

Kazuistika: Podpůrná léčba u pacientky s rozsáhlým tumorem ovaria

A Case Report: Patient with Advanced Ovarial Tumour and Supporting Care

Brančíková D., Ostrážková L., Protivánková M., Bednařík O., Mechl Z.

Interní, hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Souhrn

Východiska: I když je v případě paliativní léčby především záměrem zlepšení kvality života pacienta a prodloužení délky života je záměrem až druhotným, často neúčinnější režim je zatížen značnou toxicitou. **Kazuistika:** Uvádíme případ pacientky s chemosenzitivním tumorem, u níž bylo použito podpůrné léčby růstovými faktory při paliativní chemoterapii II. linie po kompletní remisi primárně metastatického onemocnění. 44letá pacientka s rozsáhlým anaplastickým tumorem dutiny břišní s ořígem pravděpodobně ovariálním byla léčena 15 cyklů režimu CBDCA/Paclitaxel s navozením klinicky kompletní remise onemocnění. Tohoto efektu protinádorové léčby by nebylo možné dosáhnout, pokud by nebyla účinně kompenzována její toxicita. Pomocí podpůrné léčby přípravkem ESP se nám podařilo zvládnout anemický syndrom vzniklý již po první aplikaci chemoterapie. Podobně pomocí G-CSF bylo možné předejít rozvoji febrilní neutropenie. **Závěr:** Celkově dosažený interval přežití byl 61 měsíců. Z důvodu hematologické toxicity nebyla nutná hospitalizace ani podání transfuze.

Klíčová slova

podpůrná léčba – chemoterapie – erytropoetin – anemický syndrom

Summary

Background: The primary aim of palliative treatment is to improve the quality of life, followed by prolongation of overall survival. The effective regimens are usually complicated by increased side effects, particularly hematologic. Under these conditions, useful treatment is difficult and less effective. **Case:** We present the case of a patient with cancer of the abdominal and pelvic cavity (the origin was likely an ovary). The patient was treated with intensive chemotherapy (15 cycles of carboplatin and paclitaxel) and supportive care (30 doses of epoetin alpha and 2 doses of 48MIU G-CSF for neutropenia G4). **Conclusion:** A good quality of life and long-term persistent complete remission (6 months) was achieved, no transfusion, no hospitalization. Overall survival was 61 months.

Key words

supportive care – chemotherapy – erythropoietin – anaemia

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Dagmar Brančíková

Interní, hematologická
a onkologická klinika

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: dagmar.branckova@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 9. 2012

Přijato/Accepted: 20. 11. 2012

Úvod

Příčin anémie u onkologicky nemocných může být mnoho: krvácení, hemolýza, deficit vitamínu B12, folátu nebo železa, špatný nutriční stav pacienta nebo renální insuficience. U pacientů léčených chemoterapií je však nejčastější příčinou anémie právě toxický efekt systémové protinádorové léčby [1]. Vždy je nutno individuálně zvážit přínosy a rizika jak protinádorové, tak i podpůrné léčby u konkrétního pacienta. Vzhledem k pokrokům v paliativní léčbě a prodloužení přežití u většiny onemocnění můžeme počítat s délkou protinádorové léčby 1–2 roky, v případě přenosu infekce při případném krevním převodu riskujeme kromě zvýšení nákladů na léčbu i zkrácení celkové doby přežití (tab. 1) [2,3].

Léčba anémie se odvíjí od etiologie. Při rychlém vzniku, např. v důsledku krvácení nebo při těžké nehemolytické anémii, připadá v úvahu většinou jen krevní převod. U ostatních typů je na zvážení jako alternativa i léčba pomocí proteinů stimulujících erythropoézu (ESP)

v kombinaci s železem. Indikace k této léčbě udává tab. 2. V České republice je v současné době k dispozici několik preparátů ESP, přičemž data srovnávající jednotlivé preparáty neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoli z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti [1].

Kazuistika

Popisujeme protinádorovou léčbu, její toxicitu a způsoby, kterými byla řešena, v případě 44leté pacientky, která byla od roku 2009 léčena pro recidivu tumoru malé pánve s metastatickým postižením omenta, sleziny a s ascitem. Z historie onemocnění: v únoru 2006 byl u pacientky diagnostikován rozsáhlý tumor dutiny břišní doprovázený ascitem. V rámci probatorní laparotomie byla provedena excize z omenta a histologicky byla potvrzena metastáza níže diferencovaného karcinomu, bez možnosti přesného určení origa, nejspíše však ovariálního původu. Cytoredukční operaci pacientka odmítla, byla proto indikována k paliativní chemoterapii první linie a od dubna do prosince 2006 bylo u ní aplikováno celkem 8 cyklů kombinované chemoterapie (paclitaxel + karboplatina). Po uvedení terapie nastala klinická kompletní remise nemoci, což bylo potvrzeno PET/CT vyšetřením. Pacientka nicméně snášela léčbu subjektivně velmi špatně, v jejím průběhu byla jednou nutná i hospitalizace pro febrilní neutropenii. Pa-

cientka byla poté pravidelně sledována v naší onkologické ambulanci. Na jaře 2009 byl u ní zjištěn ascites a uzliny v oblasti malé pánve, proto bylo provedeno PET/CT vyšetření, které prokázalo relaps onemocnění s maximem postižení v dutině břišní a dále uzliny v oblasti retroperitonea a obou třísel. Pacientka byla přítom v celkově výborném stavu, dle ECOG 0, anamnesticky zcela bez potíží a přidružených onemocnění, nekuřačka, pravidelně docházela do zaměstnání na plný úvazek. U pacientky byla indikována další linie paliativní chemoterapie. S ohledem na dobu, po kterou byla pacientka bez známky choroby (38 měsíců), se dala předpokládat senzitivita onemocnění k platinovým derivátům, u pacientky nebyly žádné projevy neurotoxicity předchozí léčby, a proto byla do II. linie zvolena chemoterapie založená na již aplikovaném režimu (paclitaxel + karboplatina).

Před zahájením chemoterapie byl proveden kompletní hematologický a biochemický rozbor krve, z něhož vybíráme hodnoty hematologických parametrů: leukocyty $5,7 \times 10^9/l$, erytrocyty $3,24 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 110 g/l, hematokrit 0,33, trombocyty $323 \times 10^9/l$. Bohužel, již za dva týdny po zahájení chemoterapie došlo u pacientky k poklesu hematologických parametrů: leukocyty $5,3 \times 10^9/l$, hemoglobin 87 g/l, hematokrit 0,287, erytrocyty $2,77 \times 10^{12}/l$. Klinicky byly přítomny známky anemického syndromu, zejména duš-

Tab. 1. Stupně anémie dle WHO.

Stupeň anémie	Hemoglobin (Hb)
1. mírná	95–109 g/l
2. střední	80–94 g/l
3. těžká	65–79 g/l
4. život ohrožující	< 65 g/l

Tab. 2. Doporučení ČOS pro rok 2012 pro léčbu ESP [1,2].

ESP by měly být zvažovány pouze u pacientů s nemyeloidními malignitami léčených chemoterapií s nekurativním („paliativním“) záměrem.

ESP by neměly být podávány pacientům léčeným radioterapií.

ESP by měly být podávány nemocným s cílem snížit počet krevních převodů a zlepšit kvalitu života.

Racionální je ESP podávat onkologickým pacientům s Hb < 90–100 g/dl, a nebo anémií symptomatickou.

Cílová hladina HB by neměla přesáhnout 120 g/l.

Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace FE s kontrolou saturace transferinu (ferritin může být ovlivněn základní chorobou).

V průběhu léčby by měl lékař pamatovat na riziko tromboembolické nemoci (klinický a laboratorní obraz hluboké žilní trombózy).

Pokud je léčba ESP zahájena, měla by být podávána nejnižší účinná dávka, jež zabrání nutnosti podávání krevních převodů.

Léčba by měla být ukončena u pacientů bez jednoznačné léčebné odpovědi po 6 týdnech.

Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku kontrolována nejpozději po 4 (u ESP aplikovaných 1krát týdně) až 6 (u ESP aplikovaných 1krát za 3 týdny) týdnech léčby.

nost (NYHA II–III), únava a spavost, příznaky larvované deprese, otoky nohou. V rámci diferenciální diagnostiky byl vyloučen rozvoj anémie na podkladě krácení nebo nedostatku vitamínu B12 či folátu. Cílem pacientky bylo pokračovat v chemoterapii a přitom docházet do zaměstnání, byla proto seznámena s možnostmi podpůrné léčby, transfuzi však odmítala. Za těchto okolností byla proto zahájena podpůrná léčba anémie aplikací ESP (erytropoezu stimulující proteiny).

Podpůrná léčba

U pacientky bylo indikováno podání epoetinu alfa: Binocrit®, v dávce 40 000 j.s.c. jednou týdně spolu s perorální feroterapií (Sorbifer Durules, jednou denně 1 tableta). Během léčby epoetinem docházelo k postupné úpravě hodnot červené krevní řady, léčba probíhala souběžně s chemoterapií, celkem bylo aplikováno 15 cyklů. V průběhu chemoterapie se dvakrát vyskytla neutropenie G4 dle CTCAE [2], v rámci profylaxe febrilní neutropenie byl pacientce aplikován faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF), a to v dávce 48 MIU subkutánně, jednou za 24

hod, po 3 po sobě jdoucí dny. Z 15 cyklů chemoterapie byla téměř polovina aplikována v plné dávce, od 7. cyklu byla nutná globální redukce dávky o 20 % a od 13. cyklu o 50 %. Důvodem však byl rozvoj polyneuropatie, nikoli hematologická toxicita. Podrobně je průběh léčby zachycen v tab. 3.

Výsledky

Bezprostředně po zahájení podpůrné léčby anémie pomocí ESP došlo k zabránění dalšího prudkého prohloubení anémie a následně k ústupu anemického syndromu. Po dosažení cílové hladiny hemoglobinu 110 g/l byla terapie ESP ukončena. Po celou dobu podpůrné léčby ESP nedošlo k výskytu hypertenze či jiných nežádoucích účinků, které mohou být s použitím těchto látek asocioávány. U pacientky se pomocí režimových opatření a aplikací G-CSF podařilo zabránit i vzniku febrilní neutropenie. Po prvních čtyřech sériích chemoterapie došlo k parciální regresi tumoru, při kontrolním PET/CT vyšetření po 15. sérii byla prokázána kompletní regrese onemocnění a systémová onkologická léčba byla ukončena. Pacientka byla opět sledována. Správně volenou

podpůrnou léčbou bylo tedy dosaženo účinného podání chemoterapie, léčba přitom mohla být vedena ambulantně, nebyla nutná hospitalizace ani transfuze a nedošlo k žádným závažným orgánovým nežádoucím účinkům vyjma rozvoje kombinované (senzorické i motorické) polyneuropatie na horních i dolních končetinách. Vznik polyneuropatie je uváděn jako běžný nežádoucí účinek podaných cytostatik, k zabránění progresu neurologického deficitu do závažnějšího stupně (3/4 dle CTCAE) bylo nutné postupně redukovat jejich dávky. Za šest měsíců od ukončení výše popsané léčby byl, bohužel, potvrzen druhý relaps onemocnění. Následovala III. linie paliativní chemoterapie v režimu s gemcitabinem, podáno bylo celkem 20 aplikací, od 4. série bylo dosaženo stabilizace onemocnění, léčba byla ukončena pro progresi nemoci. Pacientka zemřela v důsledku onemocnění v březnu 2011. Celkově dosažený interval přežití (OS) byl 61 měsíců.

Diskuze

I když se jednalo o paliativní léčbu, šlo o chemosenzitivní tumor a léčba byla prováděna za účelem dosažení parciální

Tab. 3. Přehled léčby pacientky.

	Cyklus 1	Cyklus 2	Cyklus 3	Cyklus 5	Cyklus 7	Cyklus 9	Cyklus 11	Cyklus 13	Cyklus 15
leukocyty/ neutrofilů $\times 10^9/l$	5,7	5,3	3,9	2,3/0,8	3,7	4,5	3,9	3,2/1,2	2,7/1,5
PACLI TAXEL 175 mg/m ² / CBDCA Auc 5	100 %	100 %	100 %	100 %	80 %	80 %	80 %	50 %	50 %
Hb g/l	110	87	84	88	91	94	92	110	120
Ery $\times 10^{12}/l$	3,24	2,77	2,75	2,90	3,01	3,21	3,30	3,43	3,52
trombocyty	323	330	174	110	103	147	157	132	98
krevní tlak v mm Hg (systola/diastola)	122/78	110/70	132/76	110/65	123/67	131/78	132/87	126/78	123/97
epoetin – apliko- vané jednotky sc	0	3 $\times$ 40 tis.	3 $\times$ 40 tis.	6 $\times$ 40 tis.	6 $\times$ 30 tis.	6 $\times$ 30 tis.	6 $\times$ 40 tis.	0	0
G-CSF, aplikované jednotky s.c.	0			3 $\times$ 48 MIU sc				3 $\times$ 48 MIU	
neuropatie senzorická (stu- peň dle CTCAE)	0	0	1	2	2	2	2	2	2
neuropatie moto- rická (stupeň dle CTCAE)	0	0	0	0	1	1	2	2	2

nebo kompletní remise. Limitní pro dávku podaných cytostatik byla toxicita orgánová, která je léčebně daleko hůře ovlivnitelná než hematologická, kterou dobře zvládla plná podpůrná terapie. I když nebyl popsán jednoznačný profit z podpůrné léčby preparáty erythropoetinu, v tomto případě bychom do držení intervalu a poměrně vysokých dávek cytostatik mohli dát do korelace s efektem podpůrné léčby [3,4].

Závěr

Podání podpůrných faktorů při systémové paliativní léčbě umožnilo prodloužení přežití pacientky při dobré kvalitě

života. U pacientky nebyla nutná hospitalizace pro nežádoucí účinky, epizoda febrilní neutropenie se nevyskytla, nedošlo ani k tromboembolickým komplikacím nebo ke vzniku hypertenze. Pomocí podpůrné léčby bylo možné u pacientky udržet normální aktivní denní režim včetně docházení do zaměstnání. V případě kazuistiky této pacienty lze tvrdit, že profil přínosu a rizik léčby ESP je rozhodně v prospěch přínosu a byla podána správná léčba správné pacientce.

Literatura

1. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit: Modrá kniha České onkologické společnosti. In Linkos.cz

[online]. Česká onkologická společnost ČLS JEP. 15. vyd., platnost od 1. 8. 2012. Brno: Masarykův onkologický ústav 2012: 173–180. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/8.pdf>.

2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007; 43(2): 258–270. Epub 2006 Dec 19.

3. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN et al. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. Br J Cancer 2012; 106(7): 1249–1258. doi: 10.1038/bjc.2012.42. Epub 2012 Mar 6.

4. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. 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; 25(21): 3158–3167.