

Marcin Ekiert, Aleksandra Łacko

Katedra Onkologii, Klinika Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
 Oddział Chemioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

Niedokrwistość u chorej na raka jajnika leczonej pochodnymi platyny

Management of anemia in elderly woman with ovarian cancer treated with platinum based chemotherapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Ekiert
 Katedra Onkologii
 Klinika Onkologii Ginekologicznej
 Akademii Medycznej
 im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
 pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
 Tel.: +48 71 368 93 63
 e-mail: ekiert.m@dco.com.pl

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku chorej w podeszłym wieku z rozpoznaniem raka jajnika o wieloletnim przebiegu, leczonej na Oddziale Chemioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu. Ze względu na znaczną wrażliwość na terapię pochodnymi platyny chora otrzymała 6 linii leczenia z udziałem tej grupy leków cytotoksycznych. O ile leczenie 1. i 2. linii było dobrze tolerowane, o tyle podczas chemioterapii karboplatiną w leczeniu 3., 4., 5. i 6. linii wystąpiła objawowa niedokrwistość znacząco ograniczającą komfort życia i aktywność zawodową chorej oraz wymagająca zmniejszenia intensywności dawki. W leczeniu wspomagającym początkowo przetaczano koncentrat krwinek czerwonych (KKCz), następnie podawano darbepoetynę. Zastosowanie czynnika stymulującego erytropoezę (CzSE) pozwoliło na kontynuowanie chemioterapii 5. i 6. linii z bardzo dobrą odpowiedzią objawową.

Słowa kluczowe: rak jajnika, niedokrwistość, chemioterapia

ABSTRACT

We are presenting a case of an elderly woman diagnosed with ovarian cancer, treated in Department of Oncology, Lower Silesian Oncology Center in Wrocław. Due to substantial sensitivity to platinum compounds she received 6 lines of platinum based chemotherapy. First and second line of chemotherapy was tolerated very well, but during subsequent lines of treatment with carboplatin she developed symptomatic anemia, which significantly influenced her quality of life and professional activity. Decrease of chemotherapy dose intensity was also necessary. Initially she received blood transfusion, then darbepoetin treatment was initiated. She continued 5th and 6th line of chemotherapy with symptomatic improvement.

Key words: ovarian cancer, anemia, chemotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 1: 17-19

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2012, tom 8, nr 1, 17-19
 Copyright © 2012 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Sole platyny należą do najskuteczniejszych leków cytotoksycznych stosowanych w terapii raka jajnika. Ich podawanie jest związane z licznymi działaniami niepożądanymi: nudnościami i wymiotami, nefro- i neurotoksycznością oraz z niedokrwistością. U chorych w podeszłym wieku toksyczności te mogą znacząco ograniczać możliwości prowadzenia leczenia.

Zaawansowany rak jajnika jest nowotworem, któremu często towarzyszy niedokrwistość. U około 15-20% chorych stężenie hemoglobiny przed leczeniem jest mniejsze niż 11 g/dl. Ryzyko niedokrwistości w stopniu 3. i 4. (wg CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0*) u leczonych cisplatiną, i karboplatiną w monoterapii wynosi 7%, chemioterapia wielolekowa zwiększa je do 40-50% [1-3].

Opis przypadku

Chora, 76 lat, aktywna zawodowo muzykolog, wykładowca Akademii Muzycznej, od 2001 roku była leczona w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu z powodu raka jajnika. W lutym 2001 roku usunięto macicę z przydatkami, sieć oraz wyrostek robaczkowy. Zabieg operacyjny oceniono jako radykalny i optymalny. W jamie brzusznej nie pozostawiono makroskopowych zmian nowotworowych. Wyniki badania histopatologicznego wykazały utkanie niskozróżnicowanego (G3) raka surowiczobrodawkowego w stopniu IIIA według FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*). W leczeniu pooperacyjnym chora otrzymała 6 cykli chemioterapii według schematu cisplatyna z paklitaksemem, którą dobrze tolerowała. W lipcu 2001 roku przeprowadzono zabieg operacyjny powtórnego wglądu (*second-look*) i potwierdzono całkowitą patologiczną remisję choroby. W październiku 2004 roku stwierdzono pojedynczą zmianę wielkości 4 cm w lewym płacie wątroby. Wykonano hemihepatektomię prawostronną i nieanatomiczną resekcję guza płata lewego wątroby. Wyniki badania histopatologicznego potwierdziły rozsiew raka jajnika. Po zabiegu od listopada do kwietnia 2005 roku chora otrzymała 6 cykli karboplatyny. Leczenie było powikłane niedokrwistością w 2. stopniu (wg. CTCAE v.4.0) wymagającą zmniejszenia dawki karboplatyny i wydłużenia przerw pomiędzy cyklami do 4 tygodni. Intensywność dawki karboplatyny wynosiła 60% dawki należnej. Poza niedokrwistością nie obserwowano innych powikłań. Chora podczas terapii nie przerwała pracy zawodowej. We wrześniu 2007 roku w rentgenogramie klatki piersiowej stwierdzono przerzuty do płuc. Chora pozostawała w dobrym stanie sprawności, nie zgłaszała objawów związanych z chorobą. Od listopada do marca 2008 roku otrzymała 8 cykli karboplatyny. Ze względu na niedokrwistość, która wystąpiła podczas leczenia 2. linii, zmniejszono intensywność dawki karboplatyny. W tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej wykonanej po 3. i 6. cyklu stwierdzono częściową odpowiedź, a po 8. cyklu całkowitą remisję zmian przerzutowych w płucach i zakończono leczenie. W maju 2009 roku TK klatki piersiowej wykazała progresję choroby, której towarzyszyły objawy w postaci kaszlu oraz duszności. Ze względu na długi czas do progresji (3 lata, 2 lata i rok, odpowiednio po leczeniu 1., 2. i 3. linii) oraz bardzo dobrą odpowiedź na leczenie solami platyny chorej zaproponowano chemioterapię karboplatyną w skojarzeniu z gemcytabiną. Już po pierwszym cyklu leczenia wystąpiła objawowa niedokrwistość w stopniu 3. (wg CTCAE v.4.0) wymagająca przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Podanie kolejnego cyklu odroczone o 10 dni. W 10. dobie drugiego cyklu chemioterapii chora zgłosiła się z nasilonym osłabieniem,

dusznością i zmniejszoną tolerancją wysiłku. Ponownie stwierdzono niedokrwistość w stopniu 3. i przetoczono koncentrat krwinek czerwonych. Po 2 cyklach leczenia uzyskano znaczne zmniejszenie nasilenia kaszlu i duszności oraz częściową odpowiedź radiologiczną. Chora odmówiła dalszego leczenia z powodu złej tolerancji chemioterapii i obowiązków zawodowych. Pomimo postępującej progresji stwierdzonej w badaniach obrazowych (TK klatki piersiowej) chora pozostawała w obserwacji do czasu nasilenia objawów związanych z chorobą w kwietniu 2010 roku. Wobec dobrej odpowiedzi na skojarzenie karboplatyny z gemcytabiną chora wyraziła zgodę na próbę leczenia 5. linii tym schematem. W 8. dobie 1. cyklu chemioterapii stwierdzono niedokrwistość w stopniu 3. (wg CTCAE v.4.0). Ze względu na paliatywny charakter leczenia i obecność objawów znacząco upośledzających jakość życia chorej rozpoczęto podawanie darbepoetyny w dawce 500 μ g podskórnie co 3 tygodnie. Od maja do lipca 2010 roku podano 4 cykle karboplatyny z gemcytabiną w obniżonych dawkach. Podczas leczenia stężenie hemoglobiny wynosiło 9,2–10,7 g/dl, chora czuła się dobrze i pozostawała aktywna zawodowo. Kontrolne badanie TK w lipcu 2010 roku wykazało progresję choroby. Schemat chemioterapii zmieniono na karboplatynę z paklitaksemem podawanym w rytmie co 7 dni. Pomimo kontynuacji leczenia darbepoetyną doszło do obniżenia stężenia hemoglobiny do 7,2 g/dl (stopień 3. wg CTCAE v.4.0). Leczenie przerwano na 2 miesiące z powodu zmęczenia i niechęci chorej. W październiku 2010 roku, z powodu nasilenia objawów, rozpoczęto kolejną linię leczenia. Chora otrzymała 2 cykle doksorubicyny liposomalnej w zredukowanych dawkach z darbepoetyną w leczeniu wspomagającym. W kontrolnej TK klatki piersiowej zobrazowano dalszą progresję choroby, zmieniono leczenie na cyklofosamid podawany doustnie. Tolerancja leczenia była dobra. W styczniu 2011 roku pojawiły się objawy neurologiczne: opadanie prawej powieki, nudności, pogorszenie widzenia; TK głowy potwierdziła wielogniskowy rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego. W lutym 2011 roku chorą poddano napromienianiu mózgu (20 Gy w 5 frakcjach). W marcu 2011 roku chora zmarła z powodu progresji choroby.

Komentarz

Niedokrwistość jest częstym działaniem niepożądanym leczenia przeciwnowotworowego, zwłaszcza u starszych osób. W tej grupie, w porównaniu z młodszymi osobami, objawy niedokrwistości są bardziej nasilone i w większym stopniu wpływają na funkcjonowanie chorych, co jest związane ze zmniejszeniem rezerw czynnościowych oraz chorobami towarzyszącymi, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego.

Postępowanie u chorych z niedokrwistością jest uzależnione od jej nasilenia, objawów, przyczyny, a także rodzaju terapii. Podawanie czynników stymulujących erytropoezę pozwala uniknąć przetoczeń lub zmniejszyć ich częstość. Ponieważ stosowanie takich czynników może być związane z pogorszeniem wyników leczenia, powinno być ograniczone do leczenia niedokrwistości u chorych poddanych chemioterapii paliatywnej [8]. Wyniki badań wskazują, że największe korzyści ze stosowania czynników stymulujących erytropoezę odnoszą chorzy z rozpoznaniem guzów litych leczeni solami platyny. U chorych w podeszłym wieku należy uwzględnić ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz nadciśnienia tętniczego związane z podawaniem czynników stymulujących erytropoezę, na które ta grupa jest narażona.

Leczona przez autorów chora była w pełni świadoma paliatywnego charakteru terapii. Od czasu 3. nawrotu wyrażała na nie zgodę wyłącznie, jeśli doszło do nasilenia objawów. Przez niemal cały okres terapii pozostawała aktywna zawodowo i od możliwości wykonywania swojej pracy uzależniała prowadzone leczenie. Uzasadnieniem dla stosowania aż 6 linii chemioterapii z udziałem soli platyny były długie okresy wolne od progresji oraz dobra odpowiedź obiektywna i objawowa. Niedokrwistość w jej przypadku była powikłaniem, które w większym stopniu niż objawy związane z nowotworem pogarszało jakość jej życia. Leczenie darbepoetyną znacząco zmniejszyło objawy niedokrwistości i pozwoliło na prowadzenie terapii z dobrym efektem klinicznym.

Piśmiennictwo

1. Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., Klein H.G., Woodman R.C. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104: 2263.
2. Cremin P., Flattery M., McCann S.R., Daly P.A. Myelodysplasia and acute myeloid leukaemia following adjuvant chemotherapy for breast cancer using mitoxantrone and methotrexate with or without mitomycin. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 745–746.
3. Wood P.A., Hrushesky W.J. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1650.
4. Jones A., Wiltshaw E., Harper P. i wsp. A randomized study of high vs conventional-dose carboplatin for previously untreated ovarian cancer. *Br. J. Cancer.* 1992; 65: 15.
5. Rozenzweig M., Martin A., Beltangady M. i wsp. Randomized trials of carboplatin versus cisplatin in advanced ovarian cancer. W: Bunn P.A., Canetta R., Ozols R.F., Rozenzweig M. (red.). *Carboplatin: current perspectives and future directions.* Saunders, Philadelphia 1990: 175–186.
6. Swenerton K., Jeffrey J., Stuart G. i wsp. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 718–726.
7. Dalton J.D., Bailey N.P., Barrett-Lee P.J., O'Brien M.E.R. Multicenter UK audit of anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Proc. ASCO* 1998; 17: 418.
8. Skillings J.R., Sridhar F.G., Wong C., Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am. J. Clin. Oncol.* 1993; 16: 22–25.
9. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. i wsp. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 708–714.
10. Kowalski D., Łacko A. Niedokrwistość. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Praca zbiorowa. *Onkol. Prakt. Klin.* 2011; 7 (supl. B): 512–515.
11. Crawford J., Caserta C. F., Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 248–251.