

Guzy zarodkowe należą do najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Charakteryzują się dużym potencjałem złośliwości, natomiast odpowiednio wczesne rozpoznanie i zastosowanie leczenia przyczynowego może skutkować całkowitym ich wyleczeniem. Ten rodzaj nowotworów ma jednak tendencję do nawrotów. Największą szansę na wyleczenie daje wysokodawkowa chemioterapia (HDC) z następczym przetoczeniem autologicznych komórek macierzystych pobranych z krwi obwodowej lub szpiku. Wysokodawkowa chemioterapia charakteryzuje się wysokim stopniem toksyczności. Oprócz powikłań o charakterze hematologicznym obserwuje się również kardiotoxyczne działanie niektórych chemioterapeutyków. W poniższej pracy przedstawiono opis przypadku chorego z nawrotowym guzem zarodkowym jądra, u którego po podaniu HDC wystąpiło powikłanie kardiologiczne w postaci rytmu dolnoprzedsionkowego. Powikłanie to miało charakter przemijający, bez następstw klinicznych. W skład reżimu przygotowawczego wchodziły następujące cytostatyki: karboplatyna, etopozyd, cyklofosfamid. Największą kardiotoxycznością wśród nich charakteryzuje się cyklofosfamid. Toksyczność kardiologiczna tego leku wyraźnie zależy od dawki, nie bez znaczenia jest również wywiad w kierunku przebytych lub obecnych chorób układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: guzy zarodkowe, chemioterapia, przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, kardiotoxyczność.

Zaburzenia rytmu serca po wysokodawkowej chemioterapii z następczym autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych u chorego z guzem zarodkowym jądra

Heart rhythm disturbances after high-dose chemotherapy followed by haematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory germ cell cancer

Beata Młot¹, Piotr Rzepecki²

¹Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Guzy zarodkowe stanowią ok. 1% nowotworów złośliwych u mężczyzn. W grupie wiekowej pomiędzy 20. a 40. rokiem życia są najczęstszym typem guza litego. Około 80% pacjentów z zaawansowaną chorobą może być wyleczonych za pomocą chemioterapii opartej na cisplatynie. Odsetek wyleczeń w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych wynosi 50%, a u pacjentów ze wznową prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia wynosi < 25%. Do czynników kwalifikujących chorych z nienasiennikami do grupy o złym rokowaniu należą [1]:

- nowotwór o pierwotnym umiejscowieniu w śródpiersiu i/albo
- odległe przerzuty pozapłucne (np.: do wątroby, kości, ośrodkowego układu nerwowego), i/albo
- wartości α -fetoproteiny (AFP) > 10 000 ng/ml, gonadotropiny kosmówkowej (HCG) > 50 000 j.m./ml, dehydrogenazy mleczanowej (LDH) > 10 × górna granica normy.

Celem poprawy rokowania wysokodawkową chemioterapię (HDC) z następczym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT) stosowano u chorych z nawrotem nowotworu oraz opornością na leczenie pierwszorazowe. Osobną grupę potencjalnych kandydatów do HDC stanowili pacjenci mający niekorzystne czynniki rokownicze [1–3]. Nadal jednym z głównych problemów związanych z leczeniem systemowym, zwłaszcza w przypadku HDC, jest toksyczność stosowanych cytostatyków. Oprócz powikłań o charakterze hematologicznym obserwujemy również efekty toksycznego wpływu niektórych cytostatyków na układ sercowo-naczyniowy. Do leków stosowanych w HDC o potencjalnym działaniu kardiotoxycznym należą: cyklofosfamid (CY), karmustyna (BCNU), etopozyd, mitoksantron oraz paklitaksel [4–8]. W pracy przedstawiono opis przypadku toksyczności kardiologicznej związanej z zastosowaniem wysokich dawek cyklofosfamidu.

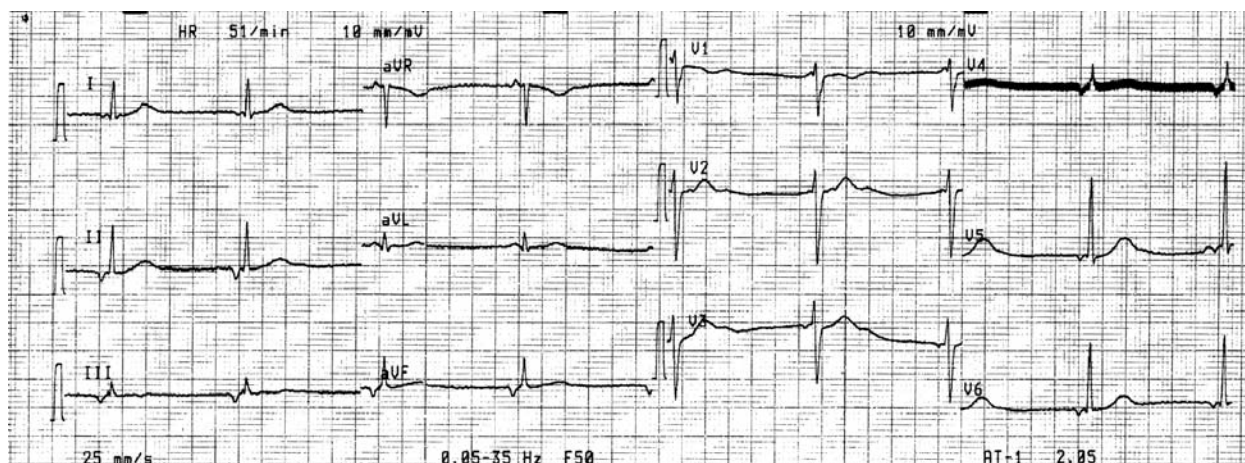
Mężczyzna 36-letni został zakwalifikowany do orchidektomii i limfadenektomii pachwinowej lewostronnej z powodu wyczuwalnego palpacyjnie guza jądra lewego, którego obecność potwierdzono w badaniu ultrasonograficznym, we wrześniu 1997 r. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka zarodkowego (*carcinoma embryonale*). Ze względu na prawidłowy poziom markerów nowotworowych: AFP i β -HCG, oraz brak wykładników rozsiewu

Testicular cancer, although an uncommon malignancy, is the most frequently occurring cancer in young men. Most testicular tumours are of germ-cell origin. Approximately 20% to 30% of patients with disseminated germ-cell tumours do not attain complete remission with induction chemotherapy or relapse after such therapy. High-dose chemotherapy (HDC) plus autologous stem-cell rescue produces durable complete remission in these patients. This therapy is characterized by a high degree of haematological toxicity, although cardiac toxicity of some drugs used as part of HDC is also observed. We describe the case of a patient with refractory germ cell tumour, who was treated with HDC followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation. The conditioning regimen was composed of cyclophosphamide, etoposide and carboplatin. Nine days after graft injection he developed cardiac complications and lower atrial rhythm. No clinical manifestations of these symptoms occurred. Neither renal-hepatic insufficiency nor disturbances of electrolytes were observed. Cyclophosphamide is probably the main perpetrator of cardiac toxicity in this patient. Its cardiotoxicity depends on cyclophosphamide dose and is caused by its active metabolites.

Key words: germ cell tumours, chemotherapy, autologous haematopoietic stem cell transplantation, cardiotoxicity.

choroby nowotworowej w badaniach obrazowych chorego poddano ścisłej obserwacji, tzn. okresowo oznaczano poziom AFP i β -HCG, wykonywano RTG narządów klatki piersiowej i tomografię komputerową (CT) narządów jamy brzusznej. Po 10-letnim okresie obserwacji wystąpił nawrót nowotworu. We wrześniu 2007 r. w badaniu USG jamy brzusznej opisano guz przestrzeni zaotrzewnowej. Wartości oznaczonych wówczas markerów nowotworowych były następujące: AFP – 1000 ng/ml, β -HCG – 7,5 mIU/ml. Chorego poddano laparotomii, podczas której wykonano biopsję chirurgiczną guza przestrzeni zaotrzewnowej. W badaniu histopatologicznym opisano przerzut raka zarodkowego. W październiku 2007 r. rozpoczęto chemioterapię BEP składającą się z bleomycyny, etopozydu i cisplatyny. Chory otrzymał trzy kursy ww. terapii. Pomimo zmniejszenia się stężenia markerów w kontrolnym badaniu tomograficznym guz przestrzeni zaotrzewnowej się powiększył. Wobec progresji choroby nowotworowej zastosowano 3 kursy chemioterapii VIP (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna). Leczenie okazało się nieskuteczne, ponieważ nastąpił kolejny wzrost markerów nowotworowych. Zdecydowano o poddaniu chorego leczeniu kolejnego rzutu – chemioterapii wg schematu TG (paklitaksel i gemcytabina), która również okazała się nieskuteczna. Z powodu braku odpowiedzi na leczenie systemowe w czerwcu 2008 r. przeprowadzono laparotomię i usunięto guz z przestrzeni zaotrzewnowej. W badaniu histopatologicznym opisano przerzut raka zarodkowego. W związku z wysokim ryzykiem wznowy choroby nowotworowej podjęto decyzję o podaniu choremu HDC z następczym przetoczeniem uprzednio pobranych komórek macierzystych krwiotworzenia. We wrześniu 2008 r., tuż przed ASCT, w badaniu CT stwierdzono wznowę miejscową nowotworu oraz obserwowano narastanie stężenia AFP. Pomimo nawrotu zdecydowano wspólnie z chorym o podaniu chemioterapii HDC CarboPEC o składzie (dawki dobowe): karboplatyna (400 mg/m² – 800 mg i.v.), cyklofosfamid (1600 mg/m² – 2400 mg i.v.), etopozyd (450 mg/m² – 900 mg i.v.). Leczenie trwało 4 dni. 27 października 2008 r. przetoczono komórki krwiotwórcze pobrane wcześniej z krwi obwodowej i ze szpiku chorego. W 9. dobie po podaniu przeszczepu w badaniu EKG, wykonanym z powodu zmniejszenia częstości rytmu serca do ok. 42/min, pojawiły się cechy rytmu dolnoprzedionkowego. Zapis EKG charakteryzowały ujemne załamki P w odprowadzeniach II, III i aVF oraz miarowy rytm serca (ryc. 1). Nie obserwowano klinicznych manifestacji bradykardii. Nie wystąpiły objawy kliniczne po pionizacji chorego i po wykonaniu przez niego niewielkiego wysiłku. Badania biochemiczne krwi z oznaczeniem stężenia troponiny, CPK i CKMB były prawidłowe. Stężenia elektrolitów: sodu, potasu, wapnia, oraz parametry czynności wątroby i nerek były prawidłowe. Żaden ze stosowanych w tym okresie u chorego leków nie był kardi toksyczny, pacjent nie otrzymywał również leków mogących wywoływać bradykardię. Rytm dolnoprzedionkowy utrzymywał się przez 5 dni. Potwierdzono go w kolejnym badaniu EKG, wykonanym w 11. dobie po transplantacji szpiku. W 6. dobie od wystąpienia ww. powikłania rytm serca przybrał cechy rytmu zatokowego, miarowego, o częstości ok. 76/min i utrzymał się do końca hospitalizacji chorego w Ośrodku Przeszczepiania Szpiku. Przed wypisem założono choremu holterski rejestrator EKG (17/18 listopada 2008) oraz wykonano badanie echokardiograficzne. W trakcie całodobowej kontroli rytm serca był zatokowy. Pojawiły się dwa pojedyncze pobudzenia komorowe przedwczesne oraz pojedyncze pobudzenia przedsionkowe i jeden epizod częstoskurczu przedsionkowego. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono odchyleń od normy, frakcja wyrzutowa (*ejection fraction* – EF) wynosiła 66%. W porównaniu z badaniem wykonanym w ramach kwalifikacji do procedury ASCT nie nastąpiły istotne zmiany (lipiec 2008: EF – 69%, opisano również drobne zmiany organiczne płatków zastawki mitralnej i aortalnej bez następstw hemodynamicznych).

Rytm dolnoprzedionkowy jest łagodnym zaburzeniem, które można zaliczyć do szerszej grupy chorób węzła zatokowego (*sick sinus syndrome*). W opisanym przypadku mógł wynikać z patomechanizmu wyłączenia węzła zatokowego lub z całkowitego bloku przewodzenia sygnału elektrycznego z węzła



Ryc. 1. Rytm dolnoprzedsiolkowy u chorego z guzem zarodkowym po zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii CarboPEC
Fig. 1. Lower atrial rhythm in patient suffering from germ cell tumour after high dose chemotherapy CarboPEC

zatokowego do komórek przewodzących prawego przedsionka. W takiej sytuacji rolę zastępczego rozrusznika podejmują niżej położone komórki mięśnia prawego przedsionka lub węzła przedsionkowo-komorowego. Jedynym objawem klinicznym jest bradykardia, która może prowadzić do osłabienia i omdleń (tzw. zespół MAS – Morgagniego, Adamsa, Stokesa), jednak najczęściej ma przebieg bezobjawowy (tak też było w opisywanym przypadku). Gdyby jednak nie uaktywnił się zastępczy rozrusznik serca, mogłoby dojść do objawowej bradykardii, a nawet asystolii, co jest już dużo groźniejszym powikłaniem. W takim przypadku pacjent wymagałby zastosowania układu stymulującego serce [9, 10].

Najbardziej kardiotoksycznym cytostatykiem wchodzącym w skład reżimu przygotowawczego zastosowanego u ww. chorego był cyklofosfamid i wydaje się, że powikłanie kardiologiczne, które wystąpiło, mogło być następstwem jego podania. Rzadziej opisywane są powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego po zastosowaniu etopozydu, istnieją tylko kazuistyczne opisy powikłań kardiologicznych po podaniu karboplatyny [7].

Kardiotoksyczność CY zależy od wielkości zastosowanej dawki, opisano powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego występujące po podaniu cytostatyku w dawce 120–200 mg/kg [5]. Jak podają niektóre źródła, rozwija się ona u 3% chorych, którzy otrzymali dawkę mniejszą od 1,55 g/m²/dobę, i u 25% chorych, którym podano cyklofosfamid w dawce dobowej większej niż 1,55 g/m²/dobę [11]. Wśród 5% chorych, u których opisano powikłania kardiologiczne po zastosowaniu CY, miały one III stopień kardiotoksyczności wg IV-stopniowej skali toksyczności leczenia systemowego opracowanej dla ośmiu narządów (serca, pęcherza moczowego, nerek, płuc, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego, jamy ustnej i przewodu pokarmowego). Stopień I toksyczności oznacza powikłania niewymagające leczenia, stopień II – powikłania wymagające odpowiedniego leczenia, stopień III – powikłania zagrażające życiu, nieodpowiadające lub częściowo odpowiadające na

stosowane leczenie. Stopień IV oznacza zgon z powodu powikłań po leczeniu systemowym. Powikłania kardiologiczne zaobserwowane w tej grupie 5% chorych były następujące: nieprawidłowości w badaniu EKG w postaci niskiego woltażu załamków QRS, postępująca niewydolność mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego z zajęciem osierdzia lub bez niego, które czasami prowadziło do tamponady serca wymagającej pilnej perikardiocentezy. U 90% chorych toksyczny wpływ cyklofosfamidu na mięsień sercowy nie prowadził do wystąpienia klinicznie istotnych objawów. W tych przypadkach obserwowano łagodne zapalenie osierdzia oraz nieistotne klinicznie zmiany w EKG, tzn. takie, które nie wymagały leczenia i ustępowały samoistnie, nie pozostawiając powikłań. Były to nieprawidłowości odcinka ST oraz nadkomorowe zaburzenia rytmu serca [6, 11].

W *Harvard Medical School* w Bostonie oceniano kardiotoksyczność cyklofosfamidu w zależności od dawki zastosowanej w ramach reżimu przygotowawczego przed przeszczepieniem szpiku kostnego. Obserwacji poddano 44 chorych, spośród których 26 otrzymało raz dziennie cyklofosfamid w dawce 11 mg/kg, natomiast 18 podano cytostatyk w dawce 34 mg/kg dwa razy dziennie. W ramach oceny układu sercowo-naczyniowego wykonywano badanie EKG oraz echokardiograficzne. W grupie pacjentów, którzy otrzymali większą dawkę cyklofosfamidu, obserwowano już w 1. tygodniu po wlewie cytostatyku znaczące zmniejszenie sumy woltażu wszystkich załamków w zapisie EKG (–20%) oraz wzrost indeksu masy lewej komory (*left ventricular mass index* – LVMI) (+10%). Te zmiany utrzymywały się do 3 tygodni od zakończenia stosowania cyklofosfamidu i były zdecydowanie bardziej nasilone niż w grupie chorych, którzy otrzymali mniejszą dawkę cytostatyku. Frakcja wyrzutowa lewej komory nie zmieniła się natomiast w sposób istotny statystycznie w obydwu badanych grupach chorych. U 5 pacjentów (4 po większej dawce cyklofosfamidu) obserwowano kliniczne objawy kardiotoksyczności leku w postaci zapalenia osierdzia (4 chorych) i zastoinowej niewydolności krążenia (1 chory) [12].

Udowodniono, że kardiotoxycywność cyklofosfamidu jest wynikiem działania jego aktywnych biologicznie metabolitów, tj.: 4-hydroksycyklofosfamidu (HCY), o-karboksyetyloiperytu azotowego (CEPM), deschloroetylo-cyklofosfamidu (DCCY), 4-keto-cyklofosfamidu (KetoCY) i hydroksypropyloiperytu azotowego (HPPM) [13, 14]. Uszkodzenie śródbłonka przez toksyczne metabolity cyklofosfamidu skutkuje wynaczynieniem krwi i uszkodzeniem miocytów ściany naczyń z wytworzeniem śródnacyniowego krwiaka z następczym obrzękiem. Objawy zastoinowej niewydolności serca (CHF) pojawiają się zwykle w ciągu 2 tygodni po podaniu leku. U chorych, u których ma ona szybki postęp, może doprowadzić do zgonu w ciągu kilku tygodni. Istnieją dowody, że nasilenie toksyczności cyklofosfamidu zależy od indywidualnych predyspozycji związanych z intensywnością metabolizmu tego leku [13].

Nadal wiele wątpliwości wzbudza dobór chorych pod względem wydolności układu sercowo-naczyniowego do HDC z następczym przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia. Wydaje się, że skrining przedtransplantacyjny powinien obejmować wywiad w kierunku obecności objawów związanych z niewydolnością mięśnia sercowego oraz badanie echokardiograficzne serca z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory, które jest nieinwazyjnym badaniem oceniającym morfologię i funkcję serca. Najnowsze doniesienia sugerują, że na podstawie oceny intensywności metabolizmu cyklofosfamidu można wyselekcjonować chorych, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia CHF. Potwierdza to przeprowadzona analiza stężenia CY w surowicy u 19 kobiet z przerzutowym rakiem piersi, które otrzymały 96-godzinny wlew cyklofosfamidu. Wyniki badania pokazały zależność między nasileniem objawów związanych z CHF a poziomem metabolitów cyklofosfamidu w surowicy [13].

W opisanym przypadku klinicznym rytm dolnoprzedsionkowy wystąpił pomimo negatywnego wywiadu w kierunku obecnych lub przebytych chorób serca oraz pomimo braku objawów uszkodzenia mięśnia sercowego w wykonanych badaniach kwalifikujących do przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (echokardiografia i EKG). Chory uprzednio otrzymał wiele kursów chemioterapii. Wśród podawanych cytostatyków były leki o potencjalnym działaniu kardiotoxycznym (ifosfamid, etopozyd i paklitaksel). Nie obserwowano natomiast ich wpływu na stan układu sercowo-naczyniowego chorego. Kardiotoxyczne działanie cyklofosfamidu stosowanego w ramach reżimu ablacyjnego przed przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych w przypadku opisywanego pacjenta ograniczyło się do łagodnego powikłania, bez znaczenia klinicznego, jakim był przemijający rytm dolnoprzedsionkowy.

Piśmiennictwo

- Siedlecki P. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach układu moczowo-płciowego. W: Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. Krzakowski M, Siedlecki P (red.). Grupa Multimedia sp. z o.o. Warszawa 1999; 181-3.
- Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, et al. Indications for stem cell transplantation. W: Blood and Marrow Transplantation 2000 revised edition. Apperley J.F. (red.). FSE, Genua, Włochy 2000; 59.
- De Giorgi U, Papiani G, Severini G, Fiorentini G, Marangolo M, Rosti G. High-dose chemotherapy in adult patients with germ cell tumors. *Cancer Control* 2003; 10: 48-56.
- Petros WP, Gilbert CJ. High-dose alkylating agent pharmacology/toxicity. W: Bone Marrow Transplantation. Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST (red.). R.G. Landes Company 1998; 121-3.
- Burt RK, Wilson WH. Conditioning (preparative) regimens. W: Bone Marrow Transplantation. Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST (red.). R.G. Landes Company 1998; 95-7.
- Long GD. Regimen related toxicity – first 30 days early toxicity of high-dose therapy. W: Bone Marrow Transplantation. Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST (red.). R.G. Landes Company 1998; 504-7.
- Kuratorska Z, Dwilewicz-Trojaczek J, Rokicka-Piotrowicz M. Mechanizm działania i objawy niepożądane leków cytostatyecznych. W: Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego. Kuratorska Z, Dwilewicz-Trojaczek J (red.). Sanmedia sp. z o.o. Warszawa 1994; 267.
- Madeja G (red.). Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999; 134-5.
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation* 2007; 115: 1921-32.
- Keller KB, Lemberg L. The sick sinus syndrome. *Am J Crit Care* 2006; 15: 226-9.
- Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, Gratwohl A. Indications for stem cell transplantation. W: Blood And Marrow Transplantation 2000 revised edition. Apperley JF, Gluckman E, Gratwohl A (red.). ESH, Paryż, Francja 2000; 97.
- Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1215-23.
- Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BH. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1152-62.
- McDonald GB, Slaterry JT, Bouvier ME, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 2043-8.

Adres do korespondencji

dr med. **Beata Młot**
Centralny Szpital Kliniczny MON
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
e-mail: beatamlot@op.pl