

# ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

## OPIS PRZYPADKU NR 10

### Wstęp

Leczenie chorych na nowotwory opiera się obecnie na kojarzeniu trzech filarów leczenia onkologicznego, jakimi są chirurgia, radioterapia i chemioterapia. Wśród wielu rozpoznań z tej dziedziny, istnieją grupy schorzeń, w których zasadniczą rolę odgrywa leczenie systemowe. Mimo pojawiania się na rynku coraz to bardziej nowatorskich opcji terapeutycznych w postaci leków celowanych czy immunoterapii, kluczowym elementem schematów postępowania nadal pozostaje terapia cytostatykami. Efektywność leczenia klasyczną chemioterapią, szczególnie w zmianach o szybkiej proliferacji komórkowej, takich jak chłoniaki, nowotwory germinalne jądra czy rak jajnika, zależy od możliwości utrzymania gęstości dawki – według niektórych doniesień zmniejszenie gęstości dawki już o 20% może skutkować zmniejszeniem skuteczności leczenia nawet o 50%. Dodatkowo działania niepożądane terapii cytostatycznej mogą stwarzać zagrożenie życia i zdrowia dla pacjenta, warto więc ich unikać albo im zapobiegać, kiedy jest to możliwe. Z uwagi na mechanizm działania skierowany na komórki ulegające częstym podziałom jedną z najczęściej spotykanych toksyczności jest zahamowanie produkcji szpiku, szczególnie linii białokrwinkowej, co zwykle uwidacznia się w badaniach laboratoryjnych jako różnego stopnia leukoneutropenia.

Neutropenia to stan hematologiczny cechujący się obniżeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ $\mu$ l (poniżej 500/ $\mu$ l to agranulocytoza). Ciężka neutropenia oraz agranulocytoza stanowią zagrożenie życia z powodu możliwości wystąpienia szybko postępujących zakażeń bakteryjnych, wirusowych czy grzybiczych, które są częstą przyczyną znacznego pogorszenia stanu, upośledzenia funkcji narządów, a nawet śmierci chorych. Obecnie najczęstszą przyczyną tej sytuacji to jatrogena neutropenia w przebiegu leczenia onkologicznego. Do innych przyczyn należą zwiększone niszczenie neutrofilii, ich zmniejszone wytwarzanie na bazie różnych mechanizmów, zła dystrybucja czy też stosunkowo rzadkie wrodzone zespoły niedoboru odporności.

W wyniku neutropenii może dojść do rozwoju gorączki neutropenicznej (*febrile neutropenia* – FN), kiedy obserwuje się obniżoną granulocytozę poniżej 500/ $\mu$ l i gorączkę 38°C przez co najmniej dwie godziny. Mogą temu towarzyszyć złe samopoczucie, dreszcze i zlewne poty. W przypadku FN jedynie w 1/3 udaje się zidentyfikować

czynnik mikrobiologiczny, u 25% chorych zakażenie rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, a aż 40% przypadków to gorączka nieznanego pochodzenia (*fever of unknown origin* – FUO). Gorączka neutropeniczna może stanowić zagrożenie życia i w związku z tym wymaga interwencji lekarskiej oraz zwykle hospitalizacji. Nierzadko powoduje to odroczenie kolejnego cyklu chemioterapii lub bywa wskazaniem do redukcji dawek cytostatyków w obawie o kolejny jej epizod – obie decyzje prowadzą do zmniejszenia gęstości dawki chemioterapii, a tym samym potencjalnie ograniczenia jej skuteczności i szansy na wyleczenie pacjenta. Dlatego, aby chemioterapia była bezpieczniejsza dla chorego i przebiegała zgodnie z planem w schematach o podwyższonym (> 10%) lub wysokim (> 20%) ryzyku wystąpienia FN, stosowane są czynniki wzrostu granulocytów, takie jak filgrastym.

### Opis przypadku

Mężczyzna, lat 60, bez istotnej przeszłości chorobowej, jedynie z wywiadem chirurgicznego leczenia przepukliny pachwinowej prawostronnej w młodości, zgłosił się w listopadzie 2015 r. do swojego lekarza rodzinnego z powodu nieustępujących bóli gardła, kłopotów z przełykaniem, postępującego zaburzenia słuchu, chudnięcia, zwyżek ciepłoty ciała oraz potów nocnych. Badanie fizykalne wykazało patologicznie powiększony migdałek z naciekiem szerzącym się w kierunku nosogardła. Chorego skierowano na oddział laryngologiczny w rejonie. Tam wykonano tomografię komputerową twarzoczaszki, w której zobrazowano nacieki obejmujący niemal całe gardło, wywodzący się prawdopodobnie z tkanki limfatycznej migdałków, oraz liczne powiększone pakiety węzłów chłonnych do 2,6 cm.

Biorąc po uwagę podejrzenie choroby rozrostowej, w styczniu 2016 r. wykonano biopsję zmiany. W raporcie patomorfologicznym ustalono rozpoznanie: chłoniak z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma* – MCL), postać klasyczna CD20(+), cyklina D1(+), BCL6(-), Ki67 = 40%. Po postawieniu diagnozy choroby zasadniczej pacjenta skierowano do Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu w celu dalszej terapii. Przed przyjęciem do leczenia wykonano staging wyjściowy w postaci badań laboratoryjnych i obrazowych. W morfologii krwi zaznaczona była limfocytoza obwodowa – WBC 46 tys., LYM 32 tys. przy HGB 11,3 mg/dl i PLT 235 tys. Dehydrogenaza mleczanowa (LDH) pozosta-

wała w normie przy  $\beta_2$ -mikroglobulinie (B2M) podwyższonej do 9,06 (norma do 2,05). Proteinogram nie wykazywał odchyleń, natomiast w obrazie mielogramu stwierdzono prawie całkowite wyparcie układu czerwonokrwińkowego i obecność 15% niskozróżnicowanych młodych komórek limfocytowych. W TK klatki piersiowej zobrazowano patologiczne węzły chłonne do 3,2 cm. W TK jamy brzusznej – znacznie powiększona śledziona sięgająca talerza biodrowego (26 cm), liczne węzły do 4,9 cm, cechy nacieku żołądka i dwunastnicy. Ostateczne zaawansowanie określono jako Ann Arbor IVB oraz IPI = 3 (*International Prognostic Index*) i MIPI = 8 (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), czyli choroba wysokiego ryzyka.

W lutym 2017 r. rozpoczęto chemioterapię R-CHOP (rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Wczesna tolerancja leczenia była dobra, jednak 15 dni po wyjściu ze szpitala pojawiło się gorsze samopoczucie, osłabienie oraz cechy infekcji górnych dróg oddechowych bez wyższej temperatury ciała powyżej 38°C. Pacjent zgłosił się do lekarza rodzinnego, gdzie w wykonanej morfologii stwierdzono neutropenię III stopnia CTCAE (*Common Toxicity Criteria of Adverse Event*). Z uwagi na liczbę neutrofilii 0,73 tys. wdrożono antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania. Po kilku dniach objawy ustąpiły, chory nie kontaktował się w tej sprawie z prowadzącym onkologiem, jedynie telefonicznie przesunął termin kolejnego kursu o tydzień. Poza tym tolerancja leczenia pozostawała dobra. Z uwagi na wystąpienie neutropenii oraz terapię schematem o pośrednim ryzyku wystąpienia FN (10–20%) zdecydowano o wdrożeniu przy kolejnych cyklach wtórnej profilaktyki FN w postaci filgrastymu podawanego przez 7 dni po każdym cyklu w dawce 48 mln jednostek.

Dalsza tolerancja leczenia była dobra – z toksyczności pojawiła się jedynie polineuropatia I stopnia CTCAE. W kontrolnych badaniach morfologii krwi pomiędzy cyklami poziom neutrofilii pozostawał w granicach norm laboratoryjnych. W ramach oceny w TK odpowiedzi na leczenie na poziomie 4. kursu stwierdzono częściową regresję wg kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) – nastąpiło zmniejszenie wymiarów zmian o średnio 35%. Terapię kontynuowano do 8 cykli bez istotnych powikłań poza – łagodnymi – anemią, trombocytopenią oraz polineuropatią. Uzyskano dalszą częściową regresję zmian i zmniejszenie nacieku szpiku w kontrolnym mielogramie do 1% komórek niskozróżnicowanych limfoidalnych.

Ze względu na bycie świadkiem Jehowy i brak zgody na przetoczenie preparatów krwiopochodnych w razie takiej potrzeby chory nie kwalifikował się do leczenia konsolidującego autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Pozostał więc w ścisłej obserwacji onkologicznej po leczeniu. Niestety już po kilku miesiącach, w listopadzie 2017 r., stwierdzono progresję choroby w nosogardle w badaniu laryngologicznym oraz potwierdzono ten fakt w badaniu TK. W wykonanych w tym czasie badaniach dodatkowych wykazano anemię HGB 9,9 mg/dl przy braku leukocytozy (WBC 3,9 tys.), LDH pozostającym w normie i podwyższonym poziomie  $B_2M$  do 5,06. Nie potwierdzono progresji w innych okolicach.

Wdrożono chemioterapię drugiej linii wg schematu R-ICE (rituksimab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) z profilaktyką neutropenii filgrastymem (schemat o ryzyku FN > 20%) za pomocą 7 dawek filgrastymu po 48 mln jednostek jak poprzednio. Po pierwszym kursie w kontrolnej morfologii krwi – spadek HGB do 7,9. Chory odmówił przetoczenia krwi z przyczyn religijnych, kurs odroczone. Wykonano diagnostykę anemii i wobec braku ewidentnych niedoborów w zakresie gospodarki żelazowej, folinianów i witaminy  $B_{12}$  oraz przy braku zgody na przetoczenia do leczenia wspomagającego dołączono darbopoetynę alfa.

Po tygodniu nastąpił wzrost HGB do 9,4 i leczenie kontynuowano. Niestety po 2. kursie R-ICE w badaniach pojawiły się cechy niewydolności nerek: wzrost kreatyniny do 2,39 przy normie do 1,05. Po leczeniu objawowym uzyskano spadek do 1,40. Niestety w terminie kolejnego kursu stwierdzono spadek HGB do 7,3 oraz głęboką trombocytopenię 30 tys. WBC. Neutrofile pozostawały w normie, nie było cech skazy krwotocznej, a chory dobrze zaadaptował się do anemii; z objawów zgłaszał jedynie zwiększoną męczliwość oraz tachykardię rzędu 110/min. Z uwagi na mielotoksyczność odroczonego cyklu o tydzień, w międzyczasie kontynuowano podawanie erytropoetyn.

W kolejnej kontrolni morfologii – WBC 5,16, HGB 8,2, PLT 225. Zdecydowano o kontynuacji leczenia i podano 3. kurs ICE z dodatkowym nawodnieniem. Wczesna tolerancja leczenia była dobra, parametry nerkowe pozostawały stabilne. Niestety w terminie kolejnego kursu stwierdzono dalszy spadek HGB do 6,2, co spowodowało odroczenie chemioterapii o kolejne dwa tygodnie, nim odnotowano wzrost HGB do 9,5. W międzyczasie wykonano kontrolną TK – stwierdzono odpowiedź częściową (*partial remission* – PR) według RECIST, tj. zmniejszenie się rozmiarów zmian naciekowych w nosogardle o 40%. Terapię kontynuowano w zredukowanych do 75% dawkach leków. W terminie 5. kursu – HGB 8,6; zdecydowano o podaniu 5. kursu, a następnie ocenie choroby w pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) pod kątem ewentualnej konsolidującej radioterapii, jeżeli zmiana w nosogardle stanowiłaby jedyną aktywność choroby. W badaniu PET poza niejasną aktywnością u podstawy płuc o charakterze prawdopodobnie zapalnym stwierdzono metabolicznie całkowitą remisję zmian. W tej sytuacji zdecydowano o kontynuowaniu obserwacji chorego po leczeniu.

## Podsumowanie

Dobre leczenie wspomagające jest podstawą utrzymania gęstości dawki leczenia cytostatycznego, co przekłada się na skuteczność terapii onkologicznej. Zaprezentowany przypadek pokazuje, że pomimo istotnej mielotoksyczności leczenia i zajęcia szpiku przez nowotwór za pomocą filgrastymu udało się uniknąć niekorzystnych odroczeń chemioterapii z powodu wystąpienia leukoneutropenii czy – przede wszystkim – gorączki neutropenicznej, która zawsze jest poważnym zagrożeniem zdrowia i życia pacjenta oraz wymaga od ośrodka leczącego dodatkowego zaangażowania i poniesienia kosztów leczenia ewentualnych powikłań.

lek. Łukasz Hajac, Martyna Głońska