

Kazuistika: Výskyt grade IV neutropenie a febrilní neutropenie u pacientky s generalizovaným karcinomem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosfamid/Myocet

A Case Report: Neutropenia Grade IV and Febrile Neutropenia in a Metastatic Breast Cancer Patient Treated With Palliative Chemotherapy Cyclophosphamide/Myocet

Kubeček O.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Febrilní neutropenie patří k nejzávažnějším komplikacím protinádorové léčby. Jedná se o život ohrožující stav, který vede k nárůstu morbidity, mortality a finančních nákladů spojených s podpůrnou léčbou. Růstové faktory myeloidní řady (colony-stimulating factors – CSF) představují účinnou prevenci u pacientů léčených chemoterapií s vysokým rizikem vzniku febrilní neutropenie, a to jak u pacientů léčených s kurativním záměrem, tak u paliativní léčby, pokud ta prokazatelně prodlužuje celkové přežití nebo dobu do progresu onemocnění. **Popis případu:** Následující kazuistika popisuje případ 45leté pacientky s metastatickým karcinomem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosfamid/Myocet, u které se opakovaně vyskytly epizody závažné neutropenie, vč. febrilní neutropenie po 2. cyklu. Neutropenie grade IV po prvním cyklu byla úspěšně zvládnuta kombinovanou antibiotickou a antimykotickou léčbu podávanou společně s filgrastimem. Po druhém cyklu došlo přes předchozí profylaktické podání pegfilgrastimu k rozvoji febrilní neutropenie. Po deseti dnech parenterální antibiotické a antimykotické léčby (bez dalšího podání CSF) došlo k normalizaci krevního obrazu. Chemoterapie byla od 3. cyklu redukována o 25 % a od 4. cyklu byl podáván pouze Myocet v monoterapii. 5. a 6. cyklus se při profylaktickém podání filgrastimu obešel bez komplikací ve smyslu myelotoxicity. **Závěr:** Případ demonstruje problematiku rozvoje hematotoxických komplikací při podání chemoterapie a využití růstových faktorů myelopoézy v prevenci a terapii neutropenie. Přes jejich použití bylo v rámci paliativní léčby nutno redukovat dávku chemoterapie.

Klíčová slova

neutropenie – faktory stimulující kolonie – filgrastim – pegfilgrastim

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Ondřej Kubeček
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: okubec@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 28. 3. 2013

Přijato/Accepted: 4. 4. 2013

Summary

Background: Febrile neutropenia is a major toxicity of myelosuppressive chemotherapy. It is a potentially fatal complication which leads to increase in morbidity, mortality and treatment costs. Myeloid growth factors (colony-stimulating factors – CSFs) can effectively reduce the incidence of severe neutropenia in patients treated with high-risk chemotherapy regimens in both curative and palliative therapy. **Case:** We present a case of the 45-year-old metastatic breast cancer patient treated with palliative chemotherapy cyclophosphamide/Myocet who repeatedly presented with severe neutropenia, including febrile neutropenia after the second cycle of chemotherapy. Grade IV neutropenia was successfully managed with the combination of antibiotic and antimycotic drugs administered together with filgrastim. The second cycle of chemotherapy was complicated with a febrile neutropenia episode despite previous prophylactic use of pegfilgrastim. There was a complete restitution in white blood count after ten days of antibiotic and antimycotic therapy (without additional use of CSF). However, the chemotherapy had to be reduced by 25% since the third cycle and Myocet monotherapy was used since the fourth cycle. With the prophylactic use of five doses of filgrastim there was no adverse event of myelotoxicity in the fifth and sixth cycle. **Conclusion:** This case demonstrates the development of myelotoxicity in chemotherapy treated patient and the use of myeloid growth factors for the prevention and treatment of febrile neutropenia. A dose reduction was required despite the use of GSF.

Key words

neutropenia – colony-stimulating factors – filgrastim – pegfilgrastim

Úvod

Febrilní neutropenie patří k nejzávažnějším komplikacím protinádorové léčby. Jedná se o život ohrožující stav, který vede k nárůstu morbidity, mortality a finančních nákladů spojených s podpůrnou léčbou. Zvládnutí febrilní neutropenie často vyžaduje prodloužení hospitalizace. To má mj. negativní vliv na kvalitu života nemocných. Výskyt febrilní neutropenie navíc nezřídka vede k nutnosti odložení cyklu chemoterapie nebo redukci dávek, což může nepříznivě ovlivnit celkový výsledek léčby. Na významu tudíž nabývá využití stimulačních faktorů myelopoézy, které prokazatelně snižují incidenci chemoterapií indukované neutropenie [1]. Faktory stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) jsou růstové faktory myeloidní řady, které stimulují proliferaci, diferenciaci a aktivaci neutrofilů v kostní dřeni [2]. Jejich rutinní použití v primární profylaxi febrilní neutropenie je poměrně nákladné. Jsou proto indikovány jen u vysoce myelotoxických chemoterapeutických režimů, při nichž riziko febrilní neutropenie přesahuje 20 % [3]. Vzhledem k tomu, že v současnosti jsou k dispozici tzv. biosimilars (nové verze existujících biofarmaceutických přípravků, u kterých vypršela patentová ochrana), náklady na léčbu se snižují. V České republice jsou v současné době registrovány tyto preparáty: originální přípravek Neupogen (filgrastim) a jeho biosimilars (Biograstim, Filgrastim Hexal, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim a Zarzio) a dále pegylovaný

přípravek Neulasta (pegfilgrastim) s prodlouženou dobou působení.

Kazuistika

Následující kazuistika popisuje případ 45leté pacientky s metastatickým karcinodem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosfamid/Myocet, u které se opakovaně vyskytly epizody závažné neutropenie, včetně febrilní neutropenie po druhém cyklu chemoterapie. Pacientka byla pro karcinom prsu léčena od roku 2003. Histologicky se jednalo o ductální adenokarcinom (G2, ER 80 %, PR 2 %, Ki-67 15 %, Her-2/neu neg.) v rozsahu cT3N1M0. Absolvovala 6 cyklů neoadjuvantní chemoterapie docetaxel/epirubicin. Následovala parciální mastektomie a exenterace axily vpravo s adjuvantní radioterapií pravého prsu (LD 48,7 Gy/27 frakcí s boostem na lůžko tumoru do 35 frakcí) komplikovaná postiradiačními změnami v oblasti pravé plíce. O dva roky později došlo k biochemickému relapsu onemocnění. Ve 2. linii chemoterapie byla použita kombinace MMM (mitomycin/mitoxantron/metotrexát), celkem 7 cyklů s následnou normalizací onkomarkerů. Dále byla pacientka léčena hormonální terapií – goserelinem (do listopadu 2006) a následně letrozolem. V roce 2008 pacientka podstoupila hysterektomii s bilaterální adnexektomií pro leiomyom dělohy. V resekátu byla však vedle typického leiomyomu zastížena metastáza ductálního karcinomu (G2, ER 70 %, PR neg., Ki-67 15 %, p53 neg., Her-2/neu

neg.). Pro další linii léčby byla zvolena kombinace AC-T (doxorubicin/cyklofosfamid – 4 cykly následované 4 cykly docetaxelu v monoterapii). Pacientka dále pokračovala v hormonální léčbě letrozolem. V únoru 2012 došlo k relapsu onemocnění v játrech. Byla podávána paliativní chemoterapie XENA (kapecitabin/vinorelbin). Následně byla provedena biopsie metastatického procesu v játrech (histologicky trabekulárně uspořádaný adenokarcinom s tvorbou ojedinelých tubulárních formací, ER neg., PR 80 %, Ki-67 20 %, p53 10 %, Her-2/neu 1+ bez amplifikace). Pro paliativní léčbu byla nyní zvolena kombinace cyklofosfamid/Myocet. Vedle základního onkologického onemocnění měla pacientka v osobní anamnéze dilataci dutého systému levé ledviny řešenou zavedením ureterálního stentu v září 2012, sníženou EF levé komory: 45–50 % zjištěnou sonograficky v září 2012, úzkostný stav se somatickými projevy, klaustrofobii a již zmiňovanou hysterektomii s bilaterální adnexektomií pro leiomyom dělohy. Užívala Oxazepam 10 mg tbl. 1–0–1, Citalopram 10 mg 1–0–0, Codein 15 mg tbl. při kašli a Algifen gtt. 30–30–30 kapek.

Neutropenie grade IV se vyskytla již po 1. cyklu paliativní chemoterapie cyklofosfamid/Myocet ve složení cyklofosfamid 1 020 mg (600 mg/m²) a Myocet 102 mg (60 mg/m²). Tehdy byla pacientka přijata pro nespecifické obtíže (bolesti hlavy, slabost, únava a dyspepsie) za 13 dnů po podání chemoterapie. Pacientka byla po celou dobu afebrilní.

Vyšetření krevního obrazu odhalilo neutropenii grade IV (WBC: $0,5 \times 10^9/l$, ANC: $0,07 \times 10^9/l$). Na ultrazvuku břicha bylo zachyceno již známé mnohočetné metastatické postižení jater a vícečetná lymfadenopatie v epigastriu. Dále stacionární nález dilatace dutého systému levé ledviny a lehce obleněná střevní peristaltika. Na RTG hrudníku stacionární nález konsolidace ve středním laloku pravé plíce v.s. postiradiační etiologie. Empiricky byla zahájena parenterální antibiotická a antimykotická léčba (Augmentin 1,2 g nitrožilně po 8 hod, Flucanazol 200 mg nitrožilně po 24 hod). Současně bylo zahájeno podávání filgrastimu (Zarzio 48 MU/den) a parenterální hydratace (1 000 ml fyziologického roztoku/den). Dle kontrolního krevního obrazu po 5 dávkách filgrastimu došlo k normalizaci bílé krevní řady (WBC: $6,02 \times 10^9/l$, ANC: $4,33 \times 10^9/l$). Pacientka byla propuštěna afebrilní, bez klinických známek infekčního onemocnění. Tato komplikace vedla k tomu, že podání 2. cyklu chemoterapie bylo odloženo o 7 dnů. Dávkové schéma zůstalo beze změny, avšak po dokončení 2. cyklu chemoterapie byl pacientce profylakticky aplikován pegfilgrastim (Neulasta 6 mg inj. sol., 24 hod po dokončení chemoterapie). Ani to však nezabránilo vzniku febrilní neutropenie.

Pacientka byla přijata na Kliniku onkologie a radioterapie FN HK za 7 dnů po aplikaci 2. cyklu paliativní chemoterapie cyklofosamid/Myocet, po kterém byla vzhledem k anamnéze neutropenie grade IV po 1. cyklu chemoterapie pacientce aplikována podkožní injekce pegfilgrastimu (Neulasta 6 mg inj. sol., 24 hod po dokončení chemoterapie). Hlavním symptomem při přijetí byla febrilie (38°C anamnesticky), která se objevila náhle v ranních hodinách a byla doprovázena zimnicí. Pacientka si při přijetí stěžovala na dysurické obtíže a pocit tlaku v oblasti pravého močového. Dále byl přítomen persistující kašel. Pacientka užívala Codein a Stop-tussin, avšak bez většího efektu. Objektivní nález byl kromě oslabeného dýchání bazálně vpravo a hypohdratace bez pozoruhodností. Hmotnost: 61 kg, výška: 170 cm, TK 96/82, TF: 96/min. Tělesná teplota při příjmu byla $38,2^\circ\text{C}$.

V krevním obraze byla výrazná leukopenie (WBC: $0,27 \times 10^9/l$) a neutropenie grade IV (ANC: $0,01 \times 10^9/l$). Parametry červené krevní řady a trombocytů byly v mezích normy (HB: 125 g/l, Htc: 0,367, PLT: $162 \times 10^9/l$). V biochemii kromě elevace jaterních obstrukčních enzymů (GMT: 4,06, ALP: 1,73) při známém metastatickém onemocnění jater byla signifikantní elevace CRP (218,4 mg/l), bez přítomnosti dalších abnormalit. Bezprostředně po přijetí byla odebrána hemokultura na aerobní a anaerobní kultivaci a odběr moči ke kultivačnímu vyšetření. Byl zahájen izolační režim a empiricky parenterální antibiotická terapie kombinací Augmentin 1,2 g nitrožilně po 8 hod, Ciprofloxacín 200 mg nitrožilně po 12 hod a Flukonazol 200 mg nitrožilně po 24 hod. V odpoledních hodinách se ještě vyskytla febrilie $38,6^\circ\text{C}$, která ustoupila po 500 mg intravenózně podaného paracetamolu. Následující den byla při febrilní špičce ($38,6^\circ\text{C}$) znovu odebrána hemokultura. Obě hemokultury i kultivace moči však byly negativní. Na provedeném RTG hrudníku byl obraz atelektázy pravého středního laloku v.s. postiradiační etiologie (stacionární nález v porovnání s 3 týdny starým RTG), bez známek čerstvé zánětlivé infiltrace. Ultrazvukové vyšetření ledvin a vývodných cest močových vyloučilo dilataci dutého systému a morfologické změny ledvinového parenchymu. Z chronické medikace byl ponechán citalopram 20 mg tbl. 1–0–0 a codein 15 mg tbl. 1–0–1. V kombinované antibiotické a antimykotické terapii bylo pokračováno celkem 10 dní. Současně byla prováděna parenterální hydratace – Hartmannův roztok 1 000 ml/den. Další epizody febrilie se u pacientky již nevyskytly. Dle kontrolního krevního obrazu provedeného sedmý den hospitalizace došlo k normalizaci nálezu (WBC: $5,27 \times 10^9/l$, ANC: $3,63 \times 10^9/l$), rovněž hodnota CRP signifikantně poklesla (13,8 mg/l). Pacientka byla po dokončení ATB terapie propuštěna afebrilní, bez výraznějších subjektivních potíží.

Při podání 3. cyklu bylo rozhodnuto o redukci dávky o 25 % (Myocet 78 mg, tzn. 45 mg/m^2 , Endoxan 780 mg, tzn. 450 mg/m^2). Pro profylaxi febrilní neutropenie byl tentokrát zvolen fil-

grastim (Zarzio 48 MU/den). Po 7 dávkách byla provedena kontrola krevního obrazu, kde byla zaznamenána neutropenie (WBC: $2,20 \times 10^9/l$, ANC: $0,95 \times 10^9/l$). Z tohoto důvodu bylo rozhodnuto o podání dalších pěti dávek filgrastimu. Pacientka byla propuštěna domů s tím, že si dalších pět dávek Zarzia aplikuje sama a za 6 dnů se dostaví na ambulanci ke kontrole krevního obrazu. Při dimisi byla ještě profylakticky zajištěna ATB/antimykotickou clonou (Ofloxin 200 mg tbl. à 12 hod, Mycomax 100 mg tbl. à 24 hod). Následující kontrolní krevní obraz provedený cestou ambulance pak zachytil už korelát aktivované myelopoézy (WBC: $31,32 \times 10^9/l$, ANC: $26,66 \times 10^9/l$) a pacientka byla naplánována na přijetí k 4. cyklu chemoterapie. Při přijetí k 4. cyklu chemoterapie byl však v krevním obraze zaznamenán opětovný pokles leukocytů (WBC: $3,39 \times 10^9/l$, ANC: $1,34 \times 10^9/l$). Vzhledem k anamnéze opakovaných epizod neutropenie byl v rámci 4. cyklu chemoterapie po normalizaci krevního obrazu podán pouze Myocet v monoterapii (redukována dávka 75 %, tzn. 78 mg, resp. 45 mg/m^2). Následně bylo podáno 7 dávek Zarzia s dostatečnou odpovědí kostní dřevě (WBC: $6,38 \times 10^9/l$, ANC: $4,79 \times 10^9/l$). Pacientce bylo vydáno dalších pět dávek Zarzia, které si aplikovala doma.

Podání 5. a 6. cyklu chemoterapie pak proběhlo v monoterapii Myocet (78 mg, resp. 45 mg/m^2) s podporou filgrastimu (Zarzio 48 MU/den, celkem 5 dávek) po každém cyklu chemoterapie. K dalším komplikacím ve smyslu myelotoxicity již nedošlo. Pacientka dokončila 6 původně plánovaných cyklů paliativní chemoterapie, avšak za cenu redukce dávky chemoterapie o 25 % od 3. cyklu a přechodu na monoterapii Myocet od 4. cyklu.

Výsledky

Neutropenie grade IV a febrilní neutropenie se u pacientky projevil již po prvním, resp. druhém cyklu chemoterapie. To je v souladu se známým faktem, že ke vzniku epizody závažné neutropenie dochází nejčastěji během prvních dvou cyklů chemoterapie [3]. První epizoda neutropenie byla zvládnuta kombinací antibiotické a antimykotické terapie. Ve snaze

zkrátit hospitalizaci a umožnit včasné podání 2. cyklu chemoterapie bylo současně zahájeno podání filgrastimu v dávce 48 MU/den. Po 5 dnech podávání filgrastimu došlo k normalizaci krevního obrazu a pacientka mohla být propuštěna. Druhý cyklus byl podán ve stejném složení, avšak pacientce byl 24 hod po ukončení chemoterapie podán pegfilgrastim v jedné dávce. Ani to však nezaobrnilo vzniku febrilní neutropenie. Epizoda febrilní neutropenie byla úspěšně zvládnuta kombinovanou antibiotickou a antimykotickou léčbou během desetidenní hospitalizace. V souladu s platnými doporučeními nebyl při léčbě vzhledem k předchozí profylaktické aplikaci pegfilgrastimu použit znovu růstový faktor myeloidní řady (důvodem je dlouhodobé působení pegfilgrastimu). 3. cyklus byl podán s redukcí dávky o 25 % a se zajištěním pacientky celkem 12 dávkami filgrastimu. To mělo za následek akcentovanou stimulaci myelopoézy doprovázenou zvýšením bílé krevní řady v periferní krvi, po které však došlo k opětovnému poklesu leukocytů. Po normalizaci krevního obrazu byl podán 4. cyklus chemoterapie, tentokrát však již v monoterapii (Myocet 78 mg, resp. 45 mg/m²). Po něm bylo postupně aplikováno celkem 12 dávek filgrastimu s dostatečným efektem na myelopoézu. Podání 5. a 6. cyklu pak proběhlo ve stejném složení jako 4. cyklus. Po obou cyklech byla pacientka zajištěna 5 dávkami filgrastimu. K dalším projevům myelotoxicity již nedošlo. I přes profylaktické použití G-CSF jsme se tedy nevyhnuli nutnosti redukovat dávku a složení chemoterapie.

Diskuze

Primární profylaxe febrilní neutropenie by měla být rutinní praxí u režimů, při kterých riziko jejího vzniku přesahuje 20 %. Toto doporučení platí zejména pro protinádorovou léčbu podávanou s kurativním záměrem. U paliativní léčby je její užití racionální, pokud podávaná léčba prokazatelně prodlužuje celkové přežití nebo dobu do progresu onemocnění. Alternativou použití růstových faktorů v paliativní léčbě, zejména v případě, pokud je cílem pouze zmírnění symptomů, zůstává redukce dávky chemoterapie, podání chemoterapie až po

spontánní úpravě krevního obrazu či volba méně rizikového režimu [3].

Problematickou otázkou zůstává, kdy v profylaxi užití filgrastim a kdy pegfilgrastim, pegylovaný přípravek s prodlouženou dobou působení. Co se týče účinnosti obou preparátů, doposud není dostatek dat, která by jednoznačně podpořila nadřazenost pegfilgrastimu. Někteří čerstvě provedené retrospektivní studie však naznačují nižší riziko hospitalizace při profylaktickém použití pegfilgrastimu [4]. Jisté tedy zatím je, že účinnost pegfilgrastimu není nižší než filgrastimu [2]. Nezanedbatelným faktorem je cena podpůrné léčby. Studie zkoumající cost-efektivitu režimů využívajících filgrastim (Neupogen) vč. jeho biosimilars (Zarzio) a pegfilgrastim (Neulasta) k profylaxi chemoterapií indukované febrilní neutropenie provedená v evropských státech G5 vedla k závěru, že použití Zarzia je ekonomicky výhodnější než použití Neulasty (pegfilgrastim) i originálního přípravku Neupogen [2]. V případě použití filgrastimu v mimonemocničním prostředí může vzhledem k nutnosti opakovaného podkožního podání představovat problém compliance. Tento problém odpadá u pegfilgrastimu, kde u pacientů s předpokladem horší compliance je možnost aplikovat jedinou podkožní injekci ještě za hospitalizace. Stále je však nutné dodržet podmínku odstavu 24 hod od ukončení chemoterapie.

Výsledků svědčících o jednoznačné efektivitě G-CSF v terapii febrilní neutropenie je méně, než je tomu v případě profylaxe. Použití filgrastimu vede ke zkrácení délky hospitalizace a času nutného k normalizaci počtu neutrofilů. Nesnižuje však úmrtnost na febrilní neutropenii [5]. Z tohoto důvodu je použití G-CSF v léčbě febrilní neutropenie vyhrazeno zejména pro stavy, kde zkrácení doby trvání neutropenie i v řádu jednoho dne může hrát pro pacienta zásadní roli. Pacienti, u kterých byl použit filgrastim v profylaxi, by měli v jeho užívání dále pokračovat i po vzniku febrilní neutropenie. U pacientů, kteří při profylaxi obdrželi pegfilgrastim, se však pro jeho delší biologickou aktivitu další podání G-CSF nedoporučuje [6]. Vzhledem k tomu, že doposud není dostatek

důkazů k použití pegfilgrastimu v terapii febrilní neutropenie, měl by v této indikaci být použit přednostně filgrastim [7]. V případě pacientů, u kterých nebyla profylaxe G-CSF provedena, se doporučuje při její indikaci zvážit přítomnost rizikových faktorů, kterými jsou např. věk nad 65 let, těžká neutropenie nebo předpoklad jejího protrahovaného průběhu, pneumonie, invazivní mykotická infekce, vznik febrilní neutropenie za hospitalizace nebo anamnéza již proběhlé febrilní neutropenie. Přítomnost uvedených rizikových faktorů by měla vést k použití G-CSF.

Kombinace cyklofosamid/Myocet patří k režimům s poměrně značným rizikem myelotoxicity. Ve studii porovnávací účinnost režimů cyklofosamid/Myocet a cyklofosamid/epirubicin v první linii léčby metastatického karcinomu prsu se neutropenie grade IV vyskytla u 67 % pacientek léčených kombinací cyklofosamid/Myocet (cyklofosamid 600 mg/m², Myocet 75 mg/m²). Protrahovaná neutropenie grade IV byla zaznamenána u 26 % pacientek léčených tímto režimem [8]. Jiná, tentokrát retrospektivní studie shrnující výsledky léčby metastatického karcinomu prsu kombinací cyklofosamid/Myocet (cyklofosamid 600 mg/m², Myocet 60 mg/m²) uvádí výskyt grade I–II neutropenie u 71 % pacientek. K výskytu grade III–IV leukopenie v této studii nedošlo [9].

Závěr

Pacientka dokončila 6 původně plánovaných cyklů paliativní chemoterapie, avšak za cenu redukce dávky chemoterapie o 25 % od 3. cyklu a přechod na monoterapii Myocet od 4. cyklu. Podání filgrastimu při vzniku neutropenie grade IV po 1. cyklu chemoterapie vedlo k rychlejší normalizaci krevního obrazu, a tím ke zkrácení časové prodlevy potřebné k bezpečnému podání 2. cyklu. Podání pegfilgrastimu nezabrnilo vzniku febrilní neutropenie po 2. cyklu chemoterapie. Vzhledem k opakovaným projevům myelotoxicity byl 3. cyklus chemoterapie podán s redukcí dávky o 25 % a po jeho dokončení byl aplikován filgrastim. Celkem bylo podáno 12 dávek filgrastimu, které vedly k přechodné stimulaci myelopoézy, po které

však došlo k opětovnému poklesu leukocytů. V rámci 4. cyklu byl proto podán pouze Myocet v monoterapii s následným podáním filgrastimu. Stejně bylo postupováno i při podání 5. a 6. cyklu. K dalším komplikacím ve smyslu myelotoxicity již nedošlo. Podávání G-CSF bylo dobře tolerováno. Během léčby jsme se u pacientky nesetkali s žádným z nežádoucích účinků běžně popisovaných v souvislosti s podáváním G-CSF.

Je zřejmé, že podání faktorů stimulujících myelopoézu snižuje incidenci febrilní neutropenie a dobu jejího trvání. Ne vždy se však při jejich použití vyhneme nutnosti redukovat dávku a složení původně zamýšlené chemoterapie. K tomuto postupu se budeme patrně přiklánět častěji v případech paliativní léčby.

Literatura

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 8–32.
2. Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2012; 18(2): 171–179.
3. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit. In: Modrá kniha České onkologické společnosti. linkos.cz [online]. Česká onkologická společnost ČLS JEP. 16. vyd. platnost od 1. 2. 2013. Brno: Masarykův onkologický ústav 2013: 184–192. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/8.pdf>.
4. Naeim A, Henk HJ, Becker L et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastimprophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte

colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer* 2013; 13: 11.

5. Clark OA, Lyman GH, Castro AA et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4198–4214.

6. Johnston E, Crawford J, Blackwell S et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(13): 2522–2528.

7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors Version 1.2013. 2013. National Comprehensive Cancer Network. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.

8. Chan S, Davidson N, Juozaityte E et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1527–1534.

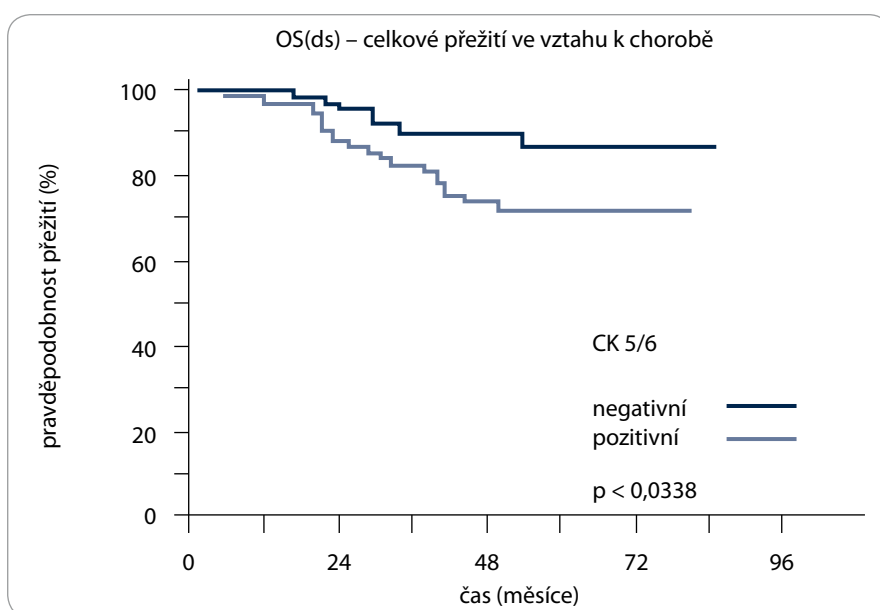
9. Livi L, Meattini I, Cardillo Cde L et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide or docetaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer: a retrospective analysis. *Tumori* 2009; 95(4): 422–426.

ERRATUM

Erratum

V *Klin Onkol* 2012; 25(3) byla ve článku „Svoboda M. et al. Triple-negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009“ chybně vytištěna legenda u grafu č. 4. Autorům se omlouváme a níže přikládáme opravenou verzi grafu č. 4.

An incorrect legend for the Graph 4 was published in „Svoboda M, Navrátil J, Fabian P et al. Triple-Negative Breast Cancer: Analysis of Patients Diagnosed and/or Treated at the Masaryk Memorial Cancer Institute between 2004 and 2009“, *Klin Onkol* 2012; 25(3). We apologize to all the authors and enclose the corrected version of the Graph 4.



Graf 4. Křivka celkového přežití ve vztahu k chorobě OS(ds) u pacientek s TNBC v závislosti na nádorové expresi CK5/6.