

• 病例报告 •

肝细胞癌术后甲磺酸仑伐替尼治疗相关急性心肌梗死 1 例*

李娜¹ 欧春霞¹ 李琳¹

[摘要] 本文报道 1 例 63 岁肝细胞癌术后女性患者,采用甲磺酸仑伐替尼治疗 21 个月后发现药物相关的急性非 ST 段抬高型心肌梗死。提示在长期使用甲磺酸仑伐替尼等抗血管生成药物治疗时,需密切监测是否有急性冠状动脉血栓事件发生,以便及时发现和处理。

[关键词] 急性心肌梗死;甲磺酸仑伐替尼;肝癌

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.08.016

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** D

A case of lenvatinib mesylate associated with acute myocardial infarction in postoperative hepatocellular carcinoma

LI Na OU Chunxia LI Lin

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650032, China)

Corresponding author: LI Lin, E-mail: lilinkm0128@126.com

Abstract This article reports a 63-year-old female patient with hepatocellular carcinoma after surgery who developed drug-related acute non-ST segment elevation myocardial infarction after 21 months of treatment with lenvatinib mesylate. It is important to closely monitor the occurrence of acute coronary thrombosis events during long-term use of antiangiogenic drugs such as lenvatinib mesylate, and timely detection and management of adverse reactions can effectively reduce the harm of lenvatinib mesylate related side effect.

Key words acute myocardial infarction; lenvatinib mesylate; hepatoma

1 病例资料

患者,女,63岁,2023年5月3日因胸痛5d,加重半天就诊于昆明医科大学第一附属医院。患者入院5d前在休息时首次出现心前区刺痛,伴胸闷,无牵涉痛、大汗淋漓,疼痛持续半小时后自行缓解。后患者反复于休息时出现心前区刺痛,每次持续约半小时后自行缓解。半天前患者再发心前区刺痛,程度较前加重,持续不缓解,伴胸闷及左侧肩背部牵涉痛,遂至医院就诊。患者于2021年6月在昆明医科大学第一附属医院肝胆外科诊断肝恶性肿瘤,行肝Ⅲ+Ⅳb段切除术,病检示:(肝S4B、肝S3段)中分化肝细胞癌(肿块大小:2.5cm×2.0cm×1.5cm)。2021年7月29日开始予甲磺酸仑伐替尼(4mg,每日1次)+卡瑞利珠单抗(200mg,q3w,2次)联合治疗,后长期予甲磺酸仑伐替

尼每日4mg单药维持治疗,服药1年后发现血压升高,血压最高至150/90mmHg(1mmHg=0.133kPa),规律服用苯磺酸氨氯地平片(5mg,每日1次)降压治疗,血压控制良好。既往有2型糖尿病,皮下注射混合重组人胰岛素治疗,空腹血糖控制在5~6mmol/L。有乙肝肝硬化病史20余年,2018年曾行房间隔缺损封堵术。

入院体检:体温36.5℃,脉搏75次/min,呼吸20次/min,血压127/77mmHg,氧饱和度98%(未吸氧下)。神清合作,皮肤黏膜无瘀斑、瘀点,颈静脉无怒张,甲状腺无肿大。双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心界无扩大,心率75次/min,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,无压痛和反跳痛,肝脾未触及,双下肢无水肿。

辅助检查:入院时肌钙蛋白I 0.247ng/mL(<0.06ng/mL),CK-MB 5.3ng/mL(<4.97ng/mL),LDL-C 2.55mmol/L,空腹血糖6.62mmol/L,血常规、肝肾功能、凝血功能、BNP、甲状腺功能正常。入院心电图提示:窦性心律,V₄~V₆导联ST段水平型或下斜型压低0.05~0.1mV(图1)。心脏彩超示:先天性心脏病,房间隔缺损封堵术后

*基金项目:云南省科学技术厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金[No:2019FE001(-056)];云南省心脑血管疾病临床医学中心建设项目(No:ZX2019-03-01);昆明医科大学研究生创新基金(No:2023S283)

¹昆明医科大学第一附属医院心内科(昆明,650032)

通信作者:李琳, E-mail: lilinkm0128@126.com

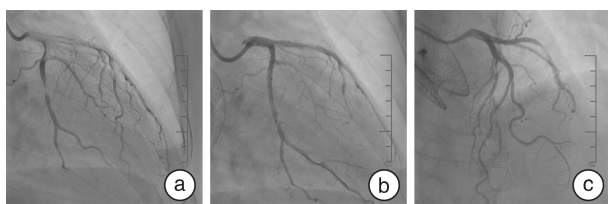
未见残余分流;左房内径增大,室间隔增厚,左室舒张功能不全Ⅲ级。

结合患者心前区疼痛、心电图多导联 ST 段压低及肌钙蛋白升高,诊断急性非 ST 段抬高型心肌梗死。行冠脉造影示:左前降支中段狭窄约 80%,血管细小,回旋支中段次全闭塞(图 2)。于左回旋支中段病变处进行球囊扩张并植入 1 枚支架,因血栓负荷重,术中予替罗非班 10 mL 冠脉内给药,术后继续予替罗非班 4 mL/h 泵入 4 h。入院后予阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷抗血小板聚集,瑞舒伐他汀片调脂稳定斑块,厄贝沙坦片降压,混合重组人胰岛素降糖,泮托拉唑钠抑酸护胃等治疗,患者病情好转后出院。出院后将甲磺酸仑伐替尼剂量调整为每天 4 mg,服用 2~3 周停药 1 周,继续冠心病二级预防治疗。随访 3 个月患者病情稳定,血压、血糖、血脂控制良好,无胸闷、胸痛发生。



图 1 患者入院心电图

Figure 1 ECG of patient



a:回旋支中段次全闭塞;b:术后复查回旋支血流通畅;c:左前降支中段 80%狭窄,血管细小。

图 2 患者冠脉造影

Figure 2 CAG of patient

2 讨论

甲磺酸仑伐替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,是抗血管生成药物,其通过抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α)等多种受体,以及在转染过程中重排的受体(RET)来发挥抑制肿瘤细胞增殖、抗血管生成和免疫活性调节的作用^[1-3]。目前主要用于治疗不可切除的肝细胞癌、难治性甲状腺癌、不可切除的胸腺癌、晚期肾细胞癌等疾病^[2]。

甲磺酸仑伐替尼在心血管方面的不良反应主

要是高血压、心力衰竭、心肌梗死等^[4-6]。本例患者既往无高血压病史,在服用甲磺酸仑伐替尼后出现血压升高,其作用机制主要是血管内皮生长因子(VEGF)诱导内皮细胞释放一氧化氮和前列环素等物质促进血管舒张,而甲磺酸仑伐替尼通过阻断 VEGF 受体导致血管阻力及血压升高;同时抑制新生血管生成,小动脉数量减少,导致毛细血管密度下降,使外周血管阻力增加,引起高血压^[7-8]。因此,在使用甲磺酸仑伐替尼治疗时需密切监测血压,如发生高血压,需及时降压治疗。

在仑伐替尼治疗肝细胞癌Ⅲ期临床试验中(共纳入 954 例患者),2.3%(22 例)的患者出现了动脉血栓栓塞事件,其中在接受仑伐替尼单药治疗的患者中,有 10 例(0.45%)动脉血栓栓塞患者(5 例心肌梗死,5 例脑血管事件)发生了致命性事件^[6]。而另一些酪氨酸激酶抑制剂(如甲磺酸伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、舒尼替尼等)也发现有心脏毒性,包括无症状 QT 间期延长、心力衰竭^[9]及急性冠脉综合征(ACS)^[10]。Doherty 等^[11]研究了不同酪氨酸激酶抑制剂(克唑替尼、舒尼替尼、尼洛替尼、厄洛替尼)对人心肌细胞信号通路的影响,发现每种药物都有其独特的心脏毒性图谱,提示这些药物可能有不同的心脏毒性机制。

因患者既往无心肌缺血证据,也未行冠脉造影检查,故患者此次发病前是否存在严重的冠脉病变并不清楚。既往有病例报道^[12],1 例 73 岁转移性甲状腺乳头状癌患者服用甲磺酸仑伐替尼治疗 39 个月后出现心肌梗死,诊断明确后停用甲磺酸仑伐替尼。该患者血压控制良好,虽有心血管疾病家族史,但无其他冠心病危险因素,提示长期服用甲磺酸仑伐替尼治疗可能与心肌梗死风险增加有关。本例患者虽有糖尿病病史及甲磺酸仑伐替尼治疗相关高血压,但其血糖、血脂、血压均控制良好,结合时之秀等^[13]的研究,我们推测这些危险因素在甲磺酸仑伐替尼的作用下可能增加了心脑血管事件的风险,导致此次急性心肌梗死的发生。患者在服用甲磺酸仑伐替尼 21 个月后出现急性非 ST 段抬高型心肌梗死,且罪犯血管血栓负荷重,因此,根据目前的证据,考虑患者发生急性心肌梗死与甲磺酸仑伐替尼直接相关。

Yusuf 等^[14]对 456 例诊断为 ACS 的癌症患者进行了回顾性研究,约 85% 的患者为非 ST 段抬高型心肌梗死,15% 的患者为 ST 段抬高型心肌梗死。恶性肿瘤患者常常处于高凝状态,存在发生肿瘤相关性血栓的风险,而抗血管生成药物可进一步增加血栓形成的风险^[15]。甲磺酸仑伐替尼导致血栓栓塞的可能机制有:抑制 VEGFR 1~3,降低了血管内皮的防御和修复能力,导致基膜下胶原暴露、组织因子活化和血栓形成风险增加;VEGF 促

进一氧化氮和前列环素的产生,可抑制血小板聚集,甲磺酸仑伐替尼抑制 VEGF 受体从而促进血小板聚集、血栓形成^[16-17]。本例患者因患肝细胞癌,术后长期服用甲磺酸仑伐替尼,存在多种增加血栓风险的因素,因而导致急性心肌梗死的发生。

《仑伐替尼肝癌全病程应用中国专家指导意见》^[18]指出,对于发生心肌梗死等症状需要住院治疗或危及生命需收入重症监护病房的 3~4 级不良反应时,应按照剂量调整原则进行药物暂停或剂量调整,必要时终止用药。另外,药品说明书中提到服用甲磺酸仑伐替尼后若发生动脉血栓栓塞事件需停药。本例患者经 PCI 治疗后冠脉血流通畅,且应用甲磺酸仑伐替尼治疗后肝癌控制稳定,因此肿瘤科会诊后建议暂不停药,采用间歇给药方案以减少药物剂量;同时积极给予抗血小板、调脂稳定斑块、控制血压血糖等治疗预防心肌梗死再发。目前随访患者病情稳定,未再发生急性冠脉事件。

综上所述,急性心肌梗死是血管生成抑制剂的一种少见但严重的不良反应,尤其在长期服用甲磺酸仑伐替尼时应密切监测急性冠脉血栓事件的发生。若患者出现胸闷、胸痛等症状,应及时完善心电图、心肌坏死标志物等检查以明确是否发生急性心肌梗死,必要时行冠脉造影术及 PCI。如确诊为甲磺酸仑伐替尼所致的心肌梗死,除了冠心病二级预防治疗外,还需停用或者减少剂量以避免再次发生心肌梗死或其他动脉血栓栓塞事件。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Capozzi M, De Divitiis C, Ottaiano A, et al. Lenvatinib, a molecule with versatile application; from pre-clinical evidence to future development in anti-cancer treatment[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 3847-3860.
- Motzer RJ, Taylor MH, Evans T, et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(4): 383-400.
- Tella SH, Kommalapati A, Mahipal A. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: targeted therapies[J]. *Chin Clin Oncol*, 2021, 10(1): 10.
- Llovet JM, Kudo M, Merle P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399-1410.
- Goldman A, Bomze D, Dankner R, et al. Cardiovascular toxicities of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: a retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(4): 471-483.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173.
- Pang Y, Eresen A, Zhang Z, et al. Adverse events of sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(6): 2770-2782.
- Kaae AC, Kreissl MC, Krüger M, et al. Kinase-inhibitors in iodine-refractory differentiated thyroid cancer-focus on occurrence, mechanisms, and management of treatment-related hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 1227.
- Mladěnka P, Applová L, Patočka J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents[J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(4): 1332-1403.
- Velusamy R, Nolan M, Murphy A, et al. Screening for coronary artery disease in cancer survivors[J]. *JACC Cardio Oncol*, 2023, 5(1): 22-38.
- Doherty KR, Wappel RL, Talbert DR, et al. Multi-parameter in vitro toxicity testing of crizotinib, sunitinib, erlotinib, and nilotinib in human cardiomyocytes[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(1): 245-55.
- Paschke L, Lincke T, Mühlberg K, et al. Myocardial Infarction after Long-Term Treatment with a Tyrosine Kinase Inhibitor(TKI) with Anti-VEGF Receptor Activity[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2019, 2019: 7927450.
- 时之秀, 杜训松, 曹洁. 老年冠心病患者 PCI 术后主要心脑血管不良事件发生情况及影响因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(2): 132-136.
- Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(7): 443-450.
- Chen Y, Yang Y, Xu WJ, et al. Clinical application of interventional embolization in tumor-associated hemorrhage[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 394.
- Arora N, Gupta A, Singh PP. Biological agents in gastrointestinal cancers: adverse effects and their management[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(3): 485-498.
- Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(24): 2654-2661.
- 杨欣荣, 孙惠川, 谢青, 等. 仑伐替尼肝癌全病程应用中国专家指导意见[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(2): 167-180.

(收稿日期: 2023-09-17)