

ПОИСК МЕТАБОЛОМНЫХ ПРЕДИКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (ОБЗОР)

¹Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)

Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

²Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ)

Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Зарханов Т. С.¹, Ложкина Н. Г.^{1,2}

Резюме

Рак легкого является наиболее распространенным злокачественным новообразованием в мире. Чаще всего этому заболеванию подвержены пожилые люди и курильщики, имеющие сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Коморбидность может влиять на прогноз, а также осложнять лечение. Таким образом, необходимо разработать и внедрить новые инструменты для диагностики, прогнозирования и персонализации лечения данной категории пациентов. Использованы сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed, Google Scholar и E-library.

Ключевые слова: рак легкого, сердечно-сосудистые заболевания, немелкоклеточный рак легкого, метаболомное исследование

METABOLOMIC PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN NEWLY DETECTED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

¹Novosibirsk National Research State University

Russia, 630090, Novosibirsk, Pirogova Str., 1

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

Russia, 630117, Novosibirsk, Timakova Str., 2

Zarkhanov T. S.¹, Lozhkina N. G.^{1,2}

Abstract

Lung cancer, the most prevalent malignant neoplasm globally, predominantly impacts elderly individuals and smokers with concurrent cardiovascular conditions. The presence of comorbidities can significantly influence prognosis and treatment complexity, highlighting the need for innovative diagnostic, predictive, and personalized treatment tools for this patient cohort. This study draws upon information from PubMed, Google Scholar, and E-library databases to inform its findings.

Keywords: lung cancer, cardiovascular disease, non-small cell lung cancer, metabolomic study

Введение

Рак легкого по-прежнему является серьезной проблемой в современном обществе [1] и остается ведущей причиной смерти во всем мире. Рак легкого был наиболее распространенным диагностированным раком за последние несколько десятилетий [2, 3].

Среди всех онкологических заболеваний рак легкого характеризуется невероятно высокой смертностью, что объясняется как поздней диагностикой, так и коморбидностью пациентов. В России за период с 2009 по 2019 год прирост заболеваемости в среднем составлял 6,8% на 100 тыс. человек [4, 6]. На данный момент в России рак легкого вышел на первое место среди общей смертности от онкологических заболеваний [5, 6].

В Соединенных Штатах Америки рак легкого является вторым, наиболее распространенным видом рака у мужчин, после рака предстатель-

ной железы, и вторым, наиболее распространенным раком у женщин, после рака молочной железы [7, 8]. Несмотря на небольшой спад в западном мире, статистика заболеваемости и смертности от рака легких все еще растет. Хотя курение является одним из основных факторов риска, на который приходится 25% случаев, 15% случаев рака легких у мужчин и 53% у женщин не связаны с курением [9].

Ведущей причиной смертности у пациентов с раком легких являются сердечно-сосудистые осложнения. Совокупность общих факторов риска, таких как курение, сахарный диабет, ожирение и хронические сердечно-сосудистые заболевания играют важную роль в развитии рака [10, 11]. Исходя из результатов некоторых исследований, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания встречаются у 12,9% до 43% пациентов [12, 13]. Также сердечно-сосудистые

заболевания повышают смертность на 30% по сравнению с пациентами без сопутствующих патологий [14].

Сердечно-сосудистые заболевания в контексте немелкоклеточного рака легких

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания и рак являются двумя ведущими причинами смерти во всем мире, и ежегодно на них приходится примерно 17,9 млн и 9,6 млн смертей по всему миру соответственно [22].

Отношения между двумя этими заболеваниями очень сложны. В то время как сердечно-сосудистые заболевания и рак имеют общие модифицируемые факторы риска и патофизиологические механизмы, лечение и результаты одного из них могут зависеть от другого [23-28].

Рак легкого – это заболевание пожилых людей, так как примерно 69% диагнозов приходятся на пациентов старше 65 лет [29]. Поэтому не удивительно, что более 70% больных немелкоклеточным раком легкого имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание [30]. Сопутствующие заболевания могут влиять на риск развития рака, его диагностику, эволюцию, выбор лечения и выживаемость [31, 32]. Распространенное мнение о быстром ухудшении состояния и последующей смерти от рака легких свело к минимуму важность оценки сопутствующих заболеваний, которые могут сыграть важную роль в исходе основного заболевания.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с раком легких (около 23%) [33]. Они могут ухудшить выживаемость, ограничивая резервы сердечно-сосудистой системы и непосредственно влияя на выбор лечения и его потенциальную переносимость [34].

В одном из исследований, проводившихся в Инсбруке (Австрия), в общей сложности участвовали 715 пациентов с НМРЛ. Ретроспективно оценивались сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, лечение рака, сердечно-сосудистые события, возникающие после начала лечения и исход. В результате было показано, что не менее одного сердечно-сосудистого заболевания присутствовало у 462 (67,2%) из 687 пациентов, подлежащих оценке. Наиболее распространенными были нарушения ритма сердца, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, перикардит [35].

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний повышают риск смерти у пациентов со стадиями I-IIIВ, но не оказывают существенного влияния на выживаемость пациентов со стадией IV. Худшая выживаемость пациентов была связана с коморбидной сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и нарушениями ритма сердца. Наличие нескольких сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличивало смертность вне зависимости от видов лечения, особенно у пациентов I и II стадий, получавших хирургическое лечение и пациентов I-IIIВ стадий, получавших химиотерапию [36].

Коморбидность при немелкоклеточном раке легкого не является редкостью и рассматривается как значимый прогностический фактор. Уже

неоднократно признана необходимость оценки прогностических факторов, которые не зависят от анатомических особенностей опухоли и типа хирургического вмешательства [37]. Наличие клинических данных и/или симптомов сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний неоднократно оценивалось как дополнительный прогностический фактор [38] и именно у пациентов с НМРЛ была обнаружена возрастающая доля сопутствующей патологии по отношению к возрасту [33].

У пациентов с раком легкого вероятность наличия других заболеваний, таких как ХОБЛ и ССЗ, статистически значима, учитывая связь обоих заболеваний и общую анатомически связанную сердечно-легочную систему. Примечательно, что среди больных, оперированных по поводу заболеваний периферических сосудов, рак легких выявляется в 3,25% случаев [39], а у пациентов с уже имеющейся ишемической болезнью сердца – в 13,2-28% случаев [40, 41].

До сих пор одним из основных методов лечения рака легкого является хирургическая резекция. В одном из исследований [34] было показано, что тридцатидневная послеоперационная смертность у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями составила 9%, что значительно выше, чем послеоперационная смертность, зарегистрированная во всей группе – 2,5%. Также в первой группе выше и послеоперационная заболеваемость – 59%, нежели в общей группе – 21%. Кроме того, уровень заболеваемости был значительно связан с расширением резекции. Наиболее частые сердечно-сосудистые события: аритмии, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака [34].

В одном из крупнейших исследований, проведенных в США, были сопоставлены данные эпиднадзора, конечные результаты исследования, а также данные программы Medicare, сообщалось о влиянии сердечно-сосудистых заболеваний на выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Наиболее распространенными сердечно-сосудистыми патологиями были ишемическая болезнь сердца (33,7%), сердечные аритмии (28,6%) и застойная сердечная недостаточность (17,5%) [36].

В сравнении с данными другого исследования из Канады, распространенность этих состояний была ниже на 10,3%, 9,4% и 14,7% соответственно [42]. Одной из возможных причин такой разницы является то, что возрастные группы пациентов в исследованиях значительно различались. В то время как пожилой возраст не был критерием исключения, и 21,5% пациентов-канадцев были моложе 60 лет, в США из исследования были исключены пациенты моложе 65 лет. Кроме того, более низкая частота ожирения и курения сигарет у канадцев, по сравнению с американцами, может быть еще одним фактором, способствующим наблюдаемым различиям в сердечно-сосудистых заболеваниях [21].

Метабомика как новый метод диагностики и прогностики

В настоящее время методы диагностики рака легкого в целом основаны на физических, био-

химических и гистопатологических исследованиях. Традиционные методы используются для определения стадии, локализации и метастазирования первичного очага и обеспечивают надежную основу для дальнейшего лечения [43]. Поздняя диагностика, высокая стоимость и непригодность для скрининга в популяции актуализируют проблему разработки нового метода для раннего выявления и улучшения прогноза лечения рака легких [44].

Метабомика – это новая дисциплина, следующая за геномикой и протеомикой, которая является важной частью молекулярной биологии. С середины 1990-х годов метаболомика развивалась и быстро нашла свое применение в области диагностики заболеваний, разработки лекарственных средств и других отраслях [15].

Метабомика является относительно новым членом семейства «омиков», целью которого является изучение глобальных метаболитических различий в биологических системах путем мониторинга уровней низкомолекулярных метаболитов в биологических жидкостях или тканях [45].

Метаболомный анализ был применен для открытия опухолевых биомаркеров, для диагностики, лечения и профилактики рака легких [46], поджелудочной железы [47], печени [48], молочной железы [49] и рака предстательной железы [50]. Применение метаболомики для диагностики рака легких началось примерно в 2000 году. Основные исследования включали определение биомаркеров для ранней диагностики рака легкого, прогнозирование путем сравнения изменений метаболитов до и после операции по поводу рака легкого, выявление возможных метаболитических путей [51], определение стадии рака легкого и хронической обструктивной болезни легких [52]. Эти метаболомные исследования показали, что действительно существуют различия в метаболизме между пациентом с раком легких и контрольной группой. Постепенно были обнаружены достоверные биомаркеры и возможные метаболитические пути для диагностики рака легких. Некоторые исследования показали, что стадию рака легкого также можно определить путем измерения изменений метаболитов на разных стадиях течения РЛ. Однако эти методы еще не применялись в клинической практике, и необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы доказать точность и надежность этих методов метаболомики.

Типы образцов и аналитические технологии также важны при изучении метаболомики рака. Текущие образцы метаболомики в основном включают образцы плазмы, сыворотки, мочи и тканей. В исследованиях изучались другие биологические образцы, такие как пот, конденсат выдыхаемого воздуха, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, спинномозговая жидкость, мочек и многое другое [53, 54].

По сравнению с обычно используемыми образцами, эти неинвазивные образцы не только менее вредны для пациентов, но и более удобны в рутинной практике. Из аналитических методов метаболомного анализа наибо-

лее часто используются технологии ядерного магнитного резонанса [55], газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) [56] и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) [57], все имеют свои преимущества и недостатки.

Несомненно, очень важно иметь представление о подходах метаболомики. Существует два основных подхода: таргетированный и нетаргетированный. Таргетированная метаболомика относится к количественному измерению выбранной группы метаболитов (например, аминокислот, липидов, сахаров или жирных кислот) для исследования метаболитических путей или проверки биомаркеров, идентифицированных с помощью нетаргетированного метаболомного анализа [58]. Таргетированная метаболомика требует априорных знаний об представляющих интерес метаболитах [59].

Нетаргетированный подход, напротив, включает в свое понятие глобальное профилирование метаболома. Этот подход обычно используется в исследованиях, генерирующих гипотезы, таких как обнаружение новых прогностических или диагностических биомаркеров [60].

Согласно исследованиям [61, 62], метаболомный анализ включает в себя следующие этапы: (1) разработку дизайна исследования, (2) сбор и хранение образцов, (3) подготовку образцов к анализу, (4) инструментальный анализ, (5) обработку данных и (6) идентификацию метаболитов и интерпретацию их путей.

По сравнению с другими актуальными методами диагностики, преимущество метаболомного исследования заключается в более динамичном контроле, позволяющим обнаружить изменения в метаболитах, возникающих в результате физиологических или экологических событий за более короткое время. Известно более 150 низкомолекулярных соединений, ассоциированных с раком легких. Метаболомный скрининг может помочь в поиске предикторов сердечно-сосудистых осложнений, способствовать дополнению знаний о патогенезе заболевания, поиску доклинических биомаркеров заболевания, реализации персонализации лечения и стратификации их рисков.

Лечение и осложнения

Методы лечения рака легкого включают в себя торакальную хирургию, таргетную иммунотерапию, лучевую терапию и системную химиотерапию. В будущем ожидается, что выживаемость пациентов будет повышаться, а относительно длительности лечения будет прогрессировать и кардиотоксичность. Следовательно, необходимо учитывать сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, стратифицировать риски и персонализировать лечение.

Хирургическая резекция является стандартом лечения ранних стадий и некоторых локально-распространенных, но операбельных видов рака легкого. Пациенты, которым показано хирургическое лечение, обычно имеют небольшие опухоли. Их продолжительность жизни более длительна, по сравнению с нере-

зектабельными пациентами, таким образом, у них потенциально больше времени, чтобы развить негативные сердечно-сосудистые события [63].

Послеоперационные события включают аритмию, тромбоэмболические осложнения, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность и инсульт. Мерцательная аритмия является наиболее частым послеоперационным осложнением, возникающим в 10-15% случаев после лобэктомии и в 20-30% после пневмонэктомии [64-66].

Серьезные послеоперационные неблагоприятные события (MACE) возникают у 6,5-22% пациентов, перенесших торакальные операции [67].

Среди всех внесердечных оперативных вмешательств частота MACE была самой высокой среди тех, кто подвергался торакальной хирургии, по сравнению с другими внесердечными операциями, включенными в анализ.

Лучевая терапия (ЛТ) рака легкого может проводиться в различных режимах. Традиционно считалось, что сердечно-сосудистая токсичность проявляется через много лет после ЛТ, как это наблюдается при раке молочной железы и лимфоме Ходжкина [68, 69].

В одном из исследований среди 112 пациентов с НМРЛ, получавших лечение лучевой терапией (70-90 Гр), у 26 пациентов (23%) возникло одно или более сердечно-сосудистое событие в среднем через 26 месяцев после ЛТ. Среди этих событий наиболее часто встречались перикардит, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмия и сердечная недостаточность [70-74].

В другом исследовании было подтверждено, что средняя доза на сердце более 20 Гр связана с более высоким риском сердечно-сосудистых событий после лучевой терапии [73].

Многие средства системной терапии, используемые при раке легкого, связаны с сердечно-сосудистой токсичностью. Кардиотоксичность может влиять как на прогноз, так и на качество жизни, или вовсе стать причиной смерти таких пациентов.

Химиотерапия на основе платины используется не только при наличии метастазов, но также при локально-распространенной форме в комбинации с лучевой терапией и на ранних послеоперационных стадиях (при опухоли более 4 см или с метастазами в лимфатические узлы). Цитотоксическая химиотерапия, включая цисплатину, гемцитабин, винорелбин, таксаны и пеметрексед, была связана в первую очередь с сосудистыми катастрофами (венозная тромбоэмболия и острые коронарные события) и аритмией [75].

До 18,1% пациентов, получающих лечение на основе цисплатины, могут иметь осложнения в виде тромбоэмболических явлений [76].

Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), включая бевацизумаб, обычно используются на III-IV стадиях рака легкого. Эти агенты вызывают артериальную гипертензию у 35% пациентов [77, 78].

Возможно, в результате артериальной гипертензии у пациентов в два раза повышен риск артериальных тромбоэмболических ос-

ложнений и в 4,7 раза повышен риск сердечной недостаточности [79, 80].

Как таргетная терапия, так и иммунная терапия активно изучаются и постепенно включаются в лечение более ранних стадий заболевания. Таргетная терапия, включая ингибиторы EGFR и ALK, непосредственно связана с кардиотоксичностью [81]. Согласно данным Системы отчетности о нежелательных явлениях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, осимертиниб ассоциировался с повышенным риском сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и удлинения интервала QT по сравнению с другим ингибитором EGFR-тирозинкиназы [82]. Ингибиторы ALK, в частности бригатииниб, могут вызывать удлинение интервала QT, брадикардию [83, 84] и артериальную гипертензию [85].

Иммунная терапия (ICI) была связана в первую очередь с миокардитом, а также с рядом других иммунных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (irAEs), включая васкулит, перикардит, инфаркт миокарда, тромбоэмболические явления, наджелудочковые аритмии и сердечную недостаточность [86-91].

Метаанализ 51 клинического исследования показал, что сердечно-сосудистые события возникали у 3,1% и 5,8% пациентов, получавших монотерапию и комбинированную иммунотерапию соответственно [92].

Пациенты с раком легкого на начальном этапе имеют факторы сердечно-сосудистого риска и в совокупности с этим получают кардиотоксическое лечение. На протяжении всего курса лечения следует оценивать и устранять модифицируемые факторы риска, по возможности привлекать кардиоонкологов и стремиться к персонализации лечения каждого пациента. Повышение осведомленности, мониторинг и консультирование по поводу кардиотоксичности имеют решающее значение.

На данный момент выбор лечебной тактики у пациентов с раком легкого с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией происходит индивидуально и зависит от стадии заболевания, гистологического варианта опухоли, ее чувствительности и специфичности. Лечение осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями. В реальной клинической практике сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания учитываются не всегда, представляя перед нами еще одну нерешенную проблему.

Заключение и перспективы

В настоящее время проблема сердечно-сосудистых осложнений при лечении любого злокачественного новообразования стоит остро. Онкология стремится к персонализации лечебной тактики и стратификации всевозможных рисков.

Кардиотоксичность химиотерапии может привести к значительным осложнениям. Тяжесть этой токсичности зависит от многих факторов, молекулярного взаимодействия, кумулятивной способности препарата, способа его введения, наличия сердечно-сосудистого забо-

левания на момент начала лечения и демографических данных пациента.

Резюмируя данные обзора, следует сделать вывод о необходимости внедрения новых технологических подходов диагностики и лечения рака легкого для прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений и возможностей управления ними.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Haznadar M. et al. Urinary metabolite risk biomarkers of lung cancer: A prospective cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. American Association for Cancer Research Inc.* 2016; 25(6): 978-986. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1191>

2. American Cancer Society. Global cancer facts & figures. 4th edition. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2018.

3. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin. Wiley.* 2018; 68(6): 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

4. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2019: статистический сборник [Интернет]. Москва, 2019: 170. [Federal State Statistics Service (Rosstat). Zdravookhranenie v Rossii 2019: statistical compendium [Internet]. Moscow, 2019: 170.] (In Russ.)

5. Фаттахов Т.А., Миронова А.А., Пьянкова А.И., Шахзадова А.О. Смертность от новообразований в России в 1965-2019: основные структурные изменения и тенденции. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(4): 5-20. [Fattakhov T.A., Mironova A.A., Pyankova A.I., Shakhzadova A.O. Mortality from neoplasms in Russia in 1965-2019: main structural changes and trends. *Siberian Journal of Oncology.* 2021; 20(4): 5-20.] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20> (In Russ.)

6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2020: 252. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020: 252.] (In Russ.)

7. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2019. Atlanta, GA: *American Cancer Society*; 2019.

8. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin. Wiley.* 2019; 69(1): 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

9. Postmus P.E. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology. Oxford University Press.* 2017; 28: iv1-iv21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>

10. Koene R.J. et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016; 133(11). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>

11. Mehta L.S. et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(8). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>

12. Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients with Different Types of Cancer the Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(1). <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.09.009>

13. Islam K.M.M. et al. Comorbidity and survival in lung cancer patients. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2015; 24(7). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0036>

14. Iachina M. et al. The Effect of Different Comorbidities on Survival of Non-small Cells Lung Cancer Patients. *Lung.* 2015; 193(2). <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9675-5>

15. Rami-Porta R. et al. The IASLC lung cancer staging project: The new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc.* 2014; 9(11): 1618-1624. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000334>

16. Chansky K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc.* 2017; 12(7): 1109-1121.

17. Wahbah M. et al. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2007; 11(2): 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2006.04.006>

18. Pao W., Girard N. Review New driver mutations in non-small-cell lung cancer. 2011. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70087-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70087-5)

19. Hirsch F.R. et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *The Lancet. Lancet Publishing Group.* 2017; 389(10066): 299-311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30958-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30958-8)

20. Zhu Q.-G. et al. Driver genes in non-small cell lung cancer: Characteristics, detection methods, and targeted therapies. 2017; 8(34): 57680-57692. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17016>

21. Jones A., Gulbis A., Baker E.H. Differences in tobacco use between Canada and the United States. *International Journal of Public Health.* 2010; 55(3). <https://doi.org/10.1007/s00038-009-0101-3>

22. Erratum: Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 (The Lancet (2017) 390(10100) (1151-1210) (S0140673617321529) (10.1016/S0140-6736(17)32152-9)). *The Lancet.* 2017; 390: 10106.

23. Dawber T.R. et al. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. *Am J Public Health.* 1959; 49. <https://doi.org/10.2105/AJPH.49.10.1349>

24. Masoudkabar F. et al. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis.* 2017; 263. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001>

25. Ligibel J.A. et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(31). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.4680>
26. Tourmousoglou C.E., Apostolakis E., Dougenis D. Simultaneous occurrence of coronary artery disease and lung cancer: what is the best surgical treatment strategy? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2014; 19(4). <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu218>
27. Kreatsoulas C., Anand S.S., Subramanian S. V. An emerging double burden of disease: The prevalence of individuals with cardiovascular disease and cancer. *J Intern Med*. 2014; 275(5). <https://doi.org/10.1111/joim.12165>
28. Inohara T., Endo A., Melloni C. Unmet Needs in Managing Myocardial Infarction in Patients With Malignancy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019; 6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00057>
29. Hayat M.J. et al. Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*. 2007; 12(1). <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-1-20>
30. Little A.G. et al. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer*. 2007; 57(3). <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.03.012>
31. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control*. 2007; 14(1). <https://doi.org/10.1177/107327480701400103>
32. Battafarano R.J. et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002; 123(2). <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.119338>
33. Janssen-Heijnen M.L.G. et al. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: A population-based study. *Lung Cancer*. 1998; 21(2). [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(98\)00039-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(98)00039-7)
34. Ambrogi V. et al. The impact of cardiovascular comorbidity on the outcome of surgery for stage I and II non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2003; 23(5). [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00093-9](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00093-9)
35. Kocher F. et al. Cardiovascular comorbidities and events in NSCLC: Often underestimated but worth considering. *Clin Lung Cancer*. 2015; 16(4). <https://doi.org/10.1016/j.clc.2014.12.007>
36. Kravchenko J. et al. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer*. 2015; 88(1). <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.01.006>
37. Pater J.L., Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung. A multivariate analysis. *Cancer*. 1982; 50(2). [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820715\)50:2%3C326::AID-CNCR2820500227%3E3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820715)50:2%3C326::AID-CNCR2820500227%3E3.0.CO;2-G)
38. Piccirillo J.F., Feinstein A.R. Clinical symptoms and comorbidity: Significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer*. 1996; 77(5). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960301\)77:5%3C834::AID-CNCR5%3E3.3.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960301)77:5%3C834::AID-CNCR5%3E3.3.CO;2-Z)
39. Beauchamp G L.J.S. articles by 'Lassonde J.L.J.L.F.L.A. Lung cancer and peripheral vascular surgery.
40. Duque J.L. et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: A prospective, multicenter study. *Annals of Thoracic Surgery*. 1997; 63(4). [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(97\)00051-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(97)00051-9)
41. Voets A.J., Joesoef K.S., Van Teeffelen M.E.J.M. Synchronously occurring lung cancer (stages I-II) and coronary artery disease: Concomitant versus staged surgical approach. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 1997; 12(5). [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(97\)00240-6](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(97)00240-6)
42. Batra A. et al. Impact of pre-existing cardiovascular disease on treatment patterns and survival outcomes in patients with lung cancer. *BMC Cancer*. 2020; 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07487-9>
43. Tseng C.C. et al. Time courses and value of circulating microparticles in patients with operable stage non-small cell lung cancer undergoing surgical intervention. *Tumor Biology. Springer Science and Business Media B.V.* 2016; 37(9): 11873-11882. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5047-5>
44. Pirozynski M. 100 years of lung cancer. *Respiratory Medicine. W.B. Saunders Ltd.* 2006; 100(12): 2073-2084. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.09.002>
45. Khakimov B. et al. From metabolome to phenotype: GC-MS metabolomics of developing mutant barley seeds reveals effects of growth, temperature and genotype. *Sci Rep. Nature Publishing Group*. 2017; 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08129-0>
46. Robles A.I., Harris C.C. Integration of multiple "OMIC" biomarkers: A precision medicine strategy for lung cancer. *Lung Cancer*. 2017; 107. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.06.003>
47. Tumas J. et al. Metabolomics in pancreatic cancer biomarkers research. *Medical Oncology*. 2016; 33(12). <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0853-6>
48. Nagana Gowda G.A. et al. Visualization of bile homeostasis using ¹H-NMR spectroscopy as a route for assessing liver cancer. *Lipids*. 2009; 44(1). <https://doi.org/10.1007/s11745-008-3254-6>
49. Claudino W.M. et al. Metabolomics: Available results, current research projects in breast cancer, and future applications. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(19). <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.7550>
50. DeFeo E.M. et al. A decade in prostate cancer: From NMR to metabolomics. *Nature Reviews Urology*. 2011; 8(6). <https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.53>
51. Fan T.W.M. et al. Altered regulation of metabolic pathways in human lung cancer discerned by ¹³C stable isotope-resolved metabolomics (SIRM). *Mol Cancer*. 2009; 8. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-41>
52. Deja S. et al. Metabolomics provide new insights on lung cancer staging and discrimination from chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharm Biomed Anal*. 2014; 100. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.08.020>

53. Calderón-Santiago M. et al. Human sweat metabolomics for lung cancer screening. *Anal Bioanal Chem.* 2015; 407(18). <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8700-8>
54. Cameron S.J.S. et al. The metabolomic detection of lung cancer biomarkers in sputum. *Lung Cancer.* 2016; 94. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.02.006>
55. Gottschalk M. et al. Metabolomic studies of human lung carcinoma cell lines using in vitro ¹H NMR of whole cells and cellular extracts. *NMR Biomed.* 2008; 21(8). <https://doi.org/10.1002/nbm.1258>
56. Horváth I. et al. Exhaled biomarkers in lung cancer. *European Respiratory Journal.* 2009; 34(1). <https://doi.org/10.1183/09031936.00142508>
57. Li Y. et al. Serum metabolic profiling study of lung cancer using ultra high performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014; 966. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.04.047>
58. Roberts L.D. et al. Targeted metabolomics. *Curr Protoc Mol Biol.* 2012; 1(SUPPL.98). <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb3002s98>
59. Vrhovsek U. et al. A versatile targeted metabolomics method for the rapid quantification of multiple classes of phenolics in fruits and beverages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2012; 60(36). <https://doi.org/10.1021/jf2051569>
60. Cai Y., Zhou Z., Zhu Z.J. Advanced analytical and informatic strategies for metabolite annotation in untargeted metabolomics. *TrAC – Trends in Analytical Chemistry.* 2023; 158. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116903>
61. Guo Y. et al. Probing gender-specific lipid metabolites and diagnostic biomarkers for lung cancer using Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta.* 2012; 414. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.08.010>
62. Pamungkas A.D. et al. High resolution metabolomics to discriminate compounds in serum of male lung cancer patients in South Korea. *Respir Res.* 2016; 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0419-3>
63. Strongman H. et al. Does Cardiovascular Mortality Overtake Cancer Mortality During Cancer Survivorship? An English Retrospective Cohort Study. *JACC CardioOncol.* 2022; 4(1). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.102>
64. Imperatori A. et al. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg.* 2012; 7(1). <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-4>
65. Onaitis M. et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: Analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database. *Annals of Thoracic Surgery.* 2010; 90(2). <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.100>
66. Cardinale D. et al. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: The PRESAGE Trial. *Ann Surg.* 2016; 264(20). <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001626>
67. Smilowitz N.R. et al. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(2). <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4792>
68. Darby S.C. et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2013; 368(11). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
69. Van Nimwegen F.A. et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34(3). <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4444>
70. Atkins K.M. et al. Cardiac Radiation Dose, Cardiac Disease, and Mortality in Patients With Lung Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(23). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.500>
71. Dess R.T. et al. Cardiac events after radiation therapy: Combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35(13). <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6142>
72. Wang K. et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: Pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35(13). <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.0229>
73. Yegya-Raman N. et al. Dosimetric Predictors of Symptomatic Cardiac Events After Conventional-Dose Chemoradiation Therapy for Inoperable NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018; 13(10). <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.028>
74. Stam B. et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I–II NSCLC patients. *Radiotherapy and Oncology.* 2017; 123(3). <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.04.017>
75. Zaborowska-Szmit M. et al. Cardiovascular complications of systemic therapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Med.* 2020; 9(5). <https://doi.org/10.3390/jcm9051268>
76. Moore R.A. et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(25). <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5669>
77. Pande A. et al. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: Experience with bevacizumab. *Anticancer Res.* 2007; 27(5B).
78. Sandler A.B., Johnson D.H., Herbst R.S. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research.* 2004; 10(12 II). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-040023>
79. Choueiri T.K. et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(6). <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.9129>
80. Scappaticci F.A. et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(16). <https://doi.org/10.1093/jnci/djm086>
81. Rao V.U. et al. Clinical Approach to Cardiovascular Toxicity of Oral Antineoplastic Agents: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021; 77(21). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.009>

82. Anand K. et al. Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncol.* 2019; 1(2).

83. Tartarone A. et al. Crizotinib-induced cardiotoxicity: The importance of a proactive monitoring and management. *Future Oncology.* 2015; 11(14). <https://doi.org/10.2217/fon.15.47>

84. Morcos P.N. et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: Results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies. *Cancer Chemotherapy Pharmacol.* 2017; 79(3). <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3253-5>

85. Gettinger S.N. et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(12). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30392-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30392-8)

86. Escudier M. et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation.* 2017; 136(21). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571>

87. Drobni Z.D. et al. Association between Immune Checkpoint Inhibitors with Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation.* 2020; 142(24). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981>

88. Salem J.E. et al. Spectrum of cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(12). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9)

89. D'Souza M. et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J.* 2021; 42(16). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa884>

90. Thuny F., Naidoo J., Neilan T.G. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors for cancer. *European Heart Journal.* 2022; 43(42). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac456>

91. Zhang L. et al. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity: JACC: Cardio-Oncology Primer. *JACC: CardioOncology.* 2021; 3(1). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.012>

92. Rubio-Infante N. et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(10). <https://doi.org/10.1002/ejhf.2289>

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Ложкина Наталья Геннадьевна, д. м. н., профессор, руко-

водитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», ФИЦ ФТМ; профессор кафедры иммунологии, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; кардиолог, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РСЦ № 1 ГКБ № 1, г. Новосибирск.
E-mail: lozhkina.n@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4832-3197>.

Информация об авторах

Зарханов Темирлан Серикович, студент 6-го курса института медицины и психологии им. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск.
E-mail: lozhkina.n@mail.ru

Contact information

Corresponding author: Natalia G. Lozhkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the group "Clinical and Experimental Cardiology", Federal Research Center for Basic and Translational Medicine; Professor, Department of Immunology, Novosibirsk National Research State University; Cardiologist, Curator of the Department for the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome, Municipal Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk.
E-mail: lozhkina.n@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4832-3197>.

Author information

Temirlan Zarkhanov, 6th year student of the Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk.
E-mail: lozhkina.n@mail.ru

Поступила в редакцию 14.11.2023

Принята к публикации 23.12.2023

Для цитирования: Зарханов Т. С., Ложкина Н. Г. Поиск метаболомных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого (обзор). *Бюллетень медицинской науки.* 2024; 1(33): 128-135. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-128>

Citation: Zarkhanov T. S., Lozhkina N. G. Metabolomic predictors of cardiovascular complications in newly detected non-small cell lung cancer. *Bulletin of Medical Science.* 2024; 1(33): 128-135. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-128> (In Russ.)