



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Кардиологическая токсичность химиотерапевтических препаратов и заболевания сердца, обусловленные проведением лучевой терапии

D. Bovelli¹, G. Plataniotis² & F. Roila³

¹Department of Cardiology, Santa Maria Hospital, Terni, Italy;

²Department of Oncology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK;

³Department of Medical Oncology, Santa Maria Hospital, Terni, Italy

Введение

- Новые противоопухолевые препараты позволили значительно увеличить ожидаемую продолжительность жизни онкологических пациентов, однако, осложнения обусловленные лечением являются серьезной проблемой для пациентов, перенесших рак. Кардиологическая токсичность является одним из самых грозных побочных эффектов противоопухолевых препаратов, не смотря на улучшение показателей ожидаемой продолжительности жизни, благодаря противоопухолевому лечению, повысилась и смертность вследствие кардиологических проблем, главным образом, сердечной недостаточности (СН), а также стенокардии, аритмии, гипертензии и тромбоэмболии.
- Выявление повреждения миокарда является решающим, поскольку это может способствовать своевременному началу лечения.
- Частота кардиологической токсичности зависит от нескольких факторов: от противоопухолевого лечения (тип препарата; доза, введенная во время каждого цикла; кумулятивная доза; режим введения; способ введения; комбинация с другими кардиотоксичными препаратами или лучевой терапией) и пациента [возраст; наличие сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, предшествующая лучевая терапия на органы средостения]. Нежелательные кардиотоксические явления, вызванные химиотерапией, перечислены в таблице №1.

Препараты, вызывающие сердечную недостаточность

Антрациклиновая кардиотоксичность

- Частота кардиотоксичности, обусловленная антрациклинами (КОА), различна, и зависит от препарата и кумулятивной дозы: у пациентов, получающих доксорубин в дозе 500-550 мг/м² она составляет от 4% до >36%; эпирубицин и идарубин вызывают СН реже. Однако, как было продемонстрировано, при более длительном наблюдении частота кардиологических проблем возрастает. КОА подразделяется на острую (кратковременное снижение сократительной способности миокарда непосредственно после введения препарата, частота <1%), раннюю хроническую (диагностированную в течение первого года после лечения, частота 1,6-2,1%), позднюю хроническую, проявляющуюся в виде дилатационной кардиомиопатии (КМП) в период от 1-го года после окончания лечения и до 10-30 лет после первого введения препарата.
- Существует несколько гипотез, объясняющих механизм возникновения КОА, однако главной причиной считается образование свободных радикалов; апоптоз также играет значимую роль в гибели кардиомиоцитов, что было продемонстрировано для таких случаев. Факторами риска возникновения КОА помимо кумулятивной дозы является однократное введение большой дозы

препарата, длительность инфузии <30 мин, предшествующая лучевая терапия в анамнезе, использование комбинаций с циклофосфамидом, трастузумабом, паклитакселом, женский пол, молодой или пожилой возраст, сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание, большой период времени после последнего введения препарата.

- Липосомальный доксорубин показал менее выраженную кардиотоксичность среди антрациклинов, вызывая ладонно-подошвенный синдром и в некоторых случаях другие виды кожной токсичности, таким образом, этот препарат может быть предпочтителен у отдельных пациентов с высоким риском СН.
- Митоксантрон, производное антрахинона, может вызывать кардиотоксичность сходную с КОА: миокардиты и аритмии могут возникать остро после инфузии и через 1 год после монотерапии, у 3-4% пациентов отмечается снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Кардиотоксичность таргетных препаратов

- Таргетные препараты действуют посредством ингибирования специфических молекул мишеней: в контексте противоопухолевой терапии наиболее привлекательными мишенями являются протеинкиназы, поскольку они играют ключевую роль в передаче клеточного сигнала. В клинической практике существует два главных класса препаратов блокирующих рецепторы тирозинкиназ: моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб) и малые молекулы ингибиторы тирозинкиназ (лапатиниб, иматиниб, сорафениб, сунитиниб).
- Трастузумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, мишенью которого является внеклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста человека II типа (HER2), препарат широко применяется в лечении HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ). Частота СН, обусловленной трастузумабом составляет 2-7%, частота возрастает с возрастом >50 лет, пограничным значением ФВЛЖ до лечения, при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания и предшествующей терапии антрациклинами и достигает 27%, если трастузумаб применяется одновременно с антрациклинами и циклофосфамидом. В отличие от КОА, токсичность трастузумаба не зависит от дозы и зачастую обратима.
- Бевацизумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), может вызывать СН или артериальную и венозную тромбоэмболию, а также тяжелую гипертензию.
- Лапатиниб — это киназный ингибитор, мишенью которого являются внутриклеточные домены HER2 и рецептора эпидермального фактора роста, по всей видимости, редко вызывает СН и другие кардиологические нежелательные явления.
- Иматиниб повреждает кардиомиоциты вызывая митохондриальную дисфункцию как в культуре клеток, так и *in vivo*, при этом частота индуцированной кардиотоксичности и ее обратимость для данного препарата все еще неизвестна и нуждается в дальнейшем изучении.
- Сунитиниб и сорафениб — мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ, их самым частым побочным эффектом является гипертензия, однако также описана СН особенно у пациентов, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца.

Кардиотоксичность, обусловленная алкилирующими препаратами

- Частота СН после терапии циклофосфамидом составляет от 7 до 28% и возникает в течение 10-ти дней после введения первой дозы, риск кардиотоксичности зависит от дозы (>150 мг/кг и 1.5 г/м²/сут), а также от предшествующей терапии антрациклинами или митоксантроном, предшествующего облучения средостения.

Препараты, вызывающие ишемию миокарда/тромбоэмболию

- Наиболее частое кардиотоксическое действие фторурацила (5-ФУ) боли в грудной клетке по типу стенокардиальных с частотой от 1 до 68% (по данным литературы).
- Паклитаксел может вызывать большой спектр кардиологических нарушений различной этиологии, включая желудочковые аритмии, брадикардии, нарушение атриовентрикулярной проводимости различной степени, блокаду ножки пучка Гиса (обусловлены Хемофором EL растворителем паклитаксела) и ишемию миокарда, хотя у большинства пациентов эти нарушения, по всей видимости, не приводят к серьезным последствиям. Однако клиническое применение комбинации доксорубицин-паклитаксел ограничено высокой частотой кардиотоксичности, обусловленной доксорубицином.
- Известно, что дисплатин увеличивает риск тромботических осложнений, таких как тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, однако специфическая кардиотоксичность наблюдается редко.

Мониторинг сердечно-сосудистой токсичности

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы пациентов перед проведением химиотерапии

- Всем пациентам, получающим химиотерапию, перед лечением необходимо провести тщательную клиническую оценку с выявлением сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний [A].
- Во время инфузии химиопрепаратов особенно 5-ФУ или паклитаксела рекомендуется часто контролировать витальные показатели пациента [A].
- Перед началом противоопухолевой терапии антрациклинами или паклитакселем или малыми молекулами ингибиторами тирозинкиназ могут быть выполнены ЭКГ и клиническая оценка состояния сердечно-сосудистой системы для скрининга признаков кардиомиопатии, нарушения проводимости, удлинения QT интервала [B].
- Пациентам, получающим препараты антрациклинового ряда, особенно при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, возраста старше 60-ти лет, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующей лучевой терапии на средостение, перед началом лечения необходимо выполнить Допплеровскую эхокардиографию (ЭхоКГ) для оценки сердечной функции [A];
- Оценку сердечной функции посредством ЭхоКГ необходимо проводить всем пациентам, получающим трастузумаб, особенно после предшествующей терапии препаратами антрациклина [A]. Фракция укорочения левого желудочка (ЛЖ) и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) являются главными параметрами для оценки сердечной функции перед началом противоопухолевой терапии, ФВЛЖ $<54\%$ оценивается как фактор риска развития СН у пациентов получающих трастузумаб.

Таблица №1. Сердечно-сосудистая токсичность химиопрепаратов

Препараты, вызывающие СН	Антрациклины/антрахинолоны Циклофосфамид Трастузумаб и другие ингибиторы тирозинкиназ на основе моноклональных антител
Препараты, вызывающие ишемию и тромбоэмболию	Антиметаболиты (фторурацил, капецитабин) Препараты, нарушающие сборку микротрубочек (паклитаксел, доцетаксел) Цисплатин Талидомид
Препараты, вызывающие гипертензию	Бевацизумаб Цисплатин Сунитиниб, сорафениб
Препараты, вызывающие другие токсические эффекты Тампонада и эндомикардиальный фиброз Геморрагический миокардит (редко) Брадиаритмии Феномен Рейно Автономная нейропатия Удлинение интервала QT или трепетание/мерцание желудочков Легочный фиброз	Бусульфан Циклофосфамид Паклитаксел Винбластин, блеомицин Винкристин Триоксид мышьяка Блеомицин, метотрексат, бусульфан, циклофосфамид в высоких дозах

- Радиоизотопная вентрикулография является надежным методом оценки ФВЛЖ, однако использование этого метода ограничено из-за радиоактивного воздействия.
- Магнитно резонансная томография (МРТ) применяется для оценки функции миокарда, его перфузии и состояния тканей, МРТ не является идеальным методом для первоначального скрининга, но в будущем, возможно, будет применяться более широко.
- Компьютерная томография (КТ) позволяет получить изображение сердца более высокого качества, чем МРТ, однако из-за значительной лучевой нагрузки для оценки сердечной функции метод не применяется.

Мониторинг в процессе противоопухолевого лечения

- Самым надежным методом оценки повреждения миокарда является эндокардиальная биопсия, однако значительные технические трудности выполнения ограничивают ее применение для мониторинга кардиотоксичности в рутинной практике.
- Среди методов визуализации у ЭхоКГ есть несколько преимуществ: метод позволяет оценить систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, поражение клапанов сердца, перикардит и перикардиальный выпот, патологию коронарных артерий. Фракция укорочения ЛЖ и ФВЛЖ являются главными показателями для оценки систолической функции ЛЖ в онкологии. Тем не менее, ФВЛЖ является не очень чувствительным параметром для выявления ранних изменений функции миокарда. Доказано, что диастолические показатели, полученные при помощи ЭхоКГ могут быть расценены как ранние признаки нарушения функции ЛЖ у онкологических пациентов; таким образом, оценка трансмитрального диастолического потока, отношения скорости раннего диастолического наполнения желудочков к скорости позднего диастолического наполнения желудочков (систола предсердий) (Е/А), а также оценка

времени замедления пика E и времени изоволюметрического расслабления могут быть полезны для выявления изменений диастолической функции ЛЖ до появления систолических нарушений.

- Импульсная тканевая Допплерография может быть с легкостью выполнена во время стандартного ЭхоКГ, этот метод был успешно применен в нескольких клинических испытаниях и продемонстрировал надежные результаты при количественной оценке диастолического расслабления миокарда и его систолической функции (E-пик, A-пик и S-пик). Тканевая Допплерография фиброзного кольца митрального клапана обладает прогностической значимостью, а в комбинации с импульсно-волновой Допплерографией трансмитрального потока дает точную информацию о давлении наполнения ЛЖ. Ранние изменения функции ЛЖ онкологических пациентов были выявлены при помощи импульсной тканевой Допплерографии, выполненной в различных точках ЛЖ.
- Натрийуретический пептид типа-B (НП) является сердечным гормоном, который вырабатывается сердцем в ответ на перегрузку объемом. Повышение уровня НП в плазме отражает увеличение давления наполнения ЛЖ, что происходит при дисфункции ЛЖ. Уровень гормона может повыситься, еще до появления симптомов СН, и увеличиваться дальше по мере нарастания СН. Высокий уровень НП коррелирует с дисфункцией ЛЖ у онкологических пациентов, получивших противоопухолевое лечение. Тем не менее, для подтверждения чувствительности и специфичности этого маркера необходимы дополнительные исследования.
- Тропонин является специфичным и чувствительным маркером ишемии миокарда, однако, как было показано, повышение его уровня после терапии антрациклинами является фактором прогноза субклинических и клинических осложнений со стороны сердца и смертности; однако его применение ограничено, поскольку необходимо выполнение большого числа контрольных измерений в различные временные промежутки.

Клинические РЕКОМЕНДАЦИИ по диагностике и лечению кардиологической токсичности

- Пациенты, получающие противоопухолевую терапию, должны следовать стандартным рекомендациям по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, таким как контроль АД, снижение уровня липидов крови, прекращение курения и изменения образа жизни.
- Периодический контроль сердечной функции при помощи ЭхоКГ особенно необходим при лечении препаратами антрациклина и его производными или моноклональными антителами.
- Клиническая оценка и ЭКГ перед лечением рекомендованы всем пациентам, получающим антрациклиновую терапию [III, A].
- Оценка систолической и диастолической функций сердца при помощи ЭхоКГ должна быть выполнена перед лечением моноклональными антителами [III, A] или препаратами антрациклина и его производными у пациентов старше 60-ти лет, при наличии сердечно-сосудистых факторов риска. Среди них гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, диабет, ожирение или предшествующая терапия 5-гидрокситриптамиин-2В агонистами, которые могут вызывать патологию сердечных клапанов (у пациентов с болезнью Паркинсона или полных пациентов), документированное заболевание сердца, а также предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки [III, A].
- Дальнейший контроль ФВЛЖ рекомендован и пациентам без симптомов, он должен проводиться после введения половины запланированной дозы антрациклинов или после введения кумулятивной дозы доксорубина 300 мг/м², эпирубина 450 мг/м² или митоксантрона 60 мг/м² [III, A] или после кумуля-

тивных доз доксорубина <240 мг/м² или эпирубина 360 мг/м² у пациентов <15 лет или >60 лет [III, B]; перед каждым последующим введением антрациклинов [III, A]; через 3, 6 и 12 мес. после окончания терапии антрациклинами [III, B].

- При ЭхоКГ для выявления начальных признаков дисфункции ЛЖ, которые могут появиться до снижения ФВЛЖ, также должны быть оценены показатели импульсно-волновой Доплерографии наполнения ЛЖ и импульсно-волновой тканевой Доплерографии фиброзного кольца митрального клапана.
- Периодический контроль сердечной функции (каждые 12 недель) также рекомендован пациентам, получающим моноклональные антитела, особенно после предшествующей терапии антрациклинами [III, A].
- Пациентам, которые получили лечение в возрасте <15 лет [III, B] или даже >15 лет с кумулятивной дозой доксорубина >240 мг/м² или эпирубина >360 мг/м² [III, B], оценка сердечной функции рекомендована через 4 и 10 лет после окончания антрациклиновой терапии [III, B].
- При снижении ФВЛЖ на 20% от исходного уровня, несмотря на нормальную функцию или снижение ФВЛЖ $<50\%$ необходим повторный контроль или прекращение лечения с последующей клинической оценкой и ЭхоКГ.
- Агрессивная терапия пациентов с асимптоматической дисфункцией ЛЖ, выявленной по данным ЭхоКГ, после химиотерапии антрациклинами обязательна, особенно, если опухоль имеет благоприятный прогноз. Терапия включает в себя ингибиторы АПФ и бета-блокаторы, чем раньше начата терапия по поводу СН, тем лучше ответ на лечение.
- Прогностическая роль биомаркеров кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией, пока недостаточно изучена, чтобы включать их в список рутинных методов обследования. Тем не менее, устойчивое повышение концентраций миокардиального тропонина I или НП, по всей вероятности, свидетельствует о повышенном риске кардиотоксичности (за исключением синдрома недостаточной секреции антидиуретического гормона — для НП). Несмотря на стоимость и противоречивость, этот метод может применяться для выявления пациентов, которым необходимо проведение дополнительного контроля со стороны сердечно-сосудистой системы. Для этого необходимо оценивать концентрацию биомаркеров до лечения, а также периодически во время и после терапии (для тропонина I — по окончании инфузии препарата, через 12, 24, 36, 72 ч и через 1 мес. после введения; для НП — по окончании инфузии и через 72 ч после введения) [III, C].

Заболевания сердца, обусловленные лучевой терапией

- Существует большое количество литературных данных о том, что лучевая терапия (ЛТ) на область грудной клетки вызывает повреждение сердца. Наиболее подходящими под эту категорию являются пациенты, которые в более раннем возрасте были излечены от онкологического заболевания при помощи ЛТ на область грудной клетки и у этих пациентов может развиваться клинически значимая поздняя кардиологическая токсичность. К таким заболеваниям относятся Лимфома Ходжкина, рак молочной железы ранней стадии, кроме того увеличивается число пациентов с длительно контролируемым раком легкого или пищевода, у которых также может развиваться постлучевая кардиотоксичность.
- Кардиотоксичность, обусловленная ЛТ, может носить прогрессирующий характер. Могут встречаться комбинированные поражения коронарных артерий, клапанов, миокарда и проводящей системы сердца, также как и диастолическая дисфункция. Относительный риск летального сердечно-сосудистого осложнения после облучения средостения при лимфоме Ходжкина составляет от 2 до 7, а после ЛТ по поводу рака левой молочной железы от 1,0 до 2,2.

- Факторы риска повреждения сердца после ЛТ включают: дозу >30-35 Гр, РОД>2 Гр, большой объем облучения сердца, ранний возраст по время облучения, длительный период после облучения, применение цитотоксической химиотерапии, гормональной терапии или трастузумаба, наличие других факторов, таких как диабет, гипертензия, дислипидемия, ожирение, курение и др.
- По результатам мета-анализа, опубликованного Международной Группой по Изучению Раннего РМЖ (ЕВСТСГ), относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений достоверно выше в группе пациенток, которым проводилась локорегиональная ЛТ (он составляет 1,27) по сравнению с пациентками, лечение которых проводилось без лучевого компонента. Подобный латентный период был определен в обзоре исследований, начавшихся до 1975 года.
- В Шведском исследовании, в котором участвовало 55 000 пациенток, риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений при локализации зоны облучения с левой стороны по сравнению с правой в период >10 лет после лечения составил 1,10 [95% доверительный интервал (ДИ) 1.03 – 1.18] для всех сердечно-сосудистых заболеваний и 1,13 [95% ДИ 1.03 – 1.25] для ишемической болезни. Другие исследования подтвердили эти результаты.
- Облучение средостения может вызывать целый ряд сердечно-сосудистых осложнений, таких как перикардит, миокардиальный фиброз, поражение коронарных артерий и клапанов, нарушения проводящей системы сердца. Часто диагностируются: рестриктивная КМП, поражение клапанов и проводящей системы сердца, постоянная тахикардия, недостаточный гемодинамический ответ на физическую нагрузку. Тем не менее, инфаркт миокарда является главной причиной повышенной отдаленной смертности среди пациентов, вылеченных от лимфомы Ходжкина. Очень важно отметить, что смерть вследствие кардиологических причин составляет около четверти всех причин смертности этих пациентов, кроме самой болезни Ходжкина. Это составляет 2-5% всей смертности пациентов с данным заболеванием.
- Повреждение различных структур и тканей сердца может вызывать целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных ЛТ.
- Артериит эндотелия коронарных артерий может вызвать раннюю ишемическую болезнь сердца и атеросклероз главным образом в левой передней нисходящей и правой коронарной артериях, который появляется через 10-15 лет после ЛТ.
- Острый перикардит и хронический экссудативный перикардит с симптомами (нарушение гемодинамики вследствие констрикции или тампонада) или без симптомов, проявляется через 6-12 мес после ЛТ.
- Миокардит и застойная сердечная недостаточность вследствие неспецифичного диффузного интерстициального фиброза.
- Стеноз клапанов и недостаточность главным образом митрального и аортального клапанов.
- Фиброз проводящей системы сердца и нарушение ритма сердца, полная и неполная блокады.
- Некоторые опосредованные осложнения со стороны сердца могут возникнуть вследствие облучения соседних структур. Фиброз легкого и средостения может привести к дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и, которые могут осложнить любую возможную операцию на сердце.
- Гипотиреоз может влиять на липидный профиль и функционирование сердечно-сосудистой системы.
- Обструкция венозных и лимфатических сосудов средостения может способствовать возникновению экссудативного плеврита или хилоторакса.
- Доза облучения необходимая для возникновения выше перечисленных поздних осложнений составляет 30-40 Гр.

Клинические рекомендации по снижению кардиотоксичности лучевой терапии

- По некоторым данным, применение новых технологий облучения, возможно, снижает риск кардиотоксичности, обусловленной лучевой терапией, но для подтверждения этого необходимо более длительное наблюдение. Современные технологии лучевой терапии включают трехмерное планирование с использованием гистограммы доза-объем для точного измерения объема сердца и дозы. Для облучения грудной клетки желательно использовать линейный ускоритель фотонов, проводить многопольную конформную лучевую терапию с модулируемой интенсивностью.
- Для облучения левой молочной железы/грудной стенки необходимо использовать линейный ускоритель мощностью 6 МВт (иногда с более высокой энергией фотонов — для большой груди).
- Использование свинцового блока для защиты сердца во время стандартного планирования на симуляторе позволяет, по крайней мере, частично уменьшить дозу облучения для сердца. Использование четырехпольной методики облучения с модулируемой интенсивностью может обеспечить более надежную защиту, чем частичное укрывание, поскольку максимальная глубина расположения сердца при этом увеличивается. Также облучение с модулируемой интенсивностью обеспечивает более однородное распределение дозы при планировании объема облучения, однако может привести к более интенсивному облучению контралатеральной молочной железы. Было предложено считать максимальную дистанцию сердца (МДС) максимальным расстоянием между передним сердечным контуром и задним тангенциальным полем. Его границы определяются при помощи beams eye view (BEV), который позволяет надежно рассчитать среднюю дозу для сердца в левом тангенциальном поле молочной железы или грудной стенки и может быть использован в центрах, где трехмерное планирование рутинно не применяется. Сильная линейная корреляция была обнаружена между МДС и средней дозой облучения для сердца: при увеличении МДС на 1 см, средняя доза облучения увеличивается в среднем на 2,9% (95% CI 2.5–3.3).
- Электронный пучок может быть использован для лечения поверхностно расположенных структур, таких как внутренние грудные лимфатические узлы или для
- дополнительного облучения ложа опухоли молочной железы после резекции в комбинированном лечении РМЖ.
- Для ЛТ средостения может быть применен линейный ускоритель с фотонами высокой энергии для одинакового распределения дозы через передние и задние поля (вместо подведения дозы только через переднее поле). Каждая фракция ЛТ должна быть подведена через все поля, после дозы 30 Гр должна быть применена технология по уменьшению поля облучения для снижения лучевой нагрузки на сердце, для этого может быть использован блок на уровне бифуркации трахеи. По мнению Adams и соавт. необратимые осложнения при дозе до 40 Гр происходят все реже, поэтому нецелесообразно систематически уменьшать агрессивность лечения, поскольку это может привести к неадекватному контролю над онкологическим заболеванием.

Лечение осложнений со стороны сердца, обусловленных лучевой терапией

- Заболевания сердца, вызванные лучевой терапией подлежат неспецифическому лечению (как и заболевания сердца, обусловленные не лучевой терапией), особое внимание уделяется характеру изменений в сердце и других структурах грудной клетки.

Контроль функции сердца после облучения грудной клетки

- К группе высокого риска осложнений после лучевой терапии относятся пациенты, которым в детстве или юности проводили облучение по поводу лимфомы Ходжкина, при этом доза на средостение/сердце составила >30 Гр, особенно это относится к устаревшим методикам ЛТ (см выше). Такие пациенты должны быть проинформированы о риске и за ними необходимо внимательно наблюдать [III, A]. Непосредственно во время лучевой терапии кардиотоксичность проявляется очень редко. Пациенты, получающие цитотоксическую химиотерапию или моноклональные антитела по поводу РМЖ должны мониторироваться. Пациентам, которым провели послеоперационную ЛТ по поводу РМЖ (\pm адъювантное гормональное лечение), не нуждаются в регулярном мониторинге кардиологической токсичности, хотя при выявлении заболевания сердца у этих пациентов ЛТ должна быть расценена как фактор риска [III, B].
- Не существует данных, которые могли бы подтвердить окончательные рекомендации по различным диагностическим тестам и их частоте. Однако риск, обусловленный ЛТ, сохраняется на протяжении всей жизни и требует длительного наблюдения. Скрининг и мониторинг функции сердца тот же, что и при стандартном наборе тестов и процедур, которые кардиологи применяют ко всем пациентам, таким образом, порядок наблюдения за пациентами основывается на опыте отделения и персонала, на потребности каждого пациента и клинической картине. Необходимо, чтобы онкологи и кардиологи помнили о рисках и патофизиологии осложнений, обусловленных лучевой терапией.
- Помимо клинического осмотра и медицинского анамнеза, набор тестов зависит от выявляемой патологии.
- Ишемическая болезнь сердца: липидный профиль, ЭКГ с физической нагрузкой, радионуклидное исследование, ангиография, ЭхоКГ, ЭКГ
- Кардиомиопатия: ЭКГ, ЭхоКГ, радиоизотопная ангиография
- Аритмии: ЭКГ и 24-х ЭКГ.
- Патология клапанов: ЭхоКГ, катетеризация сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4952–4960.
2. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity: what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* 2008; 16: 437–445.
3. Singal PK, Iliakovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900–905.
4. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 235–242.
5. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; 22: 263–302.
6. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998; 25(4 Suppl 10): 72–85.
7. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008; 94: 525–533.
8. Ye ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy. *JACC* 2009; 53: 2231–2247.
9. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
10. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1444–1454.
11. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004; 109: 3122–3131.
12. Raschi E, Vasina V, Ursino MG et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 196–218.
13. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–2743.

14. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multi center analysis. *Ann Oncol* 2009; 20: 1535–1542.
15. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 32: 5204–5211.
16. Seidman AD, Berry D, Cirincione C et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1642–1649.
17. Altana R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009; 10: 391–399.
18. Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist* 2008; 13: 1224–1234.
19. Nagy AC, Cseré p Z, Tolnay E et al. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 69–77.
20. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 141–146.
21. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005; 58: 1405–1410.
22. Mackey JR, Clemons M, Co té MA et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008; 15: 24–35.
23. Benvenuto GM, Ometto R, Fontanelli A et al. Chemotherapy-related cardiotoxicity: new diagnostic and preventive strategies. *Ital Heart J* 2003; 4: 655–667.
24. Levine MN. Trastuzumab cardiac side effects: only time will tell. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7775–7776.
25. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline update for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 2003; 108: 1146–1162.
26. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002; 95: 1592–1600.
27. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004; 22: 820–828.
28. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS et al. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 55–75.
29. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 346–356.
30. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–2106.
31. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease 3083 high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy treatment with or without post-mastectomy irradiation: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999; 354: 1425–1430.
32. Rutqvist LE, Johanson H. Mortality by laterality of the primary tumor among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 1990; 61: 866–868.
33. Darby S, McGale P, Peto R et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. *BMJ* 2003; 326: 256–257.
34. Paszat L, Mackillop WJ, Groome PA et al. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology and end-results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625–2631.
35. Darby SC, McGale P, Taylor CW et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557–565.
36. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 419–424.
37. Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease: analysis of 16 young (aged 15–33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519–530.
38. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment for Hodgkins disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–1955.
39. Lipshultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1199–1203.
40. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM et al. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1205–1211.
41. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkins disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 48. 2000; 169–179.
42. Boivin JF, Hutchison G, Lubin J et al. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkins disease. *Cancer* 1992; 69: 1241–1247.

43. Piovaccari G, Ferretti RM, Prati F et al. Cardiac disease after chest irradiation for Hodgkins disease: incidence in 108 patients with long follow up. *Int J Cardiol* 1995; 49: 39–43.
44. Adams JM, Lipsitz SR, Colan SD et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkins disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3139–3148.
45. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkins disease. *Radiother Oncol* 1998; 46: 51–62.
46. Kreuser ED, Voller H, Behles C et al. Evaluation of late cardiotoxicity with pulsed Doppler echocardiography in patients treated for Hodgkins disease. *Br J Haematol* 1993; 84: 615–622.
47. Gustavsson A, Eskilsson J, Landberg T et al. Late cardiac effects after mantle radiation in patients with Hodgkins disease. *Ann Oncol* 1990; 1: 355–363.
48. Lund MB, Ihlen H, Voss BM et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkins disease: an echocardiographic study. *Heart* 1996; 75: 591–595.
49. Carlson RG, Mayfield W, Normann S et al. Radiation-associated valvular disease. *Chest* 1991; 99: 538–545.
50. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE et al. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers: Is the female autonomic system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19: 1334–1341.
51. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 743–749.
52. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH et al. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J* 2005; 150: 977–982.
53. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a Collaborative British Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206–214.
54. Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary review. *Clin Oncol* 2006; 18: 236–246.
55. Demirci S, Nam J, Hubbs JL et al. Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 980–987.
56. Nixon AJ, Manola J, Gelman R et al. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1374–1379.
57. Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensitymodulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001; 60: 247–255.
58. Taylor CW, McGale P, Poval JM et al. Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1061–1068.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2010 г.
Перевод с английского: Н. Н. Петенко