

na dimery receptorů HER2-ErbB4 na plazmatické membráně myocytů a aktivuje efekty, které jsou kritické pro ochranu před buněčnou smrtí vyvolanou oxidativním stresem včetně fosfatidylinositol-3-kinázy-AKT, mitogenem aktivované proteinkinázy a Janusovy kinázy/STAT3. V důsledku toho trastuzumab podporuje škodlivé účinky oxidačního stresu, což vede k poškození DNA a indukci mitochondriální apoptotické dráhy. Úbytek myocytů v čase je nejdůležitějším mechanismem vedoucím k srdečnímu selhání v souvislosti s užíváním trastuzumabu. Změny v signalizaci ErbB vedou také k remodelaci levé komory srdeční a rozvoji dilatační kardiomyopatie (3).

V prvních studiích trastuzumabu byla zaznamenána až 27% incidence kardiální dysfunkce související s trastuzumabem při současném podávání antracyklinu. Následně klinické studie sekvenčního podávání uváděly výskyt symptomatické srdeční dysfunkce spojené s trastuzumabem přibližně 4%. Jiné studie však naznačují, že po 1 roce léčby trastuzumabem se dysfunkce levé komory rozvine až u 25% pacientů s předchozí expozicí antracyklinu a u 10% pacientů bez předchozí expozice antracyklinů. Proto je rozhodnutí, zda dát režim založený na antracyklinech nebo bez, spojeno s významným dopadem na riziko TZK (4).

Rizikové faktory

Mezi rizikové faktory pro vznik HER2-cílené kardiomyopatie patří věk, předchozí expozice antracykliny, ischemická choroba srdeční, hypertenze, diabetes, kouření, nízká výchozí EF a obezita v anamnéze. Předchozí užívání antracyklinů se zdá být nejvýznamnějším rizikovým faktorem. Četné studie srovnávající kardiotoxicitu kombinací trastuzumabu a chemoterapie s antracykliny a bez nich ukázaly, že pokles LVEF je významně častější u pacientů dostávajících antracykliny (5).

Autorský kolektiv Ezaz et al. (6) vypracovaly přesný model stratifikace pacientů na pacienty s nízkým, středním a vysokou pravděpodobností TZK na základě délky užívání chemoterapie, (ne)přítomnosti diabetu, věku, ischemické choroby srdeční, selhání ledvin, fibrilace/flutteru síní nebo předchozí expozice chemoterapie (6). Tento model použili další autoři na souboru 90 104 pacientek v 10letém sledování (7).

Tab. 1. Rizikové faktory související s rizikem trastuzumabem vyvolané kardiotoxicity

Faktory spojené s pacientem	Faktory spojené s léčbou
Věk > 65 let	Předchozí/sériová léčba antracykliny
Obezita (BMI > 30 kg/m ²)	Předchozí vysokodávkovaná radioterapie hrudníku
Kouření (stávající/předchozí)	Předchozí kardiotoxicita trastuzumabu
Hypertenze (HTN)	
Hyperlipidemie	
Diabetes mellitus	
Onemocnění koronárních tepen/předchozí infarkt myokardu	
Nízký LVEF	
Závažné onemocnění chlopní	

Kumulativní dávka trastuzumabu má vliv na riziko kardiotoxicity. Některé studie naznačují, že delší trvání léčby je spojeno s vyšší mírou kardiální toxicity. Na rozdíl od časných stadií karcinomu prsu, u nichž se trastuzumab obvykle podává po dobu 12 měsíců, pacientky s metastazujícím onemocněním vyžadují léčbu po dobu až několika let. Delší expozice může vysvětlovat vyšší riziko kardiotoxicity pozorované ve studiích s trastuzumabem u pacientek s metastázami (8).

Biomarkery

Sérové biomarkery včetně troponinů, NT-pro-BNP a dalších byly navrženy jako prediktory srdeční dysfunkce u pacientů podstupujících chemoterapii. Troponin I (cTnI) může předpovídat snížení LVEF a nežádoucí srdeční příhody u pacientů léčených trastuzumabem, zejména u těch, kteří předtím dostávali antracykliny. Studie prokázaly, že zvýšené hladiny cTnI ($\geq 0,08$ ng/ml) identifikují jedince s rizikem vzniku TZK (HR = 2,29) a s rizikem závažných následků (HR = 2,88). Nedávná rozsáhlejší studie zjistila, že zvýšené hladiny vysoce citlivého (hs)-cTnT > 14 na konci léčby antracykliny znamenaly 2× vyšší riziko následné TZK. Změny troponinů reflektují existující nebo probíhající srdeční poškození jako předstupeň TZK, a mohou tak identifikovat pacienty vyžadující pečlivou kontrolu při léčbě trastuzumabem. Důležité je, že většina výzkumů troponinů hodnotí trastuzumab v kombinaci s antracykliny nebo po jejich použití a že je třeba provést další studie bez antracyklinů. NT-pro-BNP prokázal užitečnost v predikci kardiotoxicity po antracyklinech, nicméně data naznačují nižší prediktivní sílu u trastuzumabu (9–11).

Prevence a minimalizace TZK

Pro minimalizaci rizika TZK je mimo jiné důležité během léčby a po ní pravidelně monitorovat srdeční funkce. Tento monitoring může zahrnovat pravidelné echokardiografické vyšetření nebo jiné testy k posouzení srdeční funkce. V některých případech může být nutné k minimalizaci rizika upravit dávku nebo délku léčby trastuzumabem. Stav kardiovaskulárního systému před léčbou je důležitým prognostickým ukazatelem budoucí TZK. Proto je důležité optimalizovat a pečlivě monitorovat komorbidní kardiovaskulární rizikové faktory před léčbou a během ní (12).

Krevní tlak

U již existující HTN by se měl cíl léčby krevního tlaku řídit současnými doporučeními ACC/AHA, tedy méně než 130/80 mmHg. Optimální medikace krevního tlaku u pacientů s preexistující HTN při léčbě trastuzumabem není dobře stanovena. Existují však omezené údaje u pacientů na trastuzumabu léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), blokátory angiotenzinových receptorů (ARB) a vybranými betablokátory (BB), které naznačují přínos v prevenci kardiotoxicity. Studie MANTICORE-101, randomizovaná primární preventivní studie perindoprilu, bisoprololu nebo placebo u 94 pacientů dostávajících trastuzumab, zjistila, že skupiny s perindoprilem a bisoprololem měly ve srovnání s placebem méně kardiálních dysfunkcí souvisejících s protinádorovou léčbou a méně přerušené léčby. Riziko remodelace levé komory způsobené trastuzumabem však tato léčba nezabránila. Největší randomizovaná studie hodnotící primární prevenci u karcinomu prsu hodnotila lisinopril, karvedilol nebo placebo u 468 žen, které měly 12 měsíců trastuzumab s/bez antracyklinů. Zatímco