

ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU W PREWENCJI GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

OPIS PRZYPADKU NR 6

W listopadzie 2017 r. 46-letnia pacjentka wyczuła guzek w prawej piersi. Nie zaobserwowała przy tym innych niepokojących objawów choroby.

W wykonanym badaniu USG zobrazowano guz prawej piersi o średnicy 24 mm podejrzewany o proces rozrostowy; węzły chłonne w prawym dole pachowym były niepowiększone. Wykonano badanie mammograficzne, które ujawniło trzy potencjalne ogniska raka o średnicy: 40 mm, 20 mm i 15 mm, nie wykazało ono natomiast powiększenia węzłów chłonnych.

Biopsja gruboigłowa wykonana 11.12.2017 r. potwierdziła rozpoznanie inwazyjnego raka prawej piersi. Wynik badania histopatologicznego był następujący: rak naciekający NST ER TS8, PR TS8, HER2-, Ki 67 30%. Określono molekularny podtyp raka jako luminalny B HER-. Diagnostykę poszerzono o RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. W żadnym z nich nie potwierdzono rozsiewu odległego choroby nowotworowej. Wyniki badań laboratoryjnych były prawidłowe.

W badaniu fizykalnym badalny był guz w kwadrancie górnym zewnętrznym prawej piersi. Jego średnica wynosiła ok. 3 cm, guz był ruchomy względem skóry i klatki piersiowej. Węzły chłonne prawego dołu pachowego nie były badalne.

Z wywiadu lekarskiego przeprowadzonego z pacjentką wynikało, że kobieta do tej pory nie leczyła się przewlekłe, nie przyjmowała na stałe żadnych leków. Wywiad rodzinny był nieobciążony, pacjentka negowała stosowanie używek.

Ostatecznie ustalono rozpoznanie inwazyjnego raka prawej piersi; zaawansowanie kliniczne choroby oceniono na cT2N0M0, IIA. Decyzją konsylium wielodyscyplinarnego chora została zakwalifikowana do podskórnej amputacji piersi z jednoczasową rekonstrukcją ekspanderem oraz do procedury węzła wartowniczego. W styczniu pacjentka przeszła podskórną amputację prawej piersi z zaoszczędzeniem kompleksu brodawka–otoczek oraz jednoczasową rekonstrukcją ekspanderem.

Wynik badania histopatologicznego był następujący: w materiale pooperacyjnym znaleziono i zbadano dwa guzy: pierwszy o średnicy 2 cm – *carcinoma invasivum* G2 (70% utkanie zrazikowe, 30% NST) ER++, PR ++, Ki 67 20%, HER2+ oraz drugi guz o średnicy 1,3 cm – *carcinoma in-*

vasivum NST G1, ER++, PR+++ , HER2+, Ki 67 12%. Zlecone badania FISH dały ujemny wynik (brak amplifikacji genu *HER2*).

W ramach procedury węzła wartowniczego zbadano pięć węzłów chłonnych, w dwóch potwierdzono przerzuty raka; średnica największego węzła wynosiła 0,8 cm. Odnotowano również naciek nowotworu przekraczający torebkę węzła chłonnego.

W dniu 20.02.2018 r. pacjentka przeszła kolejny zabieg – limfadenektomię pachy prawej. Przebadano dziesięć węzłów chłonnych, wszystkie były wolne od przerzutów.

Kolejnym etapem leczenia była adjuwantowa chemioterapia. Chorą zakwalifikowano do leczenia schematem AC: doksorubicyna 60 mg/m² + Endoxan (cyklofosfamid) 600 mg/m² w czterech cyklach podawanych co 21 dni; następnie zaplanowano cztery cykle docetakselu w dawce 100 mg/m² podawanych w tym samym, 21-dniowym rytmie. Nie zdecydowano się stosować pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej (GN).

Zarówno schemat chemioterapii AC, jak i monochemioterapia docetakselem zaliczane są do schematów o pośrednim ryzyku wystąpienia GN. Częstość jej występowania u pacjentów leczonych tymi schematami wynosi 10–20%. Pacjentka była jednak młoda, bez chorób towarzyszących, w bardzo dobrym stanie ogólnym, z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. Cztery cykle chemioterapii były przez nią bardzo dobrze tolerowane, a wyniki badań laboratoryjnych w czasie leczenia nie odbiegały od normy.

W ósmej dobie po podaniu pierwszego cyklu docetakselu u chorej wystąpiła GN. Temperatura ciała pacjentki sięgała 39°C, liczba neutrofilów we krwi obwodowej wynosiła 0,3 × 10⁹/l przy całkowitej liczbie leukocytów 1,0 × 10⁹/l. Pozostałe parametry morfotyczne krwi oraz wyniki badań biochemicznych były w normie.

Chorej podano antybiotyk o szerokim spektrum działania, lek przeciwgrzybiczy oraz filgrastym – krótko działający preparat czynnika stymulującego granulopoezę – w dawce 30 mln j.m. przez siedem dni. Jej stan szybko ulegał poprawie; w drugiej dobie od rozpoczęcia terapii przestała gorączkować. Wyniki kontrolnej morfologii wykonanej po siedmiu dniach były następujące: liczba leukocytów 20 × 10⁹/l, liczba neutrofilów 15 × 10⁹/l, bez

anemii i małopłytkowości. Z powodu GN pacjentka otrzymała kolejny cykl leczenia systemowego z pięciodniowym opóźnieniem.

Ze względu na głęboką neutropenię po pierwszym cyklu docetakselu zdecydowano o zastosowaniu wtórnej profilaktyki GN po drugim cyklu leczenia. Decyzja podyktowana była chęcią utrzymania intensywności dawki z obawy przed gorszym rokowaniem pacjentki leczonej radykalnie, tzn. z intencją wyleczenia. Podano pegfilgrastym – długo działający czynnik stymulujący granulopoezę. Leczenie powikłane było bardzo silnymi bólami mięśniowymi i stawowymi oraz bólami i zawrotami głowy. Dolegliwości utrzymywały się przez trzy dni i wymagały stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Po drugim cyklu docetakselu nie wystąpiła GN, zaś kontrolne badania laboratoryjne były prawidłowe.

Ze względu na złą tolerancję pegfilgrastymu zdecydowano się kontynuować wtórną profilaktykę GN, podając filgrastym przez siedem dni, poczynając od następnego dnia po każdym kolejnym cyklu chemioterapii. Dalsza tolerancja leczenia była dobra, wyniki badań laboratoryjnych pozostały prawidłowe.

Obecnie chora oczekuje na kwalifikację do radioterapii radykalnej oraz kolejnego etapu leczenia rekonstrukcyjnego prawej piersi. Dwa tygodnie po zakończonej

chemioterapii rozpoczęto hormonoterapię adjuwantową z zastosowaniem tamoksyfenu.

Podsumowując, należy podkreślić, że stosowanie czynników stymulujących granulopoezę pozwala bezpiecznie leczyć pacjentki z rakiem piersi, zmniejszając nasilenie i czas trwania neutropenii wywołanej chemioterapią. Leczenie czynnikami stymulującymi granulopoezę zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia GN, a przez to obniża ryzyko groźnych powikłań, ze zgonem łącznie. Zmniejsza również ryzyko hospitalizacji oraz konieczności odroczenia podania choremu kolejnego cyklu chemioterapii, co może przetożyć się na wyniki leczenia i ogólne rokowanie.

W profilaktyce GN stosuje się zarówno krótko, jak i długo działające czynniki wzrostu granulopoezy. W praktyce klinicznej u pacjentów leczonych chemioterapią podawaną co 21 dni najczęściej stosuje się długo działający czynnik wzrostu – pegfilgrastym. Podyktowane jest to wygodą chorego. W sytuacji gdy chory zgłasza objawy niepożądane po czynniku długo działającym, można sięgnąć po czynnik krótko działający – filgrastym. Oczywiście po tym preparacie także mogą wystąpić objawy niepożądane i należy się z nimi liczyć, opisany przypadek pokazuje jednak, że pacjenci nietolerujący preparatów długo działających mogą dużo lepiej znosić leczenie czynnikiem krótko działającym.

Jacek Kabut