

## ONKOLOGIA

# Nie dopuszczajmy do ciężkiej neutropenii

Rozmawiała Monika Stelmach



Fot. Archiwum Termedia

O terapii onkologicznej w czasach COVID-19, leczeniu wspomagającym oraz zapobieganiu neutropenii i ryzyku infekcji mówi prof. dr hab. n. med. Andrzej Szawłowski, chirurg onkolog, konsultant w dziedzinie onkologii w Szpitalu Medicover w Warszawie.

**Towarzystwa naukowe oraz lekarze onkolodzy apelują do pacjentów, aby mimo ograniczeń związanych z epidemią koronawirusa zgłaszali się do lekarza, jeśli mają objawy choroby lub wymagają kontynuacji terapii przeciwnowotworowej, ponieważ nowotwory złośliwe to stany zagrażające życiu.**

Chorzy boją się wizyty u lekarza ze względu na ryzyko zakażenia koronawirusem związane z pobytem w placówce ochrony zdrowia. Liczą na to, że sytuacja szybko się unormuje i wtedy zaczną lub wznowią terapię. Oczywiście pobyt w przychodni czy szpitalu jest pewnym czynnikiem ryzyka zachorowania na COVID-19, ale zaniechanie leczenia może być bardziej niebezpieczne niż potencjalne zakażenie SARS-CoV-2. Nowotwory są stanami nagłymi, które wymagają szybkiej interwencji medycznej. Niezależnie od sytuacji epidemiologicznej nie możemy czekać z terapią. Pamiętajmy też, że choroba nowotworowa jest czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ponieważ prowadzi do osłabienia odporności organizmu. A im bardziej zaawansowany nowotwór, tym większe ryzyko powikłań infekcyjnych. Z tego względu zaniechanie diagnozy i terapii onkologicznej trudno zaliczyć do profilaktyki koronawirusowej.

**Czy oddziały onkologiczne są gotowe na przyjmowanie pacjentów w czasie epidemii?**

My, onkolodzy, jesteśmy gotowi na leczenie chorych. Otrzymaliśmy rekomendacje i wytyczne, jak zabezpieczyć przed zakażeniem personel i pacjentów na terenie placówek ochrony zdrowia. Choć nie uchronią nas one w 100 proc. przed infekcją, to z pewnością pozwalają zmniejszyć jej

### Wyróżnia się cztery stopnie nasilenia neutropenii:

- I – łagodna: liczba bezwzględna neutrofilów (*absolute neutrophil count – ANC*)  $1,9-1,5 \times 10^3/l$ ,
  - II – umiarkowana: ANC  $1,4-1,0 \times 10^3/l$ ,
  - III – ciężka: ANC  $0,9-0,5 \times 10^3/l$ ,
  - IV – bardzo ciężka: ANC  $< 0,5 \times 10^3/l$ .
- Norma dla leukocytów wynosi  $1,5 \times 10^9$  komórek/l.

ryzyko. To nie jest epidemia, która pewnego dnia definitywnie się zakończy. Prawdopodobnie wirus zostanie z nami na wiele miesięcy, tak jak grypa. Musimy nauczyć się funkcjonować w nowych warunkach i wychodzi nam to coraz lepiej. Szpitale dopracowały zasady postępowania. Zakażeń w placówkach ochrony zdrowia powinno być zdecydowanie mniej. Dziś największą przeszkodą jest strach pacjentów przed zakażeniem koronawirusem. Problemem może być też zbyt niska wiedza w środowisku lekarzy POZ, którzy są pierwszą stacją na drodze do leczenia onkologicznego, ale nie zawsze wiedzą, w jaki sposób pokierować pacjenta w czasie epidemii. A często właśnie od lekarza rodzinnego zależy, czy pacjent zgłosi się na terapię. Onkolodzy mają kompetencje, żeby zdecydować, czy w przypadku konkretnego pacjenta można z leczeniem poczekać do czasu wygaśnięcia epidemii, czy należy je podjąć szybko, np. ze względu na zmiany złośliwe.

#### W jaki sposób postępować z pacjentami, u których lekarz stwierdza zakażenie koronawirusem?

Chociaż nie mamy jeszcze dużego doświadczenia w leczeniu COVID-19, to nie jest to przecież pierwsza wirusowa choroba zakaźna, z jaką się spotykamy. Kiedy pacjent ma infekcję, w pierwszej kolejności leczymy zakażenie, a następnie wdrażamy terapie onkologiczne: chirurgiczne – główna metoda w leczeniu nowotworów litych, np. układu pokarmowego, oraz chemioterapię czy radioterapię jako leczenie pomocnicze.

#### Coraz częściej mówi się o tym, że zamrożenie ochrony zdrowia w zakresie leczenia innych chorób niż COVID-19 może spowodować większą liczbę zgonów niż zakażenia koronawirusem.

Z pewnością wydłużą się kolejki i czas oczekiwania na leczenie, ponieważ przez wiele miesięcy było ono ograniczone, a zapadalność na choroby nowotworowe nie zamroziła się wraz z zamrożeniem ochrony zdrowia w zakresie leczenia planowego. Obawiam się, że efektem ubocznym stanu epidemii w Polsce może być pogorszenie wyników leczenia pacjentów z chorobami przewlekłymi, w tym nowotworowymi. Terapia skojarzona obejmująca chirurgię, chemioterapię, radioterapię czy metody medycyny nuklearnej daje najlepsze wyniki, gdy można przeprowadzić wszystkie jej etapy zgodnie z planem. Przyjmuje się,



Fot. istockphoto

że optymalnym czasem wszczęcia leczenia uzupełniającego jest okres nie później niż 6 tygodni po interwencji chirurgicznej. Takie działanie ma na celu nie dopuścić do rozsiewu i progresji raka oraz powstawania szczepów komórek opornych na leczenie. Kiedy dojdzie do repopulacji komórek nowotworowych, bardzo trudno jest uzyskać pomyślne wyniki, czyli 5-letnie przeżycie, co jest kryterium skuteczności terapii onkologicznej. Zbyt późne rozpoczęcie leczenia uzupełniającego to jeden z głównych powodów niepomyślnych wyników terapii.

#### Leczenie pomocnicze odgrywa też pewną rolę w terapii przedoperacyjnej.

Terapia neoadiuwantowa osłabia biologię nowotworu. W przypadku guzów litych

nieresekcyjnych leczenie indukcyjne ma na celu doprowadzenie do regresji guza, tak aby można go było usunąć w granicach zdrowych tkanek. Chemioterapię stosuje się też u pacjentów ze złymi czynnikami rokowniczymi, żeby zapobiec rozsiewowi systemowemu i przerzutom odległym do węzłów chłonnych oraz narządów mięszczykowych. Wchodzimy w erę terapii celowanych, które bardzo podniosły efektywność leczenia uzupełniającego. Niestety jeszcze nie we wszystkich nowotworach możemy po nie sięgać. Spersonalizowane leczenie najczęściej stosuje się w guzach stromalnych (GIST) oraz w HER-dodatnim raku piersi, w sumie u ok. 20 proc. chorych. W przypadku innych nowotworów wciąż trwają poszukiwania skutecznych leków.

”

Należy zrobić wszystko, żeby nie doprowadzić do stanu zwanego nadirem, czyli maksymalnego zmniejszenia liczby neutrofilów, kiedy między 6. a 14. dniem leczenia dochodzi do największego uszkodzenia szpiku kostnego

#### Terapia onkologiczna ma jednak skutki uboczne. Jednym z najczęstszych powikłań jest neutropenia, która zwiększa ryzyko infekcji wirusowych i bakteryjnych, co budzi niepokój szczególnie w czasie epidemii COVID-19.

Neutropenia wiąże się z obniżeniem poziomu granulocytów w surowicy krwi obwodowej. Najsilniejszym objawem jest gorączka neutropeniczna, kiedy temperatura wynosi  $38^{\circ}\text{C}$  i więcej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego powikłania zachodzi szczególnie w przypadku nowotworów systemowych, w tym ostrej białaczki. Ciężka neutropenia wiąże się ze stanem zagrożenia życia wynikającym z ryzyka wystąpienia poważnych powikłań infekcyjnych, np. ▶

”

Można zaryzykować twierdzenie, że nie sztuka chorego zoperować, bo to kwestia pewnego rzemiosła chirurgicznego. Ważna jest natomiast umiejętność wyprowadzenia go z różnych zagrożeń okołoperacyjnych. Bez prawidłowego zaplanowania całości leczenia, przewidywania jego efektów, ale też możliwych niekorzystnych następstw, terapia nowotworów może być nieskuteczna



Fot. Archiwum Termedii

# ONKOLOGIA

”

Lekiem z wyboru jest czynnik wzrostu G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*). Działanie G-CSF polega na pobudzeniu proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych oraz prekursorowych linii neutrofilów. Pod wpływem G-CSF wydłuża się okres półtrwania i nasilają się zdolności fagocytarne neutrofilów. Dlatego czynnik ten daje dobre efekty w przypadku wystąpienia neutropenii



Fot. istockphoto

► zapalenia płuc. Niedobór limfocytów grozi podatnością na zakażenia grzybicze, wirusowe i bakteryjne szczepami odpornymi na antybiotyki, typu *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli* czy *Klebsiella pneumoniae*. W takich przypadkach konieczna jest antybiotykoterapia o szerokim spektrum działania, łącznie z antybiotykami ratującymi życie z grupy karbapenemów. Poza zagrożeniem związanym z ciężkimi infekcjami neutropenia, która występuje w trakcie leczenia, w istotny sposób zaburza prawidłowy przebieg terapii. Wymusza bowiem przerwy w leczeniu, co może prowadzić do zmniejszenia jego efektywności.

#### Na ile możemy zapobiegać neutropenii?

Mogę zaryzykować twierdzenie, że nie sztuka chorego zoperować, bo to kwestia pewnego rzemiosła chirurgicznego. Ważna jest natomiast umiejętność wyprowadzenia go z różnych zagrożeń okołoperacyjnych. Bez prawidłowego zaplanowania całości leczenia, przewidywania jego efektów, ale też możliwych niekorzystnych następstw, terapia nowotworów może być nieskuteczna. Jednym z elementów, który należy brać pod uwagę, są skutki uboczne uzupełniającego leczenia onkologicznego. Niektórym z nich możemy zaradzić, zanim pojawią się pierwsze niepokojące sygnały. Znamy czynniki ryzyka rozwoju neutropenii u pacjentów onkologicznych. Wiemy, że są zależne od zastosowanej terapii cytotoksycznej oraz indywidualnych predyspozycji i stanu zdrowia pacjenta. Należą do nich wiek powyżej 60–65 lat, zły stan ogólny, niedożywienie, niewydolność wątroby, niedokrwistość i obecność chorób współistniejących, ale też stopień zaawansowania choroby nowotworowej oraz umiejscowienie w obrębie szpiku

kostnego. Wystąpienie neutropenii wiąże się też z rodzajem i dawką leku, ilością schematów i cykli leczenia, zastosowaniem cewników naczyniowych i przebytą radioterapią. Im więcej procedur medycznych, im silniejsze leki i dłuższe leczenie, tym większe ryzyko powikłań. W takich sytuacjach należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii zapobiegającej wystąpieniu neutropenii i gorączki neutropenicznej. Dzięki regularnym badaniom krwi można w porę wychwycić spadek liczby białych krwinek i zastosować leczenie, zanim dojdzie do ciężkiej neutropenii. Należy zrobić wszystko, żeby nie doprowadzić do stanu zwanego nadirem, czyli maksymalnego zmniejszenia liczby neutrofilów, kiedy między 6. a 14. dniem leczenia dochodzi do największego uszkodzenia szpiku kostnego.

#### Jakie są możliwości terapeutyczne?

Lekiem z wyboru jest czynnik wzrostu G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*). Działanie G-CSF polega na pobudzeniu proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych oraz prekursorowych linii neutrofilów. Pod wpływem G-CSF wydłuża się okres półtrwania i nasilają się zdolności fagocytarne neutrofilów. Dlatego czynnik ten daje dobre efekty w przypadku wystąpienia neutropenii. W profilaktyce pierwotnej najlepsze wyniki osiąga się, podając filgrastym lub lenograstym. Mamy do dyspozycji również lek nowszej generacji – pegfilgrastym, który ma przedłużony czas działania.

#### Jakie postępowanie należy wdrożyć, jeśli lek nie został podany profilaktycznie, a pacjent ma neutropenię?

Wtedy również podaje się czynnik wzrostu. Wskazaniem do użycia G-CSF jest wystąpie-

nie gorączki neutropenicznej lub neutropenii bez gorączki, kiedy wyniki badań pokazują, że liczba leukocytów spadła do  $< 1,0 \times 10^9$  komórek/l. Proponowana dawka G-CSF wynosi 5 mg/kg m.c./dobę podskórnie – do czasu uzyskania liczby neutrofilów  $> 1,0 \times 10^9$ /l. Leki z grupy G-CSF skracają czas trwania neutropenii, przyspieszają powrót prawidłowej liczby granulocytów oraz łagodzą przebieg gorączki neutropenicznej. Leczenie należy wdrożyć możliwie najszybciej, ponieważ czas trwania neutropenii ma istotne

znaczenie rokownicze – powyżej 2 tygodni istnieje duże ryzyko powikłań infekcyjnych. Średnio czas stosowania terapii wspomagającej wynosi 7 dni. I chociaż najczęściej neutropenia jest stanem przejściowym, a po zakończeniu terapii poziom leukocytów odbudowuje się samoistnie, to nie powinniśmy dopuścić do gorączki neutropenicznej oraz ryzyka ciężkich powikłań infekcyjnych zagrożających życiu pacjenta. Tym bardziej, że mamy narzędzia, żeby takie sytuacje przewidywać i skutecznie leczyć. ■

### Leczenie systemowe chorych na nowotwory łite w trakcie pandemii SARS-CoV-2 – kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Zalecenia dotyczące gorączki neutropenicznej w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego

Z uwagi na fakt, że objawowa infekcja SARS-CoV-2 przebiega z wysoką gorączką, bez wykonania badań diagnostycznych trudno odróżnić pierwsze objawy COVID-19 od gorączki neutropenicznej. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami chorzy z podejrzeniem COVID-19 (co najmniej jeden z następujących objawów: gorączka, kaszel, duszność) powinni być izolowani w odpowiednio wyposażonych pomieszczeniach (śluzka, środki ochrony osobistej, pulsoksymetr, termometr, dostęp do gazów medycznych, zestaw do resuscytacji), a następnie poddawani dalszej diagnostyce. Nie ulega wątpliwości, że każdy pacjent z objawami sugerującymi COVID-19 (również chory wyłącznie z „klasyczną” gorączką neutropeniczną) może w obecnej sytuacji poważnie zaburzyć funkcjonowanie całej jednostki leczniczej i zdeorganizować pracę personelu medycznego. W związku z tym w celu maksymalnego ograniczenia ryzyka występowania gorączek neutropenicznych u chorych poddawanych chemioterapii zaleca się na czas trwania pandemii SARS-CoV-2 profilaktyczne stosowanie czynników wzrostu (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) u:

- wszystkich chorych otrzymujących chemioterapię z grupy pośredniego (10–20 proc.) ryzyka występowania gorączki neutropenicznej;
- wszystkich chorych otrzymujących chemioterapię, u których w trakcie aktualnie stosowanego schematu obserwowano epizod neutropenii G3 wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) ( $< 1000/\text{mm}^3$ ).