

Trastuzumabem indukovaná kardiotoxicita: přehled

Marek Lapka

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Trastuzumab se stal v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky nebo hormonální léčbou vysoce účinnou léčbou HER2 pozitivního karcinomu prsu a žaludku. Jeho klinické benefity znevažuje řada nežádoucích účinků, z nichž jako významná vystupuje do popředí trastuzumabem způsobená kardiotoxicita (TZK). Jedná se o známý účinek poškození srdce způsobené užíváním této cílené protinádorové molekuly. Článek si dává za cíl diskutovat mechanismus, významné rizikové faktory a management nežádoucí reakce. Na závěr přináší možnosti minimalizace tohoto rizika a možné způsoby jeho prevence nebo léčby.

Klíčová slova: trastuzumab, kardiotoxicita, nežádoucí účinek, nežádoucí reakce, management.

Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review

Trastuzumab has become a highly effective treatment for HER2-positive breast and gastric cancer in combination with other chemotherapeutic agents or hormone therapy. Its clinical benefits are counterbalanced by a number of adverse effects, of which trastuzumab-induced cardiotoxicity (TZK) is a prominent one. This is a known effect of cardiac damage caused by the use of this targeted anti-cancer molecule. This article aims to discuss the mechanism, important risk factors and management of the adverse reaction. Finally, it presents options to minimize this risk and possible ways to prevent or treat it.

Key words: trastuzumab, cardiotoxicity, adverse effect, adverse reactions, management.

Úvod

Trastuzumab je monoklonální protilátka, která se používá v léčbě rakoviny prsu a žaludku. Látka se zaměřuje na receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2), který je v některých typech buněk rakoviny prsu a žaludku nadprodukován. Trastuzumab se podává intravenózně a obvykle se podává v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky nebo hormonální léčbou. Trastuzumab je vysoce účinnou léčbou HER2 pozitivního karcinomu prsu a žaludku a bylo prokázáno, že zvyšuje přežití u pacientů s těmito onemocněními. Je však účinný pouze u lidí s HER2-pozitivními nádory a nedoporučuje se používat u lidí s HER2-negativními nádory.

Trastuzumabem způsobená kardiotoxicita (TZK) je forma poškození srdce způsobená užíváním cílené protinádorové léčby.

Jedná se o dobře známý nežádoucí účinek léčby. Látka se dokáže vázat na buňky srdeční tkáně skrze protein HER2 a způsobit jejich poškození. Toto poškození se klinicky projevuje snížením ejekční frakce, nebo snížením funkce levé srdeční komory a městnavým srdečním selháním. Kardiotoxicita se může projevit i bolestí na hrudi, dušností a závratěmi. V přelomové studii Slamona et al. (1) se u 27 % pacientů léčených kombinací trastuzumabu a antracyklinů, dalších chemoterapeutik používaných v léčbě rakoviny prsu, rozvinula srdeční dysfunkce a u 16 % symptomatické srdeční selhání, zatímco u pacientů užívajících antracykliny bez trastuzumabu to bylo 8 %, resp. 3 %. Režimy bez společného podávání trastuzumabu a doxorubicinu toto riziko snížily, ale neodstranily (1). Značného pokroku bylo dosaženo v detekci predispozičních faktorů a predikčních modelů TZK. Slibné jsou metody prevence, i když nadále přetrvává nejistota ohledně nejlepšího managementu a léčby TZK. Tento přehled shrnuje tuto problematiku (2).

Kardiotoxicita trastuzumabu se liší od toxicity antracyklinů. Není totiž závislá na dávce, nevyskytuje se u všech pacientů a je obvykle reverzibilní. Trastuzumab snižuje odolnost kardiomyocytů vůči jiným stresorům tím, že zasahuje do „signálů přežití“. Trastuzumab blokuje funkci neuregulinu, který je vylučován endotelem a je nezbytný pro normální růst a udržení srdeční tkáně. Neuregulin se váže

Mechanismus toxicity

Kardiotoxicita trastuzumabu se liší od toxicity antracyklinů. Není totiž závislá na dávce, nevyskytuje se u všech pacientů a je obvykle reverzibilní. Trastuzumab snižuje odolnost kardiomyocytů vůči jiným stresorům tím, že zasahuje do „signálů přežití“. Trastuzumab blokuje funkci neuregulinu, který je vylučován endotelem a je nezbytný pro normální růst a udržení srdeční tkáně. Neuregulin se váže