

Powikłania sercowo-naczyniowe leczenia aksytynibem – opis przypadku

Cardiovascular toxicity of axitinib treatment – a case report

Zuzanna Synowiec¹, Katarzyna Sobańska², Edmund Grześkowiak³, Anna Jabłecka⁴

¹ Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

² Apteka, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

³ Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Aksytynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń. Jest stosowany w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Spośród działań niepożądanych w obrębie układu sercowo-naczyniowego najczęściej wywołuje nadciśnienie tętnicze. Poważne zaburzenia sercowo-naczyniowe, takie jak ostry zawał mięśnia sercowego, ciężka niewydolność serca, zatorowość płucna pojawiają się rzadko w trakcie leczenia. Jednakże, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze może prowadzić do powikłań zagrażających życiu, m.in. zawału mięśnia sercowego czy przełomu nadciśnieniowego. Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjentki, u której w trakcie leczenia aksytynibem wystąpiły powikłania związane z układem sercowo-naczyniowym. (*Farm Współ 2019; 12: 50-53*)

Słowa kluczowe: aksytynib, nadciśnienie tętnicze, zawał serca

Abstract

Axitinib is a tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors. The drug is approved for the second line treatment of advanced renal cell carcinoma. Hypertension is the most frequent cardiovascular adverse effect of axitinib. Serious adverse events like acute myocardial infarction, fatal cardiac failure, pulmonary embolism occur rare during the treatment. However, uncontrolled hypertension can cause life-threatening consequences, including myocardial infarction or hypertensive crisis. The article is a case presentation of a patient suffered from cardiovascular toxicity of axitinib. (*Farm Współ 2019; 12: 50-53*)

Keywords: axitinib, hypertension, acute myocardial infarction

Wstęp

Aksytynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*; VEGFR). Z mechanizmem działania leku związane jest jedno z najczęściej występujących działań niepożądanych (DN), czyli nadciśnienie tętnicze (NT), które występuje u ponad 50% pacjentów leczonych aksytynibem [1,2]. W badaniu rejestracyjnym AXIS (porównanie skuteczności aksytynibu i sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po niepowodzeniu terapii I linii) [2] NT występowało u 42% pacjentów leczonych aksytynibem, będąc drugim po bieguncie

najczęściej występującym DN wszystkich stopni nasilenia łącznie. Wystąpienie NT rozpatrywane jest jako biomarker skuteczności terapii aksytynibem, niemniej jednak niekontrolowane NT może zwiększać ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych [2-4].

Ciężkie DN związane z wpływem aksytynibu na układ sercowo-naczyniowy obejmują: epizody tętnicze zakrzepowe i zatorowe – 2,8% przypadków (w tym przemijający napad niedokrwienności, udar mózgu, zawał mięśnia sercowego oraz zamknięcie tętnicy siatkówki) oraz epizody żylnych zakrzepów i zatorów – również 2,8% przypadków (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich oraz zamknięcie i/lub zakrzepica

żyły siatkówki). Odnotowano przypadki zgonów z tego powodu [1].

Opis przypadku

68-letnia pacjentka została przyjęta na Oddział Chemioterapii w sierpniu 2017 r. z powodu progresji raka nerki zdiagnozowanego w kwietniu 2016 r. Chora przebyła wówczas zabieg nefrektomii lewostronnej, a wynik badania histopatologicznego wykazał obecność jasnokomórkowego raka nerki G3, pT3a. Pacjentka chorowała przewlekłe na nadciśnienie tętnicze oraz astmę oskrzelową. W chwili przyjęcia była w dość dobrym stanie ogólnym – 1 w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), 80% w skali Karnofsky. Skarżyła się na niewielkie osłabienie oraz utratę 5 kg masy ciała w ostatnim czasie. Wykonano badanie tomografii komputerowej (TK), które wykazało obecność wznowy miejscowej w łożu po nefrektomii, zmian ogniskowych w okolicy przepony oraz w przestrzeni zaotrzewnowej, w tym w mięśniach łądźwiowych. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość, nadpłytkowość oraz hipoalbuminię. Rokowanie pacjentki w skali MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) [5] określono jako pośrednie i zakwalifikowano ją do leczenia I linii pazopanibem. Pacjentka rozpoczęła leczenie w październiku 2017 r. i przyjmowała lek w początkowej dawce 800 mg dziennie. Po 2 tygodniach stosowania leku na ciele wystąpiła drobnoplamista, purpurowa wysypka, której towarzyszył silny świąd skóry. Leczenie pazopanibem wstrzymano, zalecono preparaty antyhistaminowe oraz miejscowe z glikokortykosteroidem. Po tygodniowej przerwie, w czasie której ustąpiła wysypka, wznowiono leczenie pazopanibem. Po kolejnych 2 tygodniach terapii pazopanibem (5 od rozpoczęcia leczenia) wystąpiła toksyczność wątrobowa. Wysokiemu poziomowi ALT (aminotransferaza alaninowa) powyżej 5-krotności górnej granicy normy (ang. *upper limit of normal*; ULN), AST (aminotransferaza asparaginowa) > 6x ULN i bilirubiny > 9x ULN towarzyszyło zażółcenie skóry. Zgodnie z zaleceniami obecnymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) wstrzymano terapię pazopanibem [6]. Pacjentka została przyjęta na Oddział, gdzie wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, które wykazało obecność złożeń w pęcherzyku żółciowym oraz poszerzenie przewodu żółciowego wspólnego. Pacjentce podawano leki hepatoprotekcyjne oraz rozkurczowe, obserwując stopniową poprawę para-

metrów laboratoryjnych. Po konsultacji chirurgicznej zdecydowano o konieczności wykonania zabiegu cholecysektomii, który przeprowadzono w grudniu 2017 r. Kontrolne badanie TK wykonane w styczniu 2018 r., wykazało progresję choroby zgodnie z kryteriami oceny RECIST 1.1. (ang. *Response Evaluation Criteria for Solid Tumors*) [7]. Zakończono leczenie pazopanibem, które łącznie trwało ono 5 tygodni. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia II linii aksytynibem. Leczenie w początkowej dawce 2 x 5 mg rozpoczęto w lutym 2018 r. Po pierwszych 2 tygodniach terapii wystąpił wzrost ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure*; BP) do wartości 160/90 mmHg, a lekarz rodzinny zalecił pacjentce zwiększenie dawek leków hipotensyjnych. Z tego powodu nie eskalowano dawki aksytynibu zgodnie z ChPL [1]. Podczas wizyty kontrolnej po 14 dniach leczenia wartości BP były w normie. Pacjentka kontynuowała leczenie aksytynibem w dawce 2 x 5 mg oraz przyjmowała leki hipotensyjne. Podczas kolejnych wizyt kontrolnych zgłaszała występowanie prawidłowych wartości BP w pomiarach wykonywanych w domu. Po 3 miesiącach leczenia ponownie wystąpił wzrost wartości BP. Wówczas po konsultacji kardiologicznej zastosowano potrójne leczenie hipotensyjne, uzyskując ponownie normalizację BP. Z uwagi na wykładniki niedoczynności tarczycy, które pojawiły się w trakcie terapii, włączono suplementację L-tyroksyną. Pacjentka czuła się dobrze i nie zgłaszała innych DN w trakcie leczenia aksytynibem. Ocena radiologiczna wykonana po 3 i 6 miesiącach leczenia wykazała częściową odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. [7]. W badaniach laboratoryjnych wykonanych podczas wizyty kontrolnej pod koniec sierpnia 2018 r. odnotowano 1,5-krotny wzrost poziomu kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowej. Wcześniejsze oznaczenia poziomu kreatyniny pozostawały w normie. Na ocenę obrazową po 9. cyklu leczenia pacjentka nie zgłosiła się z powodu zawału mięśnia sercowego, który wystąpił pod koniec września 2018 r. Był to pełnościenny zawał ściany przedniej. Z relacji rodziny, pacjentka w ostatnich 3 tygodniach przed wystąpieniem epizodu niedokrwienia mięśnia sercowego miała wysokie wartości BP, do 180/100 mmHg, o czym nie poinformowała lekarza onkologa oraz nie zgłosiła się z tym do lekarza rodzinnego. Pacjentka była hospitalizowana na Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Rejonowego. Wykonane wówczas badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom troponiny I, a w badaniu elek-

trokardiograficznym obserwowano ewolucję zapisu typową dla zawału mięśnia sercowego. Z uwagi na obecne wykładniki niewydolności jedynej nerki (podwyższony poziom kreatyniny) nie wykonano koronarografii, a pacjentkę leczono objawowo. Po wypisaniu ze szpitala pacjentka zgłosiła się na kontrolną wizytę do Poradni Chemioterapii. Była wówczas w dość dobrym stanie ogólnym. Zdecydowano o zakończeniu leczenia aktytynibem oraz wykonaniu oceny radiologicznej. Z uwagi na utrzymujące się wykładniki niewydolności nerki wykonano badanie TK klatki piersiowej bez wzmocnienia kontrastowego oraz badanie NMR (rezonansu magnetycznego) jamy brzusznej. W kontrolnej ocenie radiologicznej wykonanej w listopadzie 2018 r. utrzymuje się częściowa odpowiedź na leczenie. Pacjentka pozostaje w obserwacji.

Dyskusja

Rozwój NT w trakcie terapii z zastosowaniem aktytynibu związany jest z mechanizmem działania leku. Prawdopodobnie udział w tym mają dwa zjawiska. Pierwsze z nich wynika z hamującego wpływu leku na receptory VEGF i efektu tego zjawiska, którym jest dysfunkcja komórek śródbłonna, zmniejszenie ich liczby oraz zwiększenie przepuszczalności naczyń. Wynikające z tego zmniejszenie gęstości naczyń krwionośnych powoduje wzrost naczyniowego oporu obwodowego i wzrost BP. Drugie zjawisko wiąże się z upośledzoną

produkcją tlenu azotu (ang. *nitric oxide*; NO), na skutek zmniejszenia przez aktytynib aktywności śródbłonkowej syntazy NO. W efekcie następuje wazokonstrykcja, co prowadzi do wzrostu naczyniowego oporu obwodowego oraz wzrostu BP [4,8,9].

NT rozpatrywane jest jako biomarker skuteczności leczenia aktytynibem. Odnotowano, że leczenie aktytynibem różnych typów nowotworów związane było z dłuższą medianą przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) w grupie pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiło rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*; DBP) ≥ 90 mmHg (25,8 vs. 14,9 m-ca; HR 0,55; $p < 0,001$). Również mediana czasu wolnego od progresji (ang. *progression free survival*; PFS) była odpowiednio dłuższa – 10,2 vs. 7,1 m-ca (HR 0,76; $p = 0,107$), a wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*; ORR) odpowiednio wyższy – 43,9 vs. 12,0% ($p < 0,001$) wśród badanych pacjentów ze wzrostem DBP. Wykazano 45% redukcję ryzyka śmierci w grupie pacjentów, u których chociaż raz w czasie leczenia wystąpiło DBP ≥ 90 mmHg [11].

Również w trakcie badania AXIS zauważono, że wystąpienie DBP ≥ 90 mmHg lub skurczowego ciśnienia tętniczego – SBP (ang. *systolic blood pressure*) ≥ 140 mmHg w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia aktytynibem wiązało się z dłuższą medianą OS. W grupie pacjentów z DBP ≥ 90 mmHg wartość OS wyniosła 20,7 vs. 12,9 m-ca w grupie z DBP < 90 mmHg

Tabela I. Postępowanie w przypadku wzrostu ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure*; BP) zastosowane w badaniu AXIS. BP oceniane przez dwukrotny pomiar wykonywany w klinice w odstępie czasu ≥ 1 godz. [3,4]

Table I. Hypertension management used in AXIS trial. BP assessed in the clinic by two readings separated by ≥ 1 h

Wartość BP	Postępowanie
2 x SBP >150 mmHg lub 2 x DBP >100 mmHg	Wprowadzenie pierwszego lub dodatkowego leku hipotensyjnego (w przypadku wcześniejszej terapii) oraz utrzymanie dotychczasowej dawki aktytynibu. Redukcja dawki aktytynibu o 1 stopień w przypadku leczenia hipotensyjnego w maksymalnych dawkach.
2 x SBP >160 mmHg lub 2 x DBP >105 mmHg	Przerwanie leczenia aktytynibem, dostosowanie leczenia hipotensyjnego, wznowienie leczenia aktytynibem w dawce mniejszej o 1 stopień niezwłocznie po uzyskaniu wartości BP $<150/100$ mmHg.
Ponownie 2 x SBP >150 mmHg lub 2 x DBP >100 mmHg pomimo wcześniejszej redukcji dawki aktytynibu.	Ponowna redukcja dawki leku o 1 stopień.

BP (ang. *blood pressure*) – ciśnienie tętnicze krwi; DBP (ang. *diastolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP (ang. *systolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze skurczowe.

(HR 0,716, $p = 0,0116$). Natomiast w grupie osiągającej SBP ≥ 140 mmHg wartość OS wyniosła 20,7 vs. 17,0 m-cy w grupie z SBP < 140 mmHg (HR 0,753, $p = 0,0329$) [3]. Stosowanie leków hipotensyjnych nie wpływało na wyniki leczenia przeciwnowotworowego w prezentowanych badaniach [3,4,11].

W badaniu rejestracyjnym AXIS NT było drugim najczęściej występującym DN w grupie pacjentów leczonych aksametanem (wystąpiło u 42% pacjentów leczonych w tej grupie), natomiast w stopniu co najmniej 3. wg CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [10] było najczęstszym powikłaniem terapii (wystąpiło u 17% pacjentów) [3]. Niekontrolowane NT może być przyczyną poważnych powikłań, takich jak: przemijający napad niedokrwienności, udar niedokrwienności mózgu, przełom nadciśnieniowy, dławica piersiowa, zawał serca, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego czy leukoencefalopatia. Niemniej jednak ich częstość w badaniu AXIS była niska ($< 1\%$ pacjentów leczonych aksametanem), co wskazuje, że strategia postępowania w przypadku wzrostu BP w cytowanym badaniu była efektywna [4].

Właściwa kontrola BP pozwala uniknąć zagrażających życiu powikłań. W tabeli 1 przedstawiono

właściwe postępowanie przy wzroście BP stosowane w badaniu AXIS.

Podsumowanie

Najczęstszym DN leczenia aksametanem związanym z układem sercowo-naczyniowym jest NT. Niekontrolowane NT może być przyczyną poważnych powikłań, takich jak zawał mięśnia sercowego. Z tego względu konieczne jest właściwe prowadzenie leczenia hipotensyjnego, jak również edukacja pacjentów dotycząca konsekwencji niekontrolowanego wzrostu BP w trakcie leczenia aksametanem.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji /Correspondence address

✉ Zuzanna Synowiec
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego,
Oddział Chemioterapii
ul. Szamarzewskiego 82/84; 60-568 Poznań
☎ (+48 61) 854 90 38
✉ md.zuzanna.synowiec@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf
2. Rini B, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;11:61655-3.
3. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):552-62.
4. Rini BI, Quinn DI, Baum M, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Target Oncol*. 2015;10(1):45-53.
5. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22(3):454-63.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160714135428/anx_135428_pl.pdf
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
8. Qi WX, He AN, Shen Z, et al. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3): 348-57.
9. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596-604.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
11. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(11):3841-9.