

SORAFENIB E TACHICARDIA/FIBRILLAZIONE ATRIALE

Sorafenib è un inibitore dei recettori ad attività tirosin-chinasica di fattori di crescita, di cui i più importanti sono il recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e quello del fattore delle cellule staminali KIT; inoltre mediante l'inibizione delle RAF e BRAF chinasi, il sorafenib influenza anche la cascata delle map-chinasi RAS-RAF-MEK-ERK. Bloccando l'attività di tali recettori si può indurre la morte delle cellule cancerogene e/o si può ridurre il processo di angiogenesi, che porta alla crescita di nuovi vasi sanguigni verso una massa tumorale in crescita.

Sorafenib è indicato per il trattamento dell'epatocarcinoma e del carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o in pazienti che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia.

Dall'analisi della banca dati GIF/AIFA al mese di dicembre 2009, sono emerse 3 segnalazioni di fibrillazione atriale e 1 di tachicardia parossistica associata al trattamento farmacologico con sorafenib, descritte nella tabella sottostante:

Sesso/Età	Farmaco sospetto/Indicazione	ADRs sospette	Gravità	Esito
M/69	Sorafenib/tumore renale	Fibrillazione atriale con risposta ventricolare elevata	Grave-ospedalizzazione	-
M/73	Sorafenib/cancro del retto metastatico	Fibrillazione atriale parossistica	Grave-pericolo di vita	Risoluzione con postumi
M/80	Sorafenib/epatocarcinoma non resecabile	Fibrillazione atriale parossistica, dermatite, gastroduodenite erosiva, ipertensione arteriosa	Grave-ospedalizzazione	Risoluzione con postumi
M/63	Sorafenib/tumore renale	Tachicardia parossistica	Non grave	Risoluzione completa

In nessun caso sono riportati terapie farmacologiche concomitanti, né tantomeno, condizioni cliniche predisponenti. Nel caso della fibrillazione atriale parossistica, vengono riportate altre sospette ADR da sorafenib, quali dermatite, gastroduodenite erosiva, ipertensione arteriosa.

La scheda tecnica di sorafenib, non riporta tra le ADR la fibrillazione atriale, né tachicardia.

Dalla letteratura risulta che le reazioni avverse a livello cardiaco associate all'utilizzo di sorafenib (e sunitinib) sono poco frequenti; tuttavia, tali farmaci possono rendersi responsabili di fenomeni di cardiotossicità di vario grado. Infatti, l'utilizzo di sunitinib si associa alla riduzione fino al 10% della frazione di eiezione (v.n. 70%) e il sorafenib può determinare ischemia cardiaca nel 3% circa dei trattati [1-3]. Diversi studi clinici hanno affrontato il problema della cardiotossicità da inibitori multichinasici e, in alcuni di questi sono stati osservati casi di fibrillazione atriale che, tuttavia, poteva essere ricondotta a patologie cardiovascolari concomitanti [4,5].

Il *Micromedex*, riporta che l'inibitore multichinasico può determinare aritmie cardiache (che ricomprendono, per definizione, sia la fibrillazione atriale che la tachicardia), scompenso cardiaco congestizio, edema, ipertensione, crisi ipertensive e ischemia acuta del miocardio [6].

Nel 2007, Force T. e coll. proposero come meccanismo della cardiotossicità del sorafenib l'inibizione delle chinasi RAF1, BRAF e, conseguentemente, la riduzione della fosforilazione (e quindi dell'attivazione) della chinasi regolata da segnali extracellulari (ERK); il blocco della cascata delle MAP-chinasi RAF/MEK/ERK, infatti, determina l'inibizione dell'attività protettiva a livello cardiaco[7]. Partendo da questa ipotesi, recentemente, Hasinoff BB. e coll. hanno condotto uno studio su culture cellulari di miociti di topi neonati trattate con sorafenib, al fine di chiarire il reale meccanismo degli effetti cardiotossici del farmaco. Gli autori dello studio hanno misurato la concentrazione di lattato deidrogenasi (LDH) a seguito del trattamento con sorafenib. Il rilascio di LDH, infatti, è spesso utilizzato come misura del danno miocitico e dai risultati di questo studio è emerso che tali cellule trattate con sorafenib, continuamente o per un tempo breve (3 ore), rilasciano l'enzima in modo dose-dipendente; si è evidenziato, inoltre, che il sorafenib non è in grado di indurre l'attivazione delle caspasi 3/7 (molecole chiave della morte cellulare programmata), suggerendo, quindi, che la cardiotossicità non è spiegabile con un'attività pro-apoptotica del farmaco in questione; inoltre, dai saggi effettuati, non è emerso una riduzione dei livelli di ERK, come suggerito da Force T. e coll. ma, al contrario, un incremento. Inoltre secondo uno studio recentissimo, il sorafenib, dato l'aumento dei livelli della DCF-ossidata, potrebbe in maniera diretta o indiretta aumentare lo stress ossidativo a livello dei cardiomiociti[8]. In conclusione, da questi studi emerge sicuramente l'effetto cardiotossico del sorafenib, tuttavia, ad oggi, il meccanismo peculiare di tale attività, non è ancora del tutto chiarito.

La cardiotossicità da sorafenib, come evento avverso dose dipendente, potrebbe essere un fenomeno sottostimato; pertanto l'integrazione con la cardiologia, potrebbe rappresentare, da un lato, una misura preventiva mediante, per esempio, un attento monitoraggio cardiovascolare, e dall'altro potrebbe ridurre i fenomeni di interruzione del trattamento antineoplastico causati dall'insorgenza di gravi eventi avversi a livello cardiaco (ischemia cardiaca, infarto, ipertensione e aritmie).

Bibliografia

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124, 2007.
2. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al: Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 370:2011-2019, 2007.
3. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 368:1329-1338, 2006.
4. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M, Schmidinger H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5204-12.
5. Mego M, Reckova M, Obertova J, Sycova-Mila Z, Brozmanova K, Mardiak J. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1906-7.
6. Product Information: NEXAVAR(R) oral tablets, sorafenib oral tablets. Bayer Pharmaceuticals Corporation, West Haven, CT, 2007.
7. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(5):332-44.
8. Hasinoff BB, Patel D. Mechanisms of myocyte cytotoxicity induced by the multikinase inhibitor sorafenib. *Cardiovasc Toxicol*. 2010;10(1):1-8.