

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-35-43



# Комплексный подход к терапии пациента с метастатическим колоректальным раком и сопутствующими поздними сердечно-сосудистыми осложнениями химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. Клиническое наблюдение

Ю.Е. Рябухина<sup>1</sup>, П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, А.А. Ахобеков<sup>1</sup>, Д.А. Чекини<sup>1</sup>, Э.К. Ибрагимов<sup>1</sup>, З.М. Чеишвили<sup>1</sup>, Т.И. Копалиани<sup>1</sup>, В.Е. Груздев<sup>1</sup>, А.Г. Жуков<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Юлия Евгеньевна Рябухина [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Высокая эффективность применяемой в настоящее время комбинированной химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина не только значительно увеличила общую выживаемость, но и позволила достичь для большинства пациентов такого же качества жизни, как в здоровой популяции. Наряду с этим остается актуальной проблема выявления поздних осложнений лечения, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, своевременная диагностика которых является важной задачей. Развитие второго злокачественного новообразования и проведение лекарственной противоопухолевой терапии агентами, обладающими кардиотоксическим действием, в этой ситуации обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода.

В представленном клиническом наблюдении такая тактика ведения пациента позволила не только своевременно выявить поздние сердечно-сосудистые осложнения химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина, но и проводить лекарственную терапию второго злокачественного заболевания агентами, обладающими кардиотоксическим действием, с положительным противоопухолевым эффектом.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, химиолучевая терапия, позднее сердечно-сосудистое осложнение, метастатический колоректальный рак, аортокоронарное шунтирование, оптимальная кардиопротективная терапия

**Для цитирования:** Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Ахобеков А.А. и др. Комплексный подход к терапии пациента с метастатическим колоректальным раком и сопутствующими поздними сердечно-сосудистыми осложнениями химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. Клиническое наблюдение. Онкогематология 2023;18(3):35–43. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-35-43

## An integrated treatment approach in patient with metastatic colorectal cancer and concomitant late cardiovascular complications of chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma. Clinical case

Yu. E. Ryabukhina<sup>1</sup>, P. A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, A. A. Akhobekov<sup>1</sup>, D. A. Chekini<sup>1</sup>, E. K. Ibragimov<sup>1</sup>, Z. M. Cheishvili<sup>1</sup>, T. I. Kopaliani<sup>1</sup>, V. E. Gruzdev<sup>1</sup>, A. G. Zhukov<sup>1</sup>, T. T. Valiev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Yuliya Evgen'evna Ryabukhina [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

The high efficacy of the currently used combined chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma not only significantly increased overall survival, but also made it possible for most patients to achieve the same quality of life as in a healthy population. At the same time, the problem of identifying late treatment complications, in particular cardiovascular

diseases, remains an urgent problem, the timely diagnosis of which is an important task. The development of a second malignant neoplasm and the appointment of drug antitumor therapy with cardiotoxic agents necessitate a multidisciplinary approach.

In the presented clinical observation, such tactics of patient management made it possible not only to timely identify late cardiovascular complications of Hodgkin's lymphoma chemoradiotherapy, but also to conduct treatment for the second malignant disease with cardiotoxic agents with a positive antitumor effect.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, chemoradiotherapy, late cardiovascular complication, metastatic colorectal cancer, aortocoronary bypass, optimal cardioprotective therapy

**For citation:** Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Akhobekov A.A. et al. An integrated treatment approach in patient with metastatic colorectal cancer and concomitant late cardiovascular complications of chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma. Clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):35–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-35-43

## Введение

Успехи в терапии пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина привели к значительному увеличению общей выживаемости и в большинстве случаев — к выздоровлению. Вместе с тем могут выявляться поздние неблагоприятные последствия проведенного лечения (вторые опухоли, сердечно-сосудистые и легочные осложнения), приводящие к преждевременной смерти [1].

В 70–80-х годах прошлого столетия широко применялась противоопухолевая лекарственная терапия в режиме МОРР, включающая такие препараты, как мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон. Через 10 лет после окончания лечения риск развития острых миелоидных лейкозов был повышен в 50 раз, а солидных опухолей — в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией [2].

В исследование A.J. Swerdlow и соавт. были включены 5500 пациентов с лимфомой Ходжкина, которым в период с 1963 по 1993 г. проведено противоопухолевое лечение. Одна группа больных получила лекарственную или лучевую терапию, другая — комбинированное химиолучевое лечение. В 322 случаях после окончания лечения были диагностированы вторые опухоли. Анализ показал, что относительный риск развития вторых злокачественных новообразований был выше у тех пациентов, которым на момент проведения терапии было менее 25 лет. При этом отмечено, что риск развития рака легкого был значительно повышен как после комбинированного лечения, так и после химио- или лучевой терапии. Риск развития рака молочной железы увеличивался только после проведенной лучевой терапии, а рака органов желудочно-кишечного тракта — после комбинированного химиолучевого лечения [3].

Возникновение поздних нежелательных явлений (через 10 лет и более после окончания лечения лимфомы Ходжкина) в 70–80-е годы прошлого века во многом было обусловлено проведенной лучевой терапией, так как использовались расширенные поля облучения и применялись более высокие суммарные очаговые дозы (СОД), как следствие, не только развились вторые злокачественные новообразования, но

и значительно повышался риск возникновения сердечно-сосудистых и легочных заболеваний [4, 5].

В исследовании A.K. Ng и соавт., включившем 1000 пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина в возрасте до 50 лет, было показано, что риск смертности от вторых опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний оставался высоким на протяжении 20 лет после окончания лечения [6].

По данным разных авторов, смертность от сердечно-сосудистых осложнений может наблюдаться в 10–20 % случаев [7, 8].

Одним из поздних сердечно-сосудистых осложнений является кардиомиопатия, развивающаяся вследствие применения противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубицина, адриабластина) в более высокой дозе, чем предельно допустимая.

После проведенной лучевой терапии может возникать прогрессирующий атеросклероз коронарных артерий, приводящий к их обструкции или гемодинамически значимому сужению, в результате чего развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Также можно наблюдать нарушение деятельности миокарда и клапанов сердца, возникновение перикардитов [9].

Большинство таких осложнений возникало при мантиевидном облучении. У 40 % пациентов при использовании СОД более 50 Гр развивались перикардиты. В течение 10–20 лет после применения лучевой терапии в СОД 45 Гр на область средостения был повышен риск развития острого инфаркта миокарда [10].

В последние годы стандартом лечения больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина является проведение от 2 до 6 циклов лекарственного лечения в режиме ABVD (1 цикл: доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в 1-й и 15-й дни, винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни, дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни) с последующей консолидирующей дистанционной лучевой терапией на зоны исходного поражения в СОД 30–36 Гр в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, 5 дней в неделю). При этом используется 3D-конформная лучевая терапия с задержкой дыхания на вдохе, позволяющая сократить дозовую нагрузку на окружающие здоровые

ткани и, как следствие, уменьшить риск развития легочной и кардиальной токсичности [11].

Представляем клиническое наблюдение пациента 56 лет, у которого через 10 лет после окончания химиолучевого лечения по поводу лимфомы Ходжкина был диагностирован рак нисходящего отдела ободочной кишки pT3N2aM0, G<sub>2</sub>, IIb стадия. Через 6 мес после проведенной левосторонней гемиколэктомии с последующей адъювантной химиотерапией в режиме XELOX (оксалиплатин, капецитабин) подтверждено прогрессирование второго злокачественного новообразования. Несмотря на проводимую впоследствии химиотерапию с включением 5-фторурацила в редуцированной дозе и кардиопротективное лечение в связи с установленным диагнозом ИБС, у пациента развились ангинозные боли в покое. Это потребовало выполнения коронарографии с последующей реваскуляризацией миокарда методом аортокоронарного шунтирования (АКШ) из-за выявления многососудистого критического стенотического поражения коронарных артерий.

Мультидисциплинарный подход к тактике ведения пациента позволил своевременно выявить патологию сердечно-сосудистой системы и продолжить проводимую с положительным эффектом противоопухолевую лекарственную терапию.

### Клинический случай

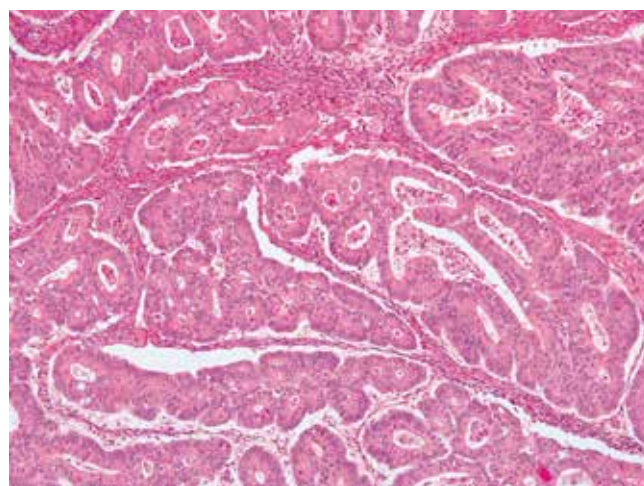
**Пациент А.**, 56 лет, впервые обратился за консультацией онколога в Клинический госпиталь «Липино» в ноябре 2021 г. Из анамнеза известно, что в 2010 г. была диагностирована лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз, I тип, с вовлечением шейно-надключичных лимфатических узлов справа и внутригрудных лимфатических узлов, II стадия. Больному проведено 6 циклов лекарственной терапии в режиме ABVD с последующей дистанционной лучевой терапией на зоны исходного опухолевого поражения (РОД 2 Гр, СОД 36 Гр). Достигнута полная (негативная по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии) ремиссия, подтвержденная результатами контрольных исследований в 2018 г. и впоследствии в ноябре 2021 г.

В ноябре 2020 г. пациента стали беспокоить боли в эпи- и гипогастриальной областях, нижних отделах спины с иррадиацией в левую нижнюю конечность. В одном из медицинских учреждений г. Москвы было проведено обследование, по результатам которого выявлена опухоль верхней трети сигмовидной кишки с регионарной лимфаденопатией.

По данным гистологического исследования биоптата опухоли и при последующем пересмотре готовых препаратов в лаборатории патоморфологии Клинического госпиталя «Липино» диагностирована аденокарцинома толстой кишки низкой степени злокачественности, представленная железистыми структурами (рис. 1), с инвазивным ростом через всю толщу мышечного слоя стенки кишки в жировую клетчатку с вовлечением субсерозного слоя; опухолевое почкование слабой степени

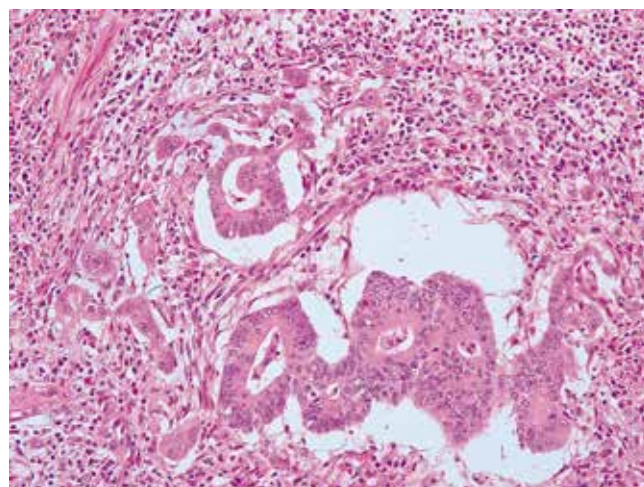
(рис. 2). В 5 из 8 фрагментов лимфатических узлов выявлены метастазы рака аналогичного строения, в жировой клетчатке определялся опухолевый депозит.

Пациенту была выполнена лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия, после чего проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии в режиме XELOX. Через 6 мес после окончания лечения по данным компьютерной томографии брюшной полости и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, зафиксировано прогрессирование заболевания (метастатическое поражение печени (рис. 3) и забрюшинных лимфатических узлов (рис. 4)), в связи с чем больной обратился в Клинический госпиталь «Липино» для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.



**Рис. 1.** Гистологическое исследование (×100; окраска гематоксилином и эозином): железистые комплексы атипичных клеток

**Fig. 1.** Histological examination (×100; hematoxylin and eosin staining): glandular complexes of atypical cells



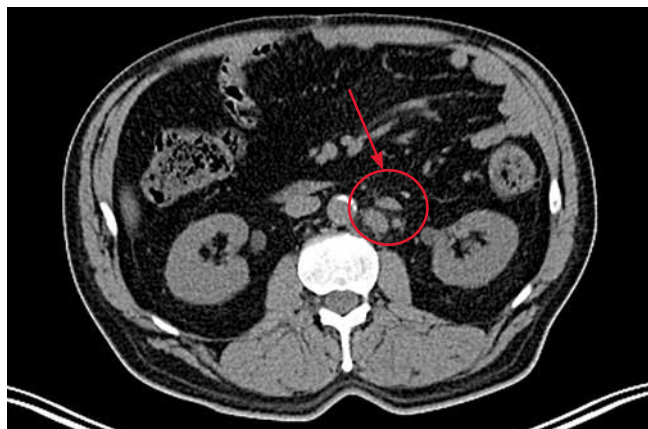
**Рис. 2.** Гистологическое исследование (×200; окраска гематоксилином и эозином): почкование опухоли низкой степени в фронте инвазии. В левой и верхней части препарата определяются мелкие комплексы из единичных клеток

**Fig. 2.** Histological examination (×200; hematoxylin and eosin staining): low-grade tumor budding at the invasion front. In the left and upper parts of the preparation, small complexes of single cells are determined





**Рис. 3.** Компьютерная томограмма брюшной полости: метастатическое поражение печени (отмечено овалом)  
**Fig. 3.** Computed tomography of the abdominal cavity: liver metastasis (marked with an oval)



**Рис. 4.** Компьютерная томограмма брюшной полости: метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов (отмечено овалом)  
**Fig. 4.** Computed tomography of the abdominal cavity: metastatic lesion of the retroperitoneal lymph nodes (marked with an oval)

В процессе выполнения комплексного обследования пациент был консультирован кардиологом. Отмечено, что в 2019 г. впервые появились ангинозные боли, в связи с чем была выполнена коронарография, выявлено многососудистое стенотическое поражение коронарных артерий. Оперативное лечение пациенту не было предложено, оптимальную медикаментозную терапию больной не получал. Рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (тромбо АСС) 100 мг, аторвастатина 40 мг, небиволола 2,5 мг, амлодипина 5 мг, эплеренона 50 мг.

В настоящее время ангинозные боли не беспокоят, толерантность к физическим нагрузкам удовлетворительная. Данные электрокардиографии: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 88 ударов в минуту; электрическая ось сердца резко отклонена влево; PQ 0,16 с, QRS 0,11 с, QTc 0,44 с; блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Данные эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) умеренно снижена (49 %), концентрическая гипертрофия ЛЖ, зоны гипо-акинезии

по переднеперегородочной стенке ЛЖ во всех сегментах, гипокинез заднеперегородочной стенки в базальном и среднем сегментах.

На основании результатов проведенного обследования и данных анамнеза кардиологом был установлен диагноз: ИБС; постинфарктный кардиосклероз неизвестной давности; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия I степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, 2А, II функционального класса по NYHA.

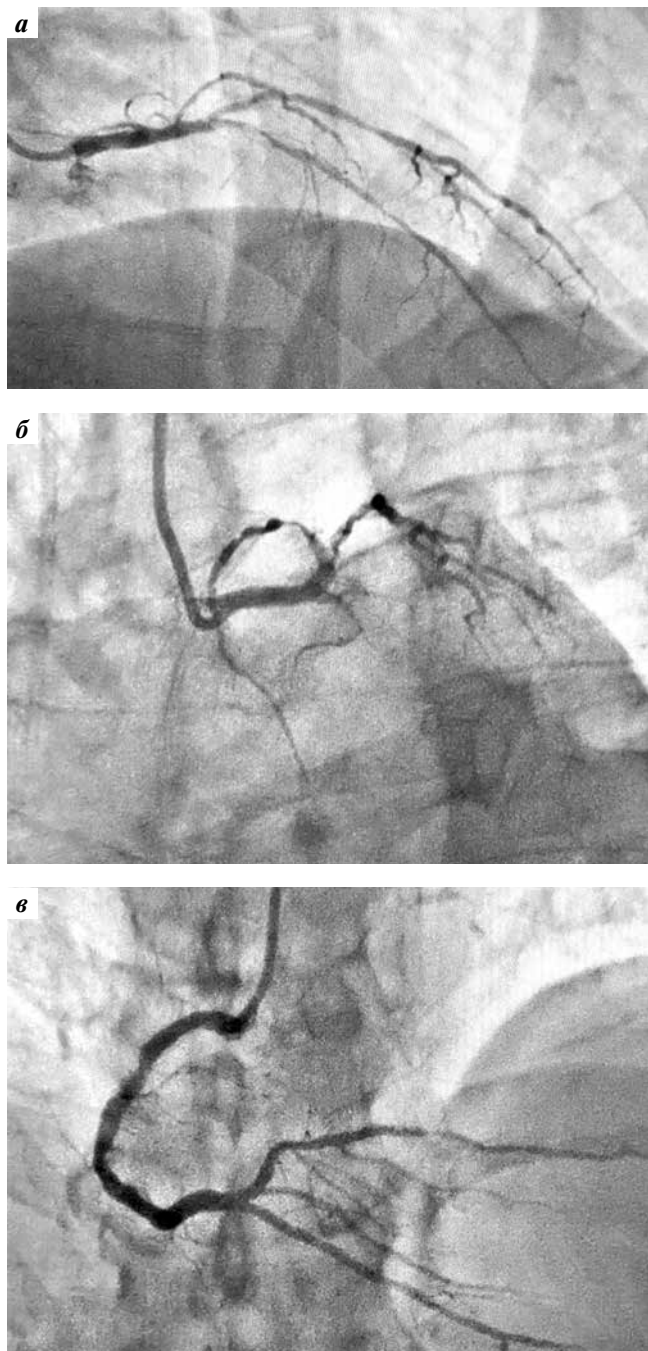
Учитывая морфологический диагноз, распространенность опухолевого процесса, условную резектабельность очага в печени, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, пациенту была начата противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFIRI (ириновекан 180 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, кальция фоллинат 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, фторурацил 320 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день + фторурацил 1800 мг/м<sup>2</sup> 46-часовая в/в инфузия с 1-го по 2-й дни; цикл 14 дней) с редукцией дозы фторурацила на 25 % из-за высокого риска развития нежелательных сердечно-сосудистых явлений (спазм коронарных артерий). Также решено было воздержаться от применения моноклональных антител. Продолжена кардиопротективная терапия в следующем составе: ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС) 100 мг, аторвастатин 40 мг, небиволол 2,5 мг, эплеренон 50 мг. В целях профилактики развития вазоконстрикции при применении 5-фторурацила к терапии был добавлен амлодипин в дозе 5 мг.

После 6-го цикла в режиме FOLFIRI больной отметил появление ангинозных болей в состоянии покоя, купирующихся приемом нитроглицерина, в связи с чем была выполнена селективная коронарография.

Диагностировано многососудистое критическое стенотическое поражение коронарных артерий: стеноз в средней трети передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии 95 и 85 % (рис. 5, а), в дистальной трети — 80 % (см. рис. 5, а), окклюзия а. intermedia от устья (рис. 5, б) и стеноз в средней трети правой коронарной артерии 55 % (рис. 5, в).

Учитывая уменьшение забрюшинных лимфатических узлов в размерах и рентгенологические признаки распада метастатического очага в печени на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, а также предполагаемое оперативное вмешательство в объеме удаления очага в печени, запланировано продолжение лечения в прежнем объеме.

Проведен мультидисциплинарный консилиум с участием онкологов, кардиологов, рентгенэндоваскулярных хирургов. С учетом наличия у пациента многососудистого поражения коронарных артерий, появления клинических симптомов нестабильной стенокардии на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, несмотря на получаемое оптимальное кардиопротективное лечение, а также крайне высокого риска развития острого инфаркта миокарда было принято



**Рис. 5.** Коронарография: правый тип кровоснабжения миокарда: а — передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии (стеноз в средней трети 95 %, стеноз в средней трети 85 %, в дистальной трети — 80 %); б — окклюзия а. intermedia от устья; в — поражение правой коронарной артерии (стеноз в средней трети 55 %)

**Fig. 5.** Coronary angiography: right dominant heart: а — anterior interventricular branch of the left coronary artery (stenosis in the middle third 95 %, stenosis in the middle third 85 %, in the distal third — 80 %); б — occlusion a. intermedia from ostium; в — lesion of the right coronary artery (stenosis in the middle third 55 %)

решение о хирургической реваскуляризации миокарда методом АКШ.

В процессе выполнения АКШ выявлены выраженный спаечный процесс, а также утолщение стенок коронарных артерий и диффузное поражение всех сосудов, что

было расценено как лучевое поражение коронарного русла. Выполнены маммарно-коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, АКШ а. intermedia на работающем сердце.

Послеоперационный период протекал без осложнений, и на 7-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии без рецидива ангинозной симптоматики.

Через месяц после выполненного оперативного вмешательства возобновлена противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFIRI с редукцией дозы фторурацила на 50 %, продолжена оптимальная медикаментозная терапия ИБС в прежнем объеме.

Однако по данным контрольного обследования в августе 2022 г. (после 11-го цикла) отмечено возобновление роста забрюшинных лимфатических узлов, в связи с чем проведена смена программы терапии на FOLFOX + цетуксимаб (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, кальция фолиат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + фторурацил 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в 46-часовая инфузия с 1-го по 2-й дни, цетуксимаб 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день; цикл 14 дней). Больной с сентября 2022 г. по январь 2023 г. получил в данном режиме 8 циклов с положительным противоопухолевым эффектом уже после 4-го цикла.

По данным контрольного обследования в январе 2023 г. метастатический очаг в печени незначительно уменьшился в размере (рис. 6), а выявляемые ранее забрюшинные лимфатические узлы перестали определяться (рис. 7).

В настоящее время противоопухолевая лекарственная терапия в режиме FOLFOX + цетуксимаб продолжена, планируется очередное контрольное обследование. Пациент находится под наблюдением кардиолога, жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявляет, получает кардиопротективную терапию в следующем составе: ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС) 100 мг, клопидогрел (плавикс) 75 мг, atorvastatin 40 мг, небиволол 2,5 мг, амлодипин 5 мг, эплеренон 50 мг.



**Рис. 6.** Компьютерная томограмма брюшной полости: метастатический очаг в печени (отмечен овалом)

**Fig. 6.** Computed tomography of the abdominal cavity: metastatic focus in the liver (marked with an oval)





Рис. 7. Компьютерная томограмма брюшной полости: выявляемые ранее забрюшинные лимфатические узлы в настоящее время не определяются (овал)

Fig. 7. Computed tomography of the abdominal cavity: previously identified retroperitoneal lymph nodes are not currently detected (oval)

### Обсуждение

Высокая эффективность применяемой в настоящее время комбинированной химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина позволила увеличить 5-летнюю общую выживаемость больных при любых стадиях заболевания до 90 % и достичь для большинства пациентов такого же качества жизни, как в здоровой популяции. Наряду с этим остается актуальной проблема выявления поздних осложнений лечения, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, своевременная диагностика которых является важной задачей.

Развитие второго злокачественного новообразования и проведение лекарственной противоопухолевой терапии агентами, обладающими кардиотоксическим действием, в такой ситуации обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода.

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости. Продолжительность жизни более 5 лет от момента диагностики метастатического КРР наблюдается лишь у 20 % пациентов [12].

Важной составляющей лечения КРР является химиотерапевтическое воздействие, а основными лекарственными противоопухолевыми препаратами — фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин), оксалиплатин, иринотекан. В настоящее время с включением этих агентов применяются такие режимы, как XELOX, FOLFOX, FOLFIRI. Благодаря более глубокому изучению молекулярной биологии в последние годы стало доступным применение таргетной терапии: моноклональных антител, блокирующих ангиогенез (бевацизумаб и др.) или рецептор эпидермального фактора роста (цетуксимаб и др.). Понимание роли мутации генов семейства RAS, гена *BRAF* в совокупности с появлением в клинической практике новых препаратов сделало возможным применение дифференцированного подхода к терапии метастатического КРР и повышение общей выживаемости [13].

Наряду с достигнутыми успехами в лекарственном лечении остается актуальной проблема нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Так, частота выявления кардиотоксических эффектов фторпиримидинов, по данным некоторых исследователей, составляет от 1,2 до 18 % [14] и обусловлена, как правило, спазмом коронарных сосудов. Возникают стенокардия, инфаркт и аритмии. В некоторых случаях развиваются кардиомиопатия, миокардит и внезапная сердечная смерть [15, 16]. Нередко может наблюдаться ишемия миокарда без клинических симптомов, что затрудняет раннюю диагностику кардиотоксических проявлений [17].

В исследовании, проведенном M.W. Saif и соавт., пациенты получали 5-фторурацил как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитостатическими агентами. В 69 % случаев нежелательные сердечно-сосудистые явления были зафиксированы в течение 72 ч после 1-го курса. При этом наиболее часто наблюдалась стенокардия (у 45 % пациентов), реже — инфаркт миокарда и аритмии (у 22 и 23 % больных соответственно). В 5 % наблюдений развился острый отек легких, у 2 больных — сердечная недостаточность [18].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Y. Wang и соавт., из 916 пациентов с КРР 82,3 % больных получали лекарственную терапию с включением 5-фторурацила (1-я группа), а 17,7 % — капецитабина (2-я группа). При оценке факторов риска было выявлено, что в 1-й группе кардиотоксичность наиболее часто развивается на ранних сроках лечения (до 3-го курса), у больных старше 60 лет, с индексом массы тела  $>22,97 \text{ кг/м}^2$ , а также при совместном применении таргетных препаратов. Частота развития кардиотоксичности в 1-й группе составила 20,6 %, во 2-й — 27,1 %, при этом наиболее часто среди клинических симптомов были зафиксированы аритмии — 42 и 50 % соответственно [19].

По данным других авторов, частота развития кардиотоксических проявлений возрастает с увеличением количества проведенных курсов химиотерапии с включением фторпиримидинов [20].

Согласно результатам проведенных исследований, моноклональные антитела, в частности бевацизумаб, приводя к снижению жизнеспособности кардиомиоцитов, увеличивают риск развития кардиотоксичности при совместном применении с фторпиримидинами [21]. При использовании в терапии пациентов с КРР цетуксимаба в комбинации с фторпиримидинами отмечалось повышение частоты выявления ишемии миокарда, в том числе инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [22, 23].

В представленном нами наблюдении клинические симптомы поздних сердечно-сосудистых осложнений (ангинозные боли) у пациента впервые появились через 9 лет после химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина. В связи с установленным диагнозом ИБС и необходимостью проведения лекарственной противоопухолевой терапии метастатического КРР фторпиримидинами,

обладающими кардиотоксическим действием, доза 5-фторурацила была редуцирована. Лечение проводилось на фоне кардиопротективной терапии. Однако возобновление ангинозных болей после 6 курсов потребовало выполнения коронарографии с последующим АКШ. Интраоперационная оценка подтвердила лучевое поражение коронарного русла. Впоследствии противоопухолевое лечение с включением 5-фторурацила в редуцированной дозе было возобновлено и проводилось с положительным эффектом на фоне кардиопротективной терапии. При дальнейшей оценке противоопухолевого эффекта и подтверждении прогрессирования КРР проведена смена режима лекарственного лечения на оксалиплатин, цетуксимаб, продолжено введение 5-фторурацила в редуцированной дозе без возобновления ангинозных болей и дальнейшего ухудшения функции сердечно-сосудистой системы.

Необходимо отметить, что на момент начала лечения лимфомы Ходжкина антибиотиками антрациклинового ряда, обладающими потенциальной кардиотоксичностью, а также в процессе лечения и после окончания лучевой терапии клинико-инструментальные признаки патологии сердечно-сосудистой системы у пациента отсутствовали. Предельная суммарная доза антрациклинов не была превышена, СОД проведенного облучения на область переднего средостения и правую шейно-надключичную зону составила 36 Гр, РОД – 2 Гр.

По данным К.Р. Letsas и соавт., поздние кардиоваскулярные осложнения комбинированного лечения лимфомы Ходжкина, в частности острый инфаркт миокарда, могут возникать и при непораженных коронарных артериях [24].

Выявленное многососудистое стенотическое поражение, выраженный спаечный процесс, а также утолщение стенок коронарных артерий у нашего пациента были расценены как поздние осложнения проведенной лучевой терапии. Известно, что некоторые цитокины и факторы роста могут стимулировать вы-

званную лучевой терапией пролиферацию эндотелия, фибробластов, а отложение коллагена и развивающийся фиброз приводят к прогрессирующему развитию атеросклероза. В такой ситуации применяют АКШ, а подходы к медикаментозной терапии радиационно-индуцированной ИБС схожи с таковыми при ИБС, развивающейся у пациентов без онкологического заболевания в анамнезе [25].

Полученные нами данные полностью согласуются с результатами других исследователей и обоснованно свидетельствуют о необходимости мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов со злокачественными новообразованиями и сопутствующей кардиальной патологией.

Возможно, что разработка определенного алгоритма обследования сердечно-сосудистой системы пациентов и выделение групп риска развития ранних и поздних кардиальных осложнений будут способствовать своевременному назначению оптимальной кардиотропной терапии и снижению частоты выявления этих побочных эффектов.

Основными целями современной лучевой терапии являются уменьшение объема и дозы лечения при сохранении общей эффективности, соблюдение режима мультифракционирования и правильного пространственного распределения дозы. В этом случае можно предполагать снижение частоты развития поздних кардиоваскулярных осложнений, что в совокупности с индивидуальной оценкой факторов риска приведет к улучшению качества жизни пациентов и прогноза в целом.

### Заключение

В представленном наблюдении своевременная диагностика одного из поздних кардиотоксических осложнений химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина, а также мультидисциплинарный подход к тактике ведения пациента позволили провести лекарственную противоопухолевую терапию по поводу второго злокачественного новообразования в оптимальном режиме и повысить вероятность благоприятного исхода.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Friedman D.L., Constine L.S. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Canc Netw* 2006;4(3):249–57. DOI: 10.6004/jncn.2006.0024
2. Van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Veer M.B. et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18(3):487–97. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.487
3. Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(3):498–509. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.498
4. Aleman B.M.P., van den Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J. et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3431–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.131
5. Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366(5):399–408. DOI: 10.1056/NEJMoa1111961
6. Ng A.K., Bernardo M.P., Weller E. et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2101–8. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.021
7. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270(16):1949–55.
8. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl. 1):115–8.
9. Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Хмелевский Е.В., Кононова Е.В. Радиационно-индуцированная ишемическая

- болезнь сердца. Вопросы онкологии 2022;68(2):169–77.  
Potievskaya V.I., Akhobekov A.A., Khmelevsky E.V., Kononova E.V. Radiation-induced ischemic heart disease. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2022;68(2):169–77. (In Russ.).
10. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина. Клиническая онкогематология 2008;1(2):131–5. Ilyin N.V., Vinogradova J.N. Late side effects after radio- and combined therapy in patients with Hodgkin's disease. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2008;1(2):131–5. (In Russ.).
  11. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2018. 72 с.  
Demina E.A. Guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Moscow: REMEDIUM GROUP, 2018, 72 p. (In Russ.).
  12. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. JAMA 2021;325(7):669–85. DOI: 10.1001/jama.2021.0106
  13. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):401–54. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22  
Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical guidelines for drug treatment of colon, rectosigmoid junction, and rectal cancer. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2022;12(3s2):401–54. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22
  14. Becker K., Erckenbrecht J.F., Häussinger D., Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. Drugs 1999;57(4):475–84. DOI: 10.2165/00003495-199957040-00003
  15. Raber I., Warack S., Kanduri J. et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: a retrospective case-control study. Oncologist 2020;25(3):e606–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0762
  16. Polk A., Vaage-Nilsen M., Vistisen K. et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. Cancer Treat Rev 2013;39(8):974–84. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.03.005
  17. De Forni M., Malet-Martino M.C., Jaillais P. et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. J Clin Oncol 1992;10(11):1795–801. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.11.1795
  18. Saif M.W., Shah M.M., Shah A.R. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. Expert Opin Drug Saf 2009;8(2):191–202. DOI: 10.1517/14740330902733961
  19. Wang Y., Wang W., Dong H. Risk factors for fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity in colorectal cancer: a retrospective cohort study and establishment of a prediction nomogram for 5-FU induced cardiotoxicity. Front Oncol 2023;13:1017237. DOI: 10.3389/fonc.2023.1017237
  20. Peng J., Dong C., Wang C. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study. Cancer Commun (Lond) 2018;38(1):22. DOI: 10.1186/s40880-018-0292-1
  21. Li Y., Tian W., Yue D. et al. Bevacizumab-induced mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and ERK inactivation contribute to cardiotoxicity. Oxid Med Cell Longev 2021;2021:5548130. DOI: 10.1155/2021/5548130
  22. Puthenpurail A., Rath H., Nauli S.M., Ally A. A brief synopsis of monoclonal antibody for the treatment of various groups of diseases. World J Pharm Pharm Sci 2021;10(11):14–22.
  23. Fornasier G., Francescon S., Baldo P. An update of efficacy and safety of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a narrative review. Adv Ther 2018;35(10):1497–509. DOI: 10.1007/s12325-018-0791-0
  24. Letsas K.P., Korantzopoulos P., Evangelou D. et al. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries in a patient with Hodgkin's disease: a late complication of irradiation and chemotherapy. Tex Heart Inst J 2006;33(4):512–4.
  25. Basavaraju S.R., Easterly C.E. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. Med Phys 2002;29:2391–403. DOI: 10.1118/1.1509442

#### Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;  
А.А. Ахобеков: диагностика, назначение лекарственной терапии, наблюдение за пациентом, написание текста статьи, научное редактирование статьи;  
Д.А. Чекини, Э.К. Ибрагимов: организация лечебного процесса, проведение противоопухолевой терапии, наблюдение за пациентом, редактирование статьи;  
З.М. Чеишвили, Т.И. Копалиани, В.Е. Груздев: диагностика, непосредственная работа с пациентом, сбор и анализ клинических данных, экспертная оценка;  
А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;  
Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

#### Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, reviewing of publications on the article's topic, article writing;  
P.A. Zeynalova: research design development, article scientific editing, scientific consulting;  
A.A. Akhobekov: diagnostics, patient management, patient monitoring, article writing, article scientific editing;  
D.A. Chekini, E.K. Ibragimov: treatment process organization, antitumor therapy, patient monitoring, article editing;  
Z.M. Cheishvili, T.I. Kopaliani, V.E. Gruzdev: diagnostics, patient management, data collection and analysis, expert review;  
A.G. Zhukov: diagnostics, data expert review, scientific consulting;  
T.T. Valiev: reviewing of publications on the article's topic, scientific consulting.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>  
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>



Э.К. Ибрагимов / E.K. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-8361-6200>

З.М. Чеишвили / Z.M. Cheishvili: <https://orcid.org/0000-0001-7791-6875>

Т.И. Копалиани / T.I. Kopaliani: <https://orcid.org/0009-0009-8543-6017>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**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.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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