

Magdalena Knetki-Wróblewska, Dariusz M. Kowalski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Profilaktyka pierwotna gorączki neutropenicznej u chorej z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca — opis przypadku

Primary prophylaxis of febrile neutropenia with granulocyte-colony stimulating factor in patient with locally advanced non-small cell lung cancer — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Knetki-Wróblewska
 Klinika Nowotworów Płuca
 i Klatki Piersiowej
 Centrum Onkologii
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 27 39
 e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek chorej z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca leczonej w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii w Warszawie. Ze względu na stopień zaawansowania chorą zakwalifikowano do leczenia metodą radykalnej chemioradioterapii sekwencyjnej. Z uwagi na współwystępujące obciążenia internistyczne i podeszły wiek chorej oraz radykalne założenie leczenia zdecydowano o włączeniu profilaktyki pierwotnej gorączki neutropenicznej (filgrastym). Chorej podano 3 cykle chemioterapii w dawkach należnych, nie obserwując istotnych klinicznie toksyczności hematologicznych ani pozahematologicznych.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, neutropenia, GCSF, filgrastym

ABSTRACT

We are presenting a case report of a women diagnosed with non-small cell lung cancer, who has been treated in Department of Lung and Chest Malignancies of Oncology Centre in Warsaw. As she presented with locally advanced disease radical sequential chemoradiotherapy was initiated. Due to comorbidities, advanced age and with radical treatment intend, primary prophylaxis with granulocyte-colony stimulating factor was indicated. The patient received 3 cycles of chemotherapy in with planned dose intensity. Neither hematologic, nor non-hematologic toxicities were observed.

Key words: non-small cell lung cancer, neutropenia, GCSF, filgrastim

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 2: 57–59

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2012, tom 8, nr 2, 57–59
 Copyright © 2012 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem w Polsce. Każdego roku notuje się ponad 20 000 nowych zachorowań i prawie tyle samo zgonów [1]. Około 85% rozpoznań stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) [2]. Chorzy w III stopniu zaawansowania, któ-

rzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, mogą być kandydatami do sekwencyjnej lub jednoczasowej chemioradioterapii [2].

Profil toksyczności standardowo stosowanej w leczeniu NDRP chemioterapii dwulekowej zawierającej pochodną platyny i cytostatyk tzw. „nowej generacji” obejmuje przede wszystkim nefrotoksyczność i powi-

kłania hematologiczne, w tym neutropenię (włącznie z gorączką neutropeniczną), trombopenię i niedokrwistość. Ryzyko powikłań jest większe u chorych w wieku podeszłym, a także w średnim i złym stopniu sprawności ogólnej. Wśród czynników klinicznych predystynujących do wystąpienia neutropenii wymienia się: niedożywienie, niedokrwistość, płęć żeńska, wysoki stopień zaawansowania choroby i przebytą radioterapię z objęciem znacznego obszaru szpiku kostnego [3]. Gorączka neutropeniczna jest definiowana przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Clinical Oncology*) jako podwyższenie temperatury ciała $> 38,5^{\circ}\text{C}$ mierzone w okolicy pachowej (2 pomiary w odstępie 1 godziny) przy współistniejącej neutropenii $< 500/\mu\text{l}$ (lub przewidywanym spadku liczby neutrofilii poniżej tej wartości w ciągu 48 godzin) [4]. Ryzyko zgonu w przebiegu gorączki neutropenicznej w populacji chorych na nowotwory lite szacuje się na około 9% [5].

Opis przypadku

Chorą w wieku 68 lat obciążoną nadciśnieniem tętniczym oraz wieloletnim nikotynizmem (30 paczolat), bez innych chorób przewlekłych diagnozowano z powodu uporczywego suchego kaszlu, osłabienia i postępującej utraty masy ciała (łącznie 6 kg, co stanowiło $> 10\%$ wyjściowej masy).

W badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej uwidocznił guz o średnicy 7,5 cm w prawym górnym płacie oraz powiększone węzły chłonne podostrogowe, przytchawicze i węzły po stronie prawej. Stopień zaawansowania klinicznego oceniono na cT3N2Mo (CS IIIA) [6]. Na podstawie biopsji przezoskrzelowej węzłów chłonnych grupy 4R rozpoznano raka płaskonabłonkowego.

Przed leczeniem chora była w dobrym stopniu sprawności (KPS 90, WHO 0) (KPS, *Karnofsky Performance Status*), stwierdzono obniżoną masę ciała, a w badaniach laboratoryjnych niedokrwistość 2. stopnia według CTCAE (*Common Terminology criteria for Adverse Events Toxicity* — CTCAE v.4.0). Pozostałe parametry laboratoryjne były prawidłowe. Chorą zakwalifikowano do leczenia radykalnego metodą skojarzonej sekwencyjnej chemioradioterapii. Zaplanowano podanie 2–3 cykli chemioterapii według schematu PN (cisplatyna $80\text{ mg}/\text{m}^2$ dzień 1., winorelbina $30\text{ mg}/\text{m}^2$ dzień 1., 8., co 21 dni), a następnie radykalne napromienianie.

Z powodu zastosowania schematu chemioterapii o pośrednim ryzyku (około 10%) wystąpienia gorączki neutropenicznej i dodatkowych czynników ryzyka (wiek > 65 . rż., płęć żeńska, Hb $< 12\text{ mg}/\text{dl}$ i średni stan odżywienia) zdecydowano o włączeniu pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej czynnikiem sty-

mulującym powstawanie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) [7].

Podano 3 cykle chemioterapii w zaplanowanych dawkach z bardzo dobrą tolerancją. Podczas chemioterapii stwierdzono przyrost masy ciała o 5 kg. Nie obserwowano toksyczności pozahematologicznych. Pomimo podania G-CSF po I cyklu chemioterapii wystąpiła bezobjawowa neutropenia 2. stopnia według CTC. Z tego powodu odroczone II cykl leczenia. Nie obserwowano działań niepożądanych związanych z G-CSF, poza miernie nasilonymi bólami kostnymi.

Obiektywną odpowiedź na chemioterapię oceniono na podstawie badania TK. Według kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) uzyskano częściową regresję zmian (PR, *partial response*). Chora rozpoczęła radykalną radioterapię i pozostaje w dobrym stopniu sprawności ogólnej.

Omówienie

Neutropenia związana z chemioterapią i jej powikłanie pod postacią gorączki neutropenicznej stanowią istotne zagrożenie dla chorych. Leczenie gorączki neutropenicznej zwiększa koszty terapii, pogarsza jakość życia i wydłuża czas hospitalizacji. Redukcja zaplanowanej dawki chemioterapii czy wydłużenie czasu jej trwania może pogarszać rokowanie. U chorych, u których doszło do tego powikłania, zwłaszcza leczonych radykalnie, powinno się podczas kolejnych cykli chemioterapii zastosować wtórną profilaktykę gorączki neutropenicznej z wykorzystaniem G-CSF.

Odrębną kwestią pozostaje profilaktyka pierwotna. Jej zastosowanie zmniejsza ryzyko wstąpienia i czas trwania tego powikłania, skraca czas hospitalizacji i redukuje koszty antybiotykoterapii [8].

Natomiast wpływ profilaktyki pierwotnej na zmniejszenie śmiertelności związanej z gorączką neutropeniczną jest niepewny [8, 9]. W przeciwieństwie do analizy Sung i wsp., w której nie stwierdzono zmniejszenia umieralności z powodu powikłań związanych z neutropenią u chorych otrzymujących G-CSF, wyniki przeglądu systematycznego 17 badań z losowym doborem chorych wskazują na zmniejszenie względnego ryzyka zgonu z powodu infekcji o 45% ($p = 0,018$), ryzyka zgonu wczesnego (wszystkie przyczyny zgonów w trakcie chemioterapii) o 40% ($p = 0,002$) i gorączki neutropenicznej o 46% ($p < 0,001$) w grupie z G-CSF wobec grupy kontrolnej [9].

Najbardziej aktualna metaanaliza potwierdziła zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej o 49% w grupie chorych otrzymujących G-CSF, w tym w przypadku pegfilgrastymu o 70%, filgrastymu o 43% i lenograstymu o 38% [5]. Porównanie aktywności pegfilgrastymu podanego w pojedynczej

dawce wobec filgrastymu (7–11 iniekcji) nie wykazało różnic w redukcji ryzyka gorączki neutropenicznej i ryzyka neutropenii 4. stopnia [10].

Aktualnie uznanym standardem jest zastosowanie G-CSF w profilaktyce pierwotnej u chorych leczonych schematami chemioterapii o ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej przekraczającym 20%. Przy wykorzystaniu schematów o ryzyku pośrednim (10–20%) należy uwzględnić dodatkowe czynniki zwiększające ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej, do których zalicza się: płeć żeńską, wiek powyżej 65. roku życia, niedokrwistość, zły stan odżywienia, niski stopień sprawności, znaczny stopień zaawansowania choroby [3]. Filgrastym stosuje się rutynowo w dawce 5 µg/kg/dobę, podskórnie. Zaleca się podanie pierwszej dawki 24–72 godziny po zakończeniu chemioterapii i kontynuację profilaktyki do czasu przekroczenia nadiru i normalizacji lub stabilizacji stężenia neutrocytów (zazwyczaj 5–7 iniekcji). Pegfilgrastym w jednorazowej dawce 6 mg powinien być podawany podskórnie, jednorazowo, 24 godziny po zakończeniu chemioterapii [4].

W omawianym przypadku zastosowano schemat chemioterapii o stosunkowo niskim ryzyku gorączki neutropenicznej (około 10%). Jednak ze względu na radykalny charakter leczenia, podeszły wiek chorej, a także inne współistniejące czynniki ryzyka zdecydowano o włączeniu profilaktyki pierwotnej. Pomimo zastosowania po I cyklu filgrastymu w standardowej dawce u chorej wystąpiła bezobjawowa neutropenia 2. stopnia, co było powodem odroczenia II cyklu chemioterapii o 7 dni. Podczas kolejnych cykli chemioterapii nie stwierdzono neutropenii. Potwierdza to obserwacje, że do neutro-

penii i jej powikłań dochodzi najczęściej w początkowej fazie leczenia systemowego, a także uzasadnia zastosowanie G-CSF u przedstawianej chorej.

Piśmiennictwo

1. <http://85.128.14.124/krr/>
2. Krzakowski M., Jassem J. W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Praca zbiorowa. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011; 7 (supl. B): 70–96.
3. Smith C., Khatcheressian J., Lyman G. i wsp. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3187–3205.
4. Crawford J., Caserta C., Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Annals of Oncology* 2010; 21: 248–251.
5. Cooper K., Madan J., Whyte S., Stevenson M., Akehurst R. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis *BMC. Cancer* 2011; 11: 404–415.
6. Wrona A., Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 6: 250–260.
7. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patient with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
8. Sung L., Nathan P.C., Alibhai S.M., Tomlinson G.A., Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 400–411.
9. Kuderer N.M., Dale C.D., Crawford J., Lyman G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2007; 21: 3158–3167.
10. Pinto L., Lin Z., Doan Q. i wsp. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 2283–2295.