

Оценка сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов и анализ потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений терапии Checkpoint-ингибиторами

Кушнарева Е. А.¹, Шугинова Т. Н.^{1,2}

Цель. Проанализировать спектр онкологических нозологий и исходную сердечно-сосудистую коморбидность у пациентов, получающих терапию Checkpoint-ингибиторами.

Материал и методы. Ретроспективный анализ историй болезни 112 онкологических пациентов (55 мужчин и 57 женщин), получавших терапию Checkpoint-ингибиторами в стационарах Санкт-Петербурга. Выполнен анализ первичных опухолевых локализаций, характера получаемой иммунотерапии и исходного коморбидного статуса пациентов.

Результаты. Средний возраст пациентов на момент старта противоопухолевой терапии составил 59,7±12,1 лет для мужчин, 57,7±14,1 лет для женщин (p=0,249). Наиболее часто показанием для назначения иммунотерапии были следующие: меланома (34,8%), опухоли легких (21,4%) и опухоли мочевыделительной системы (12,5%). Среди женщин, получавших Checkpoint-ингибиторы, с одинаковой частотой встречались опухоли легких и женской половой системы (по 17,5%). Подавляющее большинство пациентов (85,7%) получало терапию препаратами из группы анти-PD-1, комбинацию анти-CTLA4+анти-PD-1 получали всего 8,6% больных, монотерапию анти-PD-L1 — 5,7%. У 69,6% больных до старта противоопухолевого лечения имелись известные сердечно-сосудистые заболевания и/или факторы риска в анамнезе. Среди наиболее часто встречающихся коморбидных состояний были: артериальная гипертензия — 58,9%, ишемическая болезнь сердца — 36,6%, хроническая сердечная недостаточность — 24,1%. При этом у мужчин в сравнении с женщинами чаще имел место анамнез перенесенного нарушения мозгового кровообращения (12,7% vs 1,75%, соответственно, p=0,024). Иных достоверных гендерных различий между встречаемостью сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было.

Заключение. На основании существующих на сегодняшний день публикаций, описывающих потенциальные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений иммунной противоопухолевой терапии Checkpoint-ингибиторами, среди включенных в данное исследование пациентов к группе возможного повышенного риска развития осложнений можно отнести 87,5% больных.

Ключевые слова: кардиотоксичность, кардиоонкология, Checkpoint-ингибиторы, иммунотерапия, факторы риска.

Отношения и деятельность. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ГБУЗ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия.

Кушнарева Е. А.* — м.н.с., аспирант, ORCID: 0000-0002-8723-2765, Шугинова Т. Н. — н.с., ORCID: 0000-0003-4428-8045.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Kushnareva.cardio@gmail.com

СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, Checkpoint-ингибиторы — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, PD-1 — белок, программирующий клеточную гибель, PD-L1 — лиганд к белку, программирующему клеточную гибель.

Рукопись получена 19.09.2021

Рецензия получена 28.09.2021

Принята к публикации 15.10.2021



Для цитирования: Кушнарева Е. А., Шугинова Т. Н. Оценка сердечно-сосудистой коморбидности онкологических пациентов и анализ потенциальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений терапии Checkpoint-ингибиторами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4697. doi:10.15829/1560-4071-2021-4697

Evaluation of cardiovascular comorbidity in cancer patients and analysis of potential risk factors for cardiovascular complications of checkpoint inhibitor therapy

Kushnareva E. A.¹, Shuginova T. N.^{1,2}

Aim. To analyze the spectrum of cancer types and baseline cardiovascular comorbidity in patients receiving checkpoint inhibitor therapy.

Material and methods. We performed retrospective analysis of case records of 112 cancer patients (55 men and 57 women) who received checkpoint inhibitor therapy in St. Petersburg hospitals. We analyzed primary tumor localizations, received immunotherapy and the initial comorbid conditions in patients.

Results. The mean age of patients at the time of anticancer therapy initiation was 59,7±12,1 years for men, 57,7±14,1 years for women (p=0,249). The most common indications for immunotherapy were the following localizations: melanoma (34,8%), lungs (21,4%) and urinary system (12,5%). Among women who received checkpoint inhibitors, the lung and gynecologic cancer had the same prevalence (17,5%). The vast majority of patients (85,7%) received anti-PD-1 agents, while the anti-CTLA4+anti-PD-1 combination was received by only 8,6% of patients, anti-PD-L1 monotherapy — 5,7%. Before anticancer therapy initiation, 69,6% of patients had prior CVD and/or risk factors. There were following most common comorbid conditions: hypertension — 58,9%, coronary artery disease — 36,6%, heart failure — 24,1%. At the same time, men in

comparison with women were more likely to have prior stroke (12,7% vs 1,75%, respectively, p=0,024). There were no other significant sex differences between the incidence of cardiovascular diseases.

Conclusion. Based on current publications describing potential risk factors for cardiovascular complications of cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors, among the patients included in this study, 87,5% of patients can be attributed to the high-risk group.

Keywords: cardiotoxicity, cardio-oncology, checkpoint inhibitors, immunotherapy, risk factors.

Relationships and Activities. Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 075-15-2020-901).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, Russia.

Kushnareva E. A.* ORCID: 0000-0002-8723-2765, Shuginova T. N. ORCID: 0000-0003-4428-8045.

*Corresponding author: Kushnareva.cardio@gmail.com

Received: 19.09.2021 Revision Received: 28.09.2021 Accepted: 15.10.2021

For citation: Kushnareva E. A., Shuginova T. N. Evaluation of cardiovascular comorbidity in cancer patients and analysis of potential risk factors for cardiovascular complications of checkpoint inhibitor therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4697. doi:10.15829/1560-4071-2021-4697

На протяжении последнего десятилетия произошел значительный прогресс в развитии противоопухолевой терапии. Большой вклад в улучшение прогноза онкологических пациентов внесло внедрение в онкологическую практику иммунотерапии, основанной на блокаде контрольных точек иммунного ответа: цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), белка, программирующего клеточную гибель (PD-1) и лиганда к рецепторам PD-1 (PD-L1). Благодаря своему механизму действия, ингибиторы контрольных точек (Checkpoint-ингибиторы) блокируют механизмы ускользания опухолевых клеток от противоопухолевого иммунного контроля.

Каждый год результаты новых исследований расширяют показания для назначения препаратов из группы Checkpoint-ингибиторов, как в варианте монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией. Только за 2020г FDA были одобрены новые показания для использования шести анти-PD-1 и анти-PD-L1 Checkpoint-ингибиторов (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, цимиплимаб) в лечении 19 видов опухолей [1]. В 2020 и 2021г сразу несколько исследований продемонстрировали преимущество использования анти-PD-L1 Checkpoint-ингибиторов (пембролизумаб и атезолизумаб) в комбинации с химиотерапией у пациенток с трижды негативным раком молочной железы [2-4].

Наравне с изучением преимуществ ингибиторов контрольных точек в лечении онкологических заболеваний продолжается изучение и их потенциальной кардиотоксичности. Ранее считалось, что частота развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне терапии Checkpoint-ингибиторами не превышает 6% [5-7]. В 2021г опубликовано крупное ретроспективное исследование, включившее 12187 пациентов, получавших терапию Checkpoint-ингибиторами на территории США на протяжении 8 лет. Результаты исследования продемонстрировали следующую частоту развития клинически значимых ССО: инсульты — 4,6%, сердечная недостаточность (СН) — 3,5%, фибрилляция предсердий (ФП) — 2,1%, нарушения проводимости — 1,5%, инфаркты миокарда — 0,9%, перикардиты — 0,2%, миокардиты — 0,05%, васкулиты — 0,05% [8].

На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные, позволяющие стратифицировать пациентов

на группы высокого и низкого риска развития ССО терапии ингибиторами контрольных точек. Однако результаты ряда исследований дают основания предполагать, что наличие исходной сердечно-сосудистой патологии или факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), повышают вероятность развития Checkpoint-ассоциированных миокардитов [7, 9], а также увеличивают частоту развития СН [8]. Помимо этого, подтверждена связь между локализацией первичного опухолевого очага и вероятностью развития ССО. Так, пациенты с раком легкого, почечно-клеточной карциномой и меланомой имели больший риск развития СН, ФП и инсультов в сравнении с опухолями других локализаций [8].

Цель настоящего исследования — охарактеризовать спектр онкологических нозологий и исходную сердечно-сосудистую патологию у пациентов, получающих терапию Checkpoint-ингибиторами.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 112 пациентов (55 мужчин и 57 женщин), получавших терапию Checkpoint-ингибиторами с 2019 по 2021гг в стационарах Санкт-Петербурга. Средний возраст пациентов на момент старта противоопухолевой терапии составил $59,7 \pm 12,1$ лет для мужчин, $57,7 \pm 14,1$ лет для женщин ($p=0,249$). Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, наличие показаний для назначения монотерапии или комбинации нескольких Checkpoint-ингибиторов, а также наличие доступной медицинской документации, позволяющей провести оценку изучаемых параметров. Критерии невключения: терапия Checkpoint-ингибиторами в комбинации с химио- или таргетной терапией. У всех пациентов выполнен анализ спектра первичных опухолевых очагов, характера терапии Checkpoint-ингибиторами и частоты встречаемости исходных ССЗ и ФР ССЗ, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, СН, ФП/трепетание предсердий, сахарный диабет, ожирение.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Statistica 12. Для количественных переменных были рассчитаны средние арифметические значения и стандартные отклонения ($m \pm SD$). Для сравнения количественных переменных в случае нормального распределения использовался t критерий Стьюдента. Проверка нормальности распределения выполнялась при помощи критерия Шапиро-Уилка.

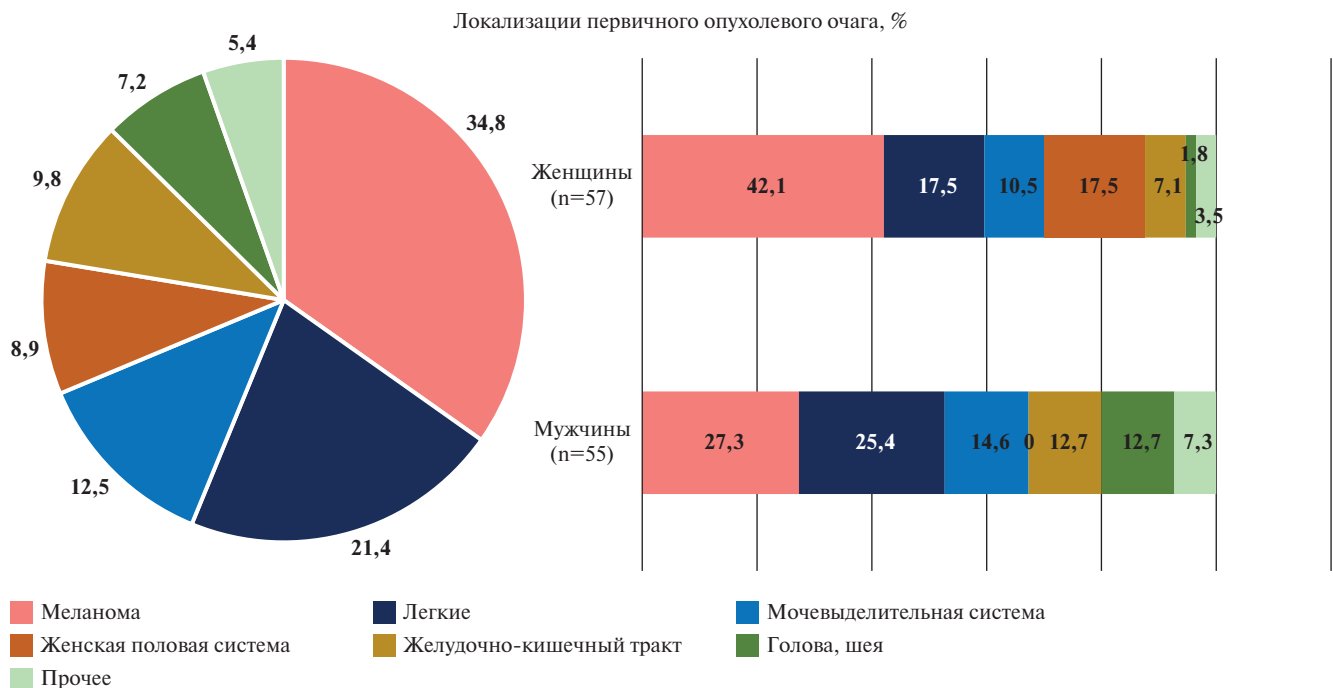


Рис. 1. Анализ спектра первичных опухолевых очагов у пациентов, получавших иммунную противоопухолевую терапию Checkpoint-ингибиторами.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

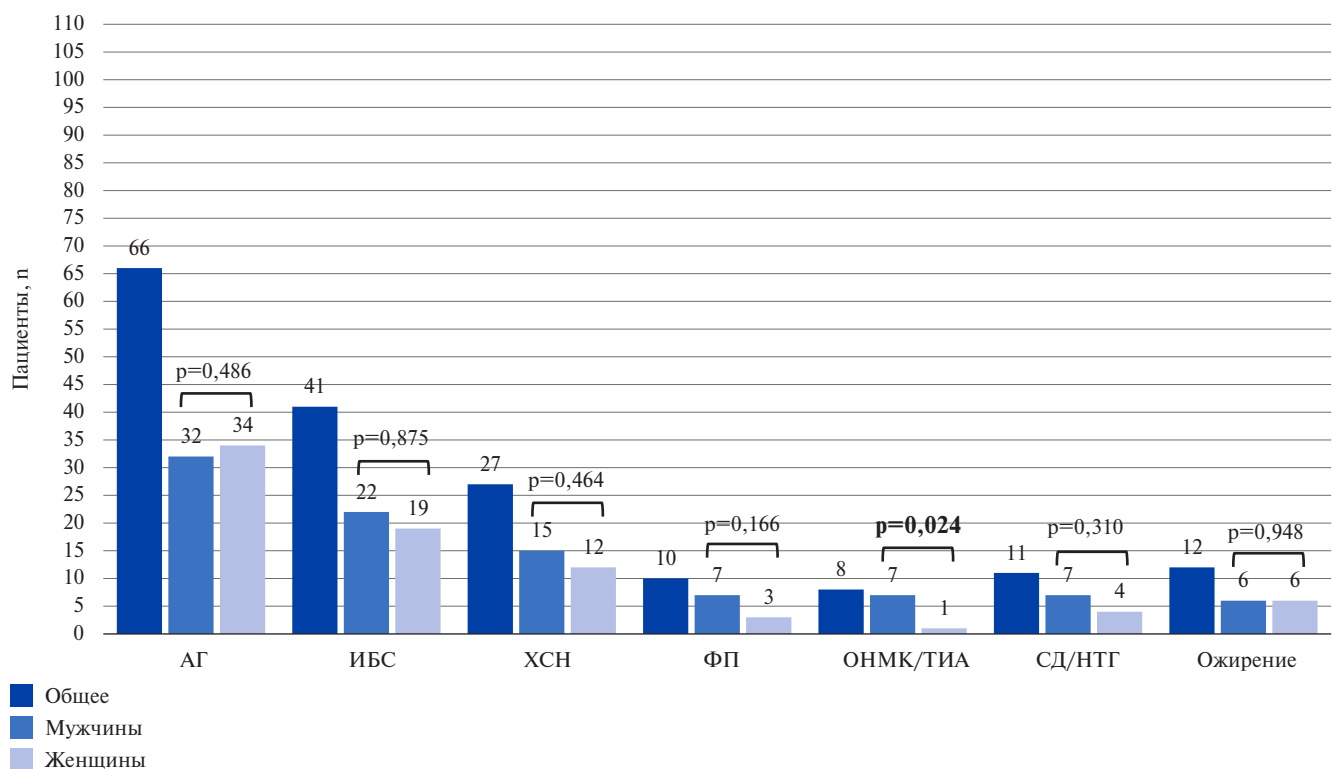


Рис. 2. Исходная сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов, получавших иммунную противоопухолевую терапию Checkpoint-ингибиторами.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Сравнение частот бинарных переменных проводилось с использованием критерия Пирсона (χ^2). За уровень статистической значимости был принят $p \leq 0,05$.

Источник финансирования: грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901).

Результаты

В анализируемой выборке наиболее частыми первичными локализациями, послужившими основанием для назначения терапии Checkpoint-ингибиторами, были меланома (34,8%), злокачественные новообразования легких (21,4%) и мочевыделительной системы (12,5%). Несколько реже показанием для назначения терапии служили опухоли желудочно-кишечного тракта (9,8%), женской половой системы (8,9%) и опухоли головы/шеи (7,2%). На долю прочих опухолей, в т.ч. без выявленного первичного очага, приходилось 5,4% случаев. При этом среди женщин на втором месте по частоте встречаемости с равной частотой 17,5% были опухоли легких и женской половой системы (рис. 1).

Что касается характера получаемой иммунотерапии, то подавляющее большинство пациентов (85,7%) получали лечение препаратами из группы анти-PD-1 Checkpoint-ингибиторов (пембролизумаб — 62,9%, ниволумаб — 22,8%). Значительно реже (в 8,6% случаев) назначалось лечение комбинацией анти-CTLA4+анти-PD-1, а монотерапию анти-PD-L1 получали всего 5,7% включенных в исследование пациентов.

До старта противоопухолевой терапии только у 30,4% пациентов в анамнезе не было указаний на сердечно-сосудистую патологию. Частота встречаемости основных ССЗ у онкологических пациентов представлена на рисунке 2. Наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями были артериальная гипертензия — 58,9%, ишемическая болезнь сердца — 36,6%, в т.ч. 3,6% пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, и хроническая СН — 24,1%. Реже пациенты имели в анамнезе сахарный диабет — 9,8%, ФП — 8,9%, острое нарушение мозгового кровообращения — 7,1%. Ожирение среди включенных в исследование пациентов встречалось в 10,7% случаев. Стоит отметить, что при гендерном анализе острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе значительно чаще встречалось среди мужчин, чем среди женщин (12,7% vs 1,75%, соответственно, $p=0,024$). Иных гендерных различий среди изучаемых параметров выявлено не было.

Обсуждение

Oren O, et al. в крупном ретроспективном исследовании в 2020г продемонстрировали взаимосвязь различных ССЗ с прогнозом пациентов, находящихся на терапии Checkpoint-ингибиторами [7]. Показано, что наличие у пациентов в анамнезе артериальной гипертензии, СН и инсультов ассоциировано с повышением риска смерти от любых причин. В то же время ожирение и дислипидемии, наоборот, приводили к снижению риска общей смертности.

Также авторы продемонстрировали влияние отдельных ССЗ на риск развития иммунных ССО.

Достаточно редким иммунным осложнением, но с тяжелым течением, высоким процентом летальности (42-50%) и в большом проценте случаев требующим отмены противоопухолевого лечения, являются Checkpoint-ассоциированные миокардиты [7, 10, 11]. На основании полученных данных Oren O, et al. выявили зависимость частоты развития миокардитов и наличия в анамнезе отдельных сердечно-сосудистых состояний и/или ФР, таких как постинфарктный кардиосклероз, СН, возраст старше 80 лет, и их сочетании. Так, при отсутствии вышеописанных состояний частота развития Checkpoint-ассоциированных миокардитов составляла всего 0,13%, а при сочетании двух и трех потенциальных ФР — 2,8% и 4,5%, соответственно. Среди пациентов, включенных в наше исследование, сочетание двух потенциальных ФР (возраст старше 80 лет + СН или постинфарктный кардиосклероз + СН) встречалось в 6,25% ($n=7$) случаев. Основным недостатком данной шкалы является учет малого количества потенциальных ФР, создание ее на основании ретроспективных данных и отсутствие валидации в проспективных исследованиях.

Еще одно исследование, опубликованное в 2020г, также подтвердило гипотезу о влиянии исходных сердечно-сосудистых состояний на вероятность развития миокардитов. В систематическом анализе, сравнивающем по принципу случай-контроль клинические случаи Checkpoint-ассоциированных миокардитов и других иммунных осложнений противоопухолевой терапии, показано, что предшествующая лечению любая сердечно-сосудистая патология и/или ФР ССЗ ассоциированы в большей степени с представлением случаев миокардитов, чем других осложнений лечения [9]. В обоих описанных выше исследованиях авторы делают акцент только на развитии миокардитов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и не учитывают иные сердечно-сосудистые события, развивающиеся на фоне данного вида лечения.

Еще один крупный ретроспективный анализ, опубликованный в 2021г, проанализировал частоту развития любых сердечно-сосудистых событий на фоне терапии Checkpoint-ингибиторами [8]. В сравнении с группой пациентов, получавших терапию цитостатическими препаратами, на фоне иммунотерапии частота развития инфарктов миокарда, СН и ФП была достоверно ниже, однако время от старта терапии до развития событий было в 2 раза меньше. В то же время нарушения проводимости и инсульты развивались с одинаковой частотой в обеих группах. В сравнении с терапией таргетными препаратами статистически значимые различия в частоте развития осложнений были выявлены только для инфаркта миокарда. Данные результаты говорят о достаточно высоком уровне кардиотоксично-

сти иммунотерапии, несмотря на предположительно лучший профиль безопасности, с более ранним развитием сердечно-сосудистых событий, чем при стандартной химио- и таргетной терапии. Также авторы продемонстрировали связь развития ССО не только с предшествующими заболеваниями, но и с особенностями получаемой терапии и характером опухолевого процесса. Так, использование анти-CTLA-4 блокаторов в варианте монотерапии или в комбинации с анти-PD-1 препаратами в 1,5-2 раза повышало риск развития СН и инсультов и более, чем в 2,5 раза риск развития ФП в сравнении с другими Checkpoint-ингибиторами. В нашем исследовании на долю пациентов, получавших комбинированную терапию анти-CTLA-4+анти-PD-1 приходилось всего 8,0%.

Что касается влияния характера первичного опухолевого очага, то показано, что риск развития СН, ФП и инсультов был выше у пациентов с раком легкого, почечно-клеточной карциномой и меланомой. Именно эти локализации являются лидирующими причинами назначения иммунной противо-

опухолевой терапии по результатам нашего исследования [8].

Заключение

Таким образом, по совокупности имеющихся на сегодняшний день потенциальных ФР развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии Checkpoint-ингибиторами, среди пациентов, включенных в исследование, 87,5% больных могут быть отнесены к группе повышенного риска развития осложнений.

Результаты данной работы актуализируют необходимость дальнейших попыток стратификации риска пациентов, отобранных на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, и необходимость проведения проспективных исследований с целью создания и валидации шкал риска и разработки оптимальных методов ранней диагностики ССО.

Отношения и деятельность. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901).

Литература/References

- Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *AAPS J.* 2021;23(2):39. doi:10.1208/s12248-021-00574-0.
- Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:1090-100. doi:10.1016/S0140-6736(20)31953-X.
- Schmid P, Cortes J, Puzsai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810-21. doi:10.1056/nejmoa1910549.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann Oncol.* 2021;32:1198-200. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.014.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016;375:1749-55. doi:10.1056/nejmoa1609214.
- Hu Y-B, Zhang Q, Li H-J, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6:S8-20. doi:10.21037/tlcr.2017.12.10.
- Oren O, Yang EH, Molina JR, et al. Cardiovascular Health and Outcomes in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Cardiol.* 2020;125:1920-6. doi:10.1016/j.amjcard.2020.02.016.
- Jain P, Gutierrez Bugarin J, Guha A, et al. Cardiovascular adverse events are associated with usage of immune checkpoint inhibitors in real-world clinical data across the United States. *ESMO Open.* 2021;6:100252. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100252.
- Noseda R, Ruinelli L, van der Gaag LC, et al. Pre-existing cardiovascular conditions as clinical predictors of myocarditis reporting with immune checkpoint inhibitors: A vigibase study. *Cancers (Basel).* 2020;12:1-15. doi:10.3390/cancers12113480.
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19:1579-89. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- Kushnareva EA, Moiseeva OM. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):3910. (In Russ.) Кушнарева Е. А., Моисеева О. М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):3910. doi:10.15829/291560-4071-2020-3910.