

# ROLA REKOMBINOWANYCH CZYNNIKÓW WZROSTU DLA GRANULOCYTÓW (GCSF) W PROFILAKTYCE GORĄCZKI NEUTROPENICZNEJ

## OPIS PRZYPADKU NR 7

### Wprowadzenie

Chemioterapia, obok leczenia chirurgicznego i radioterapii, jest jedną z podstawowych metod terapeutycznych w onkologii. Zastosowanie chemioterapii wiąże się z wystąpieniem powikłań hematologicznych i pozahematologicznych. Najczęstszym powikłaniem hematologicznym jest neutropenia, czyli zmniejszenie liczby granulocytów we krwi obwodowej poniżej 1500/ $\mu$ l.

Neutropenia po zastosowaniu cytostatyków może mieć różny stopień nasilenia i różny obraz kliniczny. Sytuacją poważną, wynikającą z neutropenii jest gorączka neutropeniczna, definiowana jako wzrost temperatury ciała powyżej 38,5°C utrzymujący się ponad godzinę, z towarzyszącym zmniejszeniem neutrofilii poniżej 500/ $\mu$ l lub 1000/ $\mu$ l, kiedy przewidujemy w ciągu kolejnych 48 godzin spadek poniżej 500/ $\mu$ l. Leczenie gorączki neutropenicznej powinno być prowadzone w warunkach hospitalizacji z zastosowaniem szerokospektralnej antybiotykoterapii oraz czynników wzrostu dla kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factors* – GCSFs).

W celu zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej oraz ciężkich neutropenii w onkologii stosuje się profilaktykę z użyciem GCSFs, która może mieć charakter profilaktyki pierwotnej lub wtórnej.

### Opis przypadku

Pacjentka, lat 35, zgłosiła się w styczniu 2018 r. do poradni chirurgii onkologicznej z powodu wyczuwalnej zmiany guzowatej w obrębie piersi prawej. Zmianę zauważyła przypadkowo podczas codziennej toalety. Wykonano badania obrazowe, w pierwszej kolejności mammografię, która wykazała w piersi prawej spikularny guz o średnicy 25 mm. W badaniu mammograficznym nie wykazano innych zmian w piersiach, w obrębie prawego dołu pachowego stwierdzono podejrzany węzeł chłonny o wymiarze 15 mm. Wykonano badanie USG piersi, które wykazało w prawej piersi na godzinie 10.00 guz o wymiarach 23 × 14 mm oraz dwa węzły chłonne w prawym dole pachowym. Nie wykazano zmian patologicznych w zakresie piersi lewej oraz lewego dołu pachowego, jak również

nie stwierdzono zmian w okolicach nadobojczykowych obustronnie. U pacjentki wykonano biopsję gruboigłową (BAG) piersi prawej oraz pod kontrolą USG biopsję cienkoigłową dwóch podejrzanych węzłów chłonnych. Na podstawie badania histopatologicznego ustalono rozpoznanie raka naciekającego piersi (tzw. potrójnie ujemnego) – w badaniu immunohistochemicznym nie wykazano ekspresji receptorów ER, PR i HER2, Ki67 – 70%. W badaniu cytologicznym materiału z węzłów chłonnych potwierdzono obecność komórek rakowych. W ramach badań oceniających stan zaawansowania klinicznego wykonano RTG klatki piersiowej, w którym nie stwierdzono zmian naciekowych, ogniskowych w tkance płucnej, ponadto serce i śródpiersie nieposzerzone. W badaniu USG jamy brzusznej nie opisano przerzutów do narządów jamy brzusznej. Wykonano również badanie scyntygrafii kośćca, które nie wykazało zmian przerzutowych do układu kostnego. W celu oceny wydolności mięśnia sercowego przed planowanym leczeniem systemowym z antracyklinami przeprowadzono konsultację kardiologiczną oraz badanie echokardiograficzne, które wykazało frakcję wyrzutową powyżej 65% i nie stwierdzono przeciwwskazań kardiologicznych do zastosowania antracyklin. Przeprowadzono również konsultację pacjentki w poradni genetycznej, gdzie nie stwierdzono nosicielstwa mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2*.

Podczas posiedzenia konsylium onkologicznego opracowano dla pacjentki plan leczenia onkologicznego. W pierwszej kolejności pacjentka została zakwalifikowana do leczenia systemowego przedoperacyjnego w ramach sekwencji chemioterapii AC (doksorubicyna + cyklofosfamid) × 4 cykle → 12 × PXL (paklitaksel).

Przed rozpoczęciem leczenia systemowego oceniono w badaniach laboratoryjnych wydolność nerek i wątroby – badania wykazały prawidłowe parametry. W badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzono: leukocyty – 6,24 tys./ $\mu$ l (neutrofile – 3,64 tys./ $\mu$ l, limfocyty – 1,73 tys./ $\mu$ l, monocyty – 0,52 tys./ $\mu$ l, eozynofile – 0,03 tys./ $\mu$ l, bazofile – 0,08 tys./ $\mu$ l), erytrocyty – 4,25 mln/ $\mu$ l, hemoglobina – 13,1 g/dl, hematokryt – 38,4%, płytki krwi – 312 tys./ $\mu$ l. Wykonano również próbę ciążową u pacjentki, która była negatywna. Stopień sprawności wg ECOG = 0.

5 lutego 2018 r. pacjentka rozpoczęła pierwszy kurs chemioterapii AC (doksorubicyna – 95 mg *i.v.*, cyklofosfamid – 950 mg *i.v.*). Leczenie zaplanowano co 21 dni. Wczesna tolerancja leczenia u pacjentki była dobra, jednak gdy zgłosiła się na podanie drugiego kursu AC, w badaniu morfologii krwi stwierdzono leukopenię i neutropenię (leukocyty – 2,3 tys./ $\mu$ l, neutrofile – 0,92 tys./ $\mu$ l). Drugiego kursu AC nie podano w terminie i zastosowano GCSFs w dawce 30 mln jednostek podskórnie przez kolejne 5 dni. Z tygodniowym opóźnieniem rozpoczęto drugi cykl chemioterapii AC. Podano dawki należne leków i z uwagi na neutropenię, która wystąpiła po pierwszym kursie chemioterapii, chcąc zachować reżim leczenia, wprowadzono do leczenia GCSFs w dawce 30 mln jednostek podskórnie przez 7 kolejnych dni po każdym cyklu, rozpoczynając 24 godziny po podaniu cytostatyków. Przy kolejnych trzech kursach leczenia AC nie obserwowano neutropenii ani innych istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych. W przeprowadzonej etapowej ocenie odpowiedzi na leczenie w badaniu USG piersi stwierdzono zmniejszenie się wymiarów guza o ponad 50% oraz brak powiększonych patologicznie węzłów chłonnych w obrębie dołu pachowego prawego. Następnie przeprowadzono leczenie co 7 dni PXL w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>. Podczas drugiej części chemioterapii nie stosowano GCSFs. Obserwowano nieznacznie nasilone objawy polineuropatii.

Po zakończeniu leczenia, w sierpniu 2018 r., u pacjentki przeprowadzono oszczędzający zabieg operacyjny (*breast conserving therapy* – BCT). W badaniu histopatologicznym stwierdzono dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie przedoperacyjne (T1N0M0). Na dalszym etapie leczenia zastosowano uzupełniającą radioterapię. Podczas radioterapii nie obserwowano istotnych klinicznie zdarzeń.

Obecnie pacjentka zakończyła leczenie onkologiczne. Pozostaje w obserwacji klinicznej. W wykonanych badaniach kontrolnych nie stwierdza się cech wznowy choroby ani cech rozsiewu. Badania kontrolne morfologii krwi są prawidłowe.

## Podsumowanie

Raki potrójnie ujemne piersi stanowią ok. 10–20% wszystkich przypadków raka piersi. Częściej ten typ nowotworu występuje w grupie młodych pacjentek. Rak potrójnie ujemny piersi cechuje się odmiennymi cechami biologicznymi niż w innych nowotworach złośliwych piersi, przebieg kliniczny jest niekorzystny, a rokowanie złe, w związku z wysokim ryzykiem nawrotów w postaci przerzutów odległych do płuc i ośrodkowego układu nerwowego. Z uwagi na niekorzystne czynniki rokownicze w tej grupie nowotworów w celu uzyskania jak najlepszych wyników leczenia stosuje się indukcyjną (przedoperacyjną) chemioterapię. Uzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzonej w badaniu histopatologicznym po zastosowaniu indukcyjnej chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi zwiększa szansę na wydłużenie życia i wyleczenie.

Uzyskanie reżimu w podawaniu chemioterapii i utrzymanie dawki należnej podczas całego leczenia jest istotnym elementem wpływającym na odpowiedź chemioterapii indukcyjnej. W prezentowanym przypadku po pierwszym kursie chemioterapii AC wystąpiła neutropenia, która uniemożliwiła podanie kolejnego kursu leczenia w terminie. Zastosowanie GCSFs pozwoliło na kolejnym etapie leczenia na podanie wszystkich z zaplanowanych kursów chemioterapii AC, a później podczas leczenia PXL nie obserwowano powikłań hematologicznych.

Wczesne zastosowanie GCSFs nawet w sytuacjach, kiedy ryzyko gorączki wynosi 10–20%, wydaje się korzystne, szczególnie u pacjentów, gdzie prowadzi się leczenie radykalne, indukcyjne, w którym ważny jest czas pomiędzy kursami oraz dawka podanego leku cytostatycznego.

Zastosowanie leczenia wspomagającego z użyciem GCSFs z jednej strony daje możliwość przeprowadzenia pełnego leczenia onkologicznego zgodnie z planem terapeutycznym, a z drugiej zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkiego powikłania, jakim jest gorączka neutropeniczna, której leczenie znacznie opóźnia kontynuację chemioterapii, jak również generuje koszty ogólne terapii i często wymaga przedłużonej hospitalizacji pacjenta.

Rafał Becht

*Oddział Kliniczny Onkologii,  
Chemioterapii i Immunoterapii Nowotworów,  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie*