

## **FEBRIL NØYTROPENI**

En kombinert litteraturstudie og klinisk studie av  
febril nøytropeni og relaterte komplikasjoner  
ved FEC-kjemoterapi for brystkreft

Obligatorisk studentoppgåve  
for 11.semester ved det  
Medisinske fakultet UIO september 2004

Stud. med. Håvard Åsegard  
Kull H99

Veileder: Professor Dr. med. Erik Wist  
Ass. avd. overlege Onkologisk Avd UUS

## ABSTRACT

Febrile neutropenia (FN) is a known complication to chemotherapy during breast cancer treatment. The immune system is alongside the tumour mass vulnerable for the cytotoxic effect of antineoplastic agents. This induced state of neutropenia leads to increased bacterial and fungal susceptibility.

Febrile neutropenia is defined by a low neutrophil count ( $<0.5 \times 10^9/L$ ) and a fever of  $\geq 38.5^\circ C$ . In over 50 % of these cases, there is a manifest or occult infection in the organism. Due to the decimation of the immune system, there is often little clinical symptoms related to the infectious state. The presence of fever is for this reason a cornerstone in the diagnosis of infection in the neutropenic patient.

We did a retrospective clinical study of 120 patients that underwent FEC chemotherapy in a adjuvant/palliative/neoadjuvant situation for breast cancer at the Oncologic department at Ullevaal University Hospital. We found a prevalence of NCI-grade 4 neutropenia in 4.9 % and NCI-grade 4 leucopenia in 1.5 % of measured blood values at nadir. This led to a total of 6 patients (5 %) experiencing an episode of febrile neutropenia. 2 of these patients belonged to the adjuvant group of 99 patients, giving a prevalence of FN in this subgroup of 2%. On this background, one could argue that a frequent evaluation of leukocyte/granulocyte nadir blood values is unnecessary in this subgroup. Furthermore, this does not apply to the first nadir count, as it has value in predicting risk of developing subsequent neutropenic complications.

## INNHALD

Introduksjon til oppgaven

### LITTERATURDEL

Nøytropeni

Sårbarhet ved nøytropeni

Aktuelle agens ved febril nøytropeni

Symptombilde ved febril nøytropeni

Risikostratifisering av febril nøytropeni

Behandling av febril nøytropeni

Brystkreft

Forekomst  
Stadium  
Overlevelse

Kjemoterapi

FEC

### PROSJEKTDEL

Forskningsprosjekt

Målsetting  
Metode  
Pasientbeskrivelse  
Resultat  
Konklusjon

Litteraturliste

## INTRODUKSJON TIL OPPGAVEN

Nøytrofital kan delast inn i 5 grader etter kriterier framlagt av WHO og NCI (National Cancer Institute) <sup>(1,2)</sup>

Tabell 1

Grad 0	$>2.0 \times 10^9/L$
Grad 1	$1.5-1.9 \times 10^9/L$
Grad 2	$1.0-1.4 \times 10^9/L$
Grad 3	$0.5-0.9 \times 10^9/L$
Grad 4	$<0.5 \times 10^9/L$

Nøytrofital grad 3 og 4 blir såleis definert som nøytropeni.

Vidare har NCI valt å dele inn Grad 3-4 nøytropeni inn i to undergrupper:

1) Dei med dokumentert infeksjon, enten via kliniske eller mikrobiologiske metodar, som etter denne inndelinga har ein *infeksjon med nøytropeni*.

2) Dei med feber  $>38.5$  med ukjent origo, dvs ikkje klinisk eller mikrobiologisk dokumentert infeksjon, som etter denne inndelinga har *febril nøytropeni*.

Rasjonalet for ei slik todeling er moglegheiten for at gruppene har ulike utgangspunkt for etiologi, behandling og prognose.

I praktisk bruk vil ein kunne kalle både gruppe 1 og gruppe 2 her for febril nøytropeni.

Vidare synast den mest brukte definisjonen for febril nøytropeni å vere:

$$\begin{aligned} &Nøytrofital < 0.5 \times 10^9/L \\ &\quad \text{og} \\ &feber målt til over 38.5°C ein gong, \\ &\text{eller over 38.0 °C tre gonger i løpet av ein 24- timars periode} \end{aligned}$$

Pasientar med febril nøytropeni utgjør ei heterogen gruppe. Me skal seinare definere både låg-risikogrupper og høg-risikogrupper blant desse.

Vidare er det sentralt å avklare om det ligg føre ein infeksjon eller ikkje. Det viser seg til dømes at minst 50% av pasientar med febril nøytropeni har ein etablert eller okkult infeksjon.

<sup>(62)</sup> I mange tilfelle kan det vere ei stor utfordring å identifisere denne. Dette på grunn av manglande mobilisering frå eit desimert immunsystem som i sin tur gjev få kliniske symptom.

Som me skal sjå seinare er graden av nøytropeni viktig. Til dømes viser det seg at minst 1/5 av dei med ein nøytropeni  $< 0.1 \times 10^9/L$  har ein bakteremisk tilstand. <sup>(3)</sup>

Tilsvarande vil protrahert nøytropeni ( $<0.5 \times 10^9/L$  i 10 dagar) vere ein stor risikofaktor for å få ein infeksjon. <sup>(4)</sup>

Aller først i litteraturdelen vil me gå litt nærmare inn på nøytropeni.

## LITTERATURDEL

---

### NØYTROPENI

---

Kroppens nøytrofile celler finst i beinmargen, i sirkulasjonen og i vevet.

I beinmargen kan ein tenkje seg ei todeling av den nøytrofile cellepopulasjonen, dvs ei proliferativ og ei modnings-/lagringsgruppe. Den proliferative består av myeloblastar, promyelocytter og myelocytter. Videre utgjer metamyelocytter, båndforma nøytrofile granulocytter og polymorfnukleære nøytrofile granulocytter (PMN) modnings-/lagringsgruppa. Antalet nøytrofile i beinmargen er omtrent 30 ganger det i sirkulasjonen.<sup>(5)</sup>

I sirkulasjonen finn ein dei randstilte nøytrofile og sirkulerande nøytrofile. Vanligvis er desse to gruppene omlag like store<sup>(5)</sup>.

Ute i vevet finn ein nøytrofile som har vandra ut av sirkulasjonen vha interepitelial transmigrasjon i et tilfeldig mønster etter omlag 6-8 timer i blodet.<sup>(5)</sup> Vidare vil ein finne opphopningar av nøytrofile i vevsområder der ein har ein kjemotaktisk tiltrekning av desse.

Med dette som bakgrunn vil en nøytropeni kunne årsakast av prosessar som råker beinmargen, enten i proliferativ eller modningsfase, eller den sirkulerande populasjonen via sekvestrering der monocytter og makrofager i det retikuloendoteliale systemet fjerner modne celler.<sup>(5)</sup>

Ein type nøytropeni er benign kongenitt nøytropeni, der ein har eit lågare antal sirkulerande PMN, men normale lagre av immunceller i beinmargen, randstilte PMN og vevsnøytrofile. Ein teori framlagt i 1969<sup>(6)</sup> forsøkte å forklare kvifor det såg ut til å vere forskjell mellom akutte nøytropeniar og kroniske benigne nøytropeniar med tanke på sårbarhet for infeksjon. Denne foreslo at blodverdiane for nøytrofile i nokon tilfelle ikkje var eit fullgodt mål for immunokompetanse. Poenget her var at det viktigaste var kor mange nøytrofile ein kunne finne ute i veva for å motvirke infeksjon. Ein rekna såleis med at i dei benigne tilfella brukte dei nøytrofile mindre tid uvirksomme i blodbanen.

Risikoen for alvorlig bakteriell infeksjon er relatert mellom anna til graden og varigheten av nøytropeni.

I ein klassisk studie gjort av Bodey et al i 1966<sup>(4)</sup> vart samanhengen mellom leukocyt/granulocyt-verdiar og risiko for infeksjon hos pasientar med ALL og AML undersøkt. Studien var relativt liten, med ein populasjon på 52 pasientar, som vart følgde i frå 6 til 791 dagar, som då var overlevelseshorisonten. I omlag 50 % av perioden hadde pasientane ein nøytrofilverdi tilsvarande grad 2 eller høgare.

Ein fann vidare at dei med grad 2 nøytrofilverdi i gjennomsnitt hadde ein identifisert infeksjon 10 % av tida dei hadde ein slik verdi. For grad 3 var talet 22 %.

Ein delte vidare opp nøytrofilverdiene i  $0.1-0.5 \times 10^9/L$  og  $<0.1 \times 10^9/L$ . For desse gruppene var tala respektivt 47 % og 53 %.

Når det gjelder varighet av nøytropeni og disposisjon for sjukdom, fann ein i denne studien mellom anna at for nøytropeni  $<0.1 \times 10^9/L$  var forekomsten av infeksjon etter 1, 2 og 3 veker respektivt 62 %, 80 % og nær 100 %. Dei tilsvarande verdiane for nøytropeni  $<1.0 \times 10^9/L$  var etter 1, 2, 3 og 12 veker hhv 40 %, 50 %, 60 % og nær 100 %.

Til desse tala bør det seiast at ein ved akutte hematologiske krefttilstandar som desse vil ha ein additiv dysfunksjon av dei resterande immuncellene. Samtidig spelar mellom anna datidas begrensa utval av antibiotika ei rolle for kor lite beskytta desse pasientane var.

Vidare kan det nevnast at det vart undersøkt korleis granulocytverdiane forandrar seg idet ein infeksjon etablerer seg i kroppen. Resultat frå denne studien viste at det var ein jevnleg fordeling av auke ( $>0.5$  einingar), minke ( $>0.5$  einingar) og ingen forandring av granulocytverdien.<sup>(4)</sup>

Pasienter med nøytropeni er ikke i auka risiko for virale eller parasittære infeksjoner per se. Sekundære infeksjonar av denne typen vil likevel truleg vere meir hyppig pga at organismen blir svekka av den opprinnelege bakterielle infeksjonen.

Årsakene til nøytropeni er anten kongenitte eller akvirerte. Tabellen under er basert på<sup>(5)</sup> og er meint å vise noko av spekteret ved nøytropeni:

Tabell 2

Kongenitt	Kjennetegn
Nøytropeni med unormale immunoglobulin	Høgrisiko, gis iv-Ig
Retikulær dysgenese	Høgrisiko, beinmargstransplantasjon aktuelt
Alvorleg kongenitt nøytropeni (Kostmann syndrom)	Hyppige infeksjonar , behandlast med G-CSF
Syklisk nøytropeni	Generelt god prognose
Familial benign nøytropeni	Oftast asymptomatisk
Non-familial benign nøytropeni	Milde infeksjonar
Nøytropeni ved andre fenotypiske abnormaliteter som Scwachmans syndrom og Chediak-Higashi-syndrom	Alvorlig komorbiditet, variabel mortalitet
Idiopatisk kronisk alvorleg nøytropeni	Eksklusjonsdiagnose
Glycogen storage disease 1b	Gis G-CSF og GM-CSF
Isoimmun neonatal nøytropeni	Årsaka av maternelle antistoff
Akvirert	Kjenneteikn
Kronisk autoimmun nøytropeni	Assosiert med SLE, RA, Wegners granulo.
Infeksjonar	Parvovirus mellom anna
Ernæringsmangel	Vit B12, folat, kopparmangel
Medikamentindusert	Antineoplastiske agens, anti-thyreoida med., makrolider, trimetoprim sulfa, enkelte NSAIDs

---

## SÅRBARHET VED NØYTROPENI

---

Det har lenge vore antyda at det er individuelle forskjellar i sårbarheten for infeksjon hos pasientar med likt nøytrofilnivå i blodet. Grunnen til dette er som tidligare antyda at sirkulasjonen er berre eit av fleire stader ein finn nøytrofile, og at ein ikkje utan vidare kan seie noko om td. forekomsten av vevsnøytrofile utifrå sirkulasjonsverdiar.

På 60-talet forsøkte ein mellom anna å gjere ei mikroskopi-vurdering av puss ved infeksjonar hos nøytropene, for å sjå i kor stor grad dei nøytrofile fanst der relativt til blodverdiane.<sup>(6)</sup>

I moderne tid har ein forsøkt å finne markørar for ein høg turnover-situasjon, dvs der ein meiner at produksjonen av nøytrofile er høg, men at dei nøytrofile har kort levetid.<sup>(7)</sup> Ein slik markør er CD16, som er ein reseptor på monocytar og nøytrofile for Fc-komponenten av IgG. Den er såleis viktig for opsoniseringa av mikroorganismar bunde til IgG. Denne reseptoren finnast både fritt i plasma (soluble-sCD16) og på modne nøytrofile celler. Dei frie reseptorane er frigjevne frå dei nøytrofile og konsentrasjonen av den frie andelen er proposjonal med den totale massen av modne nøytrofile celler som er i ferd med å undergå apoptose.<sup>(9,10,11,12)</sup>

Det er vist at pasientar med eit gitt nøytrofilnivå, men med med høgare sCD16 nivå enn andre, har høgare immunokompetanse.<sup>(7)</sup>

Det står att å sjå om denne metoden kan nyttast i praktisk klinisk arbeid for risikovurdering av nøytropeni.

Andre måtar å evaluere immunologisk status hos pasientar har vore beinmargsutstryk, måling av nøytrofil reserve i beinmargen (ved td bruk av endotoxin), måling av frigjevne nøytrofile granulakomponentar (td lysozym) eller måling av nøytrofil akkumulering ved akutfase-respons.<sup>(13)</sup>

Når det gjeld transmigrasjon frå blod til vev har ein liten studie på 28 pasientar vist at pasientar i ein kronisk granulopen situasjon (over 2 mnd) har høgare granulocytal i oralmukosa enn pasientar i ein akutt granulopen situasjon, gitt like nøytrofilverdiar målt i blod.<sup>(14)</sup> For pasientar i ein akutt nøytropen situasjon er det god korrelasjon ( $r=0.90$ ) mellom talet på nøytrofile i blodet og i oralmukosa. Det er vidare interessant å sjå i denne studien at pasientar som er i ferd med å kome seg frå ein akutt granulopeni, har ein tidlegare tendens til å få eit akseptabelt og stabilt granulocytal i oralmukosa enn i blodet.

---

## AKTUELLE AGENS VED FEBRIL NØYTROPENI

---

Kva mikroorganismar som forårsaker infeksjon i neutropene tilstandar har variert opp gjennom åra.

På 1970-og tidleg 1980-talet var det gram-negative bakteriar som *E.coli*, *Klebsiella* sp og *Pseudomonas aeruginosa* som dominerte. <sup>(15)</sup>

Dei gram-positive bakteriane som koagulase-negative stafylokokkar og streptococcus viridans (spesielt av typen mitis og sanguis II) er blitt viktigare seint på 1980- og tidleg 1990-talet. <sup>(16)</sup>

Det er foreslått at dette skiftet frå gram negative til gram positive er kopla til økt bruk av intravaskulære kateter, alvorlig mucositt assosiert med høge doser av cytosine arabinoside og profylaktisk bruk av fluorkinolon (som td ciprofloksacin) for gram-negative infeksjonar. <sup>(17)</sup>

Til det sistnevnte kan ein si at slik profylakse ikkje reduserer forekomsten av feber eller morbiditet og mortalitet ved infeksjon. Den reduserer derimot antalet mikrobiologisk påvist gram-negative bakteremiar. <sup>(18)</sup>

Et tilleggsmoment her er den bakterielle seleksjonen med tanke på resistens ein får, f.eks resistente *E.coli*. <sup>(19)</sup> Den same resistensutviklinga får ein ved bruk av beta-laktam antibiotika når det gjelder streptococci. <sup>(20)</sup> Ein har av desse grunnane redusert bruk av fluorkinolon fra 52 % i midten av 1990-talet til 33 % i perioden 1997-2000 ifølge ei undersøking fra IATG (International Antimicrobial Therapy Group). <sup>(21)</sup>

Vidare syner eit oversyn frå EORTC-IATG-studier gjort dei siste 30 åra at gram-positive bakteremiar var dominerande mot slutten av 80-talet og første del av 90-talet. Det ser derimot ut til at dei gram-negative infeksjonane er i ferd med å bli hyppigare att mot årtusenskiftet og tala er bortimot like (i området 10-13 %) for gram-negative og gram-positive mono-mikrobielle bakteremiar i perioden 1997-2000.

Det totale antalet påviste bakteremiar er omlag 27 % i gruppa av pasientar med febril nøyotropeni, noko som tyder på at enkelte bakteremiske episodar er polymikrobielle. <sup>(22)</sup>

Vidare kan det nevntast at årsaken til nøyotropen feber kun blir detektert i 30-40 % av alle tilfelle, mikrobiologisk eller klinisk. <sup>(23)</sup>

Ei oppdatert oversikt over hyppige gram-positive og gram-negative infeksjonar ein kan finne hos pasientar med febril nøyotropeni viser: <sup>(24)</sup>

Tabell 3

Gram- positive	<i>Staphylococcus</i> spp, <i>Viridans streptococci</i> , <i>Enterococcus</i> spp, <i>Corynebacterium</i> spp og <i>Bacillus</i> spp
Gram- negative	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus</i> spp og <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>



---

## SYMPTOMBILDE VED FEBRIL NØYTROPENI

---

Det som gjer ei klinisk diagnose av febril nøyotropeni vanskeleg, er mellom anna mangelen på infeksjonsspesifikke symptom ved tilstanden.

Ei gruppe ved Baltimore Cancer Research Center sette seg i 1975 føre å undersøke korleis infeksjon manifesterer seg klinisk hos granulocytopenne pasientar. <sup>(25)</sup> Studien er gjort for 29 år sidan, men den er ein av få studiar som i detalj beskriv korleis infeksjon hos en pasient med febril nøyotropeni framtrer. Det synast difor formålsteneleg å referere til den trass alderen.

I alt 344 pasientar vart undersøkt, der desse bestod av leukemi-, lymfom-, hjernesvulst- og andre tumor-pasientar som alle fekk intensiv kjemo- og radioterapi. Dei 5 sjukdoms-tilstandane ein fokuserte på var faryngitt, hudinfeksjonar, pneumoni, anorektale infeksjonar og UVI. Tala for symptomforekomst er avrunda.

Ein definerte tre grupper (G); PMN 0-0.1 (G1), 0.1-1.0 (G2) og over  $1.0 \times 10^9/L$  (G3). Som me skal sjå er tendensen at antalet kliniske symptom er aukande med aukande PMN.

*Faryngitt* (n=38): I G1 hadde 100 % feber, rubor og sår hals, medan rundt 30 % hadde ulcerasjon, eksudat eller adenopati. 30 % hadde bakteremi.

I G2 hadde 100 % rubor og sår hals, 80 % feber, 70 % eksudat og omkring 50 % ulcerasjon eller adenopati. 10 % hadde bevis på bakteremi.

I G3 hadde 100 % rubor og sår hals, 90 % eksudat, 60 % feber, og omkring halvparten ulcerasjon eller adenopati. Ingen hadde bakteremi.

*Hudinfeksjon* (n=57) og *anorektal infeksjon* (n=21): Rubor og lokal ømhet var tilstades hos praktisk tala alle pasientar i alle tre grupper. Feber forekom i om lag 100 % av tilfelle i G1, 80 % i G2 og 65 % i G3. Lokal varme fanst i aukande grad frå G1 til G3, frå 80 % til 100%.

For fluktuering og/eller fissurdannig såg ein dette i aukande grad frå 20 % i gruppe 1 til nærmare 100 % i gruppe 3. Bakteremi fanst hos 50 % i G1 til 0 % i G3 for anorektale infeksjonar. Tilsvarende tal for hudinfeksjonar var 20 % for G1 til 10 % for G3.

*UVI* (n=82): For pasientar i G1 var feber til stades hos alle, medan dysuri, pollakisuri, urgency og pyuri var til stades i henholdsvis 40%, 30%, 20 % og 10 % av tilfella. Bakteremi var tilstades hos 60 %.

For G2 var feber til stades hos 90 %; dysuri, pollakisuri, urgency og pyuri hos hhv 75 %, 60 %, 55 % og 25 %. Bakteremi fanst hos 30 %.

For G3 hadde om lag 100 % pyuri, 85 % dysuri, 75 % pollakisuri, 70 % feber, 55% urgency og 10 % bakteremi.

*Pneumoni* (n=146): Feber var til stades hos alle pasientar i alle grupper. Vidare hadde om lag 60 % i G1 og G2 hoste og sputum. For G3 var talet om lag 90 %. Knatrelydar var til stades i 70 % for G1 og 2, og i 80 % for G3. Eit infiltrat var synleg på Rtg thorax i om lag 95 % av tilfellene i alle grupper. Bakteremi var til stades i 60 % i G1, og i 20 % i G2 og 3.

*Infeksjonar totalt:*

Feber er til stades i 100 % av tilfellene i gruppe 1, i 90 % i gruppe 2 og 75 % i gruppe 3.

Bakteremi er til stades i 45 % av tilfellene i gruppe 1, i 20 % i gruppe 2 og 15 % i gruppe 3

Adenopati er tilstades i 30 % i gruppe 1, i 45 % i gruppe 2 og 60 % i gruppe 3.

---

## RISIKOSTRATIFISERING VED FEBRIL NØYTROPENI

---

Me skal aller først sjå litt nærmare på reiskap som gjer det mogeleg å definere ei lågrisikogruppe av pasientar med febril nøytropeni. Deretter skal me diskutere forhold kring antibiotika som monoterapi vs kombinasjonsterapi og oral vs intravenøs terapi.

Klustersky et al gjorde ein prospektiv multinasjonal studie (MASCC) av 1139 pasientar, der dei ønskte å undersøke kva variablar som var assosiert med eit gunstig utfall for pasienten. <sup>(26)</sup> Aktuelle inklusjonkriterier i studien var PMN < 0.5 forårsaka av kjemoterapi i forbindelse med malignitet, tp >38.0 og alder over 16 år. Det vart også kontrollert at det vart gitt adekvat antibiotikaterapi relativt til lokale bakterieforekomster og resistensmønster.

Utifrå eit derivativt sett av 756 av desse pasientane lista ein opp variablar som var signifikante og som skulle testast i ei validerings-sett, beståande av dei 383 resterande pasientane. Utifrå univariate analyser fann ein følgjande signifikante variablar med deira oddsratio(OR):

Tabell 4

Alder < 60 år (2.57)	Temp. < 39 grader(2.02)	Resp.frekv <24 (3.57)
Kontrollert cancer (2.05)	Normalt rtg-thorax (3.77)	Fravær av KOLS (4.10)
God ECOG-status (2.39)	Fravær av hypotensjon (8.88)	Fravær av diab. mell. (4.77)
Ingen/milde sykdoms-symptom (13.9)	Moderate sykdoms-symptom (5.77)	Fravær av konfusjon eller endring av mental status (7.15)
God fysiologisk reserve for ekstrem stresstoleranse (7.89)	God fysiologisk reserve for moderat stresstoleranse (3.58)	Ingen antimykotisk behandling siste 6 mnd (2.42)
Allokasjon til Talcott gr 4 (5.43)	Apache II-score under 40 (3.92)	Ingen hypoalbuminemi (4.93)
Fravær av dehydrering (3.48)	Fravær av blodtap (3.30)	Ikkje nosokomial status (2.15)

På grunnlag av vidare multivariate analysar fann ein då uavhengige prediktive faktorar for eit låg-risikotilfelle av febril nøytropeni. Desse prediktive faktorane er så blitt vekta opp mot kvarandre for å finne ein risikoscore for pasienten. 26 er beste sum og verdiar  $\geq 21$  identifiserer låg-risikopasientar med ein positiv prediktiv verdi på 91 %, negativ prediktiv verdi på 36 %, spesifisitet på 68% og sensitivitet på 71 %.

Tabell 5 MASCC-risikotabell: ("extent of illness" er oversett til "sjukdomspåverknad")

KJENNETEIKN	VERDI
Sjukdomspåverknad	
Ingen symptom	5
Milde symptom	5
Moderate symptom	3
Ingen hypotensjon	5
Ingen KOLS	4
Solid tumor eller ingen soppinfeksjon	4
Ingen dehydrering	3
Ikkje nosokomial status ved feberstart	3
Alder < 60 år	2

Ein prospektiv studie på risikoprediksjon gjekk ut på å validere funn frå ei tidlegare retrospektiv analyse av kor gode prediktorar første nadirmåling av PMN er for risiko for nøytropene hendingar seinare i forløpet. <sup>(27)</sup>

Alle 143 pasientar var brystkreftererte og stod på eit FAC-regime av 500 mg/m<sup>2</sup> 5-FU (dag 1 og 8), 50 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin og 500 mg/m<sup>2</sup> cyklofosfamid med infusjon kvar 3. eller 4. veke til i alt 6 syklusar. Inklusjonskriterier var alder <75 år, uten inflammatorisk cancer, stadium I, II, IIIa eller IIIb og ikkje tidligare kjemoterapibehandla.

Ein definerte så dei såkalla nøytropene hendingane til å vere:

- 1) ein PMN-verdi ved seinare nadir av grad 4,
- 2) dosereduksjon på nøytropent grunnlag på >15 %,
- 3) utsetting av kur i minst 1 veke eller
- 4) febril nøytropeni (definert som PMN < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L og tp > 38.1°C)

Tabell 6

PMN punkt-verdi ->	Nøytropen hending	PMN intervall-verdi ->	Febril nøytropeni
3.0 x 10 <sup>9</sup> /L →	25 %		
2.0 x 10 <sup>9</sup> /L →	65 %	>1.0 x 10 <sup>9</sup> /L →	9 % 5 pas.
1.5 x 10 <sup>9</sup> /L →	82 %	0.5-1.0 x 10 <sup>9</sup> /L →	10 % 4 pas.
1.0 x 10 <sup>9</sup> /L →	94 %	0.25-0.5 x 10 <sup>9</sup> /L →	14 % 4 pas.
0.5 x 10 <sup>9</sup> /L →	98 %	<0.25 x 10 <sup>9</sup> /L →	30 % 6 pas.

Me ser at for forekomsten av nøytropene hendingar er det ein stor forskjell på punktverdiar på hhv 1.0, 2.0 og 3.0 x 10<sup>9</sup>/L.

Samtidig virker forekomsten av febril nøytropeni å vere høg i dette pasientmaterialet. Noko av grunnen til dette er at ein har sett grensa ved grad 3 nøytropeni og ikkje grad 4. Me ser at i gruppa med 1. nadir PMN <0.25 x 10<sup>9</sup>/L, utgjer 6 pasientar med FN omlag 30 % av alle med ein slik verdi. Dette tyder at omlag 20 av 143 pasientar hadde ein kraftig grad 4 nøytropeni. Ytterligere 30 pasientar hadde ein mild grad 4 nøytropeni, i alt omlag 50 pasientar med grad 4 nøytropeni. Som me skal sjå seinare er dette eit høgt tal samanlikna med vår eigen kliniske studie.

Ein tilsvarande studie av febrile hendingar, FN ikkje inkludert, finn ein lågare forekomster av desse ved liknande PMN-verdiar som i <sup>(27)</sup>, likevel konkluderer ein med at første nadirmåling av PMN er nyttig for risikoprediksjon (nøytropeni, dosereduksjon, doseutsetjing) under ein kjemoterapikur. <sup>(28)</sup>

I ein studie av 44 pasientar på doxorubicin og cyklofosfamid ved brystkreft fann ein i gruppa <65 år samanlikna med ≥65 år ingen forskjellar med tanke på forekomst av alvorleg nøytropeni ved nadir eller nøytropen komplikasjonar. <sup>(29)</sup> Vidare, i ein oversikt over 9 studier der ein søkte risikofaktorar for alvorleg nøytropeni eller FN, var alder ein signifikant risikofaktor i 7 av desse. <sup>(68)</sup>

Andre risikofaktorar for alvorleg nøytropeni/FN/redusert doseintensitet var auka alder, nedsett almenntilstand, auka doseintensitet, auka serum LD.

For alvorlege FN-komplikasjonar som bakteremi var risikofaktorar auka alder, leukemi/lymfom, høg feber og hypotensjon. <sup>(30)</sup>

---

## BEHANDLING AV FEBRIL NØYTROPENI

---

Me skal aller først sjå litt på kva type intravenøs antibiotikaterapi ein anbefalar, basert på ei meta-analyse av etablerte tilfelle av febril nøytropeni. <sup>(31)</sup>

To alternativ her er beta-laktam monoterapi vs beta-laktam kombinert med aminoglykosid.

Ved beta-laktam monoterapi nyttar ein gjerne eit karbapenem eller eit 3-4. generasjons cephalosporin som ceftazidim, cefepime eller piperacillin-tazobactam.

Beta-laktam varianten brukt i kombinasjonsterapi er gjerne ureidopenicillin (td piperacillin, som vert rekna til penicillin med utvida spektrum, dvs dekker pseudomonas, ikkje beta-laktamasestabile) eller eit eldre cephalosporin.

Ein finn for desse to regima ingen forskjell i mortalitet, men færre behandlingssvikter hos monoterapien, i tillegg til dennes færre bivirkningar (spesielt mtp nyresvikt). <sup>(31)</sup>

Der ein samanliknar beta-laktam monoterapi med bruk av det same beta-laktam medikamentet i kombinasjon med aminoglykosid finn ein ingen forskjell i mortalitet, fleire bivirkningar med kombinasjonsterapi, men med færre behandlingssvikter hos kombinasjonsterapi, tilsvarande 20 pasientar som må få aminoglykosid for å unngå ein svikt. <sup>(31)</sup>

Til denne diskusjonen kjem det også eit moment om resistensutvikling. Det synast å vere i tråd med god klinisk erfaring at breispektra monoterapi i utgangspunktet er meir utsett for resistensutvikling enn meir smalspektra kombinasjonsterapi. Likevel kan det synast som det er noko lite handfaste kliniske randomiserte studier som viser dette.

Det er vidare gjort to større randomiserte kliniske studier på nosokomial per oral antibiotikabehandling av låg-risikopasientar. <sup>(32,33)</sup>

Freiberg et al gjorde ein dobbel-blind randomisert studie av oral breispektra antibiotikabehandling vs intravenøs behandling på det som vart definert som låg-risiko pasientar med feber og nøytropeni. <sup>(32)</sup> Den orale behandlinga bestod av ciprofloxacin samt amoxicillin-clavulanat medan den intravenøse var ceftazidim. Ein fann der ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt suksessrate. Det totale antalet av terapissvikt var likt. Årsak til terapissvikt var signifikant hyppigare nødvendigheten av tilleggsbehandling med anna antibiotikum i gruppa under iv-behandling (32 % vs 13 %,  $p < 0.001$ ), medan intoleranse for det aktive studie-antibiotikumet var hyppigare i den orale gruppa (16 % vs 1 %  $p = 0.001$ ) manifestert ved diare, kvalme og oppkast.

Vidare gjorde Kern et al ein prospektiv og åpen randomisert studie på behandling av onkologiske pasientar med i ein låg-risikotilstand av febril nøytropeni, der pasientane enten fekk ciprofloxacin med amoksisillin-clavulanat per oralt eller ceftriaxon med amikacin i.v. <sup>(33)</sup> Med tanke på behandlingssuksess var resultatane likeverdige, dvs 86 % (KI:80-91) i den perorale og 84 % (KI:78-90) i den intravenøse gruppa. Total overlevelse etter 30 dagar var 95 % i begge grupper.

For å sjå nærmare på norske forhold kan me referere avsnittet om behandling av infeksjonar ved nøytropeni frå ”Retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus”<sup>(34)</sup>

”Empirisk behandling består av benzylpenicillin 10+5+5+10 mill IE iv i tillegg til eit aminoglykosid etter nærmare dosering. Klindamycin 600mg x 3 iv erstattar benzylpenicillin ved penicillin-straksallergi. Ceftazidim 2 g x 3 iv erstattar aminoglykosid ved kontraindikasjon mot aminoglykosid.

Vankomycin 1 g x 2 iv samt mogleg tillegg av aminoglykosid gis ved mistanke om infeksjon med utgangspunkt i eit sentralt intravasalt kateter.

Ved mistanke om *P.aeruginosa* bør 2 baktericide antibiotika gis. Dette gjelder også for pasientar med vekst av gramnegative staver i blodkultur som ikkje blir betre under initialbehandling.

Ved polymikrobiell infeksjon skal imipenem eller meropenem gis.”

For ei meir detaljert vurdering kan me samtidig sjå på dei amerikanske retningslinjene.<sup>(35)</sup>

Her blir feber rekna som oral temperatur lik 38.3 ved eit tilfelle, eller temperatur lik 38.0 i meir enn ein time. Nøytropeni vert definert som nøytrofital <0.5, eller <1.0 men venta å falle til under 0.5 ved nadirtidspunktet.

Afebrile pasientar som er nøytropene og som har symptom eller teikn som tyder på infeksjon bør behandlast som om dei har febril nøytropeni.<sup>(35)</sup>

Eindel av dei gram-positive bakteriane er methicillin-resistente og krevjer såleis vancomycin (Vancomycin), teikoplanin (Targocid), quinupristin-dalfopristin, eller linezolid. Denne siste typen bakterier (koagulase negative stafylokokker som *Staphylococcus epidermidis/haemolyticus/saprophyticus* eller VRE eller *Corynebacterium jeikeium*) bruker ofte nokre dagar på å etablere ein alvorleg infeksjon i kroppen, og noko forsinka instituering av antibakterielle agentar treng ikkje vere livstruande for pasienten.<sup>(35)</sup>

Andre gram-positive bakterier som *S.aureus*, streptococcus viridans og pneumococci har derimot eit raskt forløp.<sup>(36,37)</sup>

Koagulase-negative stafylococci og *S.aureus* er oftast assosiert med kateter-infeksjonar. Det same er aerobe gram-negative bacilli og *Candida albicans*. Det er ofte ikkje nødvendig å fjerne CVK/VAP sjølv om ein mistenker ein slik infeksjon.<sup>(38,39,40)</sup>

Tabell 7 frå dei amerikanske retningslinjene<sup>(35)</sup>:

INITIELL ANTIBIOTIKATERAPI	
Monoterapi uten vancomycin	Cefipime, ceftazidime (Fortum), imipenem (Tienam) meronem (Meronem)
Kombinasjonsterapi uten vancomycin	Aminoglykosid med antipseudomonalt penicillin (carbenicillin, piperacillin (Tazocin), ticarcillin), cefepime, ceftazidime (Fortum), imipenem (Tienam) eller meronem (Meronem)
Vancomycin med mono-eller kombinasjonsterapi	Cefepime/ceftazidime(Fortum)/eit karbapenem samt vancomycin med eller uten aminoglykosid. Alternativt eit antipseudomonalt penicillin med aminoglykosid og vancomycin

Tabell 8 frå dei amerikanske retningslinjene <sup>(35)</sup>

STATUS FØRSTE VEKE	MODIFISERING
Afebril i løpet av 3-5 dagar	Kan skifte til oral terapi dersom utan komplikasjonar og liten risiko initielt; bruk ciprofloxacin (Ciproxin) samt amoxicillin-clavulanat (Bremide/Augmentin) for voksne og cefixime for barn.
Vedvarande feber første 3-5 dagar	Dersom klinisk stabil, opprettholdes regime, vurder å stoppe vancomycin, vurder å gi antimykotisk behandling i tillegg etter 5 dagar.

Tabell 9 frå dei amerikanske retningslinjene <sup>(35)</sup>

STATUS FØRSTE VEKE	VARIGHET ANTIBIOTIKATERAPI
Afebril ved dag 3	Stopp antibiotika ved 2 dagars afebrilitet med nøytrofiltal over 0.5 i 2 dagar, negative kulturar og ikkje etablert infeksjonsfokus. Dersom nøytrofiltal <0.5 ved dag 7, stopp antibiotika om ingen andre negative prediktive faktorar.
Febril ved dag 3	Stopp antibiotika etter 4-5 dagar med nøytrofiltal > 0.5.

Tabell 10 frå dei amerikanske retningslinjene <sup>(35)</sup>

Antiviral terapi	Ikkje anbefalt utan kliniske eller laboratoriske teikn på viral infeksjon
Granulocyttoverføring	Ikkje rutinemessig
Kolonistimulerende faktor (CSF)	Vurderast ved dårlige prediktive faktorar
Afebrile nøytropene pasientar	Kan anbefalast å bruke trimetoprim-sulfa for <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonitis

Den kliniske undersøkinga etter sjukdomsteikn skal vere grundig, som leiting etter smertefornemmelser på utsatte stader som periodontiet, farynks, nedre øsofagus, lunger, perineum, auge (fundus) og huden inkludert stader der ein har tatt beinmargsbiopsiar, intravaskulære kateterstader og vev rundt negler. <sup>(35)</sup>

Kulturar bør takast for bakterier og sopp. Pasientar med CVK bør ha kultur frå kateteret i tillegg til kultur frå perifer vene. <sup>(40)</sup> Kvantitative blodkulturar er aktuelle der ein mistenker kateterinfeksjon (ein tar då kvantitativ kultur frå kateter og perifert blod og samanliknar desse). Forhold i cfu på 5:1 eller meir mellom kateter og perifer dyrkning vert rekna som ein god indikator på at kateteret er kjelden til bakteremien. <sup>(40)</sup>

Høygradig bakteremi (>500 cfu/ml) er assosiert med høgare mortalitet/morbiditet enn låggradig bakteremi. <sup>(41)</sup> Ein får lite klinisk informasjon frå rutinemessig kultur frå fremre naseprøver, orofarynks, urin og rektum dersom det ikkje er teikn på infeksjon der. <sup>(35)</sup> Urinkultur bør gjennomførast ved teikn frå urinvegar, kateter eller funn ved urinanalyse. <sup>(35)</sup>

CSF kultur tas på mistanke og ved akseptable trombocytverdiar. <sup>(35)</sup> Det blir diskutert om ein skal ta rtg thorax der det ikkje er symptom frå luftveggar.

Ein anbefaler rtg thorax i større grad dersom ein planlegger poliklinisk behandling. <sup>(35)</sup> Vidare vil HRCT korrekt vise pneumoni hos meir enn halvparten av dei med normale funn på rtg thorax. <sup>(42)</sup> Det tas vidare aspirat eller biopsi av hudlesjonar ein meiner er infiserte for testing med cytologi, gramfarging og kultur. <sup>(43)</sup>

Det tas initielt CBC for hematologisk evaluering, kreatinin og urea for evaluering av medikament-toksisitet og transaminaseverdiar for leverstatus.

Verdiar for CRP er affisert av bakteremi, men assosiasjonen er lite konsistent. Målingar av IL-8 kan sjå ut til å vere ein lovande prediktor for gram negativ bakteremi. <sup>(44-47)</sup>

I tilfellet der ein klarer å isolere særskilde mikroorganismar som årsak til infeksjon er det ikkje gitt at ein skal byrje med smalspektra antibiotikaterapi etter resistensbestemmelse. <sup>(36)</sup> Grunnen til dette er mellom anna faren for okkulte gram-negative eller polymikrobiale infeksjonar. Denne reservasjonen gjelder særleg for påviste gram-positive organismar i tilfelle med alvorleg nøythropeni og alvorleg mukositt.

Når det gjelder terapilengde nyttar mange kriterier som I) alle teikn på infeksjon er borte, II) pasienten har vore afebril i 3-4 dagar, III) opprinnelege positive kulturar er no negative og IV) funn etter billeddiagnostikk er forsvunne. <sup>(36)</sup>

Me har tidlegare referert ein del til korleis det går med pasientar med febril nøythropeni som er i ein låg-risikosituasjon. Den motsatte enden av spekteret er undersøkt av Malik et al. <sup>(48)</sup> Denne gruppa studerte prospektivt 576 pasientar med febril neutropeni (feber over 38.0 to gonger med 4 timars mellomrom, enkeltmåling over 38.5, PMN-måling under 0.5 ved innleggelse eller innen 1 døgn, ingen eksklusjonskriterier) og fokuserte særskild på dei med dårlegast prognose av desse. I alt 22 pasientar av desse var i ein septisk sjokktilstand. Det viste seg at 82 % av dei med septisk sjokk døydde av tilstanden, samanlikna med 13 % dødelighet for den resterande gruppa av pasientar med febril nøythropeni. Signifikante trekk ved populasjonen i sjokk var mellom anna økt alder, økt antal dagar med feber før kontakt med sjukehus og progresjon av cancertilstand.

Frå 8 kliniske studier gjort av IATG-EORTC frå 1978-94 fann ein generell mortalitet ved febril nøythropeni frå 21 % tidleg i perioden til 7 % mot slutten av perioden. 30 dagars mortaliteten for hhv gram+ og gram- bakteremi var 6% og 10 %. <sup>(49)</sup>

---

## BRYSTKREFT

---

### FOREKOMST

Omkring kvar 11.kvinne vil utvikle brystkreft i løpet av livet. I Noreg inneberer det at 2596 kvinner fekk denne diagnosen i år 2001. 5 % av desse tilfellene råkar kvinner under 40 år. <sup>(50)</sup>

### STADIUM

Tal frå 1995 fortel oss at omlag 60 % av kvinnene hadde cancer i stadium I ved diagnosetidspunkt, i underkant av 35 % stadium II, i underkant av 5 % stadium III og omlag 5 % stadium IV. <sup>(51)</sup>

### OVERLEVING

Tal frå perioden 1993-1997 med oppfølging til 2002 <sup>(78)</sup> fortel om ein 5-årig relativ overlevelse på 91.3 % stadium I, 74.9 % i stadium II, 57.7 % i stadium III og 15.1 % i stadium IV. <sup>(51)</sup>

---

## KJEMOTERAPI

---

EBCTCG-studien <sup>(52)</sup> involverer ei oversikt over i alt 69 kliniske studier; av desse 47 som samanlikna effekt av kjemoterapi kontra placebo, 11 som observerte effekt av ulik varighet av same kjemoterapi og 11 der anthracyclin-regimer vart samanlikna med CMF. I alt innbefatta dette omkring 30.000 pasientar.

Samanlikning av kjemoterapi og placebo.

Tabell 11

	Alle	<50 år	50-69 år	60-69 år
Årleg residivreduksjon	23.5 %	37 %		18 %
Årleg mortalitetsreduksjon	15.3 %	*		*
Residivreduksjon før 5 år		39 %	24 %	
Residivreduksjon etter 5 år		21 %	Ikkje sig.	
Mortalitetsreduksjon før 5 år		22 %	12 %	
Mortalitetsreduksjon etter 5 år		34 %	10 %	

\*Liknande mønster som for residivreduksjon, men mindre statistisk stabile tal for dei ulike aldersgrupper



Vidare undersøkte ein i 11 studiar korvidt behandlingsvarighet over 6 mnd ville ha ein gunstig effekt på residivforekomst og mortalitet. CMF var hyppigast forekomande regime. Ein fann ein 7 % (2p=0.06) reduksjon i residivforekomst og -1% (2p=0.1) reduksjon i mortalitet.

I den vidare undersøkinga inngjekk eit materiale av 11 studiar med anthracyclin-innehaldande regimer kontra CMF.

For residiv fann ein 12 % (2p=0.006) reduksjon til fordel for anthracyclin og ein tilsvarande 11 % (2p=0.02) reduksjon mtp mortalitet. <sup>(52)</sup>

Ein gjorde ei retrospektiv analyse <sup>(53)</sup> av 278 pasientar med aksillære lymfeknutemetastasar etter brystkreft og deira effekt av epirubicin (og doxorubicin omgjort til ekvivalente doser av epirubicin) med tanke på disease-free survival (DFS) og overall survival (OS). <sup>(53)</sup> Eit sentralt spørsmål ved kjemoterapibehandling er om det finst ein terskelverdi for dose/doseintensitet, der verdiar under denne dosen manglar effekt. Fleire prospektive studier kan tyde på at det finst ein slik terskel. <sup>(54-58)</sup>

Det neste relevante spørsmålet er då om det gir auka gevinst på DFS og OS dersom ein aukar dosen ytterligare over denne terskelverdien. Dei nevnte studiane har ikkje påvist ein slik effekt.

Resultat frå <sup>(53)</sup> bygger på ein median total dose av epirubicin på 466 mg/m<sup>2</sup> og ein median doseintensitet på 27 mg/m<sup>2</sup>/veke. Medianverdiane vart nytta som mål for mulige terskelverdiar. Når det vart sett på DFS og doseintensitet, fann ein ingen signifikant forskjell mellom dei som fekk over samanlikna med dei som fekk under 27 mg/m<sup>2</sup>/veke. Når ein såg på DFS og total dose delte ein pasientane inn i 3 grupper; <433 mg/m<sup>2</sup>, 433-500 mg/m<sup>2</sup> og >500 mg/m<sup>2</sup>. Heller ikkje her kunne ein finne ein signifikant forskjell i DFS etter 5 år. Gjennomsnitteleg DFS etter 5 år var 68 %. For OS kunne ein ikkje finne nokon signifikant forskjell for dei nevnte medianverdiane for total dose eller doseintensitet etter 5 år. Gjennomsnitteleg OS etter 5 år var 82 %.

Ei mogleg tolkning av desse resultatane er at dei aktuelle medianverdiane som blei brukt som ein hypotetisk terskelverdi for effekt, truleg ligg høgare enn den faktiske terskelverdien for epirubicin.

Dersom ein ser litt på norske forhold kan ein sjå på retningslinjene til NCCN for dosering av FEC for adjuvant behandling av brystkreft. 5-FU=600 mg/m<sup>2</sup>, E=60 mg/m<sup>2</sup> og C=600 mg/m<sup>2</sup>. Ved eit vanleg regime vil ein ha totalt 6 kurar med 3 veker mellomrom. Dette skulle gi for epirubicin ein estimert total dose på 360 mg/m<sup>2</sup> og ein doseintensitet på 360 mg/m<sup>2</sup>/18 veker= 20 mg/m<sup>2</sup>/veke. Som me ser ligg totaldosen etter dette regimet på eit nivå 75 % av mediandosen i <sup>(53)</sup>. For doseintensiteten ligg dette på 74 %.

FEC; ein canadisk studie <sup>(59)</sup> har forsøkt å finne kva dosering som gjev febril nøythropeni, der ein noko uvanleg definerte FN som nøytrofilverdi  $<1.0 \times 10^9/L$  og  $tp \geq 38.5^\circ C$ . Ein inkluderte 266 lymfeknute positive og 22 med lokalt avansert cancer, der ein delte gruppene opp i

▪ Nivå 1	n46, F375, E50, C75	8.7 %
▪ Nivå 2	n42, F500, E50, C75	7.1 %
▪ Nivå 3	n69, F500, E60, C75	18.8 %
▪ Nivå 4	n42, F500, E70, C75 + antibiotika	31 %
▪ Nivå 3a	Nivå3 + antibiotika	5.6 %

Kuren gitt ved FE iv dag 1 og 8, og C oralt i 14 dg, gjentatt månadleg i 6 mnd. Forskjellen mellom 3 og 3a var statistisk signifikant ( $p < 0.01$ ). Dette er ein studie med generelt høgare totaldose og doseintensitet enn det tradisjonelle Bonnadonna-regimet. Dette gjelder særleg epirubicin-dosen.

Når det gjelder forekomst av nøythropeni grad 3/4 finn ein ein forekomst på 6 % ved epirubicin  $50 \text{ mg/m}^2$  gitt dag 1, imot 12 % dersom gitt dag 1 og 8; ved sidan av i.v. 5-Fu og cyclofosamid  $500 \text{ mg/m}^2$  gitt dag 1 med 3 vekers intervall i ein studie. <sup>(67)</sup>

Til diskusjonen omkring kjemoterapi og toksisitet er det gjort nokre studier på om graden av immunotoksisitet kan seie noko om kor mykje brystkreftmassen blir redusert. <sup>(69,70)</sup>

I ein studie fann ein at låg leukocytnadir som kontinuerlig variabel ved CMF-kjemoterapi i univariate analyser på DDFS (distant disease-free survival) gav lengre DDFS. <sup>(69)</sup>

For eit CAFT-regime (cyklofosamid, doxorubicin og oral ftorafur) i ein annan samanliknbar studie fann ein betre DDFS og OS (overall survival) hos dei med lågare leukocytnadirverdiar. <sup>(70)</sup>

---

## FEC

---

*5-fluoruracil (5-FU)*; høyrer til dei strukturelle analogane som er cellesyklus-spesifikke. 5-FU er ein pyrimidin antagonist som virker via ein metabolitt som bind seg til thymidylate syntetase. Dette enzymet er sentralt for syntesen av thymin nukleotid. Denne thyminmangelen er så den viktigaste årsaken til celledød. <sup>(71)</sup>

Vidare vil ein annan metabolitt av 5-FU tas opp som eit nukleotid og bli ein del av RNA, der den hindrar korrekt RNA prosessering og funksjon. <sup>(71)</sup>

5-FU blir gitt intravenøst og blir hovudsakelig katabolisert av enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase, og ein finn stor interpersonal variasjon i nivå av DPD. <sup>(72)</sup> 5-FU er ikkje akutt toksisk, men den forseinka toksisiteten inkluderer mukositt og generell mukosal ulcerasjon. Den forseinka myelosuppresjonen ein ser har ein nadir etter 9-14 dagar. Tromocytopeni og anemi er sjeldnare. <sup>(61)</sup> Høge dosar kan vere nevrotoksiske. <sup>(60)</sup>

*Epirubicin*; er ein stereoisomer av doxorubicin og høyrer til anthracyclingruppa av antineoplastiske agens. Anthracyclin er eit produkt av *Streptomyces*-mikroben. Epirubicin er cellecyklus-uspesifikk. Gis i hovudsak intravenøst. <sup>(62)</sup> Epirubicin har ein trifasisk plasmaclearance, med halveringstid for den initielle (alfa), intermediære (beta) og terminale (gamma) eliminasjonsfase på 3 minutt, 1 time og 30 timar respektivt. Nedsatt leverfunksjon godt korrelert til serum bilirubinnivå auker den terminale halveringstida og krever nedsatt dosering. <sup>(63)</sup>

Aktuelle biverknader er ein mogleg irreversibel, kumulativ og dose-relatert kardiell toksisitet. Umiddelbart kan ein finne forbigåande arrytmiar, men desse er ikkje rekna som indikasjonar for å stogge terapi om dei opptrer i løpet av første 2 veker. Ein anbefaler å overvake hjartefunksjon ved ein kumulativ dose over  $650\text{mg}/\text{m}^2$ . <sup>(62)</sup> Signifikant fall i venstre ventrikkel ejsjonsfraksjon er observert ved desse dosane. <sup>(64)</sup> Alvorleg kardiomyopati kan sjåast ved kumulative doser over  $1000\text{mg}/\text{m}^2$ . <sup>(62)</sup> Andre studier har indikert at den kumulative dosetoleransen er noko større enn angitt her. <sup>(63)</sup> Dette fallet i EF og kardiomyopati er forseinka (veker til mnd) eller seine (mnd til år) biverknader. Den kumulative dosen som kan gi kardiotoxisitet er mindre ved samtidig terapi med til dømes cyklofosamid. <sup>(64)</sup>

Andre biverknader inkluderer umiddelbar kvalme og oppkast (om lag 50%) (timer til dagar) tidleg alopeci (om lag 50%) og stomatitt (om lag 10%) (dager til veker). Myelosuppresjon av hovudsakeleg leukocytter sjåast tidleg, er avhengig av doseintensitet, har nadir ved 10-14 dagar og restitusjon innan 21 dagar. Myelosuppresjon er i mindre grad enn for kardiotoxisitet sårbar for kumulativ dose av epirubicin. <sup>(63,64,66)</sup>

*Cyklofosamid*; høyrer til dei alkylerande medikamenta, der ein meiner at overføring av alkylerande grupper til DNA er den viktigaste årsaken til celledød. N7-posisjonen til guanin er peika ut som den mest sentrale posisjonen der alkyleringa skjer. Konsekvensen av dette er enten abnormal base-pairing med thymine som gir miscoding eller i depurinasjon via eksisjon av guanin-residues som gjev brot i DNA-tråden. <sup>(73)</sup>

Alkylerande agens vert ikkje rekna som cellesyklus-spesifikke, men celler er likevel meir mottakelege for alkylering i sein G1 og S fase og lite mottakeleg i G2 fase. Resistens mot alkylerande agens er enten via auka kapasitet for reparasjon av DNA-skade, nedsett cellepermeabilitet for medikamentet, eller auka produksjon av glutatjon, som då konjugerer og inaktiverer det alkylerande agenset. <sup>(74)</sup>

Den akutte toksisiteten til cyklofosamid er i hovudsak induksjon av kvalme og oppkast innan 30-60 minutt via ein sentralnervøs mekanisme. <sup>(60,61)</sup>

Den forseinka toksisiteten av cyklofosamid er moderat depresjon av perifere blodverdiar. Grad av myelosupresjon er doserelatert og gjev reduserte verdiar av kvite blodceller, nøytrofile granulocytter og trombocytter med ein nadir etter 10-12 dagar og restitusjon innan 21 dagar. <sup>(74)</sup> Virkningen på erythropoiesen er liten. Nokre gonger kan ein sjå alopeci og hemorrhagisk cystitt. Ovarie/testikkel svikt er ein vanleg sein komplikasjon til behandling med alkylerande medikament. <sup>(60)</sup>

## PROSJEKTDEL

### MÅLSETTING

Ein ynskte å finne kor utbreidd febril nøytropeni var som biverknad til FEC-kjemoterapi ved Onkologisk avdeling Ullevål sjukehus. Til dette ynskte ein å finne om det syntes vere nokon skilnad mellom dei som fekk adjuvant/neoadjuvant/palliativ behandling. Ein ynskte samtidig å bruke dette som grunnlag for å evaluere bruken av hyppige blodprøver ved nadir.

### METODE

Det vart gjort ein retrospektiv klinisk studie av labverdiar av leukocyttar og nøytrofile granulocyttar med spesiell vekt på forekomst av febril nøytropeni. Dette vart gjort på kvinnelege brystkreftpasienter som fekk kjemoterapi med eit FEC-regime ved Onkologisk avdeling UUS. Pasientgrunnlaget som vart nytta var pasientar ved denne avdelinga med oppstart kur fra slutten av 2001 til 2003. Dette var i alt 120 pasientar. I denne populasjonen var dei fleste pasientane i ein ajuvant situasjon, medan eit mindretal i neoadjuvant og palliativ situasjon.

For å innhente opplysningar om pasientane nytta ein deira elektroniske journal. Dette innebar journalnotat skrive av legar pasientane møtte medan dei var i kontakt med Onkologisk avdeling, samt laboratorieoversiktene for verdiar av kvite blodceller og nøytrofile granulocyttar.

Det vart innhenta opplysningar om pasientanes alder, adjuvant/neoadjuvant/palliativ status, verdiar for kvite blodceller og nøytrofile granulocyttar før oppstart av kjemoterapiregime og ved nadir og ved dag for ny kur. Standard lengde for kur var 6 infusjonar med 3 vekers intervall.

Dataene vart mata inn i Microsoft Excel og deretter bearbeidd.

### PASIENTKARAKTERISTIKK

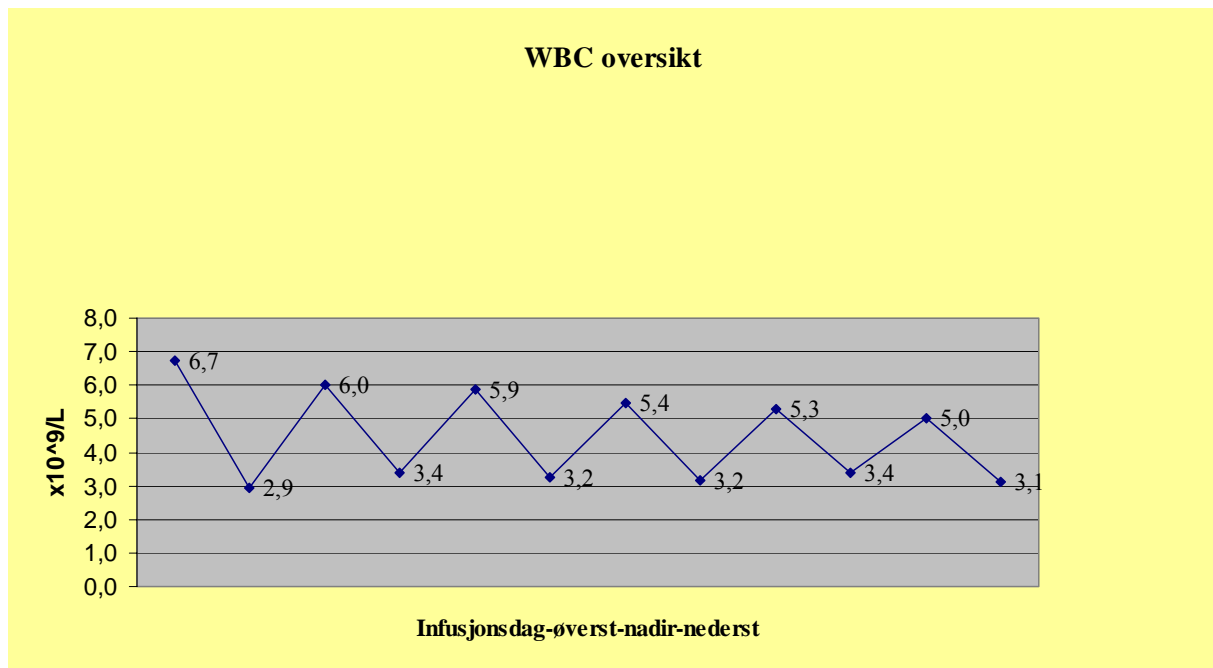
Populasjonen som vart studert var 120 kvinner ved Onkologisk Avd UUS frå slutten av 2001 til 2003. Dette inkluderte alle kvinner ved denne avdelinga som fekk FEC som adjuvant/neoadjuvant/palliativ behandling for sin brystkreft i denne perioden. I alt 99 pasientar stod på eit adjuvant regime, medan 4 var neoadjuvante og 17 palliative. Analysane seinare er gjort utfrå eit intention-to-treat utgangspunkt. Den store majoriteten av pasientane gjennomførte alle 6 kurar. Dosering for pasientane vart gjort etter NBCG-retningslinjer, dvs 600 mg/m<sup>2</sup> 5-fluoruracil, 60 mg/m<sup>2</sup> epirubicin og 600 mg/m<sup>2</sup> cyklofosamid.

Dersom pasientane viste seg særskild følsomme for kjemoterapien vart denne doseringa nedregulert i samråd med NBCG-retningslinjer og overordna personale ved avdelinga. Gjennomsnittsalderen for pasientane totalt var 48.7 år. I den adjuvante gruppa var alderen i snitt 47.4 år, for dei neoadjuvante 52.5 år og i den palliative gruppa 55.4 år.

## RESULTAT

Me skal no sjå nærmare på verdiane av WBC og PMN som vart målt hos pasientane under kjemoterapiperioden. Dette innebar innskriving av 2504 laboratorieverdiar for 120 pasientar i Microsoft Excel. Antal målte verdiar for nadirtidspunkt var på det høgaste 110 (92 %) (første kur) og på det lågaste 75 (63 %) (siste kur). Grunnen til denne skildnaden er at ein etter 6 kurar tykkjer ein har fått kontroll over om pasienten har ein adekvat reaksjon på kjemoterapien, og slik sett ikkje fokuserer sterkt på ei kontrollmåling av WBC og PMN. Vidare er det truleg eit aukande antal pasientar som får målt sine nadirverdiar andre stader utover i kuren.

Figur 1



Leukocytverdiar for infusjonsdagen er gjengitt først ovanfor, deretter nadirverdiar. Under er gjengitt 95 % konfidensintervall for verdiane ovanfor.

[6,3- 7,1]	[2,7- 3,1]	[5,5- 6,5]	[3,2- 3,6]	[5,4- 6,4]	[2,9- 3,5]	[4,9- 5,9]	[2,9- 3,5]	[4,9- 5,7]	[3,1- 3,7]	[4,6- 5,4]	[2,7- 3,5]
---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

Som me ser er det ein nedgang i verdiane frå 6.7 før påbegynt kur til 5.0 ved før siste infusjon. Med ein  $p=0.05$  er nedgangen statistisk signifikant frå 1.kur i forhold til 4.,5. og 6. kur.

Tilsvarande ser me at nadirverdiane er realtvt stabile igjennom kurforløpet med ein medianverdi på 3.2. Det er ingen statistisk signifikant utvikling i nadirverdiar utover i kurforløpet ved ein  $p=0.05$ .

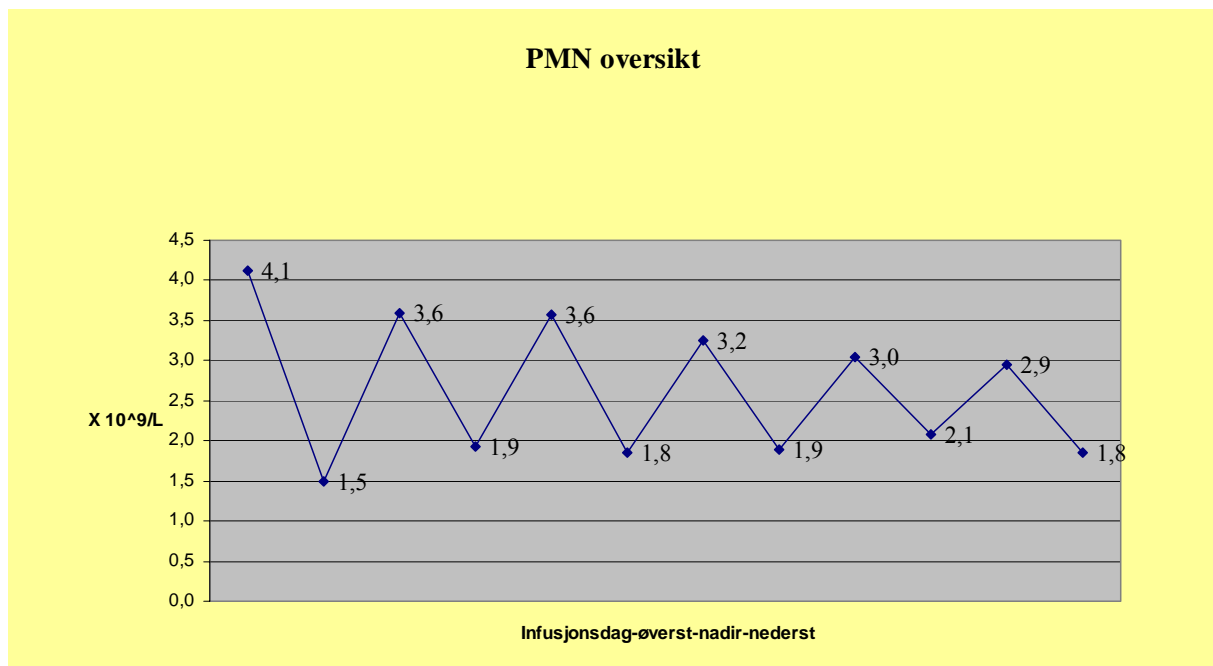
Tabell 12

Grad 0	$>4.0 \times 10^9/L$	NCI sin oversikt over leukocyttdiagnoser
Grad 1	$3.0-3.9 \times 10^9/L$	
Grad 2	$2.0-2.9 \times 10^9/L$	
Grad 3	$1.0-1.9 \times 10^9/L$	
Grad 4	$0.0-0.9 \times 10^9/L$	

Ifølge denne oppdelinga er gjennomsnittet for leukocyttdiagnosene av grad 0 ved alle tidspunkt før infusjon med god margin. Dette tyder på at i populasjonen i gjennomsnitt har god rekonstitusjon av leukocyttdiagnoser før ny infusjonskur blir igangsatt.

Når det gjelder nadirtidspunkt viser tala oss at gjennomsnittsverdiene i 5 av 6 tilfelle er grad 1. Ved første nadirtidspunkt er verdien grad 2. Som eit heile må ein difor kunne seie at populasjonen i gjennomsnitt har god toleranse for kjemoterapien når det gjelder totalt leukocyttdiagnoser ved nadir.

Figur 2



Verdiar for infusjonsdagen er gjengitt først ovanfor, deretter nadirverdiar. Under er gjengitt 95 % konfidensintervall for verdiane ovanfor.

[3,8- [1,3- [3,1- [1,7- [3,1- [1,6- [2,8- [1,6- [2,6- [1,8- [2,6- [1,5-  
4,4] 1,7] 4,1] 2,1] 4,1] 2,0] 3,6] 2,2] 3,4] 2,4] 3,2] 2,1]

Som for leukocyttdiagnosene er tendensen synkende PMN-verdiar utover i kurperioden med ein verdi lik 4.1 før første infusjon og ned til 2.9 før siste infusjon. Nedgangen er statistisk signifikant for 1.infusjonstidspunkt i forhold til 4., 5. og 6. infusjonstidspunkt ved  $p=0.05$ .

For nadirverdiane finn ein det lågaste gjennomsnittet ved 1. nadir. Denne verdien er ikkje signifikant forskjellig ved  $p=0.05$  frå nokon av dei andre verdiane, med unntak av 5. nadirtidspunkt .

Tabell 13

Grad 0	$>2.0 \times 10^9/L$	NCI sin oversikt over granulocyttdier
Grad 1	$1.5-1.9 \times 10^9/L$	
Grad 2	$1.0-1.4 \times 10^9/L$	
Grad 3	$0.5-0.9 \times 10^9/L$	
Grad 4	$<0.5 \times 10^9/L$	

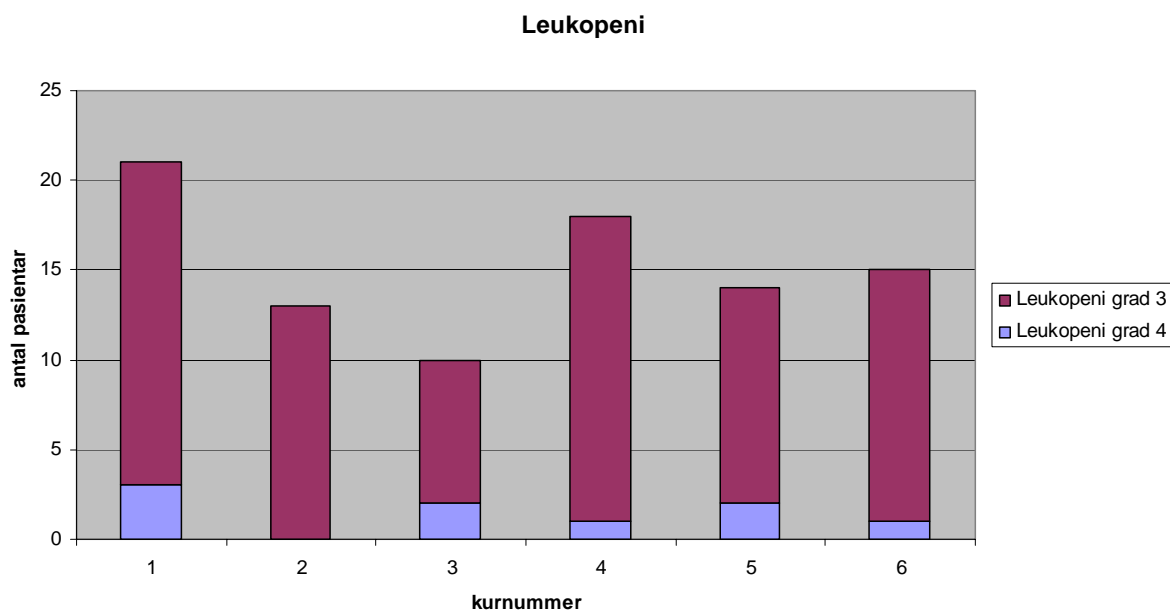
For infusjonsverdiane ser me at gjennomsnittet for populasjonen ligg i grad 0 for heile kurforløpet. For populasjonen som heile er rekonstitusjonen av nøytrofile derfor god.

For nadirverdiane ligg verdiane i hovudsak i grad 1. Ein må difor kunne seie at toleransen for kjemoterapien for populasjonen som gjennomsnitt er god.

Me har sett ovanfor at toleransen for kjemoterapien er god for populasjonen som gjennomsnitt både kva angår leukocyttdier og nøytrofile ved infusjonstidspunkt og ved nadir. Me skal no sjå nærmare på dei pasientane som opplever sterkast immunosuppresjon.

Leukopeniforekomst ved nadir:

Figur 3



Ved første nadirtidspunkt var det 21 (av 110) som hadde ein grad 3/4 leukocyttdier. Utover i kuren var det mellom 10-18 som hadde tilsvarende verdier, med median 15. Antalet målte verdier i denne perioden låg på omkring 100. Det indikerer at 19 % ved første nadir og omkring 15 % deretter av pasientane opplevde eit fall av leukocyttdier til under 2.0 ved nadirtidspunkt.

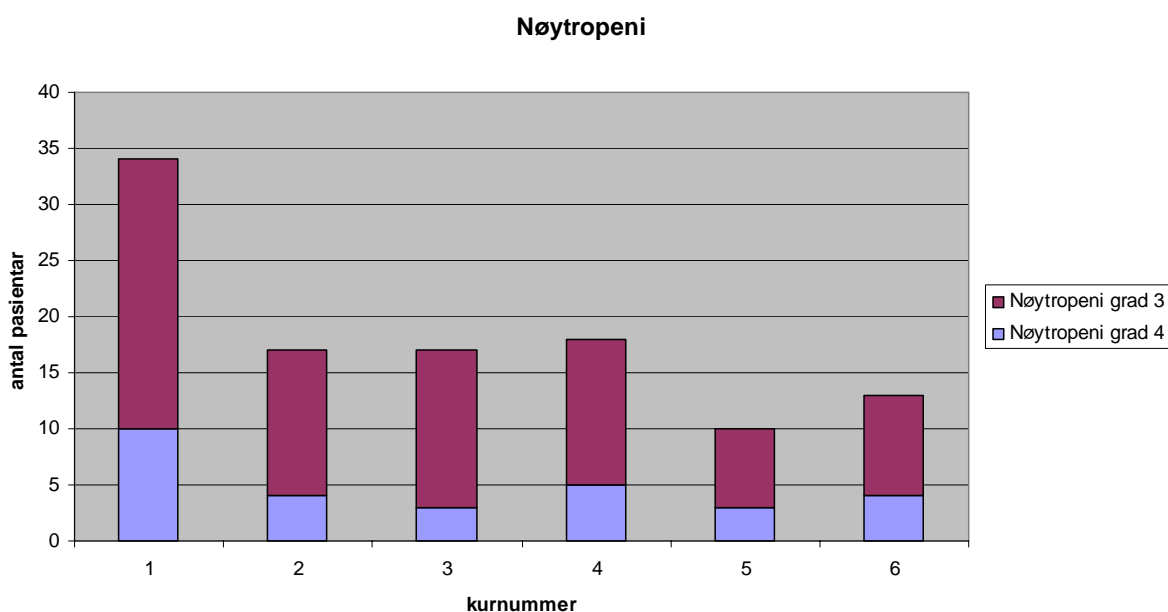
Kumulativt vart det såleis målt 93 tilfelle av grad 3/4 leukopeni. Antal målte verdiar totalt for leukocyttar ved nadir var i alt 592. Grad 3/4 leukopeni forekom såleis totalt sett i 15,7 % av tilfella ved nadir.

For leukocytverdiar under 1.0 som då kvalifiserer til grad 4 ser me at antalet pasientar som opplevde dette var frå 3 i ved første nadir til 1 ved siste kur. Antalet målte verdiar ved kurtidspunkt 6 er kun 75, så det synast rimeleg å seie at omkring 1-2 % av pasientane fekk målt verdiar under  $1.0 \times 10^9/L$  ved nadirtidspunkt og at dette talet var relativt stabilt gjennom kuren.

Kumulativt vart det såleis målt 9 tilfelle av grad 4 leukopeni. Antal målte verdiar for leukocyttar ved nadir var 592. Grad 4 leukopeni forekom totalt sett hos 1.5 % ved nadir.

Nøytropeniforekomst ved nadir:

Figur 4



Ovanfor ser me tala for antal pasientar som fekk målt ein PMN-verdi under 1.0 ved nadirtidspunkt. Det var såpass mange som 34 (av 109) ved første måling, før me ser ein minke og stabilisering til 10-17 ved seinare målingar, med medianverdi 17. Me ser altså at 31 % av pasientane fekk ein grad 3/4 nøytropeni ved første nadir og at omkring 17 % av pasientane hadde ein slik nøytropeni ved seinare målingar.

Kumulativt vart det såleis målt 109 verdiar med grad 3/4 nøytropeni. Antal målte verdiar for nøytrofile ved nadir var 590. Grad 3/4 nøytropeni forekom såleis i 18,5 % av tilfella ved nadir.

Når det gjelder verdiar under  $0.5 \times 10^9/L$  som tilsvarer ein grad 4 nøytropeni ser me at 10 (av 109) opplevde dette ved første nadir og at dette blir relativt stabilt deretter med frå 3 til 5 pasientar, median 4.

For alvorleg grad 4 nøytropeni er det 9 % som opplevde dette ved første nadir og deretter omlag 4 %.



Kumulativt ser me at det i alt vart målt 29 verdiar med grad 4 nøythropeni. Antal målte verdiar for nøytrofile ved nadir var 590. Grad 4 nøythropeni forekom såleis i 4,9 % av tilfella ved nadir.

Som ei mellombels oppsummering av leukocyt- og granulocyt-verdiane ovanfor ser me at grad 4 leukopeni opptrådte i 1,5 % av tilfella. For grad 4 nøythropeni var dette talet 4,9 %. Umiddelbart kan det synast som om dei nøytrofile granulocytane er meir sårbare for kjemoterapien enn leukocytar som eit heile. Denne argumentasjonen forutset at NCI-graderinga av respektivt WBC og PMN er interproposjonal.

Vidare kan me nytte gjennomsnittsverdiane for WBC og PMN for infusjonstidspunkt og nadirtidspunkt for å finne ut kor stor reduksjonen i celletal ein finn ved nadir samanlikna ved infusjon.

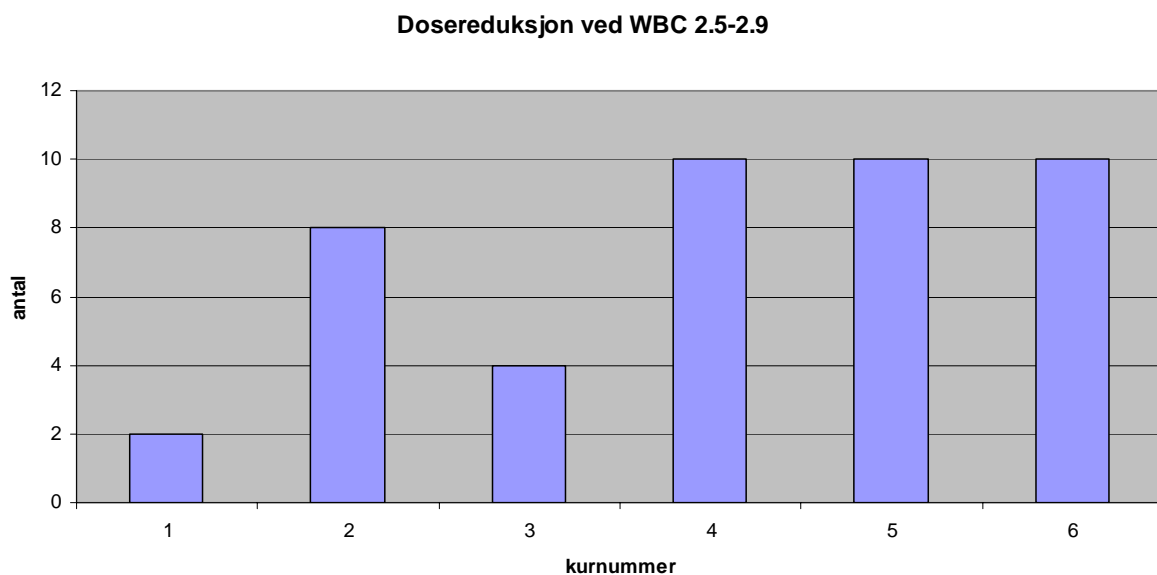
For WBC viser ei enkel utrekning av dette at reduksjonen i gjennomsnitt er 43 %. Den tilsvarande gjennomsnittsverdien for PMN er 45 %. Desse tala bør nok tolkast til ikkje å vere signifikant forskjellige, så det er utifrå dette ikkje mogeleg å seie om nøytrofile granulocytar er meir sårbare enn andre leukocytar for FEC-kuren.

Dersom me vidare ser på verdiane for 1.nadirs PMN ser me at 31 % av pasientane opplevde ein grad 3/4 nøythropeni. I ein studie referert til tidlegare<sup>(27)</sup> fekk 14 av omlag 90 pasientar med ein grad 3/4 nøythropeni febril nøythropeni seinare i forløpet, ekvivalent til 16 %. I vårt materiale hadde me i alt 34 pasientar med grad 3/4 nøythropeni. Eit grovt overslag ville då kunne antyde ein forventa forekomst av FN på minst 5 tilfelle, basert på gruppa av nøythropeni grad 3/4 ved 1. nadir

## DOSEREDUKSJON

Dersom me tar for oss kor ofte pasientane har blitt utsett for dosereduksjon under kur, kan me sjå på verdiane for WBC på infusjonsdagen. Ein verdi mellom 2.5 og 2.9 skal føre til 25 % dosereduksjon etter gjeldande retningslinjer.<sup>(50)</sup>

Figur 5



Tendensen til at ein ser eit auka antal dosereaksjonar er foreneleg med at den gjennomsnittelege WBC-verdien for populasjonen viser ein synkende tendens ved infusjonstidspunktet utover i kuren.

Antalet kurar som er blitt utsett pga leukopeni  $<2.5$  eller trombocytopeni  $<75$  er ikkje teke med i dette materialet.

## FEBRIL NØYTROPENI

I materialet av 120 pasientar vart det observert febril nøytropeni hos i alt 8 pasientar. For å bli inkludert i gruppa av febril nøytropeni, måtte studien basere seg på journalnotat der pasientar vart innlagt med denne diagnosen.

Av desse 8 stod 6 på FEC, 1 på Taxotere og 1 på Navelbine. Dei to siste pasientane, som hadde stått på FEC, men som grunna progressiv metastatisk sjukdom gjekk over på 2-3.linje kjemoterapi, vil bli mindre omhandla her.

Av dei 6 pasientane som stod på FEC var 3 i ein metastatisk situasjon, 1 var til neoadjuvant behandling og 2 var til adjuvant behandling. Til samanlikning utgjorde det totale antalet pasientar 120, av desse 99 i adjuvant situasjon, 4 neoadjuvant og 17 metastatisk.

Tabell 14

Gruppe	Antal	% av alle i gruppa
Totalt	6	5 %
Adjuvant	2	2 %
Neoadjuvant	1	25 %
Palliativ	3	18 %

For å ta den adjuvante delen først, så må dette talet seiast å vere lågt. Antalet i ein tidlegare referert studie <sup>(59)</sup> på nivå 1 som er det nærmaste til vår studie, viser ein forekomst på 8.7 %. Det må kommenterast at epirubicindosen i <sup>(59)</sup> er signifikant høgare enn i vår studie.

I vårt materiale låg forekomsten for dei i ein metastatisk og neoadjuvant situasjon på 18 % og 25 %. Pasientmaterialet vårt for desse gruppene var lite, særleg for den neoadjuvante gruppa. Forekomsten hos det metastatiske er samanliknbart med ein studie <sup>(65)</sup> gjort av Rahmann et al der ein undersøkte 174 pasientar i ein metastatisk situasjon. Kjenneteikn ved aktuell kjemoterapi ikkje nærmare angitt. Ein fann der ein forekomst av febril nøytropeni på 23 %.

Me skal no ta føre oss pasientane med febril nøytropeni og sjå litt nærmare på dei. Antibiotikadosering var i mange tilfelle ikkje tilgjengeleg i dei elektroniske journalane. MASCC-score er vurdert retrospektivt for denne studien etter dei opplysningar som forelåg i journalane.

Sjå tabell neste side

Tabell 15

Pasient	Gruppe	Alder	Kur	Kurnr	1 nadir PMN	MASCC	Anti-biotika	WBC	PMN	Tp	Innlagt
1	A	57	FEC	5	1.7	26	Ikkje	1.0	0.3	38.0	4 dg
2	A	52	FEC	1	0.3	20	I)	1.1	0.3	39.3	4 dg
3	M	47	Taxotere	-	-	26	Ikkje	1.0	0.1	38.0	-
4	NEO	57	FEC	4	0.3	21	II)	0.5	<0.5	38.5	6 dg
5	M	32	Navelbine	-	-	16	III)	0.6	<0.6	40.5	1 dg
6	M	38	FEC	7*	1.3	26	III)	1.4	0.5	39.0	8 dg
7	M	38	FEC	2	0.2	24	III)	0.6	0.3	38.7	5 dg
8	M	72	FEC	2	0.5	23	IV)	2.0	0.2	38.5	14 dg

\*Ad 7: Enkelte pasientar i ein metastatisk situasjon fekk fleire enn 6 kurar, pga relativ tumorremisjon og ofte kontinuert til tumorprogresjon.

Når det gjaldt antibiotikaterapi står dei I-V for I=Dalacin og Nebcina, II=Dalacin og Gentamycin, III=Penicillin og Gentamycin, IV=Cefuroxim og Gensumycin

Pasientanes symptom var generelt sparsomme. Pasient 1 hadde lett tørrhoste; pasient 2 lungedempning og krepitasjoner samt oral mukositt; pasient 5 magesmerter-døydde innleggelsesdagen; pasient 6 lett hoste, dempning høyre side lunge, pleuraeffusjon; pasient 7 uproduktiv hoste og krepitasjonar; pasient 8 pollakisuri.

Me ser at ingen av dei 6 pasientane som stod på FEC døydde under sin febrile nøytropeni. Gjennomsnittsalder for dei på FEC var 52.3 år. (FEC-gjennomsnittsalder ellers 47.4 år) Gjennomsnitteleg MASCC-score for desse pasientane var 23.

Kurnummer der FN opptrådte: 5-1-4-7-2-2

Gjennomsnitteleg verdi for 1.nadirs PMN: 0.7 (Gjennomsnitt for alle 120 var 1.5 [1.3-1.7])

Av i alt 10 pasientar med grad 4 nøytropeni ved 1. nadir, finn me igjen 3 av desse med FN.

## KONKLUSJON

Me ynskjer å seie noko om omfanget av prøvetaking av hematologisk status under FEC-kjemoterapi. I løpet av ein 6 ukers kurperiode tok 120 pasientar ved UUS 592 blodprøver og fekk målt 1182 verdiar for WBC og PMN ved nadir.

Unnateke 1. nadir var antalet nadirverdiar 963.

Som eit heile fann me grad 4 leukopeni i 1.5 % og grad 4 nøytropeni i 4.9 % av målingane. Desse resulterte i febril nøytropeni hos 5 % av pasientane, og totalt sett i 6/592 registrerte nadirperiodar, dvs i omlag 1 % av desse.

Når det gjelder den adjuvante gruppa på 99 pasientar såg me febril nøytropeni hos 2 % av pasientane og dette antyder at febril nøytropeni opptrådte i omlag 2/~500 målingar, dvs 4 %. Dette siste anslaget på 4 % er kun eit grovt anslag, men kan seie noko om kor mange blodprøver som blir teke utan at det føreligg ein tilstand av febril nøytropeni.

I gruppa av adjuvante kan ein på dette grunnlaget antyde at forekomsten av febril nøytropeni er såpass låg at nadirprøver ikkje er nødvendige.

Dette utsagnet inkluderer truleg ikkje 1.nadir, som ein vil kunne nytte som prediktor for sårbarhet for nøytropen feber og andre hendingar relatert til nøytropeni. <sup>(27)</sup>

Til erstatning for bortfall av nadirprøvetaking bør det foreligge skriftleg informasjon til pasientane om å ta kontakt ved målt feber i nadirperioden eller ved infeksjonsteikn i svelget, luftvegane, urinvegar, hud og det anorektale området. Denne strategien bør følgjast opp med nye studier for kontinuerlig å følgje forekomsten av febril nøytropeni og om overvakinga av pasienten i nadirperioden er god nok.

Forekomsten av febril nøytropeni i gruppa av palliative (18 %) og neoadjuvante (25 %) i denne studien er så høg at nadirmålingar fortsatt anbefales. I desse to siste gruppene er dessutan pasientgrunlaget i denne studien for lite til å forkaste konservative hypoteser.

-----

## LITTERATURLISTE

- (1) Common Terminology Criteria for Adverse Events CTIS
- (2) NCI Common Toxicity Criteria Version 2
- (3) Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients.  
*Am J Med* 1986; 80:13 20
- (4) Bodey GP et al Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328 40.
- (5) Shin D Neutropenia *emedicine* [www.emedicine.com/med/topic1640.htm](http://www.emedicine.com/med/topic1640.htm)
- (6) Crosby WH How many polys are enough? *Arch Intern Med* 1969;123 June
- (7) Koene HR et al Clinical value of soluble IgG Fc receptor type III in plasma from patients with chronic idiopathic neutropenia. *Blood* 1998; 91: 17.
- (8) McKenzie SE, Schreiber AD. Fc $\gamma$  receptors in phagocytes.  
*Curr Opin Hematol* 1998; 5: 1621.
- (9) Huzinga TWJ et al Soluble Fc gamma receptor III in human plasma originates from release by neutrophils. *J Clin Invest* 1990; 86: 41623.
- (10) Huzinga TWJ et al. The plasma concentration of soluble Fc-gamma-RIII is related to production of neutrophils. *Br J Haematol* 1994; 87: 45963
- (11) Homburg CHE et al Human neutrophils lose their surface Fc $\gamma$ RIII and acquire annexin V binding sites during apoptosis in vitro. *Blood* 1995; 85: 53240.
- (12) Fleit HB et al A soluble form of Fc $\gamma$ RIII is present in human serum and other body fluids and is elevated at site of inflammation. *Blood* 1992; 79: 272128.
- (13) David C Dale et al How many neutrophils are enough?  
*The Lancet* 1998; 351: 9118
- (14) Wright, D.G. Assessing the delivery of neutrophils to tissues in neutropenia  
*Blood* 1986; 67::pp 1023-1030
- (15) The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer.  
*J Infect Dis* 1978; 137: 14-29
- (16) The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-58.
- (17) Bochud PY et al Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97: 256-64.

- (18) Engels EA et al Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a metaanalysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-87
- (19) Cometta A et al *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1240-41.
- (20) Collin BA Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 947-53
- (21) DeBock R et al. Incidence of single-agent gram-negative bacteremias in neutropenic cancer patients in EORTC-IATG trials of empirical therapy for febrile neutropenia. *41th ICAAC, Chicago, 2001, session 079, poster 773.*
- (22) Viscoli, C. Infectious complications of neutropenic cancer patients  
[www.medscape.com/viewarticle/468938\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/468938_2)
- (23) Pizzo PA Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:Suppl 2:S9-S16
- (24) Rolston, K Management of infections in the neutropenic patients *Annu. Rev. Med.* 2004 55:519-26
- (25) Sickles, EA Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients  
*Arch. Intern Med;* 135, May 1975
- (26) Klastersky J et al The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients  
*Journal of Clinical Oncology* 2000;18, No 16: pp 3038-3051
- (27) Rivera E et al First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study *Breast cancer res* 2003 5:R114-R120
- (28) Silber JH et al First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early stage-breast cancer therapy *J Clin Oncol* 1998;16:2392-2400
- (29) Dees EC et al A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer invest* 2000;18:521-529
- (30) Lyman et al Risk models for the prediction of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and its consequences: a systematic review and classification *Blood* 2001;98:413b
- (31) Paul M  $\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1111-5
- (32) Freifeld A et al A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy  
*N Engl J Med* 1999; 341: pp: 305-311
- (33) Kern, WV et al Oral vs intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy  
*N Engl J Med* 1999; 341: pp 312-318
- (34) Retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus [www.shdir.no/assets/10277/IS-2737.pdf](http://www.shdir.no/assets/10277/IS-2737.pdf).
- (35) Hughes, WT et al 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:pp 730ff
- (36) Bochud PY et al Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97:256-64
- (37) Pizzo PA et al Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients.  
*Cancer* 1980; 45:206-7.
- (38) Douard MC et al. Diagnosis of venous access port-related infections.  
*Clin Infect Dis* 1999; 29:1197-202
- (39) Benezra D et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med* 1988; 85:495-8.
- (40) Mermel LA et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-72.

- (41) Rolston RVI et al. Is quantitative variation in cancer patients with bacteremic infections linked to severity of infection? [abstract 729]. In: *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto)*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000
- (42) Heussel CP et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796–805
- (43) Allen U et al The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140:459–61
- (44)Lehrnbecher T et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc $\gamma$  receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:414–9
- (45) Engel A et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:185–9.
- (46) Kern WV et al. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:832–5.
- (47) Engel A et al. An analysis of interleukin-8, interleukin-6, and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia, and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 26:213–21
- (48) Malik I et al Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock *Journal of Infection* 2001;42:120-125
- (49)Viscoli et al Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients *Br J Haematol* 1998;102:897-888
- (50) Bláboka NBCG [www.nbcg.net](http://www.nbcg.net)
- (51) Krefregisteret. [www.krefregisteret.no](http://www.krefregisteret.no)
- (52) EBCTCG Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials *Lancet* 1998; 352: 9132
- (53) Amador, M et al Dose and dose intensity effect of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in early breast cancer: a retrospective analysis  
*Am Jour of Clin Oncol* 2004; 27: pp:269-273
- (54) Bonadonna G Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer.  
*N Engl J Med.* 1981; 304:10-15
- (55) Wood, WC Dose and dose-intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma *N Engl J Med* 1994;330:1253-1259
- (56) Budman DR Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1205-1211
- (57) Bonneterre J Result of a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC50 vs FEC100 in node-positive breast cancer patients In: *American Society of Clinical Oncology Annual meeting* 1998
- (58) Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors *J Clin Oncol* 2001;19:602-611
- (59) Levine et al, The Canadian experience with intensive fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in patients with early stage breast cancer.  
*Drugs.* 45 Suppl 2:51-9; discussion 58-9, 1993.
- (60) Katzung; *Basic and Clinical Pharmacology*, 2001, Lange medical books
- (61) Hardmann and Limbird, *The pharmacological basis of therapeutics*, ninth edition 1996
- (62) Epirubicin 1994  
[www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Epirubicin.htm](http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Epirubicin.htm)

- (63) Robert J Epirubicin. Clinical pharmacology and dose-effect relationship.  
*Review Drugs. 45 Suppl 2:20-30, 1993.*
- (64) Brambilla C et al Phase II study of doxorubicin versus epirubicin in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep. 1986 Feb;70(2):261-6.*
- (65) Rahmann Z Chemotherapy-induced neutropenia and fever in patients with metastatic breast carcinoma receiving salvage chemotherapy *Cancer 1997;79:1150-7*
- (66) Coukell J et al Epirubicin-an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of breast cancer  
*Drugs 1997;53:453-482*
- (67) Focan C et al Dose-response relationship of epirubicin-based first-line chemotherapy for advanced breast cancer: a prospective randomized trial *J Clin Oncol 1993;11:1253-63*
- (68) Wilson-Royal M et al Predictors for chemotherapy-related severe neutropenia febrile neutropenia: a review of the clinical nature *J Oncol Pharm Pract 2002;7:141-147*
- (69) Poikonen P et al Leukocyte nadir as a marker for chemotherapy efficacy in node positive breast cancer treated with adjuvant CMF *Br J of Cancer 1999;80:1763-6*
- (70) Saarto T et al Hematological toxicity: a marker of adjuvant chemotherapy efficacy in stage II and III breast cancer *Br J of Cancer 1997;75:301-5*
- (71) Longley DB et al 5-Fluoruracil:mechanism of action and clinical strategies  
*Nature cancer reviews 2003;3:5:330-338*
- (72) Tyvin A et al Four decades of continuing innovation with flurouracil  
*J Clin Oncol 2004;22:2214-2232*
- (73) Kovarsky J Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide  
*Seminars in arthritis and rheumatism 1983;12:4:359-372*
- (74) Mechanisms of resistance to the toxicity of cyclophosphamide  
*Current Pharmaceutical Design 1999;5:587-605*
-