

ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

OPIS PRZYPADKU NR 5

Wstęp

Leczenie pacjentów z chorobami onkologicznymi jest ciągle dużym wyzwaniem. Z jednej strony dostępność coraz większej grupy leków o celowanym zasięgu działania, z drugiej zaś coraz powszechniejsze przekonanie o uleczalności choroby i związane z tym oczekiwania pacjenta sprawiają, że leczenie przeciwnowotworowe staje się balansowaniem pomiędzy efektywnością a toksycznością stosowanej terapii. W ocenie efektów leczenia jednym z kryteriów jest dotrzymanie założonej częstości podania i zaplanowanych dawek cytostatyków. Jednym z głównych czynników wpływających na te dwa parametry pozostają cytopenie. 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 charakteryzującym się obniżeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ μ l. 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/ μ l lub poniżej 1000/ μ l, jeśli przewiduje się jej dalszy spadek do wartości poniżej 500/ μ l.

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology* – ESMO) definiuje GN jako temperaturę ciała mierzoną w okolicy pachowej wynoszącą powyżej 38,5°C, utrzymującą się przez co najmniej godzinę, lub kliniczne objawy posocznicy oraz zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej 500/ μ l lub poniżej 1000/ μ l z przewidywanym spadkiem poniżej 500/ μ l w ciągu kolejnych 48 godzin.

Przyczyny neutropenii mogą być różne; najczęściej spadek liczby neutrofilów we krwi obwodowej związany jest ze zmniejszoną produkcją w szpiku kostnym, gdzie krwiotworzenie zostaje zahamowane przez zastosowane leki cytostatyczne. Dochodzi również do zwiększonego niszczenia neutrofilów w tkankach i zmienia się dystrybucja tych krwinek w organizmie. Ciężka neutropenia oraz agranulocytoza są stanami bezpośredniego zagrożenia

życia z powodu gwałtownie szerzących się zakażeń, głównie bakteryjnych i grzybiczych.

W celu uniknięcia niebezpiecznych powikłań oraz utrzymania reżimu zaplanowanego leczenia opracowano zasady profilaktyki czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factors* – G-CSFs). Dla każdego chorego ocenia się indywidualnie ryzyko wystąpienia GN, uwzględniając wiek pacjenta, jego płeć, rodzaj stosowanej chemioterapii oraz obecność dodatkowych chorób wątroby, nerek lub układu krążenia. Pomocny jest algorytm uwzględniający czynniki zależne i niezależne od pacjenta, opracowany przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Zalecana jest ocena ryzyka GN przed każdym cyklem leczenia chemioterapeutycznego.

Opis przypadku

Pięćdziesięciodziewięcioletnia chora 13 kwietnia 2018 r. została przyjęta na oddział hematologiczny. Od grudnia 2016 r. była ona diagnozowana z powodu niedosłuchu ucha prawego. W maju 2017 r. stwierdzono u niej narastający guz nosogardła, w marcu 2018 r. pobrano wycinek ze zmiany i w badaniu histopatologicznym uzyskano wynik: *diffuse large B-cell lymphoma* CD20+, CD3-, Bcl2-, Bcl6-, cyklina D1-, CD10-, CD5+, CD23-, Ki67 + w 90% komórek.

Przy przyjęciu pacjentka znajdowała się w stanie ogólnym dobrym – 1 według skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), skarżyła się natomiast na upośledzenie słuchu i osłabienie. Nie miała żadnych chorób towarzyszących i nie zażywała przewlekłe żadnych leków.

W badaniu fizykalnym z odchyłami od stanu prawidłowego stwierdzono powiększone węzły chłonne: podżuchowe – obustronnie do 3 cm, szyjne tylne – do 2,5 cm, w obu dołach pachowych – konglomeraty w pakietach do 8 cm. W obrębie jamy ustnej widoczny był duży guz obejmujący tylną prawą część gardła, zniekształcający podniebienie, utrudniający połykanie i prawidłową fonację. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Badania obrazowe tomografii komputerowej klatki piersiowej i brzucha z miednicą wykazały obecność po-

większonych węzłów chłonnych w obrębie dołów pachowych, konglomerat węzłów w okolicy głowy trzustki oraz zmianę guzową w lewym płacie wątroby. W badaniu histopatologicznym szpiku nie uwidoczniiono komórek chłoniakowych. Stopień zaawansowania choroby oceniono na IV B według klasyfikacji Ann Arbor.

Chora została zakwalifikowana do programu leczenia chłoniaków Narodowego Funduszu Zdrowia R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon). Rozpoczęła leczenie 16 kwietnia 2018 r.

Ryzyko GN na podstawie wytycznych EORTC oceniono wstępnie na 10–20%. Dodatkowymi czynnikami obciążającymi były znaczny stopień zaawansowania choroby oraz płeć żeńska. Zdecydowano o podawaniu profilaktycznie czynnika G-CSF w postaci preparatu Accofil w dawce 48 mln j.m./dobę podskórnie 24 godziny po zakończeniu chemioterapii, przez 7 dni.

W trakcie pierwszego cyklu chemioterapii wykonano diagnostyczną punkcję lędźwiową, podając dokanałowo leki: metotreksat (15 mg), cytarabina (50 mg) i deksametazon (4 mg). W badaniu ogólnym i cytologicznym uzyskany płyn mózgowo-rdzeniowy był prawidłowy.

Leczenie kontynuowano przez sześć kolejnych podań chemioterapeutyków. Po każdym cyklu chemioterapii przez 7 dni stosowano profilaktycznie G-CSF Accofil w dawce 48 mln j.m./dobę. Nie zanotowano w tym czasie istotnych powikłań. Częstość podawania i wielkość dawek leków cytostatycznych były zgodne z założeniami, bez konieczności modyfikacji dawek leków i wydłużania odstępów czasowych pomiędzy cyklami.

Wyniki parametrów laboratoryjnych przedstawiały się następująco: cykl 1: WBC – 8.4 G/l, NEUT – 4.17 G/l; cykl 2: WBC – 2.9 G/l, NEUT – 1.11 G/l; cykl 3: WBC – 6.8 G/l, NEUT – 5.39 G/l; cykl 4: WBC – 3.5 G/l, NEUT – 1.54 G/l; cykl 5:

WBC – 6.8 G/l, NEUT – 5.37 G/l; cykl 6: WBC – 4.0 G/l, NEUT – 2.37 G/l. Między podaniami cytostatyków u chorej stosowano profilaktycznie leki przeciwinfekcyjne: cyplofloksacynę (Cipronex) w dawce 500 mg oraz flukonazol w dawce 50 mg przez 7 dni po każdym cyklu.

Po trzecim cyklu chemioterapii przeprowadzono miejscowo ocenę skuteczności leczenia z oceną laryngologiczną, która wykazała całkowitą regresję opisywanego pierwotnie guza nosogardła. Kontynuowano dotychczasowe leczenie. Po zakończeniu zaplanowanych sześciu cykli chemioterapii u pacjentki wykonano kontrolne badanie PET-CT, na podstawie którego stwierdzono remisję choroby.

Pobudzenie metaboliczne uwidocznione w okolicy prawego migdałka zostało zweryfikowane histopatologicznie jako granuloma. Aktualnie chora w stanie dobrym pozostaje w obserwacji. Wróciła do pełnej aktywności zawodowej.

Podsumowanie

Zastosowanie czynników wzrostu granulocytów zdecydowanie poprawiło możliwość skutecznego leczenia. Szczególnie w hematologicznych chorobach nowotworowych zachowanie ścisłego reżimu czasowego w podawaniu leków i utrzymanie założonych dawek jest istotne dla osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego. Zdecydowanie zwiększa to szanse chorych na wyleczenie.

Odpowiednio stosowane G-CSFs minimalizują ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Pozwalają na stosowanie cytostatyków w zaplanowanych dawkach przez cały okres leczenia, bez konieczności modyfikacji zarówno wielkości zastosowanej dawki, jak i częstości jej podania.

Ewa Bodzenta