



Санкт-Петербургский
государственный университет

Современные тенденции в кардиоонкологии: фокус на кардиотоксичность противоопухолевой терапии с точки зрения онколога

*Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ
Зав.кафедрой онкологии СПбГУ, главный специалист по клинической онкологии ГБУЗ СПб ГКОД*



«Грубая» статистика

Ежегодный прирост населения в мире

0,9 -1,1% (70-80 млн. в год)

Рост числа новых случаев онкологических больных

20 млн. в год (+77% к 2050 г относительно 2022 г)



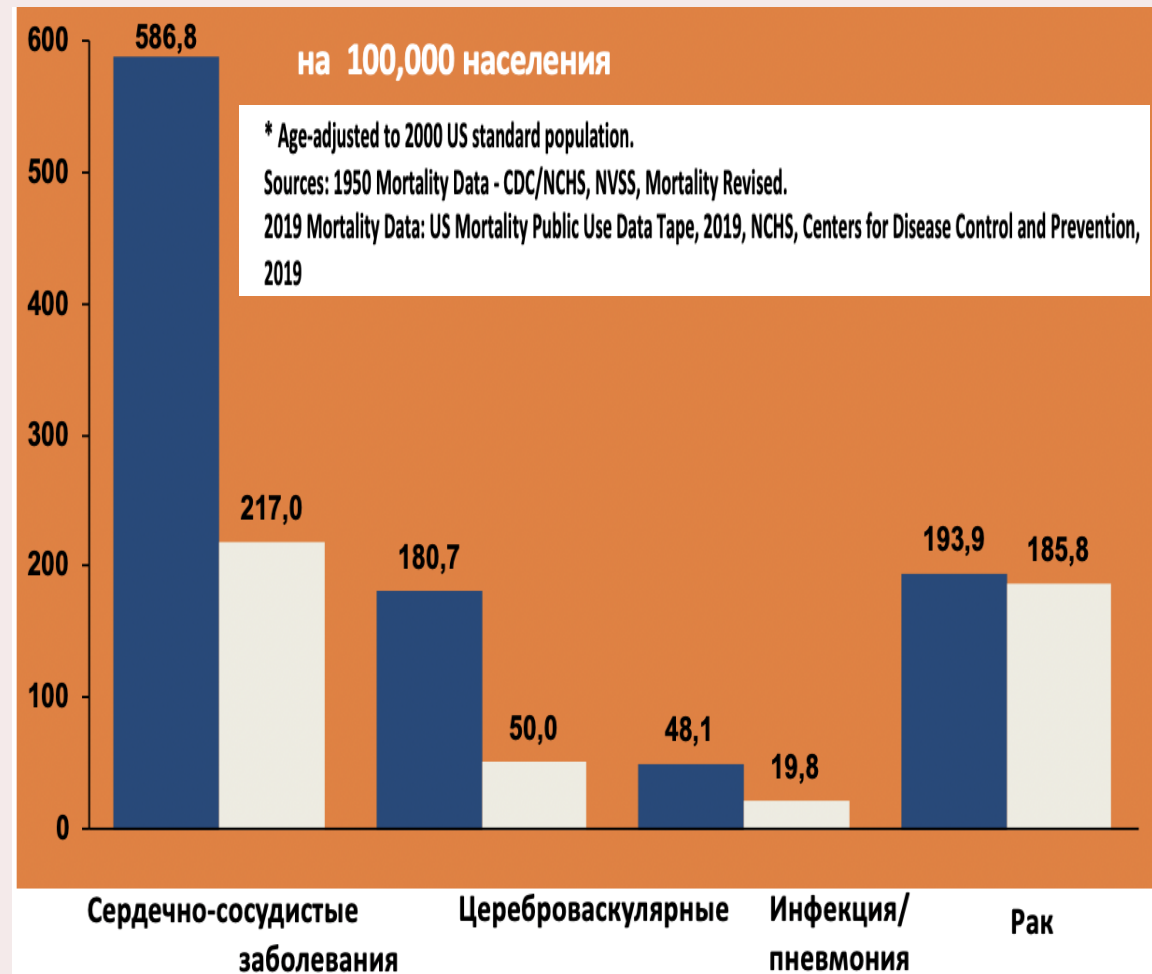
Причины заболеваемости

- Биология процесса;
- Модернизация медицины – совершенствование и внедрение различных методов диагностики (зависимость от темпа роста от развития региона);
- Старение населения, рост населения, рост факторов риска параллельно заболеваемости.



Злокачественные опухоли – вторая причина смертности в мире

1. Сердечно-сосудистые заболевания	652,486	27.2%
2. Злокачественные опухоли	553,888	23.1%
3. <u>Церебро – васкулярные</u>	150,074	6.3%
4. Дыхательно-респираторные заболевания	121,987	5.1%
5. Несчастные случаи	112,012	4.7%
6. Диабет	73,138	3.1%
7. Болезнь Альцгеймера	65,965	2.8%
8. Инфекция/пневмония	59,664	2.5%
9. Нефрит	42,480	1.8%
10. Септицемия	33,373	1.4%





Причина смертности

- Биология злокачественных опухолей (кинетика, способность к метастазированию, резистентность к противоопухолевому лечению);
- У >50% больных выявляется местно-регионарное и метастатическое распространение опухоли;
- Не соблюдение стандартов диагностики и противоопухолевого лечения;
- Не соблюдения принципа мультидисциплинарного подхода к лечению злокачественных опухолей.



Мультидисциплинарный подход в лечение онкологических больных

1. ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ХИРУРГИЯ

ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ
ТЕРАПИЯ

- Химиотерапия
- Гормонотерапия
- Таргетная терапия
- Иммуноterapia

2. ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ

- Анальгетики
- Бисфосфонаты
-

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ЛЕЧЕНИЯ

- Гемопозитические агенты
- Антиэметики

КОМОРБИДНОСТЬ

- Эндокринология
- Кардиология
- Неврология
- Ревматология.....

Реабилитация



Кому нужна противоопухолевая терапия?

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

```
graph TD; A[ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ] --> B[Впервые выявленные местно-распространенная стадия 20%]; A --> C[Впервые выявленная метастатическая стадия 25%]; A --> D[Рецидив или отдаленные метастазы после радикального лечения 3-5 лет 30%];
```

Впервые выявленные
местно-
распространенная
стадия
20%

Впервые выявленная
метастатическая
стадия
25%

Рецидив или
отдаленные метастазы
после радикального
лечения 3-5 лет
30%

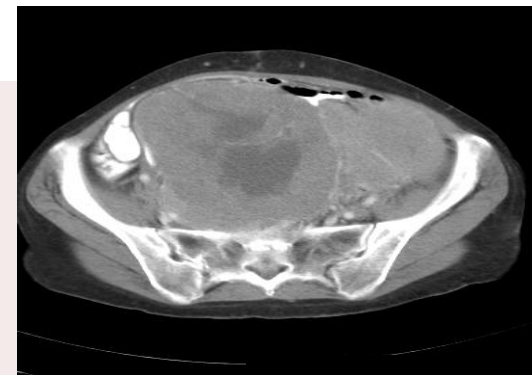
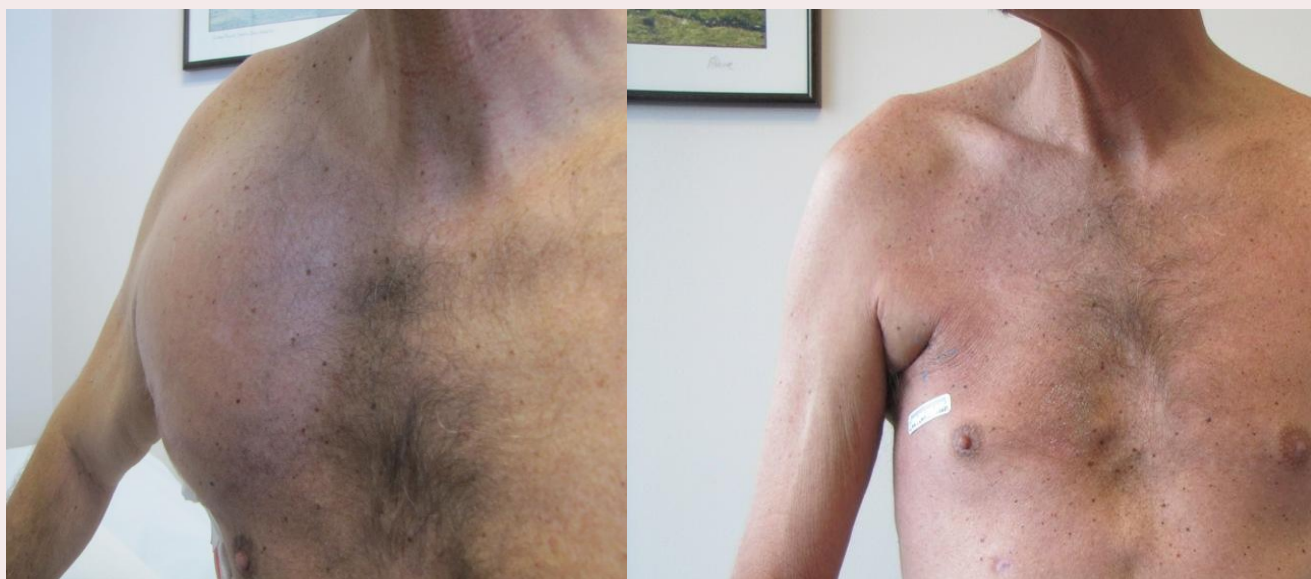


Концепция противоопухолевой терапии

- Лечение должно быть основано только на клинических и биологических характеристиках опухоли (МГИ, ИГХ, морфологический подтип)
- Опухолевый процесс – хроническое заболевание, при котором выздоровление (уничтожение всех опухолевых клеток) крайне редко;
- Задача лечения: не уничтожить все опухолевые клетки, а создать условия, при которых становится невозможным их пролиферация, инвазия и метастазирование



Персонализация-хороший результат- улучшение показателей выживаемости



«....Проведение правильного лечения по правильным показаниям правильному больному в правильное время...»

S.Welsh., G.Powis, 2008



«Философия» противоопухолевой терапии

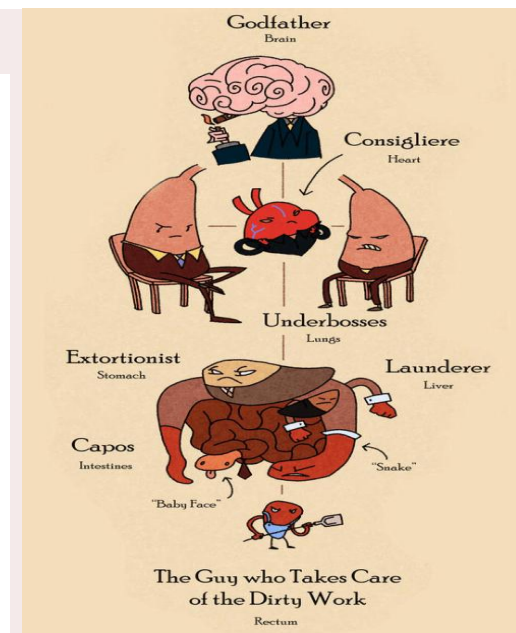
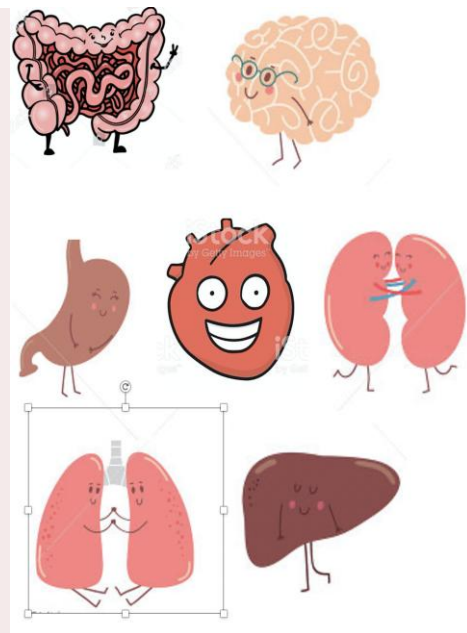


,

*Основана на индивидуализации лечения
с соблюдением баланса ожидаемой
эффективности и токсичности*



Токсичность – неотъемлемая часть противоопухолевой терапии





Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения

- Кардиоваскулярная токсичность (КВТ)- термин, который включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией;
- КВТ может проявляться как во время лечения, так и после его окончания;
- Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений варьирует в широких пределах в зависимости от схемы противоопухолевой терапии, исходного риска (кардио-коморбидность) КВТ и ряда других факторов;
- Залогом успешной борьбы с проявлениями КВТ является скоординированная работа онкологов и кардиологов на всех этапах оказания помощи онкологическому больному.



Виды КВТ

- ОИМ
- Нарушение сердечного ритма и проводимости
- Артериальная гипертензия
- Гипотония
- Тромбоэмболические осложнения
- Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность
- Миокардит, перикардит



Классификация по глубине поражения

1 тип – необратимый:

- дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов,
- постоянная форма мерцательной аритмии

2 тип - обратимый (транзиторный)



Классификация по времени возникновения

Сроки возникновения	Время развития	Клинические проявления
Острая	В момент введения или в течение 24–48 часов	Наджелудочковая тахикардия, изменения на ЭКГ (нарушения реполяризации, удлинение интервала QT), желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, острая СН
Подострая	Через несколько недель после введения препарата	СН, миокардит, перикардит
Ранняя хроническая	Первый год после лечения	Застойная СН
Поздняя хроническая	Через несколько лет после завершения ХТ (в среднем, через 7 лет)	Застойная СН



Чек-лист перед назначением каждого цикла

- Клинические данные
 - Схема противоопухолевой терапии
 - Анамнез кардиологический
 - Оценка факторов риска ССЗ
 - Результаты физикального обследования: АД, ЧСС, ИМТ
- Лабораторные данные
 - Тропонин
 - Уровень BNP или NT-proBNP
 - Сахар крови
 - Липидный профиль
- Инструментальные данные
 - ЭКГ
 - ЭхоКГ
 - По показаниям - МРТ сердца
 - УЗИ и доплерография сосудов



Обязательная консультация кардиолога перед началом лечения

- с симптомами ССЗ и/или указаниями на ССЗ в анамнезе;
- с высоким и очень высоким риском кардиоваскулярной токсичности;
- с плохо контролируемыми факторами риска ССЗ (АД, холестерин);
- с существенным повышением сердечных биомаркеров (тропонин, натрий уретические пептиды и др.) или значимой патологией при инструментальных исследованиях (ЭКГ, Эхо-КГ).



Стратификация риска КВТ

- Перед назначением противоопухолевой терапии рекомендуется оценить общий риск ССЗ в соответствии с текущими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике Российского и/или Европейского общества кардиологов с использованием шкалы SCORE (у пациентов без исходных ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек ≥ 3 ст) (<https://www.heartscore.org/>)
- Пациенты, которым планируется лекарственная и/или лучевая терапия на область грудной клетки или крупных сосудов, относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска при наличии SCORE > 5%, ССЗ, сахарного диабета, систолического АД ≥ 180 мм рт. ст., семейной гиперлипидемии, СКФ < 60 мл/мин
- При назначении кардиологических препаратов необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия с противоопухолевой терапией (https://www.drugs.com/drug_interactions.html).

Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей

[illegible]

Версия 2025

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ 107

[illegible]



Ros OncoWeb

ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
СОЗДАН В 1997 ГОДУ

ОБ ОБЩЕСТВЕ ▾

НОВОСТИ ▾

МЕРОПРИЯТИЯ ▾

РЕКОМЕНДАЦИИ ▾

РЕСУРСЫ ▾

ПАЦИЕНТАМ ▾



Клинические рекомендации по
профилактике и лечению осложнений
злокачественных опухолей и
противоопухолевой лекарственной терапии
Российского общества клинической
онкологии



Клинические рекомендации RUSSCO стали еще
доступнее – теперь они собраны в удобном
МОБИЛЬНОМ ПРИЛОЖЕНИИ Ros Onco для **iOS** и
Android.

Пароль доступа: RusscoRecom2025

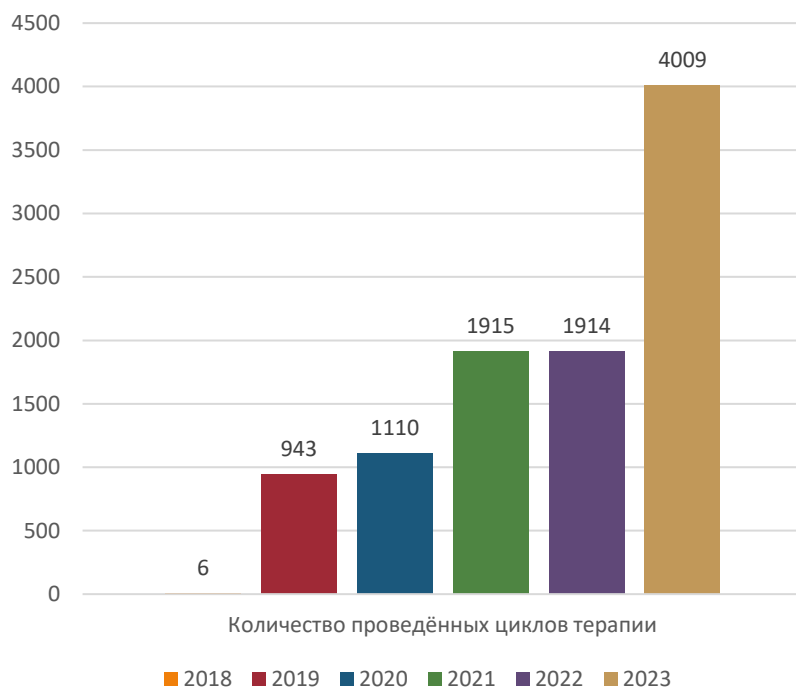


Влияние противоопухолевых препаратов на ССС

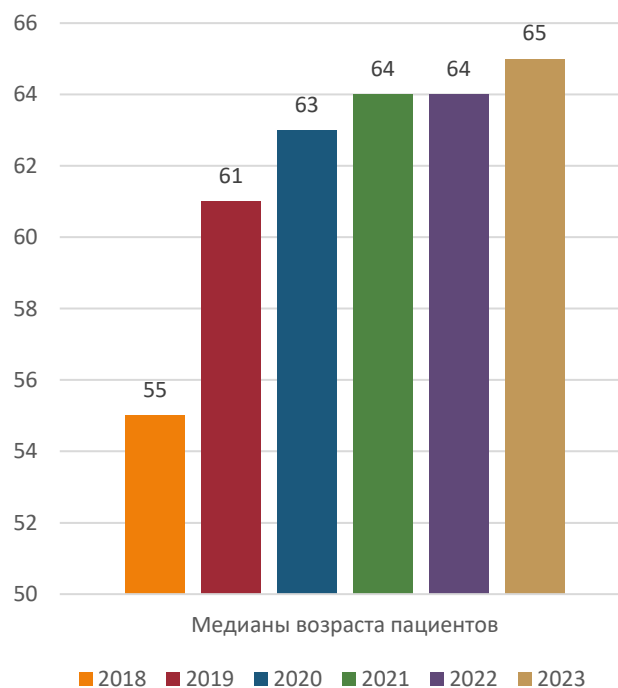
- Антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, метаболизм которого сопровождается высвобождением большого количества железа и его соединение с миокардиоцитами);
- Фторпиримидины (длительные инфузии 5-ФУ);
- Таргетная терапия (трастузумаб);
- **Ингибиторы контрольных точек.**

Частота использования ингибиторов контрольных точек

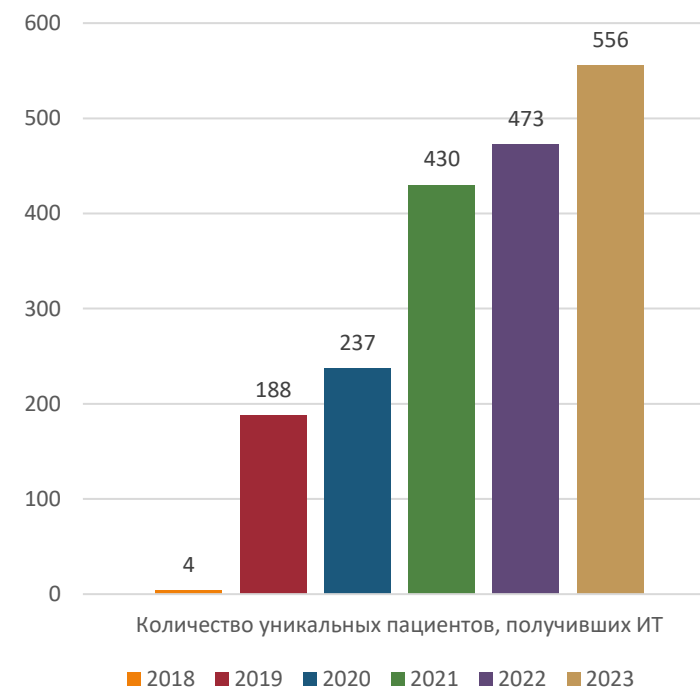
Тренды назначения иммунопрепаратов в СПб Городском клиническом онкологическом диспансере – данные 5 летнего опыта (2019 – 2023)



Статистически значимое увеличение количества проведённых циклов ИТ за 5-летний промежуток наблюдения ($p < 0.001$)



Статистически значимое увеличение возраста пациентов, которым была проведена ИТ за 5-летний промежуток наблюдения ($\Delta = 10$ лет, $p < 0.001$)



Статистически значимое увеличение количества уникальных пациентов, которым была проведена ИТ за 5-летний промежуток наблюдения ($p < 0.001$)

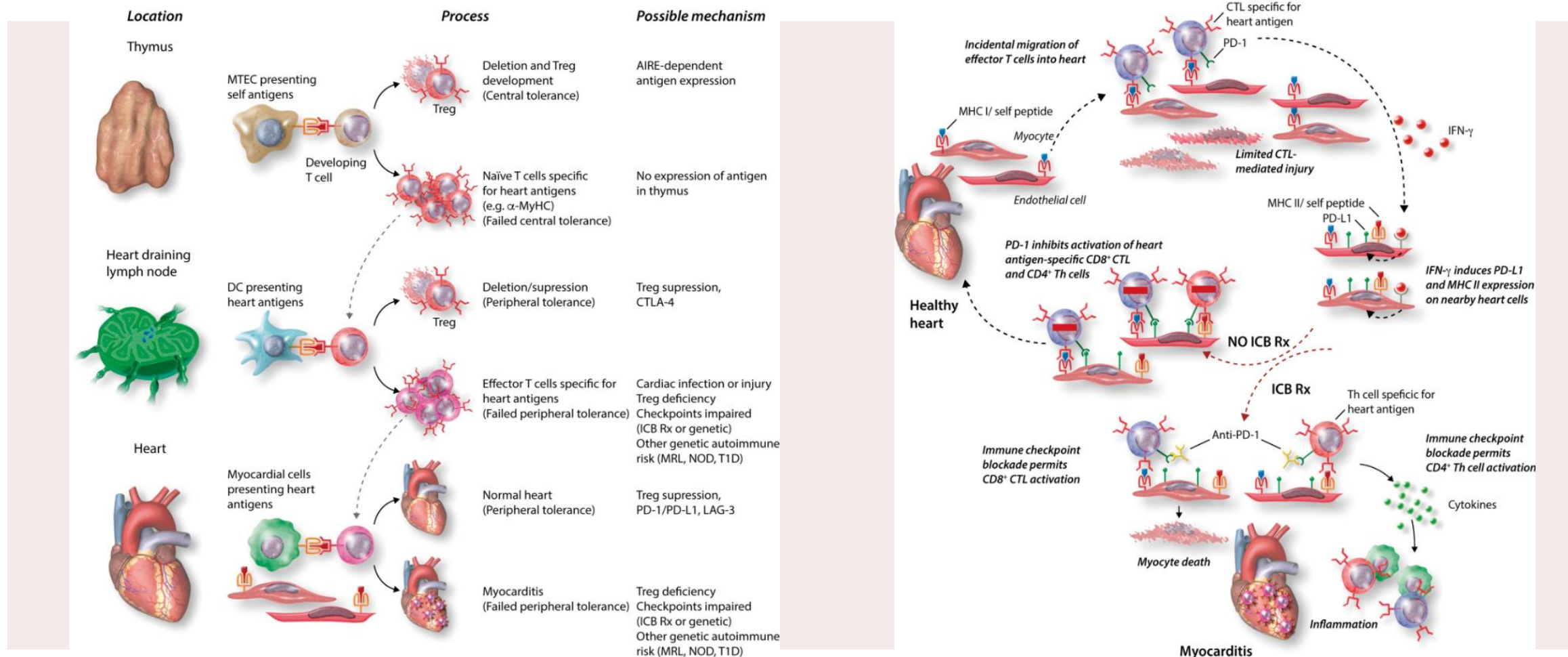


Особенности ИКТ: очень эффективны, но НЯ неспецифичны, могут поражать любые ткани





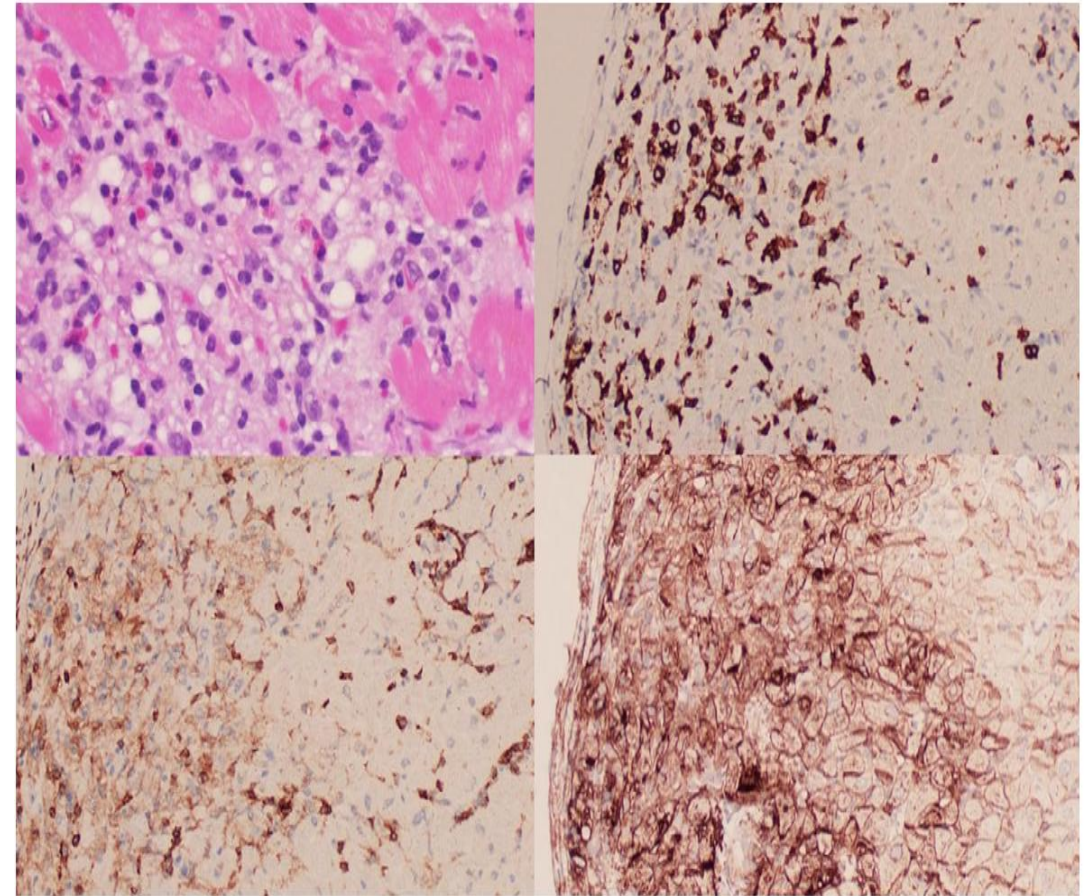
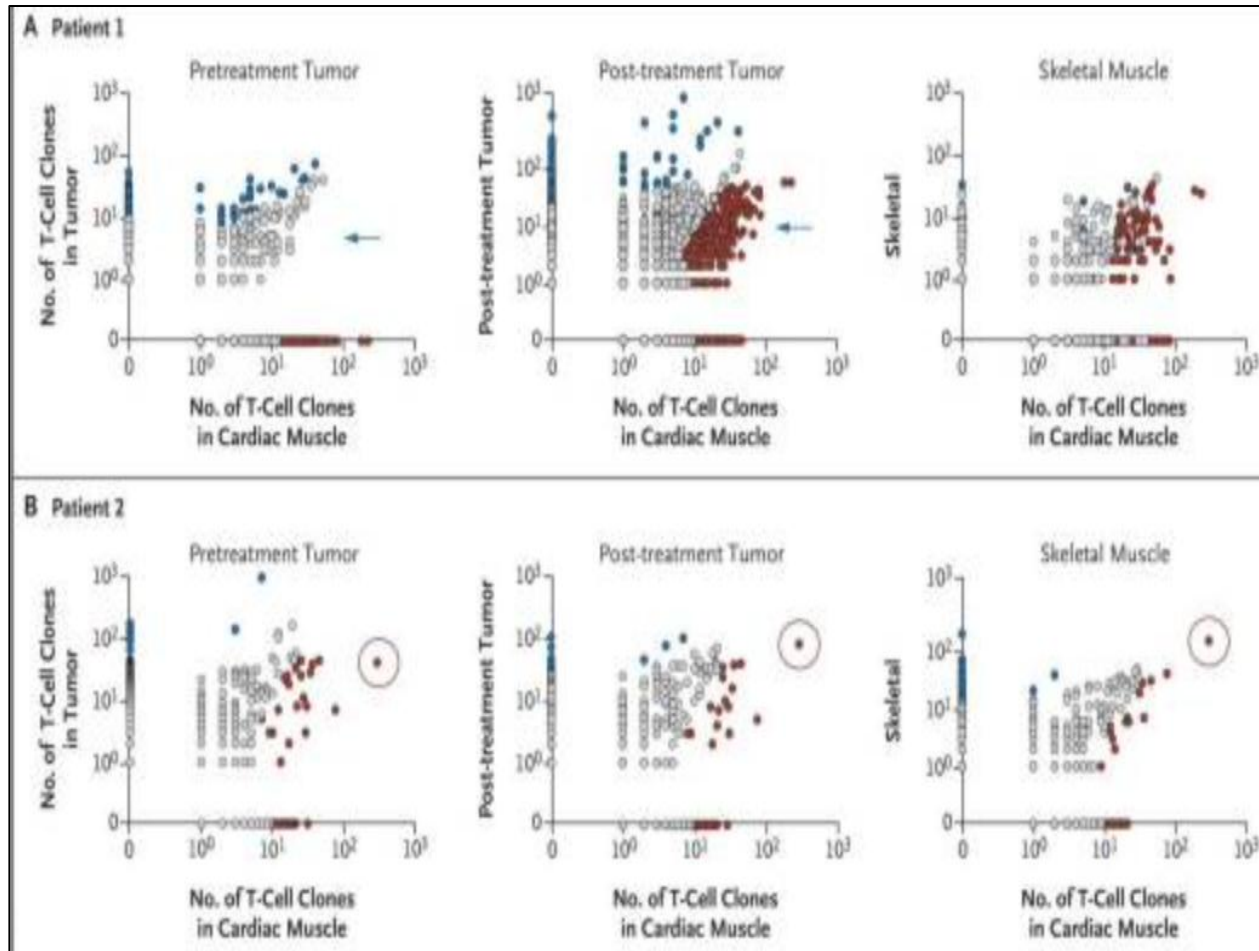
Регулирование контрольных точек Т-клеток в сердце



Терапия ИКТ приводит к увеличению клона Т-цитотоксических лимфоцитов в миокарде

Инфильтрация миокарда
лимфоцитами

CD8-TILs



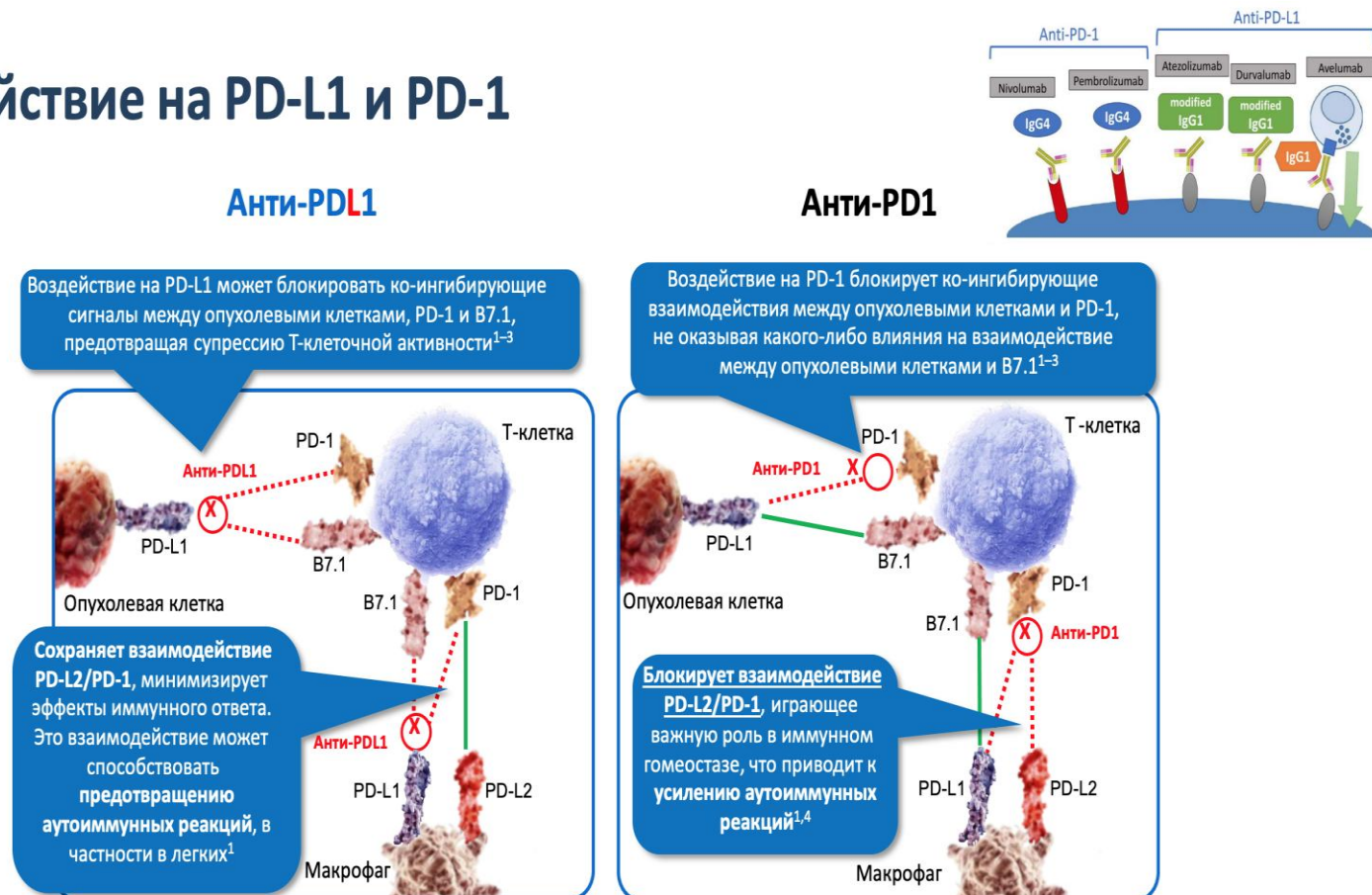
CD4-TILs

PD-L1

Особенности ИОНЯ

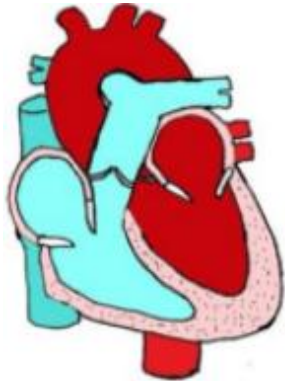
- Не знаем, где произойдет (какой орган или органы подвергнутся атаке иммунитета)
- Не знаем когда
- Не знаем какой степени выраженности ожидать
- Не знаем продолжительность
- Нет специфических признаков проражений

Воздействие на PD-L1 и PD-1



1. Chen et al. Clin Cancer Res 2012
2. Paterson et al. J Immunol 2011
3. Yang et al. J Immunol 2011
4. Brahmer et al. N Engl J Med 2012
Banna, Giuseppe Luigi et al. "Are anti-PD1 and anti-PD-L1 alike? The non-small-cell lung cancer paradigm." Oncology reviews vol. 14,2 490. 21 Jul. 2020. doi:10.4081/oncol.2020.490

Причины и возможные механизмы иммуноопосредованных кардиомиопатий



Миокардит

- повышенная инфильтрация Т-клетками и макрофагами
- клональная экспансия Т-клеток, нацеленных на гомологичные антигены, общие для опухоли и миокарда
- реинтенсификация израсходованных аутореактивных Т-клеток
- отключение защитных механизмов врожденного иммунитета в сердце



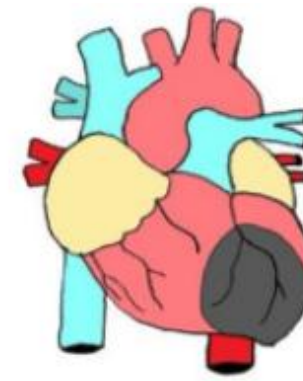
**Токсическая
(дилатационная)
кардиомиопатия**

- антитело-опосредованное аутоиммунное воздействие
- пока неизвестный механизм



**Кардиомиопатия
Такоцубо**

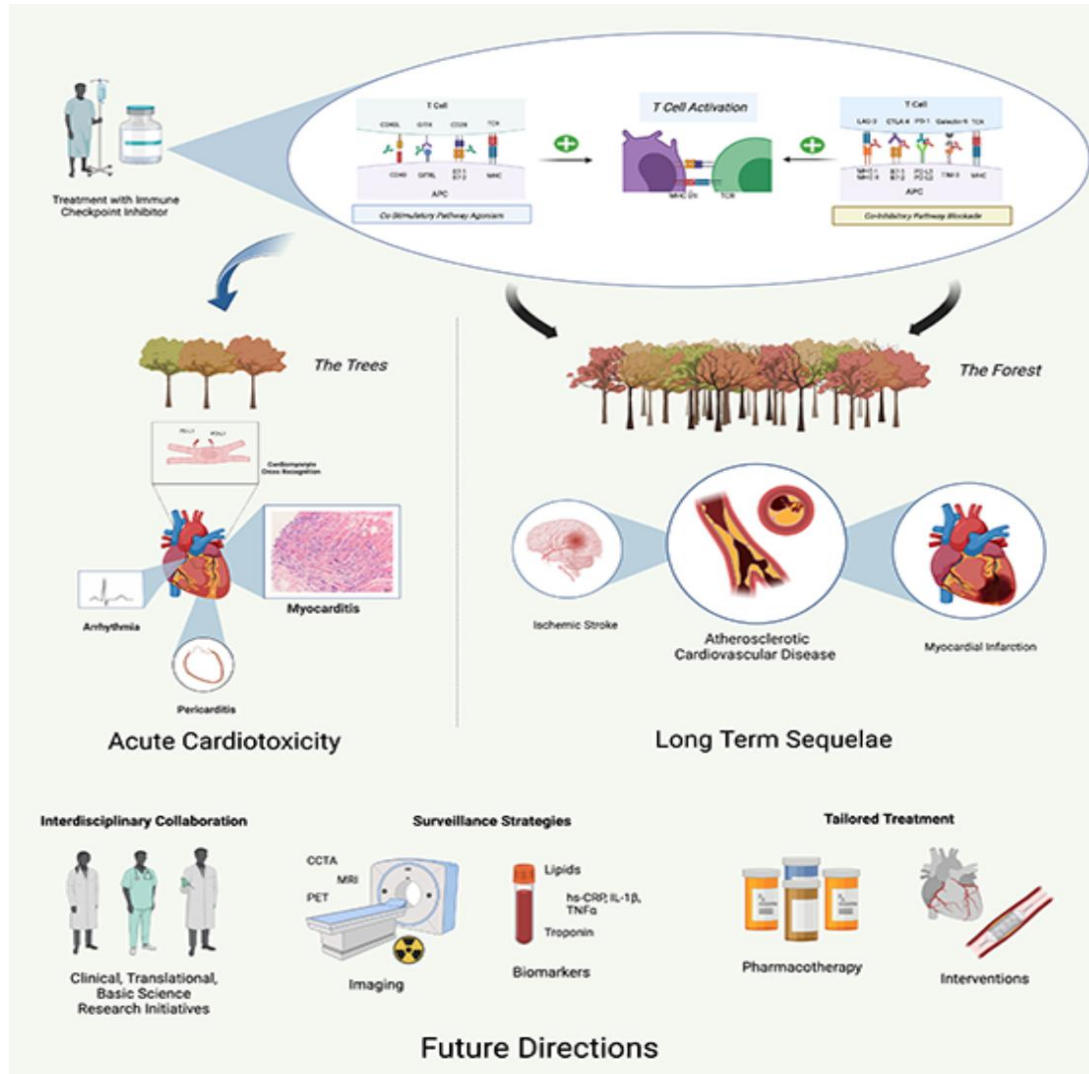
- внезапное высвобождение большого количества эпинефрина
- его прямой эффект, приводящий к спазму коронарных сосудов



**Ишемическая
кардиомиопатия/
инфаркт миокарда**

- высокая активность атеросклеротического воспаления
- увеличение объема атеросклеротической бляшки
- измененный состав иммунных клеток в атеросклеротических бляшках

Сердечно-сосудистая патология на фоне ингибиторов контрольных точек



- Частота развития сердечно-сосудистой патологии (миокардит, тампонада перикарда, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца):
0,7-2,0%

- Частота развития **миокардита** :
0,04-1,14%

Медиана времени развития после начала ИКТ:
34 дня [21-75 дней]

Смертность от иммуноопосредованного миокардита:
25-50%

Bloomer, T.L.; et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N. Engl. J. Med. 2016, 375, 1749–1755
Johnson, D.B.; Reynolds, K.L.; Sullivan, R.J.; Balko, J.M.; Patrinelly, J.R.; Cappelli, L.C.; Naidoo, J.; Moslehi, J.J. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: Systems-Based Approaches to Improve Patient Care and Research. Lancet Oncol. 2020, 21, e398–e404.

Миокардит - редкая, но потенциально смертельная токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек

Цель исследователей: изучить клиническое проявление и течение миокардита, связанного с использованием ICI.

Методы:

- авторы создали многоцентровый регистр с участием 8 центров
- с ноября 2013 по июль 2017 года было зарегистрировано 35 пациентов с миокардитом на фоне приема ICI, которых сравнили со случайной выборкой из 105 пациентов, получавших ICI, но не имевших миокардита

Результаты:

- частота возникновения миокардита составила 1,14% при медианном времени появления симптомов через 34 дня после начала терапии ICI
- Средний возраст пациентов составил 65 ± 13 лет
- 29% были женщинами
- у 54% не было других иммунных побочных реакций
- по сравнению с группой контроля комбинация иммунных ингибиторов использовалась чаще (34% против 2%; $p < 0,001$)

Multicenter Study > J Am Coll Cardiol. 2018 Apr 24;71(16):1755-1764.
doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037. Epub 2018 Mar 19.

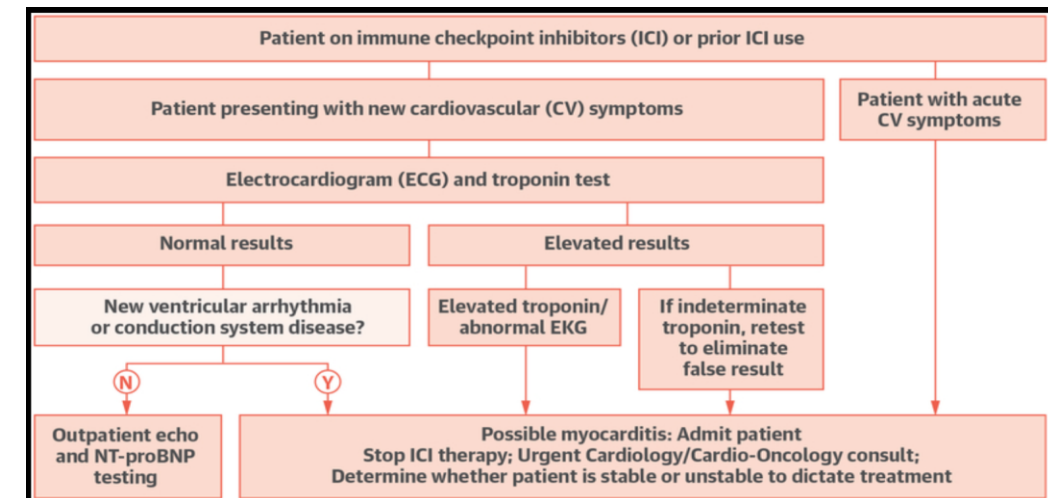
Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors

Syed S Mahmood¹, Michael G Fradley², Justine V Cohen³, Anju Nohria⁴, Kerry L Reynolds³, Lucie M Heinzerling⁵, Ryan J Sullivan³, Rongras Damrongwatanasuk², Carol L Chen⁶, Dipti Gupta⁶, Michael C Kirchberger⁵, Magid Awadalla⁷, Malek Z O Hassan⁷, Javid J Moslehi⁸, Sachin P Shah⁹, Sarju Ganatra⁹, Paaladinesh Thavendiranathan¹⁰, Donald P Lawrence³, John D Groarke⁴, Tomas G Neilan¹¹

Affiliations + expand

PMID: 29567210 PMCID: PMC6196725 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037

Предложен алгоритм обследования и лечения иммуноопосредованного миокардита



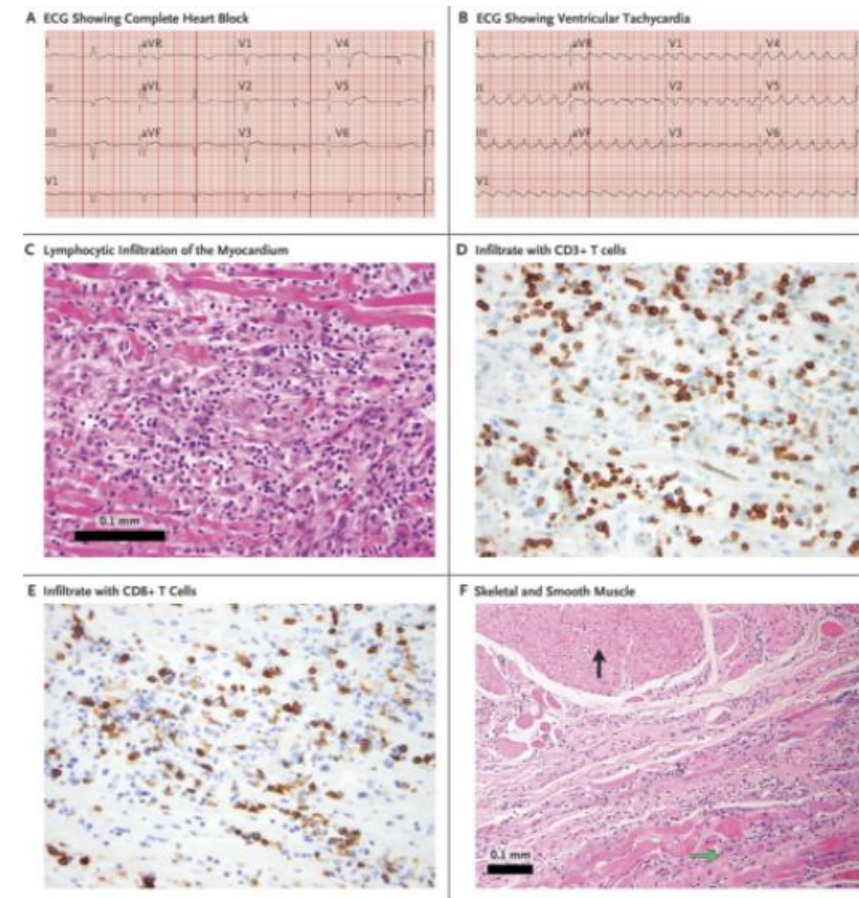
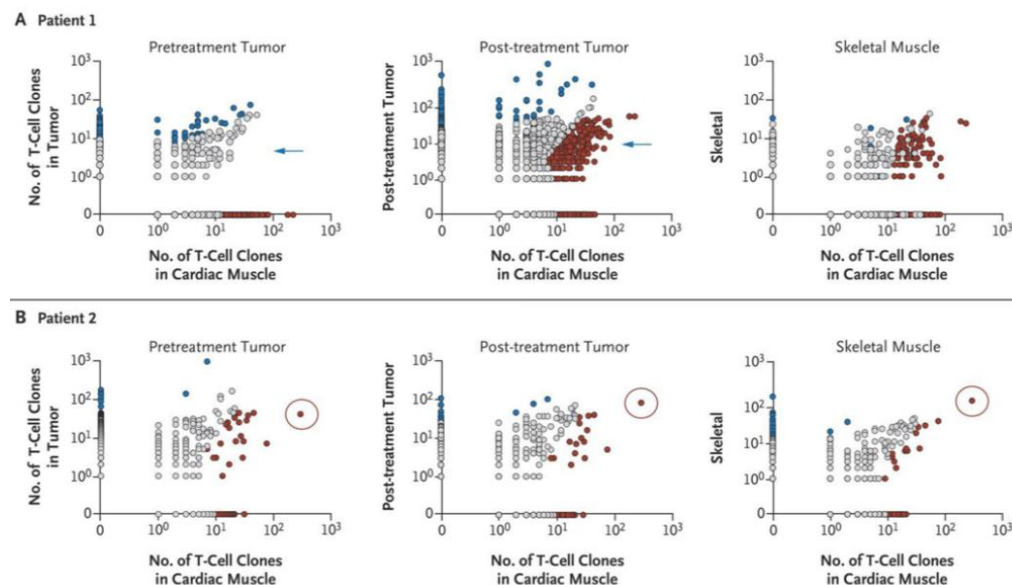
Впервые упоминание миокардита на фоне лечения ИКТ в 2016 году – развитие «МОЛНИЕНОСНОГО» острого миокардита

Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade

Douglas B Johnson¹, Justin M Balko¹, Margaret L Compton¹, Spyridon Chalkias¹, Joshua Gorham¹, Yaomin Xu¹, Mellissa Hicks¹, Igor Puzanov¹, Matthew R Alexander¹, Tyler L Bloomer¹, Jason R Becker¹, David A Slosky¹, Elizabeth J Phillips¹, Mark A Pilkinton¹, Laura Craig-Owens¹, Nina Kola¹, Gregory Plautz¹, Daniel S Reshef¹, Jonathan S Deutsch¹, Raquel P Deering¹, Benjamin A Olenchok¹, Andrew H Lichtman¹, Dan M Roden¹, Christine E Seidman¹, Igor J Koralnik¹, Jonathan G Seidman¹, Robert D Hoffman¹, Janis M Taube¹, Luis A Diaz Jr¹, Robert A Anders¹, Jeffrey A Sosman¹, Javid J Moslehi¹

Affiliations + expand

PMID: 27806233 PMCID: [PMC5247797](#) DOI: [10.1056/NEJMoa1609214](#)



В отдельном мета-анализе с участием 29592 пациентов, применение ИКТ было связано с повышенным риском развития миокардита, заболеваний перикарда, сердечной недостаточности, дислипидемии, инфаркта миокарда . Среди пациентов, получавших ИКТ, миокардит развивался у одного из 462, сердечная недостаточность у одного из 260 пациентов.

JOURNAL ARTICLE

Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis ^{FREE}

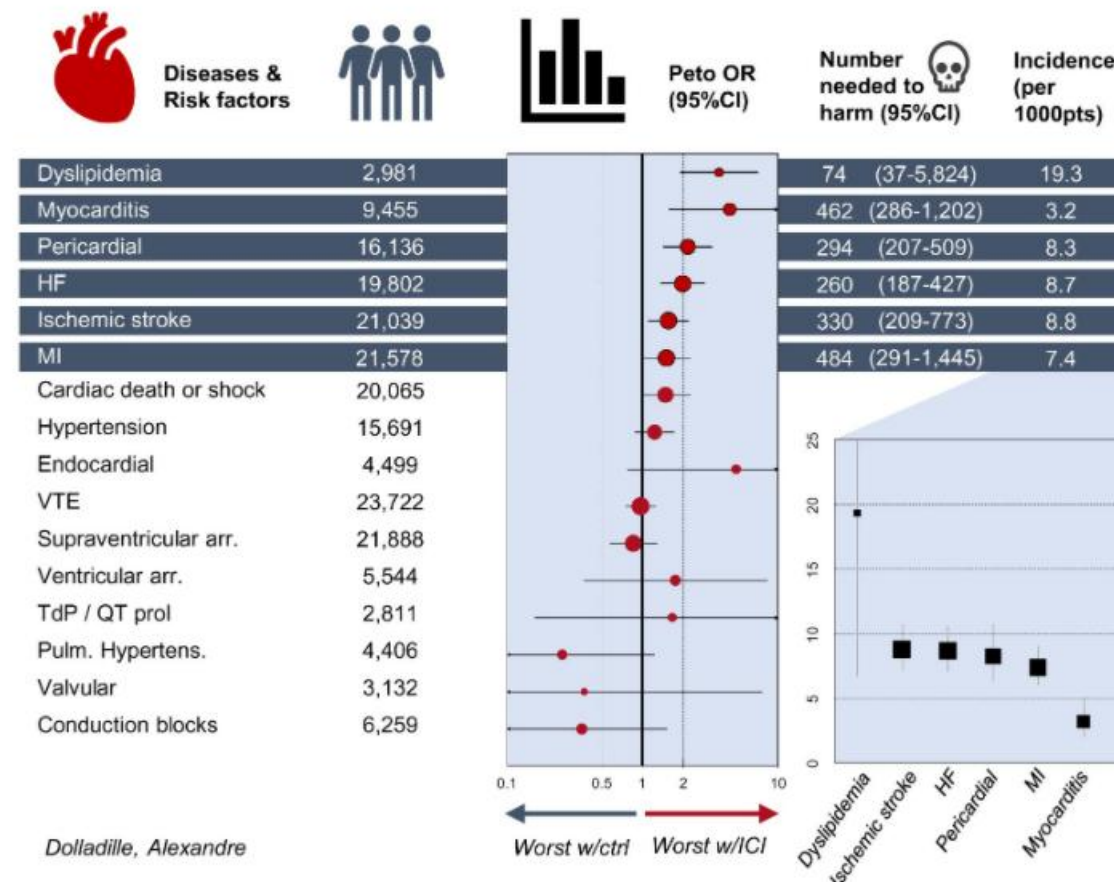
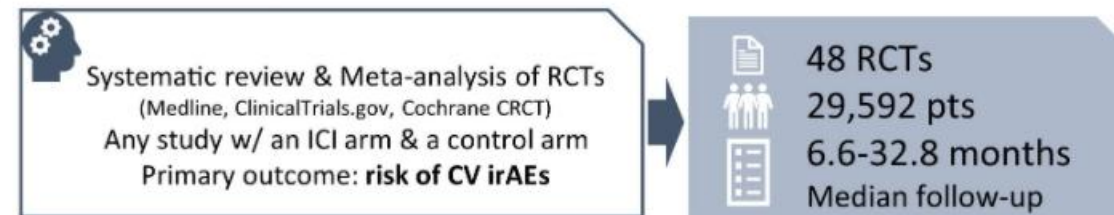
Charles Dolladille, Julia Akroun, Pierre-Marie Morice, Anne Domp Martin, Emilien Ezine, Marion Sassier, Angélique Da-Silva, Anne-Flore Plane, Damien Legallois, Jean-Mathieu L'Orphelin ... [Show more](#)

[Author Notes](#)

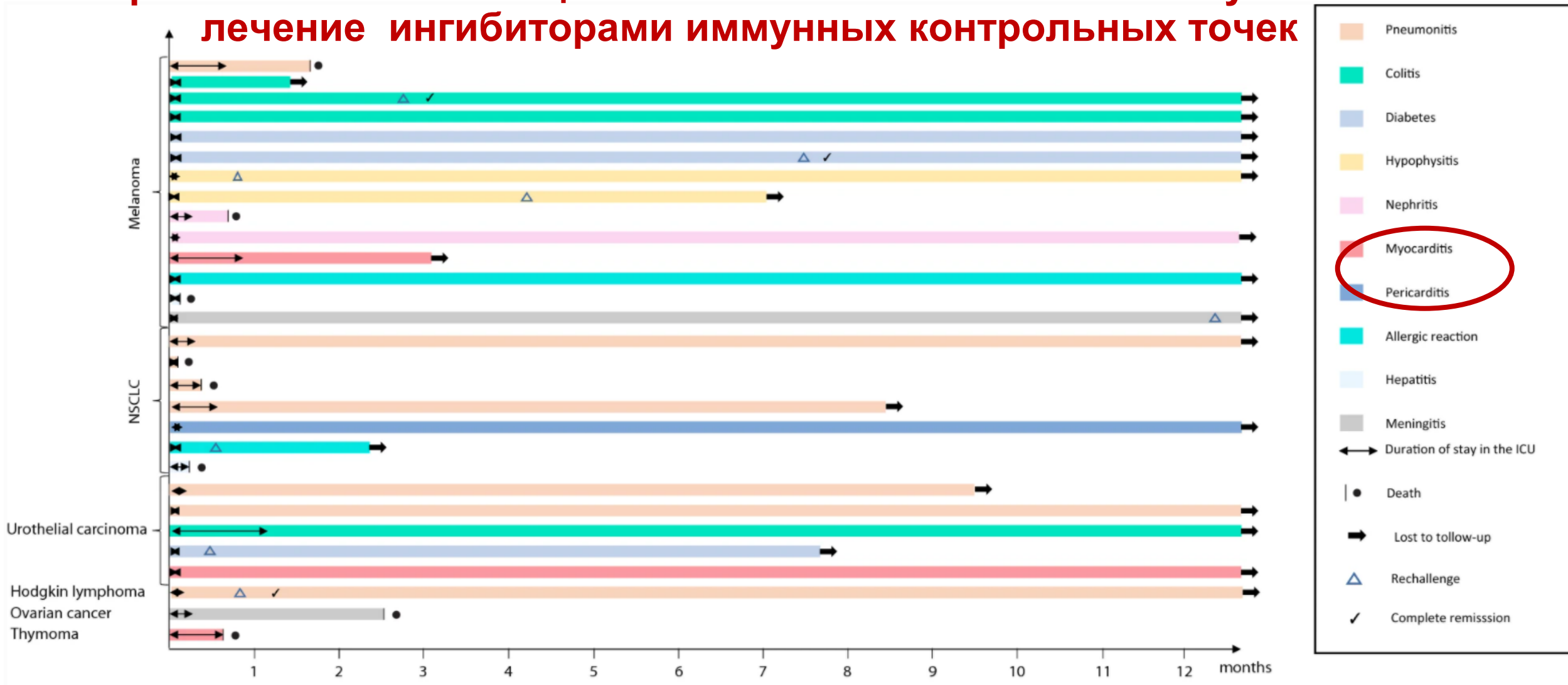
European Heart Journal, Volume 42, Issue 48, 21 December 2021, Pages 4964–4977,

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab618>

Published: 16 September 2021 **Article history** ▼



Причины госпитализаций онкологических больных получавших лечение ингибиторами иммунных контрольных точек

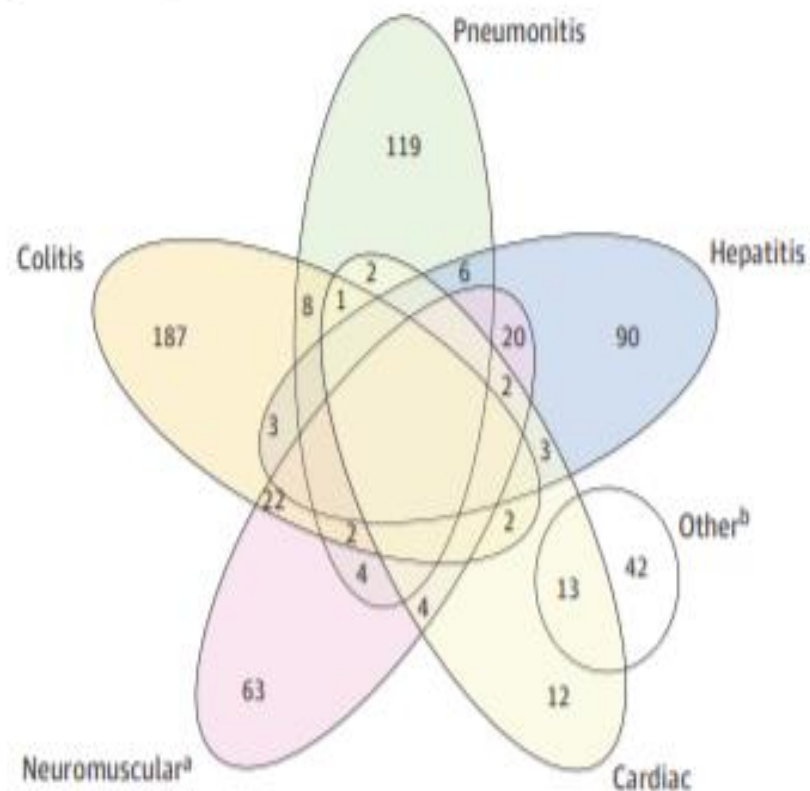


Анализ поступивших в отделения интенсивной терапии 4 больниц Парижа в период с января 2013 года по октябрь 2019 года, получавших лечение ингибиторами иммунных контрольных точек.

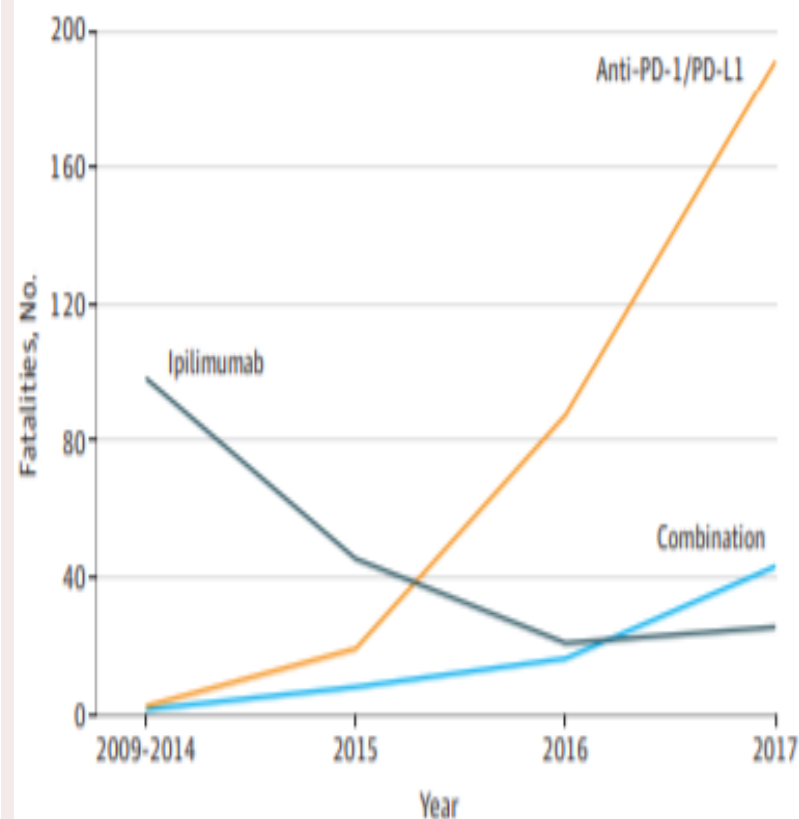


Причины смертельных исходов при использовании ИКТ

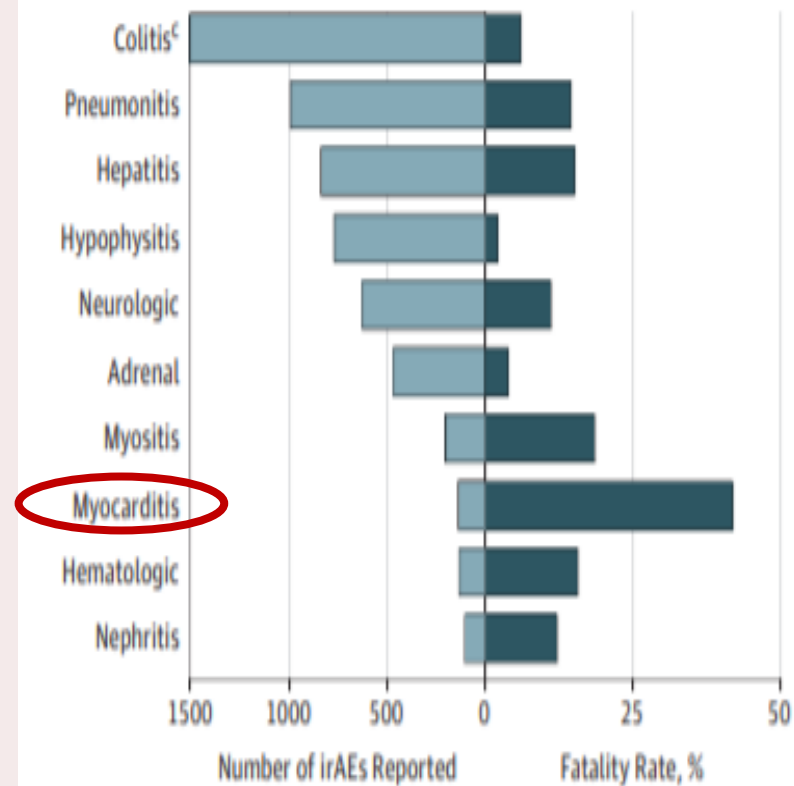
A Co-occurring fatal irAEs



B Fatal irAEs



C Cases and fatality rates



Факторы риска развития миокардита на фоне иммунотерапии

Characteristic	Total Cases, No.	Cases of Myocar- ditis	Proportion of Myocarditis (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)		P Value ^b
				Crude	Adjusted	
Sex						
Male	748 314	533	0.071 (0.065-0.078)	1 [Reference]	1 [Reference]	
Female	1 199 488	370	0.031 (0.028-0.034)	0.43 (0.38-0.49)	0.44 (0.38-0.51)	<.001
Not reported	31 355	11	0.035 (0.018-0.063)	0.49 (0.27-0.89)	0.42 (0.21-0.84)	.01
Age, y						
<75	1 652 576	857	0.052 (0.048-0.055)	1 [Reference]	1 [Reference]	
≥75	326 581	57	0.017 (0.013-0.023)	0.34 (0.26-0.44)	0.19 (0.14-0.28)	<.001
ICIs						
Nonuser	1 966 061	809	0.041 (0.038-0.044)	1 [Reference]	1 [Reference]	
User	13 096	105	0.802 (0.656-0.970)	19.63 (16.01-24.08)	9.66 (7.16-13.05)	<.001
ICIs ^{c,d}						
Female sex	4798	34	0.709 (0.491-0.989)	NA	1.92 (1.24-2.97)	.004
Age ≥75 years	2442	26	1.065 (0.697-1.556)	NA	7.61 (4.29-13.50)	<.001
Concomitant use of other ICIs	1557	21	1.349 (0.837-2.054)	NA	1.93 (1.19-3.12)	.008

Пол: женщины

Возраст: 75 лет и старше

Комбинированная терапия ИКТ (сочетание 2-х ИКТ или комбинация ИКТ + цитостатики)

Диагностика

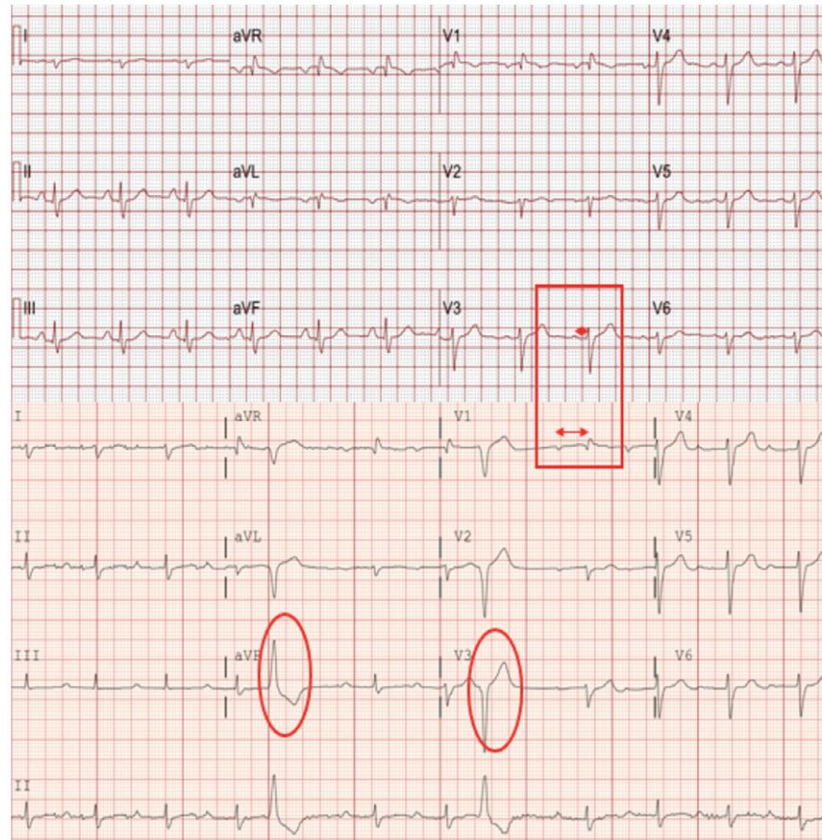
Сбор жалоб, осмотр,
физикальные данные

Лабораторная диагностика:

- Тропонин I
- Тропонин T
- Креатинкиназа
- Креатинкиназа MB
- Натриуретический гормон (B-типа)
- Мозговой натриуретический пептид

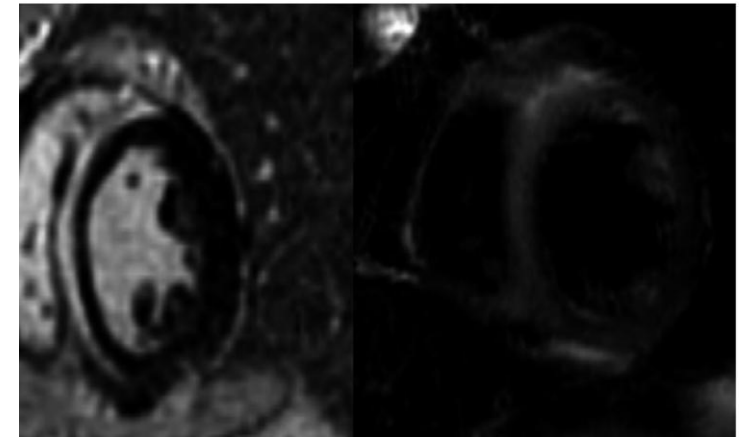
Инструментальная диагностика:

- ЭКГ в 12-ти отведениях
- ЭХО (фракция выброса)
- МРТ (кардиальная)
- Суточный мониторинг (Холтер)



Хирургическая диагностика:

- Биопсия миокарда
- Коронарография





Клинико-лабораторные и инструментальные изменения при миокардите могут быть признаками начинающейся острой КМП



Когда можно заподозрить миокардит при лечении ИКТ



- Высокая настороженность при проявлении жалоб на фоне и после завершения терапии ИКТ, особенно при признаках миозита и миастении;
- ЭКГ, ЭХОКГ и тропонин до начала лечения

Принципы терапии миокардита при ИКТ

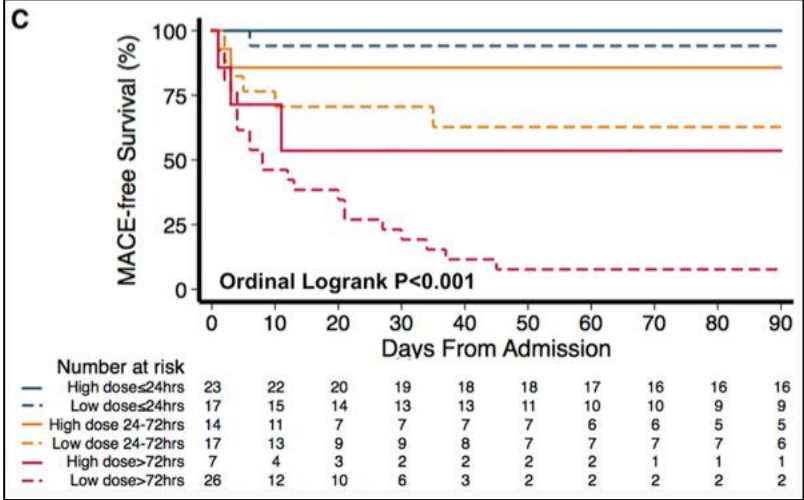
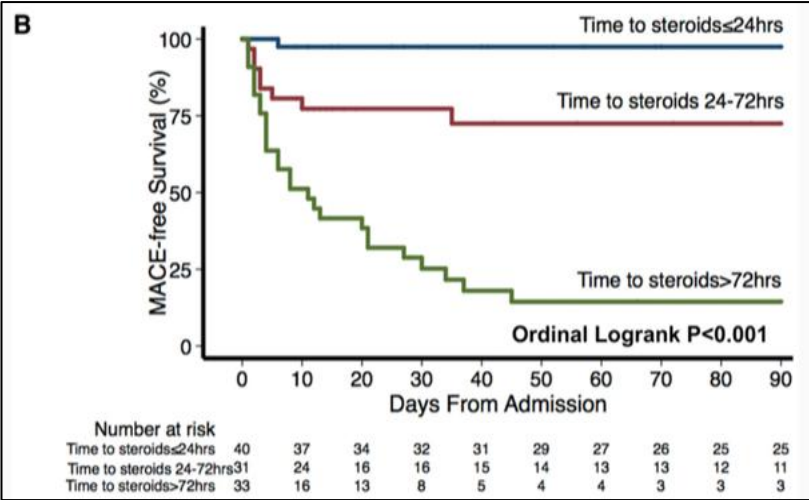
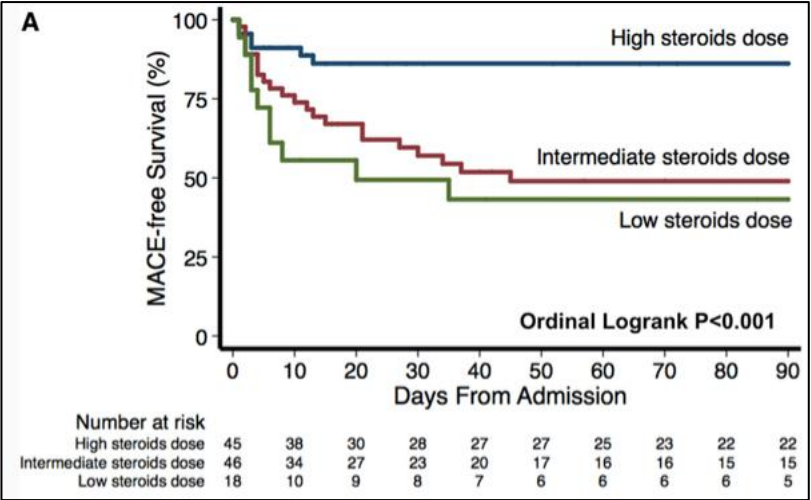


Риски развития тяжелой кардиальной патологии после регистрации первых признаков миокардита на фоне терапии ИКТ в зависимости от тактики купирования миокардита различными схемами приема кортикостероидов

Дозы кортикостероидов:
 низкие <60 мг/сутки
 средние 60-500 мг/сутки
 высокие 501-1000 мг/сутки

Время старта терапии кортикостероидами:
 в течение первых 24 часов
 24-72 часа
 позже 72 часов после первых симптомов

Комбинированный анализ
 дозирования и времени начал терапии



Терапию кортикостероидами необходимо начинать:

в течение первых 24 часов, после регистрации первых симптомов миокардита
 высокими дозами (500-1000 мг/сутки) кортикостероидов

Прогноз при миокардите ИКТ

- При легком течение - благоприятный (до 90% случаев в течение 1-2 мес заканчивается выздоровлением);
- При тяжелом - летальный исход до 50%
- У 1—33% больных развивается кардиомиопатия (наиболее часто - дилатационная);
- Летальный исход обусловлен
 - Прогрессирующей сердечной недостаточностью
 - Фибрилляцией желудочков
 - Полной AV блокадой
 - ТЭЛА



Злокачественные заболевания и кардиоваскулярная система

- Первичные злокачественные опухоли сердца
- Влияние любой злокачественной опухоли на ССС:
 - Поражение МТС
 - Прорастание первичной опухоли и метастазов в миокард, перикард, сосуды сердца
 - Проявление опухоли за счет выделения ею биологически активных веществ («карциноидное сердце», паранеопластический миокардит, тромбоз)
- Побочные эффекты лекарственной и лучевой терапии
 - Наиболее опасные при использовании ИКТ



Санкт-Петербургский
государственный университет

Контакты

+79111019156 orlova_rashida@mail.ru

+79602632398



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!