

ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

OPIS PRZYPADKU NR 4

Październik 2017 r.

Sześćdziesięciodziewięcioletnia pacjentka z rozpoznaniem we wrześniu 2017 r. rozsiałym rakiem drobnokomórkowym prawego płuca cT4N2M1a z zespołem żyły głównej górnej została przyjęta w ramach Poradni Onkologicznej do Mazowieckiego Szpitala Onkologicznego w Wieliszewie celem kwalifikacji do leczenia cytostatycznego.

Z powodu duszności, uporczywego kaszlu oraz narastającego obrzęku szyi i twarzy 19 września 2017 r. wykonano u chorej badanie tomografii komputerowej (TK), które wykazało masę guza sięgającą od poziomu poniżej górnego otworu klatki piersiowej w dół, zajmującą śródpiersie przednie oraz tylne. Na podstawie badania stwierdzono, że masa guza nie daje się oddzielić od aorty, otacza tętnice płucne, przylega ściśle do pnia trzewnego, wypełnia okno aortalno-płucne i otacza tchawicę, powodując niewielkie zniekształcenie jej zarysu. Obraz TK przemawiał za masą węzłowo-guzową z pakietem węzłów chłonnych wypełniających śródpiersie. Na wysokości prawej wnęki w dolnej części segmentu III stwierdzono obecność dobrze odgraniczonego guza o średnicy 13 mm. W segmencie III płuca lewego obecna była zmiana guzowata o średnicy ok. 4 mm. Stwierdzono pogrubienie opłucnej po prawej stronie. Nie można było również wykluczyć niewielkiej ilości płynu. Na obrazie TK zwrócono uwagę na bogatą sieć naczyń krążenia obocznego, zarówno w śródpiersiu, jak i w okolicach podobojczykowych na powierzchni klatki piersiowej, przemawiającą za zespołem żyły głównej górnej. Węzły chłonne zajmowały ponadto obie wnęki w częściach centralnych. Widoczne były zmiany włókniste w szczytach płuc.

Badanie histopatologiczne z 28 października wykazało mikroskopowo widoczny fragment śluzówki tchawicy/oskrzela z naciekiem raka drobnokomórkowego.

Na przełomie października i listopada chora przebyła paliatywną radioterapię obszaru guza płuca (do dawki 30 Gy w 10 frakcjach), która spowodowała ustąpienie objawów związanych z zespołem żyły głównej górnej – całkowicie ustąpił obrzęk szyi i twarzy, znacząco zmniejszyła się również duszność. Zauważalna wcześniej na ścianie klatki piersiowej siatka naczyń krwionośnych

stała się praktycznie niewidoczna. Po przeanalizowaniu dokumentacji medycznej pacjentka została zakwalifikowana do leczenia przyczynowego według schematu: cisplatyna + etopozyd.

W wywiadzie chorobowym stwierdzono ponadto nadciśnienie tętnicze, z powodu którego chora przyjmowała: Nedal 5 mg doustnie (*p.o.*), Diuver 5 mg *p.o.*, Acard 75 mg *p.o.* Ryzyko gorączki neutropenicznej (GN) według *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) przy zaplanowanym schemacie chemioterapii wynosiło > 20%. U pacjentki występowały ponadto dodatkowe czynniki ryzyka GN, takie jak: wiek powyżej 65 lat, zaawansowanie procesu nowotworowego, zły stan odżywienia, płeć żeńska. Wobec powyższego podjęto decyzję, że w trakcie leczenia będzie ona otrzymywać czynniki wzrostu granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factors* – G-CSFs) w ramach profilaktyki pierwotnej GN.

Pierwszy kurs leczenia cytostatycznego w dawkach należnych chora otrzymała 18–20 listopada 2017 r. Parametry hematologiczne przed rozpoczęciem chemioterapii wynosiły: RBC – 4 150 000/ μ l, Hb – 13,2 g/dl, WBC – 3600/ μ l, w tym granulocyty – 2310/ μ l, PLT – 127 000/ μ l. Po zakończonym wlewie cytostatyków pacjentka otrzymała preparat Accofil (filgrastym) w dawce 30 mln j.m. podskórnie (*s.c.*), dobrze tolerując iniekcje.

Drugi kurs leczenia cytostatycznego także odbył się planowo, chora otrzymała go 9–11 grudnia w dawkach należnych. Parametry hematologiczne przed rozpoczęciem kursu wynosiły: RBC – 3 660 000/ μ l, Hb – 11,2 g/dl, WBC – 4200/ μ l, w tym granulocyty – 2390/ μ l, PLT – 330 000/ μ l. Po zakończonym wlewie cytostatyków chora przez cztery dni otrzymywała Accofil w dawce 30 mln j.m. *s.c.* z dobrą tolerancją iniekcji.

Trzeci kurs leczenia cytostatycznego w dawkach należnych chora przyjęta planowo, na przełomie grudnia 2017 r. i stycznia 2018 r. Parametry hematologiczne przed rozpoczęciem chemioterapii wynosiły: RBC – 3 180 000/ μ l, Hb – 10,4 g/dl, WBC – 4300/ μ l, w tym granulocyty – 2230/ μ l, PLT – 262 000/ μ l. Po zakończonym wlewie cytostatyków pacjentce podano Accofil w dawce 30 mln j.m. *s.c.* Chora dobrze tolerowała iniekcje.

Styczeń 2018 r.

Kontrolne badanie TK wykonane po trzech kursach leczenia cytostatycznego dało wynik PR (znaczną regresję zmian) według kryteriów RECIST 1.1 (*response evaluation criteria in solid tumour*). Kolejny, czwarty kurs leczenia cytostatycznego w dawkach należnych odbył się planowo w dniach 27–29 stycznia. Parametry hematologiczne pacjentki przed jego rozpoczęciem wynosiły: RBC – 3 300 000/ μ l, Hb – 11,3 g/dl, WBC – 4100/ μ l, w tym granulocyty – 2460/ μ l, PLT – 188 000/ μ l. Po zakończonym wlewie cytostatyków podano jej Accofil w dawce 30 mln j.m. s.c.; chora dobrze tolerowała iniekcje.

Piąty kurs chemioterapii został przesunięty o 7 dni z powodu wystąpienia u pacjentki neutropenii trzeciego stopnia według klasyfikacji WHO, którą ujawniły badania kontrolne z 17 lutego. Parametry hematologiczne wynosiły wówczas: RBC – 3 030 000/ μ l, Hb – 10,5 g/dl, WBC – 2300/ μ l, w tym granulocyty – 790/ μ l, PLT – 223 000/ μ l. W dniach 17–21 lutego chorej podawano Accofil w dawce 30 mln j.m. s.c., a następnie zastosowano należne dawki leczenia cytostatycznego. Parametry hematologiczne przed jego rozpoczęciem wynosiły: RBC – 3 170 000/ μ l, Hb – 11,0 g/dl, WBC – 19 600/ μ l, w tym granulocyty – 14 920/ μ l, PLT – 208 000/ μ l. Po zakończonym wlewie cytostatyków chora ponownie otrzymała Accofil w dawce 30 mln j.m. s.c., dobrze tolerując iniekcje.

Szósty kurs leczenia odbył się planowo w dniach 17–19 marca, przy czym dawki cytostatyków zredukowano o 25% z powodu bardzo złej tolerancji poprzedniego kursu chemioterapii. Przez 5–7 dni po zakończonym wlewie pacjentka uskarżała się na nasilone nudności i wymioty, wykazując umiarkowaną reakcję na stosowane doustnie leki przeciwwymiotne. Wymagała podawania płynów oraz leków przeciwwymiotnych w formie iniekcji dożylnych w warunkach ambulatoryjnych. Przed rozpoczęciem chemioterapii parametry hematologiczne wynosiły: RBC – 2 590 000/ μ l, Hb – 9,0 g/dl, WBC – 6400/ μ l, w tym granulocyty – 3790/ μ l, PLT – 109 000/ μ l. Po zakończonym wlewie cytostatyków chora przez cztery dni otrzymywała Accofil w dawce 30 mln j.m. s.c., dobrze tolerując iniekcje. Na tym zakończono u niej pierwszą linię chemioterapii paliatywną.

Kwiecień 2018 r.

W dniach 17–19 kwietnia pacjentka otrzymała ostatni wlew cytostatyków. Wszystkie kursy chemioterapii poza piątym odbywały się terminowo, pacjentka wykazywała dobrą tolerancję kliniczną, była w pełni aktywna, wykonywała wszystkie czynności domowe.

Kontrolne badanie TK z 11 kwietnia wykazało, że nacieki otaczający struktury naczyniowe sięgający powyżej

łuku aorty, który znajdował się w śródpiersiu środkowym i górnym, jest mniejszy niż w poprzednich badaniach. Wyniki wskazywały, że masa guzowo-węzłowa sięga w dół do poziomu górnego bieguna wnęki prawej, grubość mankietu zmian na poziomie łuku aorty wynosi ok. 13 mm (18 mm), a wymiary w płaszczyźnie poprzecznej zajętego obszaru na poziomie ostrogi tchawicy – 14 × 30 mm (18 × 30 mm). Wymiar węzła podostrogowego AP wynosił 14 mm (14 mm). W badaniu widoczne były zwapnienia w niektórych węzłach śródpiersia, płuca bez zmian ogniskowych w mięszu z cechami zwłóknienia w szczytach. W porównaniu z poprzednimi badaniami początkowy odciek żyły głównej górnej oraz lewa żyła ramienno-główna były szersze, zaś naczynia krążenia obocznego w ścianach klatki piersiowej były węższe. Oznacza to dalszą częściową regresję zmian w śródpiersiu – utrzymuje się PR według kryteriów RECIST 1.1.

Pacjentka pozostaje w fazie obserwacji. Wynik badania TK z 28 czerwca przemawia za SD (stabilizacja choroby), do obserwacji zmiana w lewym nadnerczu. Dalsza regresja zmian w klatce piersiowej.

Wnioski

Zapobieganie wystąpieniu GN u pacjentów przyjmujących chemioterapię polega na stosowaniu G-CSF od pierwszego cyklu. Wyniki metaanaliz wskazują, że takie postępowanie zmniejsza częstość występowania i skraca czas trwania GN, związanych z tym zakażeń, stosowanej antybiotykoterapii oraz hospitalizacji.

U opisywanej pacjentki z SCLC w stadium rozsiewu w trakcie leczenia z zastosowaniem cisplatyny z etopozydem uzyskano bardzo dobry efekt terapeutyczny korelujący ze znaczną poprawą stanu ogólnego chorej.

Pacjentka bardzo dobrze tolerowała leczenie, a występujące na początku terapii dolegliwości, takie jak duszność, uporczywy kaszel czy ogólne złe samopoczucie, ustąpiły. W trakcie leczenia nie odnotowano żadnych działań niepożądanych – z wyjątkiem nudności z towarzyszącymi im wymiotami po piątym kursie chemioterapii.

Wydaje się, że zastosowanie w ramach profilaktyki pierwotnej GN leku Accofil 30 mln j.m., podawanego w formie iniekcji podskórnych (lek był podawany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, po upływie 24 godzin od zakończenia wlewu cytostatyków, przez 5 dni, w warunkach ambulatoryjnych), istotnie przyczyniło się do terminowości wlewów cytostatyków, utrzymania ich należnych dawek, a co za tym idzie – uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi przy jednoczesnej dobrej tolerancji zastosowanego leczenia przyczynowego.

Agnieszka Krzysztoń-Juzal