

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-48-51>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАРДИТОКСИЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ОСИМЕРТИНИБОМ И БЕВАЦИЗУМАБОМ

П.А. Зейналова^{1,2}, Е.В. Альбицкая¹, Д.А. Чекини¹, А.А. Ахобеков¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Альберт Амалиевич Ахобеков alber-t7@mail.ru

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами смертности, причем наблюдается тенденция к росту заболеваемости данными патологиями с учетом старения населения. Благодаря внедрению высокоэффективных схем противоопухолевой терапии выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями значительно выросла за последние десятилетия. Смертность у онкологических пациентов, получивших эффективное лечение, во многих случаях обусловлена сердечно-сосудистыми событиями, возникающими как следствие агрессивного противоопухолевого лечения или ранее существовавших хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Из сердечно-сосудистых осложнений, развившихся как на фоне активного лечения злокачественного новообразования, так и в отдаленном периоде, в литературе чаще всего упоминается сердечная недостаточность.

Приводим клинический случай успешной диагностики и лечения тяжелой сердечной недостаточности, вызванной противоопухолевой терапией бевацизумабом и осимертинибом, у пациентки с раком верхней доли правого легкого и метастазами в головной мозг.

Ключевые слова: противоопухолевая терапия, кардиотоксичность, кардиоонкология, рак

Для цитирования: Зейналова П.А., Альбицкая Е.В., Чекини Д.А., Ахобеков А.А. Клинический случай кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией осимертинибом и бевацизумабом. MD-Onco 2023;3(4):48–51. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-48-51>

A CLINICAL CASE OF CARDIOTOXICITY CAUSED BY ANTITUMOR THERAPY WITH OSIMERTINIB AND BEVACIZUMAB

P.A. Zeynalova^{1,2}, E.V. Albitskaya¹, D.A. Chekini¹, A.A. Akhobekov¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Albert Amalieovich Akhobekov alber-t7@mail.ru

Oncological and cardiovascular diseases are the main causes of mortality worldwide. The rate of these pathologies tends to increase as the population ages. The implementation of highly effective therapeutic schemes has led to a significant increase in the survival rate of oncology patients over the last decades. In many cases, the mortality rate in oncology patients who underwent effective treatment is caused by cardiovascular events arising as a consequence of aggressive antitumor treatment or pre-existing chronic cardiovascular diseases. Among cardiovascular complications that developed both during active treatment of the malignant neoplasm and in the longer term, literature most often mentions cardiac insufficiency.

We present a clinical case of successful diagnosis and treatment of severe heart insufficiency caused by antitumor therapy with bevacizumab and osimertinib in a patient with cancer of the upper lobe of the right lung and metastases into the brain.

Keywords: antitumor therapy, cardiotoxicity, cardio-oncology, cancer

For citation: Zeynalova P.A., Albitskaya E.V., Chekini D.A., Akhobekov A.A. A clinical case of cardiotoxicity caused by antitumor therapy with osimertinib and bevacizumab. MD-Onco 2023;3(4):48–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-48-51>

ВВЕДЕНИЕ

Осимертиниб – необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR 3-го поколения, предназначенный для ингибирования как активирующих мутаций в гене EGFR, так и мутации резистентности T790M, и обладающий клинической активностью в отношении метастазов в центральной нервной системе. В нескольких исследованиях была выявлена кардиотоксичность осимертиниба в виде снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1, 2].

Комбинация осимертиниба и бевацизумаба при немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене EGFR с метастазами в центральной нервной системе показала свою высокую эффективность.

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно связываются и нейтрализуют биологическую активность человеческого фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Основные побочные эффекты бевацизумаба со стороны сердечно-сосудистой системы включают гипертензию, венозную и артериальную тромбоземболию [3]. Примерно в 2–4 % случаев бевацизумаб вызывает обратимую кардиомиопатию и дисфункцию ЛЖ, даже у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Своевременное выявление осложнений и раннее начало медикаментозной терапии, предусмотренной рекомендациями Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии [5], наряду с отменой осимертиниба и бевацизумаба имеют решающее значение для эффективного лечения кардиотоксичности, вызванной осимертинибом и бевацизумабом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 55 лет, наблюдается в Клиническом госпитале «Лапино». Диагноз: рак верхней доли левого легкого pT1c pN0(0/10) pL0 pV0 M0; стадия IA3; состояние после хирургического лечения 09.07.2018. Гистологически: умеренно дифференцированная аденокарцинома. Прогрессирование в 2020 г. – метастазы в головной мозг, по поводу чего проведена стереотаксическая лучевая терапия. Прогрессирование в виде появления метастазов в печени и роста очагов в печени зарегистрировано через год – в ноябре 2021 г.

Стереотаксическая лучевая терапия была проведена в Германии в мае и ноябре 2020 г. на фоне модификации бевацизумабом. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в экзоне 19 гена EGFR, что стало показанием к назначению осимертиниба по 80 мг внутрь ежедневно. На фоне приема осимертиниба по рекомендации зарубежных специалистов продолжено проведение радиомодификации бевацизумабом – 7,5 мг/кг. С ноября 2021 г. по апрель 2022 г. проведено 10 курсов терапии комбинацией бевацизумаба и осимертиниба со стабилизацией за-

болевания. В связи с достигнутым эффектом введение бевацизумаба прекращено; продолжен прием осимертиниба. Однако при обследовании в январе 2023 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров метастаза с нарастанием перифокального отека в левой верхнетеменной области; кортикальный очаг в левой парацентральной доле регрессировал, новых очагов не обнаружено.

Пациентка повторно проконсультирована онкологом в Германии: рекомендовано возобновить введение бевацизумаба на фоне продолжения приема осимертиниба. С 01.02.2023 начато введение бевацизумаба.

Через 1 мес от начала введения бевацизумаба пациентка предъявила жалобы на выраженную одышку при минимальной физической активности, выраженную слабость. По результатам полного контрольного обследования признаков прогрессирования не выявлено. Также не получено данных о наличии воспалительных изменений. Проведено кардиологическое обследование.

Электрокардиография от 22.02.2023: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 90 уд/мин; без признаков ишемии миокарда.

Эхокардиография (Эхо-КГ) от 22.02.2023: конечный диастолический объем – 110 мл, глобальная сократимость ЛЖ снижена, ФВ – 26 %; на фоне диффузного снижения глобальной сократимости ЛЖ четких данных, указывающих на нарушение локальной сократимости, не выявлено; митральная регургитация II–III степени, трикуспидальная регургитация III степени; эхо-признаки легочной гипертензии, систолическое давление в легочной артерии – 49 мм рт. ст.; незначительное количество жидкости в полости перикарда.

Выполнено ультразвуковое исследование сердца GLS (измерение глобальной продольной деформации).

Уровень тропонина I – 0 нмоль/л, натрийуретического пептида – 620 пг/мл.

Случай пациентки обсужден на кардиоонкологическом консилиуме: с учетом клинически значимого тяжелого снижения ФВ ЛЖ по данным Эхо-КГ на фоне применения потенциально кардиотоксичных препаратов в настоящее время рекомендовано временно прервать прием осимертиниба и введение бевацизумаба. Назначена оптимальная кардиотропная терапия: карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки, юперо 50 мг 2 раза в сутки, инспра 50 мг 1 раз в сутки, диувер 10 мг 1 раз в сутки, форсига 10 мг 1 раз в сутки, липримар 10 мг 1 раз в сутки, предуктал 80 мг 1 раз в сутки.

При контрольной Эхо-КГ через 10 дней (02.03.2023): конечный диастолический объем – 104 мл, глобальная сократимость ЛЖ снижена, визуально ФВ – 42–43 %; на фоне диффузного снижения глобальной сократимости ЛЖ четких данных, указывающих на нарушение локальной сократимости, не выявлено; митральная регургитация II степени, трикуспидальная регургитация I–II степени; эхо-признаки легочной гипертензии, систо-

лическое давление в легочной артерии – 40 мм рт. ст. При сравнении с исследованием от 22.02.2023 отмечается положительная динамика в виде улучшения ФВ, уменьшения степени легочной гипертензии, степени митральной и трикуспидальной регургитации.

Клинически отмечается значимое улучшение состояния в виде исчезновения одышки, кашля, уменьшения степени выраженности слабости.

Для исключения ишемического генеза миокардиальной дисфункции 09.03.2023 проведена мультиспиральная компьютерная томография с определением индекса коронарного кальция: кальциевый индекс коронарных артерий CaScore – 0 ед., низкий кардиоваскулярный риск по шкале Agatston.

Эхо-КГ от 09.03.2023: глобальная сократимость ЛЖ снижена, ФВ – 47 %; четких данных, указывающих на нарушение локальной сократимости ЛЖ, не выявлено. Выполнено ультразвуковое исследование сердца GLS (измерение глобальной продольной деформации) в динамике.

Уровень натрийуретического пептида – 130 пг/мл.

Случай пациентки повторно обсужден на кардиологическом консилиуме: с учетом клинического улучшения, отсутствия симптомов сердечной недостаточности, улучшения сократительной функции миокарда ЛЖ, нормализации уровня натрийуретического пептида принято решение о продолжении противоопухолевой терапии – осимертиниб по 80 мг внутрь ежедневно + бевацизумаб 7,5 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед. Противоопухолевая терапия проводится на фоне продолжения кардиотропного лечения, кроме того, в день инфузии бевацизумаба реко-

мендовано введение с кардиопротекторной целью неоптона – 4 гр внутривенно капельно.

Пациентка регулярно проходит комплексное кардиологическое обследование: электрокардиография, Эхо-КГ, определение уровней тропонина I, натрийуретического пептида, консультация кардиолога каждые 3 мес. Признаков кардиотоксичности не наблюдается, противоопухолевую терапию переносит удовлетворительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как и в случае с другими противоопухолевыми препаратами, патогенез дисфункции ЛЖ на фоне лечения осимертинибом и бевацизумабом неизвестен. Предполагаются несколько механизмов развития нежелательных явлений, включая образование свободных радикалов в миокарде и воспалительных цитокинов с последующей сердечной дисфункцией и застойной сердечной недостаточностью. С целью профилактики и своевременного лечения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании кардиотоксичных противоопухолевых препаратов необходима первоначальная стратификация сердечно-сосудистого риска, а также серийное обследование сердечно-сосудистой системы [5].

В данном клиническом наблюдении продемонстрирован эффективный мультидисциплинарный подход к лечению пациентки с подтвержденным онкологическим диагнозом, столкнувшейся с кардиотоксичностью на фоне приема жизненно необходимых противоопухолевых препаратов. Своевременное выявление и правильная кардиотропная терапия позволили безопасно продолжить эффективную противоопухолевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
2. Ewer M.S., Tekumalla S.H., Walding A., Atuah K.N. Cardiac safety of osimertinib: a review of data *J Clin Oncol* 2021;39(4):328–37. DOI: 10.1200/JCO.20.01171
3. Ferrara N., Hillan K.J., Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333(2):328–35. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.05.132
4. Economopoulou P., Kotsakis A., Kapiris I., Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res* 2015;7:133–43. DOI: 10.2147/CMAR.S77400
5. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. 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): developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244

Вклад авторов

П.А. Зейналова: научное консультирование, редактирование статьи;

Е.В. Альбицкая: проведение диагностического исследования (эхокардиографии);

Д.А. Чекини, А.А. Ахобеков: непосредственная работа с пациенткой, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи. Authors' contributions

P.A. Zeynalova: scientific consulting, editing of the article;

E.V. Albitskaya: conducting a diagnostic study (echocardiography);

D.A. Chekini, A.A. Akhobekov: direct work with the patient, analysis of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 27.10.2023. **Принята к публикации:** 20.11.2023.

Article submitted: 27.10.2023. **Accepted for publication:** 20.11.2023.