

Maja Habib, Urszula Czernek, Sylwia Dębska, Joanna Kubicka, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Ostry zespół wieńcowy w trakcie leczenia sorafenibem

Acute coronary syndrome during treatment with sorafenib

Adres do korespondencji:

Lek. Maja Habib
 Klinika Chemioterapii Nowotworów
 Katedry Onkologii UM
 ul. Paderewskiego 4, 93–509 Łódź
 Tel.: +48 (42) 689 54 31
 Faks: +48 (42) 689 54 32
 e-mail: m.habib@interia.pl

STRESZCZENIE

Kardiotoksyczność jest jednym z ważniejszych działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych. Po wprowadzeniu leków ukierunkowanych molekularnie obserwuje się różne, często nieprzewidywalne objawy uboczne. Sorafenib jest wielokinazowym inhibitorem, działającym na receptory dla czynników wzrostu. Zahamowanie działania naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) upośledza funkcję śródbłonna, co w rezultacie może prowadzić do zwiększonego ryzyka zmian zakrzepowo-zatorowych. Przedstawiono opis pacjentki, u której podczas leczenia sorafenibem z powodu raka jasnokomórkowego nerki doszło do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (zawału serca bez uniesienia odcinka ST). Po ustąpieniu ostrej fazy kontynuowano leczenie bez nawrotu objawów stenokardialnych. Niezbędne jest zapobieganie i odpowiednie leczenie chorób sercowo-naczyniowych w trakcie terapii lekami antyangiogennymi.

Słowa kluczowe: rak nerki, ostry zespół wieńcowy, inhibitory wielokinazowe

ABSTRACT

Cardiotoxicity is an important adverse event of cancer therapy. The advent of targeted therapies result in various unpredictable side effects. Sorafenib is a tyrosine kinase inhibitor (TKIs) of growth factor receptors. The VEGF pathway plays an important role in endothelial cell regulation. Endothelium is necessary in maintenance of hemostasis. The inhibition of VEGF-dependent pathway leads to dysfunction of endothelium and may increase the risk of thrombosis. We present a case of a patient with renal clear-cell carcinoma who developed an acute coronary syndrome (non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) during treatment with sorafenib. When acute symptoms resolved the treatment was continued without relapse of symptoms. Prevention and treatment of cardiovascular diseases during treatment with antiangiogenic drugs is crucial.

Key words: renal cancer, acute coronary syndrome, multikinase inhibitors

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 3: 124–127

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2012, tom 8, nr 3, 124–127
 Copyright © 2012 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Niepożądane działanie na układ sercowo-naczyniowy stanowi jeden z ważniejszych problemów wiążący leczenie przeciwnowotworowe. Ponieważ nowotwory złośliwe u osób dorosłych występują głównie po 50. roku życia, część pacjentów z racji wieku i współistniejących obciążeń internistycznych znajduje się w grupie osób o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym. Do najważniejszych czynników zwiększających to ryzyko należą: wiek, nadciś-

nienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, zespół metaboliczny, otyłość. Dzięki postępom biologii molekularnej do kanonu leczenia systemowego nowotworów złośliwych włączone zostało leczenie celowane. W porównaniu z klasyczną chemioterapią leczenie ukierunkowane molekularnie wiąże się z odmiennym, często nieoczekiwanym profilem toksyczności, nieobserwowanym w przypadku leczenia cytostatykami. Antyangiogeny efekt terapii celowanej skutkuje zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Do najczęstszych powikłań sercowo-naczyniowych należą: nadciśnienie tętnicze, incydenty zakrzepowo-zatorowe i niewydolność mięśnia sercowego [1, 2]. Mogą one prowadzić do ostrych stanów wymagających pilnej diagnostyki i wdrożenia szybkiego, odpowiedniego postępowania.

Niniejszy przypadek stanowi opis pacjentki, u której podczas leczenia inhibitorem wielokinazowym wystąpił epizod ostrego zespołu wieńcowego.

Opis przypadku

W sierpniu 2009 roku do Kliniki Chemioterapii przyjęto 50-letnią kobietę z progresją przerzutowego raka nerki.

W listopadzie 2008 roku chora zgłosiła się do lekarza z powodu trwającego od kilku miesięcy bólu w prawej okolicy lędźwiowej, promieniującego do podbrzusza. Wykonano tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej, w której uwidoczniło na wysokości wnęki nerki prawej guz o wymiarach 143 × 108 mm, naciekający tkankę tłuszczową. W grudniu 2008 roku pacjentka przeszła zabieg prawostronnej nefrektomii. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego rozpoznano jasnokomórkowego raka nerki (*carcinoma renale claroelullare*, 2 stopień wg Fuhrman) z pojedynczym przerzutem w sieci (*carcinoma claroelullare metastaticum*). Chora po leczeniu chirurgicznym pozostawała w obserwacji.

W kwietniu 2009 roku pacjentka zgłosiła się do Poradni Onkologicznej z powodu ponownego pojawienia się bólu w jamie brzusznej, o uogólnionym charakterze.

W TK stwierdzono obecność procesu nowotworowego w postaci licznych zmian przerzutowych do mięśni lędźwiowych, otrzewnej, jelita grubego i przestrzeni zaotrzewnowej.

Od czerwca do lipca 2009 roku pacjentkę leczono interferonem alfa (9 mln j.m. 3 × w tygodniu). W sierpniu 2009 roku została skierowana do Kliniki Chemioterapii z powodu dalszej progresji procesu nowotworowego, potwierdzonej w badaniu TK. Stan sprawności ogólnej (PS, *performance status*) chorej według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przy przyjęciu do Kliniki był dobry (PS 1). Pacjentka skarżyła się na bóle w jamie brzusznej i w okolicy kręgosłupa lędźwiowego, słabo reagujące na nieopiodowe leki przeciwbólowe. W badaniu fizykalnym stwierdzono tklliwość w podbrzuszu i otyłość I stopnia [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 30]. Wyniki badań laboratoryjnych (morfologia, biochemia, koagulologia i badanie ogólne moczu) były prawidłowe. U chorej stwierdzono nadciśnienie tętnicze I stopnia według ESH/ESC (*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*). Pacjentkę zakwalifikowano do

leczenia sorafenibem w dawce 800 mg/dobę. Zalecono samokontrolę ciśnienia tętniczego 2 razy na dobę i przyjmowanie enarenału w dawce 10 mg/dobę.

Po 7 dniach przyjmowania sorafenibu chora zgłosiła się do Poradni z powodu uogólnionego świądu skóry bez widocznych zmian. W 4. tygodniu leczenia stwierdzono obecność bolesnych zmian rumieniowych na skórze dłoni i stóp, złuszczenie naskórka, stwardnienie skóry, drobne, liczne pęcherze oraz nadżerki w okolicy okołopaznokciowej. Chora skarżyła się na ból stóp i rąk, utrudniający codzienne czynności. Rozpoznano erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową w stopniu III.

Zalecono odstawienie leku do czasu wygojenia zmian skórnych i zastosowano miejscowo maść zawierającą glikokortykosteroid. Po 10 dniach, ze względu na wyraźne zmniejszenie się nasilenia objawów niepożądanych, zdecydowano o kontynuowaniu leczenia w dawce jak poprzednio. W trakcie kolejnego miesiąca leczenia obserwowano zespół ręka–stopa w 1. stopniu nasilenia. Jednocześnie na skórze ramion, karku i pleców pojawiła się drobnogrudkowa, nieswędząca wysypka. Po 3 miesiącach, w grudniu 2009 roku, w kontrolnym badaniu TK stwierdzono częściową remisję procesu nowotworowego (zmniejszenie sumy największych wymiarów zmian wskaźnikowych o 35%) i ustąpienie dolegliwości bólowych. Przez cały okres leczenia sorafenibem chora nie kontrolowała systematycznie ciśnienia tętniczego i nie przyjmowała systematycznie leku przeciwnadciśnieniowego.

W trakcie 4. miesiąca leczenia, w grudniu 2009 roku u pacjentki wystąpił ostry zespół wieńcowy. Chora została przyjęta do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z powodu silnych dolegliwości bólowych w okolicy mostka, promieniujących do lewej ręki i duszności.

W wykonanym badaniu elektrokardiograficznym (EKG) uwidoczniło rytm zatokowy miarowy, o częstotliwości 90/min, załamki QS w odprowadzeniach III, aVF i obniżenie odcinków ST w odprowadzeniach V2–V3. Stwierdzono podwyższone stężenie tropoiny T (4,15 ng/ml), kinazy kreatynowej (CK MB, *creatine kinase-MB*) — 79,85 ng/ml oraz D-dimerów — 708,8 ng/ml. W badaniu echokardiograficznym serca uwidoczniło odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory serca z upośledzoną relaksacją lewej komory i frakcją wyrzutową wynoszącą 54%. Na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non ST-elevation myocardial infarction*). Chorą zakwalifikowano do koronarografii, w której stwierdzono 30-procentowe zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, zwężenie do 75% gałęzi przedniej zstępującej w rozwidleniu i krytyczne zwężenie w okalającej lewej tętnicy wieńcowej do 95%.

W związku z powyższym u chorej wykonano koronaroplastykę gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej

z implantacją stentu metalowego Blazer 2,5 × 18 mm. Podczas hospitalizacji na oddziale kardiologicznym rozpoznano również mieszaną postać hiperlipidemii (cholesterol całkowity 232 mg/dl, HDL 32 mg/dl, LDL 136 mg/dl, triglicerydy 319 mg/dl) i nadciśnienie tętnicze w stopniu II. Pacjentka po 8 dniach hospitalizacji została wypisana do domu. Włączono leczenie atorwastatyną, bisoprololem, kłopidogrelem, kwasem acetylosalicylowym i lacydypiną.

W styczniu 2010 roku chora zgłosiła się do Poradni Onkologicznej. Nie zgłaszała dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego. Przed ponownym rozpoczęciem terapii sorafenibem chorą skierowano na oddział kardiologii w celu oceny stanu i wydolności układu krążenia. W trakcie hospitalizacji pacjentce wykonano kompleksową diagnostykę. Nie stwierdzono zmian niedokrwienych w spoczynkowym EKG. Przeprowadzoną próbę wysiłkową oceniono jako klinicznie i echokardiograficznie ujemną. Uwidoczniono niewielką hipokinezę przypadkowych segmentów ściany dolnej, tylnej i bocznej z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą 52%. Ciśnienie tętnicze zostało unormowane dzięki regularnemu przyjmowaniu leków. Ze względu na dobrą kontrolę farmakologiczną nadciśnienia tętniczego i brak objawów choroby wieńcowej zdecydowano o kontynuowaniu leczenia sorafenibem w dawce jak poprzednio. W kolejnych badaniach TK wykonanych w maju i w sierpniu 2010 roku obserwowano utrzymywanie się częściowej remisji. Chora nie zgłaszała dolegliwości ze strony układu krążenia i systematycznie przyjmowała zalecane leki. W grudniu 2010 roku w kolejnej TK stwierdzono nieznaczną progresję i zakończono leczenie sorafenibem.

Po 12 miesiącach obserwacji, ze względu na wyraźny postęp choroby i utrzymujący się dobry stan ogólny, rozpoczęto leczenie ewerolimusem. Obecnie pacjentka jest w trakcie drugiego miesiąca leczenia.

Dyskusja

Sorafenib jest doustnym wielokinazowym inhibitorem, mającym działanie przeciwproliferacyjne (poprzez hamowanie kinazy Raf) i przeciwangiogenne (poprzez hamowanie receptorów VEGFR2, VEGFR3 i PDGFR-β) [3]. Mechanizm niekorzystnego oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy nie jest do końca poznany. Zahamowanie działania naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oprócz efektu przeciwnowotworowego ogranicza także jego fizjologiczne działanie, zaburzając między innymi regulację komórek śródbłonna, odgrywających ważną rolę w utrzymaniu hemostazy. Upośledzenie zdolności regeneracyjnych komórek śródbłonna powoduje nieprawidłowości w budowie ściany

naczyń, co w efekcie wywiera wpływ prokoagulacyjny. Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna stymuluje komórki śródbłonna do wytwarzania tlenu azotu, który działa wazodylatacyjnie na mięśniówkę naczyniową, a także powstrzymuje agregację i adhezję płytek [4–6]. Udowodniono również, że kinazy Raf i B-Raf, które są jednym z celów działania sorafenibu, odpowiadają za prawidłową regenerację kardiomiocytów [7].

Wyżej wymienione szlaki stanowią część mechanizmu odpowiedzialnego za kardiotoxyczność inhibitorów wielokinazowych. Częstość występowania niepożądanych działań sercowo-naczyniowych jest niedoszacowana. W metaanalizie dotyczącej ryzyka występowania żylnych-tętniczych incydentów zakrzepowych u pacjentów leczonych sunitynibem i sorafenibem z powodu różnych nowotworów złośliwych Choueiri i wsp. stwierdzili istotnie statystycznie, ponad 3-krotne zwiększenie ryzyka incydentów zakrzepowych w porównaniu z pacjentami z grup kontrolnych [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) = 3,03; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,25–7,37; p = 0,015] [8].

Ostre zespoły wieńcowe to grupa schorzeń cechująca się zaburzeniami w krążeniu wieńcowym spowodowanymi zamknięciem jednej lub kilku tętnic wieńcowych.

Większość ostrych zespołów wieńcowych rozwija się na podłożu zmian miażdżycowych. Modyfikacja czynników ryzyka jest tożsama z profilaktyką pierwotną lub wtórną ostrych zespołów wieńcowych i ma zasadnicze znaczenie [9].

Opisana chora była obciążona kilkoma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny). Pomimo powikłań kardiologicznych u pacjentki udało się przeprowadzić dalszą terapię onkologiczną dzięki wdrożeniu intensywnego leczenia kardiologicznego, które okazało się skuteczne.

Należy też pamiętać, że stosowanie leków hamujących angiogenezę wiąże się z incydentami zatorowości żyłnej i tętniczej.

Niezbędna jest właściwa i wnikliwa ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów kwalifikowanych do leczenia sorafenibem lub innymi lekami hamującymi angiogenezę oraz monitorowanie stanu układu krążenia podczas leczenia, a także podjęcie optymalnego leczenia kardiologicznego u chorych tego wymagających.

Piśmiennictwo

- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
- Schmidinger M., Zielinski C.C., Vogl U.M. i wsp. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5204–5212.
- Porta C., Paglino C., Imarisio I., Ferraris E. Sorafenib tosylate in advanced kidney cancer: past, present and future. *Anti-Cancer Drugs* 2009; 20: 409–415.

4. Kamba T., McDonald D.M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *British Journal of Cancer* 2007; 96: 1788–1795.
5. Esmon C.T. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987; 235: 1348–1352.
6. Byrne A.M., Bouchier-Hayes D.J., Harmey J.H. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J. Cell. Mol. Med.* 2005; 9: 777–794.
7. Force T., Krause D.S., Van Etten R.A. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 332–344.
8. Schmidinger M., Zielinski C., Ursula M. i wsp. Risk of Arterial Thromboembolic Events With Sunitinib and Sorafenib: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2280–2285.
9. Smith S.C., Jr Allen J., Blair S.N. i wsp. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–2372.