

Paklitaksel jest powszechnie stosowany w leczeniu, m.in. raka jajnika, piersi oraz niedrobnokomórkowego raka płuc. Przed zaaplikowaniem leku należy go najpierw rozpuścić w substancji Cremophor EL, będącej pochodną oleju rycynowego. Zarówno sam paklitaksel, jak i jego rozpuszczalnik mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości u leczonych tym lekiem chorych. Premedykacja polegająca na zastosowaniu kortykosteroidów może zapobiec wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na paklitaksel. Powszechnie stosowany deksametazon jest długo działającym preparatem kortykosteroidowym, o okresie półtrwania wynoszącym ok. 48 godz. Lek ten hamuje reakcje zapalne, obniża stężenie mediatorów reakcji zapalnej, takich jak prostaglandyny i cytokiny oraz osłabia wrażliwość naczyń krwionośnych na czynniki o działaniu naczynioskurczowym. Przed rozpoczęciem leczenia paklitakselem stosuje się jeden z dwóch schematów premedykacji. Pierwszy z nich polega na doustnym podaniu 20 mg deksametazonu na 12 i 6 godz. przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii. Drugi, nie wymagający współpracy chorego, polega na dożylnym podaniu 5–20 mg deksametazonu bezpośrednio przed każdym cyklem. Pomimo tego, że pełna aktywność biologiczna deksametazonu pojawia się dopiero po kilku godzinach od jego podania, obie metody premedykacji uznawane są za równie skuteczne w zapobieganiu reakcjom nadwrażliwości po podaniu Paklitakselu [2, 9, 11].

W niniejszym artykule opisano przypadek 52-letniego mężczyzny leczonego paklitakselem, u którego w górnym płacie lewego płuca wykryto naciekające śródpiersie ognisko raka niedrobnokomórkowego oraz liczne przerzuty w obrębie opłucnej. U chorego nie stwierdzono obecności ognisk przerzutowych zarówno w wątrobie, jak i nadnerczach. Zaproponowana chemioterapia paliatywna składała się z podawanych w cyklach 3-ty-

Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a case report

Śmierć pacjenta w wyniku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na paklitaksel – opis przypadku

Jeroen S. Kloover^{1, 2}, Michael A. den Bakker^{2, 3}, Jan P. van Meerbeeck^{1, 3, 4}

¹ Department of Pulmonology, University Hospital Rotterdam, PO Box 5201, 3008 AE Rotterdam, The Netherlands

² Department of Pathology, Josephine Nefkens Institute, Erasmus Medical Centre, PO Box 1738, 3000 DR, Rotterdam

³ On behalf of The Rotterdam Oncologic Thoracic Study Group, ROTS

INTRODUCTION

A hypersensitivity reaction (HSR), defined as any immunological response to a drug resulting in an adverse reaction, is a frequent side-effect during chemotherapy infusion [Zanotti, 2001]. Chemotherapy-associated HSR may be caused by a Gell and Coombs type I, II, III and/or IV reaction. Symptoms vary from mild pruritus to systemic anaphylaxis with catastrophic outcome [Weiss, 1990]. The occurrence of HSRs can be influenced by administration of an appropriate premedication. Administration of histamine H1- and H2-receptor antagonists and corticosteroids, has been shown to significantly reduce the risk of developing a HSR in patients receiving taxanes [Verweij, 1994; Trudeau, 1996]. However, despite proper premedication, HSRs remain a threat to patients receiving chemotherapy [Weiss, 1990]. As an example of the latter, we describe in this case report the fatal outcome of a HSR in a patient after infusion of paclitaxel, despi-

te administration of a widely accepted premedication regimen.

CASE REPORT

A 52 years old male with good performance status was referred for treatment of biopsy proven non-small cell lung cancer. The primary lesion was located in the left upper lobe with multiple pleural metastases and thoracoscopic invasion of the mediastinum (stage IV). Metastases in the liver and adrenal glands were excluded and his medical history and physical examination did not show evidence indicating central nervous system involvement. Routine baseline analyses, including ECG and blood testing, showed no abnormalities.

The patient was offered palliative chemotherapy and gave his oral informed consent. The planned treatment consisted of paclitaxel (200 mg/m²) as a 3-hourly infusion followed by carboplatin (area under curve 6) infusion, both as 3-weekly cycles. Premedication consisted of intravenously (iv) administered clemastine (2 mg), ra-

godniowych: 3-godzinnego wlewu paklitakselu (200 mg/m²), z następczym wlewem carboplatyny. 30 min przed podaniem paklitakselu zastosowano premedykację polegającą na dożylnym podaniu klemastyny (2 mg), ranitydyny (50 mg) i deksametazonu (10 mg).

Krótko po rozpoczęciu wlewu paklitakselu u pacjenta wystąpiły: silny ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, duszność oraz ból w klatce piersiowej. Następnie u chorego rozwinął się pełnoobjawowy wstrząs anafilaktyczny, który doprowadził do nagłego zatrzymania krążenia. Natychmiast rozpoczęta akcja reanimacyjna okazała się nie skuteczna.

Dożylna premedykacja deksametazonem nie zapobiegła wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na paklitaksel, której konsekwencją była śmierć pacjenta. W powyższej sytuacji, przeprowadzenie prospektywnego, randomizowanego badania porównującego obie metody premedykacji poprzedzające podanie paklitakselu wydaje się być niezbędne.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość, paklitaksel, anafilaksja, deksametazon, premedykacja, chemioterapia.

nitidine (50 mg) and dexamethasone (10 mg) and was given 30 minutes prior to paclitaxel infusion. Shortly after the start of the paclitaxel infusion, the patient complained of acute progressive pain in his lower back, dyspnea, chest pain and developed general distress, followed by cardiac arrest. Cardiopulmonary resuscitation, which included intubation and respiratory support, was started without delay and remained unsuccessful. An autopsy was performed confirming the presence of a large cell undifferentiated carcinoma in the left upper lobe. The tumor extended beyond the parietal pleura into the adjacent soft tissue; there was no direct invasion of the brachial plexus nerves. Additional findings included mild left ventricular hypertrophy and biventricular dilatation with moderate atherosclerosis of the coronary arteries. The spleen and liver were congested.

DISCUSSION

In this report we describe the fatal outcome of an acute onset HSR after paclitaxel infusion, despite administration of a widely accepted regimen of premedication. Postmortem findings after anaphylactic reactions and especially medication-induced anaphylaxis are generally non-specific and include pulmonary congestion and edema. Findings indicating an immunological (allergic) cause of death include cutaneous erythema, upper airway edema and petechial hemorrhages are rarely seen [Pumphrey, 2000].

Paclitaxel is widely used as anti-tumor medication in ovarian, breast, non-small cell lung and other cancers. Due to the insolubility of paclitaxel, the compound requires Cremophor EL, a derivative of castor oil, as solubilizer.

Although the incidence of HSR after paclitaxel infusion is estimated to be approximately 10% [Markman, 2000], fatal outcome is rare. It is known that HSRs predomi-

minantly occur during the first 10 minutes of infusion and are usually restricted to the first 2 cycles of chemotherapy [Weiss, 1990].

The etiology of paclitaxel associated HSR is multifactorial. It is thought to be primarily mediated by an IgE-mediated mast-cell degranulation (type I reaction) induced by paclitaxel [Weiss, 1990 #1] or Cremophor EL [Weiss, 1987; Dye, 1980]. This non IgE-mediated idiosyncratic mast-cell degranulation by paclitaxel or by Cremophor EL is another important pathway for inducing HSR. However, some authors question the importance of Cremophor EL as a causative factor for HSR in paclitaxel treated patients [Nolte, 1988]. The rapid and overwhelming onset of the HSR as observed in our patient is not compatible with the natural course of an IgE hypersensitivity (type I) reaction and points towards an other mechanism.

The incidence of paclitaxel induced HSR is significantly reduced in patients receiving premedication, which includes corticosteroids [Kintzel, 2001]. Dexamethasone is a long-acting glucocorticoid with a biologic half-life of approximately 48 hours and noticeable onset of biologic activity is observed after several hours. Dexamethasone strongly inhibits inflammation, especially cellular-mediated immunity and the production or action of the local mediators of inflammation, such as the prostaglandins and lymphokines. Furthermore, dexamethasone reduces vascular permeability and maintains normal vascular responsiveness to circulating vasoconstrictor factors. Standard premedication with dexamethasone at a dose of 20 mg and given orally 12 and 6 hours prior to paclitaxel infusion was shown to prevent HSR in most cases [Weiss, 1990; Rowinsky, 1995]. However, this treatment regimen requires a high compliance of patients. To

W dostępnej literaturze można znaleźć pozycje dotyczące oprócz wielu innych objawów niepożądanych leczenia chemicznego, również doniesienia o niekorzystnym wpływie chemioterapii na tkankę kostną. Wpływ ten obserwowano z jednej strony niejako przy okazji cytotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego lub w przypadkach kolagenoz. Były to zmiany dostrzegalne w klinicznym i radiologicznym badaniu kości. Z drugiej strony prowadzono badania mające na celu zobjektywizowanie tych obserwacji i dowiedzenie ich rzeczywistego związku z leczeniem cytotoksycznym. Było to przede wszystkim badanie gęstości mineralnej kości (BMD), ale także badania biochemiczne oraz radiometryczne. Odrębną grupą badań związanych z toksycznością cytostatyków dla tkanki kostnej były doświadczenia laboratoryjne, szczególnie na zwierzętach. Pozwoliły one na inwazyjne zaobserwowanie procesów zachodzących w tkance kostnej po podaniu cytostatyków. Były to przede wszystkim badania histomorfometryczne, niekiedy skorelowane z biochemicznymi. Wszystkie te obserwacje pozwalają na zorientowanie się w różnorodności zmian zachodzących w kości i jej komórkach pod wpływem chemioterapii. Szczególne znaczenie zdaje się mieć ablacyjne działanie cytostatyków na gonady. Nie bez znaczenia są jednak inne mechanizmy, w tym również bezpośrednie oddziaływanie leku na komórki kości i jej substancji międzykomórkowej.

Słowa kluczowe: objawy uboczne chemioterapii, osteoporoza, tkanka kostna.

Wpływ leczenia cytotoksycznego na tkankę kostną

The effect of cytotoxic treatment on bone tissue

Krzysztof Leśniewski-Kmak¹, Janusz Wojtacki²,
Wojciech Z. Pawlak¹

¹ Klinika Onkologii, Centralny Szpital Wojskowej Akademii Medycznej, Warszawa

² Oddział Radioterapii, Szpital Morski im. PCK, Gdynia

Leczenie cytotoksyczne obciążone jest istotnymi objawami niepożądanymi, występującymi niekiedy już w trakcie podawania cytostatyków lub pomiędzy cyklami. Wpływ chemioterapii na tkankę kostną, którego efekt – ze względu na metabolizm kości – najczęściej przesunięty jest w czasie i ujawnia się zwykle tylko u chorych o lepszym rokowaniu, nie znajduje się w centrum zainteresowania, w tym również w kontekście zapobiegania mu. Wystąpienie niepożądanych objawów chemioterapii ze strony kości może jednak – szczególnie u osób o dobrym rokowaniu – być w perspektywie przyczyną dolegliwości znacznie pogarszających komfort życia. Tym bardziej, że ten rodzaj leczenia skojarzony jest często ze steroi- i radioterapią.

OBSERWACJE KLINICZNE

Już w latach 60. ubiegłego wieku opublikowano wyniki badania wpływu leczenia metotreksatem na gospodarkę wapniową, wykazując zwiększoną zawartość tego pierwiastka w moczu, kale i surowicy krwi, a pośrednio jego zwiększoną resorpcję z kości w trakcie chemioterapii [1]. Z czasem dołączy-

ły się obserwacje z klinik hematologicznych, wskazujące na silne dolegliwości bólowe i trudno zrażliwianie się złamania kości długich, występujące u chorych w trakcie leczenia i remisji po leczeniu ostrych białaczek z użyciem metotreksatu [2–8]. Chociaż istotne znaczenie miały wysokie dawki stosowanych steroidów, dużą rolę przypisywano działaniu cytostatyków. Obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD) oraz takie cechy jakościowe osteopenii, jak zwężenie warstwy korowej, obniżenie wskaźnika Singha, czy *wyraźniejsze* (na skutek przerzedzenia) beleczkowanie lub przeciwnie – zanik struktury obrazu beleczek, zaobserwowano w radiogramach kości pacjentów klinik hematologicznych.

Podobne doniesienia pochodzą z obserwacji chorych leczonych metotreksatem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycy [9–17]. U pacjentów z tej grupy stwierdzano po leczeniu nie tylko kliniczne objawy osteopatii, ale również zmiany w badaniach histologicznych i biochemicznych kości. W przypadkach leczonych niskimi cotygodniowymi dawkami metotreksatu odnotowano triadę objawów, na którą składały się: oste-