

Účinnosť a riziko kardiotoxicity cielenej anti-HER2 liečby v adjuvancii HER2 pozitívneho karcinómu prsníka

MUDr. Jaroslava Lešková^{1,2}

Klinika onkológie, FNŠP J. A. Reimana Prešov
Katedra LVM v zdravotníctve, FZaSP TU, Trnava

Karcinóm prsníka patrí celosvetovo k najčastejším zhubným nádorovým ochoreniam u žien a tvorí asi 30 % všetkých nádorov, Slovensko sa radí ku krajinám so stredným výskytom. Cielená anti-HER2 karcinómu prsníka poukazuje na zlepšenie celkového prežívania o 20 % až 30 %, ale táto liečba v kombinácii s chemoterapiou (najmä antracyklínmi) je spojená s vyšším rizikom kardiotoxicity. Pri cielenej liečbe anti-HER2 karcinómu prsníka je dôležité poznať výskyt a mechanizmy kardiotoxicity a zvoliť správnu diagnostickú metódu, ktorá identifikuje jej včasné známky a umožní vhodný liečebný postup. V súčasnosti sa ukazuje, že najvyššiu senzitivitu v zabránení ireverzibilného poškodenia srdca dosiahneme použitím moderných echokardiografických metód a vyšetrením kardiálnych biomarkerov. Pred začatím liečby je potrebné identifikovať pacientky so zvýšeným rizikom kardiálnej dysfunkcie a u vysoko rizikových pacientok zvážiť vhodnú menej kardiotoxickú liečbu.

Kľúčové slová: kardiotoxicita, pertuzumab, trastuzumab, zobrazovacie metódy, HER2 pozitívny karcinóm prsníka

Efficacy and cardiotoxicity risk of adjuvant treatment in HER2-positive patients with breast cancer

Breast cancer is one of the world's most common malignant diseases in women. It accounts for about 30% of all cancers. HER2-positive breast cancers represent about 20% to 30% of all breast cancers. They have more aggressive behaviour with higher mitotic activity and increased invasiveness, which leads to earlier and more frequent relapses. Improvement in overall survival by 20% to 30% is achieved by adding a targeted antiHER2 treatment, trastuzumab to systemic treatment. Systemic adjuvant chemotherapy of HER2-positive breast cancer consists of combined regimens based on anthracycline, taxane and trastuzumab. Pertuzumab demonstrated efficacy in adjuvant treatment of breast cancer, as well. When deciding about the most optimal therapy, one needs to take into account not only the improvement in overall survival, but risk of cardiotoxicity as well, and especially in the patients with pre-existing cardiac disease.

Key words: cardiotoxicity, pertuzumab, trastuzumab, imaging methods, HER2-positive breast cancer

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(1):44-50

Úvod

Prehľadová štúdia sa venuje problematike výskytu kardiálnej toxicity cielenej anti-HER2 liečby (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin) v adjuvancii HER2 pozitívneho karcinómu prsníka u žien, ako aj rizikami spomínanej liečby a poukazuje na možnosti včasnej detekcie využitím nových zobrazovacích metód, vyšetrenie biomarkerov kardiálneho poškodenia a v prípade včasnej detekcie začatie liečby. Karcinóm prsníka patrí celosvetovo k najčastejším zhubným nádorovým ochoreniam u žien a tvorí asi 30 % všetkých nádorov. Zo štatistických údajov vyplýva, že incidencia sa každoročne v mnohých krajinách zvyšuje o 1 – 2 %. V roku 2011 bolo na Slovensku diagnostikovaných 2 803 prípadov spomínaného nádorového ochorenia. Ročne sa celosvetovo novodiagnostikuje asi 1 040 000 prípadov nádorového ochorenia prsníkov. Slovenská republika sa hodnotami štandardizovanej inciden-

cie karcinómu prsníka 47,4 novodiagnostikovaných na 100 000 žien zaraďuje ku krajinám so stredným výskytom.

HER2-pozitívne nádory prsníka predstavujú asi 20 až 30 % primárnych nádorov prsníka a tvoria samostatnú skupinu v rámci molekulovej klasifikácie. Tumory majú agresívnejšie správanie, s vyššou mitotickou aktivitou, zvýšenou invazivitou a schopnosťou bunkovej motility, čo vedie k skorším a častejším relapsom ochorenia po primárnej multimodálnej liečbe. Pridanie cielenej anti-HER2 liečby trastuzumabu je spojené so zlepšením v celkovom prežívaní 20 až 30 % u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka a rovnako aj v liečbe včasného karcinómu prsníka aj s negatívnymi lymfatickými uzlinami. Táto cieľná anti-HER2 liečba je pomerne dobre tolerovaná až na riziko kardiotoxicity. Trastuzumab je spojený so zvýšeným výskytom symptomatickej a asymptomatickej srdcovej dysfunk-

cie, najmä ak je podávaný v kombinácii s antracyklínovou chemoterapiou, u starších pacientov, ako aj u pacientov už s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením. Pertuzumab je takisto monoklonálna protilátka, ktorá v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou preukázala účinnosť v liečbe metastatického karcinómu prsníka a rovnako aj v neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe nádoru prsníka. Trastuzumab emtansin (T-DM1) je konjugát, trastuzumab, ktorý je kovalentne naviazaný na inhibitor mikrotubulov DM1 (derivát maytansínu), je indikovaný v liečbe metastatického karcinómu prsníka aj v adjuvancii.

Účinnosť anti-HER2 liečby u pacientok so včasným karcinómom prsníka

Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonová protilátka typu IgG1 proti receptoru 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2).

Viaže sa na extracelulárnu doménu receptora HER2, zabraňuje dimerizácii receptora a následne fosforylácii intracelulárnej domény receptora a iniciácii intracelulárnej signalizácie, čím inhibuje proliferáciu a prežívanie buniek so zvýšenou expresiou HER2. Účinnosť adjuvantného trastuzumabu v kombinácii s chemoterapiou u pacientok so včasným štádiom rakoviny prsníka (N+ ako aj u N-) potvrdili štyri veľké klinické štúdie fázy III, BCIRG 006 (2016), NSABP – 31 (2014), NCCTG - N9831 (2014) a HERA (2017). V štúdiu HERA (Herceptin (Trastuzumab) in Treating Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2 – Positive Primary Breast Cancer) boli zaradené pacientky liečené trastuzumabom až po skončení adjuvantnej chemoterapie, dĺžka liečby bola jeden rok (1). V dvoch severoamerických štúdiách NCCTG (The North Central Cancer Treatment Group – Intergroup N-9831), NSABP – 31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel – B 31) bola pacientkam aplikovaná adjuvantná chemoterapia doxorubicín a cyklofosfamid, nasledovaná paklitaxelom s trastuzumabom alebo bez neho počas jedného roka. Pridanie trastuzumabu k štandardnej liečbe bol spojený s 33 až 50 % zlepšením celkového a bezrelapsového prežívania, ktoré pretrvávalo po desiatich rokoch sledovania (2). Štúdia BCIRG 006 (Breast Cancer International Research Group) randomizovala pacientky do troch skupín. Prvá skupina dostávala doxorubicín a cyklofosfamid následne s podaním docetaxelu (AC – T), druhá skupina bola liečená doxorubicínom a cyklofosfamidom následne s podaním docetaxelu a trastuzumabu (AC – TH) a tretia skupina dostávala trastuzumab v kombinácii s antracyklínovým režimom docetaxel a karboplatina (TCH) (3). Táto štúdia rozšírila zistenia preukázáním výhod kombinácie režimov trastuzumabu s antracyklínmi aj bez nich. Pridanie trastuzumabu k antracyklínovému režimu zlepšilo DFS o 51 % a znížilo riziko smrti o 41 %. Podobná účinnosť sa dosahovala v kombinácii docetaxelu s karboplatinou a trastuzumabom ako režim na báze antracyklínov, pričom bolo výrazne menej kardiotoxicity. Prínos trastuzumabu v kombinácii s paklita-

xelom bol potvrdený aj u pacientok so skorým štádiom rakoviny prsníka (3).

Pertuzumab je monoklonová protilátka, ktorá sa viaže na subdoménu II HER2 extracelulárnej domény a zabraňuje HER2 homo- alebo heterodimerizácii s inými receptormi rodiny HER2. Prvé klinické štúdie ukázali synergický účinok s trastuzumabom tým, že obe protilátky sa viažu na rôzne epitopy antigénu HER2, je blokáda HER2 komplexnejšia a možno predpokladať, že ich spoločné podanie povedie k silnejšiemu protinádorovému pôsobeniu. Účinnosť duálnej blokády pertuzumab + trastuzumab sa skúmala v metastatickom karcinóme, v adjuvantnej a neoadjuvantnej liečbe. Štúdia APHINITY (A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants with Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2) – Positive Primary Breast Cancer, 2017) porovnávala účinnosť trastuzumabu s pertuzumabom proti samotnému trastuzumabu u 4 805 pacientok s rizikovým N- nádorom prsníka alebo N+ nádorom prsníka. Duálna blokáda signifikantne zlepšila 3-ročný DFS (94,1 % vs 93,2 %), ale nedošlo k zlepšeniu celkového prežívania (4). Štúdia CLEOPATRA (WO20698) (Pertuzumab, Trastuzumab, And Docetaxel for HER2 Positive Metastatic Breast Cancer, 2012) klinické skúšanie fázy III uskutočnené u 808 pacientok s HER2-pozitívnym metastatickým alebo lokálne rekurentným neresekovateľným karcinómom prsníka. Pacientky boli randomizované 1 : 1 na podávanie placebo + trastuzumab + docetaxel alebo pertuzumab + trastuzumab + docetaxel. Štatisticky významné zlepšenie PFS sa preukázalo v skupine liečenej pertuzumabom v porovnaní so skupinou s placebom a taktiež došlo k zlepšeniu celkového prežívania (5). Za zmienku stoja aj ďalšie štúdie venované danej problematike ako TRAIN 2, BERENICE, TRIPHANEA, ktoré hodnotia bezpečnosť a znášanlivosť neoadjuvantnej aplikácie trastuzumabu s pertuzumabom s chemoterapiami založenými na antracyklíne alebo karboplatine pri včasnom karcinóme prsníka HER2.

Trastuzumab emtansín (T-DM1) je konjugát HER2-cielenej protilátky a cytostatika, ktorý obsahuje humanizovaný

anti-HER2 IgG1, trastuzumab, kovalentne naviazaný na inhibitor mikrotubulov DM1 (derivát maytansínu) prostredníctvom stabilného tioéterového linkera MCC (4-[N-maleimidometyl] cyklohexán-1-karboxylát). Konjugácia DM1 na trastuzumab spôsobuje selektivitu cytostatika pre nádorové bunky s nadmernou expresiou HER2, a tým zvyšuje intracelulárne dodanie DM1 priamo do malígnych buniek. T-DM1 v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s HER2 metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní trastuzumabu. Účinnosť bola potvrdená v štúdiách TH3RESA a EMILIA fázy III. Dysfunkcia ľavej komory sa zaznamenala u 2,2 % pacientov v klinických štúdiách s trastuzumab emtansínom. Väčšinu príhod tvorilo asymptomatické zníženie LVEF 1. alebo 2. stupňa. Príhody 3. alebo 4. stupňa sa zaznamenali u 0,4 % pacientov. Počiatočné klinické skúšky v adjuvantnom podaní T-DM1 potvrdili, že pokles LVEF bol nižší, ako sa pozoroval v štúdiách s trastuzumabom plus chemoterapia, a to aj po predchádzajúcej liečbe antracyklínmi. V štúdiu KATHERINE pacientky s reziduálnym invazívnym karcinómom prsníka po neoadjuvantnej liečbe anti-HER2 + chemoterapii boli ďalej v adjuvancii liečené T-DM1 alebo trastuzumabom. Pri liečbe T-DM1 bolo riziko recidívy alebo smrti o 50 % nižšie ako pri samotnom trastuzumabe. Pokles LVEF v ramene s trastuzumabom bol u 10 pacientov z celkového počtu 720 (1,4 %) a v ramene T-DM1 u 9 pacientov (1,2 %) (6).

Riziko kardiotoxicity u pacientok liečených trastuzumabom a pertuzumabom

Kardiálna toxicita trastuzumabu sa zvyčajne prejavuje ako asymptomatický pokles ejekčnej frakcie ľavej komory alebo ako symptomatické kongestívne kardiálne zlyhanie (7). Celkový výskyt kardiálnej toxicity je viariabilný a závisí od definície použitej v rôznych klinických štúdiách. Pre monoterapiu trastuzumabom je riziko 2 – 7 %, pre kombináciu trastuzumab a paklitaxel 2 – 13 % a v kombinácii s antracyklínmi až 27 % (riziko závisí od kumulatívnej dávky antracyklínu). Predchádzajúce použitie antracyklínov najmä pri vysokých kumulatívnych dávkach (viac ako 250 mg/m² doxorubicínu

alebo viac ako 600 mg/m² epirubicínu) môže byť najdôležitejším rizikovým faktorom pre nasledujúcu kardiálnu dysfunkciu (8). Rovnako rizikové je súbežné podávanie antracyklínu alebo krátke obdobie (3 týždne oproti 3 mesiacom) medzi užívaním antracyklínov a podaním trastuzumabu, ktoré zvyšuje v niektorých štúdiách riziko srdcových nežiaducich udalostí (8). V štúdií N9831, vyšší vek (> 60 rokov), nižšia východisková hodnota LVEF a používanie antihypertenzív boli spojené so zvýšeným rizikom kardiotoxicity. V ďalšej štúdií NSABP – 31, vyšší vek a nižšia východisková hodnota LVEF 50 – 54 % boli spojené s kardiotoxicitou indukovanou trastuzumabom (2). Riziko kardiotoxicity sa zvyšuje vo vyššom veku, čo potvrdili niektoré štúdie. Vyššia telesná hmotnosť taktiež významne zvyšuje pravdepodobnosť srdcovej dysfunkcie spojenjej s antracyklínom alebo postupnej liečby antracyklínom a trastuzumabom. V metaanalýze 15 štúdií bol index telesnej hmotnosti viac ako 25 spojený s 1,32-krát (95 % CI, 1,06 – 1,8) a hodnota indexu telesnej hmotnosti viac ako 30 s 1,47-krát (95 % CI, 0,95 – 2,28) vyššou kardiotoxicitou ako u pacientov s normálnymi hodnotami telesnej hmotnosti. Medzi ďalšie rizikové faktory patria: vek, hypertenzia, diabetes mellitus, ischemická choroba srdca, fibrilácia alebo flutter predsiení, renálna dysfunkcia a použitie adjuvantnej chemoterapie (8). Americká štúdia z Onkologického centra MD Andersonon Cancer Center poukazuje na vyššie riziko kardiotoxicity u pacientok s nižšou vstupnou LVEF a vyšším vekom viac ako 60 (8).

Kanadská retrospektívna štúdia The Temporal Risk of Heart Failure Associated With Adjuvant Trastuzumab in Breast Cancer (2016) u pacientok s rakovinou prsníka s mediánom sledovania počas 5,9 roku preukázala zvýšenú kumulatívnu hodnotu výskytu kardiálneho zlyhania pacientok liečených trastuzumabom s adjuvantnou chemoterapiou v porovnaní s konvenčnou chemoterapiou samotnou. Bolo identifikovaných 19 074 pacientok s karcinómom prsníka liečených adjuvantnou chemoterapiou v rokoch 2003 – 2009, medián veku pacientok bol 52 rokov a 14,6 % pacientok bolo starších ako 64 rokov, z toho 3 371 pacientok (17,7 %) dostávalo adjuvant-

ne trastuzumab. Použitie antracyklínov bolo celkovo 84,9 %. Adjuvantná chemoterapia zahŕňala epirubicín, paklitaxel a docetaxel, ktoré boli financované prostredníctvom New Drug Funding Program (NDFP). Primárnym cieľom tejto štúdie bol výskyt novodiagnostikovaného kardiálneho zlyhania. Po mediáne sledovania 5,9 roka u pacientov liečených trastuzumabom a chemoterapiou bola vyššia pravdepodobnosť výskytu kardiálneho zlyhania ako u pacientov, ktorí boli liečení samotnou chemoterapiou (kumulatívne 5-ročné incidencie 5,2 % oproti 2,5 % log-rank $p < 0,001$). Adjuvantný trastuzumab zostal nezávisle asociovaný s incidenciou kardiálneho zlyhania v prvých 1,5 rokoch (HR = 5,77, 95 % CI = 4,38 až 7,62, $p < 0,001$), ale nie potom (HR = 0,87, 95 % CI = 0,57 až 1,33, $p = 0,53$). Nezistila sa žiadna interakcia medzi trastuzumabom a antracyklínom. Ide o najväčšiu analýzu dlhodobej kardiotoxicity trastuzumabu na úrovni svetovej populácie. Štúdia preukázala riziko kardiálneho zlyhania v prvom roku 3,4 %, v druhom roku 4,8 % a v piatom roku 5,2 % u pacientok liečených trastuzumabom a chemoterapiou. Počas desiatich rokov sledovania bol kumulatívny výskyt kardiálneho zlyhania štatisticky významne vyšší v skupine, ktorá dostávala adjuvantný trastuzumab s chemoterapiou v porovnaní so samotnou chemoterapiou. V porovnaní s týmito údajmi je riziko kardiálneho zlyhania pri samotnej konvenčnej chemoterapii v prvom roku 0,7 %, v druhom roku 1,6 % a v piatom roku 2,5 %. Tieto kumulatívne hodnoty incidencie sú mierne vyššie, ale konzistentné s predchádzajúcimi nálezmi z klinických štúdií: štúdie NSABP-31 a N9831 hlásili trojročný výskyt kardiálnych udalostí 4,1 % a 2,9 % v skupine s trastuzumabom v porovnaní s 0,8 % a 0 % v kontrolnej skupine (9). Podobne výsledky s mediánom sledovania 3,6 roka boli zaznamenané aj v štúdií HERA s incidenciou symptomatického výskytu kardiálneho zlyhania u 1,9 % pacientok dostávajúcich trastuzumab v porovnaní s 0,1 % v kontrolnej skupine (1).

Patofyziológia kardiotoxicity

Trastuzumab sa viaže na extracelulárnu doménu receptora HER2,

zabraňuje dimerizácii receptora a následnej fosforylácii intracelulárnej domény receptora a iniciácii intracelulárnej signalizácie, čím inhibuje proliferáciu a prežívanie buniek so zvýšenou expresiou HER2. Za normálnych okolností je táto signalizácia aktivovaná naviazaním ligandu neuregulínu na ErbB2 - ErbB4 (HER2 - HER4) a má úlohu v ochrane srdca pred poškodením oxidačným stresom (10). HER2 signalizácia je potrebná nielen pre nádorové bunky, ale aj pre rast a prežívanie kardiomyocytov. Delécia v zárodočnej línii pre HER2 - HER4 - neuregulín môže inhibíciou nukleových kyselín poškodiť embryonálny vývoj myokardu, zatiaľ čo kardiospecifická delécia HER2 v neskoršom stupni vývoja myokardu spôsobuje nielen postnatálnu dilatáciu kardiomyopatiu, ale zhoršuje i odolnosť myokardu proti antracyklínom alebo iným škodlivinám. Trastuzumab spôsobuje dočasné zhoršenie kontraktility s výrazne nižším rizikom progresie do bunkovej smrti než antracyklíny. Kardiálna dysfunkcia po trastuzumabe sa označuje ako 2. typ poškodenia, neprejavuje sa zánikom myocytov, ale ich dysfunkciou (10).

Pertuzumab je podobná protilátka ako trastuzumab, ale viaže sa na iný epitop HER2, subdoménu II. Po väzbe zabraňuje jeho dimerizácii HER3, čo spôsobuje podobnú aktiváciu bunkovej cytotoxicity závislej od protilátok a prevenciu zostupnej (downstream) signalizácie HER2. Pretože sa trastuzumab a pertuzumab viažu na rôzne subdomény receptorov, majú komplementárne mechanizmy účinku a klinický synergizmus bez zvýšenej kardiotoxicity.

Klinické monitorovanie kardiálnej toxicity prostredníctvom zobrazovacích metód a využitím biomarkerov

Pre klinické monitorovanie kardiálnej toxicity počas cielenej anti-HER2 liečby nie je daná ideálna modalita, frekvencia a trvanie monitorovania srdcovej dysfunkcie. Usmernenia na monitorovanie a manažment kardiotoxicity vyvolanej liečbou sú k dispozícii od Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO), Národnej komplexnej siete nádorových ochorení (NCCN),

Tabuľka. Odporúčania na monitorovanie kardiálnej dysfunkcie od jednotlivých spoločností (8)

| Spoločnosť | Metódy | Frekvencia monitorovania |
|---|--|--|
| Americká spoločnosť klinickej onkológie (ASCO) | 1. echokardiografia; MUGA alebo MRI, ak echokardiografia nie je k dispozícii, uprednostňuje sa MRI pred MUGA 2. vyšetrenie strainu a biomarkerov (BNP, troponin) by sme mohli zvážiť v spojení s rutinnou echokardiografiou | frekvenciu by mal zvážiť ošetrojúci lekár na základe klinických charakteristík pacienta |
| Americká echokardiografická spoločnosť (ASE) a Európska asociácia kardiovaskulárneho zobrazovania (EACVI) | 1. echokardiografia, ideálne zahŕňajúca 3-rozmerné zobrazenie a vyšetrenie globálneho longitudinálneho strainu 2. zvážiť vyšetrenie vysokosenzitívneho kardiálneho troponínu v spojení so zobrazovacím vyšetrením | každé tri mesiace počas liečby |
| Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (ESMO) | 1. echokardiografia alebo MUGA 2. alternatívou môže byť MRI | vstupné vyšetrenie, potom 3., 6., 9., 12., and 18. mesiaci od začiatku liečby. u pacientov s metastatickým ochorením vstupné vyšetrenie a potom, ak sa rozvinú príznaky kardiálneho zlyhávania |
| Európska kardiologická spoločnosť (ESC) | 1. echokardiografia zahŕňajúca 3-rozmerné meranie LVEF a vyšetrenie globálneho longitudinálneho strainu 2. MUGA a MRI sa môžu považovať za alternatívy | vstupné vyšetrenie, každé tri mesiace počas liečby a 1-krát po ukončení liečby |
| Kanadská kardiovaskulárna spoločnosť (CCS) | 1. echokardiografia zahŕňajúca 3-rozmerné meranie a vyšetrenie strainu, MUGA a MRI ako alternatívy 2. zvážiť súčasné vyšetrenie biomarkerov (BNP, troponin) | žiadne konkrétne odporúčanie |
| Trastuzumab | 1. echokardiografia alebo MUGA | vstupné vyšetrenie (bezprostredne po začatí liečby trastuzumabom), každé 3 mesiace počas liečby a každých 6 mesiacov po ukončení liečby, najmenej 2 roky |

Americkej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ASCO) a Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) (tabuľka).

Echokardiografia je metóda voľby na monitorovanie kardiálnej dysfunkcie, ktorá hodnotí systolickú funkciu ľavej komory s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF). Objemové hodnotenie LVEF pomocou 3-rozmernej echokardiografie poskytuje presnejšie reprodukovateľné meranie LVEF ako dvojrozmerná echokardiografia; táto metóda však nie je vôbec k dispozícii v mnohých zdravotníckych centrách. Dvojplôšniková metóda diskov (upravená Simpsonova metóda) sa odporúča na výpočet LVEF, keď je modalitou zvolená dvojrozmerná echokardiografia. Veľmi sľubnými sa ukazujú nové automatické alebo semiautomatické echokardiografické vyšetrovacie metódy tzv. deformačných parametrov, ako je strain a strain rate na báze tkanivového dopplera (TDI) alebo pomocou tzv. speckle tracking (2D STE), ktoré sú už súčasťou najnovších echokardiografických prístrojov. Spomínané metódy sú schopné zachytiť poruchy kinetiky myokardu v súvislosti s chemoterapeutickou kardiotoxicitou aj niekoľko mesiacov predtým, ako to zistíme pomocou LVEF. Niektoré práce dokonca dokladujú senzitivitu detekcie porúch už niekoľko hodín po začatí intravenózneho chemoterapie. Ide teda o včasný záchyt subklinických foriem ľavokomorovej dysfunkcie v súvis-

losti s chemoterapiou, čo má nesmierny význam pre včasnú medikamentóznú intervenciu zo strany spolupracujúceho kardiológa. Najviac perspektívnym spomedzi takýchto vyšetrení deformačných parametrov sa ukazuje tzv. globálny longitudinálny strain (GLS, resp. zmena GLS), má najvyššiu prediktívnu hodnotu pre možný vývoj budúcich (včasných aj neskorých) kardiomyopatií v súvislosti s chemoterapiou (11).

MUGA (multigated acquisition scan/equilibrium radionuclide angiogram/blood pool scan) predstavuje rádionuklidovú vyšetrovaciu metódu so zameraním na morfológiu a funkciu srdcových komôr (predovšetkým ľavej komory). Vzhľadom na to, že predstavuje 3D rekonštrukciu ľavej komory, je o niečo presnejšia a aj reprodukovateľnejšia ako 2D echokardiografická LVEF a blíži sa svojou presnosťou k 3D-echokardiografickému vyšetreniu. Nevýhoda je zaťaženie rádioizotopmi.

Magnetická rezonancia srdca (MRI srdca/CMR) podobne ako MUGA je 3D-zobrazenie srdca, resp. ľavej komory. Predstavuje akýsi zlatý štandard pre vyšetrenie LV-objemov, LV-masy aj LVEF. Nevýhoda je jej pomerne malá dostupnosť v našich podmienkach, ale aj náročnosť vyšetrenia, nielen finančná.

Kardiálne troponíny (TnT a TnI) predstavujú základné kardiálne biomar-

kery poškodenia srdca. Ich zvýšené hodnoty môžu byť citlivými ukazovateľmi včasného poškodenia srdca chemoterapiou v úplne začiatkových, a dokonca aj v predklinických štádiách kardiálnej toxicity. V jednej z najväčších štúdií v súvislosti s významom TnI v detekcii poškodenia srdca chemoterapiou (milánski autori pod vedením Daniely Cardinale so 703 pacientmi s vysokodávkovanou CHT s antracyklínom) bol tento marker vyšetrovaný pri každom cykle v priebehu 72 h (včasne) a jeden mesiac po skončení CHT (neskôr). Pacienti boli rozdelení do troch skupín – tí, ktorí mali obidve merania negatívne, v druhej skupine boli pacienti s včasnou pozitivitou (u ktorých pri vyšetrení po jednom mesiaci bol už TnI negatívny), a napokon skupina s pretrvávajúcim zvýšením TnI aj po jednom mesiaci. Práve títo mali najväčší výskyt subsekventného rozvoja kardiálneho poškodenia po skončení CHT. V miernom alebo minimálnom riziku bola stredná skupina s tranzientným zvýšením TnI a žiaden rozvoj následného poškodenia nebol pozorovaný u prvej skupiny. Navyše, bola pozorovaná dobrá korelácia medzi TnI pozitivitou a maximálnou redukciou LVEF (0,78 – 0,92) s pozitívnou prediktívnou hodnotou 84 % a negatívnou prediktívnou hodnotou 99%. To poukazuje na možnosti stratifikácie rizikovosti pacientov, ich ďalšieho sledovania a manažmentu na základe

včasného a neskoršieho vyšetrenia kardiálnych troponínov (14). V inej práci tých istých talianskych autorov bola rovnako dobre pozorovaná využiteľnosť troponínov u 251 pacientok s karcinómom prsníka liečených trastuzumabom. Zistilo sa, že pozitivita TnI bola spojená so zvýšenou incidenciou kardiálnych príhod a nižšou pravdepodobnosťou zotavenia (15). Sawaya et al. (16) v podobnej americkej štúdií s pacientkami s karcinómom prsníka liečených doxorubicínom a následne trastuzumabom pozorovali zmeny v hodnotách TnI. U žien, kde sa po skončení antracyklínovej kúry objavila kardiotoxicita, boli priemerné hodnoty ultrasenzitívneho TnI 32 pg/ml oproti priemerným hodnotám 17 pg/ml u žien, u ktorých sa kardiotoxicita nevyskytla. Navyše, hodnoty vyššie ako 30 pg/ml mali 73 % špecifickosť a 77 % negatívnu prediktívnu hodnotu pre následný rozvoj kardiálnej toxicity. Optimálne načasovanie a frekvencia merania kardiálnych troponínov ešte neboli stanovené (8).

Nátriuretické peptidy (BNP a NT-pro BNP) sú spoľahlivými markermi zlyhávania ľavej komory, a to prevažne systolického. Ich zvýšené cirkulujúce hladiny sa však dajú detegovať aj pri diastolickom zlyhávaní ľavej komory, pri dysfunkcii pravej komory a tak isto pri zvýšených (plniaciach) tlakoch v oboch komorách a predsieňach. Ich význam v sledovaní a ďalšom manažmente kardiálnej toxicity zatiaľ nie je všeobecne taký akceptovaný ako pri troponínoch (11).

Stanovenie rizik kardiotoxicity

Srdcová dysfunkcia je vážny nepriaznivý účinok určitých protinádorových terapií, ktoré môžu interferovať s účinnosťou liečby, znižovať kvalitu života alebo ovplyvňovať skutočné prežitie pacienta s rakovinou. Expertná skupina ASCO vypracovala usmernenia pre klinickú prax, ktoré sa týkajú týchto otázok: identifikácie pacientov, ktorí majú zvýšené riziko kardiálnej dysfunkcie, preventívnych opatrení pred začatím kardiotoxického liečby a aj stratégie, ktoré minimalizujú riziko počas kardiotoxického liečby, aké sú prístupy na sledovanie a monitorovanie počas liečby u pacientov s rizikom kardiálnej dyfunkcie.

Pacienti, ktorí spĺňajú ktorékoľvek z nasledujúcich kritérií, sú so zvýšeným rizikom kardiálnej dysfunkcie:

- antracyklín s vysokou dávkou (napr. doxorubicín ≥ 250 mg/m², epirubicín ≥ 600 mg/m²),
- vysokodávková rádioterapia (RT; ≥ 30 Gy), keď je srdce v oblasti ožarovania,
- nižšie dávky antracyklínov (napr. doxorubicín < 250 mg/m², epirubicín < 600 mg/m²), v kombinácii s nižšou dávkou rádioterapie (< 30 Gy), keď srdce je v oblasti ožarovania,
- liečba s antracyklínom s nízkou dávkou (napr. doxorubicín < 250 mg/m², epirubicín < 600 mg/m²) alebo samotným trastuzumabom a prítomnosťou niektorého z nasledujúcich rizikových faktorov:
- viacero kardiovaskulárnych rizikových faktorov (\geq dva rizikové faktory) vrátane fajčenia, hypertenzie, diabetu, dyslipidémie a obezity počas liečby alebo po jej ukončení,
- vyšší vek (≥ 60 rokov) počas liečby,
- zhoršená kardiálna funkcia (napr. hraničná hodnota LVEF (50 - 55 %), anamnéza infarktu myokardu, stredne závažná kardiálna choroba) kedykoľvek pred liečbou a počas liečby,
- liečba s antracyklínom s nízkou dávkou (napr. doxorubicín < 250 mg/m², epirubicín < 600 mg/m²), po ktorom nasleduje sekvenčná liečba trastuzumabom (17).

Pred začatím potenciálne kardiotoxických terapií by mali lekári vykonať komplexné zhodnotenie pacientov, ktoré zahŕňa anamnézu a fyzikálne vyšetrenie, skrining kardiovaskulárneho ochorenia (hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémia, obezita, fajčenie) a echokardiogram. ESMO vypracovalo navrhovaný prístup k monitorovaniu a manažmentu u pacientov podstupujúcich potenciálne kardiotoxickú protinádorovú liečbu (18) (obrázok).

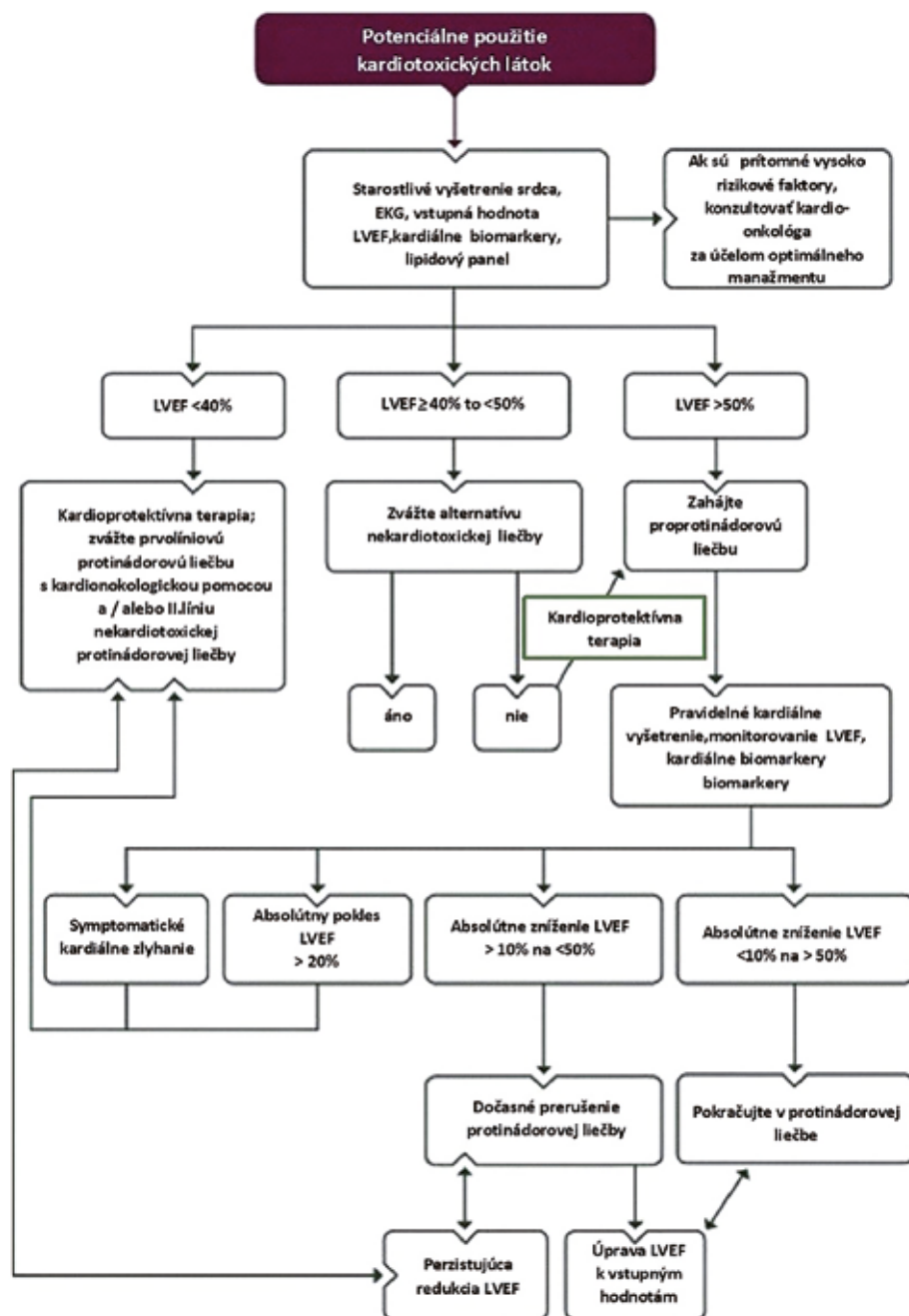
Pred začatím liečby trastuzumabom sa majú vyhodnotiť srdcové funkcie. Pacienti s normálnou funkciou LV a bez príznakov srdcového zlyhania môžu začať liečbu. Ak je dysfunkcia LV mierne znížená (40 % - 53 %), je možné liečbu začať za cenu zvýšenej ostražítosti. Potom by sa malo hodnotenie LVEF hodnotiť v pravidelných trojmesač-

ných intervaloch počas liečby a malo by nasledovať hodnotenie LVEF každých 6 mesiacov počas dvoch rokov a po ukončení liečby. Podľa ESMO odporúčani vyšetrenie GLS má lepšiu prediktívnu hodnotu pre rozvoj následnej kardiotoxicity v porovnaní so zmenami LVEF. Štúdie trvalo preukázali, že zmeny GLS predchádzajú diagnostickým zníženiam LVEF asi o tri mesiace, čo môže poskytnúť príležitosť na začatie kardioprotektívnej liečby zameranej na prevenciu kardiotoxicity (18). Trastuzumab by sa nemal podávať najmenej 4 týždne, ak dôjde buď > 15 % zníženiu LVEF oproti východiskovým hodnotám, alebo > 10 % zníženiu LVEF od východiskových hodnôt < 50 %. Podávanie trastuzumabu je možné obnoviť do 4 až 8 týždňov, ak sa LVEF vráti k normálu a absolútne zníženie oproti východiskovým hodnotám je < 15 %. Pri pretrvávajúcom znížení LVEF (> 8 týždňov) by sa malo zvážiť trvalé prerušenie trastuzumabu alebo pozastavenie trastuzumabu pri > 3 rizikách na kardiomyopatii (12).

Prevenia kardiotoxicity

Výsledky niektorých observačných štúdií a taktiež randomizovaných klinických štúdií poukazujú na prínos ACE inhibítorov (inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu) a beta-blokátorov v prevencii kardiotoxicity. V San Antoniu v roku 2018 boli publikované výsledky štúdie s lisinoprilom (ACE inhibítor) a karvedilom (beta-blokátor), ktoré znížili riziko kardiotoxicity u pacientok s včasným HER2 pozitívnym karcinómom prsníka počas adjuvantnej liečby trastuzumabom, ale iba v skupine s antracyklínom, kde bolo dlhšie prežívanie bez kardiotoxicity pre karvedilol a lisinopril v porovnaní s placebom (13). Štúdia SAFE-HEaRt je prvá prospektívna štúdia, ktorá demonštruje bezpečnosť terapií zameraných na HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin-TDM-1) u pacientov s HER2 pozitívnym karcinómom prsníka I. - IV. štádia a so zníženou srdcovou funkciou definovanou ako LVEF medzi 40 a 49 % pri súbežnej kardioprotektívnej liečbe beta-blokátormi (BB), inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) alebo

Obrázok. Navrhovaný prístup k monitorovaniu a manažmentu u pacientov podstupujúcich potenciálne kardiotoxickú protinádorovú liečbu



Vysvetlivky: EKG – elektrokardiogram, GLS – globálny longitudinálny strain, LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory
Poznámky:

- hodnotenie LVEF môže zahŕňať aj GLS, ak je k dispozícii
- srdcové biomarkery zahŕňajú: troponín a nátriuretické peptidy
- ak je kardiotoxická liečba jedinou realizovateľnou možnosťou protinádorovej liečby za určitých okolností, možno ju zvážiť po úzkej spolupráci s kardioložom
- kardioprotektívna terapia zahŕňa: inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátory receptora angiotenzínu, karvedilol, spironolaktón, statíny

blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB). Karvedilol bol preferovaný beta-blokátor a bol iniciovaný ako prvý, po ktorom nasledoval ramipril (ACEi) alebo candesartan (ARB). Bolo hodnotených 30 pacientov. Štúdia splnila svoj primárny cieľ, keď 27 pacientov (90 %) dokončilo plánovanú onkologickú liečbu

bez rozvinutia kardiálnej udalosti alebo asymptomatického poklesu LVEF. Tieto výsledky podporujú koncepciu, že prostredníctvom kardiologickej a onkologickej spolupráce môže táto populácia pacientov dostávať optimálnu protinádorovú liečbu a zároveň minimalizovať riziko kardiovaskulárnych príhod (19).

Záver

Kombinácia klasickej chemoterapie s monoklonovou protilátkou trastuzumabom predstavuje v súčasnosti štandardnú možnosť adjuvantnej liečby HER2 pozitívneho karcinómu prsníka a vedie k zlepšeniu celkového prežívania o 20 % až 34 % u pacientok s včasným a metastatickým karcinómom prsníka. Avšak táto liečba prináša zvýšené riziko kardiálnej dysfunkcie, toto riziko narastá u pacientok, ktoré sú liečené kombináciou antracyklínu a trastuzumabu, rovnako u pacientok, ktoré už majú preexistujúce rizikové faktory pre kardiálnu dysfunkciu: vek, hypertenzia, diabetes mellitus, ischemická choroba srdca, fibrilácia predsiení alebo flutter, renálna dysfunkcia a použitie adjuvantnej chemoterapie. Ukazuje sa, že počas liečby je potrebné pacientky pravidelne echokardiograficky monitorovať a zachytiť včasné známky kardiálnej dysfunkcie. Najviac perspektívnym vyšetrením sa javí vyšetrenie deformačných parametrov tzv. globálneho longitudinálneho strainu. Otvorenou otázkou ostáva vyšetrenie kardiálnych troponínov, ktoré môžu byť citlivými ukazovateľmi včasného poškodenia srdca.

Literatúra

- HERA (Herceptin (Trastuzumab) in Treating Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2 – Positive Primary Breast Cancer) [online]. US National Library of Medicine. 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045032>.
- NSABP – 31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel – B 31) [online]. J Clin. Oncol. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332249>. NCCTG - N9831 (The North Central Cancer Treatment Group - Intergroup N-9831) [online]. J Clin. Oncol. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332249>.
- BCIRG 006 (Breast Cancer International Research Group) [online]. D ASCO POST. 2016. Available from: <https://www.ascopost.com/issues/march-10-2016/final-analysis-of-bcirg-006-supports-use-of-nonanthracycline-containing-regimen-in-treatment-of-women-with-early-breast-cancer/>.
- APHINITY (A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants with Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2) – Positive Primary Breast Cancer) [online]. US National Library of Medicine. 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045032>.
- CLEOPATRA (Pertuzumab, Trastuzumab, Docetaxel for HER2 Positive Metastatic Breast Cancer) [online]. US National Library of Medicine. 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045032>.
- G. von Minckwitz, Huang CS, Mano MS, et al. for the KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. The new england journal of medicine, 14. february 2019;380(7):617-628.

7. Novotný J, et al. Onkologie v klinické praxi. Praha, Czech Republic: Mladá Fronta, 2019. 639 s.
8. Florido R, Smith KL, Cuomo KK et al. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2). *Journal of the American Heart Association*, 2017; DOI:10.1161/JAHA.117006915:1-14.
9. Goldhar HA, Yan AT, Ko DT, et al. The Temporal Risk of Heart Failure Associated With Adjuvant Trastuzumab in Breast Cancer Patients: A Population Study. *Oxford Journals. Oxford University Press*, 2016;108(1):1-8.
10. Mladosičová B, et al. Kardioloogie. Praha, Czech Republic: GRADA, 2014. 208 s.
11. Slanina M, Krmec J. Čo by mal robiť kardiológ v prevencii poškodenia srdca pri toxicite chemoterapeutickej liečby u onkologického pacienta. *Kardiológia pre prax*. 2015;13(2):1-7.
12. Herceptin – Súhrn charakteristických vlastností lieku. [online]. EMA. 2019. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
13. Munster P, Krischer J, Tamura R, et al. A randomized community-based trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril or a beta blocker, carvedilol for the prevention of cardiotoxicity in patients with early stage HER2-positive breast cancer receiving adjuvant trastuzumab. Oral presentation at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, TX. Abstract GS5-01.
14. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognosis value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-2754
15. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-3916.
16. Sawaya H, Sebag JA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603.
17. Stenger, M. ASCO Clinical Practice Guideline on Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers. [online]. The ASCO Post, april 2017. Available from: <https://ascopost.com/issues/april-10-2017/asco-clinical-practice-guideline-on-prevention-and-monitoring-of-cardiac-dysfunction-in-survivors-of-adult-cancers/>
18. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):171-190.
19. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. [online]. PubMed.gov, jun 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30852761>

MUDr. Jaroslava Lešková

Klinika onkológie, FNŠP J. A. Reimana Prešov
Hollého 14, 080 01 Prešov
leskova.j@fnšppresov.sk