



Актуальные вопросы кардиоонкологии

ПРОФЕССОР БАРСУКОВ А.В.

11 ОКТЯБРЯ 2022 Г.



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2022) 00, 1–133

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

ESC GUIDELINES

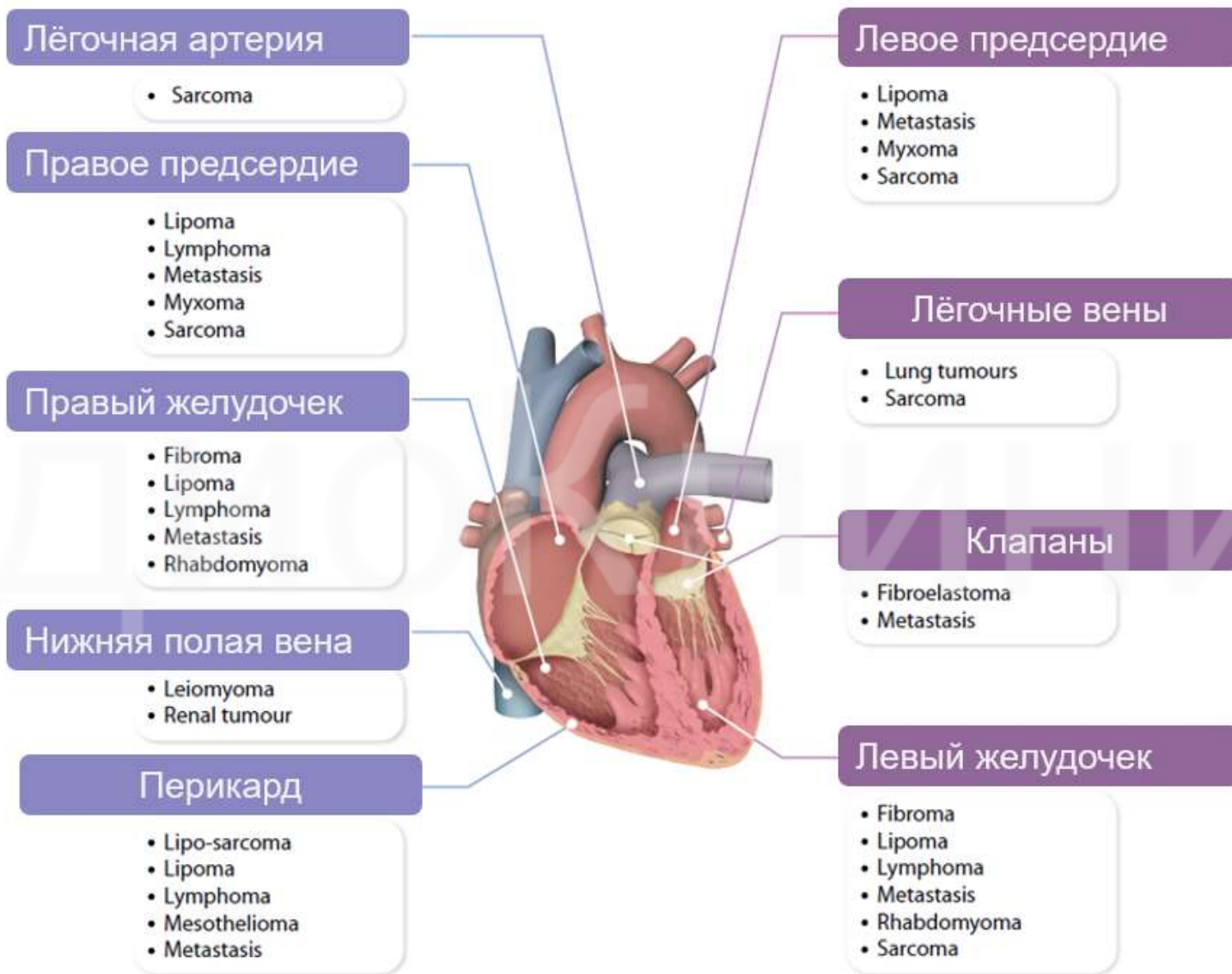
2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

**Developed by the task force on cardio-oncology of the European
Society of Cardiology (ESC)**

Основные направления кардио-онкологической помощи



Локализация первичных и вторичных кардиальных опухолей





Антиканцерная терапия и риск ССЗ

Побочный эффект	Препараты
Кардиомиопатия, ХСН	Антрациклины, Алкилирующие агенты, Моноклональные антитела (ингибиторы иммунных контрольных точек), Антиметаболиты, ИТК, Ингибиторы протеасом
Миокардит	Моноклональные антитела (ингибиторы иммунных контрольных точек) и др.
ФП	Алкилирующие агенты, Антрациклины, Антиметаболиты, Интерфероны, Ритуксимаб, ИТК (иматиниб и др.), Ингибиторы топоизомеразы II, Таксаны
Пролонгация ОТс	Антрациклины, Ингибиторы гистоновой деацетилазы, ИТК ...
ИБС	5-флуорурацил, цисплатина, Таксаны, Ингибиторы СЭФР (сунитиниб и др.), Этопосид, Блеомицин
Гипертензия	ИТК (иматиниб и др.), Моноклональные антитела (ингибиторы иммунных контрольных точек), Ингибиторы mTor (рапамицин и др.), Ингибиторы протеасом, Антиметаболиты
Тромбозы	Алкилирующие агенты, Ингибиторы ангиогенеза, Ингибиторы гистоновой деацетилазы, ИТК, Ингибиторы mTor (рапамицин и др.)

Кардиальные риски лучевой терапии онкозаболевания в проекции сердца



Кардиоваскулярные события у пациенток с раком молочной железы после терапии доксорубицином >250 мг/м² в сочетании с лучевой терапией



Лучевая терапия справа

91

59

18

0

0

Лучевая терапия слева или с двух сторон

76

44

13

2

1

Количество пациентов без событий

Исходная оценка потенциальной кардиоваскулярной токсичности антиканцерной терапии

Чек-лист оценки кардиоваскулярной токсичности



Клиническая оценка

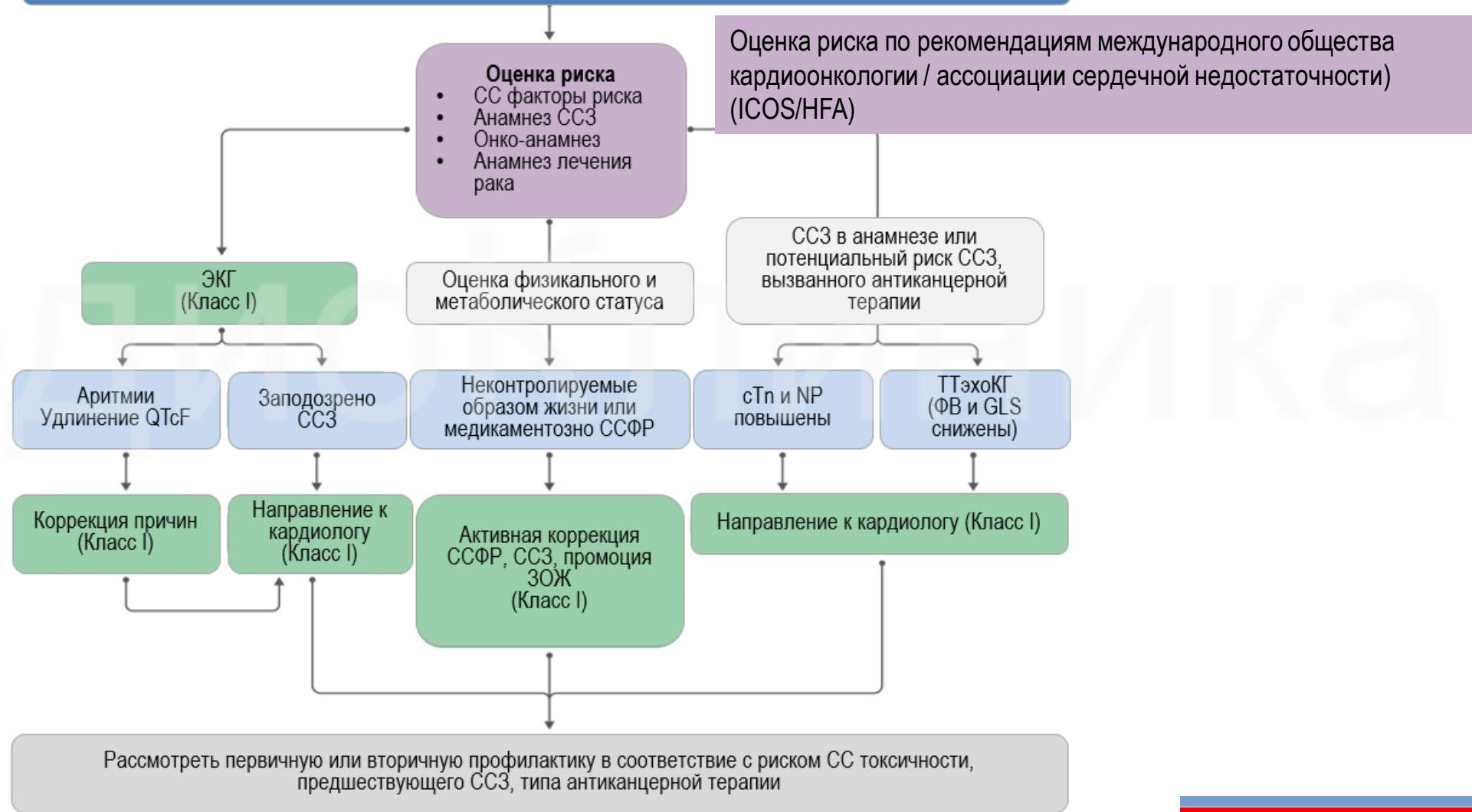
- Антиканцерная терапия в анамнезе
- СС анамнез
- Риск факторы ССЗ
- Физикальные данные
- Функциональная оценка ССС

Дополнительные тесты

- BNP / NT-proBNP
- Кардиальный тропонин
- ЭКГ
- HbA1c
- Функция почек / СКФ
- ТТ ЭхоКГ

Оценка риска кардиоваскулярной токсичности перед проведением антиканцерной терапии

Исходная оценка кардиоваскулярной токсичности

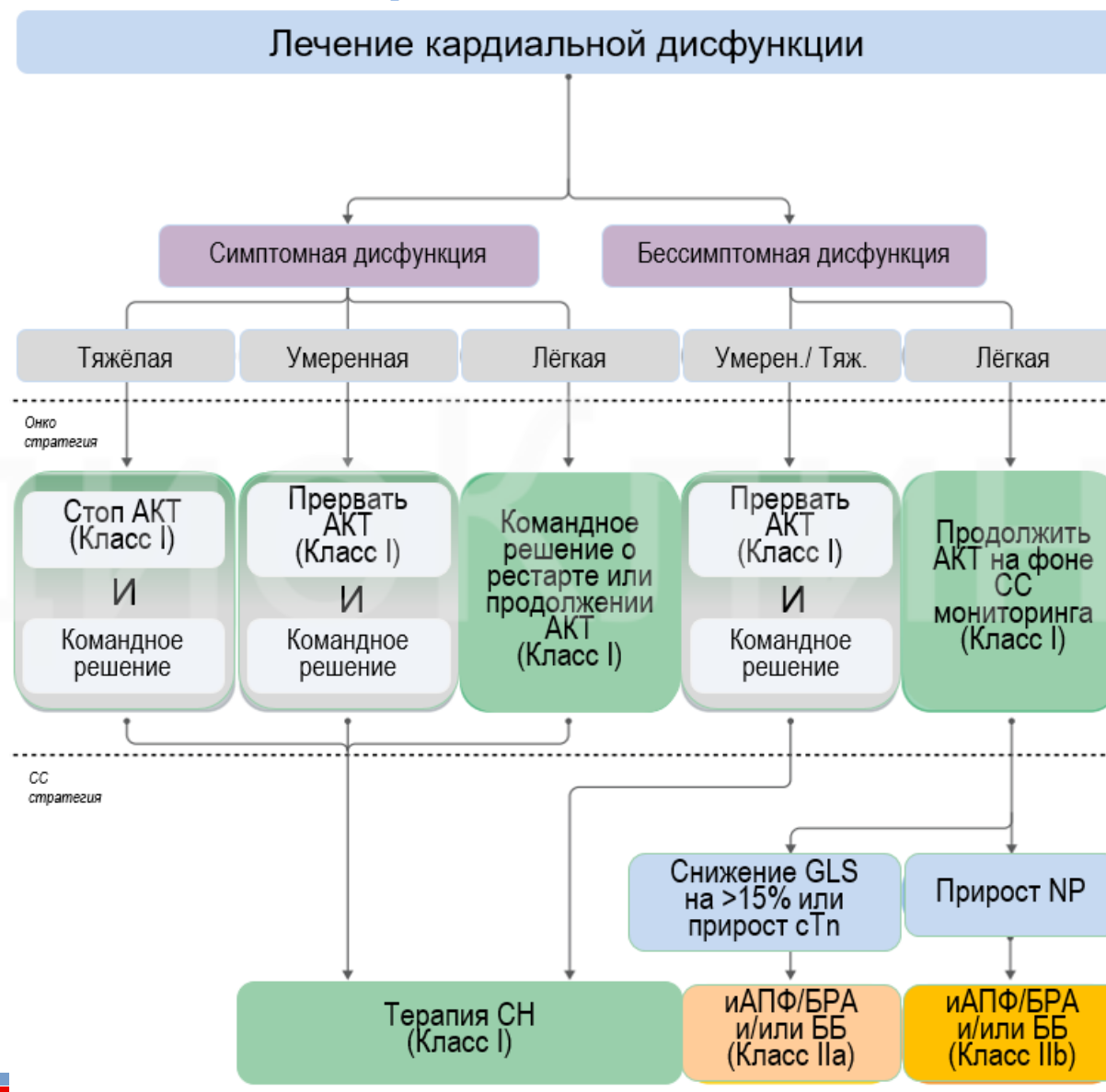


Критерии кардиальной дисфункции, связанной с химиотерапией (CTRCD)

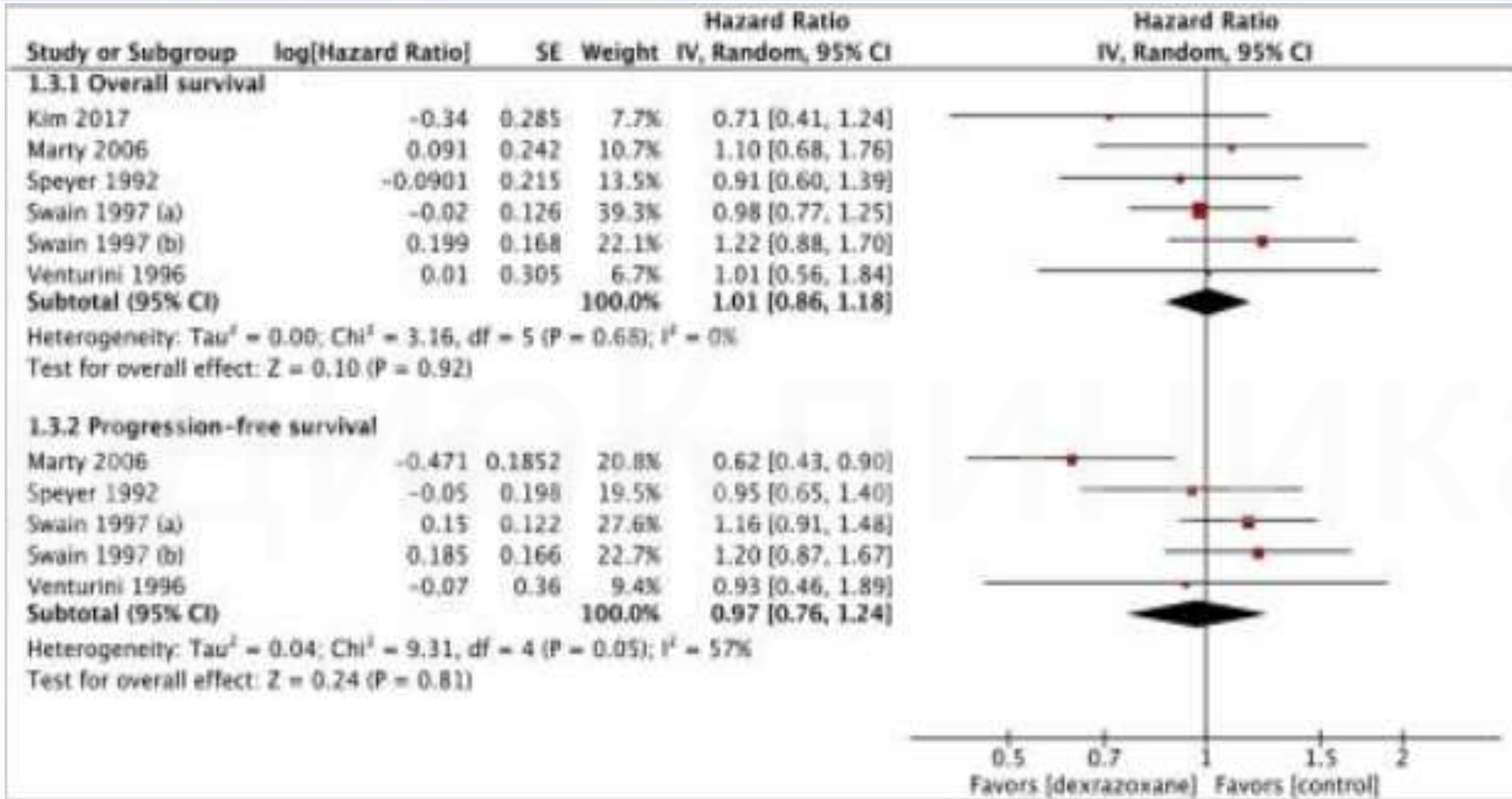
Кардиальная дисфункция

Симптомная	Очень тяжелая	СН, требующая инотропной поддержки, механической поддержки циркуляции или рассмотрения трансплантации сердца
	Тяжёлая	Необходимость госпитализации в связи с СН
	Умеренная	Необходимость усиления терапии диуретиками в амбулаторном режиме
	Лёгкая	Лёгкие симптомы СН, не требуется усиление лечения
Асимптомная	Тяжёлая	Вновь выявленная ФВ ЛЖ <40%
	Умеренная	Вновь выявленное снижение ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ до величины 40-49% ИЛИ Вновь выявленное снижение ФВ ЛЖ на $< 10\%$ до величины 40-49% И либо вновь выявленное снижение GLS на $> 15\%$ от исходного, либо новый подъем кардиальных биомаркёров
	Лёгкая	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ И новое снижение GLS на $> 15\%$ от исходного И/ИЛИ новый подъем кардиальных биомаркёров

Лечение кардиальной дисфункции, связанной с терапией антрациклинами



CENTRAL ILLUSTRATION: Dexrazoxane in Breast Cancer Patients Under Anthracycline-Based Chemotherapy

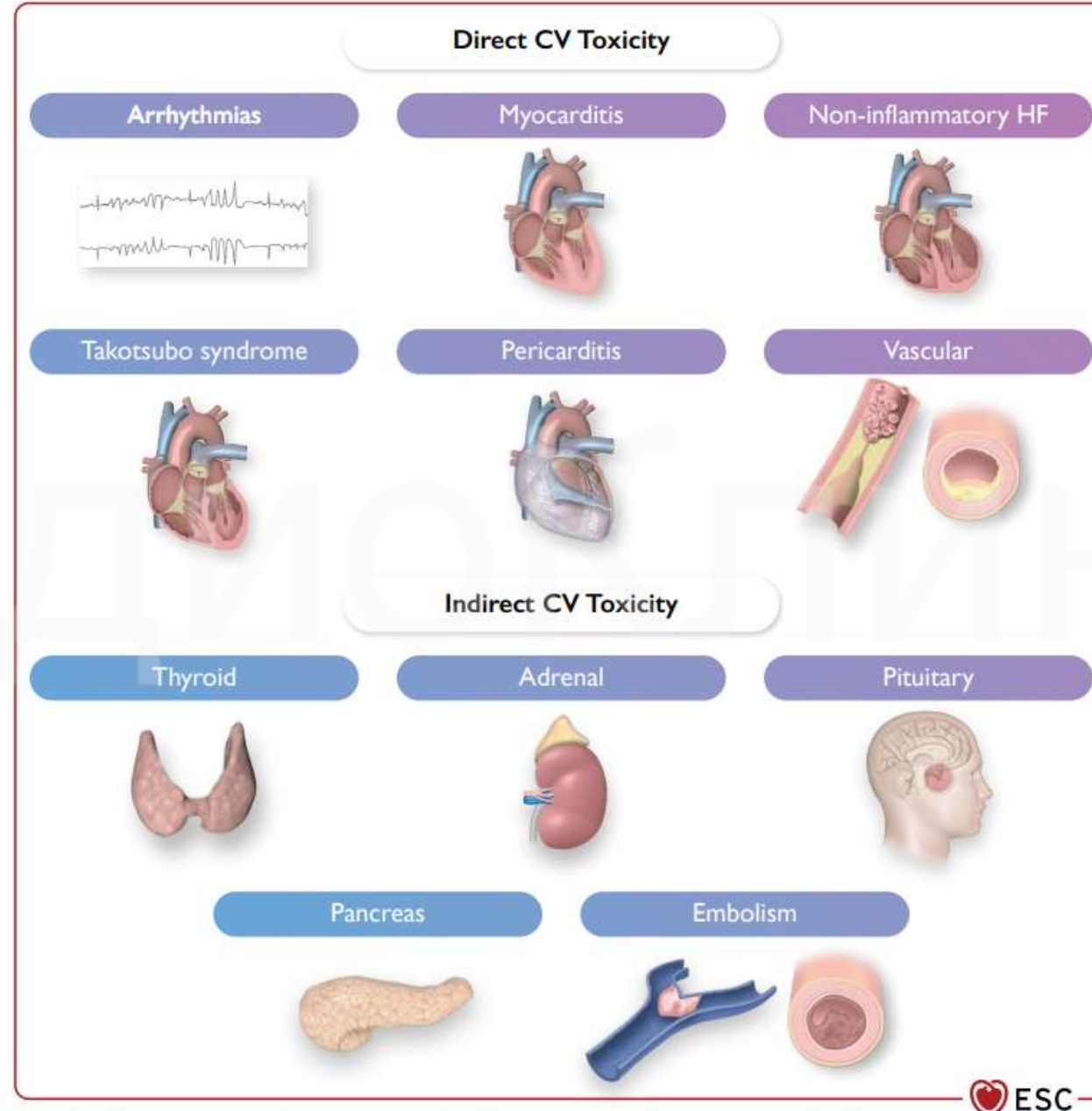


Macedo, A.V.S. et al. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2019;1(1):68-79.

Проблема миокардита, вызванного ингибиторами иммунных контрольных точек (антиканцерными моноклональными антителами)

Миокардит обычно возникает в течение 12 недель лечения

Immune checkpoint inhibitor	Molecular target	Associated myocarditis immune profile
Ipilimumab (16, 25)	CTLA-4	GCM, CD4+ T cell infiltration
Pembrolizumab (25, 26)	PD-1	LM, CD8+ T cell infiltration
Nivolumab (25, 27)	PD-1	LM, CD8+ T cell infiltration
Cemiplimab (28)	PD-1	LM, CD8+ T cell infiltration
Atezolizumab (25, 29)	PD-L1	LM, CD8+ T cell infiltration
Durvalumab (25, 30)	PD-L1	LM, CD8+ T cell infiltration
Avelumab (25)	PD-L1	LM, CD8+ T cell infiltration
Tiragolumab (31, 32)	TIGIT	Not documented



Критерии диагноза миокардита, вызванного ингибиторами иммунных контрольных точек

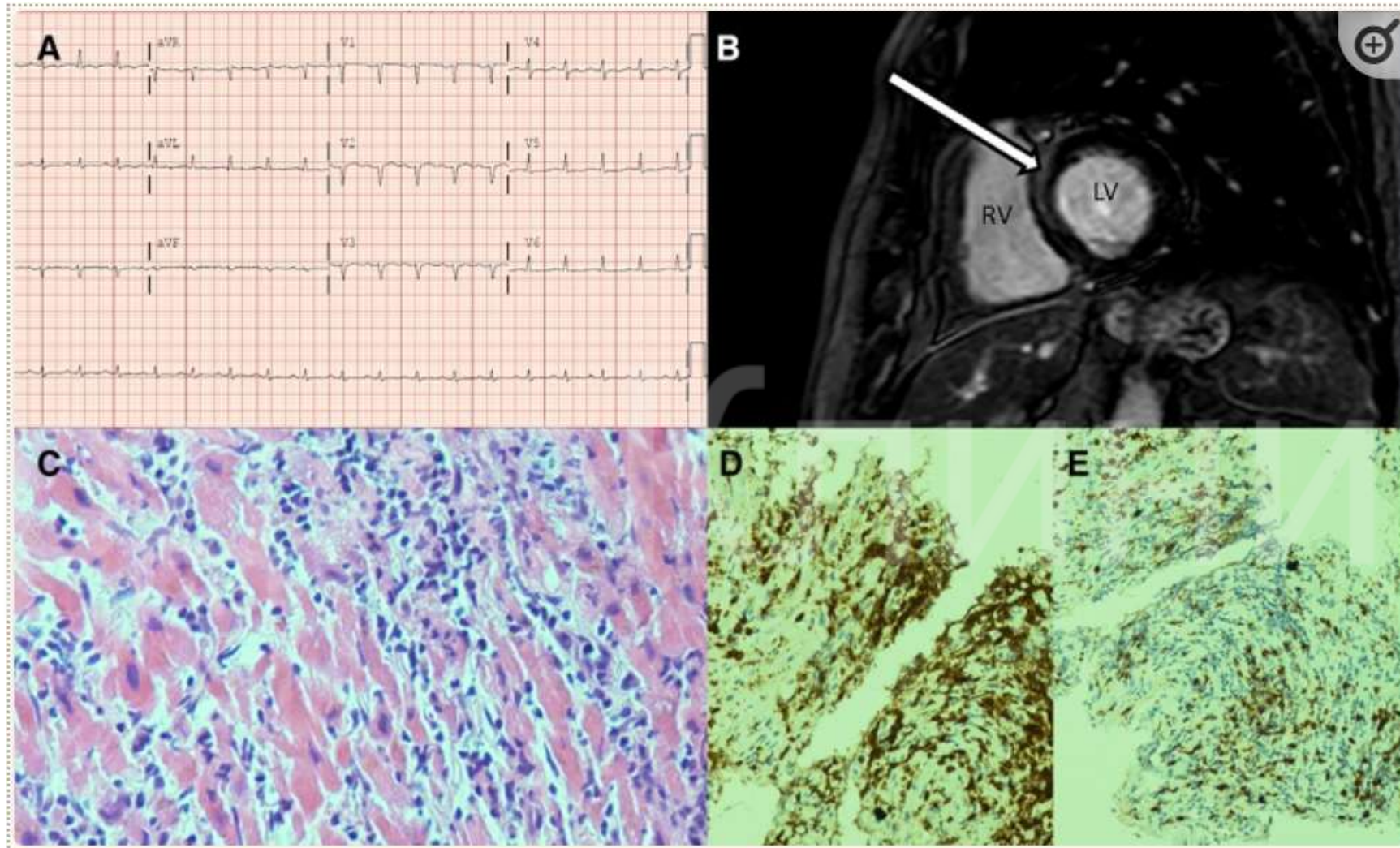
Патогистологический диагноз (ЭМБ)	Мультифокальные воспалительные клеточные инфильтраты с повреждением (некрозом) КМЦ по данным световой микроскопии
Клинический диагноз	Новое повышение сТп в сочетании с 1 большим или 2 малыми критериями (после исключения ОКС и острого инфекционного миокардита)
	Большой критерий • МРТ-диагноз острого миокардита (критерии Lake Louise)
	Малые критерии • Клинический синдром (утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, одышка, ортопноэ, отёки, сердцебиение, головокружение, синкопе, кардиогенный шок) • Новые желудочковые аритмии и/или нарушения проводимости • Снижение ЛЖ-функции • Другие иммунные проявления (миозит, миопатия, миастения) • Неполные МРТ-критерии миокардита

ЭМБ должна быть выполнена для подтверждения диагноза ICI-миокардита если диагноз предполагается, но не подтверждается при кардиальной визуализации и биомаркерами

IIa

C

Миокардит, вызванный ингибиторами иммунных контрольных точек (антиканцерными моноклональными антителами)



А. ЭКГ: синусовая тахикардия. (В): МРТ сердца: стрелка показывает отсроченное контрастирование в миокарде МЖП. (С): Эндомиокардиальная биопсия: интенсивный лимфоцитарный инфильтрат и умеренный фиброз. (D): Иммуногистохимия: инфильтрация CD-3-положительными Т-лимфоцитами. (Е): Иммуногистохимия: цитотоксические CD-8 положительные Т-лимфоциты.

Критерии тяжести и выздоровления от миокардита, вызванного ингибиторами иммунных контрольных точек

Тяжесть миокардита

- **Фульминантный:** гемодинамическая нестабильность, СН, требующая неинвазивной и инвазивной вентиляции, полная или высокой степени блокада сердца, значимые желудочковые аритмии
- **Не фульминантный:** симптомные, но гемодинамически и электрически стабильные пациенты, имеющие другие иммуноопосредованные симптомы; ФВ ЛЖ может быть снижена, но без признаков тяжёлого заболевания
- **Стероид-рефрактерный:** не разрешающийся или ухудшающийся миокардит несмотря на высокие дозы ГКС

Выздоровление от миокардита

- **Полное выздоровление:** разрешение острых симптомов, нормализация биомаркёров и ФВ ЛЖ после прекращения иммуносупрессии. МРТ – нет отёка, могут иметь место феномены LGE или повышение T1 вследствие фиброза
- **Неполное выздоровление:** уменьшение (но не нормализация) клинических симптомов, биомаркеров, других параметров визуализации на адекватных дозах иммуносупрессанта

Лечение пациентов с определённым диагнозом миокардита



Рекомендация	Класс	Уровень
Мультимодальная визуализация (эхоКГ, МРТ ± КТ), ЭКГ, кардиальные биомаркеры – для подтверждения диагноза, гемодинамики, исключения ассоциированного миокардита	I	C
Преднизолон и колхицин рекомендованы при ICI-ассоциированном перикардите	I	C
Прекращение ICI-терапии при подтвержденном ICI-ассоциированном перикардите при умеренном-массивном выпоте в перикард	I	C
Мультидисциплинарное обсуждение рекомендовано перед рестартом ICI-терапии*	I	C

* – ICI-терапия (терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (антиканцерными моноклональными антителами))

Ведение АГ у пациентов, получающих антиканцерную терапию

Пороговое АД для лечения до, вовремя и после антиканцерной терапии	У пациентов высокого СС-риска: ≥ 130 и/или ≥ 80 мм рт. ст.
	В остальных случаях: ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст.
Пороговое АД для остановки антиканцерной терапии	≥ 180 и/или ≥ 110 мм рт. ст.
Гипертонический криз (Hypertensive emergency)	Очень высокое АД, ассоциированное с поражением органов-мишеней (сердце, сетчатка, головной мозг, почки, крупные артерии), требующее немедленной инициации снижения АД

Рекомендации по терапии АГ у пациентов с онкозаболеваниями



Домашнее АД, мм рт. ст.	Выжившие после лечения онкопатологии	Пациенты в процессе эффективного лечения	Метастазы рака Прогноз >3 лет	Метастазы рака Прогноз 1-3 лет	Метастазы рака Прогноз <1 года
160+	Лечить	Лечить	Лечить	Лечить	Лечить
140-159	Лечить	Лечить	Лечить	Рассм. лечение	Возможно лечение
135-139	Лечить	Возможно лечение	Рассм. лечение	Возможно лечение	Не лечить
130-134	Возможно лечение	Не лечить	Не лечить	Не лечить	Не лечить
<130	Не лечить	Не лечить	Не лечить	Не лечить	Не лечить

Class I

Class IIa

Class IIb

Целевое АД <140 <90 mmHg во время антиканцерной терапии

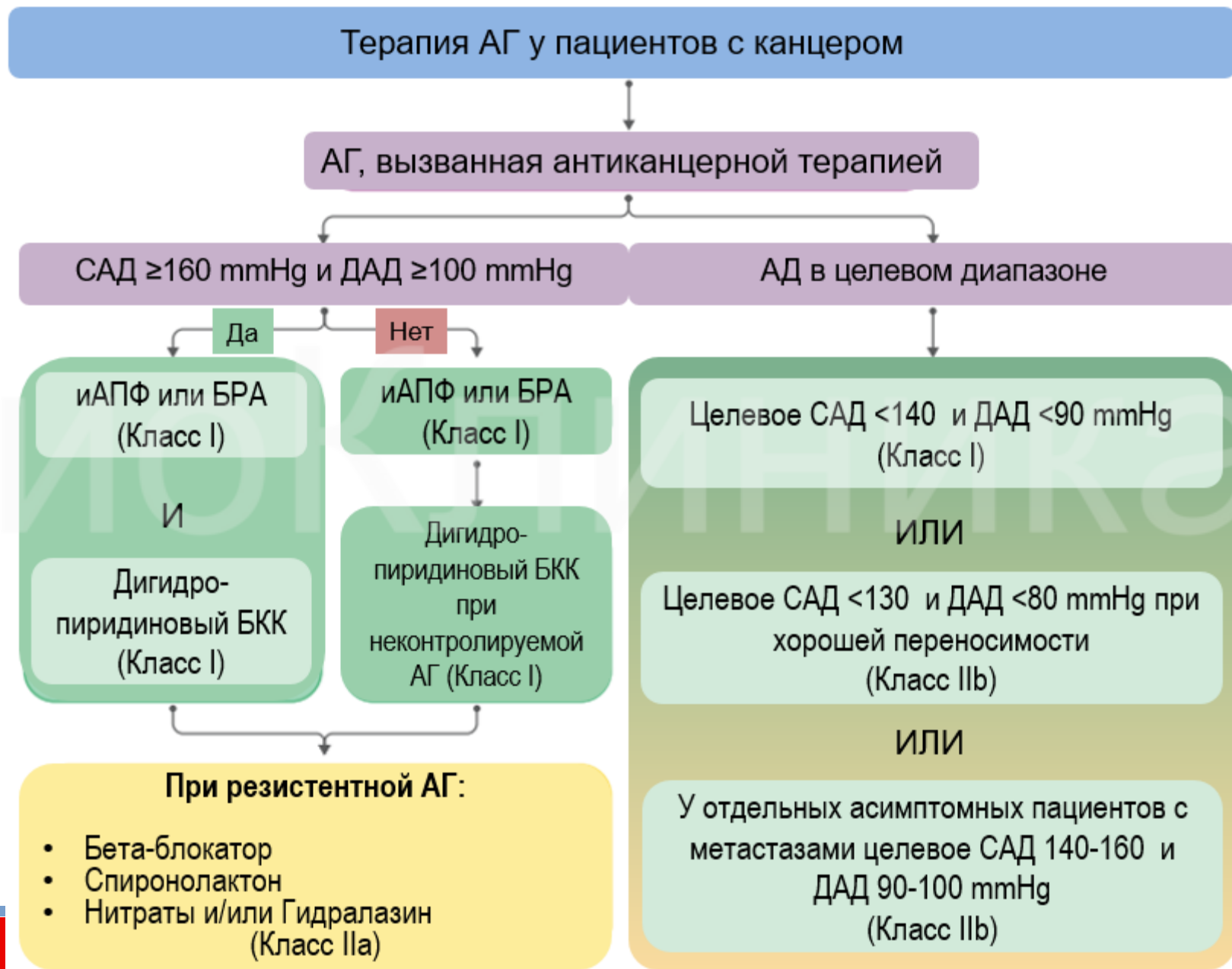
I C

Целевое АД <130 <80 mmHg во время антиканцерной терапии при хорошей переносимости

IIb C

Причины АГ у лиц с раком:

- Антисканцерная терапия (VEGFi, second- and third-generation BCR-ABL TKI, brigatinib, ibrutinib, fluoropyrimidines, cisplatin, abiraterone, bicalutamide, enzalutamide)
- Другие препараты (ГКС, НПВС)
- Другие факторы (боль, стресс, алкоголь, СОАС, ожирение, гиподинамия, повреждение почек)



Ускоренное развитие атеросклероза	ADT (GnRH agonists), ICI, nilotinib, ponatinib, radiation therapy, VEGFi
Разрыв бляшки и вазоспазм	Bleomycin, fluoropyrimidines, taxanes, VEGFi, vinca alkaloids
Коронарный тромбоз	Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide), erlotinib, ICI, IMiD (lenalidomide, thalidomide), monoclonal antibodies (VEGFi, anti-CD20), nilotinib, platinum chemotherapy, PI, ponatinib, VEGFi.

ADT, androgen deprivation therapy; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; ICI, immune checkpoint inhibitors; IMiD, immunomodulatory drugs; PI, proteasome inhibitors; VEGFi, vascular endothelial growth factor inhibitors

Рекомендации по ведению хронических коронарных синдромов у пациентов, получающих антиканцерную терапию

Рекомендация	Класс	Уровень
Индивидуальная по продолжительности ДАТТ после реваскуляризации миокарда, основанная на соотношении рисков ишемии/тромбоза и кровотечения, типе и стадии канцера, и текущей антиканцерной терапии	I	C

Рекомендации по ведению ОКС у пациентов, получающих антиканцерную терапию

Рекомендация	Класс	Уровень
Инвазивная стратегия – пациентам с ОКСпST или пациентам высокого риска с ОКСбпST при ожидаемой продолжительности жизни ≥ 6 мес	I	B
Консервативная стратегия – у лиц с плохим прогнозом (< 6 мес ожидаемое дожитие) и/или очень высоким риском кровотечения у лиц с ОКСпST и ОКСбпST	IIa	C
Временное прекращение антиканцерной терапии рекомендовано, если таковая считается причиной ОКС*	I	C
Короткая ДАТТ стратегия (1-3 мес) – у пациентов с очень высоким риском кровотечения, которых лечили ЧКВ**	IIa	C
При тромбоцитопении ($< 10\,000/\mu\text{L}$) аспирин не рекомендован; При тромбоцитопении ($< 30\,000/\mu\text{L}$) клопидогрел не рекомендован; При тромбоцитопении ($< 50\,000/\mu\text{L}$) тикагрелор и празугрел не рекомендованы	III	C
Тикагрелор или празугрел могут быть рассмотрены при низком риске кровотечений и чрезмерном риске тромбоза при ЧКВ-стратегии	IIb	C

* Антиканцерная терапия, ассоциированная с высоким риском ОКС (очень часто [10%]): capecitabine, paclitaxel, cisplatin, carfilzomib, bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, ponatinib, erlotinib.

** Высокий риск ЖК и УГ кровотечений, значимые лекарственные взаимодействия, КК менее 30 мл/мин, АЛТ/АСТ > 2 ВГН или тромбоцитопения ($< 50\,000/\mu\text{L}$).

Причины:

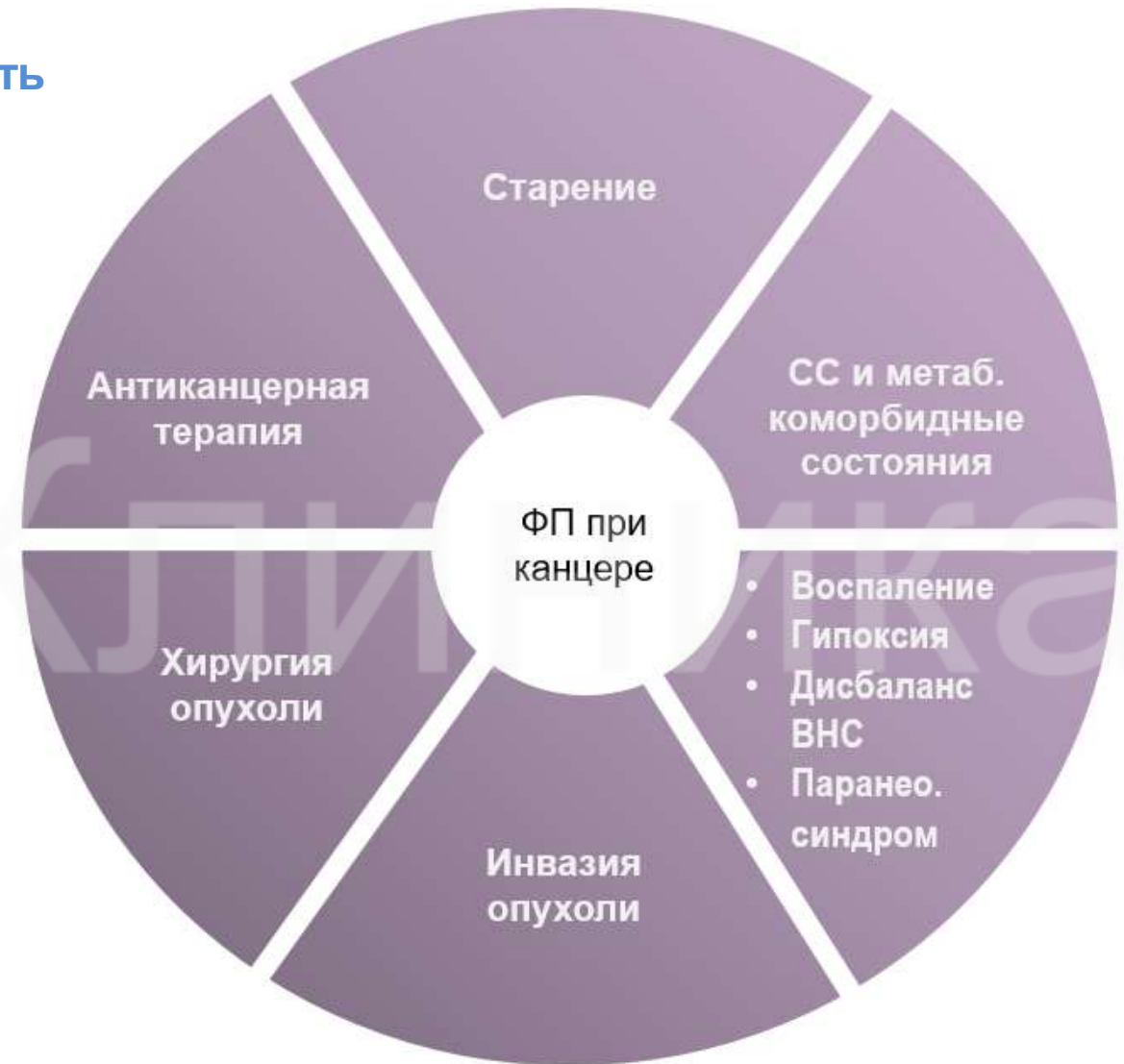
- Злокачественная опухоль как таковая
- Некоторые варианты антиканцерной терапии (5-FU, ICI, VEGFi)
- Стресс



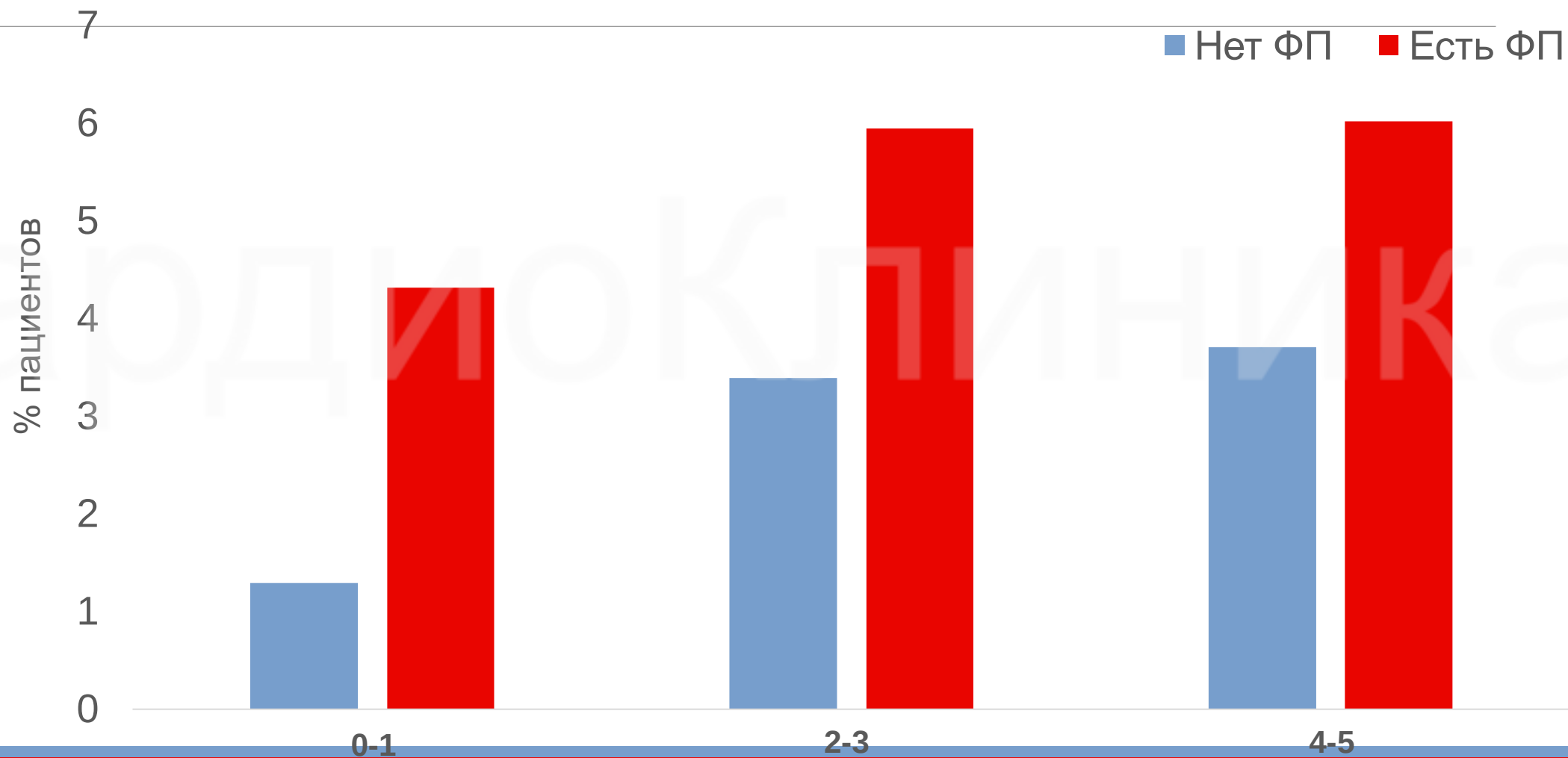
Антиканцерные препараты, которые могут вызвать ФП

Androgen synthesis inhibitors	Abiraterone
Alkylating agents	Bendamustine, busulfan, cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, ifosfamide, melphalan
Antimetabolites	Azacytidine, capecitabine, clofarabine, cytarabine, fluorouracil, gemcitabine, pentostatin
Anthracyclines	Doxorubicin, mitoxantrone, idarubicin
CD20 inhibitors	Obinutuzumab, rituximab
CD38 inhibitors	Daratumumab
CD52 inhibitors	Alemtuzumab
GnRH antagonists	Degarelix
Histone deacetylase inhibitors	Panobinostat
ICI	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab
IMiD	Lenalidomide, pomalidomide, thalidomide, adesleukin
PI	Bortezomib, carfilzomib
TKI	BCR-ABL inhibitors: bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib BKI: acalabrutinib, ibrutinib VEGFi: sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, cabozantinib, tivozanib, lenvatinib, vandetanib Multikinase inhibitors: midostaurin
Taxanes	Docetaxel, paclitaxel
Other	Mitotane Aldesleukin

© ESC 2022



Встречаемость ишемического инсульта в популяции онкологических пациентов



Рекомендации по ведению пациентов с ФП, находящихся на активной антиканцерной терапии

Рекомендация	Класс	Уровень
Антикоагулянты при CHA2DS2-VASc score ≥ 2 (м) или ≥ 3 (ж)	I	B
Антикоагулянты при CHA2DS2-VASc score =1 (м) или =2 (ж)	IIa	C
Антикоагулянты при CHA2DS2-VASc score =0 (м) или =1 (ж)	IIb	C
НОАК предпочтительнее, чем НМГ и АВК (исключая лиц с механическим протезом клапана или умеренным-тяжелым митральным стенозом) у пациентов без высокого риска кровотечений, лекарственных взаимодействий, тяжелой почечной дисфункции	IIa	B
НМГ следует рассмотреть при активном канцере у пациентов, не подходящих для терапии НОАК	IIa	C
Окклюзия ушка ЛП может быть рассмотрена для превенции инсульта у пациентов с канцером и противопоказаниями к антикоагуляции и ожидаемой продолжительности жизни >12 мес	IIb	C
Стратегия контроля ЧСС, предпочтительно бета-блокаторами, должна рассматриваться у пациентов с хорошей переносимостью ФП и нуждающихся в активной антиканцерной терапии	IIb	C

Проблема проаритмогенных эффектов антиканцерной терапии

Факторы риска лекарственно-индуцированного удлинения QT и torsade de pointes

Корректируемые	Не корректируемые
QT-удлиняющие препараты • Антиаритмики • Фунгициды • Антибиотики • Опиоиды (метадон) • Антидепрессанты • Антипсихотики • Петлевые диуретики Электролитные аномалии • Гипокалиемия (≤ 3.5 mEq/L) • Гипомагниемия (≤ 1.6 mEq/L) • Гипоалкалемия (≤ 8.5 mEq/L)	• Острая ишемия миокарда • Возраст >65 лет • Исходная пролонгация QTc • Семейный анамнез внезапной смерти (в т. ч. врождённый LQTS) • Женский пол • Нарушенная функция почек • Болезни печени • Обмороки в анамнезе (на фоне тахикардии) • ССЗ (ИБС, ХСН, ГЛЖ)

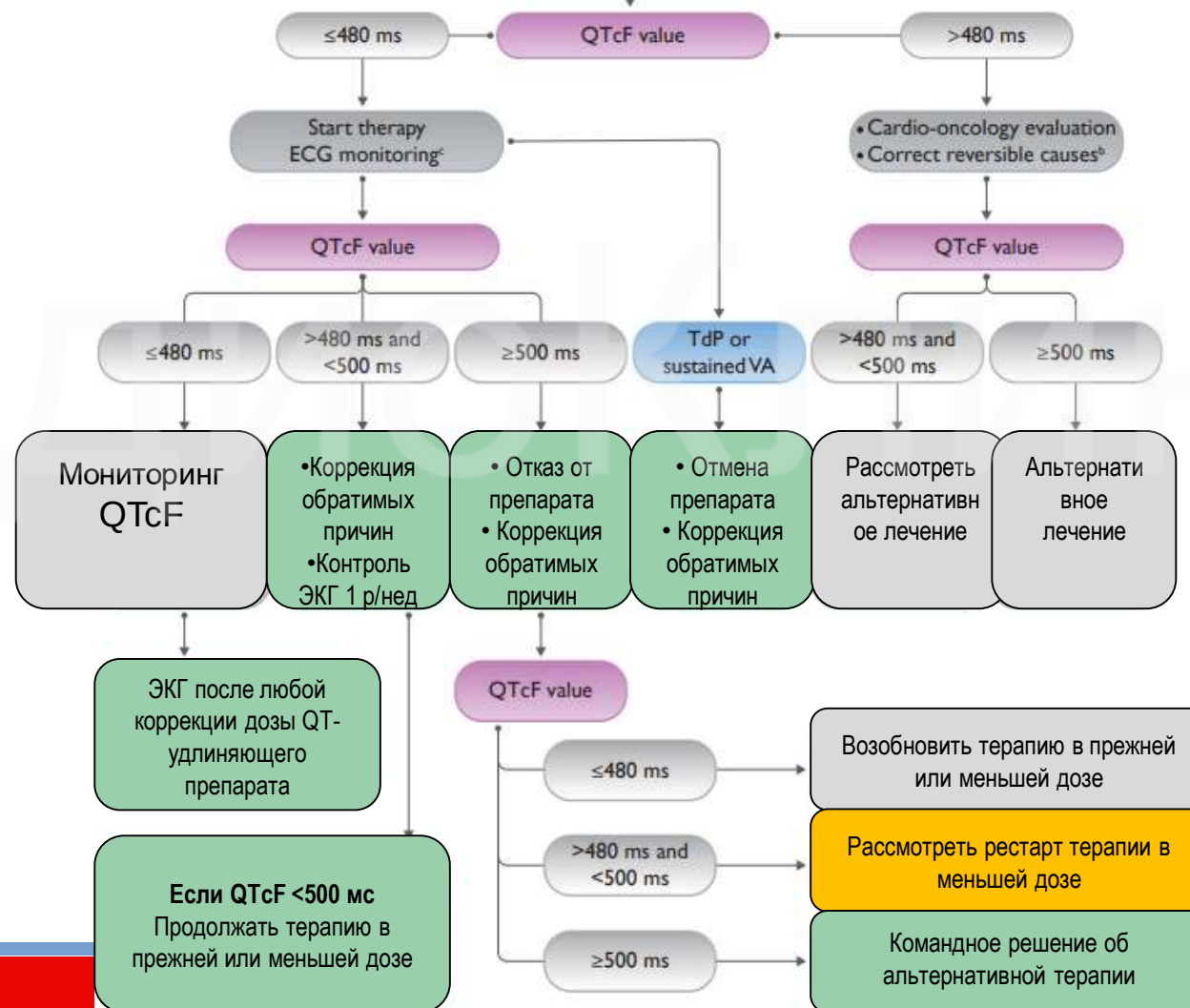
Антиканцерные препараты с высоким риском пролонгации QTcF ≥ 10 ms и развития TdP

- Aclarubicin
- Arsenic trioxide
- Glasdegib
- Nilotinib
- Oxaliplatin
- Pazopanib
- Ribociclib
- Sunitinib
- Toremifene
- Vandetanib

QTc мониторинг до и во время антиканцерной терапии

Исходная оценка ЭКГ: QTcF

Коррекция факторов риска удлинения QT
Избегание/прекращение сопутствующих QT-удлиняющих препаратов
Поддержание K^+ >4.0 ммоль/л, Mg^{2+} >2.0 ммоль/л, нормального уровня Ca^{2+}

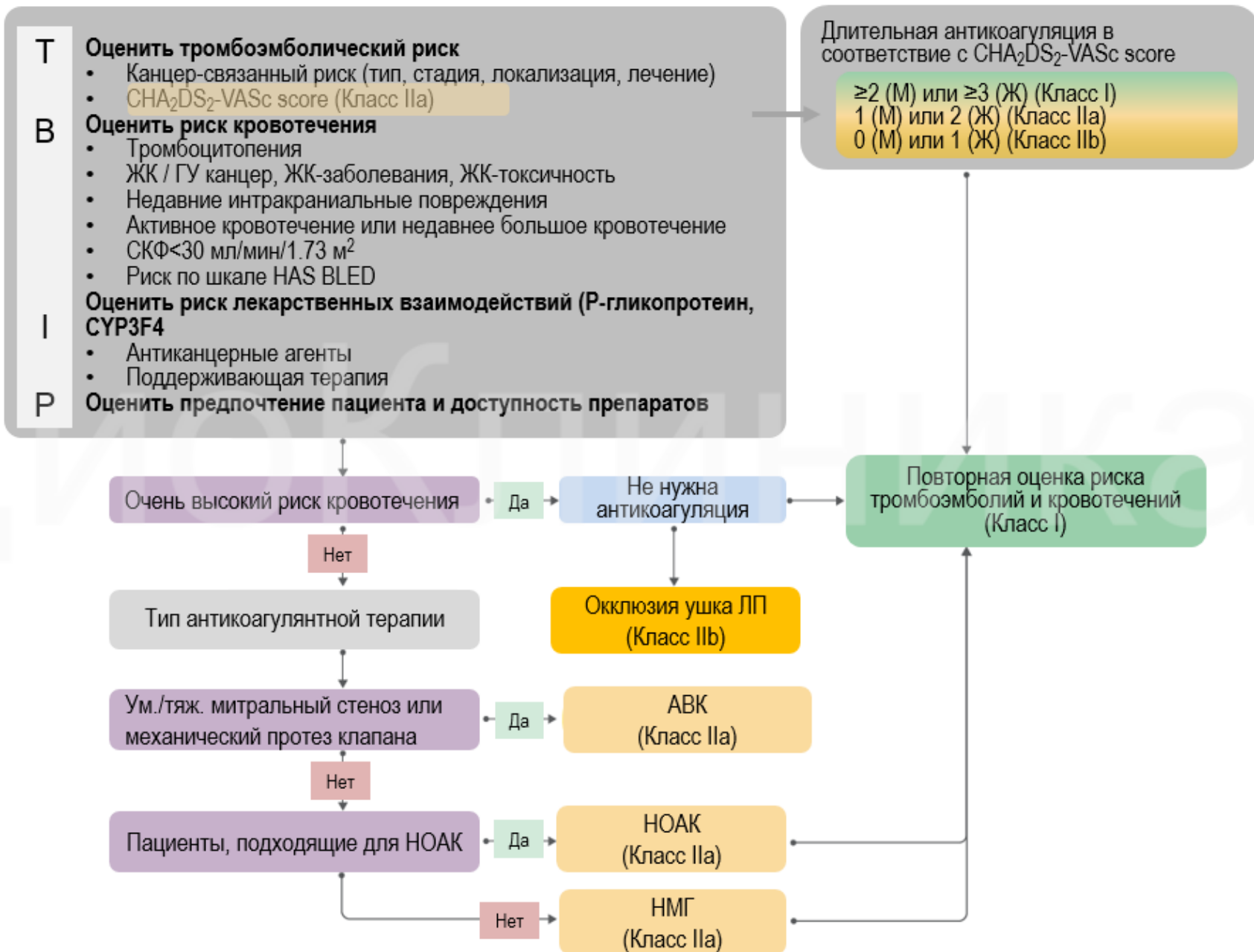


Очень высокий риск кровотечения:

- активное или недавнее (< 1 мес) большое кровотечение (падение Hb на 2 г/дл или трансфузия $\geq$ доз эр. массы или кровотечение в критически важный орган (внутричерепное, внутриглазное, внутриспинальное, внутрисуставное, перикардальное, внутримышечное, забрюшинное);
- недавнее интракраниальное повреждение;
- тромбоциты <25 000/ μ L.

НМГ предпочтителен:

- Не оперированный ЖК/ГУ канцер;
- ЖК-коморбидности или токсичность;
- Клиренс креатинина <15 мл/мин
- Лекарственные взаимодействия для НОАК;
- Тромбоциты <50 000 / μ L.



Опасно ли назначать ПОАК при тромбоцитопении?

1. Причины тромбоцитопении?

- Снижение продукции (патология костного мозга)
- Хроническая болезнь печени / Гиперспленизм
- Лекарственно-индуцированная
- Иммунная тромбоцитопения
- Другие (инфекции, алкоголь, канцер, беременность)

2. Уровень тромбоцитов и динамика ?

3. Риск кровотечения ?

- Недавнее большое кровотечение
- Пересадка клеток ККМ
- Нарушения гемостаза
- Нарушения функции тромбоцитов
- Общие причины (например, высокий балл по шкале HAS-BLED)

<20'000 / μ L

- Избегать П(ОАК)
- Риск спонтанных кровотечений

20'000-50'000 / μ L

- Назначать с большой осторожностью
- Тщательный контроль уровня тромбоцитов
- Рассмотреть $\frac{1}{2}$ дозу ПОАК
- Командный подход к принятию решения

>50'000 / μ L

- Назначать с большой осторожностью
- Тщательный контроль уровня тромбоцитов

Факторы риска ВТЭ у пациентов с канцером

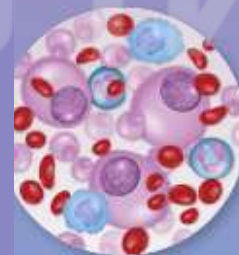
Факторы со стороны пациента

- Старение
- Коморбидности
- Пол (женский)
- Наследственные дефекты коагуляции
- Функциональный статус
- ВТЭ в анамнезе



Факторы со стороны онко-процесса

- Тип канцера
- Генетика ((JAK2 или K-ras мутации)
- Гистология (аденокарцинома)
- Начальный период после диагноза
- Первичная локализация (ПЖЖ, желудок, яичники, мозг, лёгкое, миелома)
- Стадия (далеко зашедшая, метастазы)



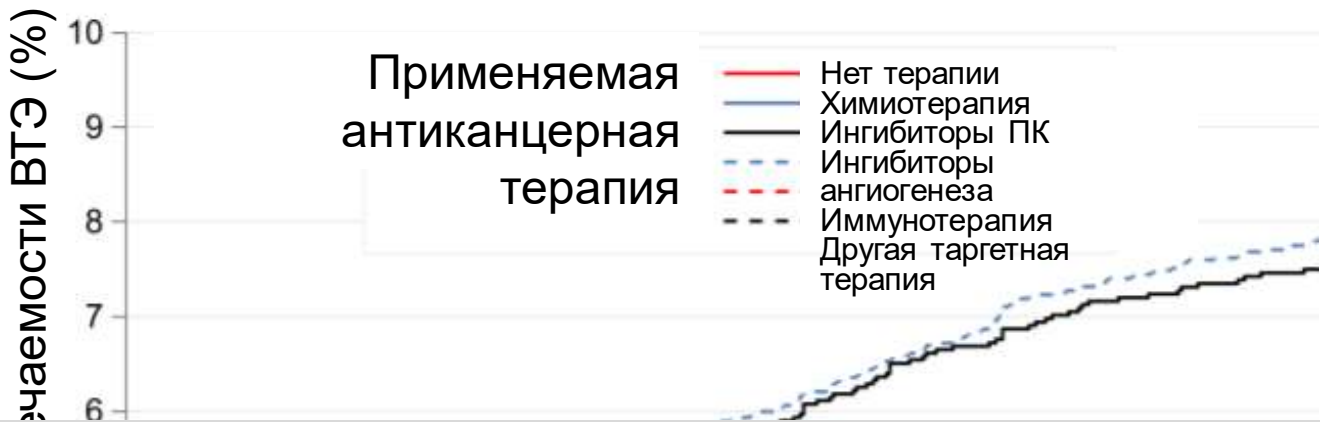
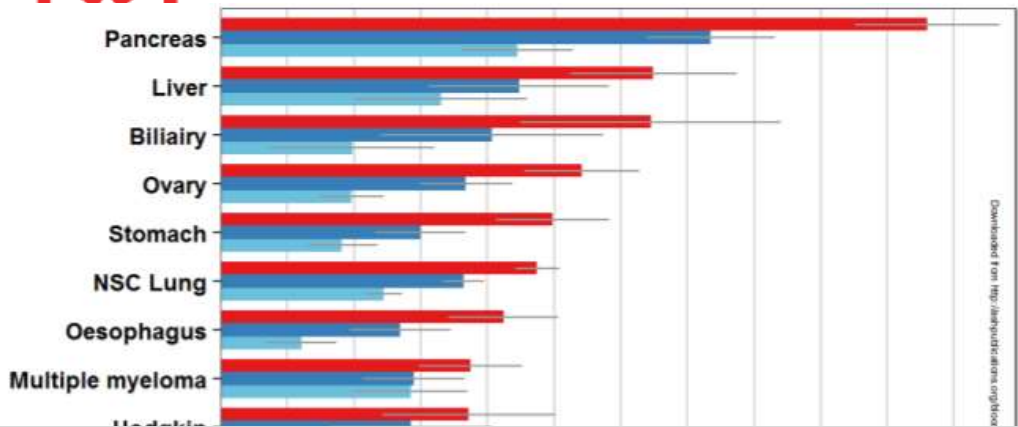
Факторы со стороны лечения

- Антисканцерная терапия
- Центральный венозный катетер
- Госпитализация
- Большое хирургическое вмешательство

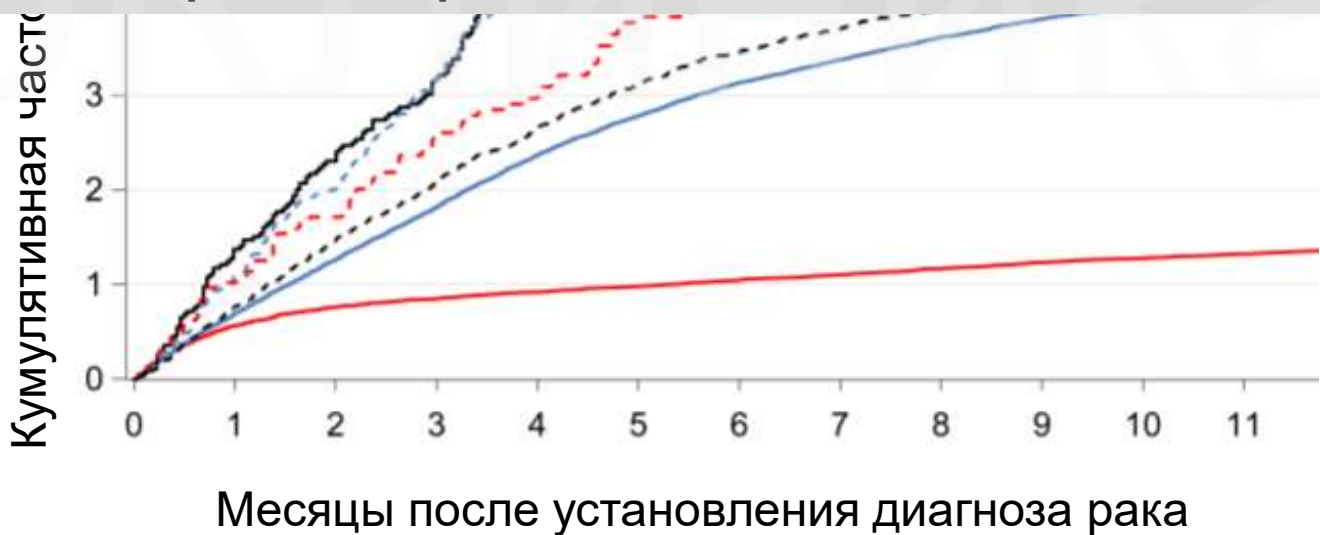
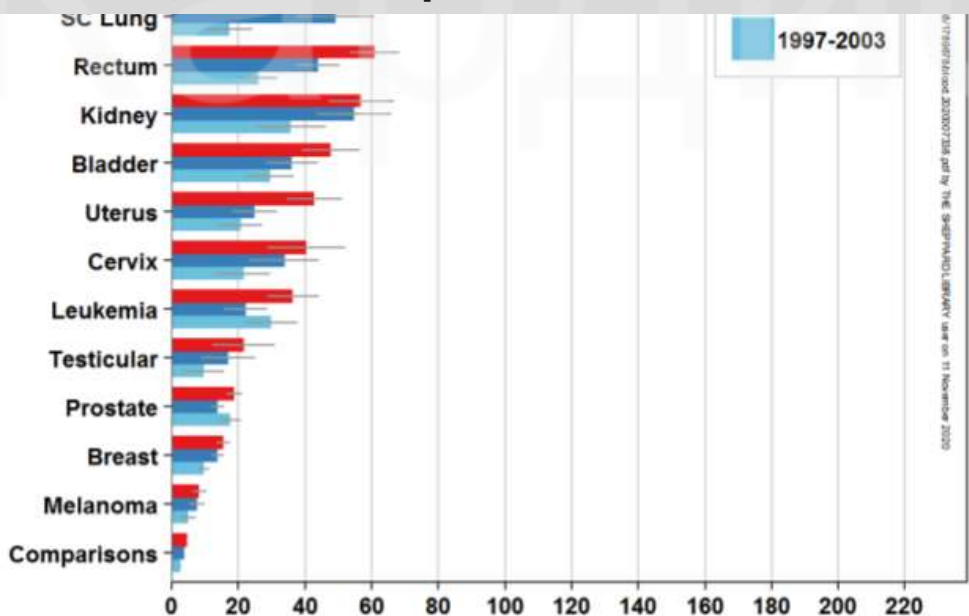




Встречаемость ВТЭ у онкологических больных возросла в последние десятилетия



Однолетняя частота встречаемости ВТЭ у больных раком возросла с 1.0% (95% CI, 0.9% to 1.2%) в 1997 до 3.4% (95% CI, 2.9% to 4.0%) в 2017, наряду с этим увеличилась выживаемость онкологических больных, частота применения КТ, химиотерапии, таргетной терапии

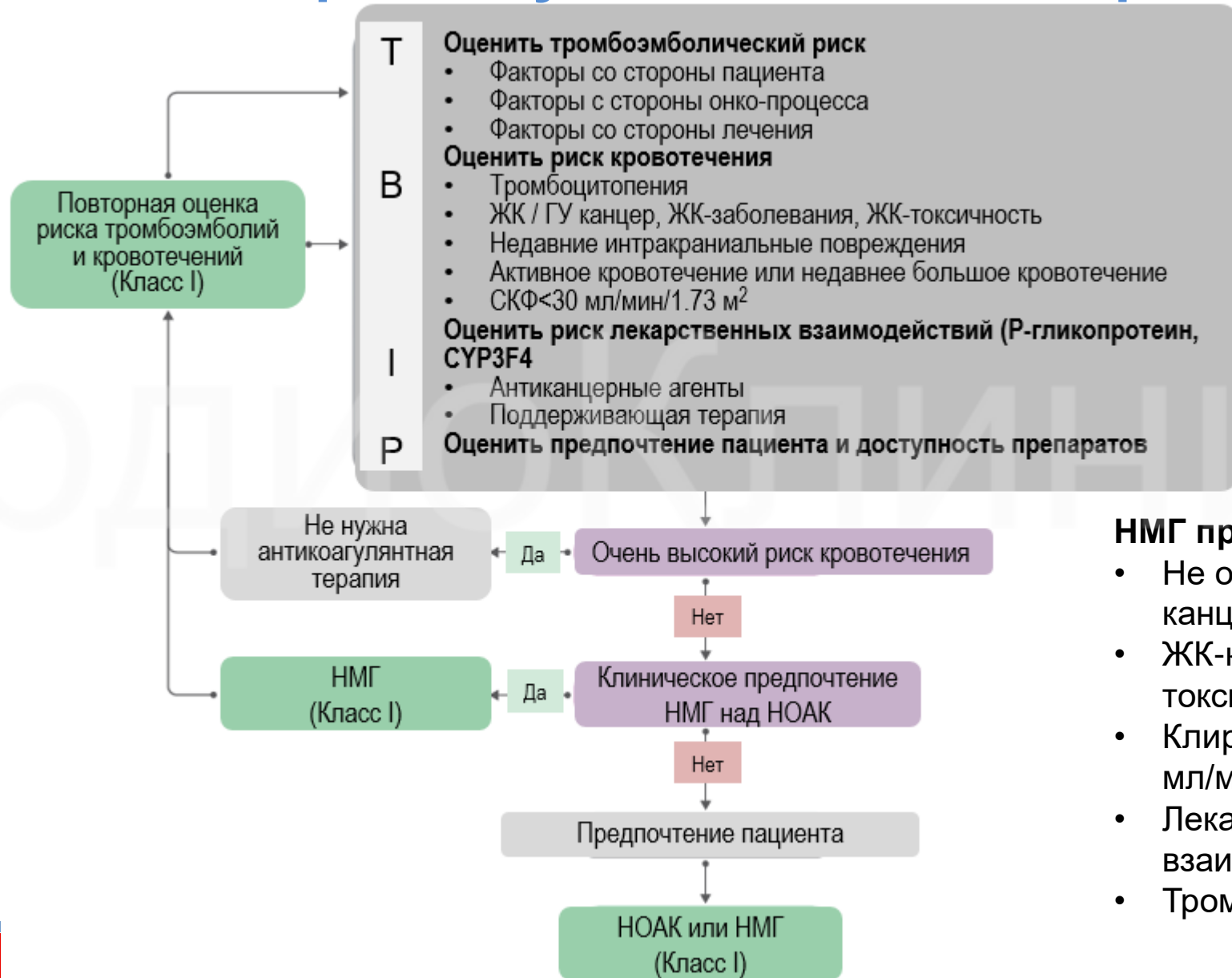


Частота встречаемости ВТЭ в первые 6 мес после диагностики рака (на 1000 пациентов-лет)

Оценка риска ВТЭ у онкологических больных по шкале Khorana

<u>Характеристика пациента</u>		<u>Баллы</u>
• Локализация опухоли		
☐ Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)		+2
☐ Высокий риск (лёгкие, лимфома, яичники, мочевого пузыря, яичники)		+1
• Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9$ /л		+1
• Уровень гемоглобина < 100 г/л или с использованием факторов роста эритроцитов		+1
• Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9$ /л		+1
• ИМТ ≥ 35 кг/м ²		+1
Общий балл	Категория риска	Риск симптомной ВТЭ в последующие 2.5 мес
0	Низкий	0.3-1.5%
1, 2	Промежуточный	2.0-4.8%
3 и более	Высокий	6.7-12.9%

Структурированный подход к антикоагулянтной терапии при ВТЭ у пациентов с cancerом



НМГ предпочтителен:

- Не оперированный ЖК/ГУ cancer;
- ЖК-коморбидности или токсичность;
- Клиренс креатинина < 15 мл/мин
- Лекарственные взаимодействия для НОАК;
- Тромбоциты < 50 000 /μL.

Рекомендации для профилактики ВТЭ во время антиканцерной терапии

Рекомендация	Класс	Уровень
НМГ 4 недели больным с канцером после большой открытой или лапароскопической абдоминальной или тазовой операции с низким риском кровотечения и высоким риском ВТЭ	I	B
НМГ у госпитализированных или длительно лежащих, немобильных больных с канцером при отсутствии кровотечения и других противопоказаний	I	B
Для амбулаторных больных с канцером с высоким риском тромбоза – первичная тромбопрофилактика НОАК (апиксабан, ривароксабан) или НМГ	IIb	B

Рекомендации по лечению ВТЭ у пациентов, получающих антиканцерную терапию

Рекомендация	Класс	Уровень
Апиксабан, эдоксабан или ривароксабан – пациентам без противопоказаний	I	A
НМГ – пациентам с уровнем тромбоцитов >50 000 / μ L	I	A
Если тромбоциты 25 000-50 000 / μ L, - применять половину дозы НМГ	IIb	C
Продолжительность антикоагулянтной терапии >6 мес – пациентам с активным раком, в т.ч. метастазами	IIa	A
Катетер-ассоциированная ВТЭ		
Продолжительность антикоагулянтной терапии минимум 3 мес, но если катетер не извлечён, - то дольше	I	C

Первичная и вторичная профилактика кардиоваскулярной токсичности антиканцерной терапии

