

## Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога

Т.Ю. Семиглазова<sup>1, 2</sup>, Г.М. Телетаева<sup>1</sup>, Н.А. Козьявин<sup>1</sup>, А.В. Загати́на<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>3</sup>ООО «Клиника “Медика”»; Россия, 191144 Санкт-Петербург, ул. Дегтярная, 23/25 лит. А, помещение 8Н

**Контакты:** Татьяна Юрьевна Семиглазова tsemiglazova@mail.ru

Знание патогенеза и основных факторов риска кардиотоксичности антрациклиновыми антибиотиками (АА) позволило разработать различные методики, направленные на предупреждение и раннее выявление кардиотоксичности, а также создать ряд рекомендаций по уменьшению риска ее развития. Традиционные АА являются важнейшей опцией лечения метастатического рака молочной железы, включая повторное их назначение. Однако возможности их применения значительно ограничены из-за различных проявлений токсичности, особенно кумулятивной кардиотоксичности. Наиболее перспективным является применение пегилированных липосомных лекарственных форм АА. И в их ряду пегилированный липосомальный доксорубицин благодаря своей уникальной формуле практически не обладает антрациклиновой кардиотоксичностью, так как накапливается преимущественно в опухолевой ткани.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, кардиотоксичность, факторы риска, антрациклиновые антибиотики, пегилированный липосомальный доксорубицин

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27

### Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist

T.Yu. Semiglazova<sup>1, 2</sup>, G.M. Teletaeva<sup>1</sup>, N.A. Kozyavin<sup>1</sup>, A.V. Zagatina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

<sup>3</sup>Medica Clinic; space 8H, lit. A, 23/25 Degtyarnaya St., Saint Petersburg 191144, Russia

Knowledge of anthracycline antibiotics' (AAs) pathogenesis and main risk factors allowed to develop various methods of prevention and early detection of cardiotoxicity as well as to create several guidelines on decreasing the risk of its development. Traditional AAs are a crucial option in treatment of metastatic breast cancer including their repeated prescription. However, their application is significantly limited by various manifestations of toxicity, especially cumulative cardiotoxicity. The most promising is use of pegylated liposomal pharmaceutical formulations of AAs. Among these formulations, pegylated liposomal doxorubicin almost fully lacks anthracycline cardiotoxicity because due to its unique formulation it accumulates almost exclusively in tumor tissue.

**Key words:** metastatic breast cancer, cardiotoxicity, risk factors, anthracycline antibiotics, pegylated liposomal doxorubicin

#### Введение

На сегодняшний день метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием, однако современные лечебные подходы позволяют достичь клинически значимых регрессов. Медиана продолжительности жизни больных мРМЖ составляет около 24–36 мес. Основными задачами лечения диссеминированных форм рака молочной железы (РМЖ) являются достижение терапевтического

эффекта, продление жизни и максимально длительное сохранение ее качества. РМЖ весьма чувствителен к химиотерапии, что позволяет последовательно и эффективно использовать несколько линий лекарственного лечения. Однако многие побочные эффекты противоопухолевых препаратов существенно ухудшают качество жизни пациенток и имеют дозолимитирующий характер, что предполагает соблюдение жестких правил при решении вопроса о необходимости

модификации доз цитостатиков, режиме их введения или о возможности продолжения противоопухолевой терапии в целом. Ранняя профилактика, своевременная диагностика и коррекция осложнений химиотерапии являются обязательным условием лечения онкологических больных. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относится к наиболее частым побочным эффектам, и существуют реальные опасения, что последние могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди выживших онкологических больных [1–3]. Осложнения могут быть результатом кардиотоксичности, которая включает непосредственно действие противоопухолевого лечения на функцию и строение сердца, или может быть следствием ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [4].

### Сердечно-сосудистые осложнения

Сердечно-сосудистые осложнения системного противоопухолевого лечения могут быть разделены на 9 основных категорий [5]:

- дисфункция миокарда и сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца;
- патология клапанов;
- нарушения ритма, особенно вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;
- артериальная гипертензия;
- тромбозы и тромбоэмболические осложнения;
- заболевание периферических сосудов и инсульт;
- легочная гипертензия;
- перикардальные осложнения.

Наиболее серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями системного противоопухолевого лечения являются дисфункция миокарда и сердечная недостаточность, часто описываемые в литературе как кардиотоксичность. В настоящее время под кардиотоксичностью у пациентов, получающих системное противоопухолевое лечение, понимается снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не менее чем на 10 % от исходной, а в абсолютных цифрах ниже 50 % [5]. В зависимости от механизма повреждающего воздействия выделяют 2 типа кардиотоксичности:

- 1-й тип (необратимое воздействие), характерный для антрациклинов;
- 2-й тип (обратимое воздействие), характерный для трастузумаба.

При этом следует отметить, что данное разделение является весьма условным, так как существуют исследования, подтверждающие возможность необратимого повреждающего воздействия трастузумаба [6]. Системное противоопухолевое лечение препаратами

с 1-м типом кардиотоксичности, в частности доксорубицином, связано с возникновением тяжелой сердечной недостаточности в 5 % случаев при достижении кумулятивной пожизненной дозы в 400 мг/м<sup>2</sup>, более высокие дозы ведут к экспоненциальному повышению риска, до 48 % — при 700 мг/м<sup>2</sup> [7].

О распространенности тяжелой кардиотоксичности 2-го типа свидетельствуют результаты проведенного метаанализа 58 исследований, в которых принимали участие около 29 000 больных РМЖ, получавших терапию трастузумабом. Согласно метаанализу, тяжелая кардиотоксичность была выявлена у 3 % больных. Частота возникновения тяжелой дисфункции ЛЖ варьировала в зависимости от возраста, увеличиваясь с 2,31 % у лиц моложе 50 лет до 3,46 % у лиц 50–59 лет и до 4,91 % в возрасте старше 60 лет. Также тяжелая дисфункция ЛЖ была статистически значимо выше у курильщиков (5,3 %), у пациентов с дислипидемией (3,9 %), у имеющих индекс массы тела  $\geq 25$  (6,5 %), сахарный диабет (6,2 %), артериальную гипертензию (5,5 %) или наличие установленного ССЗ (19,1 %) [8].

В мае 2017 г. были опубликованы предварительные результаты стартовавшего в октябре 2014 г. и продолжающегося до настоящего времени наблюдения ESC-COT (Cardiac-Oncology Toxicity) EACVI/HFA Pilot registry, посвященного изучению кардиотоксичности в онкологии. В данный регистр было включено 1294 больных РМЖ. Период наблюдения составляет 12 мес. На данный момент завершено наблюдение за 783 больными. Из них 481 (61,4 %) больной был обследован до начала системного противоопухолевого лечения, 302 (38,6 %) попали в исследование в период или после завершения терапии. Из 302 больных 52 (17,2 %) не проводилась таргетная терапия (только антрациклины), 191 (63,3 %) получал таргетную терапию, а у 59 она была завершена (19,5 %). В результате наблюдения у 23 больных (2,9 %) было выявлено подозрение на дисфункцию ЛЖ, а у 35 (4,5 %) диагноз кардиотоксичности был подтвержден по существующим критериям [9].

### Оценка сердечно-сосудистых факторов риска

Оценка сердечно-сосудистых факторов риска — важный этап выявления пациентов с повышенным риском кардиотоксичности. К таким факторам относятся:

- предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение (предшествующий прием антрациклинов, предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения);
- болезни миокарда (сердечная недостаточность, бессимптомная дисфункция ЛЖ, доказанная ишемическая болезнь сердца, т.е. перенесенные инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная

ангиопластика, ишемия миокарда, умеренная или тяжелая патология сердечных клапанов с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ, артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, саркоидоз сердца с поражением миокарда, выраженные нарушения ритма, например фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии);

- факторы риска, связанные с образом жизни (курение, потребление алкоголя в больших количествах, ожирение, сидячий образ жизни);
- демографические кардиоваскулярные факторы риска (возраст <18 лет; >50 лет — для трансдумаба; >65 лет — для антрациклинов, семейный анамнез раннего (<50 лет) ССЗ (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия) [5].

Проведены исследования, посвященные разработке специальных шкал для оценки риска кардиотоксичности у различных групп онкологических больных, однако ни одна из этих шкал не была исследована должным образом [10, 11]. Поэтому оценка риска должна проводиться врачом индивидуально, основываясь на клиническом суждении.

Существенным моментом является исходная или базовая оценка функции сердца перед началом системного противоопухолевого лечения. От нее зависит возможность применения того или иного противоопухолевого препарата, назначения кардиопротекторов или увеличения кратности обследования, а также интерпретации результатов обследования во время последующего наблюдения [5].

Современная диагностика кардиотоксичности основана на применении методов диагностической визуализации:

- эхокардиографии (ЭхоКГ);
- магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца;
- радионуклидной диагностики;
- исследовании уровней биомаркеров.

Методом выбора является исследование ФВЛЖ при ЭхоКГ. Наилучшими являются измерения при помощи трехмерной (3D) ЭхоКГ. Разброс данных при 3D-ЭхоКГ даже у одного оператора составляет 6 %, а при двухмерной (2D) ЭхоКГ — 10 %. Вариабельность между измерениями в режимах 2D и 3D может достигать 23 % [12]. При отсутствии 3D-ЭхоКГ исследование выполняется в 2D-режиме по методу Симпсона. При этом кардиотоксичность, как уже было сказано выше, диагностируется при снижении ФВЛЖ на >10 % от исходной или менее нижней границы нормы (<50 %). Это снижение должно быть подтверждено повторно через 2–3 нед после исходного

диагностического обследования, показавшего начальное снижение ФВЛЖ. К положительным сторонам исследования ФВЛЖ с помощью 2D- (3D-) ЭхоКГ относится ее доступность, а к основным ограничениям — зависимость от качества изображения и опыта оператора. Поэтому для серийной оценки измерения ФВЛЖ идеальным условием является выполнение одним и тем же специалистом на том же оборудовании [13, 14]. Стоит также отметить, что снижение ФВЛЖ — уже позднее проявление кардиотоксичности, когда повлиять на исходы у пациентов достаточно сложно. Смертность при кардиотоксичности, индуцированной применением антрациклинов, может достигать 60 % в течение 2 лет [15]. В связи с этим очень важна ранняя диагностика субклинической дисфункции ЛЖ.

Перспективным направлением ранней диагностики кардиотоксичности является speckle-tracking-ЭхоКГ, которая основана на анализе пространственного смещения (трекинга) спеклов (пятен, точек в серошкальном изображении), генерируемых взаимодействием между ультразвуковым лучом и волокнами миокарда при 2D-ЭхоКГ. Анализ позволяет вычислить смещение, частоту смещения (скорость), деформацию (strain), а также скорость деформации (strain rate) выбранных сегментов миокарда. С помощью специальных программ исследуется деформация, направленная от основания к верхушке сердца — глобальная продольная деформация (global longitudinal strain, GLS). Относительное процентное снижение GLS >15 % от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ. Однако пока не будет достигнута полная стандартизация показателей GLS между различными производителями диагностического оборудования, рекомендуется использовать одно и то же оборудование для длительного наблюдения за пациентами [16, 17].

Существенную помощь в определении причин дисфункции ЛЖ может оказать МРТ сердца (cardiovascular magnetic resonance, CMR). Современное диагностическое оборудование благодаря функции получения изображения со сбалансированной устойчивой прецессией (b-SSFP) позволяет получить исследование в «кино-режиме» (cine CMR) и достаточно точно измерить ФВЛЖ. Кроме того, разрабатываются диагностические алгоритмы, позволяющие в автоматическом режиме измерить циркулярную деформацию (circumferential strain), изменения которой могут использоваться для диагностики ранней субклинической дисфункции ЛЖ [18]. К слабым сторонам МРТ сердца для выявления дисфункции ЛЖ можно отнести ее ограниченную доступность, а к сильным — высокую воспроизводимость и минимальную зависимость от оператора. В связи с этим данный метод обычно применяется, если другие методики неинформативны

или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВЛЖ на границе нормы.

Исследование уровня сердечных биомаркеров может рассматриваться в качестве дополнения к исследованию ФВЛЖ для раннего выявления кардиотоксичности. Наиболее изучено исследование уровня высокочувствительного тропонина I. Проводятся исследования по поиску таких новых биомаркеров, как топоизомераза 2 $\beta$ , миелопероксидаза, N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP), микроРНК-синуклеиновые кислоты (miR-208b, miR-34a, miR-150) [19]. Вместе с тем до сих пор остаются нерешенными вопросы о сроках лабораторного обследования после проведения системного противоопухолевого лечения, референтных значениях использования тех или иных биомаркеров и дальнейшей тактики [20, 21]. Для увеличения сопоставимости результатов разумно использовать одни и те же анализы в период наблюдения [5].

#### Профилактика и лечение кардиотоксичности

Переходя к вопросам профилактики и лечения кардиотоксичности, сразу отметим, что все пациенты с возникшей в процессе системного противоопухолевого лечения сердечной недостаточностью должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению сердечной недостаточности. Подходы к профилактике кардиотоксичности у пациентов с высоким риском основаны на строгом контроле факторов риска и назначении кардиопротективных лекарственных средств.

Основными лекарственными средствами, применяемыми для профилактики кардиотоксичности, являются:

- бета-адреноблокаторы (ББ);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА).

Оправдано назначение кардиопротективных препаратов пациентам с повышением уровня тропонина во время терапии высокими дозами антрациклинов, а также с профилактической целью пациентам с исходно низким риском, которым планируется назначение высоких доз антрациклинов ( $>250$  мг/м<sup>2</sup> доксорубина или эквивалента) суммарно [5].

В отношении пациентов с исходно низким уровнем риска вопросы о времени начала терапии, выборе кардиопротективного препарата или комбинации этих препаратов, а также длительности терапии являются предметом исследований и дискуссий. Имеются данные метаанализа, полученные при наблюдении за 142 990 больными (возраст  $\geq 66$  лет) с впервые выявленным РМЖ в период с 2001 по 2009 г. Из всей когорты было выделено 6542 пациентки, которым

назначались ББ и иАПФ по любым причинам до и после терапии антрациклинами/трастузумабом. Результаты показали, что начало лечения ББ и иАПФ до полугода после начала терапии антрациклиновыми антибиотиками (АА) или трастузумабом уменьшает риск кардиотоксичности, а также смерти от всех причин [22]. В недавнем исследовании PRADA больные РМЖ на ранней стадии получали лечение антрациклинами. Одна группа при этом принимала БРА (кандесартан), 2-я группа — ББ (метопролол), 3-я — плацебо. В 1-й группе снижение ФВ было меньше, а влияние на показатели GLS или сердечных биомаркеров отсутствовало [23]. В исследовании MANTICORE 101 — Breast периндоприл и бисопролол не влияли на ремоделирование сердца у пациентов с ранними стадиями РМЖ с низким риском кардиотоксичности, получавших трастузумаб [24]. Также в настоящее время проводится исследование среди 468 больных РМЖ, получающих терапию трастузумабом в адъювантном или неадъювантном режимах с сопутствующей терапией иАПФ (лизиноприлом) или ББ (карведилолом) [25].

Очевидно, что имеющаяся в настоящий момент информация не позволяет определить однозначную стратегию первичной профилактики кардиотоксичности в отношении пациентов с низким риском ее возникновения. Существуют пока немногочисленные данные возможного влияния на данный процесс отдельных кардиологических групп препаратов.

#### Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов

Общеизвестной является способность противоопухолевых препаратов оказывать повреждающее действие практически на все здоровые органы и ткани организма. Большинство ассоциированных с цитостатиками видов токсичности связаны с быстро пролиферирующими клеточными системами. Несмотря на то, что клетки миокарда имеют ограниченную регенераторную способность, они могут быть восприимчивыми к перманентному или преходящему воздействию химиотерапевтических агентов [26]. Наибольшим повреждающим воздействием на сердечно-сосудистую систему характеризуются АА, алкилирующие агенты, таксаны, фторпиримидины, трастузумаб [27–29]. Спектр кардиальных эффектов варьирует в зависимости от цитостатического агента. В большинстве все осложнения предсказуемы, дозозависимы и характеризуются способностью к потенцированию при одновременном назначении нескольких кардиотоксичных агентов [30, 31]. К группе АА относятся доксорубин, эпирубин, даунорубин и идарубин. Являясь базовым препаратом для многих высокоэффективных комбинаций, доксорубин по-прежнему остается стандартом для сравнения эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов и наиболее



широко используемым в качестве препарата выбора в лечении как мРМЖ, так и ранних стадий РМЖ в неоадьювантном и/или адьювантном режиме. Это обуславливает необходимость профилактики, раннего распознавания и лечения вызванных ими проявлений кардиотоксичности [32]. Основная проблема, связанная с длительным применением доксорубина и являющаяся абсолютным показанием к его отмене, — это кумулятивная кардиотоксичность.

Кардиотоксичность становится важной проблемой при наличии в анамнезе адьювантного применения доксорубина, поскольку повторное назначение АА при развитии рецидива быстро приводит к достижению кумулятивной дозы. Особую группу представляют больные РМЖ с наличием гиперэкспрессии HER2, у которых применение доксорубина в комбинации с трастузумабом сопровождается значительным увеличением риска развития кардиотоксичности.

Большинство исследователей полагают, что важную роль в патогенезе сердечной дисфункции, индуцированной АА, играет апоптоз кардиомиоцитов. Метаболизм АА сопровождается формированием комплексных соединений кардиомиоцитов с ионами железа, что порождает избыточную продукцию свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление мембранных липидов, и активацией механизмов апоптоза. Помимо этого, к патогенетическим механизмам относятся связывание метаболитов АА с мембранными молекулами, приводящее к повреждению клеточных мембран и нарушению транспорта ионов, а также избирательное подавление экспрессии ряда генов в кардиомиоцитах.

Доксорубин наиболее интенсивно изучали в качестве кардиотоксичного агента. Риск развития дилатационной кардиомиопатии зависит от кумулятивной дозы цитостатика, полученной больным, а также от способа его введения. Дилатационная кардиомиопатия развивается у ~3–4 % пациентов, получавших доксорубин. При общей дозе препарата 400 мг/м<sup>2</sup> сердечная недостаточность регистрируется у 3–5 %, 500 мг/м<sup>2</sup> и более — у 10–20 % больных. Безопасной дозой цитостатика признана кумулятивная доза, равная 450–500 мг/м<sup>2</sup>.

Знание патогенеза и основных факторов риска кардиотоксичности АА позволило разработать различные методики, направленные на ее предупреждение и раннее выявление, а также ряд рекомендаций, направленных на уменьшение риска ее развития. Среди мер профилактики прежде всего имеет значение уменьшение концентрации в плазме и скорости инфузии АА. При еженедельном введении доксорубина в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> риск поражения миокарда значительно меньше, чем при введении препарата 1 раз в 3 нед в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>. Установлено также уменьшение кардиотоксичности цитостатика при непрерывном его

введении через центральный венозный катетер в течение 24–96 ч.

**Кардиопротекторы.** К наиболее изученным кардиопротекторам относится дексразоксан. Этот препарат обеспечивает профилактику кардиотоксического действия доксорубина, уменьшает риск развития сердечной дисфункции у пациентов, получивших суммарную дозу цитостатика >300 мг/м<sup>2</sup>.

Но наиболее перспективным является применение пегилированных липосомных лекарственных форм АА. Пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) представляет собой содержащие доксорубин липосомы, к поверхности которых присоединены молекулы полиэтиленгликоля (ПЭГ). ПЭГ создает защитную оболочку, которая уменьшает возможность взаимодействия липосомальной мембраны и компонентов плазмы, а также предотвращает захват липосом клетками ретикулоэндотелиальной системы, что позволяет увеличивать период полувыведения ПЛД до 72 ч (для доксорубина ~10 мин [33]). Длительно циркулирующая в крови форма доксорубина обеспечивает более высокую концентрацию препарата в опухолевой ткани по сравнению со здоровыми тканями. В ткани опухоли происходят распад липосомальной оболочки и высвобождение доксорубина. После инфузии келикса свободный доксорубин практически не определяется в плазме, что обеспечивает низкую системную токсичность на нормальные ткани (в том числе в отношении кардиомиоцитов) и вследствие этого — токсичность.

В табл. 1 приведены сравнительные данные по токсичности стандартного и пегилированного липосомального доксорубина.

По результатам исследований I фазы рекомендованная доза ПЛД составляет 50 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед или 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед. Дозолимитирующей токсичностью было развитие мукозитов III–IV степени и ладонно-подошвенного синдрома IV степени [34]. Значимой кардиологической токсичности ПЛД в этих исследованиях не отмечено. Липосомные лекарственные формы могут быть препаратами выбора у пациентов, получивших в ходе предшествовавшего лечения более 500 мг/м<sup>2</sup> доксорубина.

**Монотерапия мРМЖ.** В рандомизированном исследовании III фазы изучали эффективность и безопасность монотерапии ПЛД в сравнении с классическим доксорубином в 1-й линии терапии диссеминированного РМЖ.

В исследовании участвовали 509 женщин с мРМЖ, ранее не получавших химиотерапию по поводу диссеминированного процесса [34]. Критерием включения в исследование было наличие удовлетворительной функции сердца: ФВЛЖ в пределах референсных значений. После рандомизации одна группа больных получала ПЛД 50 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед, другая — доксорубин

**Таблица 1.** Сравнительные данные по токсичности доксорубина и пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД)

Table 1. Comparative data on toxicity of doxorubicin and pegylated liposomal doxorubicin (PLD)

Показатель	Доксорубин	ПЛД
Химические ожоги при попадании препарата подкожно Chemical burns due to subcutaneous drug administration	+++	+/-*
Инфузионная реакция Infusion reaction	—	+0**
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	++	+/-
Миелосупрессия Myelosuppression	+++***	+
Стоматит/мукозит Stomatitis/mucositis	++	++
Ладонно-подошвенный синдром Palmar-plantar erythrodysesthesia	—	++
Кардиотоксичность Cardiotoxicity	+++	+/-
Алопеция Alopecia	+++	+

\*Наличие/отсутствие побочного эффекта.

\*\*Зависит от скорости инфузии.

\*\*\*III–IV степени побочного эффекта.

\*Presence/absence of a side effect.

\*\*Depends on infusion velocity.

\*\*\*Side effect grades III–IV.

бицин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. Результаты исследования приведены в табл. 2.

Эффективность ПЛД и обычного доксорубина оказалась сопоставимой по всем оцениваемым показателям, включая выживаемость до прогрессирования (ВДП) (медианы 6,9 и 7,8 мес соответственно), общую выживаемость (ОВ) (медианы 21 и 22 мес соответственно) и объективный ответ (ОО) (33 и 38 % соответственно). В то же время частота развития побочных эффектов у больных, получавших ПЛД, была значительно ниже: алопеция – 20 % против 66 %, тошнота – 37 % против 53 %, рвота – 19 % против 31 %, нейтропения – 4 % против 10 %. Ладонно-подошвенный синдром – побочный эффект, специфичный для ПЛД, отмечался в 48 % случаев, однако его IV степень не регистрировалась ни у одной больной, а III степень – только у 17 % пациенток. Важно подчеркнуть,

**Таблица 2.** Результаты исследования эффективности и безопасности монотерапии пегилированным липосомальным доксорубином (ПЛД) в сравнении с доксорубином в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железыTable 2. Results of the study of effectiveness and safety of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) monotherapy compared to doxorubicin in the 1<sup>st</sup> line therapy of metastatic breast cancer

Показатель	Подгруппа больных	
	Доксорубин, N = 255	ПЛД, N = 254
Объективный ответ, %, в том числе: Objective response, %, including:	38	33
• полный регресс • full regression	4	3
• частичный регресс • partial regression	34	30
Стабилизация процесса, % Stabilization, %	25	25
Прогрессирование заболевания, % Disease progression, %	11	18
Медиана времени до прогрессирования, мес Median time to progression, months	7,8	6,9
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	22	21

что результаты по кардиобезопасности значительно различались: по сравнению с применением доксорубина лечение ПЛД ассоциировалось со значительно более низкой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, а случаев кардиотоксичности с симптомами застойной сердечной недостаточности на фоне терапии ПЛД не зарегистрировано (табл. 3). В целом риск кардиотоксичности был в 3 раза выше у пациентов, получающих обычный доксорубин, по сравнению с получающими ПЛД ( $p < 0,001$ ), причем у многих больных группы доксорубина имелись клинические проявления сердечной недостаточности. У всех пациентов, получавших ПЛД, кардиотоксичность проявлялась лишь бессимптомным снижением ФВЛЖ [34].

Особый интерес представляют данные подгруппового анализа кардиотоксичности у пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Значительную часть больных, получающих химиотерапию, составляют пациентки с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. В этом исследовании факторами риска кардиальных осложнений счи-

**Таблица 3.** Анализ частоты развития кардиотоксичности монотерапии пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) в сравнении с доксорубицином в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железыTable 3. Analysis of the rate of cardiotoxicity development for pegylated liposomal doxorubicin (PLD) monotherapy compared to doxorubicin in the 1<sup>st</sup> line therapy of metastatic breast cancer

Показатель	Подгруппа больных	
	Доксорубицин, N = 255	ПЛД, N = 254
Кардиотоксичность, n/%: Cardiotoxicity, n/%:		
↓ФВЛЖ ↓LVEF	48/18,8*	10/3,9*
клинические проявления ЗСН clinical manifestations of CHF	10/3,9	0
без клинических проявлений ЗСН without clinical manifestations of CHF	38/14,9	10/3,9
Среднее ↓ФВЛЖ, % Mean ↓LVEF, %	17,2	2,3

\* $p < 0,001$ .**Примечание.** ЗСН — застойная сердечная недостаточность, ↓ФВЛЖ — снижение фракции выброса левого желудочка.**Note.** CHF stands for congestive heart failure, ↓LVEF — decreased left ventricular ejection fraction.**Таблица 4.** Анализ частоты развития кардиотоксичности в подгруппах больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, %

Table 4. Analysis of the rate of cardiotoxicity development in the patient subgroups with high risk of cardiovascular complications, %

Показатель	Подгруппа больных	
	Доксорубицин	ПЛД
Возраст (≥65 лет) Age (≥65 years)	13,6	0
Наличие факторов риска кардиальных осложнений Presence of risk factors for cardiac complications	21,0	4,3
Предшествующая терапия АА Previous AA therapy	38	2,7

**Примечание.** ПЛД — пегилированный липосомальный доксорубицин, АА — антрациклиновые антибиотики.**Note.** PLD — pegylated liposomal doxorubicin, AA — anthracycline antibiotics.

тали предшествующую лучевую терапию на область средостения, возраст >65 лет, сердечную патологию в анамнезе (инфаркт миокарда, аритмию или стенокардию), артериальную гипертензию или сахарный диабет. Кроме того, были выделены подгруппы больных >65 лет или с предшествующей адъювантной терапией антрациклинами. Высокий уровень безопасности при применении ПЛД (в отличие от классического доксорубицина) продемонстрирован во всех анализируемых подгруппах (табл. 4). Для пациенток с предшествующей терапией АА назначение обычного доксорубицина по сравнению с ПЛД увеличивало риск кардиальных осложнений более чем в 7 раз, а общая частота сердечных событий на фоне лечения доксорубицином достигла 38 % против 2,7 % на фоне ПЛД (см. табл. 4) [34].

В другом рандомизированном исследовании III фазы изучалась эффективность ПЛД в качестве 2–3-й линии химиотерапии мРМЖ, резистентного к таксанам [35] и антрациклинам. Целью исследования было определение не только непосредственной эффективности, но и ВДП. При этом 301 больная была рандомизирована в группу ПЛД — 50 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед ( $n = 150$ ), или группу сравнения ( $n = 151$ ), получавшую винорелбин 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно либо митомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 28-й дни + винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> в 1, 14, 28 и 42-й дни в первые 2 цикла терапии (продолжительность — 56 дней). С 3-го цикла митомицин назначали в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, а винбластин в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 21-й дни.

Медиана ВДП у больных группы ПЛД составила 2,9 мес, в группе сравнения — 2,5 мес. При дополнитель-

ном анализе обнаружено, что у больных, не получавших ранее антрациклины, медиана ВДП в группе ПЛД увеличилась в 2,5 раза (5,8 мес против 2,1 мес). Медиана ОВ составила 10,4 мес в группе ПЛД против 9 мес в группе сравнения.

Таким образом, проведенные клинические исследования III фазы продемонстрировали сопоставимую эффективность и минимальную кардиотоксичность ПЛД при использовании в качестве монотерапии мРМЖ. Отсутствие кумулятивной дозы и токсичности дает возможность длительного применения ПЛД в качестве монотерапии мРМЖ. Кроме того, это послужило основанием для изучения его и в комбинациях с другими цитостатическими препаратами.

#### **Комбинация ПЛД с препаратами таксанового ряда.**

Комбинированные режимы химиотерапии имеют абсолютные преимущества перед монотерапией с точки зрения эффективности и являются вариантом выбора у пациенток с бурно прогрессирующим опухолевым процессом или множественным поражением висцеральных органов. В данной клинической ситуации наиболее эффективны комбинации на основе АА и препаратов таксанового ряда.

Проведены многочисленные пилотные исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность комбинации ПЛД с препаратами таксанового ряда. В зависимости от линии лечения общий эффект составил от 40 % (для 2–3-й линий) до 75 % в 1-й линии [36–39].

В рандомизированном исследовании III фазы сравнили комбинацию ПЛД с доцетакселом и доцетаксел в монорежиме у больных мРМЖ, которые ранее получали АА в неoadъювантных/адъювантных режимах [40]. В исследование включена 751 пациентка с признаками прогрессирования заболевания не менее чем через 12 мес после окончания применения АА. В группе контроля проводили стандартную химиотерапию 1-й линии – доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, в группе исследования получали комбинацию ПЛД 30 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.

Результаты исследования показали, что добавление ПЛД достоверно увеличивает по сравнению с монотерапией медиану ВДП (7,0 и 9,8 мес соответственно;  $p = 0,000001$ ) и частоту ОО (26 и 35 % соответственно;  $p = 0,0085$ ). Различий в ОВ не выявлено (медианы 20,6 и 20,5 мес для монотерапии и комбинации соответственно;  $p = 0,81$ ). При этом частота нежелательных явлений и качество жизни, оцененное по опросникам FACT-B, были одинаковыми в сравниваемых группах. Токсичность III–IV степени отмечена у 72 и 78 % больных в группах монотерапии и комбинации соответственно. Очень важно, что добавление ПЛД не увеличивало риск кардиотоксичности: симптомные сердечные осложнения зарегистрированы у 4 % пациентов группы доцетаксела и у 5 % группы ПЛД + доцетаксел, клинически значимое

снижение ФВЛЖ отмечено у 5 % пациенток каждой группы.

Таким образом, добавление ПЛД к доцетакселу в качестве 1-й линии химиотерапии мРМЖ после неoadъювантного/адъювантного применения АА достоверно увеличивает ВДП и частоту ОО, не влияя на качество жизни и токсичность лечения. Частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии с включением ПЛД не увеличивается даже в группе пациенток, которые получали АА при неoadъювантном/адъювантном лечении.

#### **Комбинация ПЛД с трастузумабом при РМЖ с гиперэкспрессией HER2**

Не менее 25 % всех случаев РМЖ относятся к HER2<sup>+</sup>-варианту, который характеризуется высокой агрессивностью и относительной химиорезистентностью. Как было сказано выше, лечение опухолей с гиперэкспрессией HER2<sup>+</sup> представляет собой особый раздел терапии РМЖ. Дело в том, что стандартом терапии больных РМЖ с гиперэкспрессией HER2<sup>+</sup> является использование моноклонального антитела – трастузумаба, которое в монотерапии РМЖ обладает незначительной кардиотоксичностью (2,6 %), но в комбинации с АА (доксорубицином, эпирубицином) значительно увеличивает риск развития кардиотоксичности – до 28 %, и на сегодняшний день применение комбинации АА и трастузумаба возможно только в неoadъювантных режимах терапии с ограничением предельно допустимой дозы доксорубицина до 180 мг/м<sup>2</sup> и эпирубицина до 360 мг/м<sup>2</sup>. В связи с этим интересны данные серии проспективных многоцентровых исследований II фазы по применению комбинации ПЛД и трастузумаба при HER2<sup>+</sup> мРМЖ.

ECOG E3198 [41, 42] – первое рандомизированное исследование II фазы по изучению безопасности и эффективности комбинации доцетаксела и ПЛД ± трастузумаба. В исследование вошли 84 пациентки с мРМЖ, которые в качестве 1-й линии получали ПЛД 30 мг/м<sup>2</sup> и доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед (группа А,  $n = 38$ ). В группе больных (В,  $n = 46$ ) с гиперэкспрессией HER2 дополнительно назначали трастузумаб. Ни у одной из пациенток не зарегистрировано симптомов сердечной недостаточности. В 13 % случаев в группе А и в 10 % случаев в группе В отмечено бессимптомное снижение ФВЛЖ. Эффективность по группам: частота ОО 47,4 и 45,7 %, медианы длительности ответа 10,1 и 14,7 мес, медианы ВДП 11,0 и 10,6 мес, медианы ОВ 24,6 и 31,8 мес соответственно. В исследовании отмечен высокий для мРМЖ уровень 5-летней выживаемости – 24,9 и 22,2 % в HER2<sup>–</sup> и HER2<sup>+</sup> группах соответственно.

В другом исследовании II фазы D.J. Slamon и соавт. показали, что ПЛД в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>, назначавшийся



каждые 4 нед в комбинации с трастузумабом в еженедельном режиме, был эффективен в качестве 1-й линии терапии у больных мРМЖ с гиперэкспрессией HER2<sup>+</sup> [43]. Общий эффект составил 55 % среди всех пациенток и 65 % у больных, не получавших ранее АА. Кардиотоксичность, отмеченная у 10 % пациенток (3/30), при назначении комбинации ПЛД с трастузумабом проявлялась только бессимптомным снижением ФВЛЖ.

Еще одна комбинация на основе ПЛД (ПЛД + циклофосфамид + трастузумаб) была изучена при HER2<sup>+</sup> мРМЖ в исследовании II фазы GEI–SAM/2004–05 [44]. В группе из 48 обследованных пациенток зарегистрирована высокая непосредственная эффективность режима (частота ОО 68,8 %, включая 12,5 % случаев полного регресса), а также впечатляющие показатели ВДП (медиана 12 мес) и ОВ (медиана 34,2 мес). Основными видами токсичности III–IV степени были фебрильная нейтропения (6,25 %), ладонно-подошвенный синдром III степени (29,2 %) и мукозиты III–IV степени (22,9 %). Случаев симптомных сердечных нарушений не зарегистрировано.

Таким образом, на основании исследований II фазы подтверждена высокая кардиобезопасность и эффективность комбинации ПЛД с трастузумабом. Можно с уверенностью утверждать, что ПЛД является альтернативой доксорубину для пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности.

### Заключение

Знание патогенеза и основных факторов риска кардиотоксичности АА позволило разработать различные методики, направленные на предупреждение и раннее выявление, а также ряд рекомендаций, направленных на уменьшение риска развития кардиотоксичности. ПЛД благодаря своей уникальной формуле практически не обладает антрациклиновой кардиотоксичностью, накапливается преимущественно в опухолевой ткани. Результаты клинических исследований подтверждают, что ПЛД, как и классический доксорубин, имеет равную эффективность и значимо меньшую кардиотоксичность, особенно у антрациклинопредлеченных пациенток или больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствие у ПЛД кумулятивной токсичности и предельно допустимой дозы позволяет проводить пролонгированную терапию до прогрессирования болезни, что достоверно увеличивает ОВ больных мРМЖ. Возможно назначение комбинированных режимов на основе ПЛД, включая комбинацию ПЛД с трастузумабом, которая продемонстрировала преимущества как с точки зрения кардиобезопасности, так и с точки зрения эффективности, и может быть вариантом выбора одной из линий лечения HER2-позитивного мРМЖ. Кроме того, ПЛД, как показали исследования, имеет преимущества не только в связи с меньшей кардиотоксичностью, но и меньшим миелосупрессивным эффектом.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стуков А.Н., Бланк М.А., Семиглазова Т.Ю. и др. Фармакотерапия опухолей (Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича). Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. СПб: Вопросы онкологии, 2017. С. 238–69. [Stukov A.N., Blanc M.A., Semiglazova T.Y. et al. Pharmacotherapy of tumors (Dedicated to the memory of Mikhail Lazarevich of Gershanovich). Eds. A.N. Stukov, M.A. Blanc, T.Y. Semiglazova, A.M. Belyaev. SPb: Voprosy onkologii, 2017. P. 238–69. (In Russ.)].
2. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and ship statistics, survi-vor 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(4):220–41. DOI: 10.3322/caac.21149. PMID: 22700443. PMID: 23485231.
3. Овчинников А.Г., Скоробогатова А.В., Семиглазова Т.Ю., Козьявин Н.А. и др. Кардиотоксическое действие трастузумаба: механизмы развития, диагностика, лечение. Вопросы онкологии 2016;6: 719–31. [Ovchinnikov A.G., Skorobogatova A.V., Semiglazova T.U., Kozyavin N.A. et al. Cardiotoxicity trastuzumab: mechanisms of development, diagnosis, treatment. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2016;6:719–31. (In Russ.)].
4. Armstrong G.T., Oeffinger K.C., Chen Y. et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 2013;31:3673–80. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3205. PMID: 24002505.
5. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211. PMID: 27567406.
6. Riccio G., Coppola C., Piscopo G. et al. Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? Hum Vaccin Immunother 2016;12:1124–31. DOI: 10.1080/21645515.2015.1125056. PMID: 26836985.

7. 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;97:2869–79. DOI: 10.1002/cncr.11407. PMID: 12767102.
8. Mantarro S., Rossi M., Bonifazi M. et al. 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;11:123. DOI: 10.1007/s11739-015-1362-x. PMID: 26712595.
9. Lancellotti P., Galderisi M., Donal E. et al. Protocol update and preliminary results of EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity (COT) Registry of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Failure* 2017;4:312–8. DOI: 10.1002/ehf2.12162. PMID: 28772051.
10. Chow E.J., Chen Y., Kremer L.C. et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394–402. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1373. PMID: 25287823.
11. Ezaz G., Long J.B., Gross C.P. et al. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472. DOI: 10.1161/JAHA.113.000472. PMID: 24584736.
12. Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T. et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035. PMID: 23199515.
13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.
14. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–93. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192. PMID: 25239940.
15. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095. PMID: 20117401.
16. Negishi K., Negishi T., Hare J.L. et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493–8. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.008. PMID: 23562088.
17. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184. PMID: 25525063.
18. Jolly M.-P., Jordan J.H., Meléndez G.C. et al. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *J of Cardiovas Magnetic Resonance* 2017. DOI: 10.1186/s12968-017-0373-3. PMID: 28768517.
19. Srikanthan K., Klug R., Tirona M. et al. Creating a biomarker panel for early detection of chemotherapy related cardiac dysfunction in breast cancer patients. *J Clin Exp Cardiol* 2017;8(3):pii: 507. DOI: 10.4172/2155-9880.1000507. PMID: 28642833.
20. Cardinale D., Sandri M.T. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–129. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.04.002. PMID: 20728699.
21. Ky B., Carver J.R. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:323–31. DOI: 10.1016/j.hfc.2011.03.00. PMID: 21749884.
22. Wittayanukorn S., Qian J., Westrick S.C. et al. Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or  $\beta$ -blockers in older adults with breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2017; May 23. Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/COC.0000000000000389. PMID: 28537988.
23. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a  $2 \times 2$  factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw022. PMID: 26903532.
24. Pituskin E., Haykowsky M., Mackey J.R. et al. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101–Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer* 2011;11:318. DOI: 10.1186/1471-2407-11-318. PMID: 21794114.
25. Guglin M., Munster P., Fink A. et al. Lisinopril or Coreg CR in reducing cardiotoxicity in women with breast cancer receiving trastuzumab: A rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2017;188:87–92. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184. PMID: 25525063.
26. Floyd J.D., Perry M.C. Cardiotoxicity of cancer therapy. Chapter 19. In: The chemotherapy source book. Ed. Perry M.C. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:179–91.
27. Schimmel K., Richel D.J., Renee B.A. et al. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30:181–91. DOI: 10.1016/j.ctrv.2003.07.003. PMID: 15023436.
28. Jones R., Ewer M. Cardiac and cardiovascular toxicity of non-anthracycline drugs. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1249–69. DOI: 10.1586/14737140.6.9.1249. PMID: 17020459.
29. Yeh E., Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy incidence pathogenesis diagnosis and management. *J Am College of Cardiology* 2009;53:2231–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050. PMID: 19520246.
30. Ewer M., Benjamin R.S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. In: The chemotherapy source book. Ed. Perry M.C. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001:458–68.
31. Floyd J.D., Perry M.C. Cardiotoxicity of cancer therapy. Chapter 19. In: The chemotherapy source book. Ed. Perry M.C. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:179–91.
32. Crone S.A., Zhao Y.Y., Fan L. et al. Erbb2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002;8(5):459–65. DOI: 10.1038/nm0502-459. PMID: 11984589.
33. Symon Z., Peyser A., Tzernach D. et al. Selective delivery of doxorubicin to patients with breast carcinoma metastases by stealth liposomes. *Cancer* 1999;86:72–8. PMID: 10391566.
34. O'Brein M.E., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440–9. PMID: 4998846.
35. Keller A.M., Mennel R.G., Georgoulas V.A. et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mytomycin C plus vinblastin in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3893–901.

- DOI: 10.1200/JCO.2004.08.157.  
PMID: 15459210.
36. Woll P.J., J. Carmichael, A.H. Calvert et al. Doxil plus paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: update of phase II efficacy and safety study. ASCO 2001;20:67b.
37. Gasparini G., Morabito A., Fanelli M. et al. Phase I–II study of liposomal doxorubicin and docetaxel as first-line treatment in patients with metastatic breast cancer. ASCO 2002; 21:54b.
38. Moore M.R., Srinivasian J. et al. Phase III randomized trial of doxorubicine plus paclitaxel (AT) versus doxorubicine HCl liposome injection plus paclitaxel (DT) in metastatic breast cancer. ASCO 1998; abstr.614.
39. Jones V., Finucane D. et al. Phase II study of weekly paclitaxel and liposomal doxorubicin in patients with locally advanced and metastatic breast cancer. ASCO 2000;19:116a.
40. Chia S.K., Clemons M., Martin L.A. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2006;24(18): 2773–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8331. PMID: 16682726.
41. Wolff A.C., Wang M. et al. Cardiac safety and clinical activity of pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel with and without trastuzumab as 1<sup>st</sup> line chemotherapy in HER-2 positive and HER-2-negative metastatic breast cancer. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2004; abstr. 3040.
42. Wolff A.C., Wang M., Li H. et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. Breast Cancer Res Treat 2010;121(1):111–20. DOI: 10.1007/s10549-010-0838-7. PMID: 20333545.
43. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783–92. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101. PMID: 11248153.
44. Martin M., Sánchez-Rovira P., Muñoz M. et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 study. Ann Oncol 2011;22(12):2591–6. DOI: 10.1093/annonc/mdr024. PMID: 21421542.

Поступила в редакцию 04.08.2017 г. Поступила в печать 23.08.2017 г.