Для цитирования: Карабут Р.Ю., Важенин А.В., Мозерова Е.Я., Сарычева М.М., Ложков А.А., Максимовская А.Ю., Тимохина Д.М. Особенности лучевой токсичности при проведении лучевой терапии с трастузумабом. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 91–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-91-98

For citation: Karabut R. Yu., Vazhenin A. V., Mozerova E. Ya., Sarycheva M. M., Lozhkov A. A., Maksimovskaya A. Yu., Timokhina D. M. Radiation-induced toxicity in breast cancer patients treated with trastuzumab-based chemotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 91–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-91-98.

ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ТРАСТУЗУМАБОМ

Р.Ю. Карабут¹, А.В. Важенин^{1,2}, Е.Я. Мозерова^{1,2}, М.М. Сарычева^{1,2},
А.А. Ложков¹, А.Ю. Максимовская¹, Д.М. Тимохина¹

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Россия¹

Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: radmila_karabut@list.ru¹

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия²

Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64²

Аннотация

Целью исследования являлись определение и анализ наиболее значимых факторов, влияющих на развитие явлений кардио-, пульмо- и кожной токсичности среди пациенток, получавших лучевую терапию одновременно с введением трастузумаба. **Материал и методы.** В исследование вошли 66 пациенток с гистологически верифицированной инвазивной карциномой молочной железы умеренной и низкой степени дифференцировки, которые с 2018 по 2019 г. в ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ получали лучевую терапию с одновременной таргетной терапией трастузумабом. Средний возраст составил $53,1 \pm 4,2$ года. У 52 % пациенток диагностирован местнораспространенный рак молочной железы (IIIA и IIIB стадии), у 36 % пациенток – IIA и IIB стадий. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у всех пациенток составила ≥ 50 %. Все пациентки получили неоадьювантную химиотерапию с включением антрациклинов и/или таксанов. Явления токсичности оценивались по шкале RTOG/EORTC для ранней лучевой токсичности. Гистограмма объема дозы (DVH) планов лучевой терапии соотносилась с критериями QUANTEC. **Результаты.** Лучевой пневмонит был зарегистрирован у 2 пациенток в сроки от 2 до 6 мес после окончания лучевой терапии. У 3 пациенток отмечалось снижение ФВ ЛЖ на 10 % от исходного значения, снижение ФВ на 20 % от исходного уровня не зарегистрировано. Удлинение интервала QT зафиксировано у 3 пациенток, что у 2 больных сопровождалось клиническими проявлениями. При оценке протоколов ЭХО-КГ после проведения лечения у 39 пациенток отсутствовали нарушения функции ЛЖ, умеренная диастолическая дисфункция (ДД ЛЖ) зарегистрирована у 27, выраженная ДД ЛЖ – у 1 пациентки. Превышение средней дозы на миокард присутствовало и слева, и справа. Клинически значимые аритмии, нестабильная стенокардия и другие проявления ишемической болезни сердца в большинстве случаев наблюдались у пациенток с левосторонней локализацией рака молочной железы. Значимыми факторами кардиотоксичности стали левосторонняя локализация процесса, предшествующая полихимиотерапии антрациклинами и/или таксанами, а также доза, полученная миокардом. Возникновение лучевого пневмонита оказалось не связанным с какими-либо факторами, для возникновения лучевого дерматита значимым фактором оказался индекс массы тела пациенток >30 кг/м². **Заключение.** Сочетание лучевой терапии и трастузумаба ассоциировано с приемлемым риском кардиотоксичности, при этом большое значение имеют мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы в процессе лечения и диагностика ранних признаков кардиотоксичности.

Ключевые слова: лучевая терапия, трастузумаб, лучевые реакции, лучевой пневмонит, лучевой дерматит, кардиотоксичность.

RADIATION-INDUCED TOXICITY IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH TRASTUZUMAB-BASED CHEMOTHERAPY

R.Yu. Karabut¹, A.V. Vazhenin^{1,2}, E.Ya. Mozerova^{1,2}, M.M. Sarycheva^{1,2},
A.A. Lozhkov¹, A.Yu. Maksimovskaya¹, D.M. Timokhina¹

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia¹
42, Blukhera Street, 454087, Chelyabinsk, Russia. E-mail: radmila_karabut@list.ru¹
South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Chelyabinsk, Russia²
64, Vorovskogo Street, 454092, Chelyabinsk, Russia²

Abstract

The aim of the study was to determine and analyze the most significant risk factors for developing cardiac, pulmonary and skin toxicities among patients who received concurrent radiation therapy and chemotherapy with trastuzumab. **Material and Methods.** The study included 66 patients with histologically verified invasive intermediate or low-grade breast carcinoma, who received radiation therapy and chemotherapy with trastuzumab from 2018 to 2019. The average age of the patients was 53.1 ± 4.2 years. Locally advanced stage III A and III B breast cancer was the most common (52 %) followed by stage II A and II B cancer (36 %). The LVEF of all patients was ≥ 50 %. All patients received neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines and/or taxanes. Radiation-induced side effects were assessed using the RTOG/EORTC scoring criteria. Dose-volume histogram (DVH) of radiotherapy planning was matched to the QUANTEC criteria. **Results.** Radiation-induced pneumonitis was observed in 2 patients within 2 to 6 months after the completion of radiation therapy. A 10 % reduction in LVEF was observed in 3 patients, while a 20 % decrease in EF was not found. Long QT syndrome was observed in 3 patients, and it was accompanied by clinical manifestations in 2 patients. When evaluating the ECHO-CG protocols after treatment, normal LV diastolic function was recorded in 39 patients, moderate diastolic dysfunction (LV DD) in 27, and 1 patient had severe LV DD. When assessing the dose received by the LV myocardium, the excess of the average dose to the myocardium was present both on the left and on the right. Only in 16 % of cases, left myocardial irradiation met criterion V 25. Clinically, arrhythmias, unstable angina pectoris, and other manifestations of coronary artery disease were mostly observed among patients with left-sided breast cancer. Significant factors for the development of cardiotoxicity were left-sided breast cancer, previous chemotherapy with anthracyclines and/or taxanes, as well as myocardial doses. The occurrence of radiation pneumonitis did not show an obvious relationship with any factor, while the body mass index (BMI) of >30 was a significant factor for the occurrence of radiation-induced skin damage. **Conclusion.** The combination of radiation therapy and trastuzumab was associated with an acceptable risk of cardiotoxicity. Monitoring of the cardiovascular system parameters during treatment and detection of early signs of cardiotoxicity were shown to be of great importance.

Key words: radiation therapy, trastuzumab, radiation reactions, radiation pneumonitis, radiation dermatitis, cardiotoxicity.

Введение

Среди пациенток с инвазивным раком молочной железы (РМЖ) около 30 % имеют HER-2-позитивный фенотип [1]. Опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 характеризуются агрессивным течением [2]. Явления кожной токсичности при комбинации лучевой терапии (ЛТ) и trastuzumaba не имеют клинических отличий в сравнении с кожными реакциями, возникающими при лучевой терапии [3]. При лучевой терапии описаны единичные клинические случаи пульмонита, в то время как при комбинированной терапии с добавлением к ЛТ trastuzumaba литературных данных об этом лучевом осложнении критически мало. Вместе с тем явление кардиотоксичности хорошо изучено. Европейским обществом кардиологов (ЕОК), определены факторы риска кардиотоксичности [4] при лучевой терапии,

к которым относятся суммарная очаговая доза на миокард >30 – 35 Гр, разовая очаговая доза >2 Гр, большой объем облучения миокарда, возраст во время облучения ≤ 30 лет, наличие других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (диабет, гипертензия, дислипидемия, ожирение, курение и др.). В крупном метаанализе [5], посвященном кардиотоксичности при лучевой терапии при РМЖ, по результатам анализа the surveillance, epidemiology, and results – реестра (SEER-реестра), включавшего 27 283 женщины, продемонстрировано увеличение риска возникновения ишемической болезни сердца от проведения лучевой терапии, а также выявлена значимая разница в 15-летней смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) между пациентками с левосторонним (13,1 %, 95 % доверительный интервал [ДИ]=11,6–14,6) и правосторонним (10,2 %, 95 % ДИ=8,9–11,5) раком мо-

лочной железы ($p=0,02$) [5, 6]. В 2015 г. A. Conway et al. в метаанализе, посвященном лучевой терапии медиастинального рака, установили, что уровень значимых коронарных событий увеличивается на 7,4 % на каждый дополнительный Грей на миокард, подведенный при дистанционной ЛТ [6].

Однако кардиотоксичность может быть обусловлена не только ЛТ, но и самостоятельной таргетной терапией трастузумабом [7]. Исходя из практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии [8], определены факторы риска кардиальных осложнений при применении противоопухолевых препаратов, в том числе таргетных, к которым относятся: предшествующая/одновременная терапия антрациклинами, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $<55\%$, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, возраст >50 лет, индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м².

В метаанализе 2018 г., рассматривающем результаты лечения 12 000 пациенток, которым проводилась ЛТ одновременно с таргетной терапией, оценивался риск кардиотоксичности. Одногодичное применение трастузумаба по сравнению с более короткими режимами (6 мес и 9 нед) привело к улучшению показателей общей выживаемости и локорегионарного контроля в сравнении с более короткими режимами, однако при этом значимо увеличивался риск нежелательных кардиальных событий ($p<0,001$) [9]. Более того, сочетание коморбидности и введений трастузумаба сопровождалось увеличением риска кардиальных событий. По данным метаанализа 2015 г. [10], кардиотоксичность выше у курильщиков (5,3 %), больных с дислипидемией (3,9 %), с ИМТ ≥ 25 кг/м² (6,5 %), с диабетом (6,2 %), гипертонией (5,5 %), наличием в анамнезе сердечных заболеваний (19,1 %) в сравнении с пациентами без коморбидных факторов в анамнезе.

Изучением вопроса одновременного применения ЛТ и трастузумаба на биологическом уровне занималась группа китайских ученых, которые показали, что при такой комбинации в разы усиливается апоптоз *in vitro* во всех клеточных линиях рака молочной железы [11]. Сочетание лучевой терапии и трастузумаба *in vitro* анализировалось в исследовании III фазы HERA (BIG 1-01), включавшем 35 102 женщины с HER-2-положительным ранним РМЖ, которые после первичного лечения (включая операцию, химиотерапию и лучевую терапию) получали трастузумаб в адъювантном режиме различной продолжительности: в течение года либо в течение 2 лет. Оказалось, что применение трастузумаба в течение 2 лет не улучшило показатели выживаемости по сравнению с 1-летним приемом. Частота ИБС при применении трастузумаба в течение года составила 122 (7,3 %) случая, тогда как при его приеме в течение 2 лет – 74 (4,4 %) [12].

Таким образом, рассматривая проблему токсичности ЛТ на фоне введения трастузумаба,

необходимо отметить, что существуют определенные факторы риска каждого вида токсичности, обусловленные как отдельно лучевой терапией, так и таргетной терапией, а также комбинацией этих двух методов лечения. Вероятнее всего, при их сочетании реализуется эффект не просто суммации, а потенцирования в отношении риска каждого вида токсичности, а в особенности кардиотоксичности.

Целью исследования было определение и анализ наиболее значимых факторов, влияющих на развитие явлений кардио-, пульмо- и кожной токсичности среди пациенток, получавших лучевую терапию одновременно с введением трастузумаба.

Материал и методы

Ретроспективно оценены результаты лечения 66 пациенток с гистологически верифицированной инвазивной карциномой молочной железы, которым проведен послеоперационный курс лучевой терапии с одновременной таргетной терапией трастузумабом в период с 2018 по 2019 г. в ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. Средний возраст пациенток составил $53,1 \pm 4,2$ года. Средний ИМТ – $24,81 \pm 4,81$ кг/м².

У 36 (54 %) пациенток опухоль молочной железы была расположена слева, у 30 (46 %) – справа (табл. 1). Люминальный HER-2-положительный фенотип первичной опухоли был у 35 (53 %), HER-2 положительный – нелюминальный фенотип у 31 (47 %) больных. Распределение по стадиям: РМЖ IIIA, IIIB, IIIC стадии – у 52 % пациенток, IIA и IIB стадии – у 36 %, IIA и IIB стадии – у 12 % больных.

Перед началом лечения у всех пациенток при помощи ЭХО-КГ была исследована ФВ ЛЖ, диастолическая дисфункция миокарда. Критерии включения в исследование: ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; отсутствие диастолической дисфункции либо с умеренной диастолической дисфункцией. Все пациентки были осмотрены терапевтом/кардиологом перед началом терапии, абсолютных противопоказаний к планируемому лечению не выявлено.

При изучении профиля коморбидности (табл. 2) установлено, что 68 % женщин имели один или несколько факторов в виде сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной систем (ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), метаболический синдром либо ожирение, сахарный диабет, дислипидемия).

Все пациентки получили неоадъювантную химиотерапию с включением антрациклинов и/или таксанов (табл. 3). Конформная 3D лучевая терапия проводилась пучком фотонов на линейном ускорителе Electa Synergy с энергией 6 MeV в традиционном режиме фракционирования до СОД 50 Гр в случае послеоперационного курса ЛТ, по показаниям (при наличии дополнительных факторов риска, таких как молодой возраст и проч.)

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациенток, вошедших в исследование**Characteristics of patients included in the study**

Характеристика пациенток/Characteristics of patients	Количество больных (n=66)/Number of patients (n=66)
Локализация процесса/Tumor location	
Правосторонняя/Right-sided	30 (46 %)
Левосторонняя/Left-sided	36 (54 %)
Фенотип опухоли/Tumor phenotype	
Люминальный HER-2-положительный/Luminal HER-2 positive	35 (53 %)
HER-2-положительный-нелюминальный/HER-2-positive-non-luminal	31 (47 %)
Стадия опухолевого процесса/Tumor stage	
IA	4 (6 %)
IB	5 (7 %)
IIA	5 (7 %)
IIB	18 (28 %)
IIIA	8 (12 %)
IIIB	14 (22 %)
IIIC	12 (18 %)
Курс ЛТ/Radiation therapy	
Предоперационный/Preoperative RT	7 (10 %)
Послеоперационный/Postoperative RT	59 (90 %)

Таблица 2/Table 2

Факторы коморбидности среди пациенток, получающих ЛТ+Т**Comorbidity factors among patients receiving RT+T**

Сопутствующее заболевание/Concomitant disease	Количество пациенток (n=66)/Number of patients (n=66)
Сахарный диабет 2-го типа/Diabetes mellitus type 2	21 (31 %)
Ожирение 2-й степени/Class 2 obesity	24 (36 %)
ИБС/Ischemic heart disease	6 (9 %)
ХСН/Chronic heart failure	7 (10 %)

Таблица 3/Table 3

Режимы и препараты, входящие в состав неoadъювантной полихимиотерапии**Modes and drugs included in neoadjuvant polychemotherapy**

Препарат/схема/Drug/scheme	Количество пациенток (n=66)/Number of patients (n=66) (%)
АС (доксорубин + циклофосфамид)/AC (doxorubicin + cyclophosphamide)	51 (77 %)
Паклитаксел (4 введения)/Paclitaxel (4 injections)	12 (18 %)
Паклитаксел (12 введений)/Paclitaxel (12 injections)	33 (50 %)
Эпирубин/Epirubicin	5 (7 %)
Доцетаксел/Docetaxel	4 (6 %)
Пертузумаб/Pertuzumab	2 (3 %)
Гормонотерапия/Hormone therapy	26 (39 %)

Таблица 4/Table 4

Оценка ФВ ЛЖ по данным ЭХО-КГ**Evaluation of LVEF according to ECHO-KG data**

Параметр/Parameter	Среднее значение ФВ ЛЖ до начала ЛТ + Т/ Mean LVEF before onset of RT + T	ФВ ЛЖ после окончания лечения ЛТ + Т/ LVEF after the completion of treatment with RT + T	Через 3 мес после проведенного лечения ЛТ + Т/ 3 months after the treatment with RT + T
LVEF	64,97 ± 2,18	61,35 ± 3,02	64,15 ± 1,98
Δ % LV	—	4,46 ± 1,39	0,62 ± 1,02

пациентки получали boost на ложе удаленной первичной опухоли до СОД 60–66 изоГр в зависимости от конкретной клинической ситуации. При предоперационном облучении СОД составляла 60–66 Гр. Режим введения трастузумаба (Т) во время лучевой терапии у всех пациенток был единым: нагрузочная доза – 8 мг/м², доза на каждое последующее введение – 6 мг/м² 1 раз в 21 день с оценкой нежелательных явлений. При проведении ЛТ + Т 2 введения трастузумаба получили 48 пациенток, 3 введения – 16 пациенток, 4 введения – 2 пациентки.

Явления токсичности оценивались по шкале RTOG/EORTC для ранней лучевой токсичности. Расчет доза-объем (DVH) планов лучевой терапии соотносился с критериями QUANTEC.

Результаты

При лучевой терапии с одновременным введением трастузумаба лучевой дерматит I степени по шкале EORTC/RTOG выявлен у 46, II степени (влажный эпителиит) – у 20 пациенток. Обращает на себя внимание тенденция к ассоциации дерматита II степени с увеличением ИМТ – среди женщин с ИМТ >25 кг/м² его частота была выше. Из 20 пациенток 14 имели ИМТ >25 кг/м². Дерматит III степени не наблюдался.

Лучевой пульмонит в проекции полей облучения на одноименной стороне зарегистрирован у 2 пациенток в сроки от 2 до 6 мес после ЛТ. При анализе средних доз на легкие ни у одной пациентки не было превышения в соответствии с критериями QUANTEC. По данным МСКТ органов грудной клетки в проекции полей облучения визуализировались патогномичные признаки лучевого пульмонита, в том числе картина «матового стекла». Пациентки госпитализированы в терапевтический стационар по месту жительства, где получали специальное лечение, в том числе высокие дозы глюкокортикоидов с положительным эффектом.

При оценке кардиотоксичности мы исследовали несколько параметров: ФВ ЛЖ, интервал QTc и

данные ЭХО-КГ для оценки диастолической дисфункции, а также дозы, полученные миокардом левого желудочка и клинические проявления ИБС. У 3 пациенток на фоне лечения отмечалось снижение ФВ ЛЖ на 10 % от исходного значения; снижения ФВ <54 % не наблюдалось. Вариабельность Δ % ФВ в большем среднем отклонении отмечалась после проведения лечения (табл. 4).

Нами был измерен скорректированный интервал QT по результатам ЭКГ. В соответствии с рекомендациями FDA удлинением считается интервал QT, скорректированный по формуле Bazett, длительностью более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин, нормальным – менее 430 мс и 450 мс, пограничным – от 430 мс до 450 мс и от 450 мс до 470 мс соответственно. Удлинение интервала QT зафиксировано у 3 пациенток (до 480, 486 и 490 мс соответственно), у 2 пациенток (486 и 490 мс) изменение QTc сопровождалось клиническими проявлениями в виде нарушения ритма сердца по типу пароксизмальной наджелудочковой тахикардии III и IV градаций по Лаун, а также манифестом фибрилляции предсердий.

При оценке протоколов ЭХО-КГ после лечения нормальная диастолическая функция ЛЖ зарегистрирована у 39 пациенток, умеренная диастолическая дисфункция (ДД ЛЖ) – у 27, выраженная ДД ЛЖ – у 1 больной. Следует отметить, что оценка диастолической дисфункции – это «инструментальный» синдром и он не всегда ассоциирован с развитием систолической сердечной недостаточности. Однако для развития диастолической сердечной недостаточности и концентрической гипертрофии миокарда ДД ЛЖ имеет важное значение.

Клинически аритмии, нестабильная стенокардия и другие проявления ИБС в большинстве случаев были представлены среди пациенток с левосторонней локализацией (n=7), тогда как при правостороннем РМЖ кардиотоксичность отмечена в 2 случаях (табл. 5). Следует отметить, что объем кардиотропной терапии в процессе лечения незначительно менялся: у больных, получивших

Таблица 5/Table 5

Клинические проявления у пациенток, получающих лучевую терапию одновременно с трастузумабом

Clinical manifestations in patients receiving radiation therapy concurrently with trastuzumab

Критерий/Criterion	Левосторонняя локализация РМЖ (n=36)/ Left-sided localization (n=36)	Правосторонняя локализация РМЖ (n=30)/ Right-sided localization (n=30)
Аритмия: любое нарушение ритма/ Arrhythmia: any disturbance in the rhythm	4 (11 %)	2 (6 %)
Ишемия: безболевого ишемия миокарда по данным ЭКГ/ Ischemia: painless myocardial ischemia as measured by ECG	2 (5,5 %)	-
Ишемия: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия/ Ischemia: acute coronary syndrome, unstable angina	1 (2,7 %)	-

Рис. 1. DVH- гистограмма пациентки, с превышением критерия V25

Fig. 1. DVH-histogram exceeding V25 criterion

Рис. 2. Изображение тангенциальных полей у пациентки, с превышением критерия V25

Fig. 2. Image of tangential fields, exceeding the V25 criterion

базисную терапию ИБС и/или ХСН ингибиторами АПФ и бета-блокаторами, требовалась коррекция дозы препаратов либо присоединение третьего компонента (диуретика).

При анализе DVH планов лучевой терапии, оценив среднюю дозу на миокард и на легкое, можно заключить, что средняя доза на легкие не превышала критериев QUANTEC, в то время как превышение средней дозы на миокард присутствовало и слева, и справа. Только в 16 % случаев облучение миокарда слева соответствовало критерию V25. DVH-гистограмма пациентки с превышением критерия V25 представлена на рис. 1 и 2, остальные данные по распределению доза-объем – в табл. 6.

Обсуждение

В представленном исследовании уровень каждого из видов токсичности, возникшей в процессе и после лечения, оказался приемлемым: кожная токсичность в большинстве случаев представлена дерматитом I степени, лучевой пульмонит развился только в 2 случаях, а при ЛТ в сравнении с ЛТ + Т частота кумулятивных кардиальных эффектов оказалась сопоставимой с данными литературы. Значимых факторов для возникновения лучевого пульмонита не было выявлено. Среди

значимых факторов, определяющих кожную токсичность, оказался ИМТ пациенток $>30 \text{ кг/м}^2$. Для развития кардиотоксичности самыми значимыми факторами риска оказались левосторонняя локализация процесса, предшествующая полихимиотерапии антрациклинами и/или таксанами и доза, полученная миокардом. Проведение лучевой терапии одновременно с таргетной терапией при HER-2-позитивным РМЖ оправдано, однако особое внимание следует обращать на пациенток старше 70 лет с предшествующей терапией антрациклинами и/или таксанами, с наличием в анамнезе сердечной недостаточности, ИБС и с левосторонней локализацией процесса. Возможно, у данной категории пациенток наиболее оптимальным методом лечения является последовательное проведение ЛТ и адъювантной таргетной терапии.

Лучевая терапия в сочетании с таргетной терапией ассоциирована с высоким уровнем кардиальной токсичности, поэтому необходима ее профилактика, которая может включать: ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендуемых пределах, отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба, лечение сердечно-сосудистых заболеваний и коррекция модифицируемых факторов риска (ингибиторы

Таблица 6/ Table 6

Данные распределения доза-объем при оценке планов лучевой терапии, дозы на миокард и легкие с обеих сторон

Data of dose-volume distribution in the assessment of radiation therapy schedules, doses to the myocardium and lungs on both sides

Локализация/ Location	Средняя доза на миокард, Гр/ Average dose for myocardium, Gr	Соответствие критерию V25 Гр $<10\%$ / Compliance with the criterion V25 Gy $<10\%$	Средняя доза на легкие, Гр/ Average dose for lungs, Gy	Соответствие критерию V20 Гр $\leq 30\%$ / Compliance with the criterion V20 Gy $\leq 30\%$
Слева/ Left side	$5,76 \pm 3,78$	+ (16%) – (84%)	$4,2 \pm 1,76$	+
Справа/ Right side	$1,6 \pm 1,75$	+	$2,11 \pm 0,89$	+

АПФ, сартаны, бета-блокаторы), использование современных методик лучевой терапии, соблюдение требований QUANTEC, адекватное дозиметрическое планирование.

При анализе явлений лучевой токсичности мы столкнулись с рядом сложностей, особенно при оценке кардиотоксичности: возникла трудность в унификации пациентов по группам риска (предшествующая химиотерапия, ЛТ, таргетная терапия), как правило, за счет большого интервала между лучевой терапией и возникновением кардиотоксичности; при лучевой и таргетной терапии наблюдался комбинированный характер поражения миокарда (миокард, перикард, клапаны и др.), кроме того, часто отмечались бессимптомное течение радиоиндуцированной ИБС, диастолический характер кардиомиопатии с нормальной ФВ ЛЖ, снижение способности миокарда к ремодуляции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рябчиков Д.А., Титов К.С., Воронников И.К. Биологические особенности люминального В фенотипа рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2016; 4(20): 15–20. [Ryabchikov D.A., Titov K.S., Voronnikov I.K. Biological features of the luminal B phenotype of breast cancer. Malignant Tumors. 2016; 4(20): 15–20. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-15-20.
2. Cameron D.A. Herceptin – from bedside to bench to clinic. EJC. 2009; 5: 372–374.
3. Jacob J., Belin L., Gobillion A., Daveau-Bergerault C., Dendale R., Beuzebec P., Campana F., Bollet M.A., Fourquet A., Kirova Y.M. Prospective monocentric study of the toxicity and the efficacy of concurrent trastuzumab and radiotherapy. Cancer Radiother. 2013 Jun; 17(3): 183–90. doi: 10.1016/j.canrad.2012.12.006.
4. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M., Zamorano J.L., Aboyans V., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Carerj S., Dean V., Erol Ç., Fitzsimons D., Gaemperli O., Kirchhof P., Kolh P., Lancellotti P., Lip G.Y., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Roffi M., Torbicki A., Vaz Carneiro A., Windecker S.; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 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 J Heart Fail. 2017 Jan; 19(1): 9–42. doi: 10.1002/ehfj.654.
5. Giordano S.H., Kuo Y.F., Freeman J.L., Buchholz T.A., Hortobagyi G.N., Goodwin J.S. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(6): 419–24. doi: 10.1093/jnci/dji067.
6. Conway A., McCarthy A.L., Lawrence P., Clark R.A. The prevention, detection and management of cancer treatment-induced cardiotoxicity: a meta-review. BMC Cancer. 2015 May 7; 15: 366. doi: 10.1186/s12885-015-1407-6.

Продолжение исследований в данной области поможет лучше оценить механизмы и факторы токсичности, а также более четко сформулировать показания для отбора пациенток на лечение.

Заключение

Явления кожной и пульмонологической токсичности не являются лимитирующими факторами при сочетании лучевой и таргетной терапии. Ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендуемых пределах, отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба, использование современных методик лучевой терапии, соблюдение требований QUANTEC, адекватное дозиметрическое планирование позволяют минимизировать риск кардиотоксичности при лучевой терапии на фоне трастузумаба.

7. Yu A.F., Mukku R.B., Verma S., Liu J.E., Oeffinger K.C., Steingart R.M., Hudis C.A., Dang C.T. Cardiac safety of non-anthracycline trastuzumab-based therapy for HER2-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2017 Nov; 166(1): 241–247. doi: 10.1007/s10549-017-4362-x.
8. Трушин А.Ю. Трастузумаб-индуцированная кардиотоксичность – междисциплинарная проблема современной медицины. Международный научно-исследовательский журнал. 2019; 4(82): 118–123. [Trushin A.Yu. Trastuzumab-induced cardiotoxicity is an interdisciplinary problem of modern medicine. International Research Journal. 2019; 4(82): 118–123. (in Russian)].
9. Mavroudis D., Saloustros E., Malamos N., Kakolyris S., Boukovinas I., Papakotoulas P., Kentepozidis N., Ziras N., Georgoulas V.; Breast Cancer Investigators of Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol. 2015 Jul; 26(7): 1333–40. doi: 10.1093/annonc/mdv213.
10. Mantarro S., Rossi M., Bonifazi M., D'Amico R., Blandizzi C., La Vecchia C., Negri E., Moja L. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. Intern Emerg Med. 2016 Feb; 11(1): 123–40. doi: 10.1007/s11739-015-1362-x.
11. Liang K., Lu Y., Jin W., Ang K.K., Milas L., Fan Z. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. Mol Cancer Ther. 2003 Nov; 2(11): 1113–20.
12. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G.Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017 Mar 25; 389(10075): 1195–1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

Поступила/Received 28.07.2020
Принята в печать/Accepted 04.09.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карабут Радмила Юрьевна, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6651-8115.

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

Мозерова Екатерина Яковлевна, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-5269-7450.

Сарычева Марина Михайловна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии,

лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск, Россия). SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

Ложков Алексей Александрович, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-6385-807.

Максимовская Алена Юрьевна, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6333-0424.

Тимохина Дарья Михайловна, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0001-5229-618X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Карабут Радмила Юрьевна: разработка концепции научной работы, сбор и анализ данных, составление черновика рукописи.

Важенин Андрей Владимирович: анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мозерова Екатерина Яковлевна: анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Сарычева Марина Михайловна: анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ложков Алексей Александрович: анализ данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Максимовская Алена Юрьевна: анализ данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Тимохина Дарья Михайловна: сбор и обработка данных, составление черновика рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Radmila Yu. Karabut, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6651-8115.

Andrey V. Vazhenin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head Physician of the Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Head of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

Ekaterina Y. Mozerova, MD, Head of Radiotherapy Department, Chelyabinsk Clinical Regional Center for Oncology and Nuclear Medicine, assistant at the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Radiology and Radiotherapy of the South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5269-7450.

Marina M. Sarycheva, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, assistant of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0284-275X.

Aleksey A. Lozhkov, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6385-807.

Alena Yu. Maksimovskaya, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6333-0424.

Daria M. Timokhina, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5229-618X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Radmila Yu. Karabut: study conception, data collection, study analysis, drafting of the manuscript.

Andrey V. Vazhenin: study conception, drafting of the manuscript.

Ekaterina Y. Mozerova: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Marina M. Sarycheva: study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Aleksey A. Lozhkov: data collection and analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Alena Yu. Maksimovskaya: data collection and analysis, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Daria M. Timokhina: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.