

Andrzej Witkoś¹, Angelika Copija^{1,2}, Ewa Nowakowska-Zajdel^{1,2}¹Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu²Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Chemioterapia radykalna raka jądra w stadium masywnego rozsiewu u 24-letniego chorego z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek i kacheksją nowotworową — opis przypadku

Radical chemotherapy of massively disseminated testicular cancer in a 24-year-old patient with acute renal failure and cancer cachexia — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Witkoś A, Copija A, Nowakowska-Zajdel E. Radical chemotherapy of massively disseminated testicular cancer in a 24-year-old patient with acute renal failure and cancer cachexia — case report. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 138–140. DOI: 10.5603/OCP.2017.0016.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Angelika Copija
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4
al. Legionów 10, 41–900 Bytom
Tel. +48 32 396 45 80
e-mail: ang.c@wp.pl

STRESZCZENIE

Przedstawiono opis przypadku 24-letniego chorego na raka jądra w stadium uogólnienia, z masywnym rozsiewem do płuc, śródpiersia i narządów jamy brzusznej, uogólnioną limfadenopatią oraz z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek na tle ucisku moczowodów przez konglomeraty węzłów chłonnych. Pacjenta poddano chemioterapii radykalnej — początkowo w dawkach adekwatnych do funkcji nerek wraz z okresowo stosowaną hemodializoterapią, następnie w dawkach pełnych. Wdrożono dwie linie chemioterapii, stosowane zgodnie z rytmem, uzyskując ustąpienie objawów choroby oraz częściową regresję zmian obserwowaną w badaniach obrazowych. Zmiany przetrwały utrzymują się bez cech progresji od listopada 2016 roku do dnia dzisiejszego.

Słowa kluczowe: rak jądra, chemioterapia radykalna, ostra niewydolność nerek

ABSTRACT

We present a case of a 24-year-old patient with metastatic testicular cancer, with massive dissemination to the lung, mediastinum, and abdominal organs, generalised lymphadenopathy, and accompanying acute renal failure due to the compression of the ureters by lymph node conglomerates. The patient underwent radical chemotherapy — initially at doses adequate for renal function together with periodically applied haemodialysis, subsequently in full doses. Two lines of the chemotherapy were applied. The cycles were administered according to the planned rhythm with no deferrals. The applied treatment resulted in relief of the symptoms of the disease and partial regression of the lesions in imaging studies. The persistent lesions have presented no signs of progression since November 2016 to the present day.

Key words: testicular cancer, radical chemotherapy, acute renal failure

Opis przypadku

Dwudziestoczteroletni chory z rakiem jądra prawego jedyne, po orchidektomii przebytej w marcu 2016 roku (*Germ cell tumour — mixed embryonal carcinoma and*

teratoma), został skierowany na Oddział Onkologii Klinicznej w maju 2016 roku w celu leczenia systemowego. W wywiadzie: stan po usunięciu jądra lewego z powodu skrętu przed 10 laty. W badaniach obrazowych z marca 2016 roku opisywano masywny rozsiew do płuc, węzłów

chłonnych śródpiersia, wątroby oraz węzłów chłonnych pozaotrzewnowych jamy brzusznej i miednicy, z uciskiem i niedrożnością żyły głównej dolnej oraz uciskiem na obydwie moczowody.

Przy przyjęciu chory był w stanie ogólnym ciężkim (4. stopień wg klasyfikacji *Eastern Co-operative Oncology Group* — ECOG), z wyniszczeniem nowotworowym, uogólnioną limfadenopatią, masywnymi obrzękami oraz ostrą zanerkową niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny wynosiło 1259 $\mu\text{mol/l}$). W 1. dobie hospitalizacji rozpoczęto hemodializoterapię. Obraz kliniczny wskazywał, iż niewydolność nerek jest wynikiem ucisku moczowodów przez konglomeraty węzłów chłonnych, a wdrożenie chemioterapii skutkować będzie poprawą funkcji nerek, dlatego odstąpiono od wykonania nefrostomii, zważywszy że byłaby ona potencjalnym źródłem infekcji. Z uwagi na stan ogólny chorego, rozsiany proces nowotworowy oraz niedrożność żyły głównej dolnej, od początku leczenia stosowano heparynę drobnocząsteczkową w dawkach profilaktycznych. Ze względu na wyniszczenie chorego oraz kwalifikację do pilnej chemioterapii, od pierwszej doby pobytu stosowano leczenie żywieniowe drogą pozajelitową (SmofKabiven 1100 kcal/d., Vitalipid N, Soluvit N, Addamel N, KCl 60 mEq).

W 4. dobie pobytu rozpoczęto chemioterapię ze wskazań życiowych według schematu BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) w dawkach należnych adekwatnych do funkcji nerek [wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) 4 ml/min/1,7 m²], z profilaktyką pierwotną gorączki neutropenicznej. W 7. dobie hospitalizacji zastój moczu pod wpływem leczenia ustąpił, chory wszedł w fazę poliurii niewydolności nerek. W 13. dobie pobytu wystąpiła gorączka neutropeniczna, stosowano antybiotykoterapię empiryczną (wankomycyna, meropenem). W trakcie pierwszej 38-dniowej hospitalizacji choremu podano 2 cykle chemioterapii BEP, przetoczono łącznie 6 j. ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych (uKCCz) i 1 j. koncentratu krwinek płytkowych (KKP), przez 22 dni stosowano żywienie pozajelitowe. Chorego wypisano do domu w stanie dobrym (ECOG 0).

Chemioterapię BEP kontynuowano do 4 cykli, wszystkie składowe schematu BEP od początku terapii zastosowano zgodnie z rytmem, bez odroczeń i redukcji dawki. Chory kilkakrotnie wymagał przetoczeń składników krwi.

We wrześniu 2016 r., w oczekiwaniu na konsultację chirurgiczną pod kątem limfadenektomii zaotrzewnowej, z uwagi na progresję kliniczną pod postacią narastania obrzęków limfatycznych kończyn dolnych, pomimo częściowej regresji w badaniach obrazowych rozpoczęto chemioterapię według schematu TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatyna), którą kontynuowano do listopada 2016 roku (4 cykle) z efektem częściowej odpowiedzi według

kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST 1.1) w badaniach obrazowych. Następnie ze względu na przetrwałe zmiany pacjent został skierowany do Kliniki Urologii Instytutu Onkologii w Warszawie w celu kwalifikacji do limfadenektomii zaotrzewnowej. Chory nie został zakwalifikowany do leczenia chirurgicznego — zmiany oceniono jako nieoperacyjne. Zadecydowano o kontynuacji obserwacji pacjenta.

Do chwili obecnej pacjent pozostaje w stanie ogólnym ECOG 0 bez cech progresji.

Dyskusja

Rak jądra stanowi 1–3% nowotworów złośliwych u mężczyzn w krajach zachodnich, jednak w grupie młodych mężczyzn, w wieku 15–34 lat, jest najczęstszym nowotworem złośliwym w wielu krajach europejskich [1]. Nowotwory germinalne jądra wiążą się z dobrym rokowaniem — odsetek wyleczeń sięga od niemal 100% u chorych w I stopniu zaawansowania, do około 80% w przypadku choroby uogólnionej [2]. W grupie chorych na nienasieniakowe nowotwory jądra o niekorzystnym rokowaniu według *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG), jak w przypadku przedstawionego pacjenta, odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 50% [3].

Chemioterapia raka jądra, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, powinna być prowadzona z intencją wyleczenia. W opisanym przypadku leczenie zastosowano w dawkach należnych oraz bez odroczeń. W przebiegu terapii u chorego wystąpiły niedokrwistość oraz trombocytopenia, kilkakrotnie przetaczano składniki krwi w celu zachowania zaplanowanego rytmu leczenia.

W III stopniu zaawansowania klinicznego standardowe leczenie obejmuje zastosowanie schematu BEP w liczbie 3 cykli u chorych z korzystnym rokowaniem według IGCCCG lub 4 cykli w przypadku rokowania pośredniego. Istnieją zaledwie pojedyncze doniesienia na temat prowadzenia chemioterapii raka jądra u chorych z zaburzoną funkcją nerek [4]. W omawianym przypadku w pierwszym cyklu BEP cisplatynę zastąpiono karboplatiną w dawce wyliczonej za pomocą wzoru Calverta uwzględniającego funkcję nerek wyrażoną poprzez klirens kreatyniny. Po uzyskaniu normalizacji stężeń kreatyniny, od 2. cyklu podano leczenie według standardowego schematu BEP z zastosowaniem cisplatyny. W 4. cyklu TIP ponownie obserwowano wzrost stężenia kreatyniny (253 $\mu\text{mol/l}$, GFR 28 ml/min/1,7 m²), z tego względu w 1. dniu cyklu podano paklitaksel w dawkach należnych, a następnie po tygodniowej płynoterapii, uzyskawszy poprawę GFR (62 ml/min/1,7 m²), zdecydowano o chemioterapii z zastosowaniem ifosfamidu, zrezygnowano zaś z podawania pochodnej platyny.

W literaturze opisano przypadek chorego na raka jądra z towarzyszącą dysfunkcją nerek i wątroby, u którego zamiast cisplatyny w schemacie BEP zastosowano nedaplatynę, będącą pochodną platyny drugiej generacji, charakteryzującą się mniejszą nefrotoksycznością [4].

Bleomycyna w 60% metabolizowana jest przez nerki [5], stąd zdaniem niektórych autorów u chorych z obniżonym GFR należy rozważyć redukcję dawki, w zależności od wartości klirensu kreatyniny [5]. Etopozyd z kolei eliminowany jest zarówno przez wątrobę, jak i drogą nerkową. Ze względu na możliwość kompensacyjnej eliminacji etopozydu u osób z dysfunkcją wątroby i/lub nerek dawkowanie tego leku u tych chorych nie zostało jednoznacznie określone. W przypadku gdy stężenie kreatyniny przekracza 1,4 mg/dl, należy rozważyć zmniejszenie dawki etopozydu o 30% [5].

U przedstawionego chorego progresja kliniczna została stwierdzona w okresie krótszym niż 3 miesiące od zakończenia leczenia z zastosowaniem pochodnej platyny. Jednakże, zdaniem autorów, biorąc pod uwagę masywny charakter zmian nowotworowych obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia oraz dobrą odpowiedź uzyskaną po podaniu chemioterapii BEP i szybką regresję zmian, można mówić o wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny. Z tego względu zdecydowano o wdrożeniu chemioterapii TIP w II linii leczenia — jak w przypadku chorych platynowrażliwych.

W przypadku progresji nienasieniakowych nowotworów jądra limfadenektomia zaotrzewnowa powinna być rozważana także wtedy, gdy zmiany występują w innych lokalizacjach. Zastosowanie chemioterapii opartej na cisplatynie, a następnie resekcja chirurgiczna w celu usunięcia zmian resztkowych umożliwiają uzyskanie

współczynników przeżycia całkowitego od 80% do 90% [6]. U pacjenta rozważano resekcję zmian przetrwałych po chemioterapii, jednak z uwagi na brak możliwości radykalnej resekcji zmian odstąpiono od leczenia chirurgicznego.

Podsumowując, radykalne podejście terapeutyczne oraz zastosowanie leczenia wspomagającego umożliwiło nie tylko uzyskanie poprawy stanu klinicznego u chorego wyjściowo znajdującego się na granicy wydolności narządowej, ale również uzyskanie znacznej regresji masywnych zmian przerzutowych. Zmiany przetrwały utrzymują się bez cech progresji od listopada 2016 roku do dnia dzisiejszego.

Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. vol. 8. IARC Press, Lyon 2002.
2. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, et al. ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi125–vi132, doi: [10.1093/annonc/mdl304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl304), indexed in Pubmed: [24078656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24078656/).
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997; 15(2): 594–603, doi: [10.1200/JCO.1997.15.2.594](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594), indexed in Pubmed: [9053482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9053482/).
4. Kimakura M, Abe T, Nagahara A, et al. Metastatic testicular cancer presenting with liver and kidney dysfunction treated with modified BEP chemotherapy combined with continuous hemodiafiltration and rasburicase. *Anticancer Drugs.* 2016; 27(4): 364–368, doi: [10.1097/CAD.0000000000000334](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000334), indexed in Pubmed: [26736135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26736135/).
5. Superfin D, Iannucci AA, Davies AM. Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. *Oncologist.* 2007; 12(9): 1070–1083, doi: [10.1634/theoncologist.12-9-1070](https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-9-1070), indexed in Pubmed: [17914077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914077/).
6. Levi F, La Vecchia C, Boyle P, et al. Western and eastern European trends in testicular cancer mortality. *Lancet.* 2001; 357(9271): 1853–1854, indexed in Pubmed: [11410198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11410198/).