

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E

onkologia ginekologiczna

Zespół dłoniowo-podeszwowy pod postacią martwicy palców rąk. Przypadek rzadkiego powikłania w następstwie zastosowania gemcytabiny u chorej z zaawansowanym rakiem jajnika

Phalanges necrosis - a rare manifestation of "hand-foot" syndrome induced by gemcitabine used in the second – line therapy for progressive ovarian cancer. A case report

Gołka Karolina Agnieszka, Kobierski Juliusz, Milczek Tomasz, Emerich Janusz

Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

Streszczenie

Zespół dłoniowo-podeszwowy jest często obserwowanym powikłaniem chemioterapii.

W dostępnym piśmiennictwie nie spotkaliśmy doniesienia dotyczącego nieodwracalnej manifestacji klinicznej tego zespołu po leczeniu gemcytabiną.

Prezentujemy opis przypadku chorej z obwodową polineuropatią czuciową w wywiadzie, u której w przebiegu chemioterapii II linii z powodu progresji raka jajnika wystąpiła martwica palców rąk.

Słowa kluczowe: **rak jajnika / gemcytabina / powikłania chemioterapii / zespół ręka-stopa / zespół dłoniowo-podeszwowy /**

Summary

"Hand-foot" syndrome is a well-documented, dermatologic reaction after several chemotherapeutic agents with wild spectrum of symptoms. To the best of our knowledge, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome – presented as irreversible cytotoxic side effect induced by gemcitabine alone – has not been reported so far.

We present a case of a patient with a history of peripheral sensory neuropathy who developed a painless finger necrosis caused by gemcitabine used in the second-line therapy for progressive ovary cancer.

Key words: **ovarian cancer / gemcitabine / drug toxicity / "hand-foot" syndrome / palmar-plantar erythrodysesthesia /**

Adres do korespondencji:

Karolina Agnieszka Gołka
Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku
80-402 Gdańsk, Kliniczna 1a
e-mail: kgolka@amg.gda.pl
tel. (058) 349-34-41

Otrzymano: 15.01.2009
Zaakceptowano do druku: 23.03.2009

Wstęp

Celem chemioterapii raka jajnika w stadium nawrotu lub progresji choroby jest uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz przedłużenie przeżycia z uwzględnieniem poprawy komfortu życia pacjentek. Wobec takich założeń, profilaktyka i leczenie powikłań związanych ze stosowaniem cytostatyków stają się szczególnie istotne. Znaczne ograniczenie aktywności, a zwłaszcza trwałe okaleczenie i utrata ważnych funkcji życiowych w następstwie leczenia paliatywnego przeżytych takiej strategii postępowania. Niestety wczesne rozpoznanie ciężkich powikłań chemioterapii bywa niekiedy bardzo trudne.

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie przypadku ciężkiej postaci zespołu dłoniowo-podeszwowego w następstwie leczenia gemcytabiną, jak też przypomnienie o potrzebie zwrócenia szczególnej uwagi na chore z deficytami neurosensorycznymi i w wywiadzie, w kontekście możliwości wystąpienia tego powikłania.

Opis przypadku

Chora lat 65 była wielokrotnie hospitalizowana w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, po raz pierwszy w maju 2007 roku, z powodu podejrzenia raka jajnika. Pacjentka przeżyła wówczas pierwotną operację cytoredukcyjną (18.05.2007), podczas której stwierdzono raka jajnika w stopniu zaawansowania IIIc według FIGO. Wykonano procedurę chirurgiczną zgodnie z obowiązującym protokołem leczenia operacyjnego raka jajnika. Wynikiem operacji była optymalna cytoredukcja ($R \leq 1\text{cm}$). Podczas operacji dokonano wszczepienia do jamy otrzewnej cewnika dializacyjnego typu Tenckhoff celem podania chemioterapii dootrzewnowej.

W badaniu histologicznym rozpoznano raka gruczołowego jajnika o typie surowiczym i niskim stopniu tkankowego zróżnicowania (G-3). Następnie chora otrzymała 6 kursów chemioterapii adjuwantowej według schematu: Paklitaksel $175\text{mg}/\text{m}^2$ - układowo z Karboplatiną AUC 6 - dootrzewnowo co 21 dni. W trakcie chemioterapii obserwowano objawy czuciowej neuropatii obwodowej 2/3 stopnia według NCI (National Cancer Institute), ograniczonej do rąk i stóp. Stopień nasilenia powikłania nie stanowił wskazania do obniżenia dawki cytostatyków, czy też wydłużenia cyklu leczenia. Leczenie zakończono 18.10.2007 roku. W odpowiedzi na chemioterapię I linii uzyskano stabilizację choroby. Dnia 7.12.2007 r. pacjentka przeżyła operację usunięcia cewnika Tenckhoffa z jamy otrzewnej. Ze względu na stwierdzoną progresję choroby nowotworowej wykonano jednocześnie wtórną operację cytoredukcyjną. W kolejnym etapie leczenia przetrwałej choroby nowotworowej, z uwagi na stwierdzoną platynooporność, zdecydowano o podaniu pacjentce chemioterapii systemowej II linii opartej na gemcytabinie w monoterapii. Łącznie chora otrzymała 3 kursy leczenia gemcytabiną w dawce 1720mg dnia 1 i 8 w 21-dniowym cyklu (26.12.2007 - 21.02.2008). Pacjentka nie odpowiedziała na leczenie II rzutu, w trakcie leczenia doszło do progresji choroby. W przebiegu chemioterapii II linii poza niedokrwiistością, nudnościami

i wymiotami nie obserwowano innych powikłań zastosowanego leczenia.

Ponownie przyjęta do Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku w maju 2008 w celu wykonania operacji paliatywnej. Przy przyjęciu chora prezentowała objawy progresji choroby zasadniczej pod postacią podniedrożności przewodu pokarmowego i wodobrzusza. Ponadto w badaniu przedmiotowym stwierdzono zdemarkowaną martwicę palca II i III ręki prawej oraz II palca ręki lewej. W wywiadzie pacjentka podała, że do opisanych zmian w obrębie palców rąk doszło po kilkunastu dniach od zakończenia II linii chemioterapii z udziałem gemcytabiny. Zmianom nie towarzyszyły często odnotowywane objawy zwiastujące, jak parestezje, uczucie gorąca, pieczenia skóry, dolegliwości bólowe, co wytłumaczyliśmy istniejącymi już zaburzeniami pod postacią neuropatii obwodowej. Wobec braku leczenia objawowego w warunkach domowych, zmiany postępowały. U chorej w chwili kolejnego przyjęcia do naszej Kliniki rozpoznaliśmy zespół dłoniowo-podeszwowy w 4 stopniu nasilenia zmian wg NCI. Pacjentka zmarła 2.06.2008 r.z powodu ogólnoustrojowych powikłań choroby podstawowej.

Dyskusja

Chemioterapia II linii w leczeniu zaawansowanego raka jajnika jest z założenia postępowaniem uwzględniającym indywidualne potrzeby pacjentki. O wyborze leku decyduje przede wszystkim rodzaj uzyskanej odpowiedzi na leczenie I linii, oparte na pochodnych platyny. W przypadku chorych platynoniewrażliwych wybór ten ogranicza się najczęściej do jednego z kilku cytostatyków wykazujących porównywalny indeks terapeutyczny: PLD (pegylowanej liposomalnej dokso-rubicyny), topotecanu, gemcytabiny, etopozydu [1].

Ostatecznie, skład i schemat proponowanego leczenia zaawansowanego raka jajnika zależy od wielu zmiennych, w tym występujących już powikłań wynikających z historii naturalnej choroby, przebytego leczenia oraz profilu toksyczności leku II rzutu [1, 2].

Gemcytabina, której skuteczność oceniano w randomizowanych badaniach II i III fazy stanowi możliwą do rozważenia alternatywę leczenia II linii przy akceptowalnym poziomie toksyczności. Z doświadczenia klinicznego wiadomo, że najczęściej obserwowanymi ostrymi powikłaniami ograniczającymi jej zastosowanie są powikłania hematologiczne. Ponadto w przebiegu leczenia odnotowuje się często: objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, wymioty [1, 2, 3].

Reakcje skórne po leczeniu gemcytabiną są zwykle odwrotne i nie stanowią problemu klinicznego. Najczęściej występują pod postacią łagodnej pokrzywki [3, 4]. Ocena powikłań skórnych po gemcytabinie w jednym z wielośrodkowych badań klinicznych przeprowadzonych na dużej grupie 561 pacjentek ujawniła ZDP (zespół dłoniowo-podeszwowy) w III stopniu zmian skórnych tylko u 1 chorej (0,2%). IV stopnia zaawansowania zmian w ogóle nie obserwowano [3]. ZDP o ciężkim przebiegu, jak u prezentowanej chorej, występuje niezwykle rzadko i wyjątkowo stanowi wskazanie do zmiany protokołu leczenia lub zakończenia chemioterapii [2, 3, 5].

Zespół dłoniowo-podeszwowy opisano po raz pierwszy w 1984 roku, po zastosowaniu ciągłego wlewu 5-Fu (fluorouracylu) u chorych leczonych z powodu raka jelita grubego

Zespół dłoniowo-podeszwowy pod postacią martwicy palców rąk...

[6]. Od tej pory w literaturze światowej wielokrotnie donoszono o możliwości wystąpienia zespołu ręka – stopa po chemioterapii z udziałem różnych cytostatyków, najczęściej: 5-Fu, PLD, kapecytabiny, cytarabiny czy docetaxelu [1, 7, 8, 9].

W 2001 roku po raz pierwszy opublikowano przypadek ZDP w II stopniu nasilenia objawów wg NCI, który wystąpił po podaniu gemcytabiny i winorelbiny u pacjenta z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [4]. Według naszej wiedzy, do tej pory nie opisano ZDP w IV stopniu nasilenia zmian skórnych po leczeniu gemcytabiną w monoterapii.

W materiale Kliniki Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej w Gdańsku jest to pierwszy i jedyny przypadek ciężkiej erytrodyzestezji z wykładnikami martwicy u platynoopornej chorej w fazie progresji raka jajnika, u której zastosowano gemcytabinę w II linii leczenia.

Patogeneza tego zespołu pozostaje nadal niewyjaśniona. Badaniom poddaje się możliwość uczestniczenia różnorodnych mechanizmów w ewolucji zmian skórnych, w tym jak się przypuszcza, zależnych także od rodzaju zastosowanego chemioterapeutyku [7]. Najczęściej obserwuje się łagodny przebieg kliniczny, manifestujący się występowaniem rumienia powierzchni dłoniowej rąk i podeszwowej stóp, obrzękami oraz suchym złuszczeniem naskórka [4, 9]. Objawy ustępują zwykle w ciągu 1-2 tygodni, o ile zostanie wdrożone właściwe postępowanie [7, 9].

Obserwacje wielu autorów, podobnie jak i nasze dowodzą, że zespół „ręka-stopa” częściej dotyczy pacjentów leczonych paliatywnie. Sugeruje się, iż przebyta chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa może predysponować do wystąpienia powikłań skórnych w późniejszym etapie leczenia. Zdaniem doświadczonych klinicystów z różnych ośrodków szczególnie narażone są te chore, u których uprzednio wystąpiły objawy neuropatii obwodowej po chemioterapii. Uważa się, że takie tło często maskuje przeczulicę skóry, parestezje, czy też ból towarzyszący rozwijającemu się ZDP [5, 7, 8].

Podobna sytuacja miała miejsce w opisanym przypadku. Co istotne, u chorych na raka jajnika ryzyko ujawnienia się zmian skórnych wydaje się być największe w przypadku często stosowanej PLD w fazie nawrotu choroby [5].

W polskim piśmiennictwie opublikowano jak dotąd tylko jedno doświadczenie własne dotyczące wystąpienia ZDP u chorych poddanych chemioterapii. Gwałtowny przebieg kliniczny zespołu, którego objawy podobnie jak u naszej chorej osiągnęły IV stopień nasilenia zmian, nie pozostawił jednak trwałych następstw dzięki wczesnemu rozpoznaniu i wdrożeniu właściwego postępowania zachowawczego [10].

Wnioski

1. Konieczne jest informowanie pacjentek o możliwości wystąpienia ZDP w przebiegu chemioterapii i sposobach zapobiegania powikłaniu.
2. Bacznej obserwacji i szczególnej profilaktyki ZDP wymagają zwłaszcza chore z obwodowymi ubytkami neurosensorycznymi, niezależnie od stosowanego chemioterapeutyku II rzutu.



Rycina 1. Martwica palców ręki u 66-letniej chorej Rak jajnika, stan po chemioterapii z udziałem gemcytabiny [1].



Rycina 2. Martwica palców ręki u 66-letniej chorej. Rak jajnika, stan po chemioterapii z udziałem gemcytabiny [2].



Rycina 3. Martwica palców ręki u 66-letniej chorej. Rak jajnika, stan po chemioterapii z udziałem gemcytabiny [3].

Wykaz skrótów:

- 5-Fu – 5-fluorouracyl
- NCI – National Cancer Institute
- PLD – pegylowana liposomalna doxorubicyna
- ZDP – zespół dłoniowo-podeszwowy

Piśmiennictwo

1. Mutch D, Orlando M, Goss T, [et al.]. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007, 25, 2811-2818.
2. Dunton C. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *Oncologist.* 2002; 7, suppl. 5, 11-19.
3. Aapro M, Martin C, Hatty S. Gemcitabine – a safety review. *AntiCancer Drugs.* 1998, 9, 191-201.
4. Laack E, Mende T, Knuffmann C, [et al.]. Hand-foot syndrome associated with short infusions of combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine. *Ann Oncol.* 2001, 12, 1761-1763.
5. Palaia I, Angioli R, Bellati F, [et al.]. Distal phalange necrosis: A severe manifestation of palmar plantar erythrodysesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 1-2.
6. Lokich J, Moore C. Chemotherapy associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome *Ann Intern Med.* 1984, 101, 798-799.
7. Clark A, Vahdat L. Chemotherapy - induced palmar – plantar erythrodysesthesia syndrome: etiology and emerging therapies. *Support Cancer Ther.* 2004, 1, 213-218.
8. Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, [et al.]. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Supp Care Cancer.* 2008, 16, 267-273.
9. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, [et al.]. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ("hand-foot" syndrome). *Ann Oncol.* 2007, 18, 1159-1164.
10. Mrochen-Domin I, Nowara E, Kaleta B. Zespół ręka-stopa w następstwie stosowania liposomalnej pegylowanej doxorubicyny u chorych na raka jajnika w fazie nawrotu choroby (doświadczenie własne). *Ginekol Pol.* 2008, 79, 332-337.

Mazurska Szkoła USG i Ginekologii



Kursy USG

PLANOWANE KURSY
W MAZURSKIEJ SZKOLE USG I GINEKOLOGII
W 2009 ROKU

16-19.04.2009	<ul style="list-style-type: none"> • Endokrynologia estetyczna. Kierownik naukowy kursu: prof. dr hab. Grzegorz Jakiel
23-25.04.2009	<ul style="list-style-type: none"> • Patologia i choroby sutka. Kierownik naukowy kursu: prof. dr hab. Romuald Dębski
03-08.05.2009	<ul style="list-style-type: none"> • USG w ginekologii i położnictwie dla początkujących. Teoria i praktyka. Kierownik naukowy kursu: prof. dr hab. Romuald Dębski
13-16.05.2009	<ul style="list-style-type: none"> • USG w ginekologii i położnictwie z zastosowanie technik dopplerowskich. Kierownik naukowy kursu: prof. dr hab. Mariusz Dubiel
21-23.05.2009	<ul style="list-style-type: none"> • Kolposkopia dla początkujących. Kierownik naukowy kursu: prof. dr hab. Andrzej Malarewicz
03-06.06.2009	<ul style="list-style-type: none"> • Poradnictwo seksuologiczne i antykoncepcyjne w gabinecie ginekologa. Kierownik naukowy kursu: prof. dr hab. Grzegorz Jakiel
18-20.06.2009	<ul style="list-style-type: none"> • Patologia ciąży. Kierownik naukowy kursu: prof. dr hab. Jan Oleszczuk

ZAPRASZAMY

**Mazurska Szkoła USG i Ginekologii
Gemelli S.C., ul. Leśna 18, 12-200 Pisz**

Wszelkie informacje oraz zapisy na kursy:

tel.: **0-504 075 804**

www.usg.pisz.pl

e-mail: usg@usg.pisz.pl