

Andrzej Witkoś<sup>1</sup>, Anna Żmuda-Siedlarczyk<sup>1</sup>, Łukasz Głogowski<sup>1</sup>, Zofia Rusinowska<sup>1</sup>,  
Ewa Nowakowska-Zajdel<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu

<sup>2</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Drobnokomórkowy rak płuca powikłany zespołem paranowotworowym pod postacią ostrej niewydolności nerek

Small-cell lung cancer complicated by paraneoplastic acute renal insufficiency

## Adres do korespondencji:

Lek. Andrzej Witkoś

Oddział Onkologii Klinicznej

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4

ul. Al. Legionów 10, 41-902 Bytom

Tel.: +48 (32) 396 45 81

Faks: +48 (32) 389 09 14

e-mail: andrzejwitkos@poczta.fm

## STRESZCZENIE

Nerkowe zespoły paranowotworowe mogą wynikać z uszkodzenia kanalików nerkowych i kłębków nerkowych. Nowotwory łite (najczęściej rak płuca, żołądka i jelita grubego) stanowią 5–10% przyczyn błoniastego zapalenia kłębuszków nerkowych. Najprawdopodobniej wiążą się z powstawaniem kompleksów immunologicznych, które są następstwem reakcji układu odpornościowego na krążące antygeny nowotworowe. Szczególnym wyzwaniem w codziennej praktyce onkologicznej jest chemioterapia chorych poddanych leczeniu nerkozastępczemu.

W pracy przedstawiono przebieg leczenia chorej z rozpoznaniem ostrej niewydolności nerek na tle zespołu paranowotworowego w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca.

**Słowa kluczowe:** drobnokomórkowy rak płuca, zespół paranowotworowy, ostra niewydolność nerek, dializoterapia, chemioterapia

## ABSTRACT

Nephrological paraneoplastic syndromes can be related to renal tubules and glomerules lesions. Solid tumors (most frequently lung cancer, gastric cancer and colorectal cancer) are responsible for 5 to 10% of membranaceous glomerulonephritis cases. The most probable cause is the development of immunologic complexes related to the reaction between immune system and circulating neoplastic antigens. Chemotherapy in dialyzed patients creates a serious challenge in daily clinical practice.

The paper presents treatment of patient with small-cell lung cancer and acute renal insufficiency resulting from neoplastic syndrome.

**Key words:** small-cell lung cancer, paraneoplastic syndrome, acute renal insufficiency, haemodialysis, chemotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2012, tom 8, nr 6, 255–259  
Copyright © 2012 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 6: 255–259

## Wstęp

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów [1]. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) stanowi obecnie około 15% rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca [2]. Mediana przeżycia chorych niepoddanych leczeniu wynosi, odpowiednio, 3 i 1,5 miesiąca w stadium ograniczonej i rozległej choroby [3]. Po zastosowaniu chemioterapii wielolekowej i napromieniania elektrycznego mózgowia w stadium rozległej choroby oraz chemioterapii z następową lub jednoczesną radioterapią na pierwotnie zajęty obszar i elektrycznego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego w zaawansowaniu ograniczonym do klatki piersiowej zdecydowanie wydłuża się czas przeżycia chorych. W stadium ograniczonej choroby można uzyskać nawet 2-letnie przeżycia u 20–40% chorych [4].

Najczęstszymi zespołami paranowotworowymi w przebiegu DRP są zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego, rzekomomiastyczny zespół Lamberta-Eatona, zespół Cushinga, encefalopatia, zwyrodnienie mózdkowe, obwodowa polineuropatia i retinopatia. Dużo rzadziej opisuje się nerkowe zespoły paranowotworowe [5, 6]. Po raz pierwszy zespół nerkowy opisany został w 1922 roku przez Galloway w postaci zespołu nerczycowego w związku z chorobą Hodgkina [7]. Rozpoznanie nerkowych zespołów paranowotworowych jest możliwe w przypadku nieobecności innych przyczyn uszkodzenia nerek, różnoczasowego rozpoznania choroby nowotworowej i nefropatii, uzyskania remisji zaburzeń czynności nerek po skutecznym leczeniu nowotworu oraz nawrotu nefropatii podczas progresji choroby nowotworowej [8].

Nerkowe zespoły paranowotworowe mogą być związane z uszkodzeniem kanalików nerkowych w przebiegu szpiczaka mnogiego (złogi łańcuchów lekkich immunoglobulin), odkładaniem złogów amyloidu (szpiczak mnogi, ziarnica złośliwa, rak płuca, czerniak) i uszkodzeniem kłębków nerkowych w guzach łitych [9]. Najczęściej spotykaną nefropatią jest błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, które dotyczy około 5–10% chorych na nowotwory łite (rak płuca, piersi, żołądka i jelita grubego) [10–12]. Błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych najprawdopodobniej wywołują kompleksy immunologiczne, które powstają w wyniku reakcji układu odpornościowego na krążące antygeny nowotworowe (np. antygen karcinoembrionalny, specyficzny antygen sterczowy oraz inne) [8]. Kompleksy odkładają się w błonie podstawnej kłębków nerkowych i powodują ich uszkodzenie. W przebiegu choroby nowotworowej może wystąpić — chociaż bardzo rzadko — każda postać kłębuszkowego zapalenia nerek. Nefropatia IgA często współwystępuje z rakiem nerkowokomórkowym [13], a nefropatia typu zmian minimalnych jest spotykana

w chłoniaku Hodgkina [14]. Istnieje dotąd niewiele publikacji na temat nefropatii w przebiegu chłoniaka Hodgkina i nadal nie wyjaśniono patogenety zmian. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że chemioterapia choroby podstawowej jest najlepszą metodą leczenia zaburzeń nerkowych związanych z chłoniakiem Hodgkina [14]. Często manifestacją kliniczną glomerulopatii jest zespół nerczycowy przebiegający z białkomoczem, hipoproteinemią, hipoalbuminemią i obrzękami, natomiast rzadko dochodzi do skrajnej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii. Zespół nerczycowy może być związany jeszcze z innymi dodatkowymi czynnikami związanymi z nowotworami lub innymi chorobami przewlekłymi. Do czynników ryzyka towarzyszących wymienionym chorobom współwystępującym można zaliczyć: nadpłytkowość, zaburzenia układu krzepnięcia, odwodnienie, hiperlipidemię, zaburzenia odżywienia, infekcje [8].

W przebiegu raka płuca glomerulopatie obserwuje się u 1–3% chorych [12, 15]. Przyczyną niewydolności nerek w raku płuca może być jatrogenne uszkodzenie związane ze stosowaniem leków cytotoksycznych (szczególnie cisplatyny). Prawidłowa kwalifikacja chorych do leczenia z uwzględnieniem wskaźnika przesączania kreatyniny oraz nawodnienie z zachowaniem odpowiedniej długości wlewu (1 mg/1 minutę lub mniej) przy zastosowaniu diuretyków osmotycznych zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłania [16–18]. Obecnie trwają badania nad znalezieniem skutecznych substancji nefroprotektorycznych i nad modyfikacją samej cząsteczki leku w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności nerek.

## Opis przypadku

Chora w wieku 54 lat w marcu 2009 roku została przyjęta do Kliniki Chirurgii Naczyniowej z powodu zakrzepicy żyły udowej prawej rozpoznanej na podstawie ultrasonografii metodą Dopplera. W leczeniu stosowano heparynę niefrakcjonowaną oraz miejscowe postępowanie przeciwzapalne, co przyniosło poprawę stanu miejscowego. Ponadto w trakcie badania ultrasonograficznego stwierdzono nieprawidłowe węzły chłonne okolicy pachwiny prawej.

Do dalszej diagnostyki chorą skierowano na oddział chirurgii w miejscu zamieszkania. W badaniu komputerowej tomografii jamy brzusznej i miednicy stwierdzono limfadenopatię zaotrzewnową na całym przebiegu głównych naczyń. Chorą zakwalifikowano do laparotomii zwiadowczej. Pobrano węzły chłonne do badania histopatologicznego i rozpoznano drobnokomórkowego raka, co potwierdzono podczas oceny patomorfologa w innym ośrodku. Ostatecznie u chorej rozpoznano DRP w stopniu zaawansowania ED i zaproponowano leczenie systemowe w miejscu zamieszkania.

Przed rozpoczęciem leczenia stan ogólny uległ pogorszeniu i w maju 2009 roku chora została przyjęta na oddział nefrologii z powodu bezmoczności i ostrej niewydolności nerek. Przy przyjęciu stan chorej był ciężki (stopień 3/4 według skali WHO). Stwierdzono nadciśnienie tętnicze (160/100 mm Hg), obrzęki kończyn dolnych (masa ciała 110 kg). W badaniach laboratoryjnych wykazano: stężenie kreatyniny 1118  $\mu\text{mol/l}$ , stężenie mocznika 26,3 mmol/l, stężenie potasu 6,8 mmol/l i stężenie fosforu 2,5 mmol/l. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono niewielką obecność białka 0,15 g/l oraz erytrocyturę. Konsultujący urolog wykluczył pozanerkową przyczynę niewydolności i chorą po konsultacji nefrologicznej zakwalifikowano do dializoterapii.

Po tygodniu leczenia nerkozastępczego uzyskano poprawę stanu ogólnego, redukcję masy ciała o 10 kg oraz normalizację stężeń elektrolitów z nadal utrzymującym się bezmoczem. Chorą ponownie konsultowano onkologicznie i — mimo nadal prowadzonego leczenia nerkozastępczego — zakwalifikowano do chemioterapii (uzasadnienie: młody wiek, nieobecność chorób współistniejących, spodziewana poprawa po zastosowaniu chemioterapii) według schematu EP (etopozyd i cisplatyna). W czerwcu 2009 roku chora otrzymała pierwszy cykl leczenia w zredukowanych dawkach (cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> i etopozyd 60 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1. dniu). Nie zastosowano dodatkowego nawodnienia, poza niezbędnym do uzyskania odpowiedniego stężenia leków. Po zastosowaniu chemioterapii wystąpiły niewielkie nudności i wymioty oraz osłabienie i brak apetytu, które utrzymywały się przez 7 dni. Ze względu na nasiloną niedokrwistość (stopień 3. według klasyfikacji WHO) chorej przetoczono 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Od 2. doby po zastosowaniu chemioterapii obserwowano wzrost ilości wydalanego moczu, a w 4. dobie uzyskano diurezę o objętości 600 ml w ciągu doby. Po tygodniu od zastosowania chemioterapii przeprowadzono ostatnią dializoterapię. Od początku pobytu na oddziale nefrologii (tzn. od trzeciej dekady maja do połowy czerwca) wykonano 15 dializ. Po zakończonym leczeniu nerkozastępczym obserwowano poliurię, co skutkowało koniecznością zastosowania infuzji dożylnych.

Po około 3 tygodniach chorą przyjęto w celu zastosowania drugiego cyklu chemioterapii. Przy przyjęciu stwierdzono zdecydowaną poprawę stanu ogólnego. W kontrolnych badaniach biochemicznych parametry nerkowe uległy stopniowej normalizacji: stężenie kreatyniny wynosiło 192  $\mu\text{mol/l}$  przy wskaźniku przesączania 25 ml/min oraz stwierdzono niewielką niedokrwistość (stopień 1. według WHO) przy prawidłowych pozostałych parametrach morfologii krwi. W związku z wcześniej przerwaniem leczeniem nerkozastępczym cisplatynę zastąpiono karboplatyną. Dawkę karboplatyny obliczono dla AUC 6. Etopozyd stosowano przez 3 kolejne dni w dawce zredukowanej o 25% (wymieniony schemat leczenia utrzymano do końca chemioterapii).

W terminie trzeciego cyklu chemioterapii chora zgłaszała kilkukrotne pełne utraty przytomności. Po konsultacji neurologicznej wykonano badanie komputerowej tomografii ośrodkowego układu nerwowego z kontrastem. Nie stwierdzono zmian o charakterze przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (podanie kontrastu nie wpłynęło na pogorszenie funkcji nerek). Za przyczynę omdleń uznano niedociśnienie ortostatyczne o charakterze jatrogennym i — po zredukowaniu dawek dotychczas stosowanych z powodu nadciśnienia tętniczego leków — nie odnotowano dalszych incydentów utraty przytomności.

Następnie chora otrzymała z tygodniowym opóźnieniem kolejny (trzeci) cykl chemioterapii przy bardzo dobrej tolerancji leczenia. Ostatni — czwarty — cykl leczenia zastosowany w sierpniu 2009 roku nie spowodował działań niepożądanych. Obserwowano dalszą poprawę wydolności nerek i podczas trzeciego oraz czwartego cyklu wartości stężenia kreatyniny wynosiły, odpowiednio, 123  $\mu\text{mol/l}$  i 92  $\mu\text{mol/l}$ .

Wyniki badań kontrolnych — wykonanych po zakończonym leczeniu — wykazały stabilizację zmian w komputerowej tomografii klatki piersiowej (w porównaniu z opisem z kwietnia 2009 roku) oraz całkowitą regresję limfadenopatii w badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej. Zdecydowano o zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego i obserwacji chorej. Pacjentki nie zakwalifikowano do elektywnej radioterapii mózgowia. Nie wymagała ona również radioterapii paliatywnej na obszar klatki piersiowej.

W grudniu 2009 roku chora z powodu pogorszenia stanu ogólnego i progresji zmian nowotworowych w badaniach obrazowych została hospitalizowana na oddziale onkologii. W trakcie pobytu stwierdzono ponownie pogorszenie czynności nerek z postępującą oligurią. W badaniach obrazowych nie obserwowano cech poszerzenia układu miedniczkowo-kielichowego, jako ewentualnej przyczyny limfadenopatii brzusznej. Pod koniec grudnia chorą wypisano do domu z zaleceniem leczenia objawowego. Chora zmarła w domu po 8 miesiącach od rozpoznania choroby.

## Dyskusja

Podjęcie decyzji terapeutycznych u chorych na nowotwory jest coraz trudniejsze z powodu współwystępowania chorób przewlekłych i niewydolności narządowej oraz zaawansowanego wieku pacjentów, ale także z powodu udokumentowanej toksyczności leczenia przeciwnowotworowego. Zastosowanie nowych leków (w tym ukierunkowanych molekularnie) z jednej strony poprawia wyniki leczenia chorych, ale z drugiej strony równocześnie naraża na występowanie neurotoksyczności, nefrotoksyczności, kardiotoxyczności i innych

powikłań. Kwalifikacja chorych do leczenia wymaga wiedzy internistycznej i stałego monitorowania stanu ogólnego chorego.

Niewydolność nerek u chorych na nowotwory złośliwe występuje w przebiegu zespołu paranowotworowego, chorób niezwiązanych z procesem nowotworowym oraz powikłań leczenia przeciwnowotworowego. Coraz częściej pojawia się trudność w podjęciu decyzji o leczeniu przeciwnowotworowym chorych, u których obserwuje się objawy niewydolności nerek. Wiadomo, że leczenie chorych z wtórną do choroby nowotworowej glomerulopatią wymaga różnoczasowego leczenia nefrologicznego i przeciwnowotworowego. Nefrotoksyczność leków utrudnia podjęcie decyzji.

Informacje na temat farmakokinetyki leków cytotoksycznych u chorych poddawanych hemodializie są nieliczne. Stosowanie chemioterapii u pacjentów ze skrajną niewydolnością nerek nie jest postępowaniem standardowym niezależnie od coraz większego doświadczenia i wiedzy na temat leków cytotoksycznych. Kwalifikacja chorych ze skrajną niewydolnością nerek do leczenia nerkozastępczego i równoczesowej chemioterapii powinna być zindywidualizowana. Wydaje się być uzasadniona w przypadku chemiowrażliwości nowotworu i możliwości uzyskania odpowiedzi na leczenie (poprawa jakości życia i wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorego).

Przedstawiony przebieg choroby osoby bez obciążeń dodatkowymi chorobami poza niewydolnością nerek potwierdza, że sposób postępowania był optymalny. Uzyskano przeżycie całkowite zgodne z obserwowanym w przypadku rozległej postaci DRP, zdecydowaną poprawę stanu ogólnego i wyrównanie parametrów czynności nerek. Dawki leków dobrano na podstawie dostępnego piśmiennictwa. U większości chorych na nowotwory płuc z równocześnie występującą skrajną niewydolnością nerek stosowano cisplatynę oraz etopozyd w dawkach zredukowanych o 50% i obserwowano dość dobrą tolerancję leczenia [15–18].

U chorych na DRP wykazano ścisłą korelację między dawkami leków i prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie dawek suboptymalnych wpływa na skrócenie przeżycia chorych [19]. Pojawiły się też doniesienia o możliwości eskalacji dawek leków u chorych poddawanych równocześnie hemodializie [20].

Watanabe i wsp. stosowali cisplatynę i etopozyd w dawkach wzrastających u chorych z DRP poddawanych równocześnie chemioterapii i hemodializowanych, dochodząc w trzecim i czwartym cyklu do dawek wykorzystywanych w sytuacji prawidłowej wydolności nerek. Poza przedłużoną trombocytopenią i anemią w cytowanym badaniu nie stwierdzono u chorych poważnych powikłań. Cisplatynę stosowano bezpośrednio przed dializą.

W kilku doniesieniach u chorych z rozpoznaniem DRP zamiast cisplatyny stosowano karboplatinę (najczęściej 300 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu cyklu) w skojarzeniu z etopozydem (50 mg/m<sup>2</sup> przez 3 kolejne dni) przed zabiegiem dializy. Nie obserwowano zagrażających życiu powikłań. U 2 z 5 pacjentów po pierwszym cyklu zredukowano dawki leków o 20% z powodu neutropenii 3. i 4. stopnia oraz trombocytopenii [21–24].

W podsumowaniu należy podkreślić, że istnieje uzasadnienie dla stosowania chemioterapii u chorych hemodializowanych pod warunkiem, że nowotwór złośliwy jest chemiowrażliwy i brakuje innych przeciwwskazań do leczenia przeciwnowotworowego. Natomiast potrzebne są dalsze badania nad farmakokinetyką leków cytotoksycznych i optymalnym ich dawkowaniem w przebiegu równocześnie stosowanego leczenia nerkozastępczego.

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa 2009.
2. Tyczyński J.E., Bray F., Parkin D.M. Lung cancer in Europe 2000 epidemiology, prevention and early detection. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 45–55.
3. Krzakowski M., Orłowski T.M. Nowotwory płuca i klatki piersiowej. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006; 801–845.
4. Lally B.E., Urbanic J.J., Blackstock A.W. i wsp. Small-cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007; 12: 1096–1104.
5. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006; 571–582.
6. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1, 2: 57–56.
7. Galloway J. Remarks on Hodgkin's diseases. *Br. Med. J.* 1922; 2: 1201–1204.
8. Bacchetta J., Juillard L., Cochat P., Droz J.P. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009; 70: 39–58.
9. Davidson A.M. Renal diseases associated with malignancies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (supl. 6): 13–14.
10. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int.* 1999; 56: 355–377.
11. Hruby Z. Glomerulopatie wtórne. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; 1295–1299.
12. Yangui I., Msaad S., Smaoui M. i wsp. Small-cell lung cancer and rapidly fatal nephritic syndrome. *Rev. Pneumol. Clin.* 2007; 63: 331–334.
13. Magyarlaci T., Kiss B., Buzogany I. i wsp. Renal cell carcinoma and para-neoplastic IgA nephropathy. *Nephron* 1999; 82: 127–130.
14. Audard V., Larousserie F., Grimbert P. i wsp. Minimal change nephritic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney International* 2006; 69: 2251–2260.
15. Suwata J., Hiraga S., Hida M., Takamiya T., Lida T., Sato T. Study on changes in plasma platinum concentrations after administration of CDDP to maintenance hemodialysis patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988; 15: 243–248.
16. Sturn W., Sanwald R., Ehninger G. Pharmacokinetics of cisplatin in long-term hemodialysis treatment. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1989; 114: 337–339.
17. Kamizuru M., Iwata H., Terada T. i wsp. Chemotherapy in hemodialysis patient with metastatic testicular cancer; pharmacokinetics of etoposide and cisplatin. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2000; 599–603.
18. Ayabe H., Uchikawa T., Kimino K., Tagawa Y., Kawahara K., Tomita M. Pharmacokinetics of cisplatin and vindesine in a pa-

- tient with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 9: 3283–3285.
19. Cornelison T.L., Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin and ormaplatin. *Gynecol. Oncology* 1993; 50: 147–158.
  20. Anand A.J., Bashey B. Newer insights into cisplatin nephrotoxicity. *Ann. Pharmacotherapy* 1993; 27: 1519–1525.
  21. Strupp R., Monnerat C., Turrisi A.T. i wsp. Small-cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004; 45: 105–117.
  22. Watanabe R., Takiguchi Y., Moriya T. i wsp. Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 25–30.
  23. Yanagawa H., Takishita Y., Shinohara T., Tanaka H., Sumitani H. Combination chemotherapy with carboplatin and etoposide against lung adenocarcinoma in a patient undergoing hemodialysis: case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993; 20: 2409–2411.
  24. Inoue A., Saijo Y., Kikuchi T. i wsp. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 51–54.