

Zastosowanie lipegfilgrastymu w pierwotnej profilaktyce gorączki neutropenicznej w trakcie chemioterapii dose-dense u pacjentki z rakiem piersi — opis przypadku

Administration of lipegfilgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia during dose-dense chemotherapy in a patient with breast cancer — case report

Mateusz Malik¹, Paweł Różanowski¹

¹ Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii, Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn, PL

Streszczenie

Wstęp: Zastosowanie we wczesnym raku piersi chemioterapii uzupełniającej dose-dense czyli „gęstą dawką” pozwoliło istotnie poprawić odsetek czteroletnich przeżyć wolnych od choroby (DFS, *disease-free survival*), szczególnie w grupie chorych młodych i z tzw. potrójnie ujemnym (ang. *triple negative*) fenotypem raka piersi. Ten sposób podawania chemioterapii wiąże się z istotnie wyższym (ok. 20%) ryzykiem gorączki neutropenicznej (GN). W ramach profilaktyki pierwotnej, zgodnie z aktualnymi standardami używa się czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów, głównie formy długodziałającej — *pegfilgrastymu*. Od niedawna dostępny jest nowy długodziałający G-CSF — *lipegfilgrastym*.

Opis przypadku: 34-letnia pacjentka, po radykalnej operacji z powodu wczesnego raka piersi lewej, została zakwalifikowana do chemioterapii uzupełniającej 4xddAC->12xPTX. W trakcie ddAC zastosowano *lipegfilgrastym*, co skutecznie zapobiegło GN.

Wnioski: W opisanym przypadku *lipegfilgrastym* okazał się skuteczny w zapobieganiu GN i bezpieczny w odniesieniu do ewentualnych możliwych powikłań wczesnych związanych z zastosowaniem czynnika wzrostu. Odległe skutki jego użycia oraz porównanie skuteczności z *pegfilgrastymem* wymaga w tym wskazaniu dalszych badań.

Słowa kluczowe: rak piersi, chemioterapia uzupełniająca, dose-dense, G-CSF

Abstract

Background: The use of adjuvant dose-dense chemotherapy in early breast cancer significantly improved the four-year disease-free survival (DFS), especially in young patients and with the triple negative phenotype of breast cancer. This method of administration of chemotherapy is associated with a significantly higher (approx. 20%) risk of febrile neutropenia (FN), therefore primary prophylaxis is necessary. According to the current standards in order to reduce the risk of FN occurrence, granulocyte colony-stimulating factor is applied, mainly a long-acting — *pegfilgrastim*. Recently, there is some new long-acting G-CSF — *lipegfilgrastim*.

Case Report: 34-year-old female patient after radical surgery due to early cancer of the left breast was treated with adjuvant chemotherapy 4xddAC-> 12xPTX. During ddAC *lipegfilgrastim* usage effectively prevented GN.

Conclusions: In this case *lipegfilgrastim* proved to be effective in preventing FN and safe in relation to any possible early complications associated with the use of a growth factor, although distant consequences of its use and effectiveness comparison with *pegfilgrastim* in this indication requires further studies.

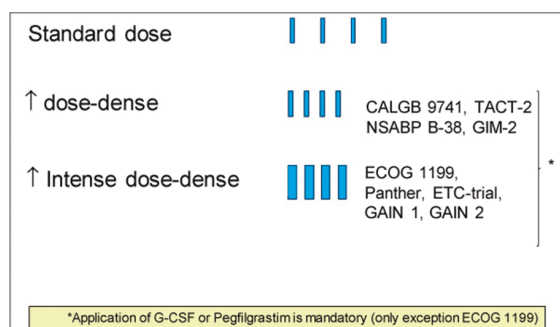
Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, dose-dense, G-CSF

Otrzymano: 25-09-2016 → Zaakceptowano: 25-09-2016 → Opublikowano: 8-10-2016

✉ Mateusz Malik, Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii, Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn, PL, tel. +48 89 539 85 11, e-mail: mm@mdcse.com

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce (około 22% wszystkich zachorowań w 2013 r.) i stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonu na nowotwory złośliwe wśród Polek (13% w 2013 r.) [1]. Dzięki trwającym od wielu lat badaniom i wielodyscyplinarnemu podejściu do leczenia raka piersi, udaje się uzyskać coraz więcej trwałych wyleczeń. Wciąż trwają badania nad optymalnym wykorzystywaniem dostępnych metod terapii oraz nad nowymi lekami. W terapii skojarzonej wykorzystuje się nowoczesne techniki chirurgiczne, radioterapię, hormonoterapię, leczenie celowane, immunoterapię oraz tradycyjną chemioterapię.



Rysunek 1: Strategie poprawy skuteczności chemioterapii — model intensyfikacji leczenia systemowego poprzez wzrost gęstości dawki
Źródło: Breast Care 2016 [2]

Główną przyczyną zgonów wśród chorych z rakiem piersi są przerzuty odległe. Dlatego większość aktualnie prowadzonych na świecie badań nad systemowym leczeniem uzupełniającym ma na celu zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia. Podstawowa rola leczenia uzupełniającego polega na niszczeniu mikroprzerzutów, które mogłyby w przyszłości stać się potencjalnym źródłem rozwoju odległych makroprzerzutów. Na obecnym etapie wiedzy uważa się, że można to osiągnąć między innymi poprzez wprowadzenie nowych, jeszcze skuteczniejszych leków. Podejmuje się także próby zwiększenia skuteczności leczenia uzupełniającego, poprzez zwiększenie intensywności chemioterapii złożonej z tradycyjnych cytostatyków wykazujących największą aktywność wobec komórek raka piersi (antracykliny, taksany). Cel ten można osiągnąć eskalując dawkę jednego lub kilku cytostatyków w danym cyklu albo poprzez podawanie chemioterapii w standardowych dawkach ze skróceniem odstępu (interwału) pomiędzy cyklami — tzw. dose-dense (dd) — dosłownie: „gęstą dawką”. W trakcie randomizowanych badań w grupie pacjentek, którym podawano chemioterapię częściej, choć bez zmiany dawek poszczególnych cytostatyków, uzyskano istotnie wyższy odsetek czteroletnich przeżyć wolnych od choroby (DFS). W badaniu numer C9741 cykle chemioterapii uzupełniającej AC (doksorubicyna + cyklofosfamid) podawano co dwa tygodnie, a nie, jak zalecał dotychczasowy standard, co trzy. Uzyskano znamiennej statystycznie poprawę czteroletnich DFS (82% w kohorcie dose-dense, 75% w pozostałych) [3]. Inne badania wskazały na szczególną korzyść z tego typu leczenia wśród pacjentek <50 rż z tzw. potrójnie ujemnym fenotypem raka piersi (brak receptorów steroidowych, brak nadekspresji

receptora HER-2) [4, 5]. Należy zaznaczyć, że tzw. chemioterapia dose-dense wciąż budzi wiele kontrowersji, głównie wobec braku jednoznacznych dowodów na poprawę najważniejszego punktu końcowego, jakim jest w onkologii przeżycie całkowite (OS, overall survival). Pomimo tych kontrowersji znalazła swoje miejsce w aktualnych standardach wielu onkologicznych towarzystw naukowych [6].

Skrócenie interwału pomiędzy cyklami, choć wydaje się nie zwiększać ryzyka uszkodzenia mięśnia sercowego [2], to jednak wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem toksyczności hematologicznych, przede wszystkim neutropenii i gorączki neutropenicznej. Chemioterapia AC jest zaliczana do schematów o niskim/pośrednim ryzyku wystąpienia GN, ale stosowanie jej co 2 tygodnie zwiększa to ryzyko do >20%, co obliuguje do pierwotnej profilaktyki z wykorzystaniem czynników wzrostu [7–9]. Zastosowanie filgrastymu, czynnika wzrostu neutrofilii (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) jest integralnym elementem schematów typu dose-dense. Zalecenia towarzystw onkologicznych obligują do zastosowania tzw. długodziałającego G-CSF, czyli jego pegylowanej formy, głównie z uwagi na wygodę podawania (pojedyncza dawka podskórna około 24 godziny po zakończeniu chemioterapii) [8]. Farmakodynamika *pegfilgrastymu* pozwala na zmniejszenie klirensu nerkowego i samoo ograniczanie się stężenia filgrastymu pod wpływem rosnącego stężenia neutrofilii w krwi obwodowej w mechanizmie autoregulacji klirensu granulocytów obojętnochłonnych.

Aktualnie w lecznictwie otwartym, dostępny jest inny pegylowany koniugat filgrastymu — *lipegfilgrastym*. Badania wykazały jego „niepodrzędność” względem *pegfilgrastymu*. Choć jego zastosowanie w leczeniu wspomagającym nie jest wciąż powszechne, to bezpieczeństwo i skuteczność *lipegfilgrastymu* została potwierdzona w badaniach z udziałem pacjentek leczonych z powodu raka piersi, tym niemniej literatura dotycząca zastosowania tego leku w schematach dose-dense jest wciąż uboga [10, 11].

Opis przypadku

U 34-letniej kobiety, z zawodu mleczarki, rozpoznano (na podstawie biopsji gruboigłowej i badań obrazowych) raka piersi lewej o wyjściowym klinicznym zaawansowaniu cT1 N0 (IA wg TNM). W wywiadzie nie stwierdzono istotnych czynników ryzyka predysponujących do rozwoju raka piersi, ani obciążeń rodzinnych sugerujących dziedziczny charakter nowotworu. W przeszłości pacjentka przeżyła laparoskopową cholecystektomię z powodu kamicy żółciowej oraz owariektomię prawostronną z powodu torbieli jajnika. Nie leczyła się nigdy z powodu chorób przewlekłych. Dwukrotnie była w ciąży, dwukrotnie rodziła przez cięcie cesarskie bez powikłań. Badanie histopatologiczne materiału z biopsji gruboigłowej wykazało obecność naciekającego, przewodowego raka piersi G3 (*Invasive ductal carcinoma of the breast of no special type*) o indeksie mitotycznym (Ki-67) ok. 90%. Badanie immunohistochemiczne potwierdziło potrójnie negatywny status receptorowy (ER 0%, PR 0%, HER-2 score 0). Wykluczono obecność przerzutów

odległych. Ze względu na niskie zaawansowanie choroby zaproponowano chorej leczenie oszczędzające, jednak na wyraźne życzenie pacjentki ostatecznie wykonano lewostronną mastektomię radykalną zmodyfikowaną z limfadenektomią pachową. Pooperacyjne badanie histopatologiczne guza o wymiarze 1,6 cm potwierdziło potrójnie ujemny status receptorów i wysoki indeks mitotyczny, a zaawansowanie nowotworu ostatecznie oceniono na pT1c N0. Z uwagi na stwierdzone czynniki ryzyka (młody wiek, potrójnie negatywny status receptorowy i niski stopień zróżnicowania) pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii dose-dense 4xddAC14 -> 12xPTX7 (4 cykle dokсорubicyna 60 mg/m² iv + cyklofosfamid 600 mg/m² iv, podawane co 2 tygodnie, następnie 12 cykli *paclitaxel* 80 mg/m² iv, co tydzień). W obowiązkowej profilaktyce GN w trakcie leczenia schematem ddAC każdorazowo w dniu drugim zastosowano długodziałający G-CSF — *lipegfilgrastym*.

W badaniach kontrolnych, w dniu poprzedzającym podanie kolejnego cyklu leczenia ddAC, poziom granulocytów obojętno-chłonnych w morfologii krwi odwodowej utrzymywał się w granicach normy. W trakcie leczenia stwierdzono bezobjawową anemię w stopniu 2 wg CTCAE 4.0 i małopłytkowość w stopniu 1 wg CTCAE 4.0. Nie stwierdzono incydentów gorączki, istotnych klinicznie nudności i wymiotów, a stan kliniczny pacjentki w opisywanym czasie pozostawał stabilny. Aktualnie pacjentka kontynuuje leczenie uzupełniające taksanem.

Dyskusja

Rak piersi stanowi istotny problem kliniczny wśród kobiet na świecie. Ponadto, na przełomie XX i XXI wieku zaobserwowano istotny wzrost zachorowań na raka piersi u kobiet poniżej 40 roku życia. Na przykład w Polsce, w 1999 roku stwierdzono 500 nowych zachorowań w tej grupie kobiet, a w 2012 roku już blisko 900 [12]. Na całym świecie toczą się badania nad optymalizacją leczenia, a przede wszystkim poprawą wyników odległych. Do sukcesów w tej dziedzinie można zaliczyć m. in. rozwój chirurgicznych technik leczenia oszczędzającego, implementację do leczenia neo- i adjuwantowego leków ukierunkowanych molekularnie (terapię anty-HER-2), ale także rosnącą wiedzę na temat nowych sposobów podawania tradycyjnej chemioterapii. Do tej ostatniej należy model intensyfikacji leczenia systemowego poprzez wzrost gęstości dawki. Niewątpliwie najlepszymi kandydatkami do leczenia schematami dose-dense są młodsze chore, głównie ze względu na dobry stan sprawności i brak chorób współistniejących, oczywiście pod warunkiem, że toksyczność wczesna i późna takiego modelu leczenia jest akceptowalna.

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów zastosowano w praktyce klinicznej po raz pierwszy w 1987 r. [13]. Szybko lek ten stał się nieodłącznym elementem leczenia wspomagającego w onkologii, a szczególnie w hematologii. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne zarówno z krótko-, jak i długodziałającymi G-CSF, nie wskazuje na istotny wzrost ryzyka mielodysplazji oraz białaczek w grupach stosujących je pacjentów, w porównaniu do osób leczonych bez ich użycia [14]. *Lipegfil-*

grastym w jednym z badań rejestracyjnych zastosowano w grupie pacjentów z rakiem piersi w stopniu zaawansowania II–IV otrzymujących do 4 cykli chemioterapii złożonej z dokсорubicyny i docatakselu (AT). Badanie to wykazało „niepodrzędnosc” 6 mg *lipegfilgrastymu* względem 6 mg *pegfilgrastymu* w redukcji występowania neutropenii [10]. W literaturze odnajdujemy coraz więcej przykładów zastosowania *lipegfilgrastymu* zarówno w onkologii, jak i hematologii [15–18].

Przyjmując równorzędność obu dostępnych długodziałających G-CSF w leczeniu wspomagającym w czasie chemioterapii AC dose-dense zastosowano *lipegfilgrastym*. Jego użycie skutecznie zapobiegło neutropenii i związanym z nią powikłaniom (gorączka neutropeniczna, infekcja, konieczność stosowania antybiotyków, dodatkowa hospitalizacja). Nie stwierdzono również wczesnych działań niepożądanych leku, wśród których typowo dominują bóle kości i stawów.

Wnioski

Chemioterapia typu dose-dense, z uwagi na potencjalnie największą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, zajmuje ważne miejsce w leczeniu uzupełniającym raka piersi. Szczególnie jest zalecana w grupie młodszych pacjentek z tzw. grupy wysokiego ryzyka nawrotu (np. z potrójnie ujemnym fenotypem raka). W opisanym przypadku, *lipegfilgrastym* okazał się być skuteczny w zapobieganiu GN i bezpieczny w odniesieniu do ewentualnych możliwych powikłań wczesnych związanych z zastosowaniem czynnika wzrostu. Odległe skutki jego użycia i porównanie skuteczności z *pegfilgrastymem*, w tym wskazaniu, wymaga dalszych badań.

Bibliografia

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. *Nowotwory piersi u kobiet*. online, 2015. [dostęp: 21.09.2016], dostępny w Internecie: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-piersi-kobiet/>.
2. Möbus V. *Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy in Breast Cancer: Standard of Care in High-Risk Patients*. *Lancet*, 2016. 11:8–12.
3. Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C. et al. *Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741*. *J Clin Oncol*, 2003. 21:1431–9.
4. Del Mastro L., de Placido S., Bruzzi P. et al. *Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2x2 factorial, randomized phase 3 trial*. *Lancet*, 2015. 385:1863–72.
5. Partridge A.H., Pagani O., Abulkhair O. et al. *First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1)*. *Breast*, czerwiec 2014. 23(3):210–20.
6. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up*. *Ann Oncol*, 2013. 24:7–23.
7. NCCN Guidelines Version 2.2016. *Invasive Breast Cancer*. online, 2015. [dostęp: 21.09.2016], dostępny

- w Internecie: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- NCCN Guidelines Version 2.2016. *National Comprehensive Cancer Network*. online, 2015. [dostęp: 21.09.2016], dostępny w Internecie: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.
 - Burstein H.J. *Myeloid growth factor support for dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer*. *Oncology* (Williston Park), grudzień 2006. 20(14 Suppl 9):13–5.
 - Bondarenko I., Gladkov O.A., Elsaesser R. *et al.* *Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy*. *BMC Cancer*, 2013. 13:386.
 - Wang L., Baser O., Kutikova L. *et al.* *The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Support Care Cancer*, listopad 2015. 23(11):3131–40.
 - Pogoda K., Niwińska A., Jagiełło-Gruszfeld A. *et al.* *Leczenie młodych chorych na raka piersi*. *Onkol Prakt Klin Edu*, 2015. 1(2):130–45.
 - Dale D.C. *The discovery, development and clinical applications of granulocyte colony-stimulating factor*. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 1998. 109:27–38.
 - Hershman D., Neugut A.I., Jacobson J.S. *et al.* *Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99:196–205.
 - Volovat C., Bondarenko I., Gladkov O. *et al.* *Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with placebo in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: post hoc analysis of elderly versus younger patients*. *Support Care Cancer*, aug 2016. strony 1–8. doi:10.1007/s00520-016-3347-3.
 - Zou L., Buchner A., Roberge M. *et al.* *Immunogenicity Assessment of Lipegfilgrastim in Patients with Breast Cancer Receiving Chemotherapy*. *J Immunol Res*, mar 2016. strony 1–7. doi: 10.1155/2016/9248061.
 - Ratti M. i Tomasello G. *Lipegfilgrastim for the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia*. *Expert Rev Clin Pharmacol*, styczeń 2015. 8(1):15–24.
 - Kuliczkowski K., Wróbel T., Page J.H. *et al.* *Wpływ lipegfilgrastymu na odnowę hematologiczną i leczenie wspomagające u pacjentów z nowotworami limfoproliferacyjnymi po megachemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych*. *OncoReview*, 2016. 6(2):B91–B96.
 - Burstein H.J., Parker L.M., Keshaviah A. *et al.* *Efficacy of pegfilgrastim and darbepoetin alfa as hematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 2005. 23:8340–7.

Wkład autorów/authors' contribution: Mateusz Malik – główny autor; Paweł Różanowski – współautor, nadzór merytoryczny, redakcja artykułu, korekta artykułu

Autorzy

MALIK Mateusz Włodzimierz lekarz

ur. w 1987 r.



Dziedzina nauki: w trakcie specjalizacji z onkologii klinicznej.

Studia: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (2012 r.).

Przebieg pracy zawodowej:

- Lekarz rezydent, SP ZOZ MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie; Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii (2014–);
- Redaktor naczelny portalu www.MedFor.me (2014–);
- Lekarz stażysta, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego; Wrocław (2012–2013).

Dorobek naukowy:

- * Sub-Investigator w badaniach klinicznych prowadzonych w miejscu pracy; Olsztyn, 2015– (Aktywny udział i doświadczenie w badaniach nad nowymi lekami m.in. w raku piersi, raku jelita grubego, wyniszczeniu nowotworowym)

czenie w badaniach nad nowymi lekami m.in. w raku piersi, raku jelita grubego, wyniszczeniu nowotworowym)

- * PCA3 as a prostate specific molecular cancer marker (II International Student Conference of young medical Researchers, Wrocław, April 13–14th 2012)
- * Rak drobnokomórkowy o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Opis przypadku. (XIII Zjazd Naukowo-Szkoleniowy Lekarzy Warmii i Mazur, November 28–29th 2014)

Działalność w organizacjach:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, członek (2015–)
- Porozumienie Rezydentów OZZL (2016–)
- Studenckie Koło Naukowe Onkologii we Wrocławiu, członek (2010–2012)
- Studenckie Koło Naukowe Medycyny Molekularnej we Wrocławiu, przewodniczący (2009–2012)
- Studenckie Koło Naukowe Genetyki we Wrocławiu, członek (2010–2012)
- Studenckie Koło Naukowe Radiologii we Wrocławiu, członek (2008–2010)

Języki obce: angielski, łaciński.

Zainteresowania: muzyka filmowa, historia najnowsza.

Sposób spędzania wolnego czasu: turystyka rowerowa, piłka nożna, kino.