Cardiotossicità da sunitinib

Data 21 agosto 2008
Categoria oncologia

La disfunzione ventricolare da sunitinib sembra essere indotta da un danno cellulare diretto ed esacerbata dall'ipertensione.

Gli inibitori della tirosin-chinasi, disegnati per colpire le cellule neoplastiche in cui tali enzimi sono mutati o iperfunzionanti, possono avere effetti tossici anche su cellule "normali", portando ad eventi avversi inattesi, ad esempio a carico del muscolo cardiaco. Questo può comportare disfunzioni non facilmente riconoscibili nei trial clinici, anche perché la sintomatologia dello scompenso cardiaco congestizio non è specifica e può essere erroneamente attribuita alla malattia neoplastica sottostante piuttosto che al trattamento.

Anche il sunitinib, inibitore multitarget della tirosin-chinasi, approvato negli Stati Uniti ed in Europa per il trattamento del carcinoma renale metastatico e dei tumori stromali gastrointestinali, è stato associato a cardiotossicità. Nei trial condotti su questo farmaco sono emerse alcune evidenze di un possibile tropismo cardiaco della sua tossicità, ma mancano studi disegnati appositamente per stabilire gli eventi avversi cardiovascolari.

Per valutare il rischio cardiovascolare associato all'impiego di sunitinib, è stata condotta una revisione retrospettiva di tutti gli eventi cardiovascolari in 75 pazienti imatinib-resistenti con tumore stromale gastroenterico metastatico, arruolati in un trial di fase I/II.
L'endopoint cardiovascolare composito di questo studio era rappresentato da morte cardiaca, infarto miocardico e scompenso cardiaco congestizio. Inoltre, è stato valutato l'effetto di sunitinib sulla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) e sulla pressione arteriosa.
La cardiotossicità diretta del sunitinib è stata testata mediante studi su miocardiociti di ratto e su topi, cercando anche di capire i possibili meccanismi patogenetici.

Eventi cardiovascolari sono stati registrati in 8 dei 75 pazienti che hanno ricevuto cicli ripetuti di sunitinib, di cui 6 hanno sviluppato scompenso cardiaco di classe III-IV secondo la classificazione NYHA. Dieci su 36 pazienti trattati alla dose approvata di sunitinib hanno subito una riduzione della FEVS di almeno il 10%, mentre 7 hanno avuto una riduzione =15%. Il sunitinib ha inoltre causato un aumento dei valori medi della pressione media sistolica e diastolica e 35/75 pazienti (47%) hanno sviluppato ipertensione (>150/100 mmHg).
Sia lo scompenso che la disfunzione ventricolare hanno risposto alla sospensione del farmaco ed alla terapia medica. Le disfunzioni registrate sono state associate ad alterazioni istopatologiche rilevabili in biopsie endomiocardiche di alcuni pazienti, quali ipertrofia miocitaria ed alterazioni della struttura mitocondriale, in assenza di modifiche infiammatorie o fibrotiche.

Gli studi condotti sugli animali, sia in vitro che in vivo, hanno evidenziato come il sunitinib abbia causato danno mitocondriale ed apoptosi dei cardiomiociti. Nel complesso, i dati di laboratorio suggeriscono che la disfunzione ventricolare possa essere indotta da un danno cellulare diretto ed esacerbata dall'ipertensione.

I pazienti trattati con sunitinib, soprattutto quelli con anamnesi positiva per patologie coronariche o fattori di rischio cardiaco, dovrebbero essere quindi monitorati accuratamente per evidenziare l'eventuale insorgenza di ipertensione e riduzione della FEVS.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimentibibliografici
Chu TF et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Lancet 2007; 370: 2011-19.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 18/11/2026 alle ore 16:12 | Pagina 1 di 1