

Αντινεοπλασματική θεραπεία και στεφανιαία νόσος Επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση σε ασθενή υπό αγωγή με αναστολέα τυροσινικής κινάσης

ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΑΝΤΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΤΘΑΙΟΠΟΥΛΟΣ,
ΕΛΕΝΤΙΝΑ ΣΕΪΤΑΝΙΔΗ, ΣΥΜΕΩΝ ΜΑΥΡΟΥΔΕΑΣ,
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΤΣΑΝΤΟΥΛΑΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΥΚΑΣ
Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ ΚΑΤ

Λέξεις ευρετηρίου

Αναστολέας τυροσινικής κινάσης, αθηροσκλήρωση,
στεφανιαία νόσος

Επικοινωνία

Νικόλαος Καυκάς

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής
Γ.Ν. ΚΑΤ

E-mail Kafkasncard@yahoo.gr

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) είναι μια μυελοϋπερπλαστική διαταραχή των πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών, που προκαλείται από την κινάση της τυροσίνης Bcr-Abl, προϊόν του χρωμοσώματος Philadelphia. Οι Bcr-Abl αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs) έχουν βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με ΧΜΛ.¹ Παρόλο που το 20% των ασθενών με ΧΜΛ εμφάνισε δυσανεξία ή αντίσταση στον πρώτο Bcr-Abl TKI, την ιματινίμη, αρκετά TKI δεύτερης γενιάς, συμπεριλαμβανομένων των νιλοτινίμη, δασατινίμη και μποσουτινίμη, έχουν ξεπεράσει αυτό το πρόβλημα.²

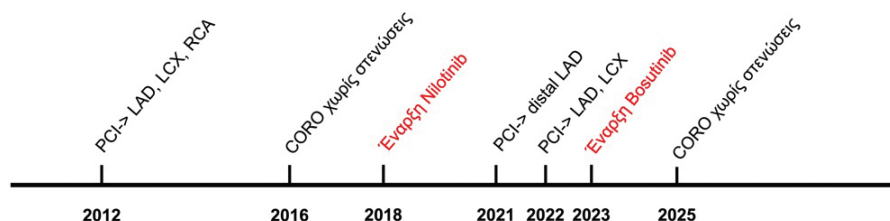
Ωστόσο, οι TKI Bcr-Abl δεύτερης γενιάς σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όπως στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αρτηριακής νόσου. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με νιλοτινίμη έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου συγκριτικά με εκείνους που λαμβάνουν αγωγή με ιματινίμη. Οι μηχανισμοί εκδήλωσης και επιδείνωσης της αρτηριακής νόσου δεν είναι μέχρι σήμερα απόλυτα γνωστοί, οδηγώντας σε προβληματισμούς αναφορικά με την πρόληψη της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με νιλοτινίμη, καθώς και τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή.

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής 70 ετών, μη καπνιστής, διαγνώστηκε με ΧΜΛ το 2018. Από το ιστορικό αναφέρεται αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, καλοήθης υπερπλασία προστάτη και στεφανιαία νόσος. Το 2012 στα πλαίσια επιδεινούμενης δύσπνοιας προσπάθειας, διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου που ανέδειξε εικόνα αναστρέψιμης ισχαιμίας στο πρόσθιο τοίχωμα. Ακολούθησε στεφανιογραφικός έλεγχος που διέγνωσε 80% στέ-

νωση στο εγγύς τμήμα του προσθίου κατιόντα, στένωση έως 95% στο εγγύς τμήμα του 1ου και 2ου επιχειλίου κλάδου, καθώς και στένωση έως 70% στον οπίσθιο κατιόντα κλάδο της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. Υπολογίζοντας βρέθηκε SYNTAX Score=13 και συζητώντας τις θεραπευτικές επιλογές με τον ασθενή, αποφασίστηκε η επεμβατική αντιμετώπιση με αγγειοπλαστική. Πράγματι τον 03/2012 σε δύο συνεδρίες πραγματοποιήθηκε επιτυχώς αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών με τοποθέτηση συνολικά 5 φαρμακοεκκλύοντων stents (DES) με άριστο αγγειογραφικό αποτέλεσμα. Ο ασθενής έλαβε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και συνεστήθη αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Σε τακτική επίση παρακολούθηση ο ασθενής παρέμενε ασυμπτωματικός με σωστή λήψη της φαρμακευτικής του αγωγής, ενώ σε επαναληπτικό στεφανιογραφικό έλεγχο το 2017 τα stents ήταν βατά χωρίς επαναστένωση και χωρίς την ύπαρξη άλλων βλαβών στο στεφανιαίο δίκτυο. Το 2018 σε τακτικό αιματολογικό έλεγχο, παρατηρήθηκε αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, οπότε και τέθηκε η διάγνωση της ΧΜΛ. Ο ασθενής έλαβε αγωγή με νιλοτινίμη για 3 έτη, μέχρι που το 2021 προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) αιτώμενος προκάρδιο άλγος στην ελάχιστη προσπάθεια. Λόγω του ατομικού του ιστορικού διενεργήθηκε στεφανιογραφικός έλεγχος με ανάδειξη στένωσης 80% περιφερικά στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, με βατά τα παλαιά stents, οπότε και τοποθετήθηκε ένα νέο DES. Η επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου θεωρήθηκε αποτέλεσμα φυσιολογικής νεοαθηρωμάτωσης, παρά την άριστη συμμόρφωση του ασθενή στη φαρμακευτική του αγωγή και τη ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου και δεν υπήρξε αιτιολογική σύνδεση με την αντινεοπλασματική του αγωγή. Έναν χρόνο αργότερα τον 12/2022 ο ασθενής

προσέρχεται εκ νέου με προκάρδιο άλγος στο ΤΕΠ όπου διαγιγνώσκεται NSTEMI, με κατάσπαση του διαστήματος ST στις απαγωγές V4-V6, υποκινησία βασικού-μέσου μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο υπερηχογράφημα καρδιάς, που δεν προϋπήρχε, καθώς και αύξηση των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης. Σε νέο στεφανιογραφικό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε αναδείχθηκε νέα στένωση 80% στη μεσότητα του προσθίου κατιόντα κλάδου (εκτός stents), καθώς και επαναστένωση 80% του σημείου αγγειοπλαστικής στον πρώτο επιχειλίο κλάδο και ολική απόφραξη του δεύτερου επιχειλίου κλάδου. Μετά από συζήτηση στο Heart Team προχωρήσαμε σε αγγειοπλαστική του προσθίου κατιόντα κλάδου με τοποθέτηση 2 DES και αλληλοεπικάλυψή τους με τα παλαιότερα, καθώς και την επιτυχή τοποθέτηση 2 DES στις σημαντικές στενώσεις των επιχειλίων κλάδων της περισπωμένης αρτηρίας. Λαμβάνοντας υπόψιν τον αυστηρό έλεγχο των παραγόντων κινδύνου και την άριστη συμμόρφωση του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή, θεωρήθηκε υπεύθυνη για την επιταχυνόμενη επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου η λήψη νιλοτινίμης και έγινε τροποποίηση της αντινεοπλασματικής αγωγής του. Σε συνεννόηση με τον θεράποντα αιματολόγο από τον 01/2023 ο ασθενής διέκοψε την αγωγή με νιλοτινίμη και λαμβάνει έως και σήμερα μποςουτινίμη.⁴ Σε παρακολούθηση 2 ετών ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός, ενώ σε στεφανιογραφικό επανέλεγχο τον 01/2025 δεν παρατηρήθηκαν νέες βλάβες στο στεφανιαίο δίκτυο. Στην **Εικόνα 1** απεικονίζονται οι ημερομηνίες έναρξης και τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής με τα αντίστοιχα αγγειογραφικά δεδομένα.



Εικόνα 1. Οι ημερομηνίες έναρξης και τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής με τα αντίστοιχα αγγειογραφικά δεδομένα.

Συζήτηση

Οι Bcr-Abl TKIs έχουν βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με ΧΜΛ, αλλά η παρατεταμένη χορήγηση, ιδιαίτερα της νιλοτινίμης, έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα (**Πίνακας 1**). Στο παρόν άρθρο παρουσιάζουμε την ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς με γνωστή στεφανιαία νόσο και ΧΜΛ, ο οποίος εμφάνισε σημαντική και ταχέως εξελισσόμενη αθηρωμάτωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νιλοτινίμη, γεγονός που συνέβαλε στην πρόκληση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

Οι μηχανισμοί που διέπουν τις καρδιαγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με τους TKIs Bcr-Abl δεν είναι μέχρι και σήμερα πλήρως κατανοητοί. Σε ασθενείς με ΧΜΛ που λαμβάνουν θεραπεία με νιλοτινίμη, η παρουσία των συμβατικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων,⁶ αλλά και μόνο η χορήγηση νιλοτινίμης απουσία παραγόντων κινδύνου, επιταχύνει την εμφάνιση αθηρωματικών πλακών. Στην περίπτωση μας, ο ασθενής είχε γνωστή στεφανιαία νόσο και δύο παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι ωστόσο ελέγχονταν καλά με συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και υγιεινοδιαietητικά μέτρα. Υποθέτουμε ότι ο σχηματισμός σημαντικών στενώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες επιταχύνθηκε από την παράλληλη θεραπεία με νιλοτινίμη. Οι TKIs δύνανται να επιδεινώσουν τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, όπως τη δυσλιπιδαιμία και τον σακχαρώδη διαβήτη, και να προάγουν την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών.⁶ Επιπλέον, η νιλοτινίμη μπορεί να είναι επιζήμια και για τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων⁷ με την ενεργοποίηση της προσκόλλησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.⁸

Αν και όλοι οι Bcr-Abl TKIs ασκούν ισχυρή ανασταλτική δράση έναντι της κινάσης της τυροσίνης Bcr-Abl, εμφανίζουν ωστόσο διαφορετική δράση σε άλλες κινάσες του αγγειακού συστήματος, όπως στους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου, Tie-2, τους υποδοχείς αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων και τους υποδοχείς αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών.⁹ Η νιλοτινίμη δύνανται να προάγει την έκφραση κυτοκινών και χημειοκινών, όπως CCL2, IL-6, CXCL8, CXCL2, CXCL20, TYROBP και CSF1R, γεγονός που οδηγεί σε έναν

Πίνακας 1.

Πιθανές καρδιαγγειακές επιπλοκές συγκριτικά με τους διάφορους TKIs⁵

Αναστολέας τυροσινικής κινάσης	Πιθανά καρδιαγγειακά συμβάματα
Ιματινίμη	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας
Ιματινίμη	Παράταση QT διαστήματος Αρρυθμίες Περιφερική αγγειοπάθεια Ισχαιμική καρδιοπάθεια Επιτάχυνση αθηροσκλήρυνσης και ρήξη αθηρωματικών πλακών Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Δασατινίμη	Πνευμονική υπέρταση Καρδιακή ανεπάρκεια σχετιζόμενη με την αντικαρκινική θεραπεία (CTCD)
Μποσουτινίμη	Περιφερικά οιδήματα Κολπική μαρμαρυγή Περικαρδιακή συλλογή

πολύπλοκο καταρράκτη που επιταχύνει τον σχηματισμό και τη ρήξη αθηρωματικών πλακών.

Επιπλέον, η νιλοτινίμη μειώνει την έκφραση του υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDLR), του υποδοχέα πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDLR) και του υποδοχέα υποστρώματος ινσουλίνης (IRS1). Ο LDLR εμπλέκεται κυρίως στον καταβολισμό της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), ενώ ο VLDLR δρα κυρίως στην ενδογενή μεταφορά τριγλυκεριδίων. Η νιλοτινίμη μπορεί να ασκήσει ανασταλτική δράση στην ικανότητα του λιπώδους ιστού να αποθηκεύει λιπίδια, η οποία οδηγεί στην έκτοπη συσσώρευση λίπους και την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (IR).^{10, 11} Είναι ιδιαίτερα συχνή η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με νιλοτινίμη.¹² Η μείωση του IRS1 (υποδοχέας ινσουλίνης 1) μπορεί να αυξήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία επιταχύνει την αποσύνθεση του λιπώδους ιστού και αυξάνει τη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) στο ήπαρ,¹³ οδηγώντας στη συσσώρευση διακυλογλυκερόλης (DAG), στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), αναστέλλοντας την έκφραση του IRS1 και επιδεινώνοντας την IR στο ήπαρ.^{10, 11} Στις περιπτώσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, η υψηλή συγκέντρωση

FFA μπορεί να προάγει την ενεργοποίηση μακροφάγων τύπου M1 στο ήπαρ και να ευοδώσει την έκκριση χημειοκινών, όπως CCL2 (MCP-1), TNF-α, CXCL8, CXCL2 και IL-6, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης μέσω της ενεργοποίησης λευκοκυττάρων, της ανάπτυξης αφρωδών κυττάρων και της θρόμβωσης, του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων, της αγγειογένεσης,^{14,15} της βλάβης σε ενδοθηλιακά κύτταρα και αγγεία¹⁶ και της στρατολόγησης ενός αυξανόμενου αριθμού μονοκυττάρων και μακροφάγων.^{17,18}

Περαιτέρω έρευνες είναι αναγκαίες για να διεκρινιστεί εάν η ζημιογόνος δράση της θεραπείας με νιλοτινίμη στο καρδιαγγειακό σύστημα, σχετίζεται με τις δράσεις της εκτός θεραπευτικού στόχου και ποιες κινάσες εμπλέκονται στις ανεπιθύμητες ενέργειές της (διαταραχή μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων) και τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων.

Συμπεράσματα

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς με γνωστή στεφανιαία νόσο, στον οποίο παρατηρήθηκε επιτάχυνση της αθηρωσκληρωτικής νόσου με εκδήλωση δύο επεισοδίων οξέος στεφανιαίου συνδρόμου μετά την έναρξη αντινεοπλασματικής αγωγής με νιλοτινίμη λόγω ΧΜΛ, παρά τη βέλτιστη ρύθμιση των υπόλοιπων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Η τροποποίηση της θεραπείας με μοσοουτινίμη στη θέση της νιλοτινίμης φαίνεται καίριας σημασίας, καθώς σε μία στενή παρακολούθηση δύο ετών ο ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματικός χωρίς νέες στενώσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες. Βιβλιογραφικά δεδομένα και μελέτες δείχνουν πως η νιλοτινίμη έχει επιβλαβείς δράσεις στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και μπορεί να επιταχύνει την αθηροσκλήρωση, καθώς σε ποσοστό 5-13% των ασθενών που λαμβάνουν χρονίως αγωγή με τον συγκεκριμένο χημειοθεραπευτικό παράγοντα εμφανίζουν καρδιαγγειακά συμβάματα.^{5,19} Επομένως, η αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να είναι ολιστική, ενώ η παρακολούθηση είναι μείζονος σημασίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Βιβλιογραφία

1. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994–1004.
2. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30:1044–54.
3. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1300–10.
4. Gover-Proactor, A., Granot, G., Pasmanik-Chor, M., Pasvolsky, O., Shapira, S., Raz, O., ... Leader, A. (2018). Bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, and ponatinib differentially affect the vascular molecular pathways and functionality of human endothelial cells. *Leukemia & Lymphoma*, 60(1), 189–199. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1466294>.
5. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:4210–8.
6. Iurlo A, Orsi E, Cattaneo D, et al. Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? *Oncotarget* 2015;6:33944–51.
7. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia* 2017;31:2388–97.
8. Alhawiti N, Burbury KL, Kwa FA, et al. The tyrosine kinase inhibitor, nilotinib potentiates a pro-thrombotic state. *Thromb Res* 2016;145:54–64.
9. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4210–8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4718. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371140; PMCID: PMC4658454.
10. Sadiq S, Owen E, Foster T, Knight K, Wang L, Pirmohamed M, et al. Nilotinib-induced metabolic dysfunction: insights from a translational study using in vitro adipocyte models and patient cohorts. *Leukemia*. (2019) 33:1810–4. doi:10.1038/s41375-018-0337-0

11. Fitter S, Vandyke K, Schultz CG, White D, Hughes TP, Zannettino AC. Plasma adiponectin levels are markedly elevated in imatinib-treated chronic myeloid leukemia (CML) patients: a mechanism for improved insulin sensitivity in type 2 diabetic CML patients? *J Clin Endocrinol Metab.* (2010) 95:3763–7. doi: 10.1210/jc. 2010-0086
12. Racil Z, Koritakova E, Sacha T, Klamova H, Belohlavkova P, Faber E, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. *Am J Hematol.* (2018) 93:E342–5. doi: 10.1002/ajh.25232.
13. Li YC, Qiao JY, Wang BY, Bai M, Shen JD, Cheng YX. Paeoniflorin ameliorates fructose-induced insulin resistance and hepatic steatosis by activating LKB1/AMPK and AKT Pathways. *Nutrients.* (2018) 10:1024. doi: 10.3390/nu10081024.
14. Hedayati-Moghadam M, Hosseini S, Paseban M, Shabgah AG, Gholizadeh J, Jamialahmadi T, et al. The role of chemokines in cardiovascular diseases and the therapeutic effect of curcumin on CXCL8 and CCL2 as pathological chemokines in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* (2021) 1328:155–70. doi: 10.1007/978-3-030-73234-9_11.
15. Wang Y, Zhang Y, Wang Z, Zhang J, Qiao RR, Xu M, et al. Optical/MRI dual-modality imaging of M1 macrophage polarization in atherosclerotic plaque with MARCO-targeted upconversion luminescence probe. *Biomaterials.* (2019) 219:119378. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119378.
16. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* (2018) 233:6425–40. doi: 10.1002/jcp. 26429.
17. McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, Ramji DP. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy. *Prog Lipid Res.* (2011) 50:331–47. doi: 10.1016/j.plipres.2011.04.002.
18. Momtazi-Borojeni AA, Abdollahi E, Nikfar B, Chaichian S, Ekhlesi-Hundrieser M. Curcumin as a potential modulator of M1 and M2 macrophages: new insights in atherosclerosis therapy. *Heart Fail Rev.* (2019) 24:399–409. doi: 10.1007/s10741-018-09764-z.
19. Emir H, Albrecht-Schgoer K, Huber K, et al. Nilotinib exerts direct pro-atherogenic and anti-angiogenic effects on vascular endothelial cells: a potential explanation for drug-induced vasculopathy in CML. *Blood* 2013;122:257.