

Małgorzata Dybowska, Monika Szturmowicz, Paweł Kuca, Barbara Kazanecka, Janusz Burakowski, Cezary Czajka, Franciszek Grzegorzczak, Renata Langfort, Barbara Burakowska, Piotr Rudziński, Witold Tomkowski

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Wpływ skojarzonego leczenia cisplatyną podawaną doosierdziowo oraz kolchicyną doustnie na poprawę wyników leczenia wysięku osierdziowego w przebiegu raka nerki z przerzutami

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Dybowska M, Szturmowicz M, Kuca P. et al. Intrapericardial cisplatin combined with oral colchicine resulting in long term control of malignant pericardial effusion in the course of metastatic renal cancer. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 197–201. DOI: 10.5603/ARM.a2018.0030

Streszczenie

Wstęp: Wysięk do worka osierdziowego o etiologii nowotworowej (NPE) stanowi częstą przyczynę zachorowalności i umieralności u chorych onkologicznych. Często przebiega w postaci tamponady serca wymagającej pilnego odbarczenia: perikardiocentezy lub perikardiotomii wraz z drenażem płynu. Pomimo dużej skuteczności tych zabiegów, nawrót płynu w osierdziu występuje u 30–60% pacjentów. Cisplatyna podawana doosierdziowo jest skuteczną i uznaną metodą przeciwdziałania ponownemu gromadzeniu się płynu w osierdziu w przebiegu raka płuc i raka piersi. Natomiast jej efektywność w leczeniu tamponady serca u chorych na raka nerki pozostaje nieznana.

Opis przypadku: Przedstawiono przypadek 82-letniego mężczyzny chorego na raka nerki, który został przyjęty na oddział intensywnej terapii z powodu zagrażającej tamponady serca. W trybie pilnym wykonano zabieg perikardiotomii podmostkowej i ewakuowano z osierdza 1000 ml krwistego płynu. Na wewnętrznej powierzchni osierdza zauważono kilka różowych guzków, które pobrano do badania histopatologicznego, gdzie stwierdzono komórki raka jasnokomórkowego nerki. W związku z utrzymującymi się dużymi drenażami z osierdza zdecydowano o konieczności zastosowania cisplatyny doosierdziowo. Ponadto już w pierwszej dobie po zabiegu chory otrzymał kolchicynę doustnie w dawce 0,5 mg dziennie. Nie zaobserwowano skutków niepożądanych terapii. Pacjent zmarł po 12 miesiącach z powodu progresji nowotworu i wyniszczenia. Nie odnotowano nawrotu wysięku do worka osierdziowego.

Wnioski: Jest to pierwszy opis przypadku prezentujący długotrwałą skuteczność w prewencji nawrotu płynu w osierdziu po doosierdziowym podaniu cisplatyny w połączeniu z doustną kolchicyną w leczeniu NPE w przebiegu jasnokomórkowego raka nerki z przerzutami.

Słowa kluczowe: wysięk do worka osierdziowego o etiologii nowotworowej, rak nerki, cisplatyna, leczenie doosierdziowe, kolchicyna

Wstęp

Wysięk do worka osierdziowego o etiologii nowotworowej (NPE, *neoplastic pericardial effusion*) stanowi częstą przyczynę zachoro-

walności i umieralności u chorych onkologicznych. Ponad 60% przypadków wysięku do worka osierdziowego jest rozpoznawanych w przebiegu raka płuc, raka piersi i nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego i krwi [1–3]. Wysięk do

Adres do korespondencji: Małgorzata Dybowska, IGIChP, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: dybowska@mp.pl

Wpłynęło do Redakcji: 8.05.2018 r.

Copyright © 2018 PTChP

worka osierdziowego o etiologii nowotworowej przyjmuje często postać tamponady serca, która wymaga pilnego nakłucia (perikardiocentezy) lub nacięcia worka osierdziowego (perikardiotomii) wraz z drenażem płynu z osierdzia [4, 5]. Pomimo dużej skuteczności zabiegów, u 30–60% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby [6, 7].

Doosierdziowa terapia cisplatyną jest skuteczną metodą zapobiegania nawrotom wysięku do worka osierdziowego u chorych na raka płuca [8, 9]. Istnieje natomiast niewiele doniesień na temat skuteczności takiego leczenia w przypadku innych guzów litych.

Kolchicina jest lekiem przeciwzapalnym, hamuje ruchomość i aktywność neutrofilów w miejscu stanu zapalnego, zmniejsza produkcję interleukiny IL-1 przez monocyty oraz spowalnia uwalnianie lizozymów przez fagocyty [10]. Aktualnie zaleca się ją jako lek pierwszego wyboru w przypadkach zarówno ostrego, jak i nawracającego łagodnego zapalenia osierdzia [4]. Badanie *COLchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome* (COPPS) dostarczyło dowodów na skuteczność kolchicyny w zapobieganiu zespołowi po nacięciu worka osierdziowego [11]. Natomiast rola kolchicyny w leczeniu wysięku do worka osierdziowego nie została jeszcze poznana.

Prezentowany opis przypadku dotyczy pacjenta, u którego wystąpił wysięk do worka osierdziowego w przebiegu przerzutów raka nerki, skutecznie leczonego cisplatyną podawaną doosierdziowo w połączeniu z przyjmowaną doustnie kolchicyną.

Opis przypadku

Osiemdziesięciodwuletni mężczyzna leczony na nadciśnienie tętnicze i niedoczynność tarczycy, po zabiegu nefrektomii prawostronnej z powodu raka jasnokomórkowego w 2003 roku, leczony sunitynibem (2009–2012) i ewerolimusem (2012–2013) z powodu przerzutów do płuc, został przyjęty na oddział intensywnej terapii w czerwcu 2013 roku z powodu zagrażającej tamponady serca. Dwa tygodnie wcześniej pacjent zaobserwował spadek tolerancji wysiłku i suchy kaszel.

Podczas przyjęcia na oddział stan ogólny mężczyzny był ciężki, w ciągu ostatnich trzech miesięcy stracił około 5 kg wagi (*body mass index* [BMI] 18). W badaniu przedmiotowym stwierdzono ciśnienie krwi 150/80 i tętno 90/min, osłuchowo — stłumione tony serca oraz liczne świsty nad polami płucnymi, powiększenie wątroby (wyczuwalna 4 cm pod prawym łukiem żebrowym).



Rycina 1. RTG klatki piersiowej: znacznie powiększona sylwetka serca, obustronny płyn w jamach opłucnowych, obraz sugeruje przerzuty do płuc

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość ($E 3,85 \times 10^{12}/l$, hemoglobina 9,4g%), podwyższone stężenie D-dimerów (2674 ug/l) oraz GGTP (95 U/l) i NT-proBNP (541pg/ml). Stężenie TSH (*thyroid-stimulating hormone*) wynosiło 2,6 mIU/ml, fT4 — 17,8 pmol/l (w granicach normy).

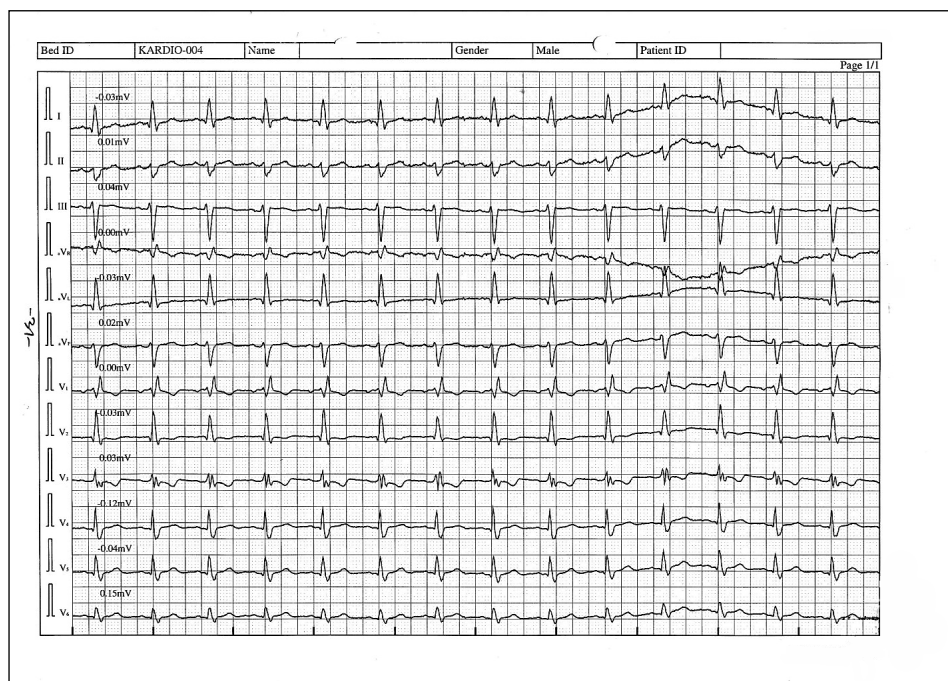
Wynik badania RTG klatki piersiowej uwiarydlał powiększoną sylwetkę serca, obustronnie płyn w jamach opłucnowych oraz obustronnie ogniskowe zagęszczenia sugerujące zmiany przerzutowe (ryc. 1).

W spoczynkowym badaniu EKG zarejestrowano rytm zatokowy około 85/min, blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa i blok prawej odnogi pęczka Hisa, niski woltaż zespołów QRS oraz cechy naprzemienności elektrycznej (ryc. 2).

W badaniu echokardiograficznym wykonanym przy łóżku pacjenta stwierdzono obecność płynu w worku osierdziowym, warstwa 9–16 mm otaczająca całe serce, z elementami włóknika. Ponadto uwidoczniono rozkurczowe zapadanie się prawej komory serca (ryc. 3).

Rozpoznano zagrażającą tamponadę serca. Ponieważ ilość płynu nie była bardzo duża i warunki do wykonania zabiegu przezskórnej perikardiocentezy nie były korzystne zaproponowano pacjentowi zabieg perikardiotomii podmostkowej, do czego początkowo mężczyzna odniósł się niechętnie.

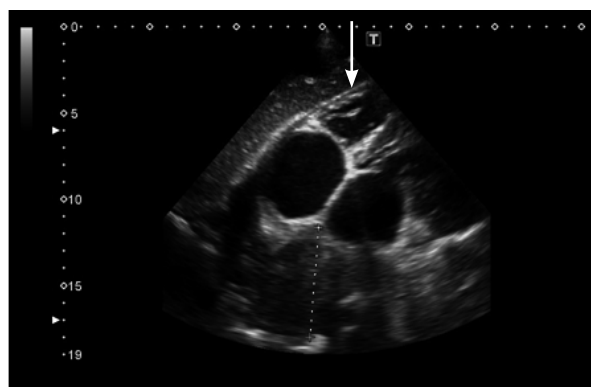
W kolejnej dobie pobytu wystąpiło migotanie przedsionków z towarzyszącym spadkiem ciśnienia tętniczego do 90/60 mm Hg. W trybie pilnym wykonano zabieg perikardiotomii podmostkowej z ewakuacją około 1000 ml krwistego płynu. Na wewnętrznej powierzchni osierdzia



Rycina 2. EKG — rytm zatokowy o częstotliwości 85/min. Lewogrom patologiczny. Blok prawej odnogi pęczka Hisa. Naprzemiennosc elektryczna



Rycina 3. Echokardiografia przed leczeniem: płyn w worku osierdziowym otacza całe serce (strzałka)



Rycina 4. Echokardiografia po leczeniu: nie stwierdza się płynu w worku osierdziowym (strzałka)

uwidoczniono kilka różowych guzków, które pobrano do badania histopatologicznego, stwierdzając liczne skupiska komórek raka jasnokomórkowego nerki. W badaniu cytologicznym płyn z osierdzia również stwierdzono komórki nowotworowe. Posiew bakteriologiczny płynu był ujemny. Rozpoznano nowotworowe zapalenie osierdzia. Z powodu utrzymujących się przez kolejne dni dużych drenaży z osierdzia (250–450 ml krwistego płynu dziennie), pacjentowi podano doosierdziowo cisplatynę. Mężczyzna otrzymał dawkę 10 mg cisplatyny rozpuszczonej w 20 ml 0,9% NaCl podawanej przy użyciu cewnika do worka osierdziowego przez 5 kolejnych dni. Dren pozostawał zaciśnięty przez 24 godziny,

następnie płyn był usuwany i chory otrzymywał kolejną dawkę cisplatyny. Od pierwszego dnia po zabiegu pacjent przyjmował 0,5 mg kolchicyny doustnie. W trakcie leczenia nie odnotowano żadnych powikłań.

Wynik kontrolnego badania echokardiograficznego potwierdził znaczne zmniejszenie się ilości płynu w worku osierdziowym. Nie zaobserwowano również cech konstrykcji osierdzia (ryc. 4). W kontrolnym badaniu RTG klatki piersiowej wykazano zmniejszenie wymiarów serca oraz częściową regresję płynu z opłucnych (ryc. 5).

W 13. dobie po operacji usunięto dren z worka osierdziowego. Chory został wypisany ze szpitala z zaleceniem kontynuacji leczenia kol-



Rycina 5. Kontrolne badanie radiologiczne ujawniło zmniejszeni wymiarów serca i częściową regresję płynu w jamach opłucnych

chicyną. Pomimo progresji choroby podstawowej nie obserwowano nawrotu płynu w worku osierdździowym. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym uwidoczniono dodatkowe echa w okolicy lewego przedsionka i lewej komory, spowodowane prawdopodobnie wewnątrzsercowymi zmianami metastatycznymi. Po leczeniu doosierdździowym cisplatyną chory przeżył jeszcze 12 miesięcy.

Omówienie

Efektywne leczenie znacznej objętości płynu w osierdziu w przebiegu nowotworów złośliwych zakłada całkowite usunięcie płynu, ustąpienie objawów choroby, brak nawrotów, korzystny wpływ miejscowy na zahamowanie rozwoju nowotworu oraz poprawę przeżycia [12].

Perikardiotomia wraz z drenażem nie była wystarczającą metodą leczenia u prezentowanego pacjenta z powodu dużych dobowych objętości produkowanego w osierdziu płynu. Poprawę kontroli przebiegu choroby oraz zatrzymanie nawrotów gromadzenia płynu w osierdziu można uzyskać dzięki podaniu do worka osierdździowego leków cytotoksycznych, takich jak cisplatyna, tiotepa czy bleomycyna [8, 9, 13–16]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzystnym działaniu podawanego doosierdździowo czynnika antyangiogenego — bewacyzumabu w leczeniu NPE [17].

Za podawaniem leków antynowotworowych bezpośrednio do worka osierdździowego przemawia fakt, że w ten sposób dostarczane są one w więk-

szym stężeniu niż podczas terapii ogólnoustrojowej. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań z grupą kontrolną oceniających skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii doosierdździowej, dlatego wszystkie zalecenia opierają się jedynie na wynikach niewielkich badań obserwacyjnych.

Wykazano, że terapia doosierdździowa jest bardziej skuteczna w leczeniu NPE w przebiegu raka płuca [8, 9, 13], natomiast tiotepa podawana do osierdza okazała się skuteczniejsza w przypadku wysięku z powodu raka piersi [18, 19].

Brakuje dowodów na skuteczność zarówno terapii ogólnoustrojowej cisplatyną, jak i terapii doosierdździowej u pacjentów chorych na raka jasnokomórkowego nerki. Mimo to autorzy niniejszej pracy zdecydowali się na zastosowanie doosierdździowej cisplatyny, pamiętając o jej dobrym profilu terapeutycznym oraz bezpieczeństwie w leczeniu innych guzów litych.

Kolchicynę włączono wcześniej w ramach terapii dodatkowej, aby wzmocnić miejscowe działanie przeciwzapalne (proces zapalny często współistnieje z NPE). Dane na temat leczenia NPE przy użyciu kolchicyny są ubogie. Ng i wsp. [20] opisali skuteczne stosowanie kolchicyny w leczeniu wysięku do worka osierdździowego, który powstał w przebiegu szpiczaka mnogiego. Nakłucie osierdza, a następnie zabieg chirurgiczny polegający na wytworzeniu okienka osierdździowo-opłucnowego w przypadku tego pacjenta okazały się nieskuteczne. Natomiast kolchicyna podawana w dawce 1 mg/dobę po 5 dniach terapii zahamowała tworzenie się płynu w worku osierdździowym.

Podanie opisywanemu pacjentowi doosierdździowo cisplatyny oraz zastosowanie kuracji kolchicyną doprowadziło do stopniowego zahamowania nadmiernego gromadzenia płynu w worku osierdździowym. Ponadto przedłużona terapia kolchicyną skutecznie zapobiegła powstawaniu nawrotów NPE przez kolejnych 12 miesięcy.

U chorego nie odnotowano żadnych działań niepożądanych z powodu stosowania kolchicyny. Długotrwała terapia kolchicyną była dobrze tolerowana przez pacjentów chorujących na inne schorzenia, takie jak rodzinna gorączka śródziemnomorska lub nawracające łagodne zapalenie osierdza [21, 22]. Bardzo ważne jest dostosowanie dziennej dawki leku do wieku i wagi chorego [4]. Ze względu na niską wagę i zaawansowany wiek, dawka leku w przypadku tego pacjenta została zmniejszona do 0,5 mg/dziennie.

Podczas przedłużonego stosowania kolchicyny należy wziąć pod uwagę interakcje między lekami, szczególnie z makrolidami i statynami [4].

Doniesiono także o wzajemnym oddziaływaniu między inhibitorami TKI a kolchicyną, dlatego zaproponowano obniżenie jej dawki do 0,3 mg/dziennie [23].

Wnioski

Terapia doosierdziowa cisplatyną w połączeniu z podawaną doustnie kolchicyną przyniosła znakomity i długotrwały efekt polegający na miejscowym działaniu przeciwzapalnym u pacjenta z tamponadą serca w przebiegu przerzutów raka jasnokomórkowego nerki.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al. Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25(7): 587–610, doi: [10.1016/j.ehj.2004.02.002](#), indexed in Pubmed: [15120056](#).
- Pawlak-Cieślak A, Szturmowicz M, Fijałkowska A, et al. Diagnosis of malignant pericarditis: a single centre experience. *Kardiologia Pol.* 2012; 70(11): 1147–1153, indexed in Pubmed: [23180523](#).
- Çelik S, Lestuzzi C, Cervesato E, et al. Systemic chemotherapy in combination with pericardial window has better outcomes in malignant pericardial effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148(5): 2288–2293, doi: [10.1016/j.jtcvs.2014.04.031](#), indexed in Pubmed: [24836991](#).
- Charron P, Adler Y, Imazio M, et al. Società Europea di Cardiologia, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015; 36(42): 2921–2964, doi: [10.1093/eurheartj/ehv318](#), indexed in Pubmed: [26320112](#).
- Ristić AD, Imazio M, Adler Y, et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2014; 35(34): 2279–2284, doi: [10.1093/eurheartj/ehu217](#), indexed in Pubmed: [25002749](#).
- Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil JJ, Viana-Tejedor A, et al. Cause and long-term outcome of cardiac tamponade. *Am J Cardiol.* 2016; 117(4): 664–669, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.11.023](#), indexed in Pubmed: [26718232](#).
- Virk SA, Chandrakumar D, Villanueva C, et al. Systematic review of percutaneous interventions for malignant pericardial effusion. *Heart.* 2015; 101(20): 1619–1626, doi: [10.1136/heartjnl-2015-307907](#), indexed in Pubmed: [26180077](#).
- Tomkowski WZ, Wiśniewska J, Szturmowicz M, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer.* 2004; 12(1): 53–57, doi: [10.1007/s00520-003-0533-x](#), indexed in Pubmed: [14505155](#).
- Lestuzzi C, Bearz A, Lafaras C, et al. Neoplastic pericardial disease in lung cancer: impact on outcomes of different treatment strategies. A multicenter study. *Lung Cancer.* 2011; 72(3): 340–347, doi: [10.1016/j.lungcan.2010.10.013](#), indexed in Pubmed: [21122938](#).
- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998; 28(1): 48–59, indexed in Pubmed: [9726336](#).
- Imazio M, Trinchero R, Brucato A, et al. COPPS Investigators. Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2010; 31(22): 2749–2754, doi: [10.1093/eurheartj/ehq319](#), indexed in Pubmed: [20805112](#).
- Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, et al. Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiotomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol.* 2013; 112(8): 1235–1239, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.05.066](#), indexed in Pubmed: [23827405](#).
- Maisch B, Rupp H, Ristic A, et al. Pericardioscopy and epicardial biopsy - a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev.* 2013; 18(3): 317–328, doi: [10.1007/s10741-013-9382-y](#), indexed in Pubmed: [23479317](#).
- Numico G, Cristofano A, Occelli M, et al. Prolonged drainage and intrapericardial bleomycin administration for cardiac tamponade secondary to cancer-related pericardial effusion. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(15): e3273, doi: [10.1097/MD.00000000000003273](#), indexed in Pubmed: [27082564](#).
- Maruyama R, Yokoyama H, Seto T, et al. Catheter drainage followed by the instillation of bleomycin to manage malignant pericardial effusion in non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(1): 65–68, doi: [10.1097/JTO.0b013e31802c8260](#), indexed in Pubmed: [17410012](#).
- Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, et al. JCOG Lung Cancer Study Group, Tokyo, Japan. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). *Br J Cancer.* 2009; 100(3): 464–469, doi: [10.1038/sj.bjc.6604866](#), indexed in Pubmed: [19156149](#).
- Chen D, Zhang Y, Shi F, et al. Intrapericardial bevacizumab safely and effectively treats malignant pericardial effusion in advanced cancer patients. *Oncotarget.* 2016; 7(32): 52436–52441, doi: [10.18632/oncotarget.9420](#), indexed in Pubmed: [27203219](#).
- Bishiniotis TS, Antoniadou S, Katseas G, et al. Malignant cardiac tamponade in women with breast cancer treated by pericardiocentesis and intrapericardial administration of triethylenethiophosphoramide (thiotepa). *Am J Cardiol.* 2000; 86(3): 362–364, indexed in Pubmed: [10922456](#).
- Colleoni M, Martinelli G, Beretta F, et al. Intracavitary chemotherapy with thiotepa in malignant pericardial effusions: an active and well-tolerated regimen. *J Clin Oncol.* 1998; 16(7): 2371–2376, doi: [10.1200/JCO.1998.16.7.2371](#), indexed in Pubmed: [9667253](#).
- Ng T, Gatt A, Pagliuca A, et al. Colchicine: an effective treatment for refractory malignant pericardial effusion. *Acta Haematol.* 2000; 104(4): 217–219, doi: [10.1159/000046519](#), indexed in Pubmed: [11279315](#).
- Imazio M, Brucato A, Cemin R. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1522–1528, indexed in Pubmed: [20934560](#).
- Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2014; 383(9936): 2232–2237, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62709-9](#), indexed in Pubmed: [24694983](#).
- Abodunde OA, LevakaVeera RR, Desai R, et al. Colchicine toxicity precipitated by interaction with sunitinib. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38(3): 243–245, doi: [10.1111/jcpt.12047](#), indexed in Pubmed: [23448320](#).