

# ZASTOSOWANIE CZYNNIKÓW WZROSTU DLA KOLONII GRANULOCYTARNYCH W PROFILAKTYCE I LECZENIU NEUTROPENII U PACJENTKI W TRAKCIE IMMUNOCHEMIOTERAPII Z POWODU RAKA PIERSI

## OPIS PRZYPADKU NR 9

### Wprowadzenia

Neutropenia jest poważnym powikłaniem hematologicznym leczenia przeciwnowotworowego, głównie chemioterapii, rzadziej radioterapii. Wynika z mielotoksycznego działania większości cytostatyków, jak też z naciekania szpiku kostnego przez komórki nowotworowe.

U większości pacjentów otrzymujących leczenie cytotoksyczne dochodzi do pojawienia się neutropenii o różnym stopniu nasilenia. U chorych nie występują zazwyczaj objawy towarzyszące. Neutropenią określamy zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 2000/ $\mu$ l, a jej ciężkość oceniamy do 4. stopni wg skali Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO).

Najpoważniejszym powikłaniem neutropenii jest gorączka neutropeniczna, która w niektórych sytuacjach może doprowadzić nawet do śmierci pacjenta z powodu szybko postępujących zakażeń bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych. Według najnowszej definicji Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (*Infectious Diseases Society of America* – IDSA) gorączkę neutropeniczną można zdefiniować, kiedy temperatura w jamie ustnej przekracza lub jest równa 38,3°C w pojedynczym pomiarze lub przekracza 38°C i utrzymuje się przez przynajmniej jedną godzinę, a jednocześnie w badaniach laboratoryjnych liczba neutrofilów wynosi 500/ $\mu$ l i mniej lub przewidywany jest ich spadek do wartości niższych niż 500/ $\mu$ l w ciągu 48 godzin. Jedynie u 20–30% chorych można zidentyfikować odpowiedzialny patogen. Są to najczęściej ziarenkowce Gram-dodatnie oraz pałeczki jelitowe *Enterobacteriaceae* (np. *Escherichia*, *Klebsiella*), jak również pałeczki Gram-ujemne niefermentujące (np. *Pseudomonas*).

W leczeniu onkologicznym, szczególnie o założeniu radykalnym, ważne jest przeprowadzenie chemioterapii w prawidłowych należnych dawkach i w regularnych

odstępach czasowych. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu białokrwinkowego, a szczególnie gorączki neutropenicznej, można zastosować czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) zarówno w profilaktyce pierwotnej, jak i wtórnej.

### Opis przypadku

Pacjentka, 66 lat, zgłosiła się do poradni chirurgicznej w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL) we wrześniu 2017 r. w celu diagnostyki zmiany guzkowej w piersi lewej. Chora w sierpniu 2017 r. wykonała profilaktyczne badanie mammograficzne, które wykazało obecność spikularnego guzka o średnicy ok. 26 mm w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi lewej, w okolicy zabrodawkowej, BI-RADS 4. Badanie ultrasonograficzne potwierdziło obecność podejrzaną zmiany w piersi lewej, wobec czego zalecono dalszą diagnostykę chirurgiczną. W badaniu klinicznym stwierdzono zmianę guzkową w piersi lewej o średnicy ok. 3 cm, ponadto w pasze prawej obecność powiększonych węzłów chłonnych, twardych, niebolesnych, ruchomych, o średnicy do 2 cm. 20 września 2017 r. wykonano oligobiopsję podejrzaną zmiany w piersi i dodatkowo biopsję cienkoigłową pachowych węzłów chłonnych. W badaniu histopatologicznym z oligobiopsji guza piersi uzyskano wynik: rak inwazyjny gruczolu piersiowego typu NST (*no special type*) wg klasyfikacji WHO z 2012 r., natomiast z biopsji cienkoigłowej węzłów chłonnych: *cellulae et foci carcinomatosi metastatici*. Wykonano dodatkowo badanie immunohistochemiczne: receptor estrogenowy ER (+++) dodatni w 80% komórek raka, receptor progesteronowy PGR (+++) dodatni w 30% komórek raka, receptor HER2 3+, status dodatni, Ki67 MIB-1 odczyn dodatni w 40% komórek raka. Poszerzono diagnostykę o badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, które, poza znaną

klinicznie zmianą naciekową piersi lewej, nie wykazała innych patologii. W badaniu echokardiograficznym bez istotnych odchyleń, frakcja wyrzutowa lewej komory serca wynosiła 65%. Badania laboratoryjne, poza stężeniem hemoglobiny (10,9 g/dl), pozostawały w granicach normy. Ustalono rozpoznanie: rak piersi lewej cT2N1M0, stopień IIB, luminal B, Her2-dodatni. Pacjentka w stanie ogólnym dobrym, ECOG – 0, nie zgłaszała żadnych objawów związanych z chorobą nowotworową, ostatnia miesiączka w 52. roku życia. Z wywiadu chorób przewlekłych leczona z powodu nadciśnienia tętniczego od 8 lat pod kontrolą farmakologiczną, niedoczynności tarczycy od 5 lat (aktualnie w fazie eutyreozy). Przyjmowane na stałe leki: Nebilet 5 mg 1/2 tabletki na dobę, Atoris 20 mg 1 tabletki na dobę, Polocard 75 mg 1 tabletki na dobę, Valsacor 80 mg 1 tabletki na dobę, Euthyrox 25 µg na dobę. Negowała spadek wagi ciała, nie gorączkowała, nie zgłaszała jakichkolwiek dolegliwości bólowych – skala NRS = 0. Chora została skierowana na konsylium Breast Cancer w COZL w dniu 3 października 2017 r. Z uwagi na całościowy obrazu klinicznego i stopień zaawansowania schorzenia pacjentkę zakwalifikowano do przedoperacyjnej chemioterapii AC [4 kursy w dawkach: adriamycyna (ADM) 60 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid (CTX) 600 mg/m<sup>2</sup>, co 21 dni], następnie podania paklitakselu (PXL) z trastuzumabem (12 kursów PXL w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> co 7 dni oraz 4 kursy trastuzumabu 600 mg podskórnie co 21 dni), poddania planowemu zabiegowi operacyjnemu, a po nim kontynuacji immunoterapii trastuzumabem do 18 podań łącznie i hormonoterapii inhibitorem aromatazy przez 5 lat. Do rozważenia pozostawiono radioterapię uzupełniającą – w zależności od wyniku badania histopatologicznego. 9 października 2017 r. pacjentka otrzymała pierwszy kurs chemioterapii AC. Z uwagi na ryzyko gorączki neutropenicznej, wynoszącej 10–20% wg EORTC, a dodatkowo wiek, schorzenia towarzyszące, płeć żeńską, anemię czerwonokrwinkową, zdecydowano o włączeniu profilaktyki pierwotnej gorączki neutropenicznej czynnikiem wzrostu dla kolonii granulocytarnych – Accofil (filgrastym) 48 mln j.m. 1 raz podskórną przez 7 dni – od zakończenia podawania każdej serii chemioterapii. Filgrastym podawano po każdym cyklu chemioterapii. Tolerancja leczenia była dobra. Okresowo pacjentka zgłaszała występowanie dolegliwości bólowych kostno-stawowych w czasie przyjmowania leku, ustępujących po zastosowaniu paracetamolu. Po 4 kursach chemioterapii w klinicznej ocenie chirurgicznej oraz badaniu USG piersi stwierdzono częściową regresję zmiany guzkowej w piersi lewej – do 10 mm wielkości, węzły chłonne pachowe nie były opisywane w badaniu (klinicznie całkowita remisja). Chemioterapię przedoperacyjną zakończono planowo w kwietniu 2018 r. Podania filgrastimu przebiegały bez powikłań. Po każdym cyklu chemioterapii wykonywano kontrolną morfologię krwi po zakończeniu G-CSF. Wyniki parametrów laboratoryjnych przedstawiały się następująco: cykl 1.: WBC 4,62 G/l, NEUT 2,87 G/l; cykl 2.: WBC 5,89 G/l, NEUT 2,56 G/l; cykl 3.: WBC 8,96 G/l, NEUT 4,47G/l; cykl 4.: WBC 6,43 G/l, NEUT 2,89 G/l;

cykl 5.: WBC 5,87 G/l, NEUT 2,89 G/l; cykl 6.: WBC 8,97 G/l, NEUT 3,65 G/l; cykl 7.: WBC 9,76 G/l, NEUT 5,68 G/l; cykl 8.: WBC 5,43 G/l, NEUT 3,08 G/l. Pacjentka w trakcie leczenia czuła się dobrze, okresowo występowały nudności związane z emetogennym działaniem chemioterapii ustępujące po zastosowaniu leków przeciwwymiotnych. 9 maja 2018 r. wykonano mastektomię radykalną z limfadenektomią. Wynik badania histopatologicznego: „W ocenianych przekrojach gruczołu sutkowego utkania raka inwazyjnego nie stwierdza się. Wymiar włóknistej blizny ok. 2 cm. Odpowiedź na przedoperacyjną chemioterapię całkowita. W 12 usuniętych węzłach chłonnych bez obecności komórek nowotworowych, w jednym węzle chłonnym cechy całkowitej odpowiedzi na chemioterapię. W badaniu PET-CT wykonanym po zabiegu operacyjnym bez cech aktywnej choroby nowotworowej”. Od 29 maja 2018 r. pacjentka kontynuuje leczenie trastuzumabem. Aktualnie jest w trakcie 13. kursu terapii. Ponadto do leczenia dołączono hormonoterapię inhibitorem aromatazy – Anastrozol 1 mg, 1 tabletki na dobę. Leczenie przebiega dobrze, bez powikłań. Okresowo monitorowane parametry laboratoryjne oraz badanie echokardiograficzne serca pozostają w granicach normy.

## Podsumowanie

W zastosowaniu chemioterapii o założeniu radykalnym na przykładzie opisywanego przypadku pacjentki z rakiem piersi szczególnie ważne jest przeprowadzenie jej w należnych dawkach i w odpowiednich odstępach czasowych. Zwiększa to prawdopodobieństwo uzyskania dobrego efektu leczenia i ma korzystny wpływ na przeżycie całkowite. Zastosowanie profilaktyki pierwotnej G-CSF pomaga w utrzymaniu odpowiedniej intensywności dawki cytostatyków i zmniejsza ryzyko poważnego powikłania, jakim jest gorączka neutropeniczna. Redukcja dawek w schematach chemioterapii z powodu toksyczności hematologicznej może być przyczyną gorszej skuteczności leczenia.

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska  
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej  
im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie