

## Dysfonia po aksytynibie – opis przypadku

### *Dysphonia after axitinib treatment – a case report*

Zuzanna Synowiec<sup>1</sup>, Katarzyna Sobańska<sup>2</sup>, Piotr Tomczak<sup>1,3</sup>, Rodryg Ramlau<sup>1,3</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>2</sup>, Anna Jabłecka<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

<sup>4</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

**Wstęp.** Aksytynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR) stosowanym w II linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *metastatic renal cell carcinoma*, mRCC), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną. Do najczęstszych działań niepożądanych aksytynibu, występujących u ponad 20% pacjentów, należą: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Częstość powikłaniem jest również dysfonia. **Opis przypadku.** Poniżej prezentujemy opis przypadku chorego, u którego rozwinęła się chrypka w trakcie terapii aksytynibem. (*Farm Współ 2018; 11: 192-194*)

*Słowa kluczowe: aksytynib, chrypka, dysfonia, działanie niepożądane*

### Abstract

**Background.** Axitinib is a tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) used in the II-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior treatment with sunitinib or cytokine. The most common adverse effects occurring in more than 20% of patients include diarrhea, hypertension, fatigue, nausea, decreased appetite and palmar-plantar erythrodysesthesia. Dysphonia is another frequent complication. **Case report.** Here we present a medical history of a patient, who has developed hoarseness during the treatment with axitinib. (*Farm Współ 2018; 11: 192-194*)

*Keywords: axitinib, hoarseness, dysphonia, adverse effect*

### Wstęp

Chrypka, stanowiąca zaburzenie drgań fałdów głosowych, diagnozowana jest u pacjenta ze zmienioną jakością głosu, wysokością dźwięku, głośnością lub wysiłkiem głosowym, który zaburza komunikację lub obniża jakość życia [1]. Rozpoznanie jest oparte na kryteriach klinicznych, które mogą być zgłaszane przez pacjenta, osobę z jego najbliższego otoczenia bądź zidentyfikowane przez lekarza. Chrypce może towarzyszyć dyskomfort w trakcie mówienia, zwiększony wysiłek głosowy, osłabienie i/lub zmiana jakości głosu, odczuwana jako drżenie, matowość, szorstkość. Chociaż dodatkowe badania nie są konieczne, pacjenci ze znaczną zmianą głosu trwającą ponad 2 tygodnie

lub istotnymi objawami towarzyszącymi, takimi jak: duszność, krwioplucie, ból podczas mówienia, dysfagia lub odynofagia, guz w obrębie szyi, wymagają dodatkowej oceny przez laryngologa [1,2]. Do rozwoju chrypki dochodzi najczęściej w przypadku uszkodzenia fałdów głosowych, mięśni krtani bądź ich unerwienia, w przebiegu ostrych chorób krtani (zapalenia gardła i krtani, ostrego zapalenia nagłośni, tchawicy i krtani, podgłośniowego zapalenia krtani), a także wskutek zawodowego nadużywania głosu, przewlekłej ekspozycji na dym tytoniowy i toksyny środowiskowe, nowotworów gardła i krtani, refluku żołądkowo-przełykowego, obecności ciała obcego, a także powikłań po intubacji. Chrypka może również wynikać z osłabienia

mięśni gardła w przebiegu niedoczynności tarczycy, miastenii (*myasthenia gravis*), przewlekłej terapii wziewnymi glikokortykosteroidami (GKS), zapalenia stawu pierścienno-nalewkowego, uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego po przebytych zabiegach operacyjnych tarczycy, w przebiegu nowotworów przełyku, płuc, nowotworów wtórnych w obrębie śródpiersia, neuropatii, a także mieć charakter czynnościowy [2,3]. Dysfonia może pojawić się ponadto w trakcie stosowania niektórych leków, takich jak:

- **inhibitory konwertazy angiotensyny**, które powodują kaszel, na skutek indukowanej przez bradykininę syntezy prostanoidów oraz nasilenia syntezy tlenku azotu (NO), czego efektem jest stan zapalny,
- **diuretyki, leki przeciwhistaminowe i antycholinergiczne**, które powodują wysychanie błon śluzowych i odruchowy kaszel,
- **leki przeciwpsychotyczne** – wywołujące mimowolny skurcz mięśni krtani,
- **bisfosfoniary**, których przejściowy kontakt z błoną śluzową może powodować zapalenie krtani,
- **danazol, testosteron** – wywierające działanie androgenizujące, prowadzące do zmiany barwy głosu, objawiającej się chrypką,
- **wziewnych GKS**, mogących powodować podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej, grzybicze zapalenie gardła oraz osłabienie mięśni krtani,
- **warfaryna, leki trombolityczne, inhibitory fosfodiesterazy-5** – krwawienie do fałdów głosowych [1,4].

Obserwuje się również przypadki występowania zaburzeń laryngologicznych, w tym chrypki, u pacjentów z nowotworami, przyjmujących leki ukierunkowane na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) – przeciwciała monoklonalne (bewacyzumab) oraz na receptory dla VEGF – inhibitory kinaz tyrozynowych (cediranib, sunitynib, sorafenib, aksytynib, pazopanib) [5-11]. Poniżej prezentujemy opis przypadku pacjenta leczonego aksytynibem, u którego w trakcie terapii zaobserwowano chrypkę.

## Opis przypadku

59-letni pacjent został przyjęty na Oddział Chemioterapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu w kwietniu 2015 r. z powodu mRCC nerki prawej. W maju 2010 r. przeprowadzono

u niego zabieg nefrektomii prawostronnej, a wynik pooperacyjnego badania histopatologicznego wykazał obecność jasnokomórkowego raka nerki w stopniu złośliwości G1. Po operacji pacjent pozostawał pod kontrolą poradni urologicznej. W kwietniu 2015 r. został skierowany do onkologa z powodu podejrzenia progresji choroby nowotworowej, a wykonane wówczas badanie tomografii komputerowej (TK) wykazało wznowę w łożu po nefrektomii oraz obecność kilku innych zmian przerzutowych, m.in. w wątrobie, płucach i kościach. Zdecydowano o kwalifikacji chorego do leczenia systemowego. W wywiadzie występowały u niego: nadciśnienie tętnicze oraz stan po usunięciu martwiaka kostnego. Rokowanie chorego określone wówczas w skali MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) było korzystne. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia I linii sunitynibem (Sutent®) w ramach programu terapeutycznego. W lipcu 2015 r. rozpoczęto terapię w dawce 50 mg dziennie, w schemacie 4/2 (4 tygodnie przyjmowania leku z następową 2-tygodniową przerwą). Tolerancja leczenia była dobra, a działania niepożądane takie jak erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, nadciśnienie tętnicze, zgaę czy zapalenie błony śluzowej jamy ustnej skutecznie opanowywano przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia wspomagającego. W czerwcu 2016 r., po 11 miesiącach leczenia, terapię sunitynibem zakończono z uwagi na progresję choroby stwierdzoną w badaniu tomografii komputerowej (TK) na podstawie kryteriów RECIST 1.1. (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Pacjenta zakwalifikowano do II linii leczenia. Początkowo otrzymywał on aksytynib w dawce 5 mg 2 x na dobę. Po 2 tygodniach leczenia stan pacjenta oraz wyniki badań dodatkowych pozwoliły na eskalowanie dawki do 7 mg 2 x na dobę. Z uwagi na uporczywe biegunki oraz spadek masy ciała, które pojawiły się w ciągu 2 tygodni leczenia w eskalowanej dawce, konieczne było powrót do dawki 5 mg 2 x na dobę. W trakcie dalszej terapii obserwowano u pacjenta utrzymujący się wzrost ciśnienia tętniczego, osłabienie, biegunki, okresowe zaparcia oraz chrypkę. Nie stwierdzono infekcji ani ekspozycji na czynniki, które mogły spowodować podrażnienie krtani. Chrypka utrzymywała się u pacjenta do czasu zakończenia terapii w grudniu 2016 r., z powodu progresji choroby.

## Dyskusja

Znaczenie hamowania szlaku sygnalizacyjnego śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *vascular*

*endothelial growth factor*; VEGF) w rozwoju zaburzeń laryngologicznych, w tym chrypki nie zostało do końca poznane [7]. Wiadomo jednak, że VEGF wraz z płytko-pochodnym czynnikiem wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*; PDGF) regulują proces angiogenezy, pełniący kluczową rolę w przebiegu gojenia ran, zwłaszcza na etapie powstania prawidłowej tkanki ziarninowej [12,13]. W związku z tym, leki hamujące fizjologiczną funkcję VEGF mogą w istotnym stopniu przyczynić się do zaburzeń regeneracji błony śluzowej gardła i krtani [14]. Wykazano, że zapalenie krtani wywołane refluksem żołądkowo-jelitowym, a także obrzęk Reinkego związane były z nasileniem ekspresji VEGF [15,16]. Ponadto, u pacjentów leczonych inhibitorami VEGF obserwowano zmiany błony śluzowej w obrębie krtani o charakterze zanikowym i niedokrwiennym, jak również rozszerzenie naczyń krwionośnych, przypominające teleangiektazje [11]. Ponieważ wibrująca część krtani zbudowana jest z dobrze unaczynionej śluzówki oraz pozbawionej naczyń warstwy podśluzowej, które zachodzą na mięsień głosowy, zaburzenia układu naczyniowego tych struktur mogą modyfikować drgania strun głosowych, powodując dysfonię. Zmniejszenie unaczynienia błony śluzowej lub przepuszczalności

naczyń może z kolei prowadzić do wysychania błony śluzowej i warstwy podśluzowej, a w związku z tym zwiększonej sztywności fałdów głosowych.

## Podsumowanie

Mimo że chrypka jest powikłaniem łagodnym, z powodu utrudnionej komunikacji może obniżać jakość życia pacjentów. W przypadku jego wystąpienia istotne jest przywracanie prawidłowego nawilżenia błon śluzowych jamy ustnej, unikanie czynników drażniących (m.in. dymu tytoniowego, ekspozycji na lotne środki chemiczne, leków nasilających objawy) oraz trening głosowy. [1]

Konflikt interesów /Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Zuzanna Synowiec  
Oddział Chenioterapii; Szpital Kliniczny  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Szamarzewskiego 82/84;  
☎ (+48 61) 854 90 38  
✉ md.zuzanna.synowiec@gmail.com

## Piśmiennictwo

- Huntzinger A. Practice Guidelines Guidelines for the Diagnosis and Management of Hoarseness. *Am Fam Physician*. 2010;81(10):1292-6.
- <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.I.1.7>. Chrypka. Wojciech Szczeklik, Filip Mejza. Data weryfikacji: 6 sierpnia 2018.
- Reiter R, Hoffmann TK, Pickhard A, et al. Hoarseness – Causes and Treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(19):329-37.
- Woroń J, Korbut R. Kaszel jako niepożądane działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny. *Przew Lek*. 2005;6:62-5.
- Nikolinakos P, Heymach JV. The tyrosine kinase inhibitor cediranib for non-small cell lung cancer and other thoracic malignancies. *J Thorac Oncol*. 2008;3(6 Suppl 2):S131-4.
- Sodergren SC, White A, Efficace F, et al. Systematic review of the side effects associated with tyrosine kinase inhibitors used in the treatment of gastrointestinal stromal tumours on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(1):35-46.
- Wong H, Yau T, Man CW, et al. Hoarseness during treatment with bevacizumab and other vascular endothelial growth factor signalling inhibitors. *Acta Oncol*. 2009;48(8):1213-5.
- Corey A, Carter, a Scott Z, Caroen, b Arnold L, Oronsky, c and Bryan T. Oronsky. Dysphonia after Bevacizumab Rechallenge: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2015;8(3):423-5.
- [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160714135428/anx\\_135428\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160714135428/anx_135428_pl.pdf).
- Ovnat Tamir S, Gershnel Milk D, Roth Y, Cinamon U, Winder A, Brenner R, Katz A, Marom T. Laryngeal Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Voice*. 2016;30(5):606-10.
- Hartl DM, Ferté C, Lorient Y, et al. Dysphonia induced by vascular endothelium growth factor/vascular endothelium growth factor receptor inhibitors. *Invest New Drugs*. 2010;28(6):884-6.
- Aparicio-Gallego G, Blanco M, Figueroa A, et al. New Insights into Molecular Mechanisms of Sunitinib-Associated Side Effects. *Mol Cancer Therap*. 2011;10(12):2215-23.
- Lacouture ME, Lenihan DJ, Quaggin SE. Antiangiogenic Therapy: Tolerability and Management of Side Effects, The Angiogenesis Foundation [http://www.angio.org/pdf/Angio\\_Poster\\_Final\\_6-30.pdf](http://www.angio.org/pdf/Angio_Poster_Final_6-30.pdf), data wejścia 21.03.2014.
- Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788-95.
- Thibeault SL, Smith ME, Peterson K, Ylitalo-Moller R. Gene expression changes of inflammatory mediators in posterior laryngitis due to laryngopharyngeal reflux and evolution with PPI treatment: a preliminary study. *Laryngoscope*. 2007;117(11):2050-6.
- Sato K, Hirano M, Nakashima T. Electron microscopic and immunohistochemical investigation of Reinke's edema. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(11 Pt 1):1068-72.