 3384–3388
- Lin, Mengmeng., Weiping Xiong, Shiyuan Wang, Yingying Li , Chunying Hou , Chunyu Li and Guohui Li, 2022, The Research Progress of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in HER-2-Positive Breast Cancer Treatment, *Front. Cardiovasc. Med.*, Volume 8 – 2021
- Litvak, Anya MD, Bhavina Batukbhai, MD., Stuart D. Russell, MD., Hua-Ling Tsai, ScM3, Gary L. Rosner, ScD, Stacie C. Jeter, CCRP, Deborah Armstrong, MD, Leisha A. Emens, MD, PhD, John Fetting, MD, Antonio C. Wolff, MD, Raquel Silhy, MD, Vered Stearns, MD, and Roisin M. Connolly, MD, 2018, Racial Disparities in the Rate of Cardiotoxicity of HER2-Targeted Therapies Among Women With Early Breast Cancer, *Cancer*, DOI: 10.1002/cncr.31260
- Liu, Peipei, Jiajun, Fan., Ziyu, Wang., Wenjing, Zai., Ping, Song, Yongping, Li., Dianwen, Ju.,2020, The role of autophagy in the cytotoxicity induced by trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer cells, *AMB Express* . 2020 Jun 3;10(1):107. doi: 10.1186/s13568-020-01044-0.
- Mohan, Nishant ; Jiang, Jiansong; Milos, Dokmanovic and Wen, J. Wu., 2018, Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers, *Antibody Therapeutics*, 2018, Vol. 1, No. 1 13–17 doi:10.1093/abt/tby003
- Moilanen, Tiina., Anna, J., Olli, T., Jussi, P. Koivunen, 2018, Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, doi.org/10.1007/s00432-018-2682-9
- NCCN, 2020, NCCN Guideline For Patient: Breast Cancer, [NCCN.org/patient](https://www.nccn.org/patient)
- Olorundare, O. Esan, Adejuwon, A. Adeneye, Akinyele, O. Akinsola, Abayomi, M. Ajay, Olalekan, A. Agede, Sunday, S. Soyemi, Alban, I. Mgbehoma, Ikechukwu, I. Okoye, Ralph, M. Albrecht, James, M. Ntambi, Peter, A. Crooks, 2021, Therapeutic Potentials of Selected Antihypertensive Agents and Their Fixed-Dose Combinations Against Trastuzumab-Mediated Cardiotoxicity, *Front Pharmacol*, doi: 10.3389/fphar.2020.610331. eCollection 2020
- Saleh, K. A., Abdel-Warith, Ahmed., Alghamdi Abdurrahman, Mohammed., Aldiab, A., Ali, E., Fawzi, A. Waleed., Nabeel, A., 2022, Incidence of trastuzumab-induced cardiotoxicity and impact of

- body mass index in patients with breast cancer: Results from a Saudi tertiary cancer center, *Molecular and Clinical Oncology*, doi.org/10.3892/mco.2022.2511
- Siahaan, I.H., Tobing, T.C., Rosdiana, N. dan Lubis, B. (2007). Dampak kardi toksik obat kemoterapi golongan antrasiklin. *Sari Pediatri* 9 (2): 151-156.
- Thomas RL, Roberts DJ, Kubli DA, Lee Y, Quinsay MN, Owens JB, et al.. Loss of MCL-1 leads to impaired autophagy and rapid development of heart failure, *Genes Dev*, 2013, doi: 27:1365-77. 10.1101/gad.215871.113
- Zhang, Li., Yan, Wang., Wenjing, Meng., Weipeng, Zhao., & Zhongsheng, Tong.,2022,Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer, *Scientific Reports* (2022) 12:14312 doi.org/10.1038/s41598-022-18342-1
- Zhou, Shijie., Filipe, Cirne., Chow, Justin., Arman, Zereskian., Louise, Bordeleau., Sukhbinder, Dhesy-Thind., Peter, M. Ellis., Som D. Mukherjee., Nazanin, Aghel., Darryl, P. Leong., 2023, Three-Year Outcomes Following Permissive Cardiotoxicity in Patients on Trastuzumab, *The Oncologist*, 2023, 28, e712–e722 doi.org/10.1093/oncolo/oyad086