

# 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 sni-

žily, 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).

## 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

na dimery receptorů HER2-ErbB4 na plazmatické membráně myocytů a aktivuje efekторы, 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 patientek 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 <sup>2</sup> )	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 patientek 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 = 22,9) 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 placeba 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. Riziku 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

lisinopril a karvedilol zabránily kardiotoxicitě ve skupině s trastuzumabem a sériovým užíváním antracyklinů, přínos lisinoprilu nebo karvedilolu ve skupině s trastuzumabem nebyl pozorován (13).

## Lipidy

V rámci léčby lipidů je třeba se řídit současnými doporučeními ACC/AHA pro osoby s klinickým aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s jeho zvýšeným rizikem. Doporučení však nezohledňují dopady kardiovaskulárních rizikových faktorů v prostředí kardiotoxické medikace, proto se toto riziko posuzuje individuálně. Existují údaje, které naznačují, že léčba statiny může být prospěšná pro prevenci kardiotoxicity u pacientek s karcinomem prsu a nasazenými antracykliny. Nedávno byla ukončena prospektivní randomizovaná studie, která zhodnotila protektivní efekt atorvastatinu během léčby antracyklinů u pacientek s karcinomem prsu (14). Metaanalýza z roku 2021 popisuje stejný závěr (15).

## Životní styl

Americká onkologická společnost doporučuje pacientům s rakovinou 150 min cvičení střední intenzity nebo 75 min cvičení silné intenzity týdně. Velká prospektivní observační studie žen s nemetastazujícím karcinomem prsu popsala, že dodržení cvičení doporučeného v pokynech ( $\geq 9$  MET-h/týden) bylo spojeno s upraveným 23% snížením rizika kardiovaskulárních příhod, a to i u starších pacientek a pacientek s již existujícími rizikovými faktory. Expertní společnosti doporučují rozvoj multimodálních kardiioonkologických rehabilitačních programů a poskytnout strukturovaný přístup k cvičení a životnímu stylu (16).

## Management rizika kardiotoxicity

Původní pokyny doporučovaly zastavit podávání trastuzumabu, pokud LVEF klesne o  $\geq 10\%$  pod výchozí hodnotu a pod dolní hranici normy (LLN) nebo pokud LVEF klesne o  $\geq 16\%$  oproti výchozí hodnotě. Retrospektivní observační analýza pacientů s trastuzumabem a asymptomatickým poklesem LVEF na  $< 50\%$  (medián LVEF 43%) nezjistila žádný rozdíl v konečné LVEF (medián sledování 633 dní) mezi skupinami s pokrač-

čujícím nebo přerušeným trastuzumabem. Studie SCHOLAR, nedávná prospektivní studie fáze I s 20 pacienty s mírnou TZK (asymptomatický pokles LVEF mezi 40% a LLN nebo  $\geq 15\%$  oproti výchozí hodnotě) léčených ACE-I a/nebo BB zjistila, že 90% účastníků bylo schopno dokončit všechny plánované dávky trastuzumabu bez rozvoje kardiální toxicity (definované jako kardiovaskulární smrt, LVEF  $< 40\%$  s jakýmkoliv příznaky srdečního selhání nebo LVEF  $< 35\%$ ). Studie SAFE-HEaRt, prospektivní studie 31 pacientů s LVEF mezi 40 a 49% užívajících terapii cílenou na HER2 a kardioprotektivní léky (BB, ACE-I, ARB), zjistila, že 90% pacientů dokončilo plánovanou terapii bez rozvoje kardiální příhody (kardiovaskulární příhoda, infarkt myokardu, arytmie, srdeční smrt) nebo asymptomatického zhoršení srdeční funkce (pokles LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo na  $\leq 35\%$ ). K lepšímu pochopení rizika pokračování v podávání trastuzumabu v případě asymptomatické mírné kardiotoxicity související s trastuzumabem jsou zapotřebí další randomizované studie (17, 18).

U asymptomatických pacientů užívajících trastuzumab s poklesem LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo s poklesem  $\geq 40\%$ , ale  $< 50\%$ , ESMO doporučuje zahájit podávání kardioprotektivních léků a doporučuje uvážit další terapii s trastuzumabem. Při vysazení trastuzumabu by mělo být za 3–6 týdnů provedeno vyhodnocení LVEF a opětovně podán trastuzumab, pokud se LVEF vrátí na  $> 50\%$  (19, 20).

Na kardiotoxicitě chemoterapeutik se podílí i poškození DNA a ferroptóza. Vzhledem k zavedení léčby inhibitory SGLT2 v klinické kardiologii se studie snažila vyhodnotit vliv empagliflozinu na TZK. Dospělým myším C57BL/6 byl po dobu 6 týdnů podáván TZM (10 mg/kg/týden, i. p.) nebo fyziologický roztok a hodnocený empagliflozin (10 mg/kg, i. p.). *In vivo* data odhalila, že by mohl být vhodným kandidátem na léčbu a prevenci TZK (21).

## Kardiotoxicita jiných terapií zaměřených na HER2

Další nevyřešenou otázkou je, zda lze u pacientů s rizikem TZK bezpečně podávat i jiná terapeutika se stejným mechanismem účinku. Zatím bylo schváleno 5 biosimilars trastuzumabu, které vykazují podobnou míru

kardiotoxicity jako referenční originální přípravek. Dostupná klinická data ukazují, že další schválené terapie karcinomu prsu zaměřené na HER2 včetně pertuzumabu, trastuzumab emtansinu, lapatinibu a neratinibu způsobují menší kardiotoxicitu než trastuzumab a mohou být bezpečnější u pacientů s kardiovaskulárními riziky (22, 23).

Na základě dat ze studie SAFE-HEaRt, rozsáhlých observačních studií a konsenzuálních doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii je vhodné zvážit před zahájením léčby trastuzumabem u pacientů s vysokým rizikem podání BB a/nebo ACEI. Včasné odeslání ke specialistovi je vhodné u pacientů, u nichž dojde k asymptomatickému poklesu LVEF, a nezbytné u pacientů se symptomatickým srdečním selháním. Nové pokyny ESMO doporučují pokračovat v podávání trastuzumabu a zahájit podávání ACEI/ARB/BB, pokud u pacienta dojde k asymptomatickému poklesu LVEF  $> 10\%$  oproti výchozí hodnotě nebo na LVEF 40–50%. Pokud je nutné léčbu trastuzumabem ukončit, je třeba LVEF znovu vyšetřit za 3–6 týdnů a v případě, že EF přesáhne 50%, může dojít k opětovnému podání trastuzumabu (4, 24).

Zdá se, že novější terapie monoklonální protilátky proti HER2 (pertuzumab, margetuximab), konjugáty (ado-trastuzumab, fam-trastuzumab) a perorální inhibitory tyrozinkinázy (lapatinib, neratinib, tucatinib) nemají tak vysoké riziko kardiotoxicity jako trastuzumab (25).

## Závěrem

Díky rostoucímu počtu důkazů o prevenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientek užívajících anti-HER2 terapii mohou lékaři účinněji zavádět strategie snižování těchto rizik. Před zahájením anti-HER2 terapie by mělo být u pacientek s karcinomem prsu provedeno individuální základní hodnocení kardiovaskulárního rizika. Management asymptomatické kardiotoxicity související s anti-HER2 se rychle vyvíjí a vyžaduje úzkou spolupráci kardiologů, onkologů, lékařů primární péče, farmaceutů, dietologů a fyzioterapeutů. Kardiotoxicita vyvolaná trastuzumabem je nežádoucí účinek léčby, který může vést ke změnám srdeční funkce a městnavému srdečnímu selhání. Je důležité pravidelně sledovat srdeční funkce

během léčby trastuzumabem a po ní, aby se toto riziko minimalizovalo. Všechny pacientky vhodné k léčbě trastuzumabem, a zejména ti, kteří byli dříve léčeni antracykliny a cyklofosfamidem, by měli podstoupit základní kardiologické vyšetření včetně anamnézy a fyzikálního vyšetření, elektrokardiogramu, echokardiogramu a/nebo vyšetření vícená-

sobné akvizice (MUGA) nebo magnetické rezonance. Hodnocení srdeční činnosti provedené na začátku léčby by se mělo opakovat každé 3 měsíce během léčby a každých 6 měsíců po ukončení léčby až do dosažení 24 měsíců od ukončení léčby.

Zdá se, že ostatní terapie zaměřené na HER2 mají mnohem menší riziko kar-

diotoxicity než trastuzumab a mohou být bezpečně používány u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Kvůli celé řadě nezodpovězených otázek je však třeba provést další studie s těmito přípravky, protože HER2 léčba má zásadní význam na výsledky léčby pacientek s HER2-pozitivním karcinomem prsu.

## LITERATURA

- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283. doi: 10.1056/NEJMoa0910383. PMID: 21991949; PMCID: PMC3268553.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-3752. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25332249; PMCID: PMC4226805.
- Lin M, Xiong W, Wang S, et al. The Research Progress of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in HER-2-Positive Breast Cancer Treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:821663. doi: 10.3389/fcvm.2021.821663. PMID: 35097033; PMCID: PMC8789882.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023. PMID: 31959335; PMCID: PMC8019325.
- Leung HW, Chan AL. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in elderly women with HER-2-positive breast cancer: a meta-analysis of real-world data. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(11):1661-1671. doi: 10.1517/14740338.2015.1089231. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26461271.
- Ezaz G, Long JB, Gross CP, et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472. PMID: 24584736; PMCID: PMC3959671.
- Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3913-3920. doi: 10.1093/eurheartj/ehz460. PMID: 31318428.
- de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2159-2165. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9288. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24912899.
- Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):878-884. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7916. Epub 2016 Oct 23. PMID: 28199174.
- Ponde N, Bradbury I, Lambertini M, et al. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER-2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTO sub-study (BIG 1-06). *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(3):631-638. doi: 10.1007/s10549-017-4628-3. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29280043; PMCID: PMC5843537.
- Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e014708. doi: 10.1161/JAHA.119.014708. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31959034; PMCID: PMC7033834.
- Tang GH, Acuna SA, Sevik L, et al. Incidence and identification of risk factors for trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: an audit of a single „real-world” setting. *Med Oncol*. 2017;34(9):154. doi: 10.1007/s12032-017-1018-y. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28779423.
- Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):54-65. doi: 10.1016/j.jaccao.2019.08.006. Epub 2019 Sep 24. PMID: 33083790; PMCID: PMC7571368.
- U.S. National Institutes of Health, National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. Preventing anthracycline cardiovascular toxicity with statins (PREVENT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988571>. Staženo 31.01.2023.
- Obasi M, Abovich A, Vo JB, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2021;32(12):1395-1405. doi: 10.1007/s10552-021-01487-1. Epub 2021 Aug 18. Erratum in: *Cancer Causes Control*. 2021 Sep 17; PMID: 34406595; PMCID: PMC8541988.
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997-e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679. PMID: 30955352; PMCID: PMC7603804.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-1684. doi: 10.1056/NEJMoa052122. PMID: 16236738.
- Jafari L, Akhter N. Heart failure prevention and monitoring strategies in HER2-positive breast cancer: a narrative review. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):295-303. doi: 10.1007/s10549-021-06096-9. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481134; PMCID: PMC7820093.
- 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. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):595-603. doi: 10.1007/s10549-019-05191-2. Epub 2019 Mar 9. PMID: 30852761; PMCID: PMC6534513.
- Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(1):21-36. doi: 10.1007/s10549-021-06280-x. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115243.
- Min J, Wu L, Liu Y, et al. Empagliflozin attenuates trastuzumab-induced cardiotoxicity through suppression of DNA damage and ferroptosis. *Life Sci*. 2023;312:121207. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121207. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36403642.
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER-2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.
- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569.
- Huang W, Xu R, Zhou B, et al. Clinical Manifestations, Monitoring, and Prognosis: A Review of Cardiotoxicity After Antitumor Strategy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:912329. doi: 10.3389/fcvm.2022.912329. PMID: 35757327; PMCID: PMC9226336.
- Choksey A, Timm KN. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity-A Metabolic Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):441. doi: 10.3390/ijms23010441. PMID: 35008867; PMCID: PMC8745714.