

Wielonarządowe powikłania naczyniowe jako manifestacja zespołu paranowotworowego w przebiegu raka jajnika – opis przypadku

Multiorgan vascular complications as a manifestation of paraneoplastic syndrome in the course of ovarian cancer – a case report

Artur Klusek¹, Grzegorz Słomian^{1,2}, Rafał J. Kurzawa^{1,3}, Szymon Słomian⁴

¹Oddział Opieki Paliatywnej, Hospicjum im. Jana Pawła II w Żorach

²Oddział Onkologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

³Oddział Onkologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7 SUM w Katowicach

⁴Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

Streszczenie

Powikłania naczyniowe w formie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zakrzepicy tętnic stanowią jedną z głównych postaci zespołu paranowotworowego. Są również drugą co do częstości przyczyną śmierci chorych na nowotwór złośliwy. W artykule przedstawiono przypadek pacjentki z wielonarządowymi incydentami naczyniowymi poprzedzającymi rozpoznanie raka jajnika. Biorąc pod uwagę wyniki współczesnych badań, wystąpienie powikłań naczyniowych bez ewidentnych czynników ryzyka powinno skłaniać do poszerzonej diagnostyki w kierunku nowotworów złośliwych. Ponadto wystąpienie tych zdarzeń u pacjentów z chorobą rozrostową stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy co do czasu przeżycia, niezależnie od podejmowanych interwencji terapeutycznych.

Słowa kluczowe: zakrzepica, rak jajnika, zespół paranowotworowy.

Abstract

Vascular complication in the form of venous thromboembolism or arterial thrombosis is one of the main type paraneoplastic syndrome. It is also one of the most common cause of death in cancer patients. The article presents a case of patient with multiorgan vascular complications which preceded the diagnosis of ovarian cancer. Taking into account the results of modern research, the occurrence of vascular complications without obvious risk factors should lead to the extended diagnosis of malignancy. The occurrence of these events in patients with cancer disease is also the adverse prognostic factor for overall survival, regardless of the taken therapeutic interventions.

Key words: thrombosis, ovarian cancer, paraneoplastic syndrome.

Adres do korespondencji:

Rafał J. Kurzawa, Oddział Opieki Paliatywnej, Hospicjum im. Jana Pawła II w Żorach, ul. Pro-mienna 4, 44-240 Żory, e-mail: rafal.kurzawa.med@gmail.com

WPROWADZENIE

Nowotwory złośliwe jajnika stanowią 5% rozpoznanych chorób nowotworowych u kobiet. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika wynosiła w 2010 r. prawie 3600 [1]. Większość zachorowań występuje po 50. roku życia, przy czym ponad 50% diagnozuje się między 50. a 69. rokiem życia [1].

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą: nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* (*breast cancer 1*) i *BRCA2* (*breast cancer 2*), zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika, rodzinne

występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego, bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby zapłodnienia pozaustrojowego [2].

Nowotwory jajnika wywodzą się z komórek somatycznych – nabłonkowych lub nienabłonkowych, oraz z komórek rozrodczych. Klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia obecnie ponad 70 podtypów guzów jajnika. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe. Stanowią ponad 95% przypadków nowotworów jajnika [2].

Stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania raka jajnika jest najważniejszym czynnikiem decydującym o rokowaniu. Wykrycie raka jajnika we wczesnych stadiach (guz przydatków, choroba ograniczona do miednicy mniejszej) dotyczy niewielkiego odsetka pacjentek (20–30%), przy czym 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi ok. 90%. W ok. 70% przypadków nowotwór ten rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą, węzłów zaotrzewnowych lub odległe), w którym 5-letnie przeżycie wynosi ok. 25% [1].

Podstawową metodą terapii raka jajnika jest leczenie skojarzone – cytoredukcja chirurgiczna a następnie chemioterapia. Około 16% chorych w Polsce nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, w 2012 r. zabieg chirurgiczny z następczą chemioterapią zastosowano w 65% przypadków raka jajnika, natomiast jako wyłączną formę interwencji – u 19% chorych [3].

OPIS PRZYPADKU

Kobieta, lat 59, z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, leczona od 8 lat z powodu cukrzycy insulinozależnej, po mastektomii lewostronnej z powodu raka (2000 r.) i 6 cyklach chemioterapii uzupełniającej oraz subtotalnej strumektomii z powodu wola guzkowego (1983 r.). Nieobciążona wywiadem rodzinnym w kierunku schorzeń naczyniowych. 27 lipca 2015 r. została przyjęta na Oddział Kardiologii z rozpoznaniem zawału ściany dolnej mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. W wykonanej koronarografii stwierdzono zamknięcie prawej tętnicy wieńcowej, którą zaopatrzone metodą przeszkronej angioplastyki z implantacją stentu lekowego. W trakcie hospitalizacji stwierdzano prawidłowe ilości krwinek płytkowych ($198 \times 10^3/\mu\text{l}$, $223 \times 10^3/\mu\text{l}$, $168 \times 10^3/\mu\text{l}$) oraz zaburzenia czasów krzepnięcia [APTT (*activated partial thromboplastin time* – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji) – brak krzepnięcia, INR (*International Normalized Ratio* – międzynarodowy współczynnik znormalizowany) – 1,2, PT – 13,9 s)]. Pacjentka wypisana w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem pobierania leków antyagregacyjnych (kwas acetylosalicylowy i prasugrel).

W listopadzie 2015 r. chorą przyjęto na Oddział Neurologii z rozpoznaniem udaru niedokrwiennego lewej półkuli mózgu. Leczona trombolizą dożylną. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej głowy rozległy obszar niedokrwienno-lewej okolicy skroniowo-ciemieniowo-potylicznej. Po konsultacji zrezygnowano u niej z leczenia neurochirurgicznego. Prowadzono równoczesną terapię współlistniejącego zapalenia płuc i infekcji dróg moczowych. Kon-

sultujący internista stwierdził w badaniu fizykalnym opór w podbrzuszu środkowym, zaporcie. Seryjnie oznaczane stężenia fibrynogenu, czasy protrombinowe, APTT oraz INR, pozostawały w normie. Liczba krwinek płytkowych wynosiła $226 \times 10^3/\mu\text{l}$ oraz $216 \times 10^3/\mu\text{l}$ w kolejnym pomiarze. Chora wypisana z korowymi zaburzeniami widzenia, afazją (przewaga komponenty czuciowej), ośrodkowym niedowładem nerwu VII po stronie prawej, częściowym niedowładem połowicznym lewostronnym, z zaleceniem dalszego leczenia w ramach oddziału rehabilitacji oraz pobierania kłopidogrelu.

W trakcie pobytu na Oddziale Rehabilitacji 26 listopada 2015 r. pacjentka konsultowana przez chirurga z powodu owrzodzenia stopy prawej. W badaniu fizykalnym stopa prawa chłodniejsza od prawej, na jej grzbiecie owrzodzenie o średnicy ok. 2 centymetrów z towarzyszącym zasinieniem skóry. Dodatkowo badalny twardy, niebolesny opór w obrębie podbrzusza średnicy ok. 15 centymetrów. W badaniu ultrasonograficznym naczyń kończyn dolnych masywna obustronna zakrzepica żył głębokich, znaczne zwężenie lewej tętnicy udowej powierzchownej, tętnica podkolanowa lewa niedrożna, na tętnicy piszczelowej tylnej przepływ jednofazowy. Brak przepływu w tętnicach udowej powierzchownej prawej, podkolanowej prawej oraz podudzia prawego, INR 1,2, APTT – 36,2, czas protrombinowy 14,9 s, wskaźnik protrombinowy 87%. Chora zdyskwalifikowana z leczenia inwazyjnego na Oddziale Chirurgii Naczyniowej, zalecono poszerzenie diagnostyki w kierunku choroby nowotworowej.

2 grudnia 2015 r. w trakcie hospitalizacji na Oddziale Chirurgii wykonano badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej, w którym uwidoczniło się lito-torbielowatego guza w miednicy małej i śródbrzuszu wielkości $20 \times 20 \times 12$ centymetrów, z towarzyszącą zakrzepicą żylną, płyn w zatoce Douglasa, płyn w prawej jamie opłucnowej. Nie uwidoczniło się przerzutów odległych. Oznaczono stężenie CA 125 (*cancer antigen 125*) – 3227 U/ml. Na podstawie danych klinicznych rozpoznano nowotwór jajnika. Przeprowadzono konsultację ginekologiczną, jednak ze względu na stan ogólny nie zakwalifikowano pacjentki do leczenia operacyjnego. Wypisana z zaleceniem konsultacji onkologicznej.

21 grudnia 2015 r. chora przyjęta ponownie na Oddział Chirurgii z powodu martwicy stopy prawej. Przed hospitalizacją otrzymywała heparynę drobnocząsteczkową i kłopidogrel. Leczona zachowawczo, ze względu na stan ogólny niezakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Tego samego dnia pacjentkę przekazano na Oddział Opieki Paliatywnej. Przy przyjęciu stwierdzono suchą martwicę prawej stopy. Chora leżąca, z okresowymi jakościowymi i ilościowymi zaburzeniami świadomości. W podbrzuszu badalny guz, niebolesny, nieprzesu-

walny. Ponadto stwierdzono częściowy niedowład lewostronny i ośrodkowy niedowład nerwu VII po stronie prawej. Stosowano leki przeciwbólowe wg zaleceń (*World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia (WHO)), środki hipotensyjne, hipoglikemizujące, heparynę drobnocząsteczkową i leczenie żywieniowe. Mimo optymalnego postępowania obserwowano progresję zmian martwiczych w obrębie kończyn dolnych. Dodatkowo pojawiły się cechy infekcji w obrębie tkanek zmienionych nekrotycznie, narastały dolegliwości bólowe. Stosowano antybiotykoterapię celowaną, zintensyfikowano leczenie przeciwbólowe. Utrzymano dobrą kontrolę objawów choroby – ocenę prowadzono na podstawie wypowiedzi pacjentki, jak również obserwacji behawioralnych – ze względu na zaburzenia logiki wypowiedzi chorej. Stan pacjentki się pogarszał – narastały zaburzenia świadomości, wyniszczenie i osłabienie. 3 czerwca 2016 r. nastąpił zgon.

DYSKUSJA

U opisywanej chorej w okresie pół roku przed rozpoznaniem nowotworu jajnika wystąpiły trzy poważne epizody naczyniowe – zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu i zakrzepica tętnic kończyn dolnych. Wysłunięto hipotezę, że stanowiły one pierwszą manifestację choroby nowotworowej w postaci zespołu paranowotworowego.

Zespoły paranowotworowe to stany kliniczne związane z nowotworami, ale niewynikające bezpośrednio z miejscowego naciekania guza. Mogą występować na każdym etapie rozwoju nowotworu, jak również stanowić pierwszą manifestację jego obecności, jeszcze przed ujawnieniem się objawów bezpośrednio związanych ze wzrostem miejscowym guza [4].

Zespoły paranowotworowe występują u ok. 5–10% chorych na nowotwory, a ich częstość zależy od rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu.

Rak piersi i nowotwory układu rozrodczego zajmują drugie i trzecie miejsce po drobnokomórkowym raku płuca, jeśli chodzi o częstość stwierdzanych zespołów paranowotworowych [4].

Najczęstsze mechanizmy powstawania zespołów paranowotworowych to: wydzielanie przez tkankę nowotworową substancji wpływających na układ neuroendokryny (hormony, prekursorzy hormonów lub substancje o działaniu podobnym do hormonów), wydzielanie czynników prozakrzepowych lub katabolicznych. Innym mechanizmem powstawania zespołów paranowotworowych jest wywołanie nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej [5].

Do zespołów paranowotworowych powstających w mechanizmie hormonalnym należą: zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiure-

tycznego (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion* – SIADH), zespół hiperkalcemii, zespół Cushinga. W mechanizmie nieprawidłowej odpowiedzi autoimmunologicznej powstają m.in. zespoły neurologiczne, takie jak podostre zwyrodnienie mózdzku, zapalenie układu limbicznego, mioklonie, polineuropatia podostra oraz zespoły dermatologiczne, jak na przykład zespół Sweeta czy rogowacenie czarne [5].

W wyniku wydzielania przez nowotwór czynników katabolicznych i hormonalnych oraz cytokin prozapalnych przez limfocyty i makrofagi (w reakcji na obecność tkanek nowotworu), rozwija się zespół wyniszczenia nowotworowego. Występuje on najczęściej w zaawansowanych stadiach choroby [5].

Wydzielanie przez tkanki guza substancji o działaniu prozakrzepowym (np. czynnika tkankowego), zwolnienie przepływu krwi przez naczynia lub uszkodzenie śródbłonka naczyń prowadzi do powstawania zmian zakrzepowych, najczęściej w obrębie żył głębokich kończyn. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa jest najczęstszym powikłaniem i drugą z kolei bezpośrednią przyczyną śmierci chorych na nowotwory [6].

Poza zakrzepicą żył głębokich w przebiegu chorób nowotworowych występują: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył (zespół Trousseau), niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza, mikroangiopatia zakrzepowa, zespół rozsianego krzepnięcia śródnacyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC) oraz zakrzepica tętnic mózgowych i tętnic palców [5].

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory jest ponad sześciokrotnie wyższe niż w populacji zdrowej. Związek między obecnością choroby nowotworowej i zakrzepicą tętniczą nie jest dobrze udokumentowany [7].

W 2007 r. Javid, Magee i Galland opisali 20 pacjentów, u których w ciągu 4 lat przed rozpoznaniem choroby nowotworowej wystąpiła zakrzepica tętnicza. U 16 z nich dotyczyła tętnic kończyn dolnych, u 1 – kończyny górnej. W jednym przypadku zakrzepica wystąpiła również w tętnicy szyjnej, a u czterech oprócz zakrzepicy tętnicznej wystąpiły objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [8]. W powyższym badaniu podjęto próbę oceny rokowania u chorych na zakrzepicę tętniczą przy współistnieniu choroby nowotworowej. Z opisywanych chorych zmarło w ciągu roku od rozpoznania zakrzepicy 83% w porównaniu z 80-procentowym przeżyciem u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn bez obecności choroby nowotworowej. Autorzy zalecają we wnioskach ostrożną kwalifikację do leczenia chirurgicznego chorych na zakrzepicę tętniczą z towarzyszącą chorobą nowotworową – ze względu na złe wyniki podejmowanych prób rewaskularyzacji. Średni czas przeżycia

chorych w tym badaniu, leczonych wyłącznie przeciwzakrzepowo, wynosił 33 tygodnie.

Opisywana w niniejszej pracy chora przeżyła 44 tygodnie od pierwszego incydentu naczyniowego. Odstąpiono od prób rewaskularyzacji oraz amputacji kończyny, stosowano jedynie leczenie przeciwzakrzepowe, co w świetle cytowanego badania wydaje się optymalnym postępowaniem.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl>.
2. Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej. Rekomendacje Dotyczące Diagnostyki i Leczenia Raka Jajnika. *Onkologia w Praktyce Klinicznej Edukacja* 2015; 1: 83-93.
3. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Zielona Księga. Rak jajnika zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie. https://pto.med.pl/onkologia_w_polsce/zielona_ksiega_rak_jajnika_zapobieganie_rozpoznawanie_leczenie.
4. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 57-66.
5. Markowska A, Roźnowski K, Grześkowiak-Fischbach K. Zespoły paranowotworowe w nowotworach ginekologicznych. *Curr Gynecol Oncol* 2013; 11: 295-301.
6. Hettiarachchi RJK, Lok J, Prins MH, et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. Incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998; 83: 180-185.
7. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012. http://adst.mp.pl/s/www/zakrzepica/ws_wytyczne_zchzz_2012.pdf.
8. Javid M, Magee TR, Galland RB. Arterial thrombosis associated with malignant disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 84-87.