

# ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

## OPIS PRZYPADKU NR 12

### Wstęp

Rak piersi jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Co roku notuje się ok. 1,5 mln nowych przypadków oraz 400 tys. zgonów spowodowanych tą chorobą [1]. W krajach członkowskich Unii Europejskiej w 2008 r. u ponad 330 tys. kobiet zdiagnozowano raka piersi, a ok. 89 tys. zmarło z tego powodu. Około 1,33 mln kobiet żyje z diagnozą raka piersi postawioną w ciągu poprzedzających 5 lat. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe piersi w Polsce wynosiła w 2010 r. prawie 16 tys. Rak piersi jest również obok raka płuca jedną z dwóch głównych przyczyn umieralności z powodu nowotworów złośliwych u kobiet [2]. Umieralność z powodu raka piersi w krajach zachodnich w ostatniej dekadzie zmalała dzięki wprowadzeniu przesiewowych badań mammograficznych, a także dzięki coraz większej skuteczności leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego. Obecnie większość chorych na wczesnego raka piersi otrzymuje leczenie oszczędzające z udziałem radioterapii, a wiele z nich wymaga także przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia systemowego (chemioterapia, hormonoterapia, trastuzumab).

Po 50. roku życia występuje 80% zachorowań na raka piersi, przy czym prawie 50% z nich diagnozuje się między 50. a 69. rokiem życia. Rak piersi stanowi pierwszą pod względem częstości występowania przyczynę zgonów kobiet w wieku między 40. a 59. rokiem życia. Wielkość standaryzowanych współczynników zachorowalności na raka piersi w naszym kraju systematycznie się zwiększa, natomiast współczynników odzwierciedlających stosunek liczby zachorowań do liczby zgonów powoli się zmniejsza, co świadczy o coraz skuteczniejszym leczeniu tych nowotworów, także w fazie uogólnienia procesu nowotworowego. Schemat postępowania zależy od charakteru i dynamiki rozwoju nowotworu, występowania i umiejscowienia przerzutów oraz od oceny receptorów hormonalnych i receptorów HER2, a także od ogólnego stanu zdrowia chorej – współistniejących chorób i obciążeń internistycznych. Leczenie radykalne z zastosowaniem chemioterapii niesie za sobą ryzyko powikłań. Najczęstszym powikłaniem agresywnej chemioterapii jest neutropenia. Celem pracy było przedstawienie złożonego problemu profilaktyki neutropenii na przykładzie chorej

na raka piersi leczonej chemioterapią indukcyjną. Ponadto część chorych nie wyraża zgody na zaproponowane postępowanie medyczne, sporadycznie obserwowane są także przypadki zaniedbań.

### Opis przypadku

Kobieta, 58 lat, zgłosiła się do Poradni Onkologicznej Szpitala Specjalistycznego w Wejherowie po raz pierwszy w lutym 2011 r. Wówczas po przeprowadzonej diagnostyce obrazowej oraz biopsji cienkoigłowej rozpoznano u niej raka piersi prawej w stopniu zaawansowania klinicznego T2N0M0 (guz ok. 3 cm, nie stwierdzono przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych ani przerzutów odległych). Chorej zaproponowano leczenie chirurgiczne, poddano pod rozważenie również możliwość leczenia oszczędzającego – BCT. Wydano skierowanie na Oddział Chirurgii Onkologicznej. Warto nadmienić, że u chorej nie stwierdzano wówczas istotnych klinicznie obciążeń internistycznych, pomimo że przyjmowała leki z powodu nadciśnienia tętniczego oraz hipercholesterolemii.

Pacjentka zgłosiła się do Poradni Onkologicznej ponownie w marcu 2014 r. W wywiadzie podała, że nie zgłosiła się na Oddział Chirurgii Onkologicznej w 2011 r. zgodnie z wcześniejszą deklaracją. Nie potrafiła w sposób racjonalny wytłumaczyć swojego postępowania, tłumacząc się jedynie strachem przed znieczuleniem ogólnym. Podała także, że w 2012 r. przeszła rozległy zawał mięśnia sercowego, w wyniku którego frakcja wyrzutowa lewej komory mięśnia sercowego uległa zmniejszeniu do 50%. W tym samym czasie rozpoznano u chorej cukrzycę typu 2. Tuż przed zawałem u pacjentki w ramach diagnostyki duszności oraz dolegliwości bólowych kończyn dolnych stwierdzono zatorowość płucną i zakrzepicę naczyń żylnych kończyn dolnych. Chora odmówiła wówczas hospitalizacji, zleconą zaś heparynę drobnocząsteczkową przyjmowała przez zaledwie kilka dni.

W badaniu fizykalnym i zleconych badaniach obrazowych potwierdzono progresję choroby zasadniczej. Stopień zaawansowania klinicznego określono jako T4aN2M0. Na skórze piersi prawej zaobserwowano owrzodzenie, w pasze prawej nieruchomy pakiet węzłów chłonnych. Kończyna górna prawa była wyraźnie obrzęknięta. W badaniach obrazowych nie stwierdzono jednak

cech przerzutów odległych. W biopsji gruboigłowej potwierdzono obecność raka przewodowego G2 z ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych odpowiednio: 50% 4/8 oraz 70% 3/8. Receptor HER2 immunohistochemicznie został oceniony na 1+ (klinicznie ujemny).

Ze względu na obciążenia konsultowano chorą internistycznie i kardiologicznie. Konsultant kardiologiczny nie stwierdził po przeprowadzeniu badania echokardiograficznego przeciwwskazań do chemioterapii z udziałem antracyklin. Prowadzący onkolog kliniczny zdecydował się na leczenie chemioterapią. Przebyty incydent zatorowości oraz obecne w badaniach laboratoryjnych zwiększone stężenie D-dimerów były powodem włączenia terapii heparyną drobnocząsteczkową. Chora w maju 2014 r. rozpoczęła leczenie chemioterapią według schematu AC (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> p.c. i cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> p.c.). Przez wszystkie cykle stosowano profilaktykę pierwotną neutropenii, podając czynniki wzrostu dla kolonii granulocytarnych i określając całkowite ryzyko gorączki neutropenicznej jako wysokie. Po 3 miesiącach terapii i zastosowaniu 4 cykli leczenia w trakcie okresowej oceny skuteczności terapii we wrześniu 2014 r. stwierdzono znaczną częściową regresję miejscową i regionalną, w tym całkowite ustąpienia owrzodzenia skóry piersi i obrzęku kończyny górnej prawej. Jedynymi działaniami niepożądanym prowadzonej terapii były: przejściowe podwyższenie transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy krwi bez klinicznych i ultrasonograficznych cech uszkodzenia wątroby, utrata włosów oraz nudności bez wymiotów. U chorej prowadzono także właściwą dla tej grupy cytostatyków profilaktykę wymiotów. W drugiej kolejności chora otrzymała 12 podań paklitakselu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> p.c. w cyklach 7-dniowych. W trakcie tego etapu leczenia chora zgłaszała osłabienie oraz zaburzenia czucia obwodowego w stopniu do G2 według skali WHO. W grudniu 2014 r. dokonano ponownej oceny stopnia zaawansowania choroby, stwierdzając znaczną regresję choroby i dokonano kwalifikacji do chirurgicznego leczenia radykalizującego. W styczniu 2015 r. przeprowadzono zabieg amputacji piersi sposobem Maddena wraz z limfadenektomią pachową. W końcowym raporcie histopatologicznym opisano znaczną odpowiedź na leczenie systemowe (70% martwicy), a stopień zaawansowania choroby określono jako pT2N1 (z 21 węzłów chłonnych zresekowanych – 3 zajęte przez nowotwór). Ze względu na znaczne uszkodzenie nowotworu po terapii chemicznej odstąpiono od oceny histopatologicznej złośliwości. W okresie od marca do kwietnia 2015 r. chora przeszła uzupełniającą radioterapię do dawki całkowitej Dg = 50 Gy/25 fr. Od kwietnia 2015 r. pacjentka przyjmuje uzupełniająco inhibitor aromatazy. W trakcie trzech lat obserwacji nie stwierdzono cech nawrotu choroby.

## Podsumowanie

Neutropenia oznacza zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) poniżej dolnej granicy

normy. Istotne z klinicznego punktu widzenia jest zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej 1000/μl, co odpowiada nasileniu objawu przynajmniej w III stopniu według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). [3] Głównymi konsekwencjami występowania neutropenii oraz gorączki neutropenicznej u chorych onkologicznych jest opóźnienie lub redukcja dawki chemioterapii, co wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności leczenia, powikłaniami infekcyjnymi, koniecznością hospitalizacji i ryzykiem zgonu. Profilaktyka pierwotna obejmuje zastosowanie G-CSF bezpośrednio po pierwszym podaniu chemioterapii, ale przed wystąpieniem gorączki neutropenicznej. Zastosowanie tego leczenia jest uzasadnione u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej (powyżej 20%). Takie postępowanie polega na stosowaniu G-CSF od pierwszego cyklu chemioterapii. Wyniki metaanaliz badań z grupą kontrolną wskazują, że profilaktyka pierwotna zmniejsza częstość występowania i skraca czas trwania gorączki neutropenicznej, antybiotykoterapii oraz hospitalizacji, a także zmniejsza ryzyko występowania zakażeń [4]. W opisanym przypadku zastosowanie G-CSF umożliwiło przeprowadzenie zaplanowanego leczenia bez odroczeń, redukcji dawki oraz powikłań infekcyjnych, mimo że chora należała do grupy zwiększonego ryzyka gorączki neutropenicznej.

Leki G-CSF ze wskazaniami rejestracyjnymi: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej, były oceniane na zlecenie Ministerstwa Zdrowia przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Rekomendacje jednoznacznie wskazują na zasadność finansowania tych leków zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej neutropenii i gorączki neutropenicznej oraz w innych określonych sytuacjach klinicznych u pacjentów poddawanych leczeniu cytotoksycznemu, co jest zgodne z wytycznymi towarzystw naukowych [5–7].

Krzysztof Adamowicz

## Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Bray F, Piani P, Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence*. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2010.
3. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0)*. Dostępne na: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf) (dostęp: 4.05.2011).
4. Clark OA, Lyman GH, Castro AA i wsp. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198-4214.
5. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): 248-251.
6. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ i wsp. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): 252-256.
7. NCCN Guidelines Version 1.2012. Prevention and treatment of cancer-related infections. Dostępne na: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf) (dostęp: 20.01.2013).