

## КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

***Аннотация:** Биомаркеры сыворотки крови представляют собой воспроизводимый, чувствительный, минимально инвазивный и недорогой метод исследования возможных неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов антинеопластического лечения. Они являются полезными инструментами для стратификации риска, раннего выявления кардиотоксичности, а также для последующего наблюдения и прогностической оценки онкологических больных. В данном обзоре будет описано современное состояние знаний о значении и пользе сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов с раком; проанализировать сложную взаимосвязь между раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями (особенно СН) и то, как это влияет на сердечно-сосудистые и опухолевые биомаркеры; изучить роль сердечно-сосудистых биомаркеров в стратификации риска и выявлении кардиотоксичности, вызванной химиотерапией.*

***Ключевые слова:** тропонин, натрийуретические пептиды, биомаркеры, омиическая наука, рак, кардиотоксичность, сердечная недостаточность, сердечная дисфункция, множественная миелома*

***Abstract:** Serum biomarkers represent a reproducible, sensitive, minimally invasive and inexpensive method to explore possible adverse cardiovascular effects of antineoplastic treatments. They are useful tools in risk stratification, the early detection of cardiotoxicity and the follow-up and prognostic assessment of cancer*

*patients. In this literature review, we aim at describing the current state of knowledge on the meaning and the usefulness of cardiovascular biomarkers in patients with cancer; analyzing the intricate relationship between cancer and cardiovascular disease (especially HF) and how this affects cardiovascular and tumor biomarkers; exploring the role of cardiovascular biomarkers in the risk stratification and in the identification of chemotherapy-induced cardiotoxicity; and providing a summary of the novel potential biomarkers in this clinical setting.*

**Keywords:** *troponin, natriuretic peptides, biomarkers, omics science, cancer, cardiotoxicity, heart failure, cardiac dysfunction, multiple myeloma*

## **Введение**

Кардиоонкология - это дисциплина, изучающая взаимосвязь между раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которая в основном направлена на профилактику и лечение повреждений сердечно-сосудистой системы, вызванных противоопухолевой терапией [1]. К возможным кардиотоксическим явлениям, вызываемым противоопухолевым лечением, относятся дисфункция миокарда, сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца, вальвулярные заболевания, аритмии, заболевания перикарда, гипертония и тромболитические события. Помимо кардиотоксических эффектов онкологической терапии, считается, что рак и СН связаны двунаправленными отношениями, когда одно заболевание благоприятствует другому [2]. Биомаркеры сыворотки крови представляют собой воспроизводимый, чувствительный, минимально инвазивный и недорогой метод изучения этих эффектов. Они являются полезными инструментами для стратификации риска, раннего выявления кардиотоксичности, последующего наблюдения и прогностической оценки [2,4]. Они могут быть хорошими инструментами для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий до начала терапии и для выявления субклинических заболеваний во время

активной терапии в сочетании с визуализацией, определяя пациентов, которые должны получать кардиопротективную терапию [3]. Тропонины и натрийуретические пептиды собрали самую обширную доказательную базу для прогнозирования риска кардиотоксичности, однако в настоящее время изучаются и другие маркеры. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки диагностической и прогностической роли других потенциальных биомаркеров, включая воспалительные и другие новые маркеры. Цель данной обзорной статьи - описать современное состояние знаний о значении и пользе сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов с раком; проанализировать взаимосвязь между раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями (особенно ГФ) и то, как это влияет на сердечно-сосудистые и опухолевые биомаркеры; изучить роль сердечно-сосудистых биомаркеров в стратификации риска и выявлении кардиотоксичности, вызванной химиотерапией.

### **Сердечно-сосудистые биомаркеры: натрийуретические пептиды(НП) и тропонины**

НП обладают высокой прогностической точностью при различных заболеваниях, включая госпитализацию с ВЧД, инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца, фибрилляцию предсердий и тромбоэмболию легочной артерии. Они также отслеживают изменения в нагрузке и дисфункции миокарда, что делает их ценными при таких состояниях, как синдром Такоцубо, и во время лечения рака. Ишемия миокарда вызывает экспрессию НП независимо от механического стресса, что подчеркивает их роль в ухудшении СН [5].

НП являются ценными маркерами для оценки кардиотоксичности. Они могут выявить острую кардиотоксичность, особенно в течение 24 ч после воздействия антрациклиновой химиотерапии [6]. Хотя НП полезны для скрининга СН у онкологических больных с одышкой, отсекающее значение 100 нг/л для NT-proBNP обладает высокой чувствительностью [7]. Несколько исследований показывают, что повышенный исходный уровень NT-proBNP у

онкологических больных является значимым предиктором риска смертности [7].

Тропонины - биомаркеры, которые всегда использовались для диагностики острых коронарных синдромов, но также они оказались полезными для выявления кардиотоксичности.

Сердечный тропонин Т (сTnT) и сердечный тропонин I (сTnI), высвобождающиеся при повреждении клеток сердечной мышцы, являются маркерами, специфичными для сердца, но не для заболевания. Повышение их уровня может наблюдаться при различных состояниях, как физиологических (например, при физическом или психоэмоциональном стрессе), так и патологических, включая хроническую сердечную недостаточность, диабет, артериальную гипертензию, воспалительные заболевания сердца, тромбоэмболию легочной артерии, хроническую почечную недостаточность и сепсис. Методы определения сTnT и сTnI постоянно совершенствуются, повышая их аналитическую чувствительность и специфичность [8]. В настоящее время доступны высокочувствительные (hs) иммуноанализы для определения концентраций hs-сTnT и hs-сTnI, позволяющие выявлять очень низкие, но диагностически значимые концентрации циркулирующих сердечных тропонинов, особенно для выявления субклинического поражения сердца [8]. Небольшие изменения высокочувствительного сTnI (hs-сTnI) в плазме ниже 99-го центиля имеют прогностическое значение при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Временные изменения концентрации высокочувствительного сердечного тропонина помогают отличить острое повреждение кардиомиоцитов от хронического, при этом существует почти линейная связь между концентрацией сЕтЕ/сTnI и риском развития клинической формы СН, госпитализации, фибрилляции предсердий и смерти.

**Роль сердечно-сосудистых биомаркеров в стратификации риска и выявлении кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, у онкологических больных**

Риск кардиотоксичности - динамическая переменная, связанная не только с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, но и с факторами, связанными с лечением, поэтому его оценку целесообразно проводить с помощью специального инструмента для онкологических пациентов, такого как шкала риска HFA-ICOS. К настоящему моменту лишь немногие исследования валидизировали этот показатель у пациентов с солидными или гематологическими опухолями [9]. Балл риска HFA-ICOS учитывает факторы риска, связанные с образом жизни, демографические факторы и факторы риска СС, предшествующие заболевания СС, предшествующее и сопутствующее кардиотоксическое лечение рака и исходные сердечные биомаркеры (повышенный исходный тропонин-Tn, повышенный исходный мозговой натрийуретический пептид-BNP или NT-proBNP) у пациентов, получающих шесть наиболее часто используемых противораковых препаратов [9]. Мониторинг биомаркеров, в частности Tn и BNP/NT-proBNP, во время лечения рака помогает в ранней диагностике кардиотоксичности у онкологических больных [9].

В нескольких исследованиях была показана прогностическая роль мониторинга сердечного тропонина. В частности, Cardinale et al. продемонстрировали у пациентов, получавших лечение высокими дозами антрациклинов, что устойчиво отрицательный тропонин способен выявить пациентов низкого риска, не нуждающихся в тщательном эхокардиографическом мониторинге, в то время как устойчивое повышение тропонина предшествовало снижению LVEF и выявляло пациентов высокого риска. У пациенток, получавших трастузумаб, повышение тропонина выявляло пациентов с риском необратимой дисфункции левого желудочка [10]. В недавнем мета-анализе Michel et al. подтвердили прогностическую роль повышения тропонина после химиотерапии на основе антрациклинов или терапии ингибиторами эпидермального рецептора человека 2 (HER2) в отношении развития дисфункции левого желудочка.

Фактически, повышение BNP/NT-proBNP после химиотерапии может быть связано с перегрузкой жидкостью, что ограничивает его диагностическую и прогностическую роль. Повышенный уровень BNP был обнаружен в исходном состоянии у пациентов со злокачественными новообразованиями без ГФ и/или сепсиса; вероятно, опухолевые механизмы и окислительный стресс способствуют повышению этого биомаркера [11].

### **Сердечная дисфункция, связанная с противораковой терапией**

Антрациклины - старейшие химиотерапевтические препараты, которые, как известно, вызывают сердечно-сосудистую токсичность. Кардиотоксичность, вызванная антрациклинами, является кумулятивной, дозозависимой, необратимой и может проявляться симптоматической или бессимптомной STRCD. Базовое измерение НП и сTn рекомендуется проводить до начала антрациклиновой химиотерапии, особенно у пациентов с высоким и очень высоким риском, а также перед каждым циклом (у пациентов с высоким и очень высоким риском) или каждым вторым циклом во время антрациклиновой химиотерапии и через 3 или 12 месяцев после завершения противоопухолевой терапии [39].

Что касается HER2-таргетной терапии, то широко изучена кардиотоксичность, вызванная трастузумабом, которая в значительной степени обратима и не зависит от дозы, что позволяет предположить, что генетические факторы могут играть важную роль в ее возникновении. Повышение уровня сTn выявляет пациентов с повышенным риском STRCD, вызванного трастузумабом, а серийное измерение NP оказалось более чувствительным для прогнозирования последующего снижения LVEF во время лечения трастузумабом [9]. Фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и его пероральное пролекарство капецитабин, являются второй причиной кардиотоксичности химиотерапии после антрациклинов, хотя их кардиотоксичность обычно недооценивается и недостаточно диагностируется [9]. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), включая

моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), могут вызывать соответствующие сердечно-сосудистые эффекты, приводя к нарушению баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, нарушая целостность эндотелиальных клеток и взаимодействуя с нецелевыми путями. Измерение НП может быть рассмотрено у всех пациентов, на исходном уровне и затем каждые 4 месяца в течение первого года у пациентов с умеренным риском, или на исходном уровне и через 4 недели после начала лечения, а затем каждые 3 месяца в течение первого года у пациентов с высоким и очень высоким риском [12].

Мультитаргетные ингибиторы киназ, направленные на BCR-ABL (включая иматиниб, босутиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб), ассоциируются с уникальной токсичностью из-за "внецелевых" эффектов каждого препарата [12].

Радиотерапия также может негативно влиять на работу сердца, способствуя развитию фиброза миокарда и повреждению микрососудов. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей, получивших облучение грудной клетки, выше, чем в общей популяции. В проспективном исследовании когорты пациентов с лимфомой Ходжкина или неходжкинской лимфомой, получавших антрациклины, было показано, что РТ может оказывать дополнительное неблагоприятное воздействие на продольную систолическую деформацию миокарда [13].

### **Выводы**

В данном обзоре литературы было описано современное состояние знаний о значении и пользе сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов с раком, принимая во внимание сложную взаимосвязь между раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями и то, как это влияет на сердечно-сосудистые и опухолевые биомаркеры. Кроме того, мы прояснили роль сердечно-сосудистых биомаркеров в стратификации риска и выявлении кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, в соответствии с последними

рекомендациями ESC по кардиоонкологии от 2022 года и представили краткую информацию о новых потенциальных биомаркерах в этой клинической ситуации.

Повышение уровня сердечных биомаркеров отражает гемодинамическую перегрузку (натрийуретические пептиды) и повреждение кардиомиоцитов (высокочувствительные тропонины). Сердечные биомаркеры являются чувствительными параметрами повреждения сердца. В текущем руководстве ESC по кардиоонкологии рекомендуется оценивать биомаркеры при базовом обследовании и во время последующих визитов, при этом сроки проведения обследования могут различаться в зависимости от противоопухолевого лечения и исходного класса риска. Поражение сердца у онкологических больных может быть вторичным по отношению к антинеопластической терапии, но также может быть следствием поражения сердца, обусловленного патофизиологическими механизмами, связанными с раком как таковым, или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, сердечные биомаркеры могут повышаться при ухудшении функции почек. NT-proBNP характеризуется значительной внутренней вариабельностью, и только колебания, превышающие 20 %, следует рассматривать как клинически значимые. Многопараметрический подход, оценивающий сердечные биомаркеры (и их изменения с течением времени) вместе с другими клиническими/инструментальными параметрами (включая визуализацию), может помочь в выявлении повреждения сердца. Кардиологические биомаркеры позволяют исключить поражение сердца в конкретных онкогематологических ситуациях (например, поражение сердца при множественной миеломе). Новые потенциальные воспалительные и невоспалительные биомаркеры находятся в стадии изучения в этой клинической ситуации. Новые омические науки могут выявить ранние признаки повреждения сердца в условиях кардиотоксичности, вызванной антинеопластическими препаратами.



## Использованные источники

1. Brown S.-A. Preventive Cardio-Oncology: The Time Has Come. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;6:187. doi: 10.3389/fcvm.2019.00187.
2. Chianca M., Panichella G., Fabiani I., Giannoni A., L'Abbate S., Aimo A., Del Franco A., Vergaro G., Grigoratos C., Castiglione V., et al. Bidirectional Relationship Between Cancer and Heart Failure: Insights on Circulating Biomarkers. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:936654.
3. Tan L.-L., Lyon A.R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2018;20:55. doi: 10.1007/s11936-018-0641-z
4. Fabiani I., Panichella G., Aimo A., Grigoratos C., Vergaro G., Pugliese N.R., Taddei S., Cardinale D.M., Passino C., Emdin M., et al. Subclinical cardiac damage in cancer patients before chemotherapy. *Heart Fail. Rev.* 2022;27:1091–1104. doi: 10.1007/s10741-021-10151-4.
5. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42:3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
6. Lenihan D.J., Stevens P.L., Massey M., Plana J.C., Araujo D.M., Fanale M.A., Fayad L.E., Fisch M.J., Yeh E.T.H. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J. Card. Fail.* 2016;22:433–438.
7. Pavo N., Raderer M., Hülsmann M., Neuhold S., Adlbrecht C., Strunk G., Goliash G., Gisslinger H., Steger G.G., Hejna M., et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101:1874–1880. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307848.

8. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc. Health Risk Manag.* 2021;17:601–617. doi: 10.2147/VHRM.S327661

9. Tini G., Cuomo A., Battistoni A., Sarocchi M., Mercurio V., Ameri P., Volpe M., Porto I., Tocchetti C.G., Spallarossa P. Baseline cardio-oncologic risk assessment in breast cancer women and occurrence of cardiovascular events: The HFA/ICOS risk tool in real-world practice. *Int. J. Cardiol.* 2022;349:134–137. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.11.059.

10. Cardinale D., Colombo A., Torrisi R., Sandri M.T., Civelli M., Salvatici M., Lamantia G., Colombo N., Cortinovis S., Dessanai M.A., et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:3910–3916.

11. Chen L.L., Dulu A.O., Pastores S.M. Elevated brain natriuretic peptide in a patient with metastatic cancer without heart failure: A case study. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 2023;36:73–76. doi: 10.1097/JXX.0000000000000927.

12. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., et al. 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) *Eur. Hear. J.-Cardiovasc. Imaging.* 2022;23:e333–e465. doi: 10.1093/ehjci/jeac106

13. Mercurio V., Cuomo A., Della Pepa R., Ciervo D., Cella L., Pirozzi F., Parrella P., Campi G., Franco R., Varricchi G., et al. What Is the Cardiac Impact of Chemotherapy and Subsequent Radiotherapy in Lymphoma Patients? *Antioxid. Redox Signal.* 2019;31:1166–1174. doi: 10.1089/ars.2019.7842.