

Obustronny obrzęk ślinianek podżuchwowych po podaniu dokсорubicyny i cyklofosfamidu - opis przypadku

Marcin Ekiert^{1, 2}, Piotr Hudziec^{1, 2}, Emilia Filipczyk-Cisarż¹

Przedstawiamy przypadek obustronnego obrzęku ślinianek podżuchwowych u 72-letniej pacjentki leczonej chemicznie programem złożonym z dokсорubicyny i cyklofosfamidu z powodu rozsiańego raka piersi. Opisane powikłanie było w pełni odwracalne i nie wpłynęło na dalsze leczenie pacjentki. Nie znaleźliśmy w literaturze opisu podobnego powikłania.

Bilateral submandibular gland swelling after administration of doxorubicin and cyclophosphamide – case report

A case of bilateral submandibular gland swelling observed in a 72-year old woman is reported. The patient was treated for disseminated breast cancer with doxorubicin and cyclophosphamide. The complication was fully reversible and did not have any impact on further therapeutic management. No find a similar report in literature was found.

Słowa kluczowe: rak piersi, chemioterapia, obrzęk, ślinianka podżuchwowa

Key words: breast cancer, chemotherapy, submandibular gland, swelling

Wstęp

Leczenie systemowe nowotworów złośliwych nierozzerwalnie związane jest występowaniem działań niepożądanych. Oprócz dobrze znanych i często występujących działań, takich jak nudności, wymioty, utrata owłosienia, pojawiają się także zdarzenia, które notowane są rzadko.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest częstym działaniem niepożądanym występującym po podaniu cytostatyków u około 40% leczonych chorych [1]. Mechanizm tego powikłania jest złożony i wynika z systemowego i miejscowego działania leków cytostatycznych, zaburzeń ilościowych i jakościowych produkowanej śliny.

Celem pracy jest przedstawienie rzadkiego powikłania, które wystąpiło po podaniu dokсорubicyny i cyklofosfamidu w postaci przejściowego obrzęku ślinianek podżuchwowych. Z uwagi na rzadkość występowania takiej reakcji (nie udało nam się znaleźć opisu podobnego przypadku w literaturze) opis przedstawionego przypadku wydaje się nam interesujący.

Opis przypadku

72-letnia chora bez istotnych obciążeń leczona w Dolnośląskim Centrum Onkologii od 2004 roku z powodu raka

lewej piersi w stopniu zaawansowania IIB (T2N1 M0) przeszła kolejno lewostronną mamektomię sposobem Pateya (17 czerwca 2004 r.) z następową uzupełniającą chemioterapią (6 kursów CMF: cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl). W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka śluzowego, obecność przerzutów w 2 węzłach chłonnych, ER(-), PR(-), Her-2neu (+2).

W trakcie badań kontrolnych przed rozpoczęciem uzupełniającej radioterapii stwierdzono w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej rozsiew do wątroby, który potwierdziła tomografia komputerowa. W tomografii stwierdzono także zmianę mogącą odpowiadać przerzutowi do otrzewnej. Z tego powodu chora otrzymała 5 kursów paklitakselu w monoterapii w dawce 175 mg/m². Po uzyskaniu stabilizacji zmian w wątrobie i ze względu na niewrażliwość na leczenie hormonalne chorą pozostawiono w ścisłej obserwacji. Leczenie powikłane było wystąpieniem objawów polineuropatii w stopniu II według CTCAE (*common terminology criteria for adverse events* – CTCAE).

Po 4 miesiącach w kontrolnym RTG klatki piersiowej stwierdzono progresję choroby pod postacią rozsiewu do płuc. Z tego powodu rozpoczęto leczenie według schematu AC (dokсорubicyna + cyklofosfamid). Kilka godzin po podaniu pierwszego kursu wystąpił obustronny obrzęk ślinianek podżuchwowych z uczuciem suchości w jamie ustnej. Dolegliwości ustąpiły samoistnie w ciągu następnych kilku godzin. Konsultujący laryngolog około 12 godzin po wystąpieniu zdarzenia stwierdził jedynie niewielki obrzęk obu ślinianek podżuchwowych z towa-

¹ Oddział Chemioterapii
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu
² Katedra Onkologii
AM we Wrocławiu

rzyszającym obrzękiem przewodów wyprowadzających szczególnie po stronie prawej. W badaniu ultrasonograficznym ślinianek stwierdzono prawidłową wielkość i echogeniczność ślinianek oraz wykluczono obecność powiększonych węzłów chłonnych w tej okolicy. Przy przyjęciu w terminie kolejnego kursu nie stwierdzono powiększenia ślinianek podżuchwowych. Po ponownym podaniu cytostatyków doszło do nawrotu dolegliwości w godzinach nocnych około 12 godzin po podaniu leków. Lekarz dyżurny stwierdził obustronne, niebolesne

powiększenie ślinianek podżuchwowych z towarzyszącym obrzękiem przewodów wyprowadzających. Po podaniu 100 mg hydrocortisonu *i.v.* dolegliwości zaczęły ustępować po upływie około 30 minut.

W trakcie kolejnego kursu zastosowano premedykację, podając ampulkę klemastyny. Ponownie obustronny obrzęk wystąpił dopiero następnego dnia w godzinach porannych, całkowite ustąpienie dolegliwości nastąpiło po podaniu dożylnego hydrocortisonu w dawce jak poprzednio (Ryc. 1 i 2).



a



a



b



b



c



c

Ryc. 1a, b, c. Stan wyjściowy

Ryc. 2a, b, c. Obrzęk ślinianek

Opisane powikłanie, które wystąpiło w kilka godzin po podaniu dokсорubicyny i cyklofosfamidu można wiązać z występującą po programie niedrożnością przewodów ślinianek podżuchwowych spowodowanych obrzękiem nabłonka tych przewodów stwierdzonym w trakcie zdarzenia. Objaw ten można traktować jako prawdopodobne działanie niepożądane antracyklin na błony śluzowe.

Komentarz

Działanie toksyczne na nabłonki jamy ustnej opisywane jest jako powikłanie występujące po wielu cytostatykach (metotreksat, fluorouracyl, antracykliny, pochodne platinyny).

Patomechanizm powstawania uszkodzenia błony śluzowej jest złożony. Uważa się, że działaniu systemowemu polegającemu na uszkodzeniu komórek macierzystych i przejściowych nabłonka towarzyszy działanie miejscowe spowodowane wydzielaniem leków ze śliną. Zidentyfikowano wiele cytostatyków wydzielanych ze śliną m.in. fluorouracyl, melfalan, karboplatinę, paklitaksel, etopozyd, dokсорubicynę, metotreksat. Leczenie cytostatykami prowadzi także do zmniejszenia ilości wydzielanej śliny, a tym samym do wzrostu stężenia wydzielanych ze śliną leków. Pośrednio do uszkodzenia śluzówek przyczynia się mielotoksyczność występująca po cytostatykach zwiększająca ryzyko zakażeń, a tym samym na uszkodzenie bariery śluzówkowej przez mikroorganizmy. Niekorzystne zmiany występują także w składzie produkowanej śliny. Dochodzi do zmniejszenia zawartości przeciwciał, lizozymu, laktoperoksydazy, amylazy i laktoferryiny, co może skutkować słabszymi właściwościami ochronnymi produkowanej śliny [2].

Wydzielanie dokсорubicyny ze śliną zostało przeanalizowane przez Bressolle i wsp. wśród chorych leczonych programami zawierającymi dokсорubicynę [3]. Początek uszkodzenia śluzówek jamy ustnej rozpoczyna się zwykle po 2 do 3 dobach od podania leku. Związane jest to z najwyższymi stężeniami dokсорubicyny stwierdzanymi w wydzielanej ślinie po 48 godzinach od podania. Zawartość dokсорubicyny w ślinie w tym czasie może pięciokrotnie przewyższać stężenie stwierdzone w osoczu [4]. Tak wysoki stosunek stężenia dokсорubicyny w ślinie do stężenia w osoczu może być wynikiem aktywnego gromadzenia i wydzielania leku przez gruczoły ślinowe. Podobny stosunek stężeń dokсорubicyny w ślinie do stężenia preparatu w osoczu wynoszący 2,3 obserwowano w grupie 18 chorych opisanych przez Slavika i wsp. [5]. Wysoką zawartością dokсорubicyny w ślinie może tłumaczyć uszkodzenie śluzówek spowodowane miejscowym działaniem cytostatyku na błony śluzowe górnego odcinka przewodu pokarmowego. Nie wydaje się, aby działanie to miało związek z podaniem cyklofosfamidu.

Wnioski

Przejściowy obrzęk ślinianek podżuchwowych można traktować jako objaw toksycznego działania cytostaty-

ków na śluzówki. Powikłanie było całkowicie odwracalne, poddające się leczeniu, ustępujące po około 30 minutach po podaniu kortykosteroidów i nie wpłynęło na dalsze leczenie systemowe pacjentki.

Lek. med. Marcin Ekiert
Dolnośląskie Centrum Onkologii
Oddział Chemioterapii
pl. Hirszfelda 12
53-413 Wrocław

Piśmiennictwo:

1. Sonis ST. Oral complications of cancer therapy. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (red.) *Cancer: principles and practice of oncology*. Wyd. 4. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1993: 2385.
2. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94: 39-44.
3. Bressolle F, Jacquet JM, Galtier M i wsp. Doxorubicin and doxorubicinol plasma concentrations and excretion in parotid saliva. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30: 215-8.
4. McEvoy GK (red.). *American Hospital Formulary Service*. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists, Inc; 1998: 747-49, 779-87, 792-7.
5. Slavik M, Wu J, Riley C. Salivary excretion of anticancer drugs. *Ann NY Acad Sci* 1993; 694: 319-21.

Otrzymano: 21 lutego 2006 r.

Przyjęto do druku: 24 października 2006 r.