

Marcin Bojo, Ewa Kalinka-Warzocha, Maria Błasińska-Morawiec

Pododdział Diagnostyki i Terapii Onkologicznej Oddziału Chemioterapii, Oddział Chorób Rozrostowych, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Perforacja jelita cienkiego jako wczesne powikłanie leczenia systemowego według schematu R-CHOP u chorych na chłoniaka DLBCL — opis dwóch przypadków

Perforation of the small intestine as an early complication of R-CHOP immunochemotherapy in patients with DLBCL — a report of two cases

Adres do korespondencji:

Lek. Marcin Bojo
 Pododdział Diagnostyki i Terapii
 Onkologicznej
 Oddziału Chemioterapii,
 Regionalny Ośrodek Onkologiczny,
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
 im. M. Kopernika
 ul. Pabianicka 62, 93–513 Łódź
 Tel.: +48 (42) 689 54 77
 Faks: +48 (42) 689 56 01
 e-mail: marcinbojo@o2.pl

STRESZCZENIE

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) jest najczęstszym chłoniakiem występującym u ludzi dorosłych. Metodą referencyjną w leczeniu pierwszej linii tych chorych jest program R-CHOP zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i prednizon. W przebiegu immunochemioterapii R-CHOP można zaobserwować szereg działań niepożądanych, m.in.: powikłania związane z wlewem (zespół uwalniania cytokin, zespół lizy guza), powikłania hematologiczne, kardiologiczne, infekcje. Do rzadkich, lecz groźnych dla życia powikłań tego leczenia należą perforacje żołądka i jelit. W pracy przedstawiono opis dwóch chorych na chłoniaka DLBCL, leczonych według schematu R-CHOP, u których krótko po pierwszym cyklu doszło do perforacji jelita cienkiego. Obaj pacjenci byli operowani ze wskazań nagłych. Śródoperacyjnie nie stwierdzono u nich cech zajęcia przewodu pokarmowego przez proces nowotworowy. U jednego z nich wykonano odcinkową resekcję jelita cienkiego, u drugiego zeszyto dwuwarstwowo miejsce perforacji. Po okresie rekonwalescencji kontynuowano leczenie systemowe według schematu R-CHOP, uzyskując całkowitą remisję choroby.

Słowa kluczowe: chłoniak DLBCL, immunochemioterapia R-CHOP, perforacja jelita cienkiego

ABSTRACT

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoma in adult patients. The R-CHOP regimen (rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) is the gold standard of the treatment for patients with DLBCL. Different adverse events are observed during this treatment, for example: adverse events related to the infusion (cytokine release syndrome, tumor lysis syndrome), hematologic events, cardiovascular events, infections. Perforations of the stomach and small intestine are rare but life-threatening complications of the R-CHOP immunochemotherapy. We present two patients with DLBCL, who were treated with R-CHOP regimen. Both had perforation of the small intestine shortly after first cycle. One of them underwent partial resection of the small intestine, another had enterorrhaphy. Intraoperatively no neoplastic infiltration of gastrointestinal tract was noted. After recovery the patients continued R-CHOP immunochemotherapy achieving complete remission.

Key words: DLBCL-lymphoma, R-CHOP immunochemotherapy, perforation of the small intestine

Wstęp

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) jest najczęstszym chłoniakiem występującym u ludzi dorosłych [1]. W 2010 roku odnotowano ponad 1500 nowych zachorowań na DLBCL w Polsce. Do tej niezwykle heterogenicznej grupy chorób można zaliczyć szereg jednostek odmiennych pod względem morfologicznym, genetycznym i klinicznym. Pod względem molekularnym chłoniaki DLBCL dzieli się na dwie podgrupy: wywodzące się z komórek ośrodków rozmnażania (GCB-DLBCL) lub z aktywowanych komórek B (ABC-DLBCL) [2]. Metodą referencyjną w leczeniu pierwszej linii tego nowotworu jest schemat R-CHOP (rytuksymab 375 mg/m² oraz cyklofosfamid 750 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m² — maksymalnie 2 mg na cykl 1. dnia oraz prednizon w dawce 100 mg/dobę w dniach 1.–5.) podawany najczęściej 6–8 razy w odstępach 21 dni [3–6].

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób swoisty wiąże się z przezłonowym antygenem CD 20 obecnym zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i ich zmienionych nowotworowo odpowiednikach. Związanie cząsteczki rytuksymabu z antygenem CD 20 uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek wykazujących jego ekspresję [7–9].

W przebiegu immunochemioterapii R-CHOP obserwowano szereg działań niepożądanych, takich jak powikłania związane z wlewem (zespół uwalniania cytokin, zespół lizy guza), powikłania hematologiczne, infekcje, incydenty sercowo-naczyniowe. Do rzadkich, ale groźnych dla życia powikłań wynikających z podania rytuksymabu, samego, jak i w skojarzeniu z chemioterapią, należą perforacje żołądka i jelit [10–12].

Poniżej przedstawiono dwa opisy przypadków pacjentów leczonych na Oddziale Chorób Rozrostowych Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi z powodu DLBCL, u których w krótkim czasie po pierwszym cyklu R-CHOP doszło do perforacji jelita cienkiego, wymagającej interwencji chirurgicznej ze wskazań życiowych. Śródoperacyjnie u obu chorych, a także w badaniu histopatologicznym pacjenta, u którego wykonano resekcję fragmentu jelita, nie zaobserwowano cech zajęcia przewodu pokarmowego przez proces rozrostowy. Po okresie rekonwalescencji obaj pacjenci otrzymali pełne leczenie systemowe, zakończone uzyskaniem całkowitej remisji choroby.

Przypadek 1

Mężczyzna, 37 lat, zgłosił się do ośrodka onkologicznego z powodu chudnięcia (spadek o ponad 10% wyjściowej masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy)

i pogorszenia tolerancji wysiłku. Nie zgłaszał gorączki, bólów brzucha, nudności lub wymiotów, a wywiad w kierunku chorób współistniejących, zwłaszcza układu pokarmowego, był negatywny. Pacjent palił nałogowo tytoń i nadużywał alkoholu. W badaniu przedmiotowym jego stan ogólny był dobry, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) — 1, fizykalnie stwierdzono jedynie powiększenie węzłów chłonnych pachowych po stronie lewej. W badaniach laboratoryjnych wykryto podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i β_2 -mikroglobuliny. Tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej wykazała powiększenie węzłów chłonnych pachowych obustronnie, węzła chłonnego na poziomie łuku aorty, węzłów chłonnych w nadbrzuchu i w przestrzeni zaotrzewnowej, a także powiększenie śledziony ze zmianami hipodensyjnymi w miększu. Badanie histopatologiczne i immunohistochemiczne usuniętego chirurgicznie pakietu węzłów chłonnych pachowych lewych pozwoliło na rozpoznanie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B bogatego w limfocyty T i histiocyty. Trepanobiopsja szpiku kostnego nie wykazała nacieczenia chłoniakowego. Wyjściowy stopień zaawansowania klinicznego oceniono jako III B według *Ann Arbor* z obecnością 2/5 obciążających czynników prognostycznych według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*). W październiku 2007 roku podano pierwszy cykl chemioterapii według schematu R-CHOP w dawkach standardowych. Nie zaobserwowano powikłań związanych z wlewem, a chory w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu. W czwartej dobie po zakończeniu pierwszego cyklu pacjent zgłosił się z powodu silnych bólów w jamie brzusznej i zatrzymania moczu. Palpacyjnie stwierdzono rozlaną bolesność brzucha, bez objawów otrzewnowych. Po podaniu leków spazmolitycznych dolegliwości przejściowo ustąpiły. W następnej dobie bóle ponownie nasiliły się, ponadto wystąpiły objawy otrzewnowe ze znacznym pogorszeniem stanu ogólnego chorego. Ze wskazań życiowych wykonano laparotomię. Stwierdzono płyn w jamie otrzewnej. Po kontroli żołądka, jelita i pozostałych narządów znaleziono pojedynczą perforację jelita krętego około 20 cm od zastawki krętniczo-kątniczej. Miejsce perforacji zeszyto dwuwarstwowo, odstępując od resekcji tej części jelita. W protokole operacyjnym nie zawarto szczegółowego opisu okolicy perforacji (brak wzmianek na temat ewentualnego nacieczenia chłoniakowego), nie pobrano również żadnych wycinków do badania histopatologicznego. Rekonwalescencja po zabiegu przebiegała bez powikłań. Leczenie systemowe zawieszono na okres 3 miesięcy. W styczniu 2008 roku wznowiono chemioterapię według tego samego schematu R-CHOP, bez redukcji dawek leków. W związku z dobrą odpowiedzią na leczenie i wyraźną regresją zmian w badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych do maja 2008 roku

choremu podano łącznie 8 cykli R-CHOP. Tolerancja leczenia była bardzo dobra, a powikłania brzuszne nie nawróciły. Po chemioterapii uzyskano całkowitą remisję chłoniaka, potwierdzoną w badaniu tomograficznym klatki piersiowej i jamy brzusznej. Pacjent pozostaje w obserwacji ambulatoryjnej bez nawrotu choroby.

Przypadek 2

Mężczyzna, 32 lata, zgłosił się do onkologa w lipcu 2008 roku z powodu chudnięcia. Pacjent stracił kilkanaście kilogramów w ciągu ostatnich 6 miesięcy (spadek o ponad 10% masy wyjściowej). Nie zgłaszał żadnych innych dolegliwości, a w szczególności negował gorączkę, zlewne nocne poty bądź objawy ze strony przewodu pokarmowego. Nie palił tytoniu ani nie nadużywał alkoholu. Nie podawał żadnych chorób współistniejących. Jego stan ogólny był dobry (ECOG — 1). W badaniu fizykalnym zwracał uwagę znacznie powiększony prawy migdałek podniebienny z obecnością białawych czopów na powierzchni błony śluzowej. Nie stwierdzono limfadenopatii obwodowej ani hepatosplenomegalii. W badaniach laboratoryjnych wykazano istotne podwyższenie stężenia β_2 -mikroglobuliny, przy prawidłowej morfologii krwi obwodowej i pozostających w granicach normy stężeniach LDH i albumin. Tomografia komputerowa jamy brzusznej uwidoczniała patologiczną masę guzową naciekającą miąższ prawej nerki w jej górno-środkowej części o maksymalnym wymiarze 4,5 cm oraz pakiety powiększonych węzłów chłonnych interaortokawalnych powodujące uciśnięcie żyły głównej dolnej i tętnicy nerkowej prawej. Biopsja szpiku kostnego wykluczyła nacieczenie chłoniakowe. Rozpoznanie chłoniaka DLBCL typu NOS nastąpiło na podstawie biopsji powiększonego prawego migdałka podniebiennego. Oceniono stopień zaawansowania klinicznego na III EB, z obecnością 2 na 5 obciążających czynników prognostycznych według IPI. Na początku sierpnia 2008 roku rozpoczęto chemioterapię według schematu R-CHOP w dawkach standardowych. W trakcie pierwszego podania rytuksymabu u chorego wystąpiły dreszcze z przejściowym wzrostem ciepłoty ciała, które ustąpiły po włączeniu leczenia objawowego i zmniejszeniu szybkości wlewu. Trzy dni później pacjenta wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym. W 8. dobie po zakończeniu pierwszego cyklu chory został przyjęty do szpitala z powodu bardzo silnych bólów brzucha. W badaniu przedmiotowym zwracało uwagę przymusowe ułożenie pacjenta nieruchomo w pozycji leżącej, deskowate napięcie powłok brzusznych oraz dodatni objaw Bloomberga. Wykonano przeglądowe zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej i stwierdzono obecność powietrza pod kopułą przepony. Chorego operowano w trybie pilnym. W trakcie zabiegu stwierdzono perforację jelita cienkiego w połowie

jego długości w dwóch miejscach. Wykonano resekcję zmienionego chorobowo fragmentu jelita i odtworzono ciągłość przewodu pokarmowego drogą zespolenia bok do boku. W badaniu histopatologicznym usuniętego materiału w obszarze perforacji stwierdzono martwicę ściany jelita z ostrym naciekiem zapalnym, owrzodzeniem śluzówki, a także włóknikowo-ropnym naciekiem na jego powierzchni surowiczej. W wycinkach z miejsc przylegających do obszaru perforacji znaleziono analogiczny naciek włóknikowo-ropny na powierzchni surowiczej, jednak bez zmian w błonie śluzowej czy mięśniówce jelita. W usuniętym materiale nie znaleziono komórek chłoniakowych. Po okresie rekonwalescencji trwającym 4 tygodnie wznowiono leczenie systemowe. Podano jeden cykl CHOP bez rytuksymabu z niewielką redukcją dawek cytostatyków (cyklofosfamidu o 100 mg i doksorubicyny o 5 mg). Trzy tygodnie później pacjent otrzymał trzeci cykl chemioterapii, tym razem dołączono rytuksymab w dawce zmniejszonej o 100 mg. Leczenie systemowe według schematu R-CHOP kontynuowano później, wracając do wyjściowej dawki przeciwciała i zachowując zredukowane dawki cytostatyków. Pacjent otrzymał łącznie 7 cykli R-CHOP i 1 cykl CHOP, uzyskując całkowitą regresję kliniczną i obrazową. Powikłania brzuszne nie nawróciły, a jedynym działaniem niepożądanym immunochemioterapii był jednorazowy epizod neutropenii 3. stopnia bez gorączki i bez objawów infekcji. Chory pozostaje nadal w całkowitej remisji.

Dyskusja

W piśmiennictwie niejednokrotnie opisywano przypadki perforacji żołądka lub jelit u chorych z pierwotną lokalizacją chłoniaka DLBCL w przewodzie pokarmowym. Do perforacji dochodziło samoistnie bądź po rozpoczęciu leczenia onkologicznego — chemioterapii lub immunochemioterapii — na skutek rozpadu zmienionych nowotworowo tkanek [10–13]. Jednocześnie perforacje żołądka lub jelit niezmiennych chorobowo obserwowano w przebiegu immunoterapii różnymi przeciwciałami monoklonalnymi. Takie rzadko występujące powikłania stwierdzono np. u chorych leczonych bevacyzumabem z powodu glejaka mózgu czy u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w czasie terapii ipilimumabem [14–20]. Perforacje jelita opisywano również u pacjentów z potransplantacyjnymi zaburzeniami limfoproliferacyjnymi, po podaniu pojedynczej dawki rytuksymabu [21].

Opisując dwa przypadki perforacji jelita cienkiego u chorych z DLBCL, autorzy pragną zwrócić uwagę klinicystów na kilka ważnych aspektów. Po pierwsze, należy pamiętać o możliwości wystąpienia tego rzadkiego, ale groźnego dla życia powikłania po rozpoczęciu immunochemioterapii R-CHOP. Zalecana jest baczna

obserwacja chorych w ciągu pierwszych dni od podania pierwszego cyklu według schematu R-CHOP, a pacjenci powinni być poinformowani o konieczności szybkiego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych brzucha. Po drugie, w razie wystąpienia tego powikłania skrupulatna kontrola śródoperacyjna powinna wykluczyć ewentualną mnogość perforacji. Po upewnieniu się, że do perforacji doszło w jednym tylko miejscu, chirurg może dokonać zeszczenia ściany jelita, w przeciwnym jednak razie może być zmuszony do jego odcinkowej resekcji. Obaj pacjenci po rekonwalescencji mogli bezpiecznie kontynuować immunochemioterapię R-CHOP bez istotnych redukcji dawek. Pomimo tak poważnego powikłania na początku terapii otrzymali pełne zaplanowane dla nich leczenie systemowe z uzyskaniem całkowitej remisji choroby.

Ze względu na kazuistykę trudno się pokusić o wyodrębnienie czynników ryzyka wystąpienia perforacji po pierwszym cyklu R-CHOP. W obu przypadkach jednak powikłanie to dotyczyło młodych mężczyzn, bez dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, u których jedynym objawem ogólnym chłoniaka było chudnięcie. U każdego z nich w wykonanej przed leczeniem tomografii komputerowej stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej, a w badaniach dodatkowych podwyższone osoczowe stężenia β_2 -mikroglobuliny. Niejasny pozostaje mechanizm opisanego powikłania. Badanie histopatologiczne perforowanej części jelita cienkiego u jednego z pacjentów wykluczyło obecność nacieków chłoniakowych. Należy jednak wziąć pod uwagę hipotezę, że leczenie systemowe w tak chemiowrażliwym nowotworze mogło spowodować całkowitą szybką regresję niewielkich, niewidocznych w wyjściowych badaniach obrazowych, nacieków chłoniakowych ściany jelita. Opisywanie podobnych przypadków w specjalistycznych czasopismach i gromadzenie danych z różnych ośrodków onkologicznych, np. w postaci wspólnej bazy danych, umożliwiłoby przeanalizowanie większej grupy chorych. Znacznie łatwiejsze stałoby się wówczas zrozumienie patogenezy perforacji jelita po immunochemioterapii R-CHOP i ewentualne wyselekcjonowanie czynników ryzyka tego powikłania.

Piśmiennictwo

1. Fisher R.I, Miller T.P, O'Connor O.A. Diffuse Aggressive Lymphoma. *Hematology* 2004; 221–236.
2. Juszczyński P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010; 1: 15–28.
3. Ostrowska B., Walewski J. Możliwości i ograniczenia chemioterapii u chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B w wieku powyżej 60 lat. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005; 1: 201–210.
4. Coiffier B., Lepage E., Brière J. i wsp. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–242.
5. Pfreundschuh M., Trümper L., Österborg A. i wsp. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379–391.
6. Xia Y., Zhi-Ming Li, Yan-Xia Shi, Zhong-Jun Xia, Wen-Qi Jiang, Hui-Qiang Huang. Short-term efficacy of rituximab-CHOP and CHOP regimens on two subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Chinese Journal of Cancer* 2009; 28: 146–149.
7. Bil J., Winiarska M. Molekularne mechanizmy aktywności terapeutycznej rytyksymabu — przeciwciała monoklonalne anty-cd20. *Postępy Biologii Komórki* 2007; 34: 335–359.
8. Dotan E., Aggarwal C., Smith M.R. i wsp. Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pharmacy and Therapeutics* 2010; 35: 148–157.
9. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803–843.
10. Ara C., Coban S., Kayaalp C., Yilmaz S., Kirimlioglu V. Spontaneous intestinal perforation due to non-Hodgkin's lymphoma: evaluation of eight cases. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 1752–1756.
11. Wada M., Onda M., Tokunaga A. i wsp. Spontaneous gastrointestinal perforation in patients with lymphoma receiving chemotherapy and steroids. Report of three cases. *J. Nippon Med. Sch.* 1999; 66: 37–40.
12. Kollmar O., Becker S., Schilling M.K., Maurer C.A. Intestinal lymphoma perforations as a consequence of highly effective anti-CD20 antibody therapy. *Transplantation* 2002; 73: 669–670.
13. Yabuki K., Tamasaki Y., Satoh K., Maekawa T., Matsumoto M. Primary gastric lymphoma with spontaneous perforation: report of a case. *Surg. Today* 2000; 30: 1030–1033.
14. Kube R., Meyer F., Bien N., Schmidt C., Mroczkowski P., Dalicho S., Lippert H., Surgical management of bevacizumab-associated peritonitis due to perforation. *Zentralbl. Chir.* 2009; 134: 462–467.
15. Gamboa E.O., Rehms E.H., Haller N., Fournier's gangrene as a possible side effect of bevacizumab therapy for resected colorectal cancer. *Clin. Colorectal. Cancer* 2010; 9: 55–58.
16. Shord S.S., Bressler L.R., Tierney L.A., Cuellar S., George A., Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66: 999–1013.
17. Yoshinami T., Ichiba M., Hayashi S., Yamamoto K., Shibuya M., Higashimoto Y. A bowel perforation with metallic stent placement for advanced rectal cancer during bevacizumab-based chemotherapy. *Nippon Shokabiyō Gakkai Zasshi* 2010; 107: 625–631.
18. Tamiya A., Yamazaki K., Boku N. i wsp. Safety of bevacizumab treatment in combination with standard chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a retrospective review of 65 Japanese patients. *Int. J. Clin. Oncol.* 2009; 14: 513–517.
19. Boasberg P., Hamid O., O'Day S. Ipilimumab: unleashing the power of the immune system through CTLA-4 blockade.
20. Ralph C., Elkord E., Burt D.J. i wsp. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 1662–1672.
21. Cornejo A., Bohnenblust M., Harris C., Abrahamian G.A. Intestinal perforation associated with rituximab therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after liver transplantation. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 64: 857–860.