

© Коллектив авторов, 2010
УДК 618.19-006.6-08:615.277.3-06:616.12

Л.З. Вельшер¹, А.Н. Казюлин², И.А. Королева³

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ» ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ Кафедры онкологии и лучевой терапии; ² пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО «Московский государственный медицинский стоматологический университет»; ³ Самарский областной клинический онкологический диспансер

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, кардиотоксичность.

Введение. Кардиотоксичность современных противоопухолевых программ является значимым побочным эффектом, зачастую определяющим как качество жизни для пациентов, находящихся в ремиссии, так и прогноз [7]. Острая кардиотоксичность может развиваться в момент введения препарата или через несколько часов после него. Она характеризуется появлением изменений на ЭКГ, нарушений ритма сердца, острого перикардита, снижением сократимости миокарда, падением артериального давления, которые являются обратимыми и исчезают в течение 1 мес [1, 9]. Факторами риска ее развития являются: возраст менее 4 лет или более 65 лет, лучевая терапия области грудной клетки, комбинированная терапия, гипертрофия левого желудочка или рубцовые изменения миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС [1, 3, 4, 10]. Хроническая токсичность подразделяется на раннюю (подострую), диагностируемую в течение от 1–3 мес до 1 года и позднюю — в период от 1 года до 30 лет (пик 7–10 лет) [1, 7]. Ранняя фаза встречается сравнительно редко и достаточно хорошо поддается медикаментозной терапии [1, 9]. Поздняя кардиотоксичность наиболее часто проявляется в виде хронической сердечной недостаточности (ХСН), представляет угрозу жизни пациента и часто резистентна к терапии, сопровождается высоким уровнем летальности. Компенсаторный характер сердечных нарушений может сохраняться годами, пока повышенная нагрузка не приведет к нарушению хрупкого равновесия. Предикторами риска поздней кардиотоксичности являются перенесение острой кардиотоксичности, наличие исходной кардиальной патологии, пожилой возраст, высокая кумулятивная доза препарата [1, 3, 5, 11].

Своевременный учет факторов риска, ранних и поздних проявлений кардиотоксичности, вовремя начатая их коррекция онкологами совместно с кардиологами могут позволить минимизировать выраженность отсроченных токсических реакций, значимость которых возрастает по мере улучшения отдаленных результатов лечения онкологических больных.

Цель исследования — провести комплексную ретроспективную оценку острых и отсроченных токсических реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. Нами проведено ретроспективное мультицентровое «случай-контроль» исследование на модели неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии РМЖ. Проанализировано более 4200 архивных историй болезни и 2900 амбулаторных карт в 4 клиниках Москвы и г. Самары за период 1993–2003 гг., пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами РМЖ. Согласно выделенным критериям, для анализа были отобраны 1643 женщины со средним возрастом (52,3±2,8) года. Распределение больных с РМЖ по стадии опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с РМЖ по стадии опухолевого процесса

Стадия	Число больных	%	Стадия	Число больных	%
II, в том числе	658	40,051	III, в том числе	985	59,951
IIA	29	4,413	IIIA	681	69,142
IIB	584	95,593	IIIB	304	30,862

Исследование включало 21 визит: скрининг (визит 0), визиты для проведения неoadъювантной химиотерапии (визиты 1–4 в четком соответствии со схемой лечения), оперативное лечение с пред- и послеоперационным периодом

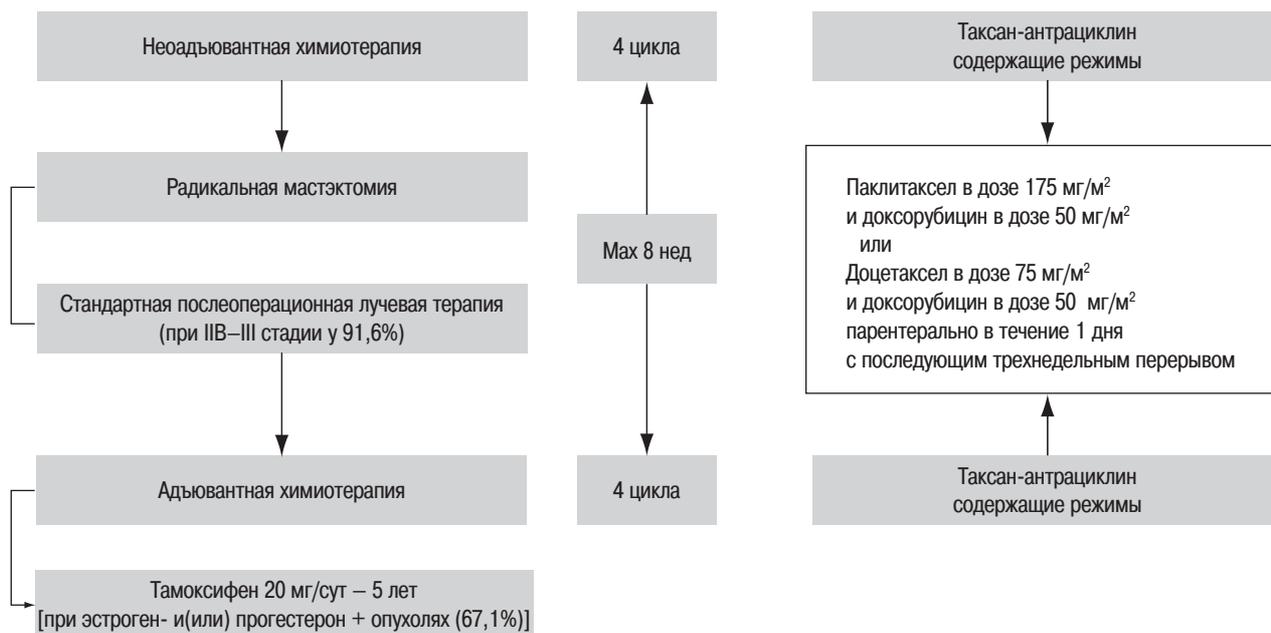
(визит 5, длительность не более 8 нед, максимум 4 из которых после оперативного лечения), визиты для проведения адъювантной химиотерапии (визиты 6–9 в четком соответствии со схемой лечения), визиты контрольного обследования в течение 5 лет (визиты 10–20). Все 1643 пациентки, включенные в исследование, в сроки явились на первые 10 визитов (визиты 0–9). История болезни у 607 больных прослежена по медицинской документации в течение 5 лет, остальные больные за этот период времени выбыли из исследования по разным причинам.

Диагноз РМЖ на момент включения был подтвержден данными морфологического исследования. В исследование включены только те больные, у которых удалось ретроспективно оценить HER2-статус. HER2-отрицательная модель выбрана ввиду лучшего прогноза и большей выживаемости, что дает возможность у большего числа больных оценить позднюю токсичность. Все больные на момент начала исследования находились в удовлетворительном состоянии (0–I степень) по 5-степенной системе ВОЗ (ECOG–WHO). Программы лечения представлены на схеме.

Оценку ранних побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (острой кардиотоксичности) проводили согласно шкале токсичности CTC-NCIC, версия 2.0 [2]. Критериями поздней кардиотоксичности являлись: нарушения ритма сердца; ХСН; повышение конечно-диастолического объема левого желудочка; снижение фракции выброса (ФВ), снижение сердечного индекса, соотношение максимальных скоростей потока в фазу раннего наполнения и в фазу активного наполнения трансмитрального потока крови (коэффициент V_e/V_a) [1, 6, 7].

Результаты и обсуждение. Наличие кардиотоксичности в ходе неoadъювантного лечения было зарегистрировано у 36%, начиная со 2-го визита, увеличиваясь к 4-му визиту до 41,5% ($p<0,05$) (табл. 2). На 5-м визите уменьшилось число больных с кардиотоксичностью ($p<0,05$) по сравнению с 4-м визитом, очевидно,

за счет большой длительности периода между 4-м и 5-м курсом и восстановлением функционального состояния сердечно-сосудистой системы. 6-й визит отличался отсутствием случаев кардиотоксичности II степени, при достаточно высокой частоте (27,4%) токсичности I степени. Отсутствие кардиотоксичности II степени, вероятно, связано с длительным периодом между 4-м и 6-м визитами. После 5-го курса полихимиотерапии (непосредственно перед 6-м курсом) при 7-м визите отмечено достоверное ($p<0,05$) увеличение частоты регистрации кардиотоксичности (27,4 против 34,6%) с появлением кардиотоксичности II степени у 4,4% пациенток. К 8-му визиту частота кардиотоксичности достоверно ($p<0,05$) увеличилась до 41,6% с более чем двукратным увеличением случаев кардиотоксичности II степени (9,7%), что, по всей видимости, связано с увеличением кумулятивной дозы полихимиотерапии. Перед последним курсом адъювантного лечения прослеживалась аналогичная предшествующему визиту тенденция. Средняя частота кардиотоксичности на протяжении 2–4-го визитов и 7–9-го составила 39,3% от общего числа наблюдаемых пациентов. Кроме плановых визитов, зарегистрированы дополнительные визиты. Необходимость в них определялась как развитием токсических реакций, так и наличием соматической патологии и токсическими реакциями с развитием или усугублением кардиотоксичности. Таких больных оказалось 1315, что составило 80% от числа включенных в исследование пациенток. У 75,2% определялась кардиотоксичность против 39,3% на стандартных визитах ($p<0,05$).



Схемы комбинированного (комплексного) лечения.

**Динамика острой кардиотоксичности на фоне полихимиотерапии у больных с РМЖ
(критерии СТС-NCIC) (M±m)**

Визиты	Частота регистрации токсичности, % (n)			
	Степень токсичности			
	0	I	II	III
0 (baseline)	100	–	–	–
1-й	100	–	–	–
2-й	64,0±1,2 ^{*1,2}	29,7±1,2 ^{*0,2}	6,3±0,6 ^{*0,1}	–
3-й	60,7±1,2 ^{*1,2}	30,8±1,2 ^{0,2}	8,5±0,7 ^{*0,1}	–
4-й	58,5±1,0 ^{*1,2}	31,4±1,2 ^{0,2}	10,1±0,7 ^{*0,1}	–
5-й	64,3±1,1 ^{*1,2}	31,1±1,2 ^{0,2}	4,6±0,6 ^{*0,1}	–
6-й	72,6±1,1 ^{*1,2}	27,4±1,1 ^{*0,2}	–	–
7-й	65,4±1,1 ^{*1,2}	30,2±1,2 ^{*0,2}	4,4±0,6 ^{*0,1}	–
8-й	58,4±1,0 ^{*1,2}	31,9±1,2 ^{0,2}	9,7±0,6 ^{*0,1}	–
9-й	56,8±0,8 ^{*1,2}	32,5±1,1 ^{*0,2}	10,7±0,8 ^{0,1}	–
Плановые визиты, всего (2–4, 7–9)	60,7±1,2 ^{1,2,3}	31,1±1,1 ^{0,2,3}	8,2±0,8 ^{0,1,3}	–
Дополнительные визиты	24,8±1,1	50,8±0,8	15,3±1,0	9,1±0,8

* Достоверность отличия от средних значений на предшествующем визите (p<0,05).

⁰ Достоверность отличия от средних значений в подгруппе с 0 степенью (p<0,05).

¹ Достоверность отличия от средних значений в подгруппе с I степенью (p<0,05).

² Достоверность отличия от средних значений в подгруппе со II степенью (p<0,05).

³ Достоверность отличия от средних значений при дополнительных визитах.

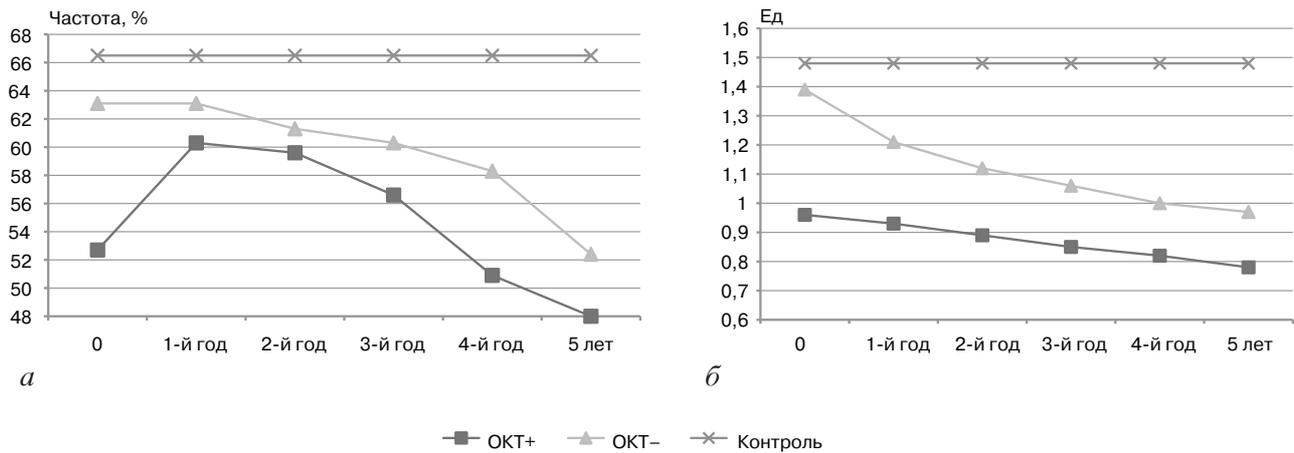
Ведущим диагностическим критерием кардиотоксичности было появление изменений конечной части желудочкового комплекса с инвертированными или уплощенными зубцами Т в двух и более отведениях ЭКГ при изоэлектрическом и слегка сниженном, косовосходящем интервале S–T. Острая кардиотоксичность сопровождалась появлением разнообразных по характеру болей в прекардиальной области, возникающих без связи с физической нагрузкой на фоне описанных выше неспецифических изменений ЭКГ и отсутствия биохимических маркеров некроза миокарда. Другим признаком было наличие нарушений автоматизма, возбудимости и проводимости, не выявляемых до проведения полихимиотерапии. Повышение артериального давления у больных без артериальной гипертензии во время плановых визитов было кратковременным, не требовало назначения гипотензивных средств. У больных с артериальной гипертензией, получавших ранее отработанную гипотензивную терапию, повышение артериального давления не требовало коррекции дозы.

Мы провели анализ факторов риска развития острой кардиотоксичности. Кардиотоксичность II степени была характерна в основном для больных с исходной кардиальной патологией. Так, она была в подгруппе с данной патологией в 4,8 раза выше, чем в подгруппе без нее, в то время

как частота кардиотоксичности I степени была 2,1:1. Во время внеплановых визитов соотношение частоты кардиотоксичности III степени было 10,6:1 соответственно.

Другим фактором риска кардиотоксичности было наличие у больных сахарного диабета II типа. Мы отметили наличие прямой ассоциации степени кардиотоксичности с уровнем гликозилированного гемоглобина до начала полихимиотерапии (r=0,617, p<0,05) и во время ее проведения (r=0,673, p<0,05).

Отмечена отчетливая тенденция к росту частоты и глубины острой кардиотоксичности с увеличением возраста (r=0,629 и r=0,544; p<0,05 соответственно). Мы выявили отчетливую ассоциацию выраженности кардиотоксичности с другими видами токсичности полихимиотерапии РМЖ. Так отмечена тесная ассоциация частоты и глубины кардиотоксичности с проявлениями гематологической токсичности: с анемией (r=0,798 и r=0,728, p<0,05 соответственно), лейкопенией (r=0,777 и 0,704; p<0,05 соответственно); нейтропенией (r=0,756 и r=0,698; p<0,05 соответственно), тромбоцитопенией (r=0,549 и r=0,538; p<0,05 соответственно). Мы отметили достаточно тесную ассоциацию риска и глубины кардиотоксичности с развитием и глубиной гепатотоксичности (r=0,715 и r=0,676; p<0,05 соответственно). Ассоциация была зарегистрирована с наличием и глубиной



Оценка поздней кардиотоксичности: динамика ФВ (а) и Ve/Va (б) у больных с РМЖ, перенесших и не перенесших острую кардиотоксичность (ОКТ) в процессе полихимиотерапии.

гастроинтестинальной токсичности ($r=0,612$ и $r=0,602$; $p<0,05$ соответственно). Выявлена прямая ассоциация выраженности и частоты острой кардиотоксичности и степени болевого абдоминального синдрома ($r=0,645$ и $0,616$; $p<0,05$), тошноты и рвоты ($r=0,618$ и $0,623$; $p<0,05$), диарейного синдрома ($r=0,592$ и $0,579$; $p<0,05$). Среди пациенток с гастроинтестинальной токсичностью и острыми эрозиями и язвами желудка острая кардиотоксичность выявлялась у 72,7%, среди лиц с гастроинтестинальной токсичностью без эрозивно-язвенных поражений — в 33,4% случаев ($p<0,05$). В группе с диарейным синдромом и воспалительными изменениями слизистой оболочки толстой кишки острая кардиотоксичность выявлялась у 48% больных, а при их отсутствии — у 19,5% ($p<0,05$).

Мы провели анализ состояния сердечно-сосудистой системы за период 5-летнего наблюдения, причем характер и частота нарушений определялись в подгруппах, включавших пациенток, перенесших острую кардиотоксичность (подгруппа ОКТ+) и не перенесших ее (ОКТ-).

5-летний анализ проявлений, частоты и факторов риска поздней кардиотоксичности показал следующее. В первые 3 года наблюдения отмечено достоверное ($p<0,05$) снижение частоты кардиалгии, экстрасистолии и диффузных изменений миокарда в подгруппе ОКТ+ с достоверным ($p<0,05$) увеличением их частоты к 4–5-му году. Причем частота кардиалгии к 5-му году наблюдения по сравнению с 3-м годом увеличилась в 2,2; 2,4 и 1,53 раза соответственно. У больных подгруппы ОКТ- отмечено появление данных маркеров со 2-го года наблюдения с постепенным увеличением частоты их регистрации к 5-му году в 1,79; 1,4 и 4,3 раза. При этом сохранялось

достоверное ($p<0,05$) преобладание встречаемости данных маркеров у подгруппы ОКТ+ 50,2 против 21%; 51,0 против 26,1%, 42,0 против 29,7% соответственно. Всего, по данным ЭКГ, поздняя кардиотоксичность выявлялась у 34,6% больных. К 5-му году наблюдения ХСН регистрировалась у 11,1 и 5,5% пациенток соответственно ($p<0,05$). I функциональный класс в подгруппе ОКТ+ был у 44,6% из них, в подгруппе ОКТ- — у 65% от всего числа больных с ХСН. II функциональный класс определялся в 17 и 14,9% случаев соответственно. Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса была только у лиц подгруппы ОКТ+ у 14,9% от общего числа пациентов с сердечной недостаточностью. Анализ показателей гемодинамики выявил, что наиболее последовательными маркерами поздней кардиотоксичности являются фракция выброса (ФВ) и коэффициент Ve/Va . Отмечено, что ремодуляция левого желудочка с усугублением изменений уровней конечно-диастолического объема левого желудочка и ФВ у пациенток начинается со 2-го года. В то же время следует отметить, что величина коэффициента Ve/Va последовательно снижалась с 1-го года наблюдения. Данный эффект позволяет расценивать изменения коэффициента как ранний маркер поздней кардиотоксичности, превышающий по своей информативности снижение уровня ФВ. Так, снижение коэффициента Ve/Va отмечалось у 100% больных, перенесших острую кардиотоксичность со 2-го года наблюдения, и у больных, не перенесших данный нежелательный эффект, — с 4-го года. Снижение уровня ФВ выявлялось у 100% пациенток, перенесших острую кардиотоксичность, только к 5-му году, в то время как среди пациенток, не перенесших ее,

даже к 5-му году, снижение уровня ФВ определялось только у 66,7% из них (рисунок).

Мы отметили наличие отрицательной ассоциации уровней ФВ и V_e/V_a с возрастом ($r=0,623$ и $0,579$; $p<0,05$ соответственно), степенью острой гематологической токсичности ($r=0,544$ и 598 ; $p<0,05$), степенью острой гепатотоксичности ($r=0,578$ и $0,554$; $p<0,05$) и острой гастроинтестинальной токсичности ($r=0,551$ и $0,567$; $p<0,05$). Все пациентки с развитием ХСН имели острую гастроинтестинальную и гепатотоксичность во время лечения. У больных с систолической и диастолической дисфункцией гастроинтестинальная токсичность регистрировалась у 83,6% из них и отсутствовала у 16,4% ($p<0,05$), в отношении гепатотоксичности данные показатели составляли 85,1 и 14,9% соответственно.

Выводы. 1. Последовательными факторами риска развития острой кардиотоксичности являлись: кумулятивная доза химиотерапевтических препаратов, наличие исходной кардиальной патологии, сахарного диабета, пожилой возраст, гематологическая токсичность, гепатотоксичность, гастроинтестинальная токсичность.

2. Ведущими диагностическими критериями острой кардиотоксичности были: появление изменений конечной части желудочкового комплекса с инвертированными или уплощенными зубцами Т в двух и более отведениях ЭКГ при изоэлектрическом и слегка сниженном, косовосходящем интервале S–T, кардиалгия, нарушения функций автоматизма, возбудимости и проводимости, повышение артериального давления. Общая частота регистрации острой кардиотоксичности составляла 39,3% при стандартных визитах и 75,2% — внеплановых.

3. Предикторами риска поздней кардиотоксичности являются перенесение острой кардиотоксичности, наличие исходной кардиальной патологии, пожилой возраст, перенесение острой гастроинтестинальной токсичности и гепатотоксичности полихимиотерапии РМЖ.

4. Частота поздней токсичности составляет 34,6% по клинико-электрокардиографическим данным и 100% — у пациенток с факторами риска и маркерами кардиотоксичности. Можно предположить, что у значительной части пациенток поздняя кардиотоксичность протекает асимптомно и не распознается при плановых осмотрах.

5. Тщательный анализ предикторов и маркеров острой и поздней кардиотоксичности полихимиотерапии РМЖ онкологами и кардиологами позволит своевременно назначать профилактическую и

корректирующую терапию, улучшающую общий прогноз заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сычева Е.А. Оценка кардиотоксичности и возможности ее коррекции при химиотерапии на аутосредах организма в комплексном лечении рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Ростов н/Д, 2003.—25 с.
2. A Practical Guide to EORTC Studies.—Brussels, 1996.—P. 142.
3. Balbi G., Visconti S., Monteverde A. et al. Liposomal doxorubicin: a phase II trial // *Acta Biomed.*—2007.—Vol. 78, № 3.—P. 210–213.
4. Bonnetterre J., Roche H., Kerbrat P. et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French Adjuvant Study group *J. Clin. Oncol.*—2004.—Vol. 22.—P. 3070–3079.
5. Gianni L., Herman E.H., Lipshultz S.E. et al. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside // *J. Clin. Oncol.*—2008.—Vol. 26, № 22.—P. 3777–3784.
6. Goethals I., De Winter O., De Bondt P. et al. The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline-associated cardiac damage // *Ann. Oncol.*—2002.—Vol. 13.—P. 1331–1339.
7. Jensen B. V. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer // *Semin. Oncol.*—2006.—Vol. 33, № 3 (Suppl. 8)—P. 15–21. Review.
8. Kelly H., Kimmick G., Dees E.C. et al. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly Paclitaxel after doxorubicin / cyclophosphamide // *Clin. Breast Cancer.*—2006.—Vol. 7, № 3.—P. 237–243.
9. L'Ecuyer T., Sanjeev S., Thomas R. et al. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*—2006.—Vol. 291.—P. 1273–1280.
10. Malhotra V., Dorr V.J., Lyss A.P. et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer // *Clin. Breast Cancer.*—2004.—Vol. 5, № 5.—P. 377–384.
11. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials // *Cancer.*—2003.—Vol. 97.—P. 2869–2879.

Поступила в редакцию 23.12.2009 г.

L.Z.Velsher, A.N.Kazyulin, I.A.Koroleva

CARDIOTOXICITY IN PERFORMING CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER BY THE DATA OF RETROSPECTIVE MULTICENTER «CASE-CONTROL» INVESTIGATION

The authors describe results of 5 year observations of the state of the cardiovascular system in 1643 women who underwent nonajuvant and adjuvant polychemotherapy of breast cancer within the framework of retrospective multicenter case-control investigation. The total frequency of registration of acute cardiotoxicity was 39.3% at standard visits, and 75.2% at unplanned visits. The frequency of late toxicity was 34.5% according to clinical-echocardiography findings, and 100% according to the data of echocardiography of patients with risk factors and markers of cardiotoxicity. The necessity of joint management of such patients by oncologists and cardiologists is stressed.