DOI: 10.26435/neoplasm.v12i4.334
УДК: 616. 12–006.4

И. С. Греков, М. В. Грушина

Кардиоонкология — наука XXI века

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Современные методы лечения онкологической патологии значительно улучшают выживаемость пациентов и снижают смертность от рака. Тем не менее, осложнения от такой противоопухолевой терапии нередко оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. В результате прямого влияния лучевой и химиотерапии на сердце происходит повреждение структур сердца, с развитием дисфункции сердечной мышцы и/или сердечной недостаточности, которое и определяется как кардиотоксичность. Поэтому, наиболее очевидным остается тот факт, что для успешного лечения таких пациентов необходима совместная работа, как онкологов, так и кардиологов. Данная статья посвящена относительно новой области медицинской науки, которая призвана своевременно выявить и предупредить развитие различных кардиотоксических эффектов при лечении онкологических заболеваний — кардиоонкологии. В работе излагаются основные направления деятельности кардиоонкологической дисциплины, приводятся данные об уже известных положениях и обсуждаются вопросы, требующие дальнейшего внимания со стороны смежных специалистов, которые и могут послужить фундаментом для будущих исследований, что значительно расширит наше представление о патогенетической связи онкологической патологии и кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, антрациклины, кардиопротекция

Введение.

Стремительное развитие медицинской науки на современном этапе все чаще приводит к возникновению ряда вопросов имеющих сугубо междисциплинарный характер и требующих порой участия нескольких специалистов в решении поставленной клинической задачи. Это в свою очередь ознаменовывает появление совершенно новых направлений в клинической практике, призванных улучшить как диагностику, так и лечение, а в целом и качество жизни больных. Ярким примером такого «междисциплинарного синтеза» в последние несколько лет можно считать появление и развитие новой отрасли медицины — кардиоонкологии. Давно уже не является новостью, что многие зарубежные медицинские центры пытаются запустить специальные программы обучения и переобучения врачей-кардиологов по специфическому и новому направлению, а медицинские учебные заведения открывают специальные факультеты и внедряют ряд стипендиальных программ для студентов по направлению кардиоонкология [1].

Развитие и расширение кардиоонкологии как дисциплины в оказании медицинской помощи, прежде всего онкологическим больным происходит с поразительной скоростью. На первых этапах формирования данное направление существовало лишь как концепция взглядов и затем в 2009 году официально как новая область в медицине с образованием своего Международного кардиоонкологического общества [1]. Это и не удивительно, ведь онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире, уступая первенство лишь сердечно-сосудистой патологии [2]. Современная противоопухолевая терапия способна обеспечивать и сохранять жизнь и социальную адаптацию таким больным в течение нескольких десятилетий. Однако применение такой терапии ограничено из-за ее тяжелых побочных кардиотоксических эффектов и осложнений, крайне неблагоприятно влияющих на прогноз пациентов [1, 3]. В результате прямого влияния лучевой и химиотерапии на сердце происходит повреждение кардиомиоцитов, а также поражение эндокарда и клапанов сердца, что приводит к развитию дисфункции сердечной мышцы и/или сердечной недостаточности. Именно поэтому столь необходимо создание направления в медицинской науке, призванного изучать общие патогенетические механизмы заболевания и внедрять новые стратегии профилактики, диагностики и лечения кардиологических осложнений противоопухолевой терапии у онкологических больных [3].

Ключевые вопросы кардиоонкологической дисциплины

Кардиоонкология охватывает очень широкий спектр клинических проблем и вопросов. Основные направления, задачи и приоритеты этой дисциплины были определены на Глобальном кардиоонкологическом саммите в 2019 году в городе Сан-Пауло, Бразилия (Global Cardio-Oncology Summit, 2019, in São Paulo, Brazil) [1].

Так, одним из ключевых направлений этой молодой отрасли является проблема выявления факторов риска, прогностических маркеров и предикторов кардиотоксичности. Согласно Европейскому обществу кардиологов, кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции сердца, характеризуемое уменьшением фракции выброса левого желудочка более чем на 10% до уровня менее 53%. При этом снижение должно быть подтверждено повторным исследованием фракции выброса спустя три недели [2, 3]. Пациенты прошедшие соответству-

ющий курс лечения и реконвалесцентные пациенты в целом имеют повышенный риск смерти от болезней системы кровообращения по сравнению с общей популяцией. Такая тенденция особенно заметна у группы больных после лейкозов, злокачественных опухолей мочевого пузыря, рака легких и молочной железы, Ходжкинских и неходжкинских лимфомах, а также у выживших после онкологической патологии детей [1, 4]. Традиционные модели кардиоваскулярного риска, такие как Фрамингемская шкала, считаются недостаточными и весьма неточными для его идентификации, особенно принимая во внимание тот факт, что такая система не учитывает онкологических больных, не рассматриваетхимиотерапию в качестве отдельного фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии и не включаетконкурирующий риск смерти без таковой. Тем не менее, в настоящее время существуют модели прогнозирования риска развития токсических кардиомиопатий у женщин с раком молочной железы HER2+. Недавно созданная модель позволяет прогнозировать пяти и десятилетний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако применение такой моделивсе же не обосновано клинически [4, 5].

Также существует интерес к стратегиям визуализации миокарда для прогнозирования риска развития кардиомиопатий и других токсических поражений миокарда. Наиболее широко изученным эхокардиографическим маркером ранней дисфункции является определение глобальной продольной деформации миокарда по методике speckle-tracking [1, 6]. Однако в случае назначения антрациклиновой терапии таким больным, определение данного показателя считается недостаточным. Это связано с тем, что до настоящего момента четко не определены истинные пороговые значения и критерии для прогнозирования и оценки риска развития поражений миокарда у такой группы пациентов в целом. На сегодняшний день проводится ряд исследований, которые посвящены оценке параметра продольной деформации на исходы лечения онкологических больных, получающих антрациклиновую химиотерапию [1]. Следует отметить, что определение ранней диастолической дисфункции также играет существенную роль в прогнозировании ранних кардиотоксических эффектов, но также этот параметр все еще требует валидации для этой группы больных [6].

Альтернативным подходом к прогнозированию риска является поиск специфических биомаркеров. Так у пациентов, получавших высокие дозы антрациклина были зарегистрированы повышенные значения тропонина I, которые в дальнейшем ассоциировались с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Важное новое применение тропонина заключается в выявлении миокардита, вторичного по отношению к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.Поэтому увеличение тропонинаI(TnI)высокой чувствительности служит ценным маркером у пациентов с подозрением на миокардит, связанный именно с такой терапией. По данным других исследований значение измерений тропонинов для прогнозирования кардиотоксичности не является высокоспецифическим и их не рекомендуется использовать в рутинной клинической практике [7, 8].

Еще одним маркером, который показал высокую перспективность в отношении оценки риска назначения терапии антрациклином и трастузумабом, является миелопероксидаза [9]. Другие же клинические исследования говорят о важной роли натрийуретических пептидов в оценке кардиотоксичности, так как наблюдались корреляционные отношения между стойкимувеличением этих веществ в крови и кардиотоксическими эффектами, что также может оказаться полезными в стратификации риска у таких больных [1, 9]. Несмотря на все выше изложенное, в настоящее время отсутствуют рекомендации относительно того, как интегрировать клиническую информацию, данные визуализации и сывороточные биомаркеры для стратификации риска пациентов до и после терапии онкологических заболеваний.

Другой стороной деятельности кардиоонкологии служит вопрос правильной кардиопротекторной стратегии в отношении каждого отдельно взятого пациента [1–3]. Дисфункция миокарда левого желудочка и сердечная недостаточность являются наиболее частыми и серьезными осложнениями противоопухолевого лечения, которые приводят к росту случаев сердечно-сосудистых заболеваний и уровню общей летальности. Известно, что такие лекарственные препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-блокаторы, способны замедлять ремоделирование камеры левого желудочка. В частности это доказано для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Также, преимущество в сравнении с плацебо было показано и для бета-блокаторов по влиянию на размеры и функцию левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей онкологической патологией [1, 10].

В целом следует отметить, что современный принцип кардиопротекции в онкологии хорошо изучен в отношении пациенток с раком молочной железы, подвергающихся воздействию антрациклинов или трастузумаба [11, 12]. По данным крупного рандомизированного контрольного исследования PRADA у пациентов с раком молочной железы и без сопутствующей кардиоваскулярной патологии, получавших антрациклины, оценивалось влияние блокаторов рецепторов ангиотензина — кандесартана (средняя суточная доза составила 23±11 мг) и бета-блокатора метопролола сукцината (средняя суточная доза 68±34 мг) на функцию левого желудочка. Назначение кандесартана в сравнении с плацебо сопровождалось меньшим снижением фракции выброса левого желудочка, чем в группе контроля, но не влияло на глобальную продольную деформацию, диастолическую функцию и уровень тропонина I.В свою очередь метопролол не предупреждал сниже-

ние фракции выброса, ассоциированного с химиотерапией [1, 2, 13].

Данные другого клинического исследования, говорят о том, что раннее назначение бета-блокаторов пациентам с субклинической дисфункцией левого желудочка, получавшим антрациклины и трастузумаб, способствовало улучшению глобальной продольной деформации левого желудочка и соответственно фракции выброса [1]. Следует также иметь в виду, что не все бета-блокаторы обеспечивают кардиопротективный эффект, а преимущественно карведилол и небиволол. Также показано, что химиотерапия антрациклинами у пациенток с раком груди, по данным магнитно-резонансной томографии сердца, вызывает снижение массы миокарда в отсутствии каких-либо клинических проявлений, что требует дальнейшего изучения в плане начала соответствующих превентивных мероприятий [1, 2].

Отдельно следует выделить применение комплексообразующего соединения дексразоксана в качестве кардиопротектора на фоне терапии антрациклинами. Дексразоксан — это циклический аналог этилендиаминтетрауксусной кислоты, под влиянием которого предотвращается появление железосодержащих свободных радикалов в клетках миокарда, оказывающих кардиотоксический эффект. В метаанализе восьми исследований с участием более полутора тысяч больных, получающих антрациклин, данный препарат уменьшал частоту сердечной недостаточности более чем на 80% ($p<0,0001$) [1–3]. Однако в другом исследовании было отмечено снижение и противоопухолевой эффективности при применении последнего, и в связи с чем дексразоксан рекомендован пациентам с метастатическим раком молочной железы, которым все же планируется продолжать терапию антрациклинами [3].В целом следует отметить, что неясным остается роль кардиопротекции в изменении исходов у больных имеющих другую локализацию опухолевого процесса, а также изменений параметра продольной деформации миокарда и других визуализационных параметров, а также биологических маркеров в стратификации рисков до и после противоопухолевой терапии. Поэтому вопрос о своевременном и целесообразном назначениикардиопротективной поддержки остается открытым и широко обсуждаемым [2, 11].

Будущие исследования по оценке кардиопротективных стратегий должны включать и стратифицировать пациентов на основе риска кардиотоксичности (пациенты ≥ 60 лет, высокие дозы антрациклина, и/илилучевой терапии, сопутствующие кардиоваскулярные заболевания) и установить клинически значимые конечные точки для таких больных (наличие сердечной недостаточности, смертность от кардиальной патологии, и способность «завершить» противоопухолевуютерапию)[1, 3, 4]. При этом в клинических наблюдениях, включающих оценку фракции выброса, следует использовать стандартное и общепринятое понятие кардиотоксичности[3].

Другим не менее важным вопросом является проблема управления и профилактики различных тромбоэмболических событий у таких больных. Связанные с раком тромботические события, как артериальные, так и венозные, все чаще ассоциируются с противоопухолевой терапией. Согласно некоторым авторам, пациенты с онкологическими заболеваниями имеют значительно больший риск возникновения венозной тромбоэмболии, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии по сравнению с общей популяцией, а риск рецидива таких событий достигает более 15% в год [14]. Факторы риска являются частично общими как для артериального, так и венозного тромбоза. Для оценки риска тромботических событий используют шкалу Khorana, которая учитывает локализацию опухоли, показатели крови и индекс массы тела [15]. На сегодняшний день активно ведутся клинические испытания, посвященные выбору наиболее оптимального применения антикоагулянтов в той или иной группе риска. Многие из них были успешно завершены и их результаты экстраполированы в зарубежные клинические рекомендации [3, 16]. Эти исследования предполагают, что некоторые прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан) могут использоваться в условиях высокого риска (по шкале Khorana ≥3). Тем, у кого степень риска около двух, тромбопрофилактику проводить не рекомендуется. В целом, полученные данные других авторов позволили иметь некоторое представление о безопасности и эффективности прямых пероральных антикоагулянтов у онкологических больных, как в качестве первичной профилактики, так и в качестве лечения, прежде всего, венозных тромботических осложнений [15]. Однако целый ряд вопросов, посвященных этому, все еще требуют проведения дальнейших испытаний. Это касается оптимального антикоагулянтного ведения онкологических больных, которые получают короткие курсы химиотерапии, а также оптимальной продолжительности послеоперационной антикоагулянтной терапии у таких больных. Что касается профилактики в отношении артериальной тромбоэмболии, то нет никаких четких рекомендаций, разработанных именно для пациентов с онкологическими заболеваниями. Данный вопрос напрямую связан с проблемой различных кардиоваскулярных вмешательств у таких больных. Так как с возрастом рост сердечно-сосудистых заболеваний в том числе ишемической болезни сердца увеличивается, возникают ситуации требующего того или иного оперативного вмешательства на сердце.Современные статистические данные свидетельствуют о том, что около 5% всех острых коронарных синдромов происходят у пациентов с онкологическими заболеваниями иуправлениетакими кардиоваскулярными событиями может быть довольно сложной задачей [17]. Так в нескольких рандомизированных исследованиях с оценкой исхода чрескожных вмешательств у пациентов с лейкемией или лимфомой сообщалось о повышении побочных эффектов

и осложненийпосле процедуры: от возникновения инфаркта миокарда 4-го типа до летального исхода у такой группы больных [1, 17]. Онкологические больные также имеют более высокий риск тромбоза стентов, так как злокачественные образования служат мощным предиктором позднего тромбоза. Безусловно, формирование рекомендаций по проведению двойной антитромбоцитарной терапии, роли чрескожного коронарного вмешательства и уточнения риска кровотечений имеет решающее значение. Кроме того, сама химиотерапия значительно ускоряет поражение коронарных сосудов, тем самым увеличивая общий рост ишемической болезни сердца в популяции таких больных. Так по некоторым данным, такой эффект наблюдается после применения ингибиторов тирозинкиназы, таких как Нилотиниб и Понатиниб [3, 18].

Достоверно установлена ассоциация с ишемической болезнью сердца после облучения грудной клетки. Так атеросклеротические поражения из-за подобного облучения часто проявляются в виде сложных поражений эпикардиальных артерий [1].

Следует, однако, упомянуть, что в последнее время все чаще получает признание тот факт, что как для онкологических заболеваний, так и для сердечно-сосудистой патологии появляются новые и общие факторы риска. Прежде всего, сюда следует отнести так называемый клональный гемопоез с неопределенным потенциалом, который выражается измененными иммунологическими свойствами самих лимфоцитарных клеток [19, 20]. Такие популяции клеток способны оказывать прямое или опосредованное повреждающее действие, вызывая воспалительные реакции в сердечной мышце. Другое значение придается различным соматическим мутациям в клетках крови и костного мозга, связанных как с повышенным риском развития гематологических злокачественных новообразований, так и атеросклеротического поражения сосудов [19].

Заключение.

Стремительное развитие медицинской науки приводит к появлению ряда ключевых вопросов, требующих совместного, междисциплинарного подхода к их решению. Это в свою очередь ознаменовывает возникновение новых направлений в клинической медицине, которые стоят на стыке нескольких дисциплин. Ярким примером такого синтеза является кардиоонкологическая наука. Онкологический процесс сам по себе влияет на состояние сердечно-сосудистой системы и, кроме того, препараты, использующиеся для лечения опухолевых заболеваний, также оказывают значительныйкардиотоксический эффект. Поэтому первостепенной и важной задачей кардиоонкологической дисциплины является своевременное выявление токсичности и правильная оценка соответствующего риска с помощью как традиционных, так и новых методов диагностики, а также дальнейшая разработка специфических маркеров такого поражения миокарда. Целый ряд продолжающихся рандомизированных клинических исследований должны позволить выбрать наиболее оптимальную кардиопротективную стратегию, включающую использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов и блокаторов рецептора ангиотензина, а также возможности исследования включения статинов для лечения таких больных. По заявлению Американской ассоциации сердца, целесообразное использование медикаментозной поддержки, наряду с минимизацией лучевой терапии, диетой, физическими упражнениями и изменения образа жизни в дальнейшем, должны привести к оптимизации этого сложного и многоуровневого процесса, что, в конечном счете, приведет к максимальному защитному эффекту при лечении онкологических заболеваний.

Поскольку по прогностическим оценкам ожидается увеличение числа пациентов со злокачественными новообразованиями и связанными с ними острыми коронарными синдромами, приоритетные направления исследований должны быть и будут сосредоточены на информировании об оптимальных стратегиях лечения для минимизации риска и максимизации пользы, а также на углублении нашего понимания молекулярного механизма коронарной болезни в этой группе больных. Это наталкивает на мысль, что сама диагностика и терапия как онкологических так, впрочем, и кардиоваскулярных заболеваний подразумевает разработку персонализированных стратегий в отношении каждого отдельно взятого пациента.

Список литературы.

1. Lenihan D., Fradley M., Dent S., Brezden-Masley C. et al. Proceedings From the Global Cardio-Oncology Summit The Top 10 Priorities to Actualize for Cardio-Oncology JACC: CardioOncology. 2019; 2: 431–459.
2. Plohova E.V., Dundua D. P. Osnovnyeprincipyprofilaktiki i lechenijakardiotoksichnostinafonehimioterapii u onkologicheskihpacientov. Klinicheskajapraktika. 2019; 10(1):31–41.
3. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz 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(36):2768–2801.
4. Abdel-Qadir H., Thavendiranathan P., Austin P. C., et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. Eur Heart J. 2019; 18: 170–194.
5. Law W., Johnson C., Rushton M., Dent S. The Framingham risk score underestimates the risk of cardiovascular events in the HER2-positive breast cancer population. CurrOncol 2017; 24: 348–353.
6. Narayan H.K., Finkelman B., French B., et al. Detailed echocardiographic phenotyping in breast cancer patients: associations with ejection fraction decline, recovery, and heart failure symptoms over 3 years of follow-up.Circulation 2017;135:1397–1412.

7. Neilan T.G., Rothenberg M.L., Amiri-Kordestani L., et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action. Oncologist 2018; 23:874–878.
8. Morris P.G., Chen C., Steingart R., et al. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib. Clin Cancer Res 2011; 17: 3490–3499.
9. Riddell E., LenihanD.The role of cardiac biomarkers in cardio-oncology. CurrProbl Cancer 2018; 42:375–385.
10. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., Wanderley M.R. et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. J Am CollCardiol 2018; 71:2281–2290.
11. Dundua D.P., Staferov A.V., Sorokin A.V., Kedrova A.G. Kardioonkologija: vlijaniehimioterapevticheskihpreparatov i luchevojterapiinaserdechno-sosudistujusistemu. Klinicheskajapraktika. 2016; (4):41–48.
12. Ky B., Putt M., Sawaya H., et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. J Am CollCardiol 2014; 63: 809–816.
13. Dent S., Melloni C., Ivars J., Sammons S., Kimmick G. Cardiotoxicities of modern treatments in breast cancer. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2019; 21: 34–42.
14. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood 2013;122: 1712–1723.
15. FedotkinaJu.A, Panchenko E.P. Trombozy v onkologii. Chast' 2. Aterotromboz. 2017; (2): 3–12.
16. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K., et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med 2019; 380:720–728.
17. Borovac J.A., Kwok C.S., Iliescu C., et al. Percutaneous coronary intervention and outcomes in patients with lymphoma in the United States (Nationwide Inpatient Sample [NIS] Analysis). Am J Cardiol 2019; 124:1190–1197.
18. Hayek S.S., Ganatra S., Lenneman C., et al. Preparing the cardiovascular workforce to care for oncology patients: JACC review topic of the week. J Am CollCardiol 2019; 73:2226–2235.
19. Libby P., Sidlow R., Lin A.E., et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. J Am CollCardiol 2019; 74:567–577.
20. Yura Y., Sano S. Walsh K. Clonal Hematopoiesis: A New Step Linking Inflammation to Heart Failure 2020; 5(2): 52–60.

I.S. Grekov, M.V. Grushina

Cardiooncology — science of the XXI century

State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University»

Modern methods of treating cancer pathology significantly improve patient survival and reduce cancer mortality. However, complications from such antitumor therapy often have an adverse effect on the cardiovascular system. As a result of the direct effect of radiation and chemotherapy on the heart, damage to the heart structures occurs, with the development of heart muscle dysfunction and/or heart failure, which is defined as cardiotoxicity. Therefore, the most obvious fact remains that for the successful treatment of such patients, joint work of both oncologists and cardiologists is necessary. This article is devoted to a relatively new field of medical science, which is designed to timely identify and prevent the development of various cardiotoxic effects in the treatment of cancer — cardiooncology. The paper outlines the main activities of the cardiopulmonary discipline, provides data on already known provisions and discusses issues that require further attention from related specialists, which can serve as a Foundation for future research, which will significantly expand our understanding of the pathogenetic relationship between oncological pathology and cardiovascular diseases.

Keywords: cardiooncology, cardiotoxicity, anthracyclines, cardioprotection