

Bogdan Żurawski

Ambulatorium Chemioterapii Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Powikłania kardiologiczne w przebiegu leczenia sunitynibem u pacjentki z rozpoznaniem rozsiańego raka nerki

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, supl. A: A8–A10

Pacjentka, lat 59, w dobrym stanie ogólnym, bez obciążeń internistycznych, zgłosiła się w maju 2012 r. do Ambulatorium Chemioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy z rozpoznaniem nowotworu złośliwego nerki w stadium IV.

Z wywiadu wynikało, że 8 sierpnia 2003 r. chora przeżyła nefrektomię nerki prawej.

Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano: *carcinoma clarocellulare G2 renis dextri pT1bNx*.

W kwietniu 2012 r. pacjentka została skierowana do Poradni Radioterapii z powodu stwierdzonych zmian przerzutowych w obrębie kości w badaniu radiologicznym, wykonywanym w związku ze zgłaszanymi przez nią silnymi dolegliwościami bólowymi stawu barkowego i kości miednicy. Chora w kwietniu i maju 2012 r. przeżyła radioterapię paliatywną na obszar barku lewego i stawów biodrowych. Od momentu rozpoznania nowotworu złośliwego nerki do stwierdzenia uogólnienia choroby minęły 103 miesiące (8 lat i 7 miesięcy).

W tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej wykonanej w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w kwietniu 2012 r. stwierdzono: guzki w prawym płucu do 5 mm, powiększone węzły chłonne węzły prawej oraz ognisko patologiczne w lewym nadnerczu. Potwierdzono również obecność zmian przerzutowych w kościach (masa patologiczna w bliższej części lewej kości ramiennej niszcząca kość i wnikająca do stawu oraz ognisko osteolityczne w lewej kości biodrowej).

Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań laboratoryjnych określono kategorię rokowniczą według skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) jako pośrednią (stan sprawności 90% w skali Karnofsky'ego; stężenie LDH > 1,5 × górnej granicy normy; hemoglobina w normie; czas od pierwot-

nego rozpoznania > 12 miesięcy; skorygowane stężenie wapnia < 10 mg/dl). Po przeanalizowaniu dokumentacji medycznej pacjentkę zakwalifikowano do leczenia według programu terapeutycznego z udziałem sunitynibu (50 mg/d. przez 28 dni, z następową 2-tygodniową przerwą w leczeniu).

Chora otrzymała 2 kursy sunitynibu (maj–sierpień 2012), bez istotnych działań niepożądanych, uzyskując stabilizację zmian według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) w badaniach obrazowych. Po podaniu 3. kursu pojawiły się obrzęki kończyn dolnych oraz zapalenie jamy ustnej w stopniu 2. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: hemoglobina — 9,9 g/dl, liczba krwinek białych — 2,96 tys./ul, neutrofile — 1,8 tys./ul, parametry biochemiczne bez istotnych odchyleń od norm. W badaniu EKG opisano: ujemny załamek T I–III, aVL, aVF, V4–V6, niski woltaż R w V2–V3.

Podczas 4. kursu leczenia sunitynibem podjęto decyzję o zredukowaniu dawki do 37,5 mg. W 3. dniu 4. kursu pacjentka została przyjęta na oddział kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy z powodu nasilającej się duszności spoczynkowej. Przy przyjęciu stwierdzono cechy obrzęku płuc z towarzyszącymi wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego. W badaniu EKG wykazano: ujemne załamki T w odprowadzeniach III, aVF; tachykardię zatokową 140/min. Biochemiczne markery martwicy mięśnia sercowego, oznaczane sekwencyjnie, były powyżej punktu odcięcia dla zawału serca. W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono cechy zastoju w krążeniu małym.

W trakcie hospitalizacji wykonano koronarografię, w której nie wykazano istotnych hemodynamicznie zmian

w tętnicach wieńcowych. W badaniu echokardiograficznym obserwowano: znaczne odcinkowe zaburzenia kurczliwości, upośledzenie funkcji skurczowej mięśnia lewej komory serca znacznego stopnia z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) 33–37%, niewielką ilość płynu w worku osierdziowym.

Na podstawie całości obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano kardiomiopatię po systemowym leczeniu onkologicznym oraz obrzęk płuc w przebiegu zawału serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST — stopień 4. według CTCAE.

Podczas hospitalizacji, po konsultacji z onkologiem, odstawiono sunitynib, włączono intensywne leczenie farmakologiczne niewydolności serca oraz nadciśnienia tętniczego. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym stwierdzono LVEF 38% z regresją płynu w worku osierdziowym. W badaniu RTG obserwowano wycofanie się zmian opisywanych poprzednio. W związku z umiarkowanym/dużym ryzykiem choroby zatorowo-zakrzepowej włączono leczenie profilaktyczne heparyną drobnocząteczkową.

Ze względu na powikłania kardiologiczne — obrzęk płuc w przebiegu zawału serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST oraz rozpoznaną kardiomiopatię po chemioterapii — podjęto decyzję o zakończeniu leczenia sunitynibem.

W badaniu TK klatki piersiowej i jamy brzusznej wykonanym w styczniu 2013 r. opisano progresję ognisk

w płucu prawym oraz pojawienie się nowych zmian (w płucu lewym, w prawym nadnerczu oraz masę węzłową przytchawiczo). Czas wolny od progresji od momentu rozpoczęcia leczenia sunitynibem wynosił 7,5 miesiąca.

W związku z progresją zmian w badaniach obrazowych chora zakwalifikowana do 2. linii leczenia systemowego. W styczniu 2013 r. rozpoczęła leczenie ewerolimusem. Przed rozpoczęciem terapii poproszono o konsultację kardiologiczną, podczas której nie stwierdzono przeciwwskazań do dalszego leczenia systemowego. W badaniu echokardiograficznym odnotowano: LVEF 65%, kurczliwość prawidłowa. Pacjentka była leczona ewerolimusem przez 3 miesiące (styczeń–kwiecień 2013). Z uwagi na progresję zmian stwierdzoną w badaniach obrazowych po 3 kursach zakończono leczenie.

Po 2. cyklu leczenia inhibitorem mTOR chora zgłaszała biegunkę i wysypkę w stopniu 1. według CTCAE. W czasie leczenia ewerolimusem nie zaobserwowano objawów niewydolności serca, z LVEF wynoszącą 65% w kontrolnym badaniu echokardiograficznym.

Obecnie chora znajduje się pod stałą kontrolą kardiologiczną. Po zakończeniu leczenia systemowego pacjentka została zakwalifikowana do paliatywnej radioterapii okolicy biodrowej prawej z objęciem proksymalnego odcinka kości udowej lewej, barku lewego oraz obszaru miednicy lewej (p. kulszowo-udowe lewe).

Ostania wizyta kontrolna pacjentki w Centrum Onkologii odbyła się w styczniu 2014 r.

Stopień zaawansowania (TNM)	T1bNxM0
Typ histologiczny (np. jasnokomórkowy)	<i>carcinoma clarcocellulare renis dextri</i>
Stopień złośliwości (G)	G2
Czas od rozpoznania do uogólnienia (miesiące)	103 miesiące (8 lat i 7 miesięcy)
Lokalizacja przerzutów	Zmiany przerzutowe w płucu prawym, lewym nadnerczu i kościach (lewa kość ramienna, lewa kość biodrowa), powiększone węzły chłonne wnęki prawej
Kategoria rokownicza wg. MSKCC w momencie kwalifikacji do leczenia systemowego	Pośrednia
1. linia leczenia	
Lek	Sunitynib
Dawkowanie leku	50 mg/d. przez 28 dni, z następującą 2-tygodniową przerwą w leczeniu
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (ECOG)	1
Lokalizacja przerzutów	Zmiany przerzutowe w płucu prawym, nadnerczu lewym, kościach (kość ramienna, kość biodrowa lewa), powiększone węzły chłonne wnęki prawej
Czas leczenia (miesiące)	4,8 miesiąca
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	Po 2 seriach SD wg RECIST
Czas trwania odpowiedzi (miesiące)	7,5 miesiąca od rozpoczęcia leczenia do progresji
Działania niepożądane (G3/4)	Po podaniu 3. kursu sunitynibu obrzęki kończyn dolnych oraz zapalenie jamy ustnej w stopniu 2. wg CTCAE W badaniach laboratoryjnych: niedokrwistość w stopniu 1. wg CTCAE Podczas 4. kursu leczenia zredukowano dawki do 37,5 mg/d. W trzecim dniu 4. kursu cechy obrzęku płuc z towarzyszącymi wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego. Rozpoznano kardiomiopatię po chemioterapii oraz obrzęk płuc w przebiegu zawału serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST — stopień 4. wg CTCAE
Przyczyna zakończenia leczenia	Obrzęk płuc w przebiegu zawału serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST oraz kardiomiopatia po chemioterapii
2. linia leczenia	
Lek	Ewerolimus
Dawkowanie leku	10 mg 30 dni p.o.
Stan sprawności w chwili kwalifikacji do leczenia (ECOG)	1
Lokalizacja przerzutów	Zmiany przerzutowe w obu płucach, masa węzłowa przytchawiczo, patologiczne ogniska w obu nadnerczach oraz przerzuty do kości — głowa kości ramiennej lewej, lewa kość biodrowa
Czas trwania leczenia (miesiące)	3 miesiące (15.01.2013–12.04.2013)
Najlepsza odpowiedź CR/PR/SD/PD	Po 3. cyklu stwierdzono PD wg RECIST
Czas trwania odpowiedzi (miesiące)	3 miesiące
Działania niepożądane (G3/4)	Biegunka i wysypka w stopniu 1. wg CTCAE
Przyczyna zakończenia leczenia	Progresja zmian stwierdzona w badaniach obrazowych