

Polékový halucinatorní syndrom u pacientky s karcinomem prsu

Ladislav Slováček¹, Birgita Slováčková²

¹Klinika onkologie a radioterapie, FN a LF UK v Hradci Králové

²Psychiatrická klinika, FN a LF UK v Hradci Králové

Autoři popisují případ polékového halucinatorního syndromu u 42leté pacientky s karcinomem prsu po infuzi paklitaxelu v rámci adjuvantní chemoterapie dle protokolu AC-T. Kazuistika poukazuje na potencionální riziko paklitaxelu ve smyslu psychotropního nežádoucího účinku a nutnost mezioborové spolupráce, konkrétně pak s psychiatrem. Časná symptomatická psychofarmakologická léčba umožnila bezproblémové dokončení adjuvantní chemoterapie.

Klíčová slova: karcinom prsu, chemoterapie, paklitaxel, psychotropní nežádoucí účinky.

Drug-induced hallucinatory syndrome in a female patient with breast cancer

The authors report on a case of drug-induced hallucinatory syndrome after paclitaxel infusion in a 42-year-old woman with breast carcinoma treated with adjuvant chemotherapy AC-T. This case report highlights the potential risk of paclitaxel causing hallucinatory syndrome. At the same time it indicates the need to cooperate with the psychiatrist. Early symptomatic psychopharmacological treatment enabled the smooth completion of chemotherapy.

Key words: breast carcinoma, chemotherapy, paclitaxel, psychotropic side effects.

Onkologie 2012; 6(1): 37–39

Úvod

Paklitaxel patří do skupiny taxanů, přírodních diterpenoidů (1–3). Cytotoxická účinnost extraktu tisí Taxus brevifolia byla prokázána v roce 1964 a v roce 1971 byla poprvé publikována struktura paklitaxelu jako účinné složky tohoto extraktu (1). Paklitaxel je mitotickým jadem, který stimuluje polymerizaci mikrotubulů a inhibuje jejich depolymerizaci (4). Dále působí tvorbu deformovaných struktur, hvězdiček (5) a indukuje apoptózu (1, 6, 7). Paklitaxel je metabolizován v játrech a jeho metabolity jsou vylučovány žlučí (8, 9). U lidí je metabolizován hlavně na 6 α -hydroxypaklitaxel (cytochromem P450 2C8, CYP2C8), C3'-hydroxypaklitaxel (CYP3A4) a minoritní metabolity. Metabolity jsou až 30krát méně účinné než samotný paklitaxel (9). Poprvé byl paklitaxel schválen v roce 1992 americkou Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu nádorů vaječníků. Dnes je paklitaxel používán při léčbě karcinomu prsu, vaječníků a určitých forem karcinomu plic (1, 2, 10).

Vlastní pozorování

Pacientka, 42 let, s tumorem levého prsu diagnostikovaným v listopadu roku 2010, stadium pT1 cN1a (1/23) M0, grade 3, s pozitivní sentinelovou uzlinou, histologicky verifikovaným multifokálním invazivním duktálním karcinomem, estrogen a progesteron-dependentním, s proliferačním indexem Ki67 v 15 % buněk, p53 v 10 % buněk, Her2/neu 2+, FISH bez průkazu am-

plifikace. Pacientka v dětství prodělala virovou hepatitidu typu A. V roce 1993 ji byla diagnostikována bipolární afektivní porucha (BAP), pro kterou byla několikrát hospitalizována. V léčbě BAP užívala lithium. Od roku 1998 do roku 2011 je bez projevů BAP, bez medikace a je mimo péči psychiatra. Pacientka má vysokoškolské vzdělání, pracuje jako učitelka na základní škole. Je vdaná, žije s manželem a 2 dětmi, je nekuřačka, abúzus alkoholu neguje, je vegetariánka. Otec pacientky zemřel v 67 letech na karcinom plic, matka (69 let) je zdravá, 2 sourozenci – sestry (47 a 40 let) – obě jsou zdravé, 2 děti – obě jsou zdravé.

V léčbě tumoru levého prsu byl u pacientky indikován primární chirurgický výkon, tj. ablace levého prsu s exenterací levé axily, který byl proveden v prosinci roku 2010 bez komplikací. Následně byla indikována adjuvantní chemoterapie dle protokolu AC-T (4x AC – doxorubicin 60 mg/m² a cyklofosamid 600 mg/m² – obojí intravenózně v den 1 v intervalu 3 týdnů, 12x týdně paklitaxel v dávce 80 mg/m² – intravenózně po dobu 1 hodiny v den 1) se standardní premedikací setronovým antiemetikem (ondansetron 8 mg intravenózně), kortikosteroidem (dexamethason 12 mg intravenózně), H2-blokátorem (ranitidin 150 mg intravenózně) a antihistaminikem (bisulepin 2 mg intravenózně). Po ukončení chemoterapie byla zahájena adjuvantní hormonální terapie goserelinem 3,6 mg subkutánně (po dobu 2 let) a tamoxifenem 20 mg perorálně (po dobu 5 let) a adjuvantní radioterapie na oblast levé hrudní

stěny a spádových lymfatických uzlin do LD 50Gy/25 frakcí. Adjuvantní chemoterapie (4x AC) byla 1x komplikována rozvojem febrilní neutropenie vyžadující hospitalizaci pacientky. Adjuvantní aplikace paklitaxelu byla od samotného počátku významně komplikována. U pacientky se do 24 hodin po 1. aplikaci paklitaxelu objevily psychické obtíže charakteru zrakových a sluchových halucinací, které se stupňovaly až k nutkání k sebevraždě. Psychické obtíže spontánně odezněly do 72 hodin od podání paklitaxelu. Obdobné psychické obtíže, ale mírnější intenzity, pozorovala i při aplikaci 4 cyklů adjuvantní chemoterapie AC. Ošetřujícím onkologem bylo provedeno CT vyšetření mozku, které vyloučilo organické změny. Pacientka byla vyšetřena psychiatrem, který stav uzavíral jako polékový halucinatorní syndrom, diferenciálně diagnosticky polékové delirium. Anamnesticky BAP je aktuálně v remisi. Vzhledem k tomu, že pacientka již byla asymptomatická, nebyla psychiatrická medikace nasazována a bylo doporučeno zvážit jinou, šetrnější alternativu onkologické léčby. V souladu s doporučením psychiatra byla provedena změna paklitaxelu za docetaxel v dávce 100 mg/m² intravenózně á 3 týdny (celkem 4 aplikace docetaxelu). První aplikace docetaxelu proběhla za hospitalizace s možností observace. Pacientka byla po aplikaci docetaxelu bez psychických změn. Druhá, ambulantní aplikace docetaxelu vedla opět k rozvoji psychotických změn, zjm. halucinací, úzkosti, narušenému soustředění, nepříjemným somatic-

kým příznakům – bolesti hlavy, necitlivost dolních končetin. Také došlo k rozvoji kómatu. Tyto příznaky byly pro pacientku natolik obtěžující, že zvažovala ukončení onkologické léčby. Psychiatr stav pacientky hodnotil jako přechodné psychotické stavy pravděpodobně polékové etiologie (nelze jednoznačně vyloučit psychotropní účinek paklitaxelu, ale i docetaxelu, chemoterapie na bázi cyklofosfamidů, kortikosteroidů, H₂-blokátorů i antihistaminika bisulepinu) u pacientky s psychiatrickou anamnézou. Vzhledem k závažnosti a recidivě obtíží byla symptomaticky nasazena malá dávka antipsychotik, konkrétně quetiapin v dávce 75 mg perorálně denně s možností jeho dalšího navýšení v době intravenózní aplikace docetaxelu. Třetí a 4. cyklus docetaxelu byl podán za krátké hospitalizace s možností observace pacientky. Pacientka medikací quetiapinem 75 mg perorálně denně dobře tolerovala, k rozvoji psychotických příznaků již nedošlo. Po aplikaci adjuvantní chemoterapie byla indikována adjuvantní hormonální terapie goserelinem a tamoxifenem a adjuvantní radioterapie levé hrudní stěny a spádových lymfatických uzlin. Vzhledem k riziku depresogenního účinku hormonální terapie bylo pacientce doporučeno pokračovat v nastavené léčbě quetiapinem, který má nejen antipsychotický, ale i náladu stabilizující účinek. Dále bylo doporučeno ambulantní psychiatrické sledování. V dalším průběhu uvedené léčby byla pacientka bez patologie v náladě a bez psychotických příznaků.

Diskuze

Vzhledem k časové souvislosti mezi podáním chemoterapie paklitaxelem a rozvojem psychotických příznaků připisujeme tyto příznaky právě paklitaxelu. Současně však byl v rámci premedikace podáván i kortikosteroid (dexametazon), setronové antiemetikum (ondansetron), H₂-blokátor (ranitidin) a antihistaminikum (bisulepin). U těchto látek jsou též popisovány psychotropní nežádoucí účinky (11–13), jejich dávky však byly malé a jednorázové. Je ale možné, že potencovaly nežádoucí psychotropní účinky paklitaxelu. Při zpětném hodnocení je fragilní terén u pacientky a její zvýšená citlivost k rozvoji psychiatrických komplikací v návaznosti na onkologickou léčbu zjevná. K rozvoji psychotických komplikací došlo i po podání chemoterapie dle protokolu AC. Tyto příznaky ale byly mírné intenzity, pacientka sama neměla potřebu je lékaři sdělovat. K rozvoji psychiatrických komplikací však došlo i při volbě šetrnějšího typu taxánu, tj. docetaxelu. Až nasazení antipsychotika (quetiapin) vedlo k asymptomatickému zvládnutí celého protokolu adjuvantní chemoterapie.

Quetiapin je dibenzothiazepinové antipsychotikum 2. generace strukturálně podobné clozapinu a olanzapinu. Blokuje dopaminové receptory D₂, avšak ve srovnání s ostatními zástupci této skupiny poměrně slabě a tato vazba je současně nižší než u serotoninových receptorů 5-HT₂. Quetiapin patří do skupiny tzv. MARTA (Multi-Acting Receptor Targeted Agents) antipsychotik, které ovlivňují jak dopaminový, tak serotoninový, adrenalinový, histaminový a muskarinový systém (14–16). Jejich vazba na D₂ zakončení je extrastriálně selektivní s výjimkou zotepinu a značně (klozapin, quetiapin) či středně silně (olanzapin) volná s nízkou (klozapin, quetiapin) až středně vysokou (olanzapin, zotepin) obsazeností D₂ receptorů (15, 16). MARTA antipsychotika zlepšují příznaky, jako jsou halucinace, podivné a nepokojující myšlenky, změny v chování, pocitu osamocení a zmatenosti. Quetiapin je velice dobře tolerován. Mezi jeho hlavní nežádoucí účinky patří útlum a hypotenze, podobně jako ostatní představitelé antipsychotik skupiny multi-receptorových antagonistů (MARTA) působí jen minimálně extrapyramidové nežádoucí účinky a nepůsobí hyperprolaktinémii či významnější prodloužení QT intervalu (14–16).

Literární zdroje uvádějí, že limitujícím nežádoucím účinkem taxánů (paklitaxelu a docetaxelu) je neutropenie a hypersenzitivní reakce způsobené uvolněním histaminu a dalších mediátorů neimunitním mechanismem (2). Příčinou této hypersenzitivní reakce zřejmě není samotný paklitaxel, ale směs etanolu s derivatizovaným ricinovým olejem, cremofor EL (2), která zajišťuje rozpustnost paklitaxelu a jeho intravenózní aplikaci. Z těchto důvodů je nutné při aplikaci taxánů současně podávat léky blokující tyto nežádoucí hypersenzitivní reakce (antihistaminika, glukokortikoidy). Protrahované infuze a současné podání kortikoidů a H₂-blokátorů snižuje incidenci nežádoucích příznaků < 10 % (2). Dalším nežádoucím účinkem je periferní neurotoxicita a dermatotoxicita. Paravazace paklitaxelu je charakterizována chemickým drážděním s rozvojem až chemické nekrózy.

Neurotoxicita cytostatik postihuje centrální i periferní nervový systém a je závažným problémem (13). Negativně ovlivňuje kvalitu života u onkologicky nemocných. Centrální i periferní toxické projevy často omezují výběr cytostatik, velikost dávky a délku léčby. Symptomy se mohou vyskytnout: 1. bezprostředně v průběhu léčby nebo časně po léčbě – hodiny, dny až týdny, 2. oddáleně – dny až měsíce a 3. pozdně – měsíce až roky (13). Centrální neurotoxicita cytostatik se liší podle mechanismu jejich účinku. Projevy

centrální neurotoxicity mají pestrý škálu specifických i nespecifických příznaků, různý stupeň závažnosti a rozdílný časový průběh. Projevy akutní encefalopatie zahrnují bolesti hlavy, delirium a epileptické záchvaty a k jejich vzniku dochází při vysoké intravenózní dávce nebo při intratekální aplikaci. Subakutní encefalopatie má často iktovitý průběh s multifokálními deficity s kvantitativní, ale i kvalitativní (delirantní stav) poruchou vědomí. Většinou vzniká po druhé až třetí intravenózní aplikaci a trvá 2–3 dny. CT a likvorový náález je minimální, na EEG jsou hrubé abnormality (13, 17).

Projevy centrální neurotoxicity paklitaxelu jsou velmi vzácné (3, 17). V dostupných zahraničních literárních pramenech je popisováno několik málo případů centrální neurotoxicity paklitaxelu, tj. rozvoj akutní polékové encefalopatie (tzv. transienční encefalopatie) v časovém horizontu 1–3 týdnů po jeho aplikaci (10, 17, 18). Projevy encefalopatie zahrnovaly změny v chování, bolesti hlavy a ataxii. Psychotropní obtíže spontánně odezněly do cca 1 týdne (10). Dle Webstera (19) nemusí být příčinou rozvoje akutní encefalopatie paklitaxel, jako spíše cremofor EL, který zajišťuje rozpustnost paklitaxelu a jeho intravenózní aplikaci. V případě docetaxelu nejsou popisovány projevy akutní polékové encefalopatie. V literárních pramenech jsou popisovány vzácné případy reverzibilního hepatálního komatu indukovaného podáním docetaxelu (20, 21).

Významnou roli v rozvoji akutní encefalopatie s projevy charakteru deliria, myoklonu či epileptických záchvatů mají alkylační cytostatika, jako je ifosfamid a cyklofosfamid (22). Obzvláště centrálně neurotoxický účinek má vysokodávkovaný ifosfamid, u kterého je popisován rozvoj deliria a záchvatovitých stavů do 4–6 dnů po infuzi (23). Rizikovými faktory, které mohou přispět k rozvoji akutní encefalopatie při aplikaci ifosfamidů je porucha renálních a jaterních funkcí, nízká sérová hodnota albuminu a pohrudniční a peritoneální výpotky (23). Dle Pelgrimse (24) a Kupfera (25) má zásadní význam v léčbě akutní polékové reverzibilní encefalopatie vyvolané alkylačními cytostatiky methylenová modř kompenzující mitochondriální toxicitu jejich metabolitů. V případě cyklofosfamidů jsou projevy akutní polékové encefalopatie popisovány spíše zřídka (22). Z dalších cytostatik, které se vyznačují nežádoucími účinky charakteru centrální neurotoxicity, lze zmínit 5-fluorouracil, cisplatinu, cytosin-arabinosid, deriváty nitrosurey, prokarbazin, thiotepu, vysokodávkovaný etoposid, vinkristin a asparaginázu (26).

Z námi prezentované kazuistiky vyplývá, že vedle taxánů (paklitaxel a docetaxel) a alkylačního cytostatika (cyklofosfamid) se na rozvoji akutní polékové encefalopatie mohly podílet i medikamenty aplikované v rámci premedikace (prevence rozvoje nežádoucích hypersenzitivních reakcí), tj. kortikosteroid, H2-blokátor a H1-antagonista. O kortikosteroidech je známo, že vedle řady jiných nežádoucích účinků mohou navodit rozmanité psychiatrické poruchy – depresi, mánii, delirium, psychotické a úzkostné poruchy. Jsou-li kortikosteroidy podávány v rámci premedikace před aplikací systémové chemoterapie, obvykle k nim přidáváme H2-blokátor v rámci gastroprotektce. Často je aplikován ranitidin či cimetidin. U těchto H2-blokátorů se uvádí, že až u 5 % léčených se může objevit depresivní symptomatika, nastupující obvykle po několika málo dnech až týdnech podávání. Je tedy nutné preferovat v rámci gastroprotektce antiulceróza ze skupiny inhibitorů protonové pumpy (omeprazol, lansoprazol), u kterých tyto psychotropní nežádoucí účinky nejsou popisovány (12). V prevenci rozvoje nežádoucích hypersenzitivních reakcí v souvislosti s aplikovanou systémovou chemoterapií je vedle kortikosteroidu aplikován i H1-antagonista bisulepin, u kterého je popisován deliriogenní nežádoucí účinek (12).

Nežádoucí psychotropní účinek charakteru farmakologicky navozené deprese je popisován u tamoxifenu coby selektivního regulátoru estrogenového receptoru 1. generace. Kanadský autor Bourque (27) prezentoval případ 34leté pacientky s karcinomem prsu, kde tamoxifen zjevně způsobil akutní příznaky deprese. Po 2 neúspěšných obdobích léčby tamoxifenem začala pacientka užívat antidepresivum ze skupiny SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) venlafaxin v rámci preventivního plánu před opětovným zahájením léčby tamoxifenem. Po 2 měsících léčby venlafaxinem byla potřetí zahájena léčba tamoxifenem a předchozí depresivní příznaky se u pacientky již neopakovaly (27).

Závěr

Farmakologicky navozené psychotropní nežádoucí účinky představují vážnou komplikaci stavu u nemocných léčených pro somatické onemocnění. Se stoupajícím počtem užívaných léků

prudce vzrůstá riziko lékových interakcí a výskyt nežádoucích účinků. Psychotropní nežádoucí účinky mohou kolísat od lehkých poruch nálad, úzkostných stavů či poruch koncentrace až po plně vyjádřenou depresi či deliria s rizikem suicidia. Spektrum léků používaných v protinádorové léčbě (chemoterapie, imunoterapie, biologická a hormonální léčba), jenž mohou mít psychotropní nežádoucí účinky, bude jistě široké a uvedený výčet nemůže být kompletní.

Kazuistika je zajímavá z několika pohledů:

- Poukazuje na znalost lékového profilu farmak používaných v protinádorové léčbě včetně farmak používaných v rámci premedikace, znalost jejich nežádoucích účinků a aktivně pátrat po jejich výskytu.
- Psychiatrická anamnéza by měla být nedílnou součástí při stanovení terapeutického záměru pro daného onkologického pacienta.
- Upozorňuje na možnost rozvoje psychických komplikací i u méně „rizikových“ typů chemoterapie. Onkolog by tedy neměl tato rizika opomíjet, měl by cíleně zjišťovat nežádoucí psychotropní účinky.
- Poukazuje na důležitost spolupráce mezi onkologem a psychiatrem. Symptomatická psychofarmakologická léčba umožnila bezproblémové dokončení adjuvantní chemoterapie.

*Podpořeno Výzkumným projektem MZdr. ČR
No. 00179906 a Specifickým vysokoškolským
výzkumem UK Praha č. 53251.*

Literatura

1. Příbylová M, Dvořáková M, Vaněk T. Deriváty paklitaxelu pro cílený transport cytostatika. *Chem Listy* 2010; 104: 1023–1028.
2. Adam Z, Vorlíček J, Sedláčková Š. Přehled protinádorové farmakologické léčby. *Praktické Lékárenství* 2005; 2: 76–80.
3. Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, Arbus SG. Taxol. the first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. *Semin Oncol* 1992; 19: 646–662.
4. Spencer MC, Faulds D. Paclitaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. *Drugs* 1994; 48: 795–845.
5. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979; 22: 665–667.
6. Fan W. Possible mechanisms of paclitaxel-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 1215–1221.
7. Aoudjit F, Vuori K. Integrin signalling inhibits paclitaxel-induced apoptosis in breast cancer cells. *Oncogene* 2001; 20: 4995–5004.
8. Monsarrat B, Royer I, Wright M, Cresteil T. Biotransformation of taxoids by human cytochromes P450: structure-activity relationship. *Bull Cancer* 1997; 84: 125–133.
9. Monsarrat B, Chetelut E, Royer I, et al. Modification of paclitaxel metabolism in a cancer patient by induction of cytochrome P450 3A4. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 229–233.
10. Perry JR, Warner E. Transient encephalopathy after paclitaxel (Taxol) infusion. *Neurology* 1996; 46: 1596–1599.
11. Kromholz R. Farmakologicky navozené deprese. *Psychiat Pro Praxi* 2008; 9: 209–212.
12. Herman E, Praško J, Seifertová D, et al. Konziliární psychiatrie, *Medical Tribune CZ, Praha, Galén* 2007.
13. Zapletalová O. Neurologické komplikace protinádorové léčby. *Neurol Pro Praxi* 2003; 5: 249–252.
14. Ustohal L, Češková E, Příkrýl R. Augmentace antidepresiv antipsychotiky. *Psychiatr praxi* 2011; 12: 98–99.
15. Švestka J. Nová psychofarmaka: antipsychotikum quetiapin. *Psychiatrie* 2000; 2: 120–133.
16. Nelson JC. Adjunctive Atypical Antipsychotics in Medication-Resistant Depression. *CNS Spectr* 2010; 15: 10–13.
17. Ziske CG, Schottker B, Gorschluter M, Mey U, Kleinschmidt R, Schlegel U. Acute transient encephalopathy after paclitaxel infusion: report of three cases. *Ann Oncol* 2002; 13: 629–631.
18. Nieto Y, Cagnoni PJ, Bearman SI, Shpall EJ, Matthes S, DeBoom T, Baron A, Jones RB. Acute encephalopathy: a new toxicity associated with high-dose paclitaxel. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 501–506.
19. Webster LK, Crinis NA, Morton CG, Millward MJ. Plasma alcohol concentrations in patients following paclitaxel infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37: 499–501.
20. Chen YM, Tsai CM, Perng RP. Reversible hepatic coma possibly induced by docetaxel treatment. *Lung Cancer* 2001; 31: 347–348.
21. Guglani S, Farrugia D, Elsdon M, Parmar M, Owen JR. Reversible life-threatening encephalopathy in the absence of hepatic failure following conventional doses of docetaxel. *Clin Oncol* 2003; 15: 160–161.
22. Cher L. Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Cancer Forum* 2004; 28: 18–19.
23. Nicolao P, Giommetto B. Neurological toxicity of ifosfamid. *Oncology* 2003; 65: S11–16.
24. Pelgrims J. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamid-induced encephalopathy: Report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer* 2000; 82: 291–294.
25. Kupfer A, Aeschlimann C, Cerny T. Methylene blue and neurotoxic mechanisms of ifosfamid encephalopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 249–252.
26. Johnston PG, Spence RAJ. *Oncologic emergencies*. Oxford University Press. 2002.
27. Bourque F, Karama S, Looper K, et al. Acute Tamoxifen-Induced Depression and Its Prevention with Venlafaxine. *Psychosomatics* 2009; 50: 162–165.

Článek přijat redakcí: 2. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2012

doc. MUDr. Ladislav Slovák, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN HK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové 5
ladislav.slovacek@seznam.cz