



МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Джураева Н. О, Хасанова Н. М, Абдурахманов М. М
Бухарский Государственный медицинский институт

Резюме: Современное лечение рака молочной железы сопряжено с рисками развития кардиотоксичности. В статье представлены механизмы развития кардиотоксичности на примере препаратов, используемых при лечении рака молочной железы (антрациклины и таргетный препарат-трастузумаб). Представлены методы диагностики, их преимущества и недостатки, алгоритм диагностики и продолжения терапии пациентов, получающих кардиотоксичную терапию рака молочной железы.

Ключевые слова: химиотерапия, таргетная терапия, кардиотоксичность, эхокардиография, доксорубицин, трастузумаб, кардиомиопатия, сердечно-сосудистые осложнения.

Одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин является рак молочной железы (РМЖ), на долю которого в структуре онкологической заболеваемости женщин приходится около 20% [2]. Представляют большую теоретическую и практическую значимость характер и механизмы динамических сдвигов цитокинового профиля крови на различных стадиях распространения неоплазии при РМЖ, поскольку именно цитокины являются регуляторами важнейших процессов межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани, в моноцитарно-макрофагальной системе, обладают выраженными местными и дистанционными полиморфными про- и противоонкогенными эффектами [1].

Химиотерапия является одним из основных методов лечения распространенных форм РМЖ. С усовершенствованием и появлением новых способов лечения (химиотерапия, таргетная терапия) наблюдаются хорошие результаты и увеличение выживаемости и сроков безрецидивного периода. Одним из самых частых побочных эффектов некоторых методов химиотерапии РМЖ является кардиотоксичность.

Кардиотоксичность - это снижение сократительной функции сердца, возникающее при терапии рака. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одни из наиболее частых проявлений токсичности химиотерапии, которые могут быть результатом прямого действия химиотерапии рака на функцию и структуру сердца, особенно если у пациента уже имеются сердечно-сосудистые факторы риска [5, 6]. При лечении РМЖ часто используются антрациклины и таргетный препарат — трастузумаб. Антрациклины играют роль неотъемлемого компонента многих эффективных схем химиотерапии, применяемых с неoadъювантной, адъювантной и паллиативной целью. Исследования у пациентов, переживших РМЖ, подтверждают повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с контрольной группой, не связанной с раком. У пациентов после РМЖ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был приблизительно в 2,4 раза выше. Эти данные указывают на необходимость контролировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и разрабатывать стратегии по снижению риска смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, когда они возникают [7].



Частота кардиотоксичности современной химиотерапии, с использованием антрациклина и антрациклин-трастузумаба, обычно составляет менее 5%. Антрациклины вызывают необратимую гибель клеток кардиомиоцитов с характерными ультраструктурными изменениями, включая дегенерацию вакуолей и потерю миофибрилл [10, 11]. В основе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности лежит также и не прямое действие, заключающееся в повышенном образовании активных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление мембран миоцитов и так называемый «окислительный стресс» [12,13].

Определено, что у большей части больных происходит бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (>5-15%), находясь в пределах референсных значений >50% [8].

Большинство исследователей определяют кардиотоксичность - как снижение ФВ ЛЖ на 10 абсолютных процентов до значений меньше, чем 53%, ассоциированное с химиотерапией, независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов сердечной недостаточности. При этом другие причины снижения ФВ ЛЖ должны быть исключены. Снижение ФВ ЛЖ должно быть подтверждено повторным исследованием спустя 2-3 недели. При улучшении ФВ на 5% и более говорят об обратимой дисфункции ЛЖ.

К основным механизмам кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, относят:

- воздействие на систему коагуляции;
- аритмогенный эффект (чаще — путем удлинения интервала QT);
- гипертензивное действие;
- неспецифическое воспаление миокарда и/или перикарда [9].

Более того, если сердечная дисфункция, связанная с антрациклином, обнаруживается на ранней стадии и проводится лечение препаратами от сердечной недостаточности, пациенты часто имеют хорошее функциональное восстановление. И наоборот, если пациенты диагностируются поздно после начала сердечной дисфункции, сердечную недостаточность обычно трудно лечить [14]. В отличие от антрациклинов кардиотоксичность трастузумаба обычно проявляется во время лечения. Обычно считается, что кардиотоксичность, связанная с трастузумабом, не связана с кумулятивной дозой, хотя сообщалось о двукратной частоте дисфункции ЛЖ, когда пациенты лечились в течение 24 месяцев, а не обычных 12 месяцев [15].

Дисфункция ЛЖ и сердечная недостаточность, вызванная трастузумабом, обычно обратимы при прекращении приема трастузумаба и/или лечения сердечной недостаточности [16].

Эхокардиография обычно используется для оценки структуры и функции сердца у пациентов с онкологическими заболеваниями для выявления и прогнозирования кардиомиопатии и сердечной недостаточности [17-21]. Наиболее часто используемый параметр для мониторинга функции левого желудочка с помощью эхокардиографии — ФВ ЛЖ. Для мониторинга сердечной функции рекомендуется проводить первую контрольную эхокардиографию в конце химиотерапии, а не при пороговой кумулятивной дозе антрациклина. Если у пациента развиваются клинические симптомы кардиотоксичности во время лечения антрациклинами или они протекают бессимптомно с ФВ ЛЖ < 45%, или снижением до исходного уровня 15%, то лечение следует прекратить,



чтобы адекватно оценить сердечную функцию пациента и назначить дальнейшее лечение с осторожностью [22].

Прекращение терапии доксорубицином рекомендуется, если ФВ ЛЖ снижается на $\geq 10\%$ от исходного уровня и достигает ФВ ЛЖ $\leq 50\%$. Пациентам с аномальным исходным уровнем ФВ ЛЖ $< 50\%$ рекомендуется проводить исследования перед каждым введением доксорубицина [23,24].

При терапии трастузумаба производители рекомендуют исходную оценку ФВ ЛЖ с последующим повторным измерением ФВ ЛЖ каждые 3 месяца (4 цикла) во время лечения и каждые 6 месяцев в течение ближайшего 2-летнего периода после завершения схемы [25].

Сердечные биомаркеры сыворотки все чаще используются для оценки кардиотоксичности во время и после химиотерапии. У пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию в высоких дозах, наблюдалось повышение уровня тропонина I, которое является предиктором последующего снижения ФВ ЛЖ и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [26]. У пациентов с персистирующим увеличением тропонина I после завершения химиотерапии имеется высокий риск для последующих событий [27]. Пациенты с РМЖ, получавшие трастузумаб, у которых наблюдается повышение тропонина I, демонстрируют недостаточное восстановление ФВ ЛЖ, несмотря на терапию сердечной недостаточности [28].

Таким образом, учитывая тенденцию к увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями и увеличению продолжительности жизни пациента после проведения химиотерапевтического лечения, вопрос о параллельной защите сердечно-сосудистой системы, как во время лечения, так и в дальнейшем, является актуальным. Для улучшения долгосрочных результатов и качества жизни необходимо уравнивать ожидаемые преимущества лечения рака с риском сердечно-сосудистых заболеваний, связанным с лечением и конкретным пациентом, и определять стратегии предотвращения кардиотоксичности. В настоящее время проводят многочисленные исследования по раннему выявлению повреждений сердца и определению препаратов, способных защитить от возможного повреждающего действия. Повышение осведомленности о нарушениях сердечно-сосудистой системы, связанных с кардиотоксичным лечением рака, позволило продвинуться в направлении новых междисциплинарных подходов к кардиоонкологической помощи пациентам с РМЖ. Во всех случаях необходимо придерживаться принципа «не навреди» и пациентам, которые проходят или уже прошли химиотерапевтическое лечение, рекомендовать посещение кардиолога, обследование и лечение препаратами с доказанной эффективностью.

Состояние иммунной системы пациента и способность проводимого лечения влиять на эффекторное и супрессорное звенья иммунитета во многих случаях определяют прогноз заболевания и успех различных видов противоопухолевой терапии, включая таргетную и химиотерапию [2]. Установлено, что клиническая эффективность различных химиопрепаратов во многих случаях зависит не только от их прямого цитостатического и/или цитотоксического действия на опухолевые клетки, но и от их способности модулировать фенотип опухолевых клеток и воздействовать на противоопухолевый иммунный ответ. Решающее значение при этом имеет исходное состояние иммунной системы организма и ее реакция на проводимое лечение [1]. Анализируя данные ряда лекторов, следует заключить, что использование полихимиотерапии в комплексном традиционном лечении больных РМЖ, также усугубляло развитие иммунодефицитного



состояния, на что указывали приведенные исследования, ряда показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета в динамике лечения пациенток. Поэтому важным является, изучение динамики дисфункции иммунной системы в процессе лечения и коррекция этих изменений с целью достижения хороших результатов проводимого химиотерапевтического лечения. Выявление связи динамических показателей цитокиновой системы и характера их изменений в процессе противоопухолевой терапии с эффективностью проводимого лечения может помочь в установлении прогностических и предиктивных иммунологических маркеров, разработке индивидуальных подходов к лечению больных РМЖ и повышению его эффективности [1,2].

В связи с вышеизложенным очевидна целесообразность дальнейшего патогенетического обоснования использования в комплексной терапии РМЖ фармакологических препаратов, обладающих одновременно свойствами иммуномодуляторов, антиоксидантов, мембранопротекторов и детоксикантов.

Также необходимо в случае развития кардиотоксичности на фоне химиотерапии провести лечение в соответствии с общепринятыми рекомендациями по сердечной недостаточности. К базовым препаратам необходимо отнести иАПФ, БРА, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона. Следует отметить, что проблема поиска потенциального терапевтического препарата остается открытой, и требует своего разрешения. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать разработке новой эффективной тактики в профилактике и лечению этого осложнения химиотерапевтического лечения РМЖ. Поэтому целесообразным является, выявление иммунологических нарушений у больных с РМЖ, которые улучшив прогностическую информативность могут быть основанием для разработки алгоритма профилактики и коррекции иммунной дисфункции в комплексной терапии, с целью предотвращения развития кардиотоксичности в период химиотерапии, что позволит в значительно улучшить результаты лечения у пациенток с РМЖ. Вышеизложенное убедительно свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения патогенеза РМЖ, закономерностей развития дисфункции иммунного и цитокинового статусов на различных стадиях развития РМЖ, что позволит расширить существующие принципы диагностики, прогнозирования осложнений и повысит результативность комплексной терапии РМЖ.

Литература

1. Беляева Н.Н., с соавт., Иммунорегуляторные клетки как потенциальные биомаркеры рака. Вестник Казанского НМУ — 2016. — №3. С. 185-191.
2. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2016. — Т. 5, №1. — С. 50-57.
3. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., и др. Риск развития артериальной гипертонии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения // Consilium Medicum. — 2016. — Т. 18, №1. — С. 16-20.
4. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., и др. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем // Системные гипертонии. — 2015. — Т. 12, №2. — С. 6-7.
5. Ewer M., Ewer S. Cardiotoxicity of anticancer treatments // Nat. Rev. Cardiol. — 2015. — Vol. 12. — P. 547-558.
6. Armstrong G.T., Oeffinger K.C., Chen Y., et al. Modifiable risk factors and major cardiac



- events among adult survivors of childhood cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31, №29. — P. 3673-3680.
7. Priorities in the Cardiovascular Care of Breast Cancer Survivors, Bonnie Ky, Show More // *J. of Oncology Practice.* — 2018. — Vol. 14, №4. — P. 205-211.
 8. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R., et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126, №23. — P. 2749-2763.
 9. Maria Florescu et al. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity // *J. Clin. Medic.* — 2013. — Vol. 8, №1. — P. 59-67.
 10. Billingham M.E., Mason J.W., Bristow M.R., Daniels J.R. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes // *Cancer Treat Rep.* — 1978. — Vol. 62, №6. — P. 865-872.
 11. Mackay B., Ewer M.S., Carrasco C.H., Benjamin R.S. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy // *Ultrastruct Pathol.* — 1994. — Vol. 18, №1-2. — P. 203-211.
 12. Elzbieta Sadurska. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors // *Pediatr Cardiol.* — 2015. — Vol. 36. — P. 1112-1119.
 13. Maria Florescu et al. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity // *J. Clin. Medic.* — 2013. — Vol. 8, №1. — P. 59-67.
 14. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // *J. Am. Coll Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 213-220.
 15. de Azambuja E., Procter M.J., van Veldhuisen D.J., 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. — Vol. 32. — P. 2159-2165.
 16. Suter T.M., Procter M., van Veldhuisen D.J., et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial // *J. Clin. Onco.* — 2007. — Vol. 25. — P. 3859-3865.
 17. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al.: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 2768-2801.
 18. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Oncol.* — 2017. — Vol. 35. — P. 893-911.
 19. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management // *J. Am. Coll Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 2231-2247.
 20. Daher I.N., Kim C., Saleh R.R. et al. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients // *Echocardiography.* — 2011. — Vol. 28. — P. 1061-1067.



21. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P., et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2003. — Vol. 16. — P. 1091-1110.
22. Cai F., Luis MAF, Lin X., et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment // *Mol Clin. Oncol.* — 2019. — Vol. 11, №1. — P. 15-23.
23. Choi B.W., Berger H.J., Schwartz P.E., et al. Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance // *J. Am. Heart.* — 1983. — Vol. 106, №4, Pt 1. — P. 638-43.
24. Mitani I., Jain D., Joska T.M., et al. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era // *J. Nucl Cardiol.* — 2003. — Vol. 10, №2. — P. 132-139.
25. Avelar E., Strickland C.R., Rosito G. Role of Imaging in Cardio-Oncology // *J. Curr Treat Options Cardiovasc Med.* — 2017. — Vol. 19, №6. — P. 46.
26. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy // *J. Annal Oncol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 710-715.
27. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy // *Circulation.* — 2004. — 109. — P. 2749-2754.
28. Cardinale D., Colombo A., Torrisi R., et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: Clinical and prognostic implications of troponin I evaluation // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 3910-3916.