

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ HER2-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЕЙ

Е.А. Гайсина, В.И. Павлова, А.Г. Ткачев, А.Ю. Ефанов,
М.С. Шведский, Д.С. Плотникова

ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень, Россия
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

CARDIOTOXICITY DUE TO HER2-TARGETED THERAPY

Е.А. Gaisina, V.I. Pavlova, A.G. Tkachev,
A.Y. Efanov, M.S. Shvedsky, D.S. Plotnikova

Medical Center "Medical City", Tyumen, Russia
Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Гайсина Елена Александровна – к.м.н. (SPIN-код: 9137-7968). Место работы и должность: начальник службы противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Адрес: Россия, 625041, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32; доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Телефон: +7 (950) 497-07-76. Электронная почта: timurag@mail.ru

Павлова Валерия Игоревна – к.м.н. (SPIN-код: 8525-7207; AuthorID: 1173467; ORCID iD: 0000-0002-0899-0809). Место работы и должность: директор-главный врач ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Адрес: Россия, 625041, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32; и.о. заведующего кафедрой онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; Телефон: +7 (904) 491-66-22. Электронная почта: pavlova.valeria@mail.ru

Ткачев Андрей Геннадьевич – к.м.н. (SPIN-код: 1421-4311). Место работы и должность: заместитель директора-главного врача по медицинской части ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Адрес: Россия, 625041, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32; доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: senilis@mail.ru

Ефанов Алексей Юрьевич – д.м.н. (SPIN-код: 6423-3149, AuthorID: 736314). Место работы и должность: профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Электронная почта: efan_8484@mail.ru

Шведский Максим Сергеевич – аспирант второго года (SPIN-код: 2797-1965; ORCID iD: 0000-0002-8854-2773). Место учебы: кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Телефон: +7 (904) 491-84-57. Электронная почта: shvedsky99@gmail.com

Плотникова Дарья Сергеевна – врач-онколог (SPIN-код: 9166-4450; Researcher ID: GLT-1124-2022; ORCID iD: 0000-0003-3908-0151). Место работы и должность: врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Адрес: Россия, 625041, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32. Телефон: +7 (919) 927-39-78. Электронная почта: plotnikova98@yandex.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространённой формой среди онкологических заболеваний у женщин. Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2 или ErbB2) встречается в 20-25% случаев инвазивного РМЖ и является фактором неблагоприятного прогноза заболевания. HER2-таргетная терапия значительно улучшила общую выживаемость у пациенток с HER2-положительным РМЖ. Однако, несмотря на очевидные преимущества использования препаратов из группы анти-HER2 в сочетании с антрациклинами, серьезные опасения вызывают их кардиотоксические эффекты. *Цель обзора* – осветить недавние публикации, которые расширили наши знания о профилактике кардиотоксичности, связанной с HER2-таргетными препаратами. *Материалы и методы.* Проанализирован ряд публикаций на базе агрегатора PubMed, MedLine не старше 10 лет. Поиск проводился по запросу: «Cardiotoxicity and anti-HER2 therapy». Из 93 источников было выбрано 50 по критерию наличия данных о применении у онкологических больных С/В (сакубитрил / валсартан) с сопутствующей кардиопатологией. *Результаты:* в настоящее время механизм кардиотоксичности анти-HER2 препаратов до конца не изучен. Считается, что препараты, нацеленные на HER2, ингибируют образование димеров HER2/NRG 1, вызывая увеличение АФК в митохондриях кардиомиоцитов и ингибируя пути PI3K/Akt и Ras/MAPK, что приводит к апоптозу клеток. Антиоксиданты, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы, статины и другие препараты могут оказывать кардиопротекторное действие при использовании с препаратами, нацеленными на ErbB2.

Ключевые слова: кардиотоксичность, HER2/неu положительный рак молочной железы, трастузумаб, пертузумаб, антрациклины

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространённой формой рака у женщин, и заболеваемость им с годами растёт. Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2 или ErbB2) встречается в 20-25% случаев инвазивного РМЖ и является фактором неблагоприятного прогноза заболевания. HER2-таргетная терапия значительно улучшила общую выживаемость у пациенток с HER2-положительным РМЖ. Однако, несмотря на очевидные преимущества использования препаратов из группы анти-HER2 в сочетании с антрациклинами, серьёзные опасения вызывают их кардиотоксические эффекты [2, 3].

Цель обзора – провести анализ данных литературы о профилактике кардиотоксичности, связанной с HER2-таргетными препаратами при лечении РМЖ.

Материалы и методы

Проанализирован ряд публикаций на базе агрегатора PubMed, MedLine за последние 5 лет. Поиск проводился по запросу: «Cardiotoxicity and anti-HER2 therapy». Из 93 источников было выбрано 50 по критерию наличия данных о применении у онкологических больных С/В (сакубитрил / валсартан) с сопутствующей кардиопатологией.

Обсуждение

Механизмы развития кардиотоксичности

В исследованиях показано, что при использовании в комбинации с антрациклинами, а также при последовательном назначении, трастузумаб способствует и усугубляет кардиотоксичность, вызванную антрациклинами, воздействуя на различные клеточные механизмы, связанные с выживанием и восстановлением миокарда [2, 3].

В настоящее время имеются данные о двух возможных вариантах развития кардиотоксичности при использовании Трастузумаба. Первый путь – препарат влияет на рост, развитие, выживаемость и нормальную функцию кардиомиоцитов, ингибируя сборку ключевых комплексов, участвующих в этом процессе, а также может снижать способность кардиомиоцитов реагировать на стрессовые события, приводя к кардиотоксичности. ERBB2 жизненно важен для пролиферации и функционирования кардиомиоцитов, а также действует как кофермент ERBB4 и NRG1, и комбинация последних двух будет способствовать гетеродимеризации ERBB4 / ERBB2 вместе с активацией путей ERK-

MAPK и PI3K-Akt, которые могут поддерживать пролиферацию и сокращение кардиомиоцитов [4]. Вторым механизмом токсичности заключается в том, что трастузумаб повышает соотношение проапоптотических белков BCL-XS, нарушает целостность митохондриальных мембран и активирует пути апоптоза [6, 7, 8, 9]. Примечательно, что анти-ERBB2 препараты не являются в равной степени кардиотоксичными. Например, лапатиниб, блокирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и может вызывать менее выраженные кардиотоксические эффекты, чем трастузумаб [5].

Клинические особенности кардиотоксичности анти-HER2 препаратов. Моноклональные антитела. Кардиотоксичность, ассоциированная с трастузумабом, обычно характеризуется обратимым бессимптомным снижением ФВЛЖ [10]. Есть доказанная связь между частотой возникновения систолической дисфункции на фоне таргетной терапии и изначального состояния сердечной мышцы. В исследовании J. Herrmann с коллегами показано, что у пациентов с исходно сниженной фракцией выброса, проходящих терапию трастузумабом по поводу РМЖ, симптоматическая сердечная недостаточность развивалась чаще [7]. Тогда возникает вопрос, с какими показателями сердечной деятельности пациентки могут безопасно получать данную терапию. Hussain Y. с соавт. обнаружили, что пациенты с бессимптомным снижением ФВЛЖ до уровня <50% могут продолжать лечение трастузумабом, если ожидается, что они получат пользу от дополнительной терапии анти-HER2 препаратами [12]. Данных за развитие диастолической дисфункции при применении только трастузумаба без химиотерапии нет [11].

Другой препарат из группы анти HER2/neu «Пертузумаб» при комбинированной противоопухолевой терапии способен вызывать нейтропению и диарею. Кардиотоксический эффект этого препарата выражен слабо, а общая токсичность является управляемой [13]. Существуют данные о случаях развития острого коронарного синдрома (ОКС) на фоне применения «Пертузумаба», однако в исследовании F. Lунсе с коллегами [14] не было получено статистической разницы в частоте его возникновения между комбинированной терапией пертузумабом в сочетании с трастузумабом и только трастузу-

мабом. Это согласуется с результатами двух предыдущих проспективных исследований [15, 16]. Пертузумаб может только ингибировать димеризацию ErbB2/3, но не блокирует сигнальный путь ErbB2/4 в кардиомиоцитах [16].

Факторы риска развития трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности включают предыдущее воздействие антрациклинов и обычные сердечно-сосудистые факторы риска. Несколько клинических исследований продемонстрировали, что предыдущее воздействие антрациклинов, по-видимому, является наиболее важным. Это может быть связано с тем, что ингибирование пути HER2 трастузумабом усугубляет повреждения, вызванные окислительным стрессом, индуцированным антрациклинами, что способствует дальнейшему накоплению АФК [17, 18].

Конъюгаты. Одним из новых современных препаратов является конъюгат моноклонального антитела Трастузумаб и цитотоксического агента – ингибитора полимеризации тубулина DM1, который не оказывает повреждающего действия на окружающие здоровые клетки, так как обеспечивает селективное действие на злокачественные клетки. За счёт этого частота сердечных событий у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин (T-DM1), ниже [19]. Также, как уже было сказано выше, кардиотоксичность является обратимой. Например, в масштабном мета-анализе с включением 1961 пациента, которым проводилось лечение T-DM1, и такими факторами риска как возраст ≥ 65 лет и исходным уровнем ФВЛЖ $< 55\%$, у большинства (79%) после прекращения лечения наблюдалось разрешение кардиотоксичности [20]. В исследовании III фазы Marianne сравнивали T-DM1 с T-DM1 + пертузумаб и трастузумаб + таксан, и обе схемы с T-DM1 (0,8 и 2,5% соответственно) имели более низкую частоту снижения ФВЛЖ, чем схема трастузумаба (4,5%) [21]. В исследовании Кэтрин нежелательные явления со стороны сердца в целом были очень редкими (0,3) [22].

Другой конъюгат – Трастузумаб дерукстекал (DS-8201) был одобрен FDA для лечения неоперабельного или метастатического HER2-положительного РМЖ в декабре 2019 года [23], редко вызывает кардиотоксические явления, а наиболее распространёнными побочными эффектами являются гематологические, включая анемию, нейтропе-

нию, тромбоцитопению и лейкопению. Другие побочные эффекты включают интерстициальное заболевание легких и пневмонию [24].

Диагностические и лечебно - профилактические тактики. УЗИ сердца является основным методом выявления сердечной недостаточности, вызванной кардиотоксичностью. Нарушение диастолической функции левого желудочка до начала лечения является независимым фактором риска кардиотоксичности при применении трастузумаба, а оценка диастолической функции перед назначением предсказывает риск кардиотоксичности [25]. Более того, диастолическая дисфункция была более чувствительной к негативным воздействиям препарата, чем фракция выброса левого желудочка [26]. Анализ глобальной продольной деформации (GLS) миокардиального и коронарного резерва позволяет выявлять изменения сердца раньше и более полно [27]. Ретроспективное исследование показало, что лечение антрациклинами и трастузумабом приводило к раннему ухудшению GLS левого желудочка, периферической деформации и скорости систолического напряжения, а также влияли на GLS и скорость деформации правого желудочка. Тем не менее, ранние изменения GLS являются хорошим предиктором кардиотоксичности [28]. GLS является предпочтительным методом для выявления сердечной токсичности [29]. Последний мета-анализ, включающий 21 исследование, 1782 пациента, получавших антрациклины с трастузумабом или без него, показал, что пациенты со стойким ухудшением диастолической функции на фоне приёма химиотерапевтических препаратов при РМЖ имеют небольшой риск последующей систолической дисфункции [30-32]. Таким образом, исследование 2D-GLS представляется наиболее подходящим для клинического применения у отдельных пациентов.

Проведённые на сегодняшний день исследования первичной профилактики свидетельствуют о потенциальной пользе профилактического приема кардиопротекторных препаратов, хотя величина пользы остаётся скромной [33-35].

Биологические маркеры. С ростом исследований выявление кардиотоксичности не ограничивается визуализацией, и использование биологических маркеров становится все более распространённым в клинической практике [36, 37]. Плацентарный фактор ро-

ста (PLGF), фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и тропонин I (TnI), NT-proBNP могут предсказывать снижение ФВЛЖ и являются перспективными биомаркерами для выявления сердечной функции [38, 39].

Заключение

Терапия, направленная на HER2, имеет основополагающее значение для современного лечения РМЖ и улучшила прогноз для пациентов с HER2-положительным заболеванием [39]. Стратегии выявления пациентов с наибольшим риском кардиотоксичности во время терапии имеют жизненно важное значение для обеспечения максимальной безопасности и эффективности HER2-таргетной терапии. Необходимы дальнейшие исследования первичной профилактики у пациентов с высоким риском кардиотоксичности, разработка валидированной шкалы для оценки риска возникновения нежелательных явлений. Пациенты с высоким риском кардиотоксичности и/или те, у кого есть субклиниче-

ские признаки кардиотоксичности, могут представлять собой ключевую демографическую группу, которая может получить пользу от более интенсивного кардиомониторинга или лечения кардиопротекторными препаратами, в то время как меньший кардиомониторинг может быть целесообразным для пациентов без сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, получающих лечение по схемам лечения рака с низким риском [40-42]. Ключевые вопросы, требующие ответа, включают в себя, как прерывание приёма трастузумаба из-за сердечной токсичности влияет на рак и сердечно-сосудистые нежелательные явления, также переносимость таргетной терапии HER2 у пациентов, у которых развивается кардиотоксичность без сердечной недостаточности [43-46]. Продолжение сотрудничества между кардиологическим и онкологическим сообществами позволит провести клинические исследования, необходимые для ответа на эти важные вопросы и дальнейшей оптимизации долгосрочных результатов лечения пациенток с РМЖ.

Литература / References:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Nicolazzi M.A., Carnicelli A., Fuorlo M., Scaldaferrri A., Masetti R., Landolfi R., Favuzzi A.M.R. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* 2018; 22: 2175-2185. DOI: 10.26355/eurrev_201804_14752
3. Bhagat A., Kleinerman E.S. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1257: 181-192.
4. Zekri J., Rasool H., Rizvi S.A.J., et al. Cardiac function in women receiving dual anti-Her2 antibodies (trastuzumab and pertuzumab) combined with chemotherapy for breast cancer. *Womens Health (Lond).* 2023; 19: 17455057231166837. DOI: 10.1177/17455057231166837
5. Madanat L., Gupta R., Weber P., et al. Cardiotoxicity of Biological Therapies in Cancer Patients: An In-depth Review. *Curr Cardiol Rev.* 2023; 19 (3): e310522205428. DOI: 10.2174/1573403X18666220531094800
6. Bhagat A., Kleinerman E.S. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1257: 181-192. DOI: 10.1007/978-3-030-43032-0_15
7. Herrmann J. Adverse Cardiac Effects of Cancer Therapies: Cardiotoxicity and Arrhythmia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (8): 474-502. DOI: 10.1038/s41569-020-0348-1
8. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [published correction appears in *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023 May 31; 24 (6): e98]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022; 23 (10): e333-e465. DOI: 10.1093/ehjci/jeac106
9. Khairmar S.I., Kulkarni Y.A., Singh K. Cardiotoxicity linked to anticancer agents and cardioprotective strategy. *Arch Pharm Res.* 2022; 45 (10): 704-730. DOI: 10.1007/s12272-022-01411-4
10. Nowsheen S., Aziz K., Park J.Y., Lerman A., Villarraga H.R., Ruddy K.J., et al. Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (15): e008637. DOI: 10.1161/JAHA.118.008637
11. Upshaw J.N., Finkelman B., Hubbard R.A., Smith A.M., Narayan H.K., Arndt L., et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function with Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13 (1 Pt 2): 198-210. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018
12. Hussain Y., Drill E., Dang C.T., Liu J.E., Steingart R.M., Yu A.F. Cardiac Outcomes of Trastuzumab Therapy in Patients with HER2-Positive Breast Cancer and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019; 175 (1): 239-246. DOI: 10.1007/s10549-019-05139-6
13. Van Ramshorst M.S., van Werkhoven E., Honkoop A.H., Dezentjé V.O., Oving I.M., Mandjes I.A., et al. Toxicity of Dual HER2-Blockade with Pertuzumab Added to Anthracycline versus Non-anthracycline Containing Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment in HER2-Positive Breast Cancer: The TRAIN-2 Study. *Breast.* 2016; 29: 153-159. DOI: 10.1016/j.breast.2016.07.017
14. Lynce F., Barac A., Geng X., Dang C., Yu A.F., Smith K.L., et al. Prospective Evaluation of the Cardiac Safety of HER2-Targeted Therapies in Patients with HER2-Positive Breast Cancer and Compromised Heart Function: the SAFE-HEaRt Study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019; 175 (3): 595-603. DOI: 10.1007/s10549-019-05191-2
15. Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., Viale G., et al. Adjuvant Pertuzumab

- and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (2): 122–131. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643
16. Liang Z., He Y., Hu X. Cardio-Oncology: Mechanisms, Drug Combinations, and Reverse Cardio-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (18): 10617. Published 2022 Sep 13. DOI: 10.3390/ijms231810617
17. Zhao Y., Jia H., Hua X., An T., Song J. Cardio-oncology: Shared Genetic, Metabolic, and Pharmacologic Mechanism. *Curr Cardiol Rep.* 2023; 25 (8): 863-878. DOI: 10.1007/s11886-023-01906-6
18. Anjos M., Fontes-Oliveira M., Costa V.M., Santos M., Ferreira R. An update of the molecular mechanisms underlying doxorubicin plus trastuzumab induced cardiotoxicity. *Life Sci.* 2021; 280: 119760. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119760
19. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M., et al. Trastuzumab Emtansine versus Treatment of Physician's Choice for Pretreated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (TH3RESA): a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (7): 689–699. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0
20. Baik A.H. Hypoxia signaling and oxygen metabolism in cardio-oncology. *J Mol Cell Cardiol.* 2022; 165: 64-75. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.12.013
21. Perez E.A., Barrios C., Eiermann W., Toi M., Im Y.H., Conte P., et al. Trastuzumab Emtansine with or without Pertuzumab versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results from the Phase Iii Marianne Study. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (2): 141–148. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4887
22. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch, M., et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (7): 617–628. DOI: DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
23. Narayan P., Osgood C.L., Singh H., Chiu H.-J., Ricks T.K., Chiu Yuen Chow, E., et al. FDA Approval Summary: Fum-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki for the Treatment of Unresectable or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer, 22 Mar. 2021. *Clin. Cancer Res.* 2021; 27: 4478–4485. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4557
24. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (7): 610–621. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
25. Cochet A., Quilichini G., Dygai-Cochet I., Touzery C., Toubreau M., Berriolo-Riedinger A., et al. Baseline Diastolic Dysfunction as a Predictive Factor of Trastuzumab-Mediated Cardiotoxicity after Adjuvant Anthracycline Therapy in Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 130 (3): 845–854. DOI: 10.1007/s10549-011-1714-9
26. Cao L., Cai G., Chang C., Miao A.Y., Yu X.L., Yang, Z.Z., et al. Diastolic Dysfunction Occurs Early in HER2-Positive Breast Cancer Patients Treated Concurrently with Radiation Therapy and Trastuzumab. *Oncologist.* 2015; 20 (6): 605–614. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0299
27. Lorenzin C., Lamberti C., Aquilina M., Rocca A., Cortesi P., Corsi C. Official publication of the American Society of Echocardiography. 2017; 30: 1103–1110.
28. Arciniegas Calle M.C., Sandhu N.P., Xia H., Cha S.S., Pellikka P.A., Ye Z., et al. Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Predicts Early Subclinical Cardiotoxicity Associated with Anthracycline-Trastuzumab Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *BMC cancer.* 2018; 18: 1037. DOI: 10.1186/s12885-018-4935-z
29. Ben Kridis W., Charfeddine S., Toumi N., Daoud J., Kammoun S., and Khanfir, A. A Prospective Study about Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in HER2-Positive Breast Cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2020; 43 (7): 510–516. DOI: 10.1097/COC.0000000000000699
30. Oikonomou E.K., Kokkinidis D.G., Kampaktis P.N., Amir E.A., Marwick T.H., Gupta D., et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 1007–1018. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2952
31. Obasi M., Abovich A., Vo J.B., Gao Y., Papatheodorou S.I., Nohria A., et al. Correction to: statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Causes Control.* 2021; 32: 1407-1409. DOI: 10.1007/s10552-021-01495-1
32. Upshaw J.N., Finkelman B., Hubbard R.A., Smith A.M., Narayan H.K., Arndt L., et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function with Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13 (1 Pt 2): 198–210. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.07.018
33. Calvillo-Arguelles O., Abdel-Qadir H., Michalowska M., Billia F., Sunthalingam S., Amir E., et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy. *Can J Cardiol.* 2019; 35: 153-159. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.11.028
34. Obasi M., Abovich A., Vo J.B., Gao Y., Papatheodorou S.I., Nohria A., et al. Correction to: statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Causes Control.* 2021; 32: 1407-1409. DOI: 10.1007/s10552-021-01495-1
35. Moon G.J., Kim S.J., Cho Y.H., Ryoo S., Bang O.Y. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *J Clin Neurol.* 2014; 10: 140-147.
36. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, 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 J Heart Fail.* 2017; 19: 9-42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
37. Ponde N., Bradbury I., Lambertini M., Ewer M., Campbell C., Ameels H., et al. Cardiac Biomarkers for Early Detection and Prediction of Trastuzumab And/or Lapatinib-Induced Cardiotoxicity in Patients with HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: a NeoALTT0 Substudy (BIG 1-06). *Breast Cancer Res. Treat.* 2018; 168: 631–638. DOI: 10.1007/s10549-017-4628-33
38. Aimo A., Januzzi J.L. Jr, Bayes-Genis A., Vergaro G., Sciarrone P., Passino C., et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 2193-203. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039
39. Zhang S., Wang Y., Wang Y., Peng J., Yuan C., Zhou L., et al. Serum miR-222-3p as a double-edged sword in predicting efficacy and trastuzumab-induced cardiotoxicity for HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant target therapy. *Front Oncol.* 2020; 10: 631. DOI: 10.3389/fonc.2020.00631
40. Jerusalem G., Lancellotti P., Kim S.B. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 177 (2): 237-250. DOI: 10.1007/s10549-019-05303-y

41. Zhang I., Barac A. Cardioprotection for Anti-HER2 Therapy: Considerations for Primary Prevention and Use in Mildly Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Curr Oncol Rep.* 2022; 24 (8): 1063-1070. DOI: 10.1007/s11912-022-01234-y
42. Conduit C., de Boer R.H., Lok S., et al. Real-world impact of anti-HER2 therapy-related cardiotoxicity in patients with advanced HER2-positive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2020; 16 (6): 356-362.
43. Zhang L., Wang Y., Meng W., Zhao W., Tong Z. Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 14312. Published 2022 Aug 22. DOI: 10.1038/s41598-022-18342-1
44. Efthymiadis A., Teoh M. Anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity in breast cancer patients: analysis of real-world data from a UK cancer centre. *Clin Med (Lond).* 2020; 20 (Suppl 2): s20. DOI: 10.7861/clinmed.20-2-s20
45. Kadowaki H., Ishida J., Uehara M., et al. Detection of Profound Myocardial Damage by Cardiac MRI in a Patient with Severe Cardiotoxicity Induced by Anti-HER2 Therapy. *Int Heart J.* 2021; 62 (6): 1436-1441. DOI: 10.1536/ihj.21-388
46. Jafari L., Akhter N. Heart failure prevention and monitoring strategies in HER2-positive breast cancer: a narrative review. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186 (2): 295-303. DOI: 10.1007/s10549-021-06096-6

CARDIOTOXICITY DUE TO HER2-TARGETED THERAPY

E.A. Gaisina^{1,2}, V.I. Pavlova^{1,2}, A.G. Tkachev^{1,2},
A.Y. Efanov², M.S. Shvedsky², D.S. Plotnikova¹

¹Medical Center "Medical City", Tyumen, Russia
²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract:

Breast cancer is the most common form of cancer in women, and its incidence has been increasing over the years. Overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2 or ErbB2) is responsible for 20-25% of invasive breast cancer cases and is associated with an unfavorable prognosis. HER2-targeted therapy significantly improved overall survival in patients with HER2-positive breast cancer. However, despite the benefits of this therapy, its cardiotoxicity is of serious concern, especially when using HER2-targeted therapy in combination with anthracyclines. *The purpose of the review* is to highlight recent publications that have expanded our knowledge about the diagnosis and treatment of cardiotoxicity associated with HER2-targeted drugs. *Materials and methods.* We have analyzed a number of publications based on the aggregator PubMed, MedLine not older than five years. The search was conducted by the query: "Cardiotoxicity and anti-HER2 therapy". Out of 93 sources, 50 were selected according to the criterion of the availability of data on the use in oncological patients with/In with concomitant cardiopathology. *Results:* currently, the mechanism of this cardiotoxicity is not fully understood. It is believed that drugs targeting HER2 inhibit the formation of HER2/Neu 1 dimers, causing an increase in ROS in the mitochondria of cardiomyocytes and inhibiting the PI3K/Akt and Ras/MAPK pathways, which leads to cell apoptosis. Anti-oxidants, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers, beta blockers, statins and other drugs can have a cardioprotective effect when used with drugs targeting ErbB2.

Keywords: cardiotoxicity, HER2/neu positive breast cancer, trastuzumab, pertuzumab, anthracyclines

Вклад авторов:

E.A. Гайсина: разработка дизайна статьи, сбор материала, написание и редактирование текста рукописи;
V.I. Павлова: написание и редактирование текста рукописи;
A.G. Ткачев: написание и редактирование текста рукописи;
A.Y. Ефанов: редактирование рукописи;
M.S. Шведский: сбор материала и редактирование текста рукописи;
D.S. Плотникова: сбор материала и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

E.A. Gaisina: article design development, material collection, writing and editing of the manuscript text;
V.I. Pavlova: writing and editing the text of the manuscript;
A.G. Tkachev: writing and editing the text of the manuscript;
A.Y. Efanov: editing of the manuscript text;
M.S. Shvedsky: material collection, editing of the manuscript text;
D.S. Plotnikova: material collection, editing of the manuscript text.

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 24.09.2024. Принята к публикации / Accepted for publication: 19.10.2024.

Для цитирования: Гайсина Е.А., Павлова В.И., Ткачев А.Г., Ефанов А.Ю., Шведский М.С., Плотникова Д.С. Кардиотоксичность, обусловленная HER2-таргетной терапией. *Академический журнал Западной Сибири.* 2024; 20 (2): 36-41. DOI: 10.32878/sibir.24-20-02(103)-36-41

For citation: Gaisina E.A., Pavlova V.I., Tkachev A.G., Efanov A.Y., Shvedsky M.S., Plotnikova D.S. Cardiotoxicity due to HER2-targeted therapy. *Academic Journal of West Siberia.* 2024; 20 (2): 36-41. (In Russ)
DOI: 10.32878/sibir.24-20-02(103)-36-41