

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Ο Ρόλος της Capecitabine στην Πρόκληση Σπασμού των Στεφανιαίων Αρτηριών

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΤΣΙΑΜΗΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΝΕΤΟΣ, ΧΡΙΣΤΟΦΑΝΕΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.

Λέξεις ευρετηρίου:
**Σπασμός
 στεφανιαίων
 αρτηριών, Οξύ
 στεφανιαίο
 σύνδρομο.**

Η Capecitabine είναι ένας νεότερος χημειοθεραπευτικός παράγοντας με υψηλή ειδικότητα σε ευαίσθητους όγκους. Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό κατά το οποίο, ο ασθενής μετά από χρήση Capecitabine κατά του όγκου του κόλου και του ορθού, προσήλθε στην κλινική λόγω ασταθούς στηθάγχης με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ενδεικτικές μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η απουσία στένωσης στις στεφανιαίες αρτηρίες όπως διαπιστώθηκε από τη στεφανιογραφία απέκλεισε την αθηρωσκληρωτική στεφανιαία νόσο. Η παρουσία σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών, αν και δεν ήταν εμφανής κατά τη διάρκεια της στεφανιογραφίας, είναι το πιο πιθανό αίτιο των συμπτωμάτων του ασθενούς.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 3 Ιουνίου 2008·
 Ημερ. αποδοχής:
 26 Ιανουαρίου 2009

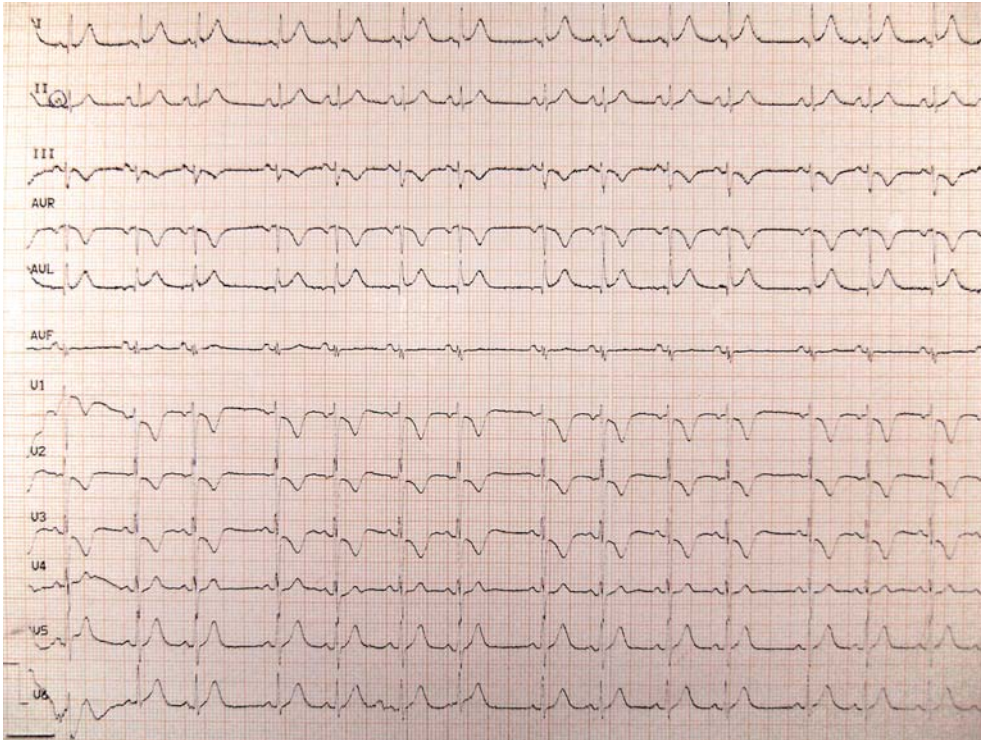
Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Ανδρέας Συνετός

Εθνάρχου Μακαρίου 7
 154 52 Παλαιό Ψυχικό
 e-mail:
synetos@yahoo.com

Η Capecitabine είναι ένας νεότερος χημειοθεραπευτικός παράγοντας με υψηλή ειδικότητα σε ευαίσθητους όγκους. Πρόκειται για μια φλουροορυμιδίνη η οποία μετά την απορρόφηση της μεταβολίζεται σε 5-φλουορακίλη (5-FU) από τη φωσφορυλάση της θυμιδίνης. Το ένζυμο αυτό εκφράζεται σε ειδικά καρκινικά κύτταρα, έτσι ώστε η Capecitabine να έχει ειδική αντι-ογκολογική δράση.¹ Παρά το γεγονός ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της 5-FU που εκδηλώνονται στο καρδιαγγειακό είναι γνωστές, η καρδιοτοξικότητα της Capecitabine είναι σπάνια. Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό κατά το οποίο, ο ασθενής προσήλθε στην κλινική λόγω ασταθούς στηθάγχης μετά από χρήση από του στόματος Capecitabine κατά του όγκου του κόλου και του ορθού.

Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 52 ετών με ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες για στεφανιαία νόσο, η οποία εισήχθη στην κλινική μας λόγω προκάρδιου άλγους στην ηρεμία με αντανάκλαση στο αριστερό άνω άκρο, συνοδευόμενο από εφίδρωση.

Η ασθενής ελάμβανε Capecitabine (3000 mg/μέρα) τις τρεις προηγούμενες ημέρες λόγω εξεργασίας του κόλου και του ορθού ο οποίος είχε προσφάτως διαγνωσθεί. Η ασθενής είχε προγραμματισθεί για χειρουργική αφαίρεση του όγκου και της είχε χορηγηθεί ενδοφλέβια χημειοθεραπεία με doxorubicin τρεις μέρες πριν την εισαγωγή. Απέφερε τρία επεισόδια προκάρδιου άλγους με διαφορά τριών ωρών μεταξύ τους. Κάθε επεισόδιο είχε διάρκεια δέκα λεπτών και υποχωρούσε αυτόματα χωρίς λήψη αγωγής. Η φυσική εξέταση κατά την εισαγωγή δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, ενώ η αρτηριακή της πίεση ήταν 120/80 mmHg. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) κατά την εισαγωγή παρουσίασε φλεβοκομβικό ρυθμό με ανάσπαση 1 mm του τμήματος ST-T στις απαγωγές I, aVL, και αρνητικά κύματα T στις απαγωγές III, V1, V2, και V3. (Εικόνα 1) Η ακτινογραφία θώρακος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων ενώ τα μυοκαρδιακά ένζυμα ήταν φυσιολογικά. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος ανέδειξε υποκινησία του προσθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, με μι-



Εικόνα 1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα της ασθενούς κατά την εισαγωγή

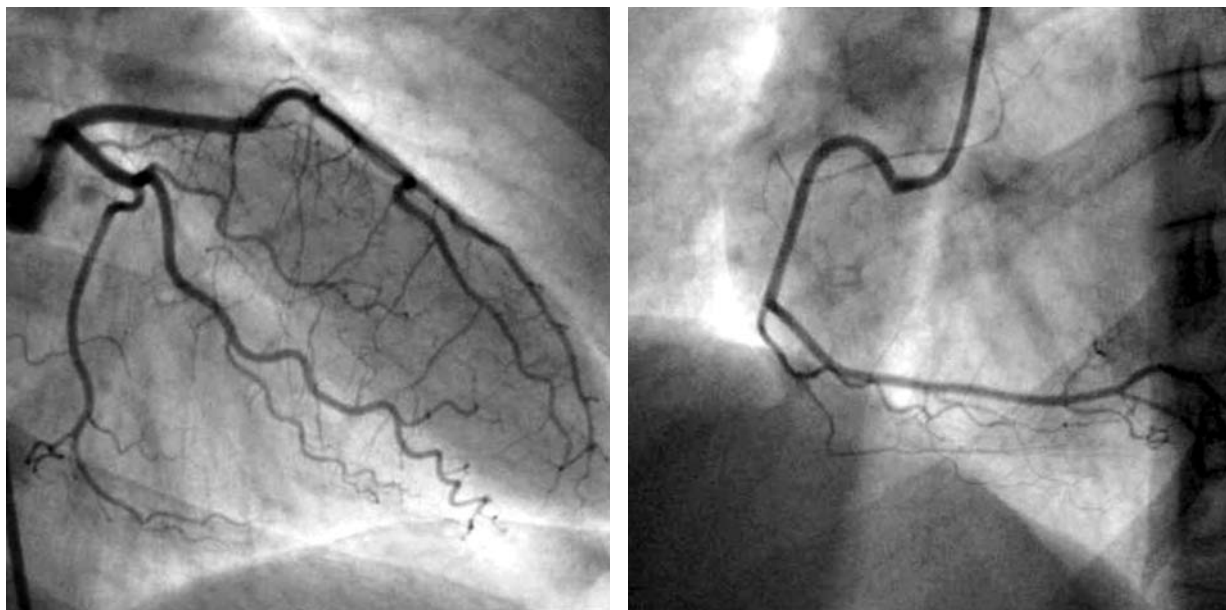
κρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς. Στην ασθενή χορηγήθηκαν νιτρώδη, ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, βήτα αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και παρέμεινε ασυμπτωματική. Ο στεφανιογραφικός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε την επόμενη ημέρα ανέδειξε φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες, με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. (Εικόνα 2) Ακολούθησε νέος υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος μία μέρα πριν την έξοδο της, ο οποίος εμφάνισε φυσιολογική συστολική απόδοση αριστερής κοιλίας. Η ασθενής εξήλθε σε καλή κατάσταση με αναστολείς ασβεστίου και νιτρώδη.

Συζήτηση

Η καρδιοτοξικότητα είναι μια γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της 5-FU. Οι κλινικές εκδηλώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών ποικίλουν αναλόγως, από καρδιογενή καταπληξία και θάνατο έως στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αρρυθμίες.^{2,3} Προοπτικές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι 2 με 10% των ασθενών που ήρθαν σε επαφή με την 5-FU εμφάνισαν καρδιαγγειακές επιπλοκές,^{4,5} και αυτό είναι συ-

χνότερο σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο και ιστορικό ακτινοθεραπείας.⁶ Ο πιθανός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και η έκκριση ενδοθηλίνης.^{7,8} Η Capecitabine είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή της 5-FU στην αντιμετώπιση του καρκίνου του κόλου.⁹ Η δράση μιας σειράς ενζύμων όπως η φωσφορυλάση της θυμιδίνης η οποία έχει υψηλότερες συγκεντρώσεις στα καρκινικά κύτταρα, μετατρέπει την capecitabine σε ενεργό 5-FU, παρέχοντας το υπόστρωμα για καρδιοτοξικότητα και ειδικότητα για τα καρκινικά κύτταρα.¹⁰

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II σε 109 ασθενείς με καρκίνο του κόλου και του ορθού οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με Capecitabine έδειξε 5 περιπτώσεις (4,5%) πιθανής καρδιοτοξικότητας,¹¹ ενώ σε μια επισκόπηση 758 ασθενών με καρκίνο του μαστού ή του κατώτερου πεπτικού, αναφέρουν ότι 6% των ασθενών εμφάνισαν προκάρδιο άλγος μετά από αγωγή με capecitabine σε δόση 2500 mg/m² ανά ημέρα σε 2 διαιρούμενες δόσεις για 14 μέρες ακολουθούμενες από 1 βδομάδα διακοπής.¹² Επιπλέον σε δύο μελέτες φάσης III με 603 ασθενείς, η capecitabine συσχετίστηκε με δύο επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας και ένα επεισόδιο μυοκαρδίτιδας.^{13,14} Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις δεν υπήρξε έλεγχος με



Εικόνα 2. Στεφανιογραφία της ασθενούς στην οποία φαίνονται οι στεφανιαίες αρτηρίες χωρίς σημαντικές στενώσεις.

στεφανιογραφία προκειμένου να αποκλειστεί η στεφανιαία νόσος. Εκτός του πιθανού σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών, άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση ισχαιμίας λόγω της 5-FU ή των μεταβολιτών της, είναι η απευθείας τοξική δράση στο μυοκάρδιο,¹⁵ η θαμβωτική της δράση¹⁶ και τα αυτοάνοσα φαινόμενα.¹⁷

Στην περίπτωση που περιγράφουμε, η ασθενής προσήλθε λόγω προκάρδιου άλγους στην ηρεμία με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές ενδεικτικές για ισχαιμία και με διαταραχές στη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Η απουσία στενώσεων στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες, αποκλείουν την ύπαρξη αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου. Η θρόμβωση των μικρών αγγείων είναι μια πιθανή εξήγηση η οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί με τον στεφανιογραφικό έλεγχο, ενώ η θεωρία της αυτοάνοσης αιτιολογίας δεν μπορεί εύκολα να υποστηριχθεί αφού υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία από το 1990 όταν και υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά. Η πιθανή απευθείας τοξική επίδραση της 5-FU ή των μεταβολιτών της στο μυοκάρδιο, μπορεί να αποκλειστεί από το εύρημα του φυσιολογικού κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Σε περίπτωση απευθείας καρδιοτοξικότητας, η ύπαρξη διάχυτης ισχαιμίας, ενδεικτικής της διαλείπουσας μυοκαρδιοπάθειας θα ήταν εμφανής.^{18,19}

Η πιθανότητα σπασμού των στεφανιαίων αρτηριών παρότι δεν ήταν εμφανής στη στεφανιογραφία,

είναι η πιο πιθανή εκδοχή για την εξήγηση των συμπτωμάτων της ασθενούς. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, έξι περιπτώσεις έχουν περιγραφεί οι οποίες καταλήγουν στο ίδιο συμπέρασμα σε ασθενείς με παρόμοιο κλινικό ιστορικό και συμπτώματα.^{6,10,20-23} Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς παρουσίαστηκαν με ασταθή στηθάγχη και ανάσπαση του διαστήματος ST-T, στο ΗΚΓ, ένδειξη του σπασμού της στεφανιαίας αρτηρίας. Αυτή η τυπική εικόνα της ανάσπασης του ST-T εξαρτάται από την παρουσία συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Στην περίπτωση που περιγράφουμε τα συμπτώματα της ασθενούς υφέθησαν πριν τη λήψη του ΗΚΓ. Σε αυτήν την περίπτωση η capecitabine φαίνεται ότι μπορεί να είναι υπεύθυνη για την έκλυση αγγειοσπαστικής στηθάγχης σε ασθενείς με καρκίνο, ακόμα και αν το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι παθολογικό και το ΗΚΓ δεν είναι τυπικό. Αυτή η κλινική εκδήλωση πρέπει να υπενθυμίζει στους ιατρούς την πιθανή καρδιοτοξική δράση της capecitabine.

Βιβλιογραφία

1. Dooley M, Goa KL. Capecitabine. *Drugs*. 1999; 58: 69-76, discussion 77-78.
2. Luwaert RJ, Descamps O, Majois F, Chaudron JM, Beauduin M. Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *Eur Heart J*. 1991; 12: 468-470.
3. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1994; 28: 374-378.

4. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997; 17: 729-736.
5. Akhtar SS, Salim KP, Bano ZA. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology*. 1993; 50: 441-444.
6. Sestito A, Sgueglia GA, Pozzo C, et al. Coronary artery spasm induced by capecitabine. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown)* 2006; 7: 136-138.
7. Cwikiel M, Eskilsson J, Wieslander JB, Stjernquist U, Albertsson M. The appearance of endothelium in small arteries after treatment with 5-fluorouracil. An electron microscopic study of late effects in rabbits. *Scanning Microsc*. 1996; 10: 805-818; discussion 819.
8. Porta C, Moroni M, Ferrari S, Nastasi G. Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *Neoplasma*. 1998; 45: 81-82.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2696-704.
10. Arbea L, Coma-Canella I, Martinez-Monge R, Garcia-Foncillas J. A case of capecitabine-induced coronary microspasm in a patient with rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 2135-2137.
11. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 1337-1345.
12. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther*. 2005; 27: 23-44.
13. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4097-4106.
14. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2282-2292.
15. Matsubara I, Kamiya J, Imai S. Cardiotoxic effects of 5-fluorouracil in the guinea pig. *Jpn J Pharmacol* 1980; 30: 871-879.
16. Kuzel T, Esparaz B, Green D, Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluorouracil alone or in combination with cisplatin. *Cancer*. 1990; 65: 885-889.
17. Lomeo AM, Avolio C, Iacobellis G, Manzione L. 5-Fluorouracil cardiotoxicity. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1990; 11: 237-241.
18. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 1795-1801.
19. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002; 13: 797-801.
20. Papadopoulos CA, Wilson H. Capecitabine-associated coronary vasospasm: a case report. *Emerg Med J*. 2008; 25: 307-309.
21. Aksoy S, Karaca B, Dincer M, Yalcin S. Common etiology of capecitabine and fluorouracil-induced coronary vasospasm in a colon cancer patient. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 573-574.
22. Rizvi AA, Schauer P, Owlia D, Kallal JE. Capecitabine-induced coronary vasospasm—a case report. *Angiology*. 2004; 55: 93-97.
23. Schnetzler B, Popova N, Collao Lamb C, Sappino AP. Coronary spasm induced by capecitabine. *Ann Oncol*. 2001; 12: 723-724.