

Hipertensão Portal não Cirrótica Associada à Oxaliplatina em Câncer Colorretal

Noncirrhotic Portal Hypertension Associated with Oxaliplatin-based Chemotherapy for Colorectal Cancer

Hipertensión Portal no Cirrótica Asociada al Oxaliplatino en Cáncer Colorrectal

Maria de Lourdes Lopes de Oliveira¹, Andréia Cristina de Melo²

Resumo

Introdução: Nos últimos anos a história de câncer colorretal tem mudado devido à introdução de estratégias multimodais, com associação de novas técnicas cirúrgicas tais como ressecção de metástases e abordagem do tumor primário, aplicação de métodos radiológicos intervencionistas utilizando embolização e radioablação de metástases hepáticas, indicação de quimioterapia adjuvante e neoadjuvante. O armamentário quimioterápico conta hoje com uso de novas drogas, entre elas a oxaliplatina. A oxaliplatina é largamente utilizada no esquema conhecido como quimioterapia com infusão contínua com oxaliplatina, 5-Fluorouracil e ácido folínico, tanto na adjuvância quanto em estádios avançados de doença metastática. Os efeitos colaterais já estão bem definidos com relação à toxicidade intestinal com vômitos, diarreia; e neurológica com neuropatia sensorial periférica. **Relato do Caso:** Este artigo descreve um paciente sem hepatopatia prévia que, após exposição por longo tempo à oxaliplatina, desenvolveu plaquetopenia e esplenomegalia, atribuídas à toxicidade sinusoidal hepática causada pelo uso prolongado da mesma. **Conclusão:** Reforça-se, assim, a tendência de se optar por esquema de uso intermitente da oxaliplatina que permite o benefício máximo da droga, com redução dos riscos de toxicidade.

Palavras-chave: Neoplasias Colorretais; Hipertensão Portal; Quimioterapia; Estudos de Casos

¹Oncologia Clínica. Mestranda em Oncologia no Instituto Nacional de Câncer (INCA). Clínica Oncologistas Associados. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* maria.lourdes@oncologistas.com.

²Oncologia Clínica. Mestranda em Oncologia no INCA. Clínica Oncologistas Associados. Rio de Janeiro, (RJ) Brasil. *E-mail:* melo.andreia@uol.com.br.
Endereço para correspondência: Rua Barão de Lucena, 47 – Botafogo. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP: 22260-020.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma doença comum, com 148.810 casos novos por ano nos Estados Unidos. Anualmente, aproximadamente 49.960 americanos morrem por CCR, correspondendo a 9% de todas as causas de óbito¹.

No Brasil, a estimativa de novos casos é de 28.110 (2010) e o número de mortes é 11.322 (2007) segundo dados do Ministério da Saúde.

A ressecção cirúrgica é o único tratamento curativo, e as taxas de sobrevida são dependentes do estágio da doença. Para pacientes submetidos à ressecção potencialmente curativa, a recorrência ocorre por micrometástases clinicamente ocultas à época da cirurgia. A intenção da terapia adjuvante pós-operatória é, portanto, erradicar essa doença oculta, aumentando assim a taxa de cura.

Quase 20% dos pacientes apresentam evidências de metástases ao diagnóstico. Em alguns casos, a quimioterapia pode ser feita antes da cirurgia, transformando as lesões metastáticas irrissecáveis em lesões ressecáveis. A maioria dos pacientes com CCR metastático não pode ser curado; o tratamento é paliativo e consiste em quimioterapia sistêmica, que produz aumento na sobrevida e no tempo livre de progressão de doença.

Os benefícios da quimioterapia para CCR (adjuvante, neoadjuvante ou paliativa) são mais evidentes com regimes que incluam oxaliplatina ou irinotecan em combinação com as fluoropirimidinas.

A oxaliplatina é um componente derivado de platina de terceira geração que apresenta como principal limitação para o seu uso uma toxicidade neurosensorial, que usualmente aparece em curto espaço de tempo de exposição à droga. Neuropatia cumulativa sensorial crônica, síndromes neuromotoras e ototoxicidade são raras. Outras manifestações incomuns são retenção urinária e a Síndrome de Lhermitte.

Ultimamente, estudos têm sugerido a relação entre o uso de oxaliplatina e lesões hepáticas vasculares. Retrospectivamente, as análises mostraram que pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com oxaliplatina desenvolveram injúria sinusoidal e perisinusoidal, incluindo dilatação, congestão com fibrose, oclusão venosa e danos à barreira endotelial. Os autores identificaram que o dano sinusoidal persiste por vários meses após o término da quimioterapia².

Outro estudo mostrou que o uso pré-operatório da oxaliplatina estava significativamente associada à injúria sinusoidal, sem, no entanto, que isso aumentasse a morbidade ou a mortalidade ligada à cirurgia³.

Um estudo retrospectivo recente com 97 pacientes que receberam oxaliplatina, 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorin

(LV) (FOLFOX) adjuvante mostrou alta taxa de aumento do baço (86% dos pacientes estudados) e persistência de trombocitopenia que era dose dependente⁴. Outro estudo retrospectivo avaliou o tamanho do baço em pacientes estadiados clinicamente com II e III de CCR tratados com FOLFOX ou 5-FU/LV e concluiu que a adjuvância com FOLFOX aumentava significativamente o índice esplênico comparado com os que usaram 5-FU /LV5.

Observa-se que, em alguns casos, essas alterações vasculares hepáticas podem resultar em aumento da pressão portal, levando a varizes esofagianas, esplenomegalia e trombocitopenia secundária.

Aqui se descreve um caso de um paciente com hipertensão portal não cirrótica associada ao uso de quimioterapia baseada em oxaliplatina para CCR; o paciente não tem nenhum outro fator de risco para desenvolver esse dano hepático.

RELATO DO CASO

Homem, branco, 58 anos, portador de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de reto, com 4,0 cm de extensão e a 8,0 cm da margem anal. Sua história clínica anterior não apresentava nada relevante; não tinha doença hepática anterior, alcoolismo ou uso de drogas hepatotóxicas. Foi submetido a tratamento neoadjuvante com 5-FU associado ao tratamento radioterápico. Três meses depois foi ressecada a lesão do reto, tendo recebido mais quatro meses de quimioterapia com o mesmo esquema. Em exames de acompanhamento, foi evidenciada a existência de dois nódulos hepáticos com 2,8 e 2,0 cm no segmento IV, que foram ressecados.

Devido ao persistente aumento dos níveis de antígeno carcinoembrionário e da tomografia computadorizada abdominal com contraste sugerir doença residual hepática, foi iniciado tratamento com FOLFOX-6. O paciente recebeu 12 aplicações a cada 15 dias. Ao cabo de nove meses, os nódulos hepáticos aumentaram e surgiram nódulos no pulmão, sendo reiniciado com FOLFOX-6, dessa vez associado à bevacizumabe. Durante o tratamento foi identificado queda de plaquetas atingindo níveis de 65.000/mm³, fazendo com que a trombocitopenia persistente dificultasse a continuidade do tratamento.

A ressonância magnética de abdômen mostrou vasos colaterais em hilo esplênico, veia porta de 1,5 cm (normal até 1,2 cm) e calibre da veia esplênica com 1,6 cm (Figura 1); o baço era homogêneo medindo 14 cm. A endoscopia digestiva alta revelou pequenas varizes esofagianas. Neste momento, foi interrompido definitivamente o tratamento com oxaliplatina. Foi, então, submetido à esplenectomia para permitir que a contagem de plaquetas se mantivesse em quantidade adequada para tratamento quimioterápico com outras drogas.

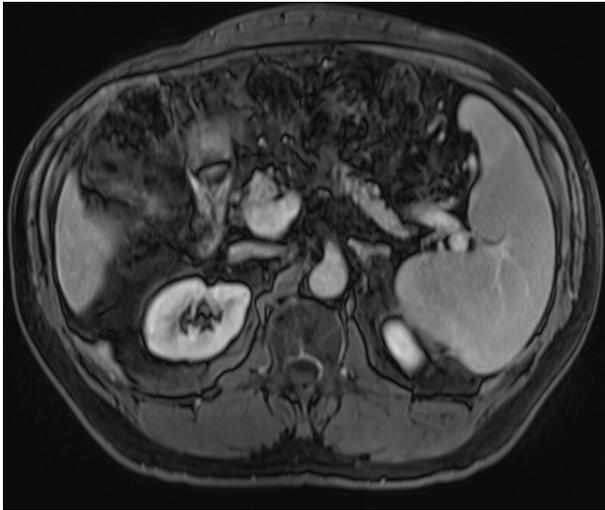


Figura 1. Ressonância magnética demonstrando esplenomegalia e aumento do calibre da veia esplênica

DISCUSSÃO

Estudos recentes sugerem uma prevalência de dano sinusoidal hepático induzido por oxaliplatina. Complicações associadas à oxaliplatina incluem ascite, esplenomegalia, persistente trombocitopenia e sangramento de varizes esofágicas e hemorroidárias.

A hipertensão portal pode ser atribuída ao tempo de exposição e dose cumulativa de oxaliplatina utilizada. Alguns autores consideram que a pré-existência de hipertensão portal pode ser exacerbada com uso de oxaliplatina e que a predisposição genética a essa complicação deve existir, sugerindo desenvolvimento de novos estudos farmacogenéticos⁶.

A patogênese da lesão vascular induzida pela oxaliplatina é conhecida; provavelmente a oxaliplatina ou algum metabólito do fígado produzidos pela droga poderiam estar diretamente associados a um efeito tóxico na parede sinusoidal^{6,7}. Alterações nas transaminases, fosfatase alcalina e outros marcadores da função hepática são raros e não são suficientes para indicar dano sinusoidal.

Deve-se estar atento para a possibilidade de hipertensão portal associada à oxaliplatina e monitorar esse evento. Mudanças radiológicas no tamanho do baço podem ajudar no monitoramento da duração do tratamento com oxaliplatina na adjuvância e na doença metastática. Os autores sugerem que a oxaliplatina deva ser suspensa se houver alto risco de varizes esofágicas ou sangramento das mesmas. Para pacientes selecionados com trombocitopenia persistente e doença metastática, mas com *performance status* mantida, a embolização esplênica ou esplenectomia pode ser uma opção, permitindo que tratamentos subsequentes possam ser realizados⁶.

Uma abordagem para reduzir os riscos desse efeito colateral, é a utilização do esquema OPTIMOX^{8,9}, em CCR metastático, uma vez que o uso intermitente da oxaliplatina reduz o tempo de exposição da mesma, sem aparente impacto na sobrevida global ou tempo livre para progressão.

CONCLUSÃO

Novos agentes quimioterápicos estão associados ao aumento de sobrevida em pacientes com CCR estadiados clinicamente como II, III e IV. O reconhecimento de dano hepático relacionado à droga justifica o uso de estratégias de otimização do tratamento.

A prevalência de hipertensão portal não cirrótica associada à quimioterapia está provavelmente subestimada. Estudos prospectivos devem ser feitos para avaliar a frequência, extensão e relevância clínica da lesão hepática secundária ao tratamento com oxaliplatina.

COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ensino e Pesquisas do Pró-Cardíaco (PROCEP), sob o número de protocolo 374/2010.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58 (2):71-96.
2. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (3):460-6.
3. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13):2065-72.
4. Politano S, Pathak P, Hoff PM. The use of 5-fluorouracil and oxaliplatin (FOLFOX) for colorectal cancer is associated with the development of splenomegaly and thrombocytopenia. Chicago: ASCO; 2008. Abstract 4102.
5. Angitapalli R, Litwin AM, Kumar PR, Nasser E, Lombardo J, Mashtare T, et al. Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. *Oncology* 2009;76 (5):363-8.

6. Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR, Overman MJ, Agarwal A, Maru DM, et al. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8(4):225-30.
7. Arotçarena R, Calès V, Berthelémy P, Parent Y, Malet M, Etcharry F, Ferrari S, et al. Severe sinusoidal lesions: a serious and overlooked complication of oxaliplatin-containing chemotherapy? *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(11):1313-6.
8. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 394-400.
9. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (34): 5727-33.

Abstract

Introduction: Recently, colorectal cancer history has been changing due to the use of multimodal strategies, associated with new therapeutic approaches such as metastasis resection and addressing to the primary tumor, application of radiological interventions using radioablation and embolization of liver metastases, suggestion of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. Among the chemotherapeutic new drugs is oxaliplatin, a drug that has been largely used in a protocol known as continuous infusion chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid, either in adjuvant or in advanced stages of metastatic disease. Well known side effects have been described: intestinal, such as emesis and diarrhea; and neurological, such as periferic sensorial neuropathy. **Case report:** This article describes a patient without previous hepatic disease who, after long exposure to oxaliplatin, developed progressive trombocytopenia with a noncirrhotic splenomegaly, which are attributed to liver sinusoidal toxicity caused by prolonged use of oxaliplatin. **Conclusion:** This emphasizes the tendency for choosing a protocol with intermittent use of oxaliplatin to allow for the best benefits of this drug, thus reducing the risks of toxicity.

Key words: Colorectal Neoplasms; Hypertension, Portal; Drug Therapy; Case Studies

Resumen

Introducción: En los últimos años la historia del cáncer colorrectal ha cambiado por la introducción de estrategias multimodales, en asociación con nuevas técnicas quirúrgicas tales como resección de metástasis y abordaje del tumor primario, aplicación de métodos radiológicos intervencionistas utilizando embolización y radioablación de metástasis hepáticas, indicación de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. El arsenal quimioterápico cuenta hoy día con el empleo de nuevos medicamentos, entre ellos el oxaliplatino, 5-Fluorouracil y ácido folínico, tanto en la adyuvancia cuanto en etapas más adelantadas de la enfermedad metastática. Los efectos colaterales ya están bien definidos con respecto a la toxicidad intestinal con vómitos, diarrea; y neurológica con neuropatía sensorial periférica. **Informe de Caso:** La descripción de caso abajo indica un paciente sin hepatopatía antecedente, que tras larga exposición al oxaliplatino desarrolló plaquetopenia y esplenomegalia, atribuidas a toxicidad sinusoidal hepática causada por el amplio empleo de la misma. **Conclusión:** Así se refuerza la tendencia por la opción de un esquema de uso intermitente del oxaliplatino que permite su beneficio máximo y con reducción de los riesgos de toxicidad.

Palabras clave: Neoplasias Colorrectales; Hipertensión Portal; Quimioterapia; Estudios de Casos