

ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

OPIS PRZYPADKU NR 1

Chemioterapia jest jedną z metod niszczenia szybko rosnących komórek nowotworowych, ale także innych komórek ulegających szybkim podziałom. Wpływ chemioterapii na komórki dzielące się indukuje najczęściej obserwowane działania niepożądane, m.in. wypadanie włosów, przejściowe upośledzenie funkcji szpiku kostnego, uszkodzenie błony śluzowej jamy ustnej oraz nabłonka wyścielającego przewód pokarmowy. Do rzadszych działań niepożądanych należą: upośledzenie funkcji nerek, wątroby czy kardiotoksyczność.

Zmniejszenie liczby elementów morfotycznych krwi obwodowej pojawia się – w zależności od rodzaju zastosowanej chemioterapii – zwykle ok. 7–10 dni po podaniu cytostatyków, w niektórych sytuacjach później – po kilku tygodniach (pochodne nitrozomocznika) – i może przejściowo pogarszać samopoczucie, prowadzić do osłabienia, pogorszenia tolerancji wysiłku, pojawiania się wybroczyn i siniaków na skórze czy łatwiejszego niż u zdrowych osób zapadania na infekcje bakteryjne i wirusowe.

Wystąpienie neutropenii, czyli zmniejszenie poziomu neutrocytów poniżej dolnej granicy wartości referencyjnej, jest przewidywalnym następstwem leczenia cytostatykami. Wystąpienie zakażenia przy neutropenii może być jednak powikłaniem zagrażającym zdrowiu i życiu pacjenta i wymaga od lekarza natychmiastowej reakcji: pilnej diagnostyki oraz podjęcia leczenia. Do poważnych następstw leczenia onkologicznego należy gorączka neutropeniczna, czyli spadek poziomu neutrocytów poniżej 500/ μ l lub poniżej 1000/ μ l z przewidywanym spadkiem poniżej 500/ μ l w ciągu 48 godzin oraz wystąpienie gorączki $> 38^{\circ}\text{C}$ mierzonej pod pachą i utrzymującej się ponad godzinę lub objawów zakażenia czy posocznicy. Stosując określone schematy chemioterapii, rozpatrujemy ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej w zależności od zastosowanej kombinacji leków cytotoksycznych, kondycji pacjenta, chorób współistniejących, a także od sytuacji, w jakiej gorączka neutropeniczna wystąpiła.

Ze względu na wysokie ($> 20\%$) ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej towarzyszące określonemu schematowi chemioterapii zalecane jest zastosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytarnych (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) w ramach profilaktyki pierwotnej. W przypadku schematów leczenia o mniejszym potencjale upośledzenia funkcji szpiku kostnego

(ryzyko na poziomie 10–20%) bierze się pod uwagę dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej, takie jak stopień zaawansowania choroby nowotworowej, liczba linii zastosowanego leczenia, wiek, płeć czy poziom hemoglobiny. Profilaktyczne stosowanie G-CSF można rozważyć także przy bezobjawowej neutropenii oraz konieczności utrzymania reżimu czasowego stosowanego leczenia cytotoksycznego. Inną sytuacją jest regularne stosowanie G-CSF po każdym kursie chemioterapii w przypadku wcześniejszego wystąpienia gorączki neutropenicznej, w ramach profilaktyki wtórnej.

Przedstawiony poniżej przypadek kliniczny dotyczy młodej chorej z rozpoznaniem obustronnego raka piersi, u której zastosowano G-CSF w profilaktyce pierwotnej ze względu na stosowanie schematu chemioterapii o wysokim ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej ($> 20\%$) – *dose dense AC* – oraz z powodu bezobjawowej neutropenii towarzyszącej terapii paklitakselem. Z racji nosicielstwa mutacji patogenicznej w genie *BRCA1* chorej zaproponowano dołączenie karboplatyny do standardowej chemioterapii, na co nie wyraziła zgody.

W lutym 2018 r. do Poradni Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii zgłosiła się młoda, 39-letnia pacjentka z rozpoznaniem obustronnego raka piersi. Jej wywiad rodzinny był obciążony – mama, która była nosicielką mutacji patogenicznej w genie *BRCA1*, w wieku 55 lat zachorowała na raka piersi. Pacjentka przeszła wcześniej diagnostykę genetyczną, potwierdzono u niej obecność tej samej mutacji. Dotychczas dwa razy rodziła siłami natury, dalsze plany prokreacyjne negowała, nigdy nie stosowała antykoncepcji hormonalnej. Poza tym pacjentka poważnie nie chorowała, nie przyjmowała na stałe leków, nie zgłaszała uczuleń na leki. Wykonano u niej badania obrazowe piersi – mammografię oraz badanie ultrasonograficzne. W lewej piersi stwierdzono guz wielkości 13 × 13 × 11 mm, a w prawej drugi guz wielkości 38 × 32 mm. Opisano powiększony węzeł chłonny w prawej jamie pachowej, o cechach węzła odczynowego. Wykonano biopsje gruboigłowe obu zmian w piersiach, które potwierdziły obecność dwóch raków potrójnie ujemnych (niewykazujących ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych, nadekspresji receptora HER2 ani amplifikacji jego genu), a marker proliferacji Ki-67 wyniósł odpowiednio 80% w guzie lewej piersi i 90% w guzie

prawej piersi. Zalecono także biopsję cienkoigłową węzła chłonnego pachowego, która nie wykazała cech rozsięgu nowotworowego. W badaniach obrazowych jamy brzusznej i klatki piersiowej nie obserwowano zmian o charakterze przerzutowym, badanie ginekologiczne nie wykazywało odchyłań. Pacjentkę skonsultowano z chirurgiem onkologiem, który zakwalifikował ją do zabiegu obustronnej mastektomii z jednoczesową rekonstrukcją za pomocą implantów po wcześniejszym leczeniu cytostatykami ze względu na niekorzystną biologię raka.

Wyniki badań laboratoryjnych oraz badania echokardiograficznego (*ejection fraction* – EF > 70%) pozwoliły na zakwalifikowanie pacjentki do chemioterapii według schematu *dose dense* AC (doksorubicyna 60 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m²) co 14 dni z zastosowaniem pegfilgrastimu w ramach profilaktyki pierwotnej gorączki neutropenicznej, podawanego każdorazowo podskórnie od 24 do 72 godzin po zakończeniu wlewu cytostatyków. Włączono także goserelinę (3,6 mg co 28 dni w iniekcji podskórnej) przed rozpoczęciem leczenia cytostatykami i w trakcie trwania całej terapii.

Chemioterapia oparta na antracyklinach była nie- zbyt dobrze tolerowana przez chorą, która regularnie zgłaszała osłabienie oraz pogorszenie apetytu; schudła 5 kg w ciągu pierwszych 6 tygodni. W ciągu dnia musiała odpoczywać, a z powodu objawowej niedokrwistości wymagała przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz przesunięcia podania trzeciego kursu chemioterapii opartej na antracyklinach. Na podstawie niskiego poziomu żelaza i ferrytyny stwierdzono niedokrwistość z niedoboru żelaza i rozpoczęto suplementację. Po czwartym podaniu cytostatyków (4 × AC) badania palpacyjne oraz ultrasonograficzne pokazały znaczne zmniejszenie wymiaru obu guzów z 13 × 13 × 11 mm do 7 × 7 × 11 mm oraz z 38 × 32 mm do 20 × 9 mm). Na dalszym etapie zaproponowano chorej włączenie paklitakselu w dawce 80 mg/m² co tydzień. Tolerancja leczenia była dużo lepsza, chora nabierała sił i apetytu, przytyła 2 kg po pierwszym podaniu paklitakselu.

Po drugim kursie pojawiła się u niej bezobjawowa neutropenia drugiego stopnia, liczba neutrocytów spadła do 1100/μl, w związku z czym kolejny kurs chemioterapii wymagał odroczenia. Ze względu na brak cech infekcji w badaniu przedmiotowym oraz niepodwyższony poziom markerów procesu zapalnego – CRP, OB i prokalcytoniny – a także brak gorączki i dobre samopoczucie pacjentki zalecono wykonanie kontrolnego badania morfologii krwi obwodowej dwa dni później oraz pilny kontakt z lekarzem prowadzącym w razie pogorszenia stanu ogólnego lub pojawienia się cech zakażenia. Kontrolne badania laboratoryjne wykazywały tendencję wzrostową białych krwinek, a stan ogólny pacjentki był nadal dobry, więc ustalono termin kolejnego kursu chemioterapii siedem dni po pierwotnie planowanym podaniu.

Kiedy pacjentka zgłosiła się celem podania trzeciego kursu cytostatyków, wyniki jej badań laboratoryjnych oraz stan ogólny pozwoliły na kontynuację leczenia. Zdecydowano wówczas o profilaktycznym włączeniu filgrastimu w dawce 30 mln jednostek podawanego pod-

skórnie codziennie przez trzy dni po każdym następnym kursie chemioterapii. Ze względu na intencję wyleczenia u przedstawionej pacjentki ważne było utrzymanie reżimu czasowego stosowanych leków cytotoksycznych. Po szóstym kursie badanie ultrasonograficzne pokazało resztkowy guz w piersi prawej i brak uchwytanych zmian w piersi lewej, w badaniu palpacyjnym nie stwierdzono już wyczuwalnych zmian. Leczenie kontynuowano do 12 kursów, bez przesunięć czasowych i bez redukcji dawek cytostatyku. Następnie pacjentka została skonsultowana przez anestezjologa i ponownie przez chirurga onkologa, po czym zakwalifikowano ją do operacji. Wykonano u niej wcześniej zaplanowany zabieg usunięcia obu piersi z jednoczesową rekonstrukcją za pomocą implantów.

Pooperacyjny wynik histopatologiczny był dla chorej bardzo korzystny, nie stwierdzono zmian nowotworowych w usuniętych gruczołach piersiowych, obustronnie uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną na zastosowane leczenie. Konsylium lekarskie, w skład którego wchodził chirurg onkolog, onkolog kliniczny, radioterapeuta, patolog i radiolog, nie zaleciło dalszego leczenia uzupełniającego, zasugerowało natomiast rozważenie wykonania zabiegu redukującego ryzyko zachorowania na raka jajnika – usunięcia jajników i jajowodów. Pacjentka wyraziła zgodę na przedstawioną propozycję, obecnie oczekuje na wykonanie zabiegu laparoskopowego.

U opisanej chorej zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii miało ogromne znaczenie, przede wszystkim ze względu na niekorzystną biologię guzów w obu piersiach oraz intencję wyleczenia chorej. Stosowanie chemioterapii w ściśle określonych odstępach czasu i dawkach zwiększa szanse na skuteczne leczenie raka piersi, co w przypadku leczenia przedoperacyjnego jest weryfikowane za pomocą pooperacyjnego badania histopatologicznego. Całkowita odpowiedź patologiczna, czyli brak nowotworu w usuniętym gruczole piersiowym po wcześniejszym leczeniu cytostatykami, wskazuje na wysoką skuteczność zastosowanego leczenia i wiąże się z lepszym rokowaniem chorej niż w przypadku, gdy po operacji obserwuje się nowotwór w usuniętej piersi.

Przestrzeganie reżimu czasu i dawek wymaga niekiedy leczenia wspomagającego, które obarczone jest określonymi działaniami niepożądanymi. U przedstawionej pacjentki zastosowano przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, włączono preparaty żelaza, które chora tolerowała dobrze, nie zgłaszała dolegliwości żołądkowo-jelitowych, a także regularnie stosowano G-CSF. Pomimo wielotygodniowej terapii najpierw pegfilgrastimem, następnie filgrastimem u pacjentki ani razu nie wystąpiła gorączka czy bóle kostno-mięśniowe.

Intensywne leczenie cytostatykami oraz lekami wspomagającymi zaowocowało bardzo korzystnym dla chorej wynikiem histopatologicznym, a nieznacznie nasilone objawy wypadowe, które pojawiły się w trakcie terapii gosereliną i cytostatykami, skłoniły chorą do podjęcia decyzji o zabiegu usunięcia jajników i jajowodów w niedalekiej przyszłości.

Joanna Kufel-Grabowska