

ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

OPIS PRZYPADKU NR 11

Wstęp

Gorączka neutropeniczna jest ciężkim powikłaniem występującym u pacjentów otrzymujących chemioterapię. Stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) w ramach profilaktyki neutropenii wywołanej chemioterapią jest powszechną praktyką w onkologii. Neutropenia wywołana chemioterapią może prowadzić do zakażeń i zagrażających życiu powikłań, np. wstrząsu septycznego. Może też opóźniać leczenie lub powodować konieczność zmniejszenia dawki chemioterapii, co ogranicza skuteczność leczenia. Gorączka neutropeniczna występuje u ok. 1% pacjentów leczonych chemioterapią. Neutropenia jest definiowana jako zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej prawidłowego zakresu. Zazwyczaj rozwija się w ciągu 7–12 dni od rozpoczęcia chemioterapii i może prowadzić do zagrażających życiu powikłań, takich jak wstrząs septyczny, a także zakażeń. Istotne znaczenie ma przeprowadzanie u chorych oceny ryzyka, aby ustalić, czy przy chemioterapii zasadne jest stosowanie leczenia wspomagającego G-CSF. Ocena ryzyka odgrywa ważną rolę w podejmowaniu decyzji o wprowadzeniu G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi preparaty G-CSF należy stosować w profilaktyce pierwotnej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, natomiast ich podawanie nie jest zasadne u chorych z grupy niskiego ryzyka. Przy umiarkowanym ryzyku należy przeanalizować dodatkowe czynniki ryzyka występujące u danego pacjenta, aby ocenić zasadność profilaktyki pierwotnej z użyciem G-CSF.

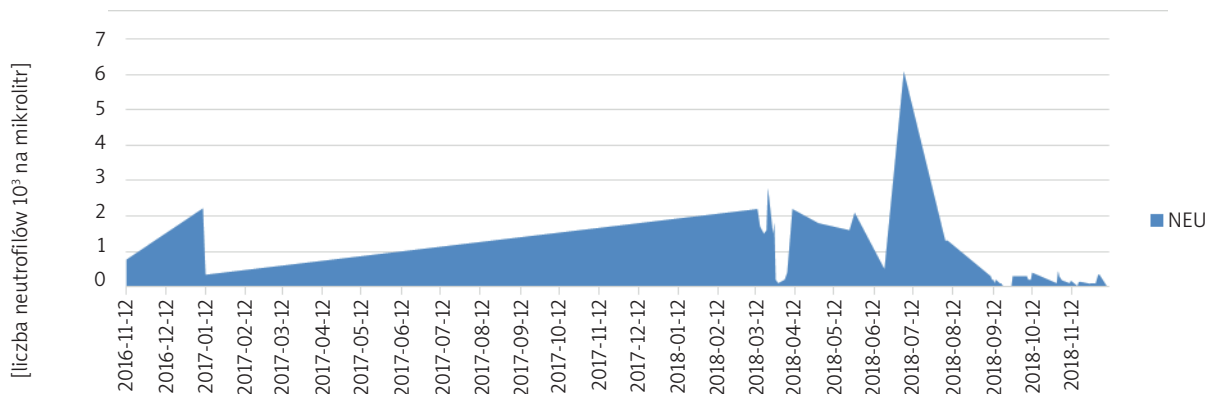
Opis przypadku

W maju 2016 r. u 50-letniej kobiety rozpoznano przewlekłą białaczkę limfocytową w stopniu zaawansowania CS IV wg klasyfikacji Rai. Zastosowano 3 cykle chemioterapii wg schematu RB (rytuksymab, bendamustyna). Po 3 cyklach leczenia zgodnie ze schematem RB nastąpił nawrót choroby. Pacjentce podano 3 cykle chemioterapii według schematu FCR. Po 3 cyklach FCR nastąpił kolejny nawrót, a u pacjentki rozpoznano transformację Richtera

do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL-NOS, typ ABC o różnicowaniu limfoplazmocytoidalnym). We wrześniu 2018 r. pacjentce podano pierwszy cykl chemioterapii wg schematu CHOP, po którym wystąpił wstrząs septyczny. Po wyprowadzeniu ze wstrząsu septycznego, w październiku 2018 r. ponownie wdrożono chemioterapię według schematu CHOEP. U pacjentki utrzymywała się pancytopenia z częstą neutropenią stopnia IV wg kryteriów NCI/CTC z czerwca 2018 r. Stosowano leczenie wspomagające G-CSF – filgrastym podawany w postaci iniekcji w dawce 30 mln j.m. przez 7–10 dni nie podniósł poziomu granulocytów we krwi obwodowej.

Z czasem u pacjentki rozwinęła się neutropenia. W czerwcu 2018 r. wykonano biopsję trepanacyjną. Oprócz masywnego nacieku z komórek CLL/SLL – 80% nacieku, u pacjentki stwierdzono również naciek z komórek plazmocytoidalnych w szpiku kostnym – 10% komórek, a także typowy obraz dla zespołu mielodysplastycznego (MDS-MLD – wieloliniowa dysplazja). Przy początkowym stosowaniu chemioterapii według protokołów RB lub FCR u pacjentki rozwijała się neutropenia wywołana chemioterapią, którą kontrolowano, podając krótko działający preparat G-CSF (2016 r., 2017 r.). Jednak od 2018 r., a zwłaszcza od czerwca/lipca 2018 r., nawet przy podawaniu przez 10 dni krótko działającego G-CSF u pacjentki nie udało się wyeliminować ciężkiej neutropenii. U pacjentki wystąpił również wstrząs septyczny. Początkowo zastosowano antybiotykoterapię empiryczną o szerokim spektrum działania, a następnie, po otrzymaniu antybiogramu, celowaną terapię antybiotykową. Podczas ciężkich epizodów neutropenii, której nie udało się opanować nawet poprzez podawanie przez 10 dni krótko działającego G-CSF, u pacjentki stosowano profilaktykę antybiotykową (lewofloksacyna) oraz profilaktykę przeciwwirusową (acyklowir). Z powodu grzybiczego zakażenia płuc zastosowano worykonazol.

Ze względu na utrzymującą się ciężką pancytopenię, a także brak istotnych schorzeń współistniejących innych niż opisane powyżej, w październiku podjęto wstępną decyzję o allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych i rozpoczęto poszukiwanie dawcy. Aktualnie pacjentka jest leczona z powodu grzybiczego zakażenia płuc.



Neutropenię obserwowaną u pacjentki od rozpoznania choroby (2016 r.) aż do grudnia 2018 r. przedstawiono na poniższym wykresie. Po każdym cyklu chemioterapii chorej podawano co najmniej 7 podskórnych iniekcji filgrastymu w dawce 30 mln j.m. Wraz z progresją MDS-MLD i naciekaniem szpiku kostnego przez komórki limfoplazmocytoidalne u pacjentki wystąpiła ciężka neutropenia, która w późniejszych stadiach nie reagowała na leczenie G-CSF.

Podsumowanie

Mimo podawania G-CSF przez 7–10 dni neutropenia (stopnia IV wg kryteriów NCI/CTC) utrzymywała się u pacjentki od czerwca 2018 r. Biopsja szpiku wykazała masywny naciek z komórek nowotworowych, jak również wtórny zespół mielodysplastyczny indukowany chemioterapią wdrożoną przy początkowym rzucie choroby. Pacjentka początkowo reagowała na leczenie G-CSF,

jednak w późniejszych stadiach choroby podawanie G-CSF nie powodowało wzrostu liczby neutrofilów. Na tej podstawie można stwierdzić, że w przypadkach, gdy chory nie reaguje na G-CSF, konieczne jest ustalenie podłoża patologicznego neutropenii, która nie zawsze jest wywoływana chemioterapią. Jak widać na przykładzie opisanej pacjentki, należy rozważyć także inne przyczyny, takie jak masywne naciekanie szpiku kostnego przez guz lub wtórny zespół mielodysplastyczny, zwłaszcza jeśli pacjent jest leczony przez długi czas.

Piśmiennictwo

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Mashmeyer G, Apro M, Herrstedt J. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v111-v118,

lek. Piyush Vyas