

# ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

## OPIS PRZYPADKU NR 2

### Wstęp

Leczenie pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową staje się w ostatnich latach coraz bardziej skomplikowane i jest dla onkologów dużym wyzwaniem. Nieustanny rozwój, który przyczynia się do powstawania nowych terapii, pozwala wydłużyć przeżycie chorych, a jednocześnie indukuje – nierzadko istotne – powikłania i problemy, z którymi należy się zmierzyć w codziennej praktyce lekarskiej.

U niemal wszystkich chorych otrzymujących leczenie cytotoksyczne dochodzi do neutropenii o różnym stopniu nasilenia (najczęściej bez towarzyszących objawów i konieczności leczenia). Neutropenia jest stanem hematologicznym polegającym na obniżeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ $\mu$ l (poniżej 500/ $\mu$ l – agranulocytoza).

Według definicji Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (*Infectious Diseases Society of America* – IDSA) gorączka neutropeniczna (GN) to temperatura w jamie ustnej powyżej 38,3°C w pojedynczym pomiarze lub powyżej 38°C utrzymująca się ponad godzinę oraz liczba neutrofilów poniżej 500/ $\mu$ l lub poniżej 1000/ $\mu$ l, jeśli przewiduje się jej dalszy spadek do wartości poniżej 500/ $\mu$ l. Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology* – ESMO) definiuje tę jednostkę jako temperaturę ciała mierzoną w okolicy pachowej powyżej 38,5°C utrzymującą się przez co najmniej godzinę lub kliniczne objawy posocznicy oraz zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej 500/ $\mu$ l lub poniżej 1000/ $\mu$ l z przewidywanym spadkiem poniżej 500/ $\mu$ l w ciągu kolejnych 48 godzin. Przyczyną neutropenii może być zwiększone niszczenie neutrofilów lub ich zmniejszone wytwarzanie oraz zła dystrybucja. Istnieją także wrodzone neutropenie, takie jak zespół Kostmanna czy zespół Shwachmana-Diamonda.

Ciężka neutropenia oraz agranulocytoza stanowią poważne zagrożenie życia z powodu szybko postępujących zakażeń bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych, które są najczęstszą przyczyną śmierci chorych na białaczkę lub inne nowotwory w okresie chemioterapii. Istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza w kontekście wskazań do zastosowania profilaktyki czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factors* – G-CSFs), ma ryzyko wystąpienia GN,

które zależy przede wszystkim od rodzaju podawanej chemioterapii.

### Przypadek kliniczny

W listopadzie 2017 r. do poradni onkologicznej zgłosiła się 68-letnia kobieta, skierowana z poradni rejonowej w celu wykonania dalszej diagnostyki i ustalenia postępowania. Zgłaszane dolegliwości obejmowały spadek masy ciała > 10% w trzy miesiące, duszność wysiłkową oraz osłabienie. W przeprowadzonym badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększony węzeł chłonny nadobojczykowy lewy, z chorobami towarzyszącymi w wywiadzie – nadciśnienie tętnicze oraz przewlekłą chorobę niedokrwienną serca. Stan po zawale mięśnia sercowego i angioplastyka (*percutaneous transluminal coronary angioplasty* – PTCA) w 2012 r. Przyjmowane leki: Tritace 10 (ramipryl), Nebilet 5 (nebiwolol), Acard 75, atorwastatyna 20 oraz Ozzion 20 (pantoprazol).

W ocenie mikroskopowej pobranego powiększonego węzła chłonnego potwierdzono rozpoznanie chłoniaka DLBCL CD20+. Zlecono badania laboratoryjne (morfologia z rozmazem, kreatynina, bilirubina, AST, ALT, LDH,  $\beta$ 2-mikroglobulina, OB, CRP, fosfataza alkaliczna, kwas moczowy); z odchył od normy stwierdzono obniżony poziom Hb – 9,4 g/dl. W wykonanych kolejno badaniach obrazowych: RTG klatki piersiowej – masa patologiczna w śródpiersiu ok. 10 cm, USG jamy brzusznej – powiększone węzły chłonne okołoaortalne, w PET-KT – masa *bulky* w śródpiersiu ok. 11 cm, węzły chłonne okołoaortalne ok. 2,5 cm, podejrzenie zajęcia szpiku kostnego. Następnie wykonano zabieg trepanobiopsji szpiku kostnego i mielogram. W obrazie wyniku badania: 11% patologicznych komórek nowotworowych.

Biorąc pod uwagę całość obrazu, określono stopień zaawansowania klinicznego jako IVB. Wobec istniejących w wywiadzie obciążeń internistycznych zaplanowano u chorej konsultację kardiologiczną przed rozpoczęciem leczenia. W wykonanym EKG nie stwierdzono istotnych odchył. W ECHO serca – frakcja wyrzutowa EF 62%. W zapisie konsultacji kardiologicznej nie stwierdzono przeciwwskazań do podania chemioterapii (grudzień 2017 r.).

Zgodnie ze standardami diagnostyczno-terapeutycznymi po wzięciu pod uwagę stopnia zaawansowania

(IVB wg klasyfikacji Ann Arbor) oraz dobrego stanu sprawności pacjentki (1 w skali Zubroda) zakwalifikowano ją do immunochemioterapii wg schematu R-CHOP (rytuxymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna) do ośmiu cykli, w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie. Zastosowano leczenie profilaktyczne zespołu lizy guza podczas każdej hospitalizacji. Zlecono adekwatne dożylnie nawodnienie i podawanie allopurynolu.

Przed rozpoczęciem terapii u opisywanej pacjentki przeanalizowano kwestię właściwego momentu włączenia profilaktyki GN. Przy analizie problemu neutropenii istotną wydaje się być szczególna specyfika nowotworów układu krwiotwórczego. W wielu przypadkach chemioterapia jest obciążona wysokim (> 20% – CHOP-14, ICE, R-ICE, ASHAP, DHAP, VAPEC-B) lub średnim (10–20% – ABVD, R-CHOP, FM) ryzykiem wystąpienia GN.

Znaczenie stosowania chemioterapii w należnych dawkach i w odpowiednim rytmie dotyczy w szczególności stopniu chorych leczonych z założeniem radykalnym. Profilaktyka pierwotna G-CSF może pomóc w utrzymaniu odpowiedniej intensywności dawki (*relative dose intensity* – RDI) u pacjentów z chłoniakami leczonych intensywnymi schematami chemioterapii. Wytyczne EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) rekomendują profilaktykę G-CSF w schematach z wysoką intensywnością dawek u wszystkich pacjentów, u których zwiększona częstość lub dawka chemioterapii może mieć korzystny wpływ na przeżycie. Redukcja względnej intensywności dawki może być przyczyną gorszej skuteczności chemioterapii. W immunochemioterapii R-CHOP ryzyko wystąpienia GN wynosi 10–20%. W przypadku istnienia dodatkowych czynników jest to > 20%.

Z uwagi na rodzaj chemioterapii, zaawansowanie choroby oraz choroby współistniejące ryzyko wystąpienia GN w omawianym przypadku oszacowano na > 20%. W związku z tym zaplanowano i włączono profilaktykę GN w postaci podania preparatu Accofil (filgrastym) – 48 mln jednostek/0,5 ml (m.c. > 60 kg), 1 ampułkostrzykawka w iniekcji podskórnej 24 godziny od zakończenia podawania każdej serii chemioterapii przez siedem kolejnych dni. Filgrastym podawano po każdym cyklu immunochemioterapii. Tolerancja leczenia oceniona została jako dobra. Po jednym cyklu zaobserwowano bóle kostno-mięśniowe o średnim nasileniu, które samoistnie ustąpiły. Kolejne podanie czynnika wzrostu przebiegało bez jakichkolwiek powikłań.

Po dwóch cyklach leczenia wykonano kontrolne badania obrazowe (KT) oraz laboratoryjne, w których wykazano częściową remisję. Leczenie kontynuowano zgodnie z dotychczasowym planem. Następczej oceny

skuteczności terapii dokonano po sześciu cyklach immunochemioterapii. W obrazie badania KT stwierdzono prawie całkowitą remisję. W związku z tym podjęto decyzję o kontynuacji leczenia systemowego wg R-CHOP do podania łącznie ośmiu kursów.

Terapię zakończono planowo, w czerwcu 2018 r. Po zakończeniu leczenia wykonano PET-KT, w którym potwierdzono całkowitą remisję choroby. Kolejne podania G-CSFs przebiegały bez najmniejszych powikłań. Po każdym cyklu chemioterapii w ósmej dobie wykonywano chorej kontrolną morfologię krwi. Wyniki parametrów laboratoryjnych przedstawiały się następująco: cykl 1: WBC 4.44 G/l, NEUT 2.60 G/l; cykl 2: WBC 6.44 G/l, NEUT 3.59 G/l; cykl 3: WBC 7.44 G/l, NEUT 5.52 G/l; cykl 4: WBC 5.94 G/l, NEUT 3.57 G/l; cykl 5: WBC 4.43 G/l, NEUT 2.42 G/l; cykl 6: WBC 5.45 G/l, NEUT 3.01 G/l; cykl 7: WBC 6.84 G/l, NEUT 4.99 G/l; cykl 8: WBC 6.23 G/l, NEUT 4.41 G/l. Również pod względem klinicznym uzyskano zdecydowaną poprawę wydolności i samopoczucia chorej. Zanotowano wzrost masy ciała pacjentki o 4 kg w stosunku do pomiaru sprzed rozpoczęcia terapii.

Całość zaplanowanego leczenia systemowego wg R-CHOP (x8) podano w należnych dawkach. Co więcej, wszystkie kursy immunochemioterapii podano planowo, zgodnie ze schematem co 21 dni.

## Podsumowanie

Powyższy przypadek kliniczny potwierdza, że filgrastym podany w odpowiedniej dawce zapewnia pacjentowi ochronę przez cały cykl chemioterapii. Należy przy tym ocenić całkowite ryzyko wystąpienia GN z uwzględnieniem schematu chemioterapii i dodatkowych czynników ryzyka zależnych od pacjenta.

Stosowanie rekombinowanych ludzkich czynników pobudzających tworzenie kolonii granulocytów zmniejsza ryzyko GN i związanej z nią śmiertelności u prawidłowo kwalifikowanych do takiego postępowania pacjentów. Neutropenia jest jednym z głównych toksycznych następstw chemioterapii, przez co może ona ograniczać wielkość dawek podawanych chorym na nowotwory. Profilaktyczne zastosowanie filgrastymu przyczynia się do uniknięcia zmniejszenia stosowanych dawek chemioterapeutyków lub opóźnienia leczenia, co z kolei mogłoby mieć negatywny wpływ na jego wyniki. Warty podkreślenia jest również fakt, że profilaktyczne zastosowanie filgrastymu pozwala na uniknięcie dodatkowych kosztów diagnostyki i dłuższej hospitalizacji z związku z wystąpieniem GN.

Krzysztof Koper