

ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

OPIS PRZYPADKU NR 8

Wprowadzenie

W ostatnich latach leczenie pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową staje się 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 charakteryzującym się zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/ μl (poniżej 500/ μl – 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/ μl lub poniżej 1000/ μl , jeśli przewiduje się jej dalszy spadek do wartości poniżej 500/ μl . 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/ μl lub poniżej 1000/ μl z przewidywanym spadkiem poniżej 500/ μl w ciągu kolejnych 48 godzin. Przyczyną neutropenii może być zwiększone niszczenie neutrofilów lub ich zmniejszone wytwarzanie oraz zła dystrybucja. Ciężka neutropenia oraz agranulocytoza stanowią poważne zagrożenie życia z powodu szybko postępujących zakażeń bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych, które są najczęstszą przyczyną zgonu chorych na białaczki 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.

Opis przypadku

W sierpniu 2017 r. do poradni onkologicznej zgłosiła się 61-letnia kobieta, skierowana ze szpitala rejonowego, gdzie była wstępnie diagnozowana z powodu wodobrzusza, w celu pogłębienia diagnostyki i ustalenia dalszego postępowania. Pacjentka zgłaszała dolegliwości w postaci spadku masy ciała > 10% w ciągu trzech miesięcy, duszności wysiłkowej oraz ogólnego osłabienia. W badaniach obrazowych (USG jamy brzusznej) wykonanych w szpitalu rejonowym stwierdzono guz o ok. 15 cm średnicy w miednicy mniejszej oraz masywne wodobrzusze. W przeprowadzonym badaniu przedmiotowym zaobserwowano ponadto wyczuwalny guz piersi prawej z powiększonymi węzłami chłonnymi pachowymi po stronie prawej. Poproszono o konsultację ginekologiczną, w której stwierdzono guz miednicy o prawdopodobnym punkcie wyjścia z przydatka lewego. Wsunięto podejrzenie pierwotnego raka jajnika w stadium klinicznym IIIC. Zlecono wykonanie badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, które zobrazowało masywny rozsiew do otrzewnej, guz wychodzący z przydatka lewego o średnicy 15 × 20 cm, ucisk na moczowód lewy z poszerzeniem układu kielichowo-miedniczkowego po tej stronie, ponadto liczne wszczepy w wątrobie o charakterze przerzutowym, płyn w lewej jamie opłucnowej. Badanie TK zobrazowało również guza piersi prawej oraz patologicznie zmienione węzły chłonne pachowe po stronie prawej, wolny płyn w prawej jamie opłucnowej. Zdecydowano o pogłębieniu diagnostyki guza piersi. Wykonano badanie mammograficzne (zmiana typu BIRADS 5) oraz zdecydowano o wykonaniu biopsji gruboigłowej pod kontrolą USG piersi. Jednocześnie pobrano płyn z jamy otrzewnowej. Wynik badania histopatologicznego guza w piersi: rak naciekający typu NST potrójnie ujemny. W ocenie cytologicznej płynu z otrzewnej wykazano obecność komórek nowotworowych niskozróżnicowanych, najbardziej zbliżonych do surowiczego raka jajnika. Wobec powyższego obrazu klinicznego wskazującego najprawdopodobniej na jednoczesną obecność dwóch typów nowotworów – raka piersi i raka jajnika – oraz brak możliwości radykalnego postępowania chirurgicznego na tym etapie leczenia zakwalifikowano chorą do chemioterapii indukcyjnej wg schematu karboplatyna/

paklitaksel, szacując większe ryzyko rokownicze dla chorej ze strony raka jajnika niż raka piersi.

Ze względu na choroby współistniejące, tj. nadciśnienie tętnicze i napadowe migotanie przedsionków, zlecono wykonanie badania kardiologicznego. W EKG nie stwierdzono istotnych odchyłań od dotychczasowego obrazu. W ECHO serca frakcja wyrzutowa wynosiła 65%. Podczas konsultacji kardiologicznej nie stwierdzono przeciwwskazań do podania chemioterapii, z zastrzeżeniem stałego przyjmowania leków przeciwkrzepliwych (Xalerto). Ze względu na dużą masę wyjściową choroby nowotworowej zastosowano leczenie profilaktyczne zespołu lizy guza – zlecono odpowiednie dożylnie nawodnienie i stałe podawanie allopurynolu.

Przed rozpoczęciem terapii u pacjentki przeanalizowano kwestię właściwego momentu włączenia profilaktyki GN. Przy analizie problemu neutropenii istotną wydaje się szczególnie specyfika nowotworów narządu rodowego z zastosowaniem schematu karboplatyna/paklitaksel ze średnim, 10–20-procentowym ryzykiem wystąpienia GN. Znaczenie stosowania chemioterapii w należnych dawkach i w odpowiednim odstępie czasowym dotyczy w szczególnym stopniu chorych leczonych z założeniem radykalnym. W przypadku opisywanej chorej intensywna chemioterapia mogła pozwolić na przeprowadzenie radykalnego zabiegu optymalnej cytoredukcji ginekologicznej, z dalszą uzupełniającą chemioterapią i osiągnięciem remisji nowotworu narządu rodowego.

W następnej kolejności założono przeprowadzenie resekcji radykalnej raka piersi (zabieg BCT + SN) z następczą uzupełniającą radioterapią. Pod kontrolą USG w okolicy guza założono znacznik w celu umożliwienia przeprowadzenia resekcji oszczędzającej po uzyskaniu nawet całkowitej remisji klinicznej zmiany w piersi. Pacjentka była wyjściowo w stanie ogólnym ECOG 1/2, z wodobrzuszem, cechami wyniszczenia, obciążonym wywiadem kardiologicznym. Profilaktyka pierwotna G-CSF może pomóc w utrzymaniu odpowiedniej intensywności dawki (*relative dose intensity* – RDI) u powyższej pacjentki z łącznym ryzykiem wystąpienia GN > 20%. Wytyczne EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) rekomendują profilaktykę G-CSF w schematach ze średnim ryzykiem oraz dodatkowymi cechami chorego podwyższającymi ryzyko – w przypadku kiedy zachowana należąca dawka chemioterapii może mieć korzystny wpływ na dalsze przeżycie pacjenta. Redukcja względnej intensywności dawki może być przyczyną gorszej skuteczności chemioterapii. 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 (masa ciała > 60 kg), 1 amputkostrzykawka w iniekcji podskórnej 24 godziny od zakończenia podawania każdej serii chemioterapii przez 7 kolejnych dni. Filgrastym podawano po każdym cyklu immunochemioterapii. Tolerancja leczenia została oceniona jako dość dobra. Po pierwszym cyklu zaob-

serwowano bóle kostno-mięśniowe o średnim nasileniu i stan podgorączkowy, które ustąpiły po zastosowaniu paracetamolu. Kolejne podania czynnika wzrostu przebiegały bez istotnych klinicznie powikłań. Po dwóch cyklach leczenia wykonano kontrolne badania obrazowe (TK) oraz laboratoryjne, w tym poziom markerów nowotworowych (Ca125 i HE4), w których wykazano częściową remisję w obszarze miednicy mniejszej oraz całkowite wycofanie się wolnego płynu z opłucnej. Leczenie kontynuowano zgodnie z planem. Następną ocenę skuteczności terapii dokonano po 4 cyklach chemioterapii. W obrazie badania TK stwierdzono dalszą częściową remisję, która pozwoliła na zakwalifikowanie chorej do zabiegu usunięcia narządu rodowego zgodnie z protokołem onkologicznym. W obrazie USG piersi – po zastosowaniu karboplatyny/paklitakselu – uzyskano częściową remisję zmiany w piersi. Po przeprowadzonym w grudniu 2017 r. zabiegu ginekologicznym, który potwierdził obecność surowiczego raka jajnika G3, FIGO IIC, chorą zakwalifikowano do dalszej terapii karboplatyną/paklitakselem. Zdecydowano o łącznym podaniu 8 kursów powyższej terapii. Kontynuowano stymulację filgrastimem (Accofil) w profilaktyce pierwotnej GN. Pacjentka dobrze znosiła chemioterapię wraz z leczeniem wspomagającym G-CSF. W trakcie terapii nie wystąpił epizod GN. Utrzymano pełną intensywność dawki chemioterapii karboplatyna/paklitaksel podczas całego cyklu leczenia. Terapię onkologiczną zakończono planowo w czerwcu 2018 r. Po zakończeniu leczenia wykonano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, w której potwierdzono całkowitą remisję choroby nowotworowej. Potwierdzono to również w ocenie badań laboratoryjnych – normalizacja poziomu markerów nowotworowych Ca125 i HE4. Ze względu na dobry stan ogólny chorej (ECOG = 0) i całkowitą remisję raka jajnika zaplanowano przeprowadzenie resekcji radykalnej raka piersi. W wykonanym zabiegu oszczędzającym BCT + SN stwierdzono całkowitą remisję choroby nowotworowej w materiale pooperacyjnym. Zdecydowano o przeprowadzeniu uzupełniającej radioterapii wg przyjętych standardów. Ze względu na obraz dwóch niezależnych nowotworów oraz obciążony wywiad rodzinny u chorej przeprowadzono ocenę genetyczną. Potwierdzono obecność mutacji BRCA1. Zlecono badania mutacji w najbliższej rodzinie chorej. Mutację BRCA1 wykryto u jednej z córek pacjentki oraz u jej siostry. U chorej w celu wykluczenia innych patologii oraz wykrycia ewentualnej wznowy choroby nowotworowej zalecono wykonywanie badań obrazowych wg przyjętych standardów. Obecnie pacjentka jest w całkowitej remisji zarówno raka piersi, jak i raka jajnika i znajduje się pod ścisłym nadzorem onkologicznym.

Podsumowanie

Opisany przypadek kliniczny potwierdza, że filgrastym zastosowany w odpowiedniej dawce zapewnia pacjentowi ochronę przez cały cykl chemioterapii. Wskazana jest w tym przypadku ocena wyjściowa całkowitego ryzyka wystąpienia GN z uwzględnieniem schematu chemiotera-

pii i dodatkowych czynników ryzyka zależnych od pacjenta. Stosowanie rekombinowanych ludzkich czynników pobudzających tworzenie kolonii granulocytów zmniejsza ryzyko wystąpienia GN i związanej z nią śmiertelności u pacjentów prawidłowo kwalifikowanych do takiego postępowania. Neutropenia jest jednym z głównych toksycznych następstw chemioterapii, przez co może ograniczać wielkość dawek podawanych chorym. Profilaktyczne zastosowanie filgrastymu umożliwia uniknięcie konieczności zmniejszenia dawek chemioterapeutyków lub opóźnienia leczenia, co mogłoby negatywnie wpływać na jego wynik. Warty podkreślenia jest również fakt, że profilaktyczne zastosowanie filgrastymu pozwala na uniknięcie dodatkowych kosztów diagnostyki i dłuższej hospitalizacji z związku z wystąpieniem GN.

Małgorzata Stelmaszuk