М.М. Носко
Н.В. Банахевич

Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ, Україна

Ключові слова: *дилатаційна кардіоміопатія, меланома шкіри, хіміотерапія, таргетна терапія, серцеві ускладнення.*

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТКИ З ПЕРВИННОЮ ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ ТА МЕЛАНОМОЮ ШКІРИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

На сьогодні наявні лише окремі повідомлення щодо лікування хворих на первинну дилатаційну кардіоміопатію, у яких виникло злоякісне новоутворення. Зважаючи на обмеженість такої інформації, мета нашої публікації — опис і аналіз власного досвіду лікування пацієнтки з меланомою шкіри і первинною дилатаційною кардіоміопатією. Специфічне первинне протипухлинне лікування включало оперативне втручання, інтерферонотерапію (інтерферон альфа-2b). За прогресування захворювання була рекомендована пероральна хіміотерапія темозоломідом. Токсичні прояви з боку серцевої системи зареєстровано після 6 курсів. На тлі подальшого прогресування встановлено наявність мутації BRAF V600E та призначено пероральну таргетну терапію. Всі етапи лікування проводили у співпраці з кардіологами. Безрецидивний період становив 6 міс, терапію метастатичного процесу проводили практично 2 роки.

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) — третя найбільш поширена причина серцевої недостатності, яка визначається наявністю дилатації та систолічної дисфункції лівого шлуночка за відсутності аномальних умов навантаження (гіпертонічна хвороба, захворювання клапанів) або захворювання коронарної артерії, достатньої для виникнення глобальної систолічної недостатності. Пов'язана з ДКМП серцева недостатність є виснажливим та небезпечним для життя станом. П'ятирічна виживаність при ДКМП нижча, ніж при раку молочної або передміхурової залози [1].

На жаль, практично відсутні достатня інформація або стандартизовані алгоритми щодо лікування хворих на первинну ДКМП, у яких виникло злоякісне новоутворення. Так, в більшості посилань в PubMed при виконанні пошукових запитів «ДКМП + рак» та «ДКМП + хіміотерапія» можна отримати відомості щодо вторинної ДКМП, яка розвивається на фоні спеціального лікування хворих онкологічного профілю: цитостатичного або променевого.

Серед окремих повідомлень щодо первинної ДКМП заслуговує на увагу стаття японських авторів, в якій повідомлено про пацієнта з первинною ДКМП, який переніс під загальною анестезією операцію з приводу раку прямої кишки, незважаючи на фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) 15% (гіпофункція серця) [2]. Періопераційний стан хворого був відносно стабільним без загострення серцевої недостатності або ускладнень. Автори підкреслюють, що тісна співпраця з кардіологами дозволяє виконувати оперативні втручання у такої категорії хворих. Подібний випадок описаний ще в одній публікації японських авторів [3]. У 66-річного чоловіка діагностовано дилатаційну фазу гіпертрофічної кардіоміопатії (на відміну від первинної ДКМП). Хворий мав в анамнезі гіпертонію, застійну серцеву недостатність та хронічну обструктивну хворобу легень. За даними комп'ютерної томографії виявлено пухлину в лівій нижній частці легені. ФВЛШ становила 36,3%. Пацієнту була виконана нижня лобектомія з лімфодисекцією (ND1b). Стан кровообігу пацієнта був стійким під час операції. Кардіотропна терапія розпочата з наступного дня після операції.

Описано клінічний випадок хворого чоловіка 44 років, у якого в 2008 р. виявлено первинну ДКМП з ФВЛШ 27% та проведено кардіотропну терапію з позитивним ефектом (збільшення ФВЛШ до 43%) [4]. У цього хворого через 1,5 року (в 2009 р.) після встановлення діагнозу ДКМП діагностовано лімфому Ходжкіна стадії IIB. Хворий отримав 4 цикли хіміотерапії в режимі ABVD з променевим лікуванням на фоні кардіотропної терапії. За даними позитронно-емісійної томографії у хворого спостерігали повний метаболічний ефект, при контролі за допомогою радіоізотопної вентрикулографії відмічено стабільні показники серцевої діяльності. Автори зауважують про відсутність попередніх публікацій в спеціальній літературі щодо клінічних випадків первинної ДКМП та лімфоми Ходжкіна. Це підтверджується і результатами нашого вищезгаданого пошуку.

Більшість посилань належать до вторинної ДКМП. Ще в 1967 р. з'явилися повідомлення про серцеву недостатність у дітей, які отримували

доксорубіцин при лейкемії [5]. Показано, що у 10% дітей, які пережили онкологічну патологію та отримували в схемах лікування доксорубіцин, через 10–20 років розвинулася тяжка вторинна ДКМП [6].

Аналогічні дані одержано щодо порушень функції лівого шлуночка під час цитостатичного лікування пацієнтів із солідними пухлинами. Так, дослідники з Кореї в період за 7 років оцінили у 712 пацієнтів із раком молочної залози порушення функції лівого шлуночка. Індуковане хіміотерапією порушення функції лівого шлуночка розвинулося у 82 випадках (11,4%). У подальшому у 53 (64,6%) пацієнтів функція відновилася, у 29 (35,4%) пацієнтів цього не відбулося [7]. Саме ця когорта може стати у подальшому «донорами» для появи випадків ДКМП.

Зважаючи на обмеженість інформації щодо клінічного досвіду медикаментозного лікування пацієнтів з первинною ДКМП та онкологічною патологією, мета нашої публікації — опис і аналіз клінічного випадку меланоми шкіри у пацієнтки з первинною ДКМП і лікувальної тактики за такого поєднання.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка N, 1959 р. н. Кардіологічний анамнез: в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» 17.07.2014 р. виконано операцію — пластику мітрального та трикуспідального клапанів опорними кільцями в умовах апарата штучного кровообігу (рис. 1).

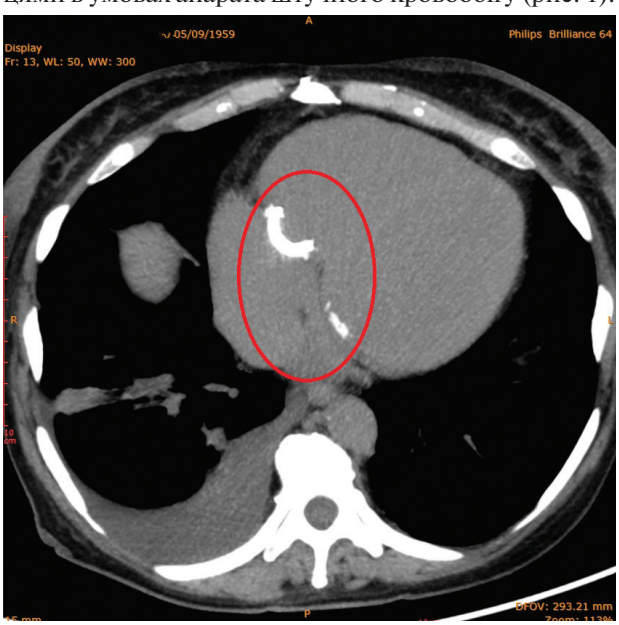

Рис. 1. Комп'ютерна томографія грудної клітки. Еліпсом позначено опорні кільця протезованих клапанів

Таким чином, у хворої була наявна супутня патологія, а саме: ДКМП, стан після пластики згаданих вище серцевих клапанів, постійна форма фібриляції передсердь, легенева гіпертензія, серцева недостатність 2Б зі зниженою скоротливою функцією; крім того, цукровий діабет 2-го типу середнього ступеня важкості.

У грудні 2014 р. при самостійному зверненні хворої в Київський міський клінічний онкологічний центр (КМКОЦ) встановлено діагноз меланоми шкіри поперекової ділянки стадії III (T4N0M0). 09.12.2014 р. виконано оперативне втручання — широке видалення пухлини шкіри. Патогістологічний висновок — меланома шкіри, товщина пухлини 5 мм з виразкуванням поверхні. Операцію виконано під внутрішньовенним знеболенням; пацієнтка перенесла задовільно. Хворій призначена ад'ювантна імунотерапія інтерфероном альфа-2b (3 млн од. підшкірно 3 рази на тиждень). Але під час четвертої ін'єкції препарату виник напад аритмії, хвору швидкою допомогою направлено в кардіореанімацію районного стаціонару. Подальше введення інтерферону не виконувалося.

Під час рутинного диспансерного огляду 22.04.2015 р. (6 міс після оперативного втручання) виявлено прогресування хвороби — метастатичне ураження селезінки. Хвора прийняла самостійне рішення: не звертатися в онкологічний заклад по допомогу, а виконати наступне обстеження через певний проміжок часу. Таке обстеження було виконано 11.06.2015 р. — повторна комп'ютерна томографія, результати якої продемонстрували прогресування хвороби — ураження лімфатичних вузлів (ЛВ) черевної порожнини, пахових та здухвинних ЛВ, метастатичне ураження селезінки. Хвора прийшла на консультацію в КМКОЦ 15.06.2015 р., де було виконано верифікацію процесу за даними тонкоголкової біопсії конгломерату в лівій здухвинній ділянці (який був доступний до візуального контролю) (рис. 2). Результати біопсії — злоякісна пухлина, цитологічні дані, які свідчать про меланому.

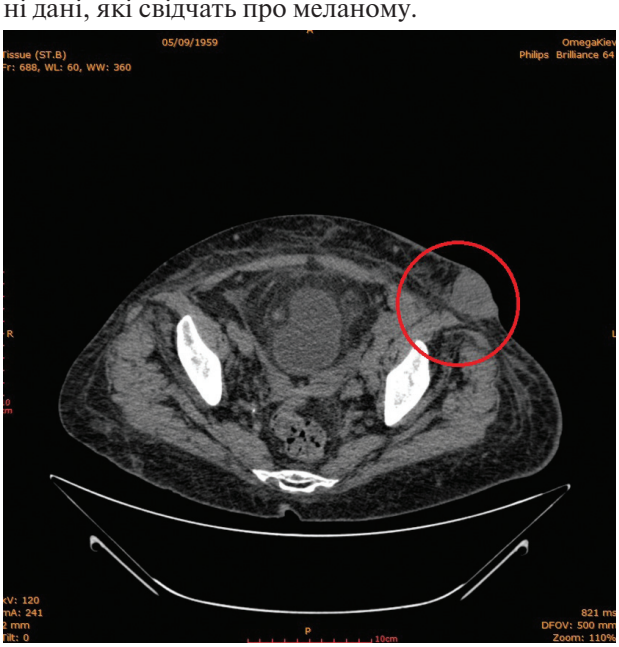

Рис. 2. Комп'ютерна томографія черевної порожнини. Колом позначено доступний візуальному спостереженню конгломерат метастатичних вузлів у лівій здухвинній ділянці

Через поширеність процесу та з урахуванням попереднього досвіду кардіальних ускладнень на вве-

дення інтерферонів хворій була рекомендована хіміотерапія. Після консультації 24.06.2015 р. в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (далі — Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска) та оцінки серцевої функції (ФВЛШ 42%) прийнято рішення про проведення пероральної хіміотерапії темозоломідом в дозі 180 мг щодня протягом 5 діб, один раз на 5 тиж. Прийом препарату темозоломід не супроводжувався критичними порушеннями з боку серцево-судинної та інших систем. Хвора систематично проходила контроль загального та біохімічного аналізів крові, ехокардіографії, консультації в Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска. Критичних порушень не виявляли. Контрольну спіральну комп'ютерну томографію виконували через 3 міс.

Сумарно хвора пройшла 6 курсів прийому темозоломіду до появи в лютому 2016 р. токсичних проявів з боку серцевої системи. Прийом препарату був припинений. Хвора пройшла корекцію стану в кардіологічній установі. На жаль, при черговому огляді 24.03.2016 р. візуально було виявлено збільшення конгломерату ЛВ у лівій здухвинній ділянці, що було підтверджено за допомогою спіральної комп'ютерної томографії 29.03.2016 р., окрім цього, виявлено підшкірні ураження в різних ділянках тулуба, правої легені, ЛВ середостіння. Таким чином, у хворої констатовано прогресування хвороби — збільшення попередніх уражень та поява нових вогнищ. Хворій було запропоновано виконати дослідження пухлини на наявність мутації *BRAF* з метою можливого призначення препарату вемурафеніб. За даними дослідження, у видаленому препараті меланоми виявлено мутацію *BRAF* V600E. Хворій запропонована терапія препаратом вемурафеніб. Пацієнтка дала згоду та була госпіталізована для першого прийому препарату у відділення хіміотерапії № 1 з метою контролю за станом.

Під час госпіталізації звертали увагу на пролонгацію інтервалу *Q–Tc* (коригований інтервал *Q–T* — розрахунковий показник, який відображає скоригований за частотою серцевих скорочень інтервал *Q–T*). До початку лікування у хворої показник *Q–Tc* становив 480 мс. Доза прийому становила 960 мг двічі на добу щоденно, постійно. Після першого прийому препарату 19.05.2016 р. та протягом тижня *Q–Tc* подовжився до 500 мс та не змінювався, що не потребує корекції дози. Цікавим був факт візуального зменшення конгломерату ЛВ у лівій здухвинній ділянці вже через тиждень прийому препарату та зниження інтенсивності больового синдрому, пов'язаного із компресією судинно-нервового пучка. Виконана контрольна спіральна комп'ютерна томографія 25.08.2016 р. продемонструвала стабілізацію хвороби. Цікавим є факт зменшення конгломерату ЛВ у лівій здухвинній ділянці з 175×53×41 мм до 61×20×20 мм! За даними ехокардіографії — ФВЛШ зменшилася до 38%. Дозу препарату було редуковано до 480 мг двічі на добу.

Результати лікування були обнадійливими. Але, на жаль, пацієнтка не дослухалася порад щодо суворого захисту від сонця (препарат спричиняє фотосенсибілізацію) та у вересні 2016 р. з опіками II ступеня була госпіталізована в опіковий центр. Прийом препарату був призупинений. 26.09.2016 р. хвора з опікового центру була переведена в Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска через загрозливе порушення серцевого ритму: постійна форма фібриляції — тріпотіння передсердь, тахісистолічний варіант, шлуночкова поодинока та групова, у тому числі за типом алоритмії, екстрасистолія. Також було виявлено аутоімунний гіпотиреоз, токсичний гепатит. До 11.10.2016 р. пацієнтка отримувала кардіологічне лікування. Під час кардіотропної терапії прийом препарату вемурафеніб був припинений. Хвора більше не приходила на контрольні огляди. Інформацію щодо смерті пацієнтки отримали з міського канцерреєстру. Таким чином, безрецидивна виживаність становила лише 6 міс, терапія метастатичного процесу тривала практично 2 роки.

ВИСНОВКИ

Наведені приклади літератури та представлений нами клінічний випадок свідчать, що:

1. Наукові повідомлення, які описують виявлення у хворого на первинну ДКМП злоякісних новоутворень та тактику лікування останніх, є досить рідкісними.

2. Наведені в літературі клінічні випадки демонструють, що у хворих на первинну ДКМП ***можливо*** успішно лікувати злоякісні новоутворення за умов досить тісної співпраці з кардіологами. Цього можна досягти в багатопрофільних стаціонарах. Доцільно посилити співпрацю з кардіологічними установами та чітко формувати завдання перед профільними спеціалістами (кардіологами) перед отриманням їх консультативних рішень щодо корекції стану хворих під час спеціального онкологічного лікування.

3. Наш досвід лікування хворої на первинну ДКМП та меланому шкіри (метастатичний процес) показав, що основною тактикою цитостатичного лікування має бути застосування пероральної хіміотерапії. Щонайменше це нівелює навантаження на серце, яке виникає за рахунок збільшення об'єму циркулюючої крові під час внутрішньовенної інфузії. Більш того, токсичні прояви при пероральній хіміотерапії мають «кумулятивний характер» та не виникають гостро, як при внутрішньовенній.

4. Під час проведення терапії у такого контингенту хворих потрібно суворо дотримуватися лікарських призначень. Сформувати своєрідний «чек-лист» з описанням основних побічних явищ та уважно стежити за ними. Звертати увагу на міжпрепаратні взаємодії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Mathew T, Williams L, Navaratnam G, *et al.*** Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. Echo Res Pract 2017; **4** (2): G1–13.

2. **Utsumi M, Tamaki T, Totsugawa T, Sakakibara T.** A case of rectal cancer with dilated cardiomyopathy performed low-position anterior resection. The Japanese Journal of Gastroenterological Surgery 2008; **41** (5): 587–92.

3. **Sakai T, Tsushima T, Kimura D, *et al.*** Primary lung cancer associated with dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy; report of a case. Kyobu Geka 2017; **70** (2): 147–50.

4. **Abruzzese E, Trawinska MM, Gaspardone A, *et al.*** Hodgkin's lymphoma in a man with dilated cardiomyopathy and paraneoplastic ataxia: a therapeutical challenge. Hematol Rep 2017; **9** (2): 6944.

5. **Tan C, Tasaka H, Kou-Ping Y, *et al.*** Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease: clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. Cancer 1967; **20**: 333–53.

6. **Kankeu C, Clarke K, Passante E, Huber HJ.** Doxorubicin-induced chronic dilated cardiomyopathy — the apoptosis hypothesis revisited. J Mol Med 2017; **95** (3): 239–48.

7. **Hyun Ju Yoon, Kye Hun Kim, Jong Yoon Kim, *et al.*** Chemotherapy-induced left ventricular dysfunction in patients with breast cancer. J Breast Cancer 2016; **19** (4): 402–9.

MEDICAMENTOUS TREATMENT OF A PATIENT WITH PRIMARY DILATED CARDIOMYOPATHY AND SKIN MELANOMA: CLINICAL CASE

M.M. Nosko, N.V. Banakhevych

Kyiv City Clinical Cancer Center, Kyiv, Ukraine

Summary. *Currently, there are only some reports on the treatment of patients with primary dilated cardiomyopathy who have a malignant neoplasm. Due to the limited availability of such information, the purpose of our publication is to describe and analyze our own experience in the treatment of skin melanoma and dilated cardiomyopathy. Specific primary antitumor treatment included surgical intervention, interferonotherapy (interferon alpha-2b). With the progression of the disease, oral chemotherapy with temozolomide was recommended. Toxic manifestations from the cardiac system are registered after 6 courses. On the background of further progression, the presence of the BRAF V600E mutation has been identified and target therapy has been prescribed. All stages of treatment were performed in collaboration with cardiologists. Period without relapse of the disease was 6 months, the therapy of the metastatic process was practically 2 years.*

Key Words: dilated cardiomyopathy, skin melanoma, chemotherapy, target therapy, cardiac complications.

Адреса для листування:
Носко М.М.
03115, Київ, вул. Верховинна, 69
Київський міський клінічний
онкологічний центр
E-mail: mykhailo.nopsko@gmai.com

Одержано: 17.09.2018