

01

Zaawansowany rak drobnokomórkowy płuca u chorej leczonej immunosupresyjnie po przeszczepieniu wątroby

Magdalena Knetki-Wróblewska, Katarzyna Zajda

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Wstęp

Nowotwory stanowią istotną przyczynę zgonów u chorych leczonych immunosupresyjnie po przeszczepieniu narządów, a ryzyko zachorowania jest wyższe niż w ogólnej populacji. U chorych po przeszczepieniu wątroby najczęściej obserwuje się nowotwory skóry, limfoproliferacyjną chorobę potransplantacyjną (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) i chłoniaka Hodgkina, a spośród nowotworów litych – raka płuca i raka nerkowokomórkowego. Czynniki ryzyka występowania nowotworów podczas leczenia immunosupresyjnego są między innymi starszy wiek chorego, nikotyzm i nadużywanie alkoholu.

Opis przedstawia przypadek młodej chorej, obciążonej jedynie autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, u której 5 lat po przeszczepieniu wątroby rozpoznano drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium uogólnionym.

Opis przypadku

Trzydziestoletnia chora w 2003 roku przeżyła transplantację z powodu niewydolności wątroby w przebiegu zapalenia autoimmunologicznego, a następnie otrzymywała prednizon oraz temsrolimus. W 2008 roku z powodu duszności wysiłkowej i kaszlu wykonano badanie KT klatki piersiowej, które uwidocznilo guz płuca prawego ze współistniejącym płynem w prawej jamie opłucnej oraz liczne przerzuty w wątrobie i trzustce (mózg i kości – przerzuty nieobecne). Na podstawie badania wycinków pobranych podczas bronchoskopii rozpoznano DRP. Stan sprawności w chwili rozpoczęcia przyjęcia był dość dobry (WHO — 1), występowała duszność wysiłkowa i spoczynkowa oraz kaszel bez krwiopłucia. W badaniu przedmiotowym stwierdzano cechy zespołu żyły głównej górnej, ściszenie szmeru pęcherzykowego nad dolnym polem płuca prawego. W badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższone wartości wskaźników czynności nerek (stężenie kreatyniny — 1,68 mg/dl, klirens — 56 ml/min) oraz podwyższone stężenie D-Dimerów (1429 ug/l). Z uwagi na stopień zaawansowania choroby chorą zakwalifikowano do chemioterapii według schematu PE (cisplatyna 30 mg/m² d. 1–3, etopozyd 100 mg/m² d. 1–3). Leczenie rozpoczęto w lipcu 2008 roku. Pierwszy cykl leczenia był powikłany gorączką neutropeniczną pomimo stosowania pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej pegfilgrastymem, a podczas kolejnych cykli występowały infekcje dróg oddechowych bez współwystępującej neutropenii. Ponadto obserwowano bezobjawową małopłytkowość 4. stopnia według CTCAE oraz pogorszenie czynności nerek. W związku z tym zmodyfikowano schemat chemioterapii (włączono karboplatynę zamiast cisplatyny). Łącznie zastosowano 4 cykle chemioterapii uzyskując niemal całkowitą remisję i zakwalifikowano chorą do profilaktycznego napromieniania mózgowia, które przeprowadzono w listopadzie 2008 roku. Chora pozostaje w obserwacji Centrum Onkologii-Instytutu – utrzymuje się bardzo dobry stan ogólny bez klinicznych i radiologicznych cech progresji choroby. Jednocześnie chora pozostaje pod opieką Instytutu Transplantologii w Warszawie i jest stale leczona immunosupresyjnie.

Podsumowanie

Drobnokomórkowy rak płuca w stadium uogólnienia pozostaje chorobą o bardzo złym rokowaniu. W opisanym przypadku chora leczona immunosupresyjnie została zakwalifikowana do standardowej chemioterapii dwulekowej. Obserwowano istotne powikłania infekcyjne wymagające hospitalizacji i intensywnej antybiotykoterapii. Zastosowano 4 cykle leczenia w dawkach należnych i uzyskano niemal całkowitą remisję. Obecnie minęło 6 lat od rozpoznania choroby oraz 11 lat od przeszczepienia wątroby. Opisywany przypadek wskazuje, że intensywne leczenie chorych po przeszczepieniu narządów jest uzasadnione pod warunkiem zadowalającego stanu sprawności. Podczas leczenia konieczna jest ścisła współpraca ze specjalistami w dziedzinie transplantologii.

Komentarz eksperta

Sergiusz Nawrocki

Prawidłowy nadzór immunologiczny odgrywa istotną rolę w eliminowaniu komórek uszkodzonych przez mutageny. Przewlekłe niedobory odporności prawdopodobnie ułatwiają i przyspieszają progresję choroby nowotworowej, dlatego długotrwałe leczenie immunosupresyjne zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwór. Opisywany przypadek uogólnionego raka płuca u młodej osoby jest potwierdzeniem tej tezy, chociaż należy podkreślić, że w wielu badaniach epidemiologicznych wskazywano, że być może nie sama immunosupresja, a raczej infekcje wirusowe mogą powodować chorobę nowotworową. Z tego powodu osoby poddane leczeniu immunosupresyjnemu powinny być poinformowane o takim ryzyku, aby nie lekcewały ewentualnych wczesnych objawów choroby, a lekarze zajmujący się leczeniem immunosupresyjnym powinni wykazywać wzmożoną czujność onkologiczną.

W opisywanym przypadku chorej zwraca uwagę długi okres (6 lat) przeżycia bez progresji choroby, co jest bardzo rzadkie w rozsiały drobnokomórkowym raku płuca. Można spekulować, czy wiąże się to z odmienną biologią choroby u osoby poddanej immunosupresji.

Nie znalazłem przekonujących doniesień na ten temat. Fakt ten, jak słusznie zauważają autorzy, wskazuje na zasadność rozważenia standardowego leczenia chorych w stanie immunosupresji pomimo istotnie wyższego ryzyka powikłań.

02

Posteroidowa śpiączka hiperglikemiczna u chorej z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca (DRP) z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Aleksandra Piórek, Adam Płuzański, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp

Glukokortykosteroidy (GKS) są powszechnie stosowane w onkologii. Zakres wskazań i dawkowanie jest szerokie. Kilkudniowe podawanie GKS stanowi element leczenia przeciwwymiotnego i premedykacji do chemioterapii. Działanie przeciwobrzękowe steroidów znajduje zastosowanie przy leczeniu objawów przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), czy zespołu ucisku rdzenia kręgowego. Działania niepożądane towarzyszące steroidoterapii mogą prowadzić do ciężkich powikłań takich jak śpiączka hiperglikemiczna, które mogą stanowić zagrożenie dla życia chorych.

Opis przypadku

W czerwcu 2013 roku zgłosiła się 65-letnia kobieta z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca (DRP) (c T4N2M0, CS IIIB, postać LD). Zgłaszała osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku, duszność wysiłkową (KPS-80). W wywiadzie wieloletni nikotynizm, POCHP, stabilna choroba wieńcowa (LVEF 68%), łuszczyca, choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych, depresja. Z uwagi na choroby współwystępujących została zakwalifikowana do leczenia skojarzonego RCTH z sekwencyjnym stosowaniem obu metod. W lipcu 2013 roku rozpoczęła chemioterapię według schematu PE w osłonie leków przeciwwymiotnych — ondansetron, deksametazon (Dx). W sierpniu 2013 roku po zakończeniu 2 cykli chemioterapii chora nie wyraziła zgody na radioterapię. Zdecydowano o kontynuacji chemioterapii. W badaniu komputerowej tomografii (CT) klatki piersiowej po 2 i 4 cyklach leczenia uzyskano częściową regresję zmian. Chora nie wyraziła zgody na profilaktyczne napromienianie mózgowia. W grudniu 2013 roku podczas wizyty kontrolnej zgłosiła osłabienie siły mięśniowej kończyn oraz dolegliwości bólowe głowy (KPS-70). W badaniu KT OUN opisano liczne drobne (do 15 mm) zmiany przerzutowe, otoczone strefą obrzęku. W kontrolnym RTG klatki piersiowej utrzymywała się częściowa regresja. Chora otrzymała paliatywne napromienianie na obszar OUN. Równocześnie zastosowano leczenia przeciwobrzękowe. Początkowo Dx 3x4mg p.o. dziennie, a następnie w trakcie radioterapii 3 × 8 mg *i.v.* Po zakończonym napromienianiu została wypisana do domu z zaleceniem przyjmowania Dx 2 × 8 mg *p.o.* i stopniową redukcją dawki o 2 mg/tydzień pod kontrolą lekarza rodzinnego. 23 stycznia 2014 roku chora została przyjęta w trybie nagłym do szpitala rejonowego w ciężkim stanie z zaburzeniami świadomości i kontaktu. Rozpoznano zespół hiperglikemiczno-hipermolalny (śpiączka hiperglikemiczna) ze stężeniem glukozy 752,92 mg/dl. Zastosowano intensywną insulinoterapię. W 3. dobie leczenia uzyskano zmniejszenie glikemii do 133,27 mg/dl i ustąpienie zaburzeń świadomości. W trakcie pobytu podjęto próbę zmniejszenia dawki GKS (Dx z aktualnie przyjmowanej w warunkach ambulatoryjnych dawki 2 6mg *p.o.* do 2 × 4 mg *p.o.*). Redukcja dawki spowodowała pogorszenie stanu sprawności i powrót objawów neurologicznych przerzutów do OUN. Konieczny był powrót do dawki wcześniej stosowanej co umożliwiło stabilizację stanu ogólnego chorej i zmniejszenie dolegliwości neurologicznych. Zdecydowano o kontynuacji leczenia Dx w dawce 2 × 6 mg *p.o.* i zastosowaniu stałej insulinoterapii. Przedstawione postępowanie umożliwiło utrzymanie bezpiecznych poziomów glikemii i kontrolę objawów przerzutów do OUN.

Omówienie

Działania niepożądane towarzyszące steroidoterapii mogą prowadzić do zagrażających życiu powikłań takich jak śpiączka hiperglikemiczna, która może być pierwszą manifestacją cukrzycy zwłaszcza u osób w starszym wieku (śmiertelność ok. 15%) [1]. Mechanizmy rozwoju, częstości występowania i leczenia cukrzycy posterydowej szczególnie w populacji chorych leczonych przeciwnowotworowo nie są do końca poznane.

Na ujawnienie zaburzeń tolerancji glukozy w czasie steroidoterapii wpływają: dawka, rodzaj stosowanego steroidu, czas trwania terapii, wiek chorego i czynniki genetyczne. Cukrzyca występuje sporadycznie przy dawce poniżej 0,5 mg prednizonu/kg/dobę, natomiast istotnie częściej przy dawkach 1–2 mg/kg/dobę. Dx ma silniejsze działanie diabetogenne niż prednizon i hydrokortyzon [2].

W omawianym przypadku zastosowanie Dx w trakcie chemioterapii jako leczenia przeciwwymiotnego nie wpłynęło na ujawnienie zaburzeń metabolizmu glukozy a wartości glikemii nie przekraczały 132 mg/dl. GKS ponownie zastosowano z uwagi na progresję choroby w OUN. W przeprowadzanych podczas hospitalizacji pomiarach stężenie glukozy nie przekraczało 150 mg/dl, jednak w krótkim czasie od wypisu ze szpitala u chorej rozwinęła się hiperglikemia, która w konsekwencji doprowadziła do śpiączki. Kontrola glikemii wymagała zastosowania intensywnej insulinoterapii.

Przyczyną szybkiego rozwoju śpiączki hiperglikemicznej w omawianym przypadku jest prawdopodobnie większa dawka Dx niż w zastosowanej poprzednio profilaktyce przeciwwymiotnej, dłuższy czas trwania steroidoterapii oraz być może ujawnienie się towarzyszącego progresji DRP zespołu paranowotworowego (hiperkortyzolemia paranowotworowa). W niektórych przypadkach ryzyko powikłań steroidoterapii może przekraczać korzyści związane z zastosowaniem tej grupy leków w leczeniu wspomagającym. Podczas steroidoterapii powinno się stosować minimalne, indywidualnie skuteczne dawki GKS przez jak najkrótszy czas. Regularne monito-

rowanie poziomu glikemii i wczesne wdrożenie leczenia przeciwcukrzycowego jest istotnym elementem najlepszej opieki objawowej prowadzonej zwłaszcza w warunkach ambulatoryjnych.

Piśmiennictwo

Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1200.
Krassowski J. Glucose tolerance in endocrinopathies. Diabetologia Praktyczna 2004; 5: 51–55.

Komentarz eksperta

Barbara Radecka

W każdym przypadku zastosowania steroidoterapii u chorych bez współistniejącej cukrzycy konieczna jest ocena ryzyka jej wystąpienia. Do najważniejszych czynników należą otyłość, siedzący tryb życia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe oraz wcześniej występujące zaburzenia tolerancji glukozy czy też (w przypadku kobiet) cukrzyca ciężarnych. W razie przewlekłego stosowania steroidów, szczególnie w wysokich dawkach, należy zalecić choremu przestrzeganie diety cukrzycowej, nawet w przypadku, gdy nie obserwuje się wcześniej upośledzenia tolerancji glukozy. Ważnym zagadnieniem jest monitorowanie glikemii, przy czym należy pamiętać, że u chorych leczonych steroidami poranna glikemia na czczo jest często prawidłowa, a wysokie stężenia glukozy we krwi występują w godzinach popołudniowych i wieczornych. U chorych poddanych przewlekłej steroidoterapii i obciążonych czynnikami ryzyka cukrzycy należy przez kilka dni monitorować dobowy profil glikemii, oznaczając stężenie na czczo oraz 2 godziny po każdym posiłku. Bywa to trudne, bowiem znaczna część chorych jest objęta tylko ambulatoryjną opieką onkologiczną i często nie towarzyszy temu właściwa opieka objawowa. Glukometr i glukotesty stosowane w warunkach domowych są wystarczającą metodą monitorowania uregulowanej cukrzycy, ale umożliwiają jej rozpoznawanie. Co więcej, są one pełnopłatne dla chorych bez rozpoznanej cukrzycy. Nie należy o tym zapominać, szczególnie w dobie intensywnej dyskusji nad ograniczeniem hospitalizacji stacjonarnych w leczeniu onkologicznym. Warto natomiast dodać, że cukrzyca indukowana steroidoterapią należy do cukrzycy typu 3 i po jej rozpoznaniu stosowane w diagnostyce i leczeniu preparaty podlegają ogólnie przyjętym zasadom refundacji.

U chorych na cukrzycę zastosowanie przewlekłej steroidoterapii wymaga ścisłego monitorowania glikemii oraz często modyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego. Optymalne wydaje się wdrożenie insulinoterapii z ewentualnym kojarzeniem z lekami doustnymi.

Niedocenianym problemem jest powszechnie występujące w populacji chorych na nowotwory (szczególnie chorych starszych) odwodnienie. Powodują je rozmaite przyczyny — biegunka, wymioty, stany zapalne przebiegające z wysoką gorączką i wzmożonym poceniem, podawanie hipermolalnych płynów czy wreszcie zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym powodujące uszkodzenia ośrodka pragnienia (z następowym zanikiem uczucia pragnienia). Odwodnienie jest niezwykle istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia dekomensacji dotychczas wyrównanej cukrzycy. Skrajnym przypadkiem takiej dekomensacji jest hipermolalna nieketonowa śpiączka cukrzycowa wywołana hiperглиkemią. Opisane tu czynniki, łącznie z niedostateczną opieką lekarską podczas pobytu chorej w domu, mogły mieć wpływ na opisany przypadek śpiączki.

Autorzy doniesienia rozważają również rolę hiperkortyzolemii paranowotworowej. Ektopowe wydzielanie kortyzolu jest niezwykle rzadkie w odróżnieniu od ektopowego wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), które obserwuje się dość często w DRP i guzach neuroendokrynych. Wydzielanie ACTH jest uważane za niekorzystny czynnik rokowniczy. W takich przypadkach cukrzyca jest tylko jednym z elementów objawowego zespołu Cushinga. W prezentowanym opisie przypadku nie podano informacji o innych objawach pozwalających na rozpoznanie zespołu Cushinga, co nie wyklucza jego istnienia. Badaniem pozwalającym na rozpoznanie hiperkortyzolemii paranowotworowej jest oznaczenie stężenia kortyzolu i/lub ACTH w surowicy krwi. Jest charakterystyczne, że stężenie ACTH wydzielanego ektopowo zwykle kilkakrotnie przekracza normę i jest znacząco wyższe niż w nadprodukcji ACTH spowodowanej obecnością gruczolaka przysadki. Cukrzyca towarzysząca hiperkortyzolemii paranowotworowej jest zwykle oporna na leczenie, wymaga ciągłej insulinoterapii i towarzyszy jej bardzo trudne do wyrównania skrajne obniżenie poziomu potasu.

03

Dwie zdrowe córki urodzone po autotransplantacji wykonanej u chorej na opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Ewa Mróz, Joanna Romejko-Jarosińska, Katarzyna Domańska, Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) należy do najczęściej rozpoznawanych nowotworów układu chłonnego, charakteryzuje się klinicznie agresywnym przebiegiem i podatnością na immunochemioterapię. Pomimo początkowo dobrej odpowiedzi u około 30% chorych dochodzi do niepowodzenia leczenia. U chorych poniżej 65. roku życia, w dobrym stanie sprawności i przy odpowiedzi na kolejne leczenie należy rozważyć konsolidację remisji za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT). Procedura auto-HSCT niesie ze sobą

ryzyko powikłań wczesnych i późnych, w tym zwiększone ryzyko uszkodzenia gonad, wczesnej menopauzy oraz niepłodności. Przedstawiamy przypadek 25-letniej pacjentki, która pomimo zastosowania dwóch schematów chemioterapii i auto-HSCT zachowała płodność.

Opis przypadku

W 2004 roku pacjentka dotychczas zdrowa zgłosiła się do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie z powodu powiększających się węzłów chłonnych szyjno - nadobojczykowych lewych. Na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego nadobojczykowego postawiono rozpoznanie DLBCL — *not other specified* (NOS). Pacjentka negowała objawy systemowe. Badania obrazowe uwidoczniły liczne węzły chłonne szyi, śródpiersia, rozległe zmiany kostne w kręgosłupie piersiowym, lędźwiowym i krzyżowym oraz kościach miednicy i udowych, zagrażające złamaniem. W trepanobiopsji nie stwierdzono nacieku chłoniaka. Wykazano podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), wzrost wartości B2-mikroglobuliny. Określono stopień zaawansowania na IVA i wartość 2 IPI dla chorych ≤ 60 . roku życia — grupa pośredniego ryzyka. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia według schematu R-CHOP (rituksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna prednizon). Po konsultacji radioterapeutycznej zdecydowano o odroczeniu radioterapii na zmiany kostne do czasu zakończenia chemioterapii. Pacjentka otrzymała 6 kursów R-CHOP. W badaniu tomografii komputerowej stwierdzono częściową remisję. Ze względu na wysoki stopień zaawansowania, liczne zmiany w kościach, młody wiek chorej oraz częściową odpowiedź po zastosowanym leczeniu zdecydowano o kontynuacji chemioterapii wg schematu ICE (Ifosfamid, Karboplatyna, Etopozyd) oraz kolekcji komórek macierzystych, w celu wykonania auto-HSCT. Po 2 kursach ICE w badaniu PET-CT potwierdzono całkowitą remisję metaboliczną. W listopadzie 2004 roku pacjentce podano chemioterapię mieloablacyjną BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan) i przetoczono komórki macierzyste CD34 w ilości 445×10^6 , co stanowiło $5,7 \times 10^6$ komórek macierzystych CD34+ na kilogram masy ciała. Obserwowano wczesne powikłania leczenia mieloablacyjnego: pancytopenię, nudności, wymioty, zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego, utratę owłosienia. Zarówno w trakcie chemioterapii według schematu R-CHOP, jak po auto-HSCT występowały u pacjentki zaburzenia miesiączkowania, pod postacią nieregularnych miesiączek. Po auto-HSCT pacjentka pozostawała w obserwacji, nie stosowała antykoncepcji. Dwukrotnie zaszła w ciążę. Urodziła dwie zdrowe córki: w październiku 2006 oraz kwietniu 2008, obie 10 pkt w skali Apgar. W listopadzie 2010 roku po 9 latach obserwacji w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie zakończono obserwację chorej.

Omówienie przypadku

Ryzyko bezpłodności po chemioterapii mieloablacyjnej, która może trwale uszkodzić gonady jest poważnym powikłaniem leczenia dla młodych chorych. Zależy ono od wieku, płci, rodzaju zastosowanych cytostatyków i ich łącznej dawki. Wzrasta u płci żeńskiej, po napromienianiu całego ciała, wraz ze zwiększającą się dawką leków alkilujących oraz u chorych powyżej 30 roku życia w chwili transplantacji [1]. Przedstawiana pacjentka pomimo zastosowania 2 schematów chemioterapii zawierających leki alkilujące oraz auto-HSCT zachowała płodność najprawdopodobniej ze względu na młody wiek w momencie rozpoczęcia leczenia oraz krótki czas — poniżej roku narażenia na chemioterapię.

Piśmiennictwo

1. Carter A., Robison L.L., Francisco L. i wsp. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplant survivor study. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37: 1023–1029.

Komentarz eksperta

Jan Walewski

Przedstawiony przypadek dotyczy młodej kobiety, u której uzyskano sukces terapeutyczny wyrażający się długotrwałym przeżyciem bezobjawowym oraz dwukrotnym poczęciem i urodzeniem zdrowych córek po zintensyfikowanym leczeniu systemowym z powodu agresywnego chłoniaka i obciążenia dwoma niepomyślnymi klinicznymi czynnikami rokowniczymi.

Optymalne postępowanie w takich przypadkach było — zarówno 10 lat temu, kiedy pacjentka rozpoczynała leczenie, jak i pozostaje obecnie — przedmiotem kontrowersji. Rokowanie co do przeżycia 5-letniego na podstawie Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (IPI, *international prognostic index*) można było oszacować na 51%, a przy zastosowaniu wersji IPI dla wieku poniżej 60 roku życia — na 46%. Przydatność tego wskaźnika, opracowanego przed ponad dwudziestoma laty, zanim wprowadzono do powszechnego stosowania uważany obecnie za optymalny program immunochemioterapii R-CHOP (przeciwciała anti-CD20, rytuksymab + tradycyjna chemioterapia standardowa), uważa się powszechnie za ograniczoną. W bieżącym roku opublikowano wyniki przedsięwzięcia międzynarodowego (*National Comprehensive Cancer Network* oraz *British Columbia Cancer Agency*), którego celem było zweryfikowanie przydatności IPI u chorych na DLBCL leczonych w latach 200–2010 według obecnych standardów w dwóch dużych i niezależnych grupach pacjentów — testowej i walidacyjnej [1]. Zasadniczo potwierdzono wartość rokowniczą wszystkich 5 niepomyślnych czynników rokowniczych (wiek, stan sprawności, stopień zaawansowania choroby, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy i umiejscowienia pozawęzłowe). Wprowadzono jednak kilka istotnych modyfikacji do modelu rokowniczego, wynikających z charakterystyki funkcji przeżycia w zależności od wieku (ciągła i liniowa) i aktywności LDH (wyrażonej jako iloraz wartości rzeczywistej do górnej granicy normy), która była nieliniowa i osiągała *plateau* na poziomie wartości równej 3. W związku z tym wiek i znormalizowane wartości LDH skategoryzowano w kilku przedziałach. Ponadto stwierdzono, że tylko niektóre umiejscowienia pozawęzłowe zachowują znamienność statystyczną wpływu na przeżycie: szpik, ośrodkowy układ nerwowy, wątroba i przewód pokarmowy oraz płuca, natomiast liczba zajętych umiejscowień pozawęzłowych nie wykazywała znamienności statystycznej. Wiele innych niż wymienione umiejscowienia pozawęzłowych, w tym zajęcie kości, nie miało znaczenia rokowniczego. Gdyby zastosowano ten nowy model rokowniczy do sytuacji omawianej pacjentki, należałoby ją zaliczyć do grupy ryzyka pośredniego–niskiego z prawdopodobieństwem 82% przeżycia 5 lat i 74% przeżycia wolnego od progresji choroby. Rokowanie byłoby więc znacząco lepsze niż wówczas oceniono i, być może, równie dobry wynik uzyskanoby bez konsolidującej autotransplantacji.

Aktualne zalecenia *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [2], które z natury rzeczy nie uwzględniają modelu rokowniczego NCCN-IPI, zawierają następujące stwierdzenia dotyczące młodych chorych na DLBCL w kategorii ryzyka pośredniego–wysokiego i wysokiego (Rekomendacja 2.3). Nie ma ustalonego standardu postępowania. Program R-CHOP21 może nie być wystarczający i można

zaoferować tym pacjentom programy bardziej intensywne niż R-CHOP, takie jak: R-CHOEP14, R-ACVBP, konsolidację z zastosowaniem wysokich dawek chemioterapii i autotransplantacji komórek krwiotwórczych lub inne programy intensywne, optymalnie w ramach badania klinicznego (poziom dowodowy: II, stopień rekomendacji: B). Zatem postępowanie przeprowadzone u omawianej chorej było zgodne z aktualnymi zaleceniami.

Niezależnie od zaleceń dotyczących etapu planowania leczenia u chorej stwierdzono niezadowolającą odpowiedź na leczenie pierwszej linii (brak całkowitej remisji według kryteriów tomografii komputerowej (CT), po 6 kursach leczenia) i dalsze postępowanie ustalono tak jak w przypadku pierwotnej oporności. Oba uzasadnienia można uznać za słuszne ze względu na wynik leczenia, ale obecnie zapewne wykonano by badanie PET-CT w celu oceny odpowiedzi na leczenie [3, 4].

Piśmiennictwo

1. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. i wsp. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123: 837–842.
2. Ghismini M., Vitolo U., Kimby E. i wsp. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann. Oncol.* 2013; 24: 561–576.
3. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. V.3.2014.

O4

Diagnostyka zmiany ogniskowej okolicy wątroby u pacjentki po amputacji piersi z powodu raka

Anna Janiak, Joanna Połowiczak-Przybyłek, Rafał Czyżykowski, Marta Frąckowiak, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp

Jeżeli u osób leczonych radykalnie z powodu nowotworu złośliwego w badaniu obrazowym lub klinicznym pojawia się nowe ognisko, najczęściej rozpoznawana jest wznowa nowotworu pierwotnego. Zawsze jednak należy rozważyć możliwość zachorowania na drugi nowotwór pierwotny, gdyż ryzyko tego jest oceniane na 1–16%.

Opis przypadku

W ramach programu wczesnego wykrywania raka piersi u 63-letniej chorej zobrazowano guzek piersi prawej (czerwiec 2013), którego nowotworowy charakter potwierdzono w badaniu cytologicznym. Wykonano amputację piersi prawej z biopsją węzła wartowniczego (wrzesień 2013), a ze względu na obecność przerzutów w węzłach chłonnych wykonano limfadenektomię pachową prawostronną. Rozpoznano raka naciekającego G2 w stopniu zaawansowania IIIC: pT3N3 z profilem receptorowym: ER 8/8(+), PR 0/8(-), HER2 3+(+). Chorą skierowano do oddziału chemioterapii celem rozpoczęcia leczenia uzupełniającego. Zalecono wykonanie niezbędnego w tym stopniu zaawansowania badania USG jamy brzusznej, w którym stwierdzono obecność patologicznej masy w okolicy pęcherzyka żółciowego o wymiarach 61 × 75 × 66 mm opisywanej jako zmiana najprawdopodobniej przerzutowa (badanie wykonane poza ośrodkiem). Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii według schematu AC uzależniając plan postępowania od ustalenia charakteru opisywanej zmiany. Radiolog wykonujący badanie USG jamy brzusznej w ośrodku onkologicznym wysunął podejrzenie pierwotnego nowotworu wątroby, a w wyniku biopsji gruboigłowej rozpoznano naciek niskozróżnicowanego raka, bez możliwości jednoznacznego wskazania punktu wyjścia nowotworu. Obraz nie wykluczał przerzutu raka piersi. Jednak w przeciwieństwie do profilu receptorowego stwierdzonego w materiale pooperacyjnym raka piersi w biopsji z wątroby nie stwierdzono obecności receptorów estrogenowych, ani nie wykazano nadmiernej ekspresji HER2. Porównanie obu preparatów ujawniło różny obraz morfologiczny zmian. W związku z niedostateczną ilością materiału niezbędnego do wykonania dalszych badań immunohistochemicznych nie udało się jednoznacznie określić charakteru zmiany. W wykonanych pomocniczo badaniach stwierdzono zwiększone stężenia CA125, a oznaczenia pozostałych markerów oraz USG endowaginalne były prawidłowe. W tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy mniejszej uwidoczono opisywaną wcześniej w segmencie 4. wątroby zmianę ogniskową wychodzącą najpewniej z pęcherzyka żółciowego. Po ponownej biopsji guboigłowej w wyniku histopatologicznym stwierdzono obecność raka gruczołowego G2 najbardziej odpowiadającego rakowi trzustki lub dróg żółciowych, a uwzględniając lokalizację zmiany wstępnie rozpoznano raka pęcherzyka żółciowego. W trakcie opisywanej diagnostyki pacjentka otrzymała 4 cykle chemioterapii według schematu AC (listopad 2013 – styczeń 2014). Po ustaleniu właściwego rozpoznania (nowotwór dróg żółciowych), wobec braku cech rozsiewu choroby w badaniach obrazowych, pacjentkę konsultowano chirurgicznie celem określenia możliwości przeprowadzenia radykalnego zabiegu, do którego pacjentka została zakwalifikowana. W oczekiwaniu na termin operacji podano I cykl chemioterapii cispłaty i gemcytabiną. Wykonano resekcję pęcherzyka żółciowego oraz segmentu IVb i V wątroby (marzec 2014). Ze względu na brak radykalności zabiegu operacyjnego wyznaczono termin przyjęcia do oddziału chemioterapii celem kontynuacji chemioterapii lub rozważenia zastosowania leczenia skojarzonego (radioterapii).

Omówienie

U opisywanej chorej z operacyjnym rakiem piersi badanie USG jamy brzusznej wykonane dopiero po zabiegu ujawniło obecność nieprawidłowej masy w okolicy wnęki wątroby. Biorąc pod uwagę duże (IIIC) zaawansowanie raka piersi oraz pierwszy opis badania obrazowego sugerujący przerzutowy charakter zmiany, można było spodziewać się rozpoznania raka piersi w stadium uogólnienia. Zde-

cydowano jednak o pogłębieniu diagnostyki i weryfikacji histopatologicznej ogniska. Zaowocowało to rozpoznaniem nowego nowotworu pierwotnego i całkowicie zmieniło sposób postępowania.

Komentarz eksperta

Violetta Sulżyc-Bielicka

Przedstawiony przypadek potwierdza konieczność skrupulatnej diagnostyki stadium zaawansowania nowotworu już w chwili rozpoznania oraz oceny współistniejących schorzeń. Pomaga to ustalić optymalny plan leczenia. W przypadku miejscowo zaawansowanego raka piersi w stadium IIIC, HER+, ER+, PR– z reguły rozpoczyna się leczenie od neoadjuwantowej chemioterapii.

Rozpoznana duża (ok. 7,5 cm), zwłaszcza pojedyncza zmiana ogniskowa w wątrobie (zmiany przerzutowe w wątrobie najczęściej są liczne), pomimo rozpoznania miejscowo zaawansowanego agresywnego raka piersi niewątpliwie wymaga określenia czy jest drugim pierwotnym nowotworem czy ma charakter przerzutowy.

Zdecydowanie należy weryfikować nieprawidłowe obrazy USG za pomocą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) lub cholangio-NMR z potwierdzeniem biopsją gruboigłową dającą wycinek tkankowy, pozwalający na przeprowadzenie wybranych oznaczeń immunohistochemicznych pomocnych w diagnostyce histopatologicznej nowotworów, jak również umożliwiające rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. Warto pamiętać jednak, że obraz markerów immunohistochemicznych w zmianach przerzutowych może zmieniać się w porównaniu z guzem pierwotnym.

Z drugiej strony, zmiany ogniskowe w wątrobie obejmują swoim spektrum również szereg zmian o charakterze łagodnym, jak naczynek, ogniskowy rozrost guzkowy (FNH, *focal nodular hyperplasia*) czy ogniskowe stłuszczenie. Czasami zmiany te stwarzają duże trudności diagnostyczne, jednak właściwe rozpoznanie ma podstawowe znaczenie dla dalszego postępowania. Autorzy, przeprowadzając poszerzoną diagnostykę, doprowadzili do zmiany wstępnego rozpoznania, co zmieniło dalsze leczenie chorej.

05

Samoistne pęknięcie portu naczyniowego z przemieszczeniem cewnika do prawej komory serca

Piotr Jacyk, Barbara Radecka, Tomasz Sachańbiński

Opolskie Centrum Onkologii

Wstęp

W chemioterapii nowotworów ze względu na toksyczność leków oraz przewlekły charakter leczenia bardzo ważną rolę odgrywa zapewnienie choremu bezpiecznego i trwałego dostępu naczyniowego. Dzięki rozwiązaniu Niderhubera od 1982 roku chorzy mogą korzystać z w pełni wszczepialnych kateterów zwanych portami naczyniowymi. Inwazyjny charakter takiego rozwiązania obarczony jest jednak ryzykiem powikłań. Spontaniczne uszkodzenia mechaniczne jak pęknięcia cewnika portu występują niezwykle rzadko i stanowią około 0,1% przypadków powikłań.

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek samoistnego pęknięcia portu naczyniowego z przemieszczeniem cewnika do prawej komory serca u 40-letniej chorej leczonej chemioterapią I linii z powodu rozsianego do kości i tkanek miękkich okołokręgosłupowych raka piersi prawej. Zabieg wszczepienia portu przeprowadzono w przerwie pomiędzy 2. i 3. cyklem. Prawdliwość implantacji potwierdzono badaniem radiologicznym, po czym podano planowo 3. cykl. Przy próbie podania kolejnego cyklu stwierdzono brak drożności cewnika. Chora nie odczuwała żadnych dolegliwości była w dobrym stanie, wydolna krążeniowo i oddechowo. Badaniem radiologicznym stwierdzono, że doszło do pęknięcia cewnika portu w miejscu jego połączenia z komorą z następowym przemieszczeniem cewnika do prawej części serca. Chorą w trybie pilnym skierowano na oddział kardiologii, gdzie przeprowadzono przeznaczeniowe usunięcie cewnika. W pracy przedstawiono dokumentację radiologiczną oraz film dokumentujący usunięcie cewnika z serca. Dokonano również przeglądu dostępnego pismnictwa.

Komentarz eksperta

Maria Litwiniuk

Zastosowanie w onkologii trwałych dostępow naczyniowych (ttzw. portów dożylnych) poprawiło komfort chorych i zwiększyło bezpieczeństwo chemioterapii. Dzięki temu, że procedura implantacji portu żylnego jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia, są one coraz powszechniej używane. Stosowanie portów naczyniowych, jak każda procedura medyczna, wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia powikłań. Najczęściej są to zakażenia (miejscowe i uogólnione) i powikłania zakrzepowe. Do rzadkich powikłań należą uszkodzenia mechaniczne. Przedstawiono przypadek samoistnego pęknięcia portu naczyniowego z przemieszczeniem cewnika do prawej komory serca. Takie powikłanie zdarza się bardzo rzadko, należy jednak pamiętać o możliwości wystąpienia takiego uszkodzenia i zawsze przed podaniem leku sprawdzać drożność cewnika. W przypadku wątpliwości konieczna jest kontrola radiologiczna. Porty naczyniowe są obsługiwane przez pielęgniarki, każda pielęgniarka podająca leki powinna więc być odpowiednio przeszkolona. Ośrodki, które ko-

rzyszają z portów naczyniowych, mają przygotowane informatory dla chorych. Warto przygotować wspólny, ogólnopolski informator, który będzie zawierał również informację o możliwości wystąpienia uszkodzeń mechanicznych w portach naczyniowych.

06

Porównanie toksyczności skórnych po zastosowaniu cetuksymabu u chorego na raka odbytnicy oraz doksorubicyny liposomalnej u chorej na raka jajnika

Magdalena Kędzierska, Sylwia Pogoda-Złotkowska, Monika Ryś-Bednarska,
Joanna Kubicka-Wołkowska, Dominika Kulejewska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp

Doksorubicyna liposomalna stosowana jest powszechnie u chorych z rakiem jajnika opornych na analogii platyny i paklitaksel. Ponad 20% chorych odpowiada na tę terapię, jednak jej podawanie obarczone jest wystąpieniem powikłań skórnych najczęściej pod postacią erytrodemii dłoniowo-podeszwy. Również terapia z zastosowaniem inhibitorów receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu prowadzi do wystąpienia toksyczności skórnych w mechanizmie zahamowania namnażania się i migracji keranocytów, aktywacji szlaków proapoptotycznych czy stymulacji nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, w postaci uwalniania licznych cytokin prozapalnych.

Opis przypadku

Chory lat 67 z rozpoznaniem progresji raka odbytnicy pod postacią przerzutów do wątroby został przyjęty do Kliniki Chemioterapii celem kwalifikacji do kolejnej linii leczenia. Stan sprawności chorego PS0, w wywiadzie z chorób towarzyszących nadciśnienie tętnicze. Chory w październiku 2011 roku miał wykonaną przednią resekcję odbytnicy, a następnie otrzymał uzupełniającą chemioradioterapię, którą zakończył w maju 2012 roku. Chory otrzymał 9 kursów irynotekanu (01.2013–28.05.2013), a następnie — ze względu na dalszą progresję — 6 cykli chemioterapii schematem XELOX (03.07–25.09.2013); z powodu wystąpienia polineuropatii obwodowej w obrębie rąk i stóp 5 kolejnych cykli chemioterapii podano z wyłączeniem oksaliplatyny (22.10.2013–22.01.2014). Objawy polineuropatii nie wycofały się, a w kontrolnym USG jamy brzusznej wykonanym w lutym 2014 roku stwierdzono dalszą progresję zmian w wątrobie. Chory otrzymał pierwsze podanie cetuksymabu. Po tygodniu na skórze klatki piersiowej i skórze pleców i twarzy zaobserwowano zmiany trądzikowo-krostkowe w stopni nasilenia 2. Zastosowano miejscowo klindamycynę i kontynuowano terapię. W terminie 3. podania zaobserwowano dalsze nasilenie zmian trądzikowych zlewających się z łuszczeniem naskórka i rumieniem (3. stopień). Podjęto decyzję o odstąpieniu od podania kolejnej dawki leku. Zastosowano doustnie doksycyklinę w dawce 2 × 100 mg przez 10 dni z dobrą reakcją, po 7 dniach podano 3. kurs leczenia. Zmiany skórne powoli się wycofały, chory kontynuuje leczenie.

U 53-letniej kobiety rozpoznawano raka jajnika i w listopadzie 2011 roku wykonano zabieg cytoredukcji nieoptymalnej obejmujący: histerektomię bez amputacji szyjki macicy ze względu na nacieki nowotworowe, adnektomię, omentektomię i apendektomię. Następnie chora otrzymała 6 cykli chemioterapii paklitaksel z karboplatiną. Leczenie systemowe zakończyła w marcu 2012 roku, a następnie przeszła zabieg relaparotomii z resekcją R0 szyjki macicy w kwietniu 2012 roku. W listopadzie z powodu niedrożności chora w trybie pilnym przeszła zabieg laparotomii z wyłonieniem stomii na jelicie cienkim. Chora była wyniszczona z utratą masy ciała powyżej 30%. Chorą skierowano do poradni żywieniowej, a po częściowym wyrównaniu niedoborów rozpoczęto monoterapię karboplatiną. Ze względu na wystąpienie małopłytkowości stopnia 3. i 4., po 1. i 2. kursie podjęto decyzję o zmianie chemioterapii na cisplatinę. Po podaniu 6 cykli w czerwcu 2013 roku uzyskano częściową remisję i znaczącą poprawę stanu klinicznego chorej.

W październiku 2013 roku stwierdzono progresję. Rozpoczęto leczenie doksorubicyną liposomalną w dawce 50 mg/m² co 4 tygodnie. W terminie 3. cyklu u chorej zaobserwowano nasiloną reakcję skórą w obrębie dłoni i stóp w postaci rumienia, obrzęku, wykwitów pęcherzowych, złuszczenia naskórka i grzybicy paznokci. Zastosowano antybiotyki doustne (doksycyklinę), leki przeciwgrzybicze (ketokonazol), lakier leczniczy do paznokci (batrafen). Uzyskano częściową poprawę po 4 tygodniach. W kontrolnym USG jamy brzusznej stwierdzono maszyną progresję zmian w wątrobie z towarzyszącą hiperbilirubinemią. Podjęto decyzję o zakończeniu leczenia przyczynowego i chorą skierowano do leczenia wyłącznie objawowego.

Omówienie przypadku

Wystąpienie toksyczności skórnych po zastosowaniu zarówno cetuksymabu jak i doksorubicyny liposomalnej może znacząco obniżać jakość życia leczonych pacjentów, przyczyniać się do konieczności modyfikacji dawki leku, przerwania lub zakończenia leczenia. Dlatego tak ważną jest systematyczna ocena całej skóry i błon śluzowych zarówno przed jak i w trakcie stosowanych terapii obarczonych takimi powikłaniami.

Komentarz eksperta

Sergiusz Nawrocki

Toksyczność skórna po zastosowaniu cetuksymabu i doksorubicyny liposomalnej ma cechy wspólne, takie jak częste występowanie tych powikłań, duży dyskomfort odczuwany przez chorego, konieczność modyfikacji planu leczenia (zredukowanie dawki leku lub zmiana harmonogramu leczenia, a czasem jego zaprzestanie), podobny sposób leczenia (antybiotyki i miejscowe leczenie przeciwzapalne).

Jednak bardziej istotne są cechy odróżniające powikłania skórne obserwowane w przypadku tych dwóch leków, takie jak odmienny patomechanizm, rodzaj i lokalizacja zmian, a przede wszystkim znaczenie kliniczne: w przypadku cetuksymabu stosowanego u chorych na raka jelita grubego wczesne wystąpienie intensywnego odczynu skórno-koreluje z odpowiedzią kliniczną na leczenie oraz przeżyciem i wydaje się niezależnym od molekularnego profilu guza (status *KRAS*) korzystnym czynnikiem prognostycznym. Z kolei chorzy na raka jelita grubego, w których nie występuje wysypka po zastosowaniu cetuksymabu, mają złe rokowanie i nie powinno się niepotrzebnie wydłużać nieskutecznego leczenia. Tego rodzaju prognostyczny charakter powikłań skórnych nie został stwierdzony w przypadku doksorubicyny liposomalnej. Często stosowana redukcja dawki z 50 mg/m² do 40 mg/m² wywołana właśnie odczynem skórny nie wydaje się zmniejszać skuteczności terapii doksorubicyną (choć nie zostało to potwierdzone w prospektywnych badaniach klinicznych). U chorych z zespołem ręka–stopa trzeba zwrócić uwagę na częstsze występowanie innych powikłań, między innymi neutropenii i zapalenia śluzówek jamy ustnej. Z kolei w przypadku cetuksymabu odradzałbym redukcję dawki leku z powodu powikłań skórnych i zalecałbym raczej bardziej intensywne działanie przeciwdziałające przykrym dla chorego objawom.

Piśmiennictwo

1. Stintzing S., Kapaun Ch., Laubender R.P. i wsp. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the EGFR signal transduction pathway: Results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int. J. Cancer* 2013; 132: 236–245.
2. Tanyi J.L., Smith J.A., Ramos L. i wsp. Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2009; 114: 219–224.

07

Zachorowania w ciągu 2 lat na trzy niezależne nowotwory pierwotne: czerniaka naczyniówki, raka trzonu macicy i GIST żołądka u 62-letniej chorej

Marcin Braun, Magdalena Krakowska, Sylwia Dębska-Szmich,
Sylwia Kaźmierczak-Łukaszewicz, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wstęp

Mnogie nowotwory złośliwe definiowane są jako nowotwory występujące w kilku niezależnych i pierwotnych umiejscowieniach. Występują stosunkowo rzadko, ale wymagają zindywidualizowanego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego. Ocenia się, że ryzyko drugiego pierwotnego nowotworu wynosi 6,6–9%, a ryzyko zachorowania na 3 nowotwory szacowane jest na około 0,5%. W niniejszej pracy przedstawiamy pacjentkę, u której w ciągu 2 lat rozpoznano 3 niezależne nowotwory złośliwe o odmiennej histogenezie: czerniaka naczyniówki, endometrioidalnego raka trzonu macicy oraz nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) zlokalizowany w żołądku.

Opis przypadku

W czerwcu 2012 roku u 62-letniej, niechorującej przewlekłe pacjentki, bez obciążającego wywiadu rodzinnego oraz narażenia na fizyczne, biologiczne lub chemiczne czynniki zwiększające ryzyko nowotworu, rozpoznano czerniaka naczyniówki lewej gałki ocznej (T2aN0M0). Chora została poddana radykalnej brachyterapii za pomocą aplikatora natwardówkowego zawierającego ¹⁰⁶Ru.

W lipcu 2012 roku u chorej pojawiły się silne bóle podbrzusza oraz krwawienie z narządu rodno. W badaniu USG stwierdzono nieprawidłowe, pogrubione (38 mm) endometrium. Wykonano zabieg łyżeczkowania jamy macicy. W wyskrobinach nie stwierdzono komórek nowotworowych. Z powodu nawrotu dolegliwości w październiku 2012 roku powtórzono badanie USG narządu rodno, a w grudniu 2012 roku wykonano histeroskopię z pobraniem wycinków. W obydwu badaniach nie stwierdzono zmian patologicznych. W lutym 2013 roku w kontrolnym USG ponownie uwidoczono nieprawidłowy obraz trzonu macicy. Wspólnie z chorą zdecydowano o wykonaniu panhysterektomii z limfadenektomią. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność raka endometrioidalnego G3 w stopniu zaawansowania IB wg FIGO. Wdrożono adjuwantową brachyterapię (HDR 192IR) w dawce 60 Gy.

W trakcie radioterapii pojawiły się u pacjentki bóle okolicy nadbrzusza. Z powodu utrzymywania się dolegliwości w czerwcu 2013 roku wykonano badanie USG jamy brzusznej i wykryto guz o wymiarach 23 × 19 mm umiejscowiony w okolicy żołądka. Na podstawie badania cytologicznego materiału pobranego ze zmiany wysunięto podejrzenie nowotworu złośliwego. Pacjentka została zakwalifikowana do zabiegu usunięcia guza. Radykalne (makro- i mikroskopowo) wycięcie zmiany wykonano w sierpniu 2013 r. W badaniu hist.-pat. materiału pooperacyjnego rozpoznano GIST [CD117 +, CD34+, aktywna mięśni gładkich (+), S100 (-) i desmina (-)] o wymiarach 1,5 cm × 1,5 cm × 2 cm, indeksie mitotycznym 0/50 HPF i stopniu zaawansowania pT1N0.

Obecnie pacjentka pozostaje pod opieką poradni onkologicznej, okulistycznej i ginekologicznej. Jest w stanie dobrym, nie stwierdza się u niej cech nawrotu żadnego z przebytych nowotworów.

Omówienie

U opisanej chorej zdiagnozowano trzy pierwotne nowotwory, które wystąpiły w ciągu 2 lat. Jest to sytuacja rzadko spotykana, chociaż mnogie nowotwory w ostatnich latach obserwowane są coraz częściej ze względu na narażenie na karcynogeny środowiskowe oraz jako powikłania wcześniejszego leczenia onkologicznego. Współwystępowanie czerniaka, raka trzonu macicy oraz GIST jest nietypowe i nie znaleźliśmy podobnych doniesień w literaturze. Krótki czas pomiędzy rozpoznaniem poszczególnych nowotworów oraz zróżnicowana lokalizacja pozwalają przypuszczać, że kolejne choroby nie były wyindukowane przez wcześniejsze leczenie onkologiczne. Bardzo ciekawe wydaje się być poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, czy za pomocą współcześnie dostępnych narzędzi bioinformatycznych można wytypować zmiany molekularne, które mogłyby leżeć u podłoża rozwoju takiego zespołu nowotworów. Ważna z klinicznego punktu widzenia jest odpowiedź na pytanie czy dalsze postępowanie z taką pacjentką powinno obejmować jakieś szczególne formy profilaktyki.

Komentarz eksperta

Kazimierz Drosik

Mnogie nowotwory, szczególnie więcej niż dwa, są rozpoznawane bardzo rzadko, ale przedstawiony przypadek wskazuje, że zawsze taką możliwość należy brać pod uwagę. Znacznie częściej w codziennej praktyce lekarz ma do czynienia z przerzutami odległymi z wcześniejszej albo jednocześnie rozpoznanej ogniska pierwotnego. Nie zawsze jednak pobierany jest materiał do badania mikroskopowego z ognisk wtórnych, może więc zdarzyć się pomyłka, w wyniku której zostanie rozpoczęte złe ukierunkowane leczenie.

W przypadku mnogich ognisk choroby szczególna uwaga powinna być zwrócona na najczęstsze, typowe miejsca przerzutowania rozpoznanego nowotworu i każda wątpliwość powinna być rozstrzygnięta badaniem mikroskopowym. Trudności mogą pojawić się przy nowotworach o podobnym obrazie mikroskopowym i w przypadku mieszanego utkania guza pierwotnego. Nie zawsze też zastosowanie badań immunohistochemicznych pozwala na rozwiązanie wszystkich wątpliwości. Niemniej jednak wydaje się, że korzystną sytuacją, w której pacjent prowadzony jest w jednym ośrodku i cały materiał tkankowy jest badany i przechowywany w jednym zakładzie patomorfologii.

Do czynników wpływających na ryzyko wzrostu liczby chorych z mnogimi nowotworami, oprócz wymienionych w omawianym opisie przypadku, dodałbym jeszcze wydłużenie średniego czasu życia i coraz lepsze wyniki leczenia chorych na nowotwory złośliwe. Niestety nadal niewiele wiadomo o ewentualnym molekularnym podłożu większości chorób nowotworowych. Można podejrzewać, że u omawianej chorej takie podłoże jest, ale na czym polega i jakie mogą być jego dalsze następstwa, będzie być może wiadomo w przyszłości.

08

Znaczenie współpracy patologa i onkologa klinicznego — opis chorej leczonej z powodu raka jajnika oraz raka piersi

Magdalena Krakowska, Joanna Połowinczak-Przybyłek, Urszula Czernek, Sylwia Dębska-Szmich, Robert Kubiak, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Wstęp

Według Krajowego Rejestru Nowotworów rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce, natomiast rak jajnika znajduje się na szóstym miejscu. Mnogie nowotwory złośliwe stanowią 16% przypadków raportowanych w bazie SEER, a ryzyko zachorowania na drugi nowotwór wynosi 6,6–9%.

Opis przypadku

W lipcu 2010 roku 61-letnia kobieta (ECOG PS1) zgłosiła się do poradni onkologicznej z powodu 8-centymetrowego guza okolicy pachwinowej lewej. W badaniach laboratoryjnych obserwowano zwiększenie stężeń markerów CA 15-3 (166,6 j./ml) i CA 125 (330,6 j./ml) oraz prawidłowe stężenie CEA. W USG jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej oraz mammografii nie zobrazowano nieprawidłowości. We wrześniu 2010 roku po wykonaniu resekcji guza pachwiny rozpoznano przerzut gruczolakoraka brodawkowatego G2 najprawdopodobniej wywodzący się z narządów płciowych. Pomimo wykonania tomografii komputerowej (CT) jamy brzusznej i miednicy oraz konsultacji ginekologicznej nie ustalono pierwotnego umiejscowienia nowotworu. W październiku 2010 r. w prawym dole pachowym stwierdzono powiększony węzeł chłonny. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa potwierdziła obecność komórek nowotworowych. Porównano materiał uzyskany z guza w pasze oraz pachwinie stwierdzając podobną morfologię komórek najbardziej odpowiadającą postaci drobnobrodawkowej surowiczego raka jajnika [E-kadheryna (+), mammoglobina –, WT1(+), PAX8(+)]. Chora otrzymała 6 cykli chemioterapii paklitakselem z karboplatiną uzyskując całkowitą remisję kliniczną oraz normalizację markera CA 125. W CT wykonanej 3 miesiące później zobrazowano w podbrzuszu litą jedenastocentymetrową masę. Stężenia markerów były prawidłowe. Chorą poddano

laparotomii — w trakcie operacji stwierdzono powiększoną macicę oraz zrośnięcie sieci większej z otrzewną. Wykonano resekcję macicy, przydatków oraz sieci większej — w badaniu histopatologicznym nie znaleziono utkania nowotworu.

W maju 2013 roku chora zgłosiła się z powodu guza prawej piersi zlokalizowanego w kwadrancie górnym zewnętrznym. Ponownie stwierdzono obecność nieruchomego pakietu węzłów w prawym dole pachowym. W badaniach obrazowych wykluczono cechy uogólnienia procesu. Badanie histopatologiczne (naciekający rak gruczołowy ER 100%, PR 0%, HER2: 0) oraz oznaczenia immunohistochemiczne [E-kadheryna(+), mammoglobina pojedyncze komórki(+), WT1(-), PAX8] potwierdziły rozpoznanie pierwotnego raka piersi. Chora otrzymała 6 cykli chemioterapii przedoperacyjnej wg programu AC uzyskując częściową remisję zmian. W listopadzie 2013 roku wykonano amputację piersi prawej metodą Maddena. Na podstawie badania materiału pooperacyjnego rozpoznano wielogniskowego raka naciekającego NST GX. Stwierdzono utkanie nowotworu w linii cięcia chirurgicznego oraz przerzuty w 10 węzłach chłonnych oraz w guzie tkanki podskórnej pobranym z okolicy dołu pachowego prawego. W grudniu 2013 roku pacjentka rozpoczęła hormonoterapię tamoksyfenem oraz otrzymała radioterapię na obszar ściany klatki piersiowej, węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych i pachowych po stronie prawej do dawki 50 Gy.

Kobieta pozostaje pod kontrolą poradni onkologicznej. W badaniach obrazowych wykonanych w kwietniu 2014 roku nie stwierdzono wznowy choroby nowotworowej.

Omówienie

Zarówno w przypadku nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, jak i przy podejrzeniu mnogich nowotworów złośliwych kluczową rolę odgrywa współpraca histopatologa oraz onkologa klinicznego umożliwiająca rozpoznanie choroby, różnicowanie pomiędzy nawrotem a niezależnym zachorowaniem i w konsekwencji prawidłowe leczenie. U opisanej chorej na podstawie badania histopatologicznego zdiagnozowano dwa pierwotne nowotwory. Pomimo zajęcia w obu procesach węzłów chłonnych prawej pachy, na podstawie porównania obrazów histopatologicznych i cytologicznych oraz wyników dodatkowych oznaczeń immunohistochemicznych rozpoznano w 2010 roku przerzuty raka jajnika, a w 2013 roku raka piersi, co umożliwiło próbę zastosowania radykalnego leczenia drugiego nowotworu.

Komentarz eksperta

Maciej Krzakowski

Określenie rozpoznania patomorfologicznego nowotworu stanowi podstawową informację w opracowaniu planu dalszego postępowania diagnostycznego i strategii leczenia oraz oceny rokowania. Raport patomorfologiczny powinien być — w możliwie największym stopniu — kompleksowy, co oznacza wiarygodne uwzględnienie wszystkich informacji o znaczeniu diagnostycznym oraz prognostycznym i predykcynym. Uzyskanie wyniku badania patomorfologicznego powinno być szybkie. Wiarygodność warunkuje przygotowanie patomorfologicznego raportu według schematu, który obejmuje wszystkie informacje przydatne w dalszym postępowaniu (tzw. raport synoptyczny). Znaczenie prawidłowości raportu patomorfologicznego jest szczególne w nietypowych sytuacjach, do których między innymi należą podejrzenie synchronicznego lub metachronicznego występowania różnych nowotworów i potrzeba stosowania leczenia odpowiedniego dla poszczególnych chorób. Konieczne jest wówczas wykorzystanie metod konwencjonalnej diagnostyki mikroskopowej oraz innych (np. badania immunohistochemiczne lub metody diagnostyki genetycznej i molekularnej). Współwystępowanie różnych nowotworów staje się coraz częstsze w związku z lepszymi wynikami leczenia i wydłużeniem okresu ekspozycji na działanie czynników wywołujących nowotwory. Obecnie częstość tak zwanych mnogich nowotworów pierwotnych wynosi od 5% do 20% wszystkich przypadków zgłaszanych do różnych rejestrów na świecie (różnice zależne od systemu zgłaszania). Częściej występują metachroniczne zachorowania, a drugi nowotwór jest zwykle rozpoznawany w ciągu 5–10 lat od pierwotnego zachorowania. Mnogie nowotwory najczęściej dotyczą chorób tytoniozależnych (np. rak płuca oraz rak narządów głowy i szyi). Przedstawiony opis potwierdza znaczenie ścisłej współpracy patomorfologów i onkologów, co umożliwiło ustalenie właściwego rozpoznania i zastosowanie odpowiedniego leczenia. Opis stanowi potwierdzenie znaczenia, jakie ma szczegółowość diagnostyki patomorfologicznej z wykorzystaniem szerokiego zakresu badań immunohistochemicznych. Wskazana byłaby dodatkowo ocena profilu genetycznego (np. obecność mutacji genów *BRCA* — czynnik ryzyka występowania raka piersi i raka jajnika).

09

Gorączka neutropeniczna u chorego na zaawansowanego czerniaka leczonego ipilimumabem

Sebastian Woźniak¹, Małgorzata Mackiewicz-Wysocka², Łukasz Krokowicz³,
Łukasz Kwinta⁴, Jacek Mackiewicz^{1, 5, 6}

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne „Małgorzata” w Śremie

²Katedra i Zakład Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Oddział Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Onkologicznej Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Plastycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

⁵Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁶Zakład Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wstęp

Ipilimumab (Yervoy™) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*). Poprzez blokowanie interakcji antygeny CTLA-4 z cząsteczką CD80/86 wyłącza mechanizm immunosupresji i pozwala na ciągłą i nieustającą stymulację limfocytów T przez komórki dendrytyczne. Leczenie ipilimumabem jest związane z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym (irAE, *immune related adverse events*). Najczęściej stwierdza się zmiany zapalne skóry oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Możliwe są jednak też cięższe powikłania w postaci neutropenii. Według naszej wiedzy nie opisano do tej pory żadnego epizodu gorączki neutropenicznej wywołanej przez leczenie ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc.

Opis przypadku

U 35-letniego mężczyzny we wrześniu 2010 roku usunięto pierwotną zmianę czerniaka (typ guzkowy, Breslow 4 mm) kończyny górnej. Biopsja węzła wartowniczego wykazała komórki nowotworowe w 1 z 2 pobranych węzłów chłonnych. Wykonano równoczesną resekcję przerzutów *in transit* oraz wycięcie węzłów chłonnych pachowych, w których nie wykazano komórek nowotworowych. W wykonanym w kwietniu 2011 roku badaniu PET-CT wykazano rozsiew nowotworowy do węzłów chłonnych pachy prawej, tkanki podskórnej, płuc, wątroby, kości i lewego nadnercza. Chory otrzymał dwa cykle chemioterapii dakarbazyną (1000 mg/m², co 3 tygodnie). Z powodu objawowej progresji choroby (przerzuty do OUN) zdecydowano o radioterapii całego mózgowia. W sierpniu 2011 roku chorego zakwalifikowano do Programu Rozszerzonego Dostępu Ipilimumabu. Leczenie przeprowadzono w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu. Na początku leczenia ipilimumabem wszystkie parametry morfologii krwi znajdowały się w zakresie wartości prawidłowych. Choremu podano 3 cykle ipilimumabu (3 mg/kg mc.) *i.v.* co 3 tygodnie. Po 3. podaniu zaobserwowano progresję choroby w tkance podskórnej, płucach, wątrobie, kościach, lewym nadnerczu i pachowych węzłach chłonnych. Zmiany w OUN pozostały stabilne. W 14 dniu od podaniu trzeciego wlewu ipilimumabu u chorego stwierdzono temperaturę do 39°C, kaszel i wysypkę w stopniu 1 wg CTC AE. Rozpoznano gorączkę neutropeniczną. W wynikach badania morfologii i rozmazu krwi obwodowej nie stwierdzono obecności granulocytów. Zastosowano antybiotykoterapię i leczenie przeciwgrzybicze, a po 8 dniach bez efektu włączono 48 mln jednostek filgrastimu *s.c.*, meropenem *i.v.*, flukonazol *i.v.*, oraz 2 mg/kg mc. metylprednizolonu (120 mg) *i.v.* dziennie. Odpowiedź na leczenie w postaci pojawienia się granulocytów w morfologii i rozmazie krwi obwodowej nastąpiła po 16 dniach od rozpoznania gorączki neutropenicznej. W biopsji szpiku kostnego wykazano obecność linii granulocytarnej z objawami odnowy i dojrzewania, pojedynczych megakariocytów i słabo reprezentowaną linię erytrocytarną. Chorego wypisano ze szpitala z zaleceniem pobierania 128 mg metylprednizolonu *p.o.* dziennie. Po 5 tygodniach wartości leukocytów, neutrofilów i płytek uunormowały się, jednakże chory rozwinął niedokrwistość (Hb 5,7 mmol/l). W tym czasie otrzymywał doustnie metylprednizolon w dawce 32 mg dziennie. W grudniu 2012 roku stwierdzono objawową progresję choroby w obrębie OUN, a niedługo po tym chory zmarł.

Omówienie

W trakcie diagnostyki nie stwierdzono zmian w RTG klatki piersiowej, chory nie pobierał innych leków, a posiewy moczu i krwi były ujemne. Obraz szpiku kostnego i odpowiedź na wysokodawkową steroidoterapię sugerują tło immunologiczne obserwowanej neutropenii. Tego rodzaju powikłania są niezwykle rzadko obserwowane w trakcie leczenia ipilimumabem, a wysokie dawki sterydów są zalecanym i skutecznym sposobem ich leczenia.

Komentarz eksperta

Jan Walewski

Ipilimumab był pierwszym przeciwciałem blokującym białko kontrolne odpowiedzi cytotoksycznej limfocytów T (CTLA4), którego zastosowanie u chorych na uogólnionego czerniaka w progresji po uprzednim leczeniu systemowym wiązało się ze znaczącym wydłużeniem przeżycia całkowitego, co było przełomowym osiągnięciem we współczesnej immunoterapii nowotworów, jako *proof-of-principle*, i otworzyło nowy kierunek badań klinicznych. Wyjątkowy mechanizm działania przeciwciała polegający na zniesieniu fizjologicznego hamowania autoreaktywności limfocytów T wiąże się z nieznaną dotychczas w leczeniu systemowym nowotworów toksycznością immunologiczną oraz niezwykłą kinetyką odpowiedzi na leczenie (regresja zmian po okresie stabilizacji lub przejściowej progresji choroby). W związku z rosnącą liczbą chorych poddanych leczeniu ipilimumabem lista możliwych działaniach niepożądanych staje się coraz dłuższa. Oprócz najczęściej występujących, w różnym stopniu nasilenia, zmian zapalnych skóry, jelit, wątroby, przysadki, opisywane są rzadkie powikłania, takie jak: rumień z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS), ziarniniakowe zapalenie OUN, aseptyczne zapalenie opon mózgowych. Przy zastosowaniu rekomendowanej dawki 3 mg/kg powikłania hematologiczne należą do rzadkich, ale opisywano niedokrwistość autoimmunohemolityczną oraz w przebiegu immunologicznej aplazji czerwonokrwinkowej oraz głęboką neutropenię powikłaną gorączką u 3 pacjentów i neutropenię z towarzyszącą limfocytosą dużych ziarnistych limfocytów. Neutropenia występowała zazwyczaj w trakcie leczenia indukcyjnego (przed 3. lub 4. cyklem), ale w jednym przypadku — w 48. tygodniu od początku leczenia w okresie obserwacji po uzyskaniu całkowitej remisji choroby przerzutowej. Poprawę uzyskiwano zazwyczaj po zastosowaniu kortykosteroidów (metylprednizolon 1–2 mg/kg 2 × dziennie) i czynnika wzrostu granulocytów lub dożylnych immunoglobulin. W jednym przypadku nie uzyskano odpowiedzi na kortykoidy ani immunoglobuliny, ale poprawa nastąpiła po podaniu globuliny antytymocytarnej i cyklosporyny. Odnowa granulocytów następowała w ciągu 1–2 tygodni leczenia. Obecny przypadek neutropenii powikłanej gorączką jest prawdopodobnie piątym przypadkiem dotychczas opisanym [1–3], a przebieg tego powikłania — w tym także towarzysząca niedokrwistość (tutaj opóźniona) — nie odbiega od już opisanych.

Piśmiennictwo

1. Akhtari M., Waller E.K., Jaye D.L. i wsp. Neutropenia in a patient treated with ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody). *J. Immun.* 2009; 32: 322.
2. Huang X., Du X., Li Y. The role of BCL11B in hematological malignancy. *Exp. Hematol. Oncol.* 2012; 1: 3.
3. Simeone E., Grimaldi A.M., Esposito A. i wsp. Serious haematological toxicity during and after ipilimumab treatment: a case series. *J. Med. Case Rep.* 2014; 8: 240.

O10

Ostra niewydolność wątroby jako przyczyna zgonu u chorych leczonych schematem gemcytabina z cisplatyną. Opis dwóch przypadków z zaplanowaną oceną polimorfizmów deaminazy cytydyny

Beata Hryciuk, Ewa Salt, Renata Duchnowska, Bartłomiej Grala, Bartosz Wasąg, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Gemcytabina (GCB) jest cytostatykiem szeroko stosowanym w monoterapii lub w schematach z cisplatyną w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP), trzustki, dróg żółciowych, pęcherza moczowego, piersi, jajnika i gruczołu krokowego. Najczęstszym powikłaniem leczenia GCB jest mielotoksyczność. Często również obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AST, GGT, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny. Rzadko obserwowane są zagrażające życiu powikłania takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność nerek, wstrząs anafilaktyczny. Bardzo rzadko dochodzi do ciężkiej hepatotoksyczności, w tym prowadzącej do niewydolności wątroby, zespołu hemolityczno-mocznicowego i zgonu. Głównym enzymem związanym z metabolizmem wątrobowym GCB jest deaminaza cytydyny (CDA, *cytidine deaminase*). Polimorfizm pojedynczych nukleotydów CDA może prowadzić do nasilonej toksyczności leku.

Opis przypadku

Sześćdziesięciosiedmioletnia chora na raka pęcherzyka żółciowego po leczeniu radykalnym we wrześniu 2011 roku. W badaniu histopatologicznym gruczolakorak cewkowo/lity, o niskim stopniu zróżnicowania, G3. Z powodu uogólnienia choroby otrzymała chemioterapię według schematu gemcytabina w dawce 1000 mg/m² (1., 8. doba) (preparat Gembin, Actavis Polska) i cisplatyna w dawce 25 mg/m² (preparat Teva) dożylnie co 21 dni. W drugiej dobie stwierdzono nagłe pogorszenie się stanu ogólnego chorej: osłabienie, silny ból w okolicy prawego podżebrza, obniżenie ciśnienia tętniczego, w badaniach dodatkowych wzrost parametrów wątrobowych III–IV stopnia CTC AE.

Sześćdziesięcioletnia chora na raka płaskonabłonkowego płuca prawego w stadium uogólnienia choroby. W 2012 roku leczona operacyjnie — wykonano prawostronną lobektomię płata górnego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka płaskonabłonkowego o niskim stopniu zróżnicowania, G3 o zaawansowaniu pT2aN0. W wywiadzie, w 2008 roku radiochemioterapią z powodu raka krtani. W październiku 2012 roku kraniotomia z powodu przerzutu do mózgu z następową radioterapią na obszar całego mózgowia Dc = 30 Gy. Następnie chemioterapia — 3 kursy winorelbina z cisplatyną. Z powodu uogólnienia choroby otrzymała chemioterapię według schematu gemcytabina (1., 8. doba) w dawce 1250 mg/m² i cisplatyna w dawce 80 mg/m² dożylnie co 21 dni. W drugiej dobie po chemioterapii nastąpiło nagłe pogorszenie stanu ogólnego chorej cechy obrzęku płuc, wstrząsu, cechami uszkodzenia wątroby i nerek. W badaniu autopsyjnym stwierdzono przerzut do prawego nadnercza i węzłów chłonnych okołoaortalnych raka mięsakowatego (*sarcomatoid carcinoma* CK AE 1/3(+), TTF-1(-), p63(-), CK 5/6(-), mucykarmin(-). Wykładniki przewlekłej zaostrej niewydolności lewo- i prawokomorowej serca (hemosyderofagi w świetle pęcherzyków płucnych, martwicę hepatocytów części centralnej zrazika wątrobowego z zastojem wewnątrzkomórkowym żółci, przekrwienie bierne wątroby, zwyrodnienie drobnokropelkowe hepatocytów, nefropatię złożeń żółciowych wałeczki bilirubinowe w kanalikach nerkowych oraz ostrą martwicę cewek nerek i obrzęk mózgu z mikroogniskami zawałów niedokrwiniennych w fazie uprzątaania. W płucach cechy rozedmy, niedodmy, przekrwienia bierne oraz obustronne, odoskrzelowego zapalenia płuc. Jako przyczynę zgonu określono uszkodzenie wielonarządowe w tym wątroby, którego przyczyną mógł być wstrząs septyczny w wyniku ropnego zapalenia płuc.

Omówienie

W obu opisanych powyżej przypadkach w drugiej dobie po podaniu 1. kursu chemioterapii doszło do nagłego pogorszenia stanu ogólnego chorych, objawów wstrząsu i objawami niewydolności wielonarządowej prowadzące do zgonu. Zaplanowano ocenę polimorfizmu genu deaminazy cytydyny związanego z metabolizmem tego leku: CDA (CDA79A>C, 208G>A i CDA 435C>T) a toksycznością leczenia schematami zawierającymi gemcytabinę.

Komentarz eksperta

Ewa Kalinka-Warzocho

Przedstawiony przez autorów opis dwóch przypadków prezentuje burzliwy przebieg kliniczny w 2. dobie od podania chemioterapii dwulekowej — gemcytabiny z cisplatyną. W pierwszym przypadku obserwowano głównie hepatotoksyczność, a w drugim zaburzenia wielonarządowe, które doprowadziły do zgonu chorej. Autorzy doniesienia dopiero planują oznaczenie polimorfizmów genu CD, które wiąże się z metabolizmem gemcytabiny. Deaminaza cytydyny (CD) odgrywa kluczową rolę w metabolizmie analogów cytydyny, do których należą cytarabina i gemcytabina. Niska aktywność CD wiąże się z wyższą skutecznością i toksycznością tych leków, a odpowiednio wysoka aktywność CD sprzyja niższej skuteczności i toksyczności takiej terapii [1].

Przedstawiony opis nie pozwala jednak na zidentyfikowanie przyczyny zaburzeń, które wystąpiły u chorych, nie omówiono także diagnostyki różnicowej, która pozwoliłaby na wykluczenie innych przyczyn niż sama toksyczność chemioterapii. Opisywana w piśmiennictwie

toksyczność gemcytabiny u chorych z polimorfizmami genu *CD* korelującymi z wysoką toksycznością objawia się głównie w pierwszych dobach od podania chemioterapii i ma charakter burzliwy, a przebieg często śmiertelny, co nakazuje wzięcie pod uwagę tej przyczyny toksyczności u opisywanych przez autorów chorych [1, 2].

W przypadku występowania bezobjawowych wzrostów aktywności osoczowej aminotransferaz stwierdzono, że nie korelują bezpośrednio z objawowym uszkodzeniem hepatocytów. Opierając się na tak zwanej zasadzie Hy'a, wynikającej z szerokiej analizy badań klinicznych, uważa się, że istotne ryzyko poważnej hepatotoksyczności opiera się na łącznej ocenie wzrostu osoczowej aktywności transaminazy alaninowej (ALT) powyżej 3-krotności górnej granicy normy i stężenia osoczowego bilirubiny powyżej 2-krotności górnej granicy normy po wykluczeniu niedrożności dróg żółciowych i innych przyczyn wzrostu ALT. Przekroczenie tych granic zwiększa ryzyko potencjalnie śmiertelnej hepatotoksyczności (najczęściej z obrazem ostrej niewydolności wątroby) i powinno stanowić przyczynę wstrzymania lub trwałego odstawienia leku.

Piśmiennictwo

1. Ciccolini J., Dahan L., André N. i wsp. Cytidinedeaminase residual activity in serum is a predictive marker of early severe toxicities in adults after gemcitabine-based chemotherapies. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 160–165. doi: 10.1200/JCO.2009.24.4491.
2. Mercier C., Raynal C., Dahan L. i wsp. Toxic death case in a patient undergoing gemcitabine-based chemotherapy in relation with cytidinede aminase downregulation. *Pharmacogenet. Genomics* 2007; 17: 841–844.

011

Przypadek ciężkiej hiponatremii związanej z zespołem niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH) jako rzadkie powikłanie leczenia schematem chemioterapii zawierającym karboplatynę u chorej na zaawansowanego raka jajnika

Sylwia Szablowska-Siwik

Uniwersyteckie Centrum Okulistyki i Onkologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Wstęp

Hiponatremia jest jednym z najczęstszych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej stwierdzanych u chorych hospitalizowanych, definiowanym jako obniżenie stężenia sodu w surowicy krwi poniżej 135 mmol/l. Objawy hiponatremii są zależne od nasilenia i czasu trwania hiponatremii. U chorych z rozpoznaną chorobą nowotworową wystąpienie hiponatremii może nasuwać podejrzenie zespołu SIADH. Dotychczas w literaturze opisano nieliczne przypadki wystąpienia tego zespołu u chorych na nowotwory jajnika.

Opis przypadku

Sześćdziesięciosiedmioletnia chora z rozpoznaniem surowiczego brodawkowego raka jajnika w stadium zaawansowania klinicznego FIGO IIIC była poddana suboptymalnemu zabiegowi cytoredukcyjnemu. Następnie została zakwalifikowana do leczenia chemioterapią I linii wg schematu KP (karboplatyna + paklitaksel). Zaplanowano podanie 3 cykli z następczą oceną skuteczności leczenia (badania obrazowe + marker Ca125) i konsultacją ginekologiczną celem przeprowadzenia zabiegu operacji odroczonej (*interval debulking surgery*).

W 7. dobie 2. cyklu chemioterapii wg schematu KP została przyjęta na oddział w trybie nagłym z powodu trwających od kilku dni nudności i wymiotów z towarzyszącym odwodnieniem. Przy przyjęciu stan chorej średnio ciężki, chora splątana, w badaniu przedmiotowym cechy odwodnienia, w wykonanych badaniach laboratoryjnych głęboka hiponatremia (stopień 4 CTC- Na+ — 102,4 mmol/l).

Wykonano diagnostykę różnicową w kierunku poszukiwania przyczyn hiponatremii. Na jej podstawie uznano, że najbardziej prawdopodobną przyczyną tego powikłania jest SIADH (spełnione kryteria: ciężkiej hiponatremii < 135 mmol/dl, niskiej osmolalności osocza < 275 mOsm/kg; wysokiej osmolalności moczu > 100 mOsm/kg; prawidłowej funkcji tarczycy i nadnerczy w przesiewowych badaniach — TSH i kortyzol w normie; niskich stężeń kreatyniny < 0,9 mg/dl, kwasu moczowego 3,36 mg/dl, mocznika < 27 mg/dl w surowicy krwi; braku poprawy natremii podczas wyrównywania zaburzeń elektrolitowych z użyciem 0,9% NaCl).

Zobiektywizowano stan nawodnienia z zastosowaniem pomiarów OCŻ. We wszystkich pomiarach stwierdzano normowolemie. Rozpoczęto leczenie z zastosowaniem ciągłych wlewów 3% roztworu NaCl. Po 4 dobach uzyskano wzrost natremii do stężenia > 125 mmol/l, czemu towarzyszyła zmienna poprawa stanu chorej. Po odstawieniu wlewów 3% roztworu NaCl stężenie sodu utrzymywało się w wartościach bezpiecznych. W poszukiwaniu przyczyny SIADH wykonano badania obrazowe (MRI OUN z oceną przysadki oraz CT klatki piersiowej), które nie wykazały patologii. Uznano, że przyczyną powikłania jest najprawdopodobniej rzadko opisywana toksyczność karboplatyny.

Omówienie

Przyczyny wystąpienia zespołu SIADH są bardzo liczne. Wymienia się wśród nich choroby nowotworowe, choroby płuc, choroby OUN, polekowe i inne. Zespół SIADH występuje najczęściej w przebiegu raka płuca, rzadziej współistnieje z innymi nowotworami takimi jak rak gruczołu krokowego, nowotwory głowy i szyi czy rak piersi lub nowotwory ginekologiczne.

Wśród cytostatyków wymienianych jako odpowiedzialne za wystąpienie tego powikłania wymienia się najczęściej cyklofosfamid, alkaloidy *vinca*, taksoidy, pochodne platyny (częściej cisplatynę). Rozpoznanie zespołu SIADH jest rozpoznaniem „z wykluczenia”, to jest po wyeliminowaniu innych przyczyn. W przypadku opisywanej chorej na podstawie przeprowadzonych badań uznano, że najbardziej prawdopodobną przyczyną wystąpienia zespołu SIADH była toksyczność związana z leczeniem karboplatyną.

Objawy zespołu SIADH mogą być w początkowym okresie mało charakterystyczne i mylnie interpretowane jako powikłanie leczenia chemioterapią lub objawy progresji choroby nowotworowej (przerzuty do OUN). Dlatego należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Komentarz eksperta

Maria Litwiniuk

Hiponatremia zwykle definiowana jest jako obniżenie poziomu sodu w surowicy poniżej 130 mmol/l, występuje u około 4% chorych na nowotwory. Jedną z jej przyczyn może być zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*). Jest to zespół paranowotworowy, który występuje w przebiegu nowotworów złośliwych, chorób ośrodkowego układu nerwowego i w przebiegu niektórych chorób płuc. Może pojawić się również jako powikłanie chemioterapii. Zespół ten może wystąpić po podaniu leków z grupy alkaloidów barwinka: winkrystyny, winblastyny i winorelbiny (1–2 tygodnie po leczeniu), cyklofosfamidu i ifosfamidu (4–12 godzin po podaniu, zwykle bezobjawowo), cisplatyny i karboplatyny, melfelanu i bortezomidu. W pracy przedstawiono przypadek ciężkiej hiponatremii w trakcie leczenia karboplatyną. Autorzy pracy, po przeanalizowaniu sytuacji klinicznej i ocenie parametrów laboratoryjnych, rozpoznali SIADH. Przedstawienie tego przypadku zwraca uwagę na rzadkie, ale groźne powikłanie terapii karboplatyną.

O12

Nudności i wymioty w trakcie chemioterapii według schematu BEP u 53-letniego pacjenta z rozpoznaniem nasieniakiem jądra lewego

Maria Świniarska

Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin

Wstęp

Nudności i wymioty (NiW) występują u około 70–80% pacjentów przyjmujących chemioterapię. Ich nasilenie zależy od potencjału emetogennego chemioterapii jak i od indywidualnych cech pacjenta. Chemioterapia wg schematu BEP stosowana u pacjentów z nowotworami jądra posiada wysoki potencjał emetogenny ze względu na cisplatynę, która wchodzi w jej skład. Brak odpowiedniego leczenia p/wymiotnego prowadzi do pogorszenia jakości życia i może prowadzić do osłabienia motywacji pacjenta, co do kontynuacji leczenia systemowego. Z tego względu zebranie wywiadu, co do indywidualnego ryzyka NiW u pacjenta rozpoczynającego leczenie oraz zaplanowanie i ewentualne modyfikacje leczenia przeciwwymiotnego wg zaleceń stanowią bardzo istotny element ograniczenia do minimum działań niepożądanych chemioterapii.

Opis przypadku

U 53-letniego pacjenta w dobrym stanie ogólnym, bez chorób przewlekłych w wywiadzie, pojawił się w kwietniu roku 2012 ból i powiększenie jądra lewego. Po konsultacji urologicznej pacjent w czerwcu 2012 miał wykonaną orchidektomię pachwinową lewostronną. W materiale histopatologicznym stwierdzono nasieniaka z naciekaniami osłonki pochwowej jądra. W badaniach obrazowych uwidoczniono w okolicy okołoaortalnej po stronie lewej policykliczną zmianę guzową o wielkości 6,8 × 8,2 × 14,2 cm. W badaniu przedmiotowym stwierdzono natomiast w pasze lewej patologiczne węzły chłonne o średnicy do 49 mm — w wykonanej bac potwierdzono ich charakter przerzutowy. W związku z zaawansowaniem choroby (T2N3M1aS1) pacjent został zakwalifikowany do 4 cykli chemioterapii wg schematu BEP. Przebieg leczenia wiktany był nudnościami i wymiotami o charakterze ostrym i wyprzedzającym, gorączką neutropeniczną, złą psychiczną tolerancją leczenia — pacjent zastanawiał się nawet nad rezygnacją z kontynuowania leczenia (w 3. cyklu chemioterapii rozpoczął terapię psychologiczną). W trakcie pierwszego cyklu chemioterapii z leków p/wymiotnych zastosowano metoklopramid, ondansetron, nie stosowano sterydów- pacjent zgłaszał NiW o 2. stopniu nasilenia wg WHO. W trakcie 2. cyklu chemioterapii NiW wystąpiły już w momencie przyjęcia do oddziału. Włączono sterydy w dniu 1., zwiększono dawkę setronu oraz metoklopramidu, a także włączono diazepam. W kolejnych 2 cyklach chemioterapii w związku z wciąż utrzymującymi się skargami na NiW pacjent otrzymywał sterydy *i.v.* 8 mg w dniu 1. i 4 mg w kolejnych dniach, metoklopramid 2 × 1 amp. *i.v.*, setronon 2 × 1 amp. *i.v.* oraz doraźnie (wieczorami) diazepam — w wyniku zastosowanego leczenia uzyskano zmniejszenie nasilenia NiW do 1. stopnia wg WHO. W badaniach oceniających efekty leczenia po 4 cyklach chemioterapii wg BEP uzyskano całkowitą regresję zmian zarówno w przestrzeni zaotrzewnowej, jak i dole pachowym.

Omówienie

W wyżej przedstawionym przypadku od początku brakowało włączenia leczenia p/wymiotnego odpowiedniego dla chemioterapii wysokoemetogennej. Sprawilo to, iż w związku ze złą tolerancją leczenia w pierwszym cyklu chemioterapii podczas kolejnych podań

występowały nudności i wymioty wyprzedzające. W tamtym czasie nie był dostępny preparat aprepitantu w ramach leczenia szpitalnego, ale należało włączyć sterydy już w pierwszym cyklu (12 mg pierwszego dnia, 12–8 mg w dniach 2–4), stosować leki wspomagające w większych dawkach (metoklopramid 1–2 mg/kg mc.), a benzodiazepiny podawać przed rozpoczęciem kolejnych cykli chemioterapii ze względu na występowanie wymiotów psychogennych. Aktualnie w powyższym schemacie chemioterapii oprócz sterydów oraz setronu standardowo podawany jest aprepitant, co skutkuje dużo lepszą tolerancją leczenia u większości pacjentów.

Komentarz eksperta

Maciej Krzakowski

Skuteczność zapobiegania występowaniu nudności i wymiotów podczas przeciwnowotworowej chemioterapii zwiększa — aczkolwiek nie zapewnia pełnej kontroli u wszystkich chorych — wstępne określenie ryzyka wymienionych dolegliwości na podstawie leku o największym potencjale emetogennym z uwzględnieniem addytywnego efektu kilku czynników oraz ustalenie indywidualnego ryzyka i podatności w związku z cechami demograficznymi chorych. Niezależnie od przyjętych powszechnie schematów postępowania (zróżnicowanie schematów przeciwwymiotnego postępowania w zależności od stopnia ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów) konieczna jest wielokrotnie indywidualizacja oraz dostosowanie do szczególnych sytuacji klinicznych. Istotne jest zapewnienie optymalnej prewencji od początku stosowania chemioterapii, co zmniejsza ryzyko dolegliwości typu późnego oraz wyprzedzających. Należy uwzględnić wiele współwystępujących stanów klinicznych oraz stosować odpowiednie działania zmniejszające ryzyko występowania nudności i wymiotów niezwiązanych z chemioterapią (np. dolegliwości w przebiegu zaburzeń metabolicznych). Konieczne jest stałe nadzorowanie skuteczności przeciwwymiotnego postępowania (w tym zarówno ocena dolegliwości w każdej dobie podczas stosowania chemioterapii przez kilka kolejnych dni oraz określenie zakresu skuteczności zapobiegania w przerwach między kolejnymi cyklami) oraz podejmowanie natychmiastowych działań o charakterze „ratunkowego” leczenia z wykorzystaniem możliwości modyfikowania dawek leków oraz środków wcześniej niestosowanych. Przedstawiony opis stanowi potwierdzenie wartości związanych z przestrzeganiem wymienionych zasad postępowania (zastosowanie kortykosteroidów od 1. dnia cyklu wielodniowej chemioterapii, zwiększenie dawki metoklopramidu oraz wykorzystanie leku uzupełniającego o działaniu sedatywnym), co umożliwiło kontynuowanie zaplanowanej chemioterapii i uzyskanie zamierzonego wyniku leczenia. Jednocześnie, przedstawiony opis wskazuje na konieczność dalszej optymalizacji zasad przeciwdziałania nudnościom i wymiotom występującym w związku z chemioterapią (zarówno stosowanie nowych leków przeciwwymiotnych, jak i bardziej odpowiednie wykorzystanie znanych metod zapobiegania).

O13

Zastosowanie aprepitantu w profilaktyce nudności i wymiotów w trakcie HEC — opis przypadku

Jakub Kucharz^{1,2}, Kamil Konopka¹, Krzysztof Krzemieniecki^{1,3}

¹Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

³Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Wstęp

Zastosowanie schematów chemioterapii zawierających cisplatynę w dawce $> 50 \text{ mg/m}^2$ wiąże się z bardzo wysokim (nawet $> 90\%$) odsetkiem występowania nudności i wymiotów (NiW). Występować mogą zarówno NiW ostre, późne, jak i opóźnione, a w konsekwencji złej kontroli NiW przed kolejnymi cyklami leczenia również przepowiadające. W niniejszej pracy prezentujemy przypadek młodej pacjentki, u której zastosowano aprepitant w profilaktyce NiW w trakcie chemioterapii wysoce emetogennej (HEC).

Opis przypadku

W październiku 2012 roku z rejonowego Oddziału Otolaryngologii do Oddziału Klinicznego Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie skierowana została 33-letnia pacjentka z rozpoznaniem *carcinoma planoepitheliale nonkeratodes* G3 migdałka podniebienia lewego. Na podstawie obrazu klinicznego ustalono stopień zaawansowania IVA (cT4N2bM0).

Pacjentkę konsultowano w ramach interdyscyplinarnego zespołu nowotworów głowy i szyi (otolaryngolog, onkolog kliniczny, radio-terapeuta — onkolog). Pacjentka zgłaszała wówczas dolegliwości bólowe gardła nasilające się przy przelknięciu (NRS 3), promieniujące do lewego ucha. Ponadto w wywiadzie uwagę zwracało występowanie choroby lokomocyjnej, wczesna inicjacja seksualna (15 rż.); chora podawała również częste zmiany partnerów seksualnych. W badaniu fizykalnym stwierdzono pokryty włóknikiem kraterowaty naciek w zakresie migdałka podniebienia lewego oraz nieruchomy pakiet węzłów chłonnych średnicy około 6 cm w zakresie II grupy węzłów chłonnych szyjnych po stronie lewej. Poniżej badalny guzek o średnicy około 1 cm. Po konsultacji zespołowej pacjentkę zakwalifikowano do radykalnej radiochemioterapii w oparciu o cisplatynę — 3D-CRT 70 Gy/35 fr. + cisplatyna 100 mg/m^2 w 1., 22. oraz 43. dniu napromieniania. Ze względu na czynnik ryzyka oraz ustalony plan leczenia, w związku z ryzykiem wymiotów $> 90\%$, zdecydowano o wdrożeniu profilaktyki przeciwwymiotnej według schematu: d1: aprepitant 125 mg p.o. + ondansetron $8 \text{ mg 2 } \times / \text{d. i.v.}$ + deksametazon 12 mg i.v. ; d2–d3: aprepitant 80 mg/d p.o. , deksametazon 8 mg/d p.o. ; d4: deksametazon 8 mg p.o.

Chora zgłosiła się na Oddział Kliniczny Onkologii w terminie rozpoczęcia leczenia skojarzonego, jednak ze względu na brak możliwości podania aprepitantu zdecydowano o zastosowaniu profilaktyki NiW według schematu: d1 — deksametazon 20 mg i.v. + ondansetron 8 mg i.v.

setron 8 mg 3 × d *i.v.*; d2–d4: deksametazon 12 mg *p.o.* W trakcie leczenia obserwowano nudności i wymioty przebiegające o nasileniu G2 — jako leczenie ratunkowe stosowano tietylperazynę *i.v.* z dobrym efektem. Pacjentkę wypisano do domu (kontynuacja radioterapii w warunkach ambulatoryjnych), otrzymała receptę na deksametazon, aprepitant oraz tietylperazynę. Ponownie zgłosiła się w 22. dniu leczenia, zgłaszając występujące przez 5 dni po 1. cyklu chemioterapii późne NiW o nasileniu G2. Pomimo zaleceń leki stosowała nieregularnie. Zlecono kolejny cykl chemioterapii — przed podaniem cisplatyny, w trakcie wlewu 0,9% NaCl, u pacjentki wystąpiły nudności, ślinotok oraz epizod wymiotów. Zlecono krótko działający preparat alprazolamu, hydroksyzynę oraz konsultację psychologa klinicznego. Po opanowaniu dolegliwości rozpoczęto 2. cykl chemioterapii — w ramach profilaktyki NiW stosowano aprepitant, ondansetron, deksametazon oraz ranitydynę, z bardzo dobrym efektem. Ze względu na powikłania po 1. cyklu leczenia zdecydowano o przedłużeniu hospitalizacji do 5 dni, nie obserwowano NiW typu późnego. Pacjentkę wypisano do domu. Ponownie przyjęta została w 39. dniu leczenia w trybie pilnym z powodu pogorszenia stanu ogólnego — rozpoznano ostre zapalenie oskrzeli, ponadto stwierdzono *mucositis* G3, objawy toksyczności skórnej G2, w badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość G1, neutropenię G3, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego. Włączono intensywne leczenie wspomagające, po 4 dniach leczenia uzyskano znaczną poprawę stanu pacjentki, wznowiono napromienianie, w trakcie tej samej hospitalizacji podano 3. cykl chemioterapii z zastosowaniem profilaktyki NiW jak przy 2. cyklu z bardzo dobrą tolerancją leczenia. Pacjentka zakończyła leczenie skojarzone, aktualnie pozostaje w kontroli Poradni Otolaryngologii oraz Poradni Radioterapii.

Omówienie przypadku

U opisywanej pacjentki wystąpiły NiW w przebiegu leczenia cisplatyną, cytostatykiem o wysokim potencjale emetogennym. Obserwowano NiW ostre, przebiegające, jak i późne, a ich wystąpienie związane było z charakterem prowadzonego leczenia, osobniczymi czynnikami ryzyka, ale także brakiem adherencji ze strony pacjentki (nieprzestrzeganie zaleceń odnośnie do stosowania leków). Ponadto przed 2. cyklem leczenia wystąpił epizod NiW przepowiadających. Zastosowanie od 2. cyklu leczenia antagonisty receptora NK₁ — aprepitantu — pozwoliło na bardzo dobrą kontrolę NiW ostrych oraz późnych.

Komentarz eksperta

Ewa Kalinka-Warzocho

Przedstawiony przez autorów opis przypadku stanowi przykład wnikliwej oceny i planowania profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego, stosowanego w radykalnym leczeniu z zastosowaniem chemioterapii wysoce emetogennej. Zwraca uwagę fakt adekwatnego planowania profilaktyki przeciwwymiotnej zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych od 1. cyklu chemioterapii. Częstą przyczyną nudności wymiotów po 1. cyklu chemioterapii wciąż w praktyce pozostaje suboptymalna profilaktyka. Konieczną składową profilaktyki przeciwwymiotnej jest kontynuowanie leczenia deksametazonem i aprepitantem, tak jak opisali to autorzy, w kolejnych dobach po podaniu cytostatyków, co najczęściej ma miejsce w domu chorego. W opisanym przypadku chora nie zastosowała się w pełni do zaleceń lekarskich po 1. dawce cisplatyny, co mogło być przyczyną niepełnej kontroli nudności i wymiotów. Wydaje się, że pomimo jasnych zaleceń lekarskich oraz edukowania chorych na początku leczenia chorzy często podejmują decyzję o przyjmowaniu leków przeciwwymiotnych jedynie w razie wystąpienia dolegliwości, co jest oczywistym błędem. W omówionym przypadku chora doświadczyła także dolegliwości przepowiadających. Zwraca to uwagę na prawdopodobne tło psychogenne, co może wskazywać na szczególną potrzebę opieki psychologicznej nad chorą w celu podniesienia akceptacji terapii.