

# S kapecitabinom povzroččen transmuralni miokardni infarkt

Miroslav Vujasinović, Marko Boc, Zdenko Kikec, Cirila Slemenik Pušnik

## Izveček

Fluoropirimidini so citostatiki, ki jih uvrščamo med tako imenovane antimetabolite (zaviralce celične presnove). Pomembna predstavnika te skupine sta 5-fluorouracil (5-FU) in kapecitabin (peroralni analog 5-FU), ki spadata v skupino t.i. pirimidinskih analogov. Oba predstavljata temelj vseh kemoterapevtskih shem, ki jih uporabljamo pri zdravljenju solidnih tumorjev prebavil in sta kot taka nepogrešljiva pri zdravljenju le-teh. Med redkejšje neželene učinke obeh spada kardiotoksičnost, med drugim tudi miokardni infarkt. Spekter s kapecitabinom oz. 5-FU povzročene kardiotoksičnosti je širok in med drugim poleg miokardnega infarkta vključuje angino pectoris, aritmije, kongestivno odpoved srca, kardiogeni šok in nenadno srčno smrt. Zaradi množične uporabe v onkološkem zdravljenju različnih solidnih tumorjev, moramo biti pozorni tudi na možnost kardiotoksičnosti, še posebej pri bolnikih z pridruženo znano ishemično boleznijo srca. Predstavljamo primer bolnice brez predhodno znanih kardiovaskularnih bolezni, pri kateri je prišlo do razvoja transmuralnega miokardnega infarkta tekom terapije s kapecitabinom.

## Uvod

Kapecitabin, peroralni analog 5-fluorouracila (5-FU), je široko uporabljen peroralni kemoterapevtik (antimetabolit) iz skupine pirimidinskih analogov. Spada med osnovne citostatike, ki jih uporabljamo pri zdravljenju solidnega raka prebavil (dopolnilno zdravljenje in zdravljenje metastatske bolezni), med drugim pa se ga veliko uporablja tudi pri zdravljenju metastatskega raka dojke. Miokardni infarkt predstavlja redek neželen učinek zdravljenja s kapecitabinom. Predstavljamo primer bolnice brez predhodno znanih kardiovaskularnih bolezni, pri kateri je prišlo do razvoja transmuralnega miokardnega infarkta tekom terapije s kapecitabinom.

## Opis primera

Bolnica, stara 59 let, je bila februarja 2012 napotena na Internistično prvo pomoč (IPP) zaradi pet dni trajajočih drisk, bruhanja in bolečin v spodnjem delu trebuha. Težave so se začele s topimi bolečinami v področju spodnjega dela prsnice in zgornjega dela trebuha. Bolečine so tekom naslednjih dneh omilile in so v ospredje prišle prebavne težave, z občasnim bruhanjem in pogostimi driskami. Anamnestično smo izvedli, da je bila bolnica v mesecu oktobru 2011 zdravljena na Oddelku za kirurgijo zaradi slabo diferenciranega adenokarcinoma prečnega dela debelega črevesa, s premerom 8 cm in debelino 2,5 cm, ter z enim zasevkom v 24 pregledanih bezgavkah (zamejitev po TNM klasifikaciji pT3N1M0). Kirurškemu zdravljenju je sledilo zdravljenje s kapecitabinom. Bolnica je uspešno prestala prve tri cikluse adjuvantne terapije. Tekom četrtega ciklusa so se razvili prvi neželeni učinki v obliki kožnih sprememb »sindrom roka-noga«. Pred in tekom terapije ni imela simptomov kardiovaskularnih

bolezni, arterijske hipertenzije, hiperlipidemije ali sladkorne bolezni. V preteklosti je kadila, vendar je razvado opustila nekaj let pred pojavom rakave bolezni. V družinski anamnezi ni bilo svojcev s kardiovaskularnimi boleznimi. Redne terapije razen kapecitabina ni imela. Ob pregledu v IPP je bila klinično hipovolemična, s suhimi ustnicami in jezikom in blago izraženo bolečino v zgornjem delu trebuha na globoko palpacijo. Vitalni parametri so bili v mejah normale (saturacija na sobnem zraku, frekvenca dihanja, krvni pritisk, frekvenca srca). V elektrokardiografskem (EKG) zapisu je bil viden sinusni ritem s frekvenco 73/min, srednja os, elevacije ST veznice v odvodih D2, D3, AVF in Q zobec v omenjenih odvodih ter denivelacije ST veznice v odvodih D1, AVL in V2. V laboratorijskih izvidih je bil povišan nivo visoko senzitivnega troponina T, z vrednostjo 1,23 ng/ml (referenčna vrednost < 0,014 ng/ml). Ehokardiografska preiskava srca je pokazala ohranjen iztisni delež levega prekata (55%) s hipokinezijo bazalnega in srednjega segmenta spodnje stene, z blago diastolno disfunkcijo levega prekata (S 8,4cm/s, E 5,4 cm/s, E/Em 10). Ugotovili smo subakutni transmuralni miokardni infarkt (STEMI) in začeli zdravljenje z nizkomolekularnim heparinom in antiagregacijsko terapijo in prekinili terapijo s kapecitabinom. Na kontrolnem EKG posnetku so bili vidni negativni T valovi v odvodih spodnje stene. Odložena koronarografija je pokazala normalno velik levi prekat z akinetičnim bazalnim delom spodnje stene, okludirano RCA v dominantnem desnem sistemu, 50% bifurkacijsko zožitev na D2 in distalno kratko 70% zožitev. Perkutana koronarna intervencija ni bila izvedena. Perfuzijska scintigrafija miokarda je pokazala fiksno motnjo perfuzije na bazi spodnje stene in inferolateralnega področja. Bolnica je trenutno brez obremenitvene angine pectoris in brez znakov srčnega popuščanja (zadnji kontrolni pregled v kardiološki ambulanti je bil opravljen oktobra 2014). Zadnji kontrolni pregled v onkološki ambulanti je imela marca 2015; izvid je bil v mejah normalnega (brez znakov maligne bolezni).

## Razprava:

V prispevku opisujemo primer bolnice, pri kateri je prišlo do razvoja transmuralnega miokardnega infarkta med terapijo s kapecitabinom. Kapecitabin, tako kot 5-FU spada med fluoropirimidine (antimetabolite, t.i. pirimidinske analoge) in je peroralni analog oz. prekurzor 5-FU, ki se preko encimskih mehanizmov znotraj tumorske celice pretvori v aktivno obliko 5-FU. Le-ta zavira sintezo DNA in s tem zavira rast tumorskih celic. Spekter neželenih učinkov obeh je tako podoben. Kardiotoksični učinki kapecitabina oz. fluipirimidinov so znani, njihov spekter je širok (angina pectoris, miokardni infarkt, kongestivna odpoved srca, kardiomiopatija, aritmije, nenadna srčna smrt, kardiogeni šok, koronarna disekcija).<sup>1</sup> Sam mehanizem nastanka kardiotoksičnosti ni natančno znan, med možne mehanizme spadajo koronarni vazospazem, avtoimuna poškodba miokarda, direktna poškodba

endotelija, trombogeni efekt terapije, direktna toksičnost na miokard z nekrozo, globalna disfunkcija in akumulacija metabolitov.<sup>1,2,4</sup> Do sedaj je bilo opravljenih cca. 30 raziskav, v katerih so ocenjevali kardiotoksične učinke 5-FU in kapecitabina. Najbolj pogost kardialni simptom, kot posledica zdravljenja z fluoropirimidini je angina pektoris. Le ta se lahko pojavi pri do 20% bolnikov zdravljenih z 5-FU.<sup>5</sup> Kadar gre za infuzijsko aplikacijo 5-FU (razpolovna doba 10-12 min) lahko učinek traja tudi še 12 ur po prenehanju infuzije, medtem ko je čas trajanja zaradi akumulacije metabolitov in prekurzorjev v telesu pri kapecitabinu lahko še daljši. Bolj pogosta je pri podaljšanji infuziji 5-FU.<sup>5</sup> Značilna je bolečina za prsnico, ponavadi so prisotne spremembe ST spojnice v EKG, porast troponina pa ni nujno prisoten. Verjetnost nastanka je seveda večja pri bolnikih z že prisotnimi kardiovaskularnimi boleznimi, ni pa to obvezen predpogoj.<sup>1-8</sup> Kot mehanizem nastanka angine pektoris se predpostavlja konstrikcija vaskularnih gladkih mišic preko aktivacije protein kinaze C.<sup>8</sup> V raziskavi, ki je vključevala 1350 bolnikov brez predhodnih kardiovaskularnih bolezni, je imelo 1,2% le-teh neželen kardiotoksičen učinek zdravljenja z fluoropirimidini (miokardni infarkt, angina pektoris).<sup>9</sup> Aritmije, miokardni infarkt in nenadna srčna smrt k sreči spadajo med redkeše zaplete zdravljenja.<sup>1-3</sup> Pri bolnikih zdravljenih z kapecitabinom se kardiotoksični neželeni učinki pojavijo pri 3-35% bolnikov.<sup>4</sup> Najpogostejši simptomi so bili torakalna bolečina (0-18,6%), palpitacije (0-23,1%), dispneja (0-7,6%) in hipotenzija (0-6%). Hudi stranski učinki, kot so miokardni infarkt, kardiogeni šok in nenadna srčna smrt, so se

zgodili pri 0-2% bolnikov.<sup>4</sup> V prospektivni študiji, v katero je bilo vključenih 153 bolnikov zdravljenih s kapecitabinom in oksaliplatinom (zaradi napredovalnega raka debelega črevesja) so ugotovili kardiotoksične učinke pri 10 bolnikih (7%): pri 7 bolnikih so ugotovili angino pektoris, ter po en primer ventrikularne fibrilacije, akutnega srčnega popuščanja in nenadne smrti.<sup>3</sup> V retrospektivni analizi 78 bolnikov zdravljenih s kapecitabinom v monoterapiji, so našli 9% primerov angine pektoris, brez drugih kardioloških zapletov.<sup>2</sup> Kadar pride do kardiotoksičnosti pri zdravljenju z fluoropirimidini je pomembno prenehanje zdravljenja. V raziskavah je ugotovljeno, da reindukcija zdravljenja prinaša tveganje ponovitve v 82-100% in 18% tveganje za smrt zaradi zdravljenja.<sup>11,12</sup>

### Zaključek:

Miokardni infarkt je redek neželeni učinek pri bolnikih zdravljenih s kapecitabinom in drugimi fluoropirimidini. Spekter s kapecitabinom povzročeni kardiotoksičnih sprememb je širok in vključuje angino pektoris, miokardni infarkt, kongestivno odpoved srca, kardiomiopatijo, aritmije, nenadno srčno smrt, kardiogeni šok in koronarno disekcijo. Zaradi široke uporabe kapecitabina in drugih fluoropirimidinov v onkološkem zdravljenju, moramo biti pozorni na možno kardiotoksičnost, še posebej če gre za bolnike s pridruženimi srčnimi boleznimi.

### Literatura:

1. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, Abt M, Osterwalder B. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol.* 2002; 13:484-5.
2. Saif MW, Tomita M, Ledbetter L, Diasio RB. Capecitabine-related cardiotoxicity: recognition and management. *J Support Oncol.* 2008; 6:41-8.
3. Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer.* 2005; 41:1542-6.
4. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013; 39:974-84.
5. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdall AG. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of literature. *Cardiol J* 2012; 19:453-8
6. Senturk T, Kanat O, evrensel T, Aydinlar A. capecitabine-induced cardiotoxicity mimicking myocardial infarction. *Neth Heart J* 2009; 17:277-80.
7. Camaro C, Danse PW, Bosker HA. Acute chest pain in a patient treated with capecitabine. *Neth Heart J* 2009; 17:288-91.
8. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:181-91.9. Meydan N, et al. *Jpn J Clin Oncol*, 2005; 35: 265-70
9. Tsibiribi P, Descotes J, Lombard-Bohas C, Barel C, Bui-Xuan B, Belkhiria M et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in 1350 patients with no prior history of heart disease. *Bull Cancer* 2006; 93: 27-30.
10. Becker K, Erckenbrecht JF, Häussinger D, Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs* 1999; 57: 475-84
11. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*, 2009; 8: 191-202.