

# Tartós SARS-CoV-2-PCR-pozitivitáshoz társuló, lokoregionálisan előrehaladott emlődaganat komplex onkológiai kezelése

Drozgyik András dr.<sup>1</sup> ■ Kollár Dániel dr.<sup>1</sup> ■ Knausz Márta dr.<sup>2</sup>  
Sipőcz István dr.<sup>3</sup> ■ Molnár F. Tamás dr.<sup>1</sup> ■ Kullmann Tamás dr.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Sebészeti Osztály, Győr

<sup>2</sup>Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium, Győr

<sup>3</sup>Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Győr

<sup>4</sup>Széchenyi István Egyetem, Egészség- és Sporttudományi Kar, Győr

A COVID-19 mortalitását a súlyos társbetegségek, közöttük bizonyos daganatos betegségek is növelik. Immunszuppresszív hatásuk miatt felmerülhet a citotoxikus kezelések rizikónövelő hatása is. Ugyanakkor az onkológiai terápia megszakítása vagy halasztása, különösen az agresszívebb, kiterjedtebb és fiatalokban jelentkező daganatok esetében ronthatja a kórjóslatot. Egy 39 éves nőbeteg esetét ismertetjük. A járvány során késlekedve felismert, lokoregionálisan kiterjedt emlődaganat miatt primer szisztémás kemoterápiában részesült. A kezelés 5. ciklusa során enyhe légúti tünetek kapcsán, az onkológiai ambulancián SARS-CoV-2-fertőzése igazolódott. Kemoterápiás kezelését felfüggesztettük. A diagnózistól számított 3. napon tünetmentessé vált, ám SARS-CoV-2-PCR-pozitivitása még a 43. napon is fennállt. A 19. napon hormongátló kezelést indítottunk. Az 51. napon mastectomia és axillaris block dissectio történt. A 82. napon a megszakított kemoterápiát a hormongátló kezelés leállítását követően G-CSF-profilaxis mellett újraindítottuk. A kezelés során fertőzéses szövődményt nem észleltünk. Kemoterápia és műtét SARS-CoV-2-fertőzött, tünetmentes daganatos betegnél szövődménymentesen végezhető elhúzódozó virológiai pozitivitás esetén, felszabadító vizsgálat nélkül is. A daganatos betegek koronavírus-fertőzése esetén az onkológiai protokolltól történő eltérés egyénre szabott optimalizálásával és a multidiszciplináris team szorosabb együttműködésével az infektológiai és az onkológiai kockázat együttes alacsonyan tartása is megvalósítható. *Orv Hetil.* 2021; 162(16): 611–614.

**Kulcsszavak:** emlőrák, COVID-19, SARS-CoV-2, kemoterápia

## Complex oncologic therapy for loco-regionally advanced breast cancer associated with long-lasting SARS-CoV-2 PCR-positivity

Mortality of COVID-19 is increased when certain co-morbidities, among others advanced malignancies are present. Deleterious effect of cytotoxic therapy, related to its immunosuppressive effect, may also be hypothesised. However, postponing or cancelling oncologic treatment, especially in younger patients with advanced and more aggressive tumors may worsen the prognosis. The case of a 39-year-old female patient is presented, who was diagnosed with loco-regionally advanced breast cancer during the pandemic. Primary systemic chemotherapy was started. The patient presented with acute respiratory tract symptoms during the fifth cycle and subsequently SARS-CoV-2 infection was diagnosed. Chemotherapy was cancelled. Symptoms resolved in three days after diagnosis. SARS-CoV-2 PCR remained positive up to day 43. Antihormonal therapy was introduced on day 19 and she underwent mastectomy with axillary lymph node dissection on day 51. Chemotherapy was reset postoperatively on day 82 with prophylactic G-CSF protection. No adverse event was observed throughout the treatment. Cytotoxic chemotherapy and surgery can be successfully delivered in breast cancer patients with prolonged asymptomatic SARS-CoV-2 PCR positivity, even without negative swab result. Individual optimisation of the therapy may require deviations from standard protocols. Closer multidisciplinary cooperation may contribute to the minimisation of both oncologic and infectious risks.

**Keywords:** breast cancer, COVID-19, SARS-CoV-2, chemotherapy

Drozgyik A, Kollár D, Knausz M, Sipőcz I, Molnár FT, Kullmann T. [Complex oncologic therapy for loco-regionally advanced breast cancer associated with long-lasting SARS-CoV-2 PCR-positivity]. *Orv Hetil.* 2021; 162(16): 611–614.

(Beérkezett: 2021. január 29.; elfogadva: 2021. március 3.)

### Rövidítések

CDC = (Centers for Disease Control and Prevention) az amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ; CDI = (cyclin-dependent kinase inhibitor) ciklinfüggő kináz inhibitora; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; ER = (estrogen receptor) ösztrogénreceptor; G-CSF = (granulocyte-stimulating factor) granulocytastimuláló faktor; HER = a humán epidermális növekedési faktor receptora; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; PR = progesteronreceptor; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2

A súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2) következtében kialakult járványt az Egészségügyi Világszervezet 2020 márciusában pandémiának nyilvánította. A SARS-CoV-2 által okozott megbetegedés elnevezése COVID-19. A betegség mortalitásának legfőbb rizikófaktora az életkor, a férfinenem és bizonyos társbetegségek, elsősorban a magas vérnyomás, a cukorbetegség és a krónikus szívbetegségek. A rosszindulatú betegségek lokalizációtól függően eltérő mértékben befolyásolják a fertőzés kimenetelét [1, 2].

A SARS-CoV-2-fertőzötték infektivitása a betegek immunstatusától, a fertőződés jellemzőitől függően igen eltérő, mind a vírusürítés időtartamának, mind lehetséges módjának tekintetében. A felső légutakban a virionszám nagyjából a tünetek megjelenését követő 4–6 nappal a legmagasabb. Súlyosabb fertőzésre utal, amennyiben a csúcskoncentráció későbbre toódik [3]. A tüdőben a virionszám a maximumát 3–5 nappal a felső légutakban tapasztalt csúcskoncentrációt követően éri el. A vizeletből és a székletből is kimutatható jelentős vírusrésziség, bár lényegesen kisebb mértékben, mint a légutakból, ebben a formában azonban hosszabban tartó vírusürítéssel kell számolni [4, 5]. A vírusürítés időtartama a betegség tüneteinek megszűnését követően is fennáll, az eddigi vizsgálatok alapján átlagosan 12–20 napig tart, de több mint 60 napos vírusürítésről is beszámoltak már [6].

A tünetek megjelenése előtti fázisban lévő betegek a további fertőzések legfőbb forrásai. A fertőzötték 2–3 nappal a tünetek megjelenése előtt fertőzőképesek. Becslések szerint a fertőzések közel fele preszimptomatikus állapotban, illetve a tünetek megjelenésének kezdetén történik [7]. Ennek oka részben a még ismeretlen fertőzés melletti kevésbé effektív védekezés, részben a fertőzés kezdetén jellemző magas felső légúti vírusszám.

Elhúzódó vírusürítésről számoltak be jelentős tünettellel zajló, súlyosabb fertőzések esetén, illetve immunszupprimált betegeken [8–11]. Ugyanakkor a pozitív polimeráz-lánreakció (PCR-) eredmény nem feltétlenül jelenti azt, hogy a beteg fertőz, mivel ez a vizsgálati mód nem képes megkülönböztetni a fertőzőképes vírust és az inaktív vírusnukleinsavat. Ezért a tünetek megszűnését követően szükséges karantén hossza bizonytalan. Onkológiai kezelés alatt álló betegeknél a fertőzés gyakran tünetszegény formában zajlik [12]. Ezekben az esetekben a kemoterápia felfüggesztésének időtartama is problematikus.

Immunszuppresszív hatása miatt a daganatgátló kemoterápiát sokan kockázatosnak tartják, még akkor is, ha arra vonatkozó evidencia nem jelent meg, hogy a kemoterápia a fertőzés mortalitását fokozná. Ugyanakkor egy lokoregionálisan kiterjedt daganat kezelésének késlekedése a kuratív esélyeket csökkenti.

### Esetbemutató

Egy 39 éves, falun élő, háromgyermekes anya 2020. januárban nyirokcsomó-megnagyobbodást észlelt a bal hónaljában. Kórházunk mammaambulanciájára – öt orvosi vizitét követően – négy hónappal később jutott el. Első észlelésünk után egy héttel a fizikális vizsgálat során az emlőben tapintott 3 cm-es csomóból vett biopszia szövettani vizsgálata, illetve a hónalji nyirokcsomóból vett aspirációs minta citológiai vizsgálata hónalji nyirokcsomóáttétet adó emlődaganatot igazolt (CDI, grade 2., ER+, PR+, HER2–, Ki67: 70%, C5). A mellkas-has-kismedence CT távoli áttétet nem mutatott. A második hét végén primer szisztémás kezelést adriamicin–ciklofoszfamid protokoll szerint megkezdtek. A második ciklus alatt észlelt tünetmentes neutropenia miatt a harmadik ciklustól granulocytastimuláló faktoros (G-CSF-) profilaxisban részesült.

Az ötödik ciklus kilencedik napján egy napja tartó hasmenés, hányás és láz miatt jelentkezett a sürgősségi osztályon. Légúti panaszok észlelésének híján lázas neutropenia gyanújával az onkológiai ambulanciára irányították. Az onkológiai szakvizsgálat során derült fény a panaszokhoz társuló minimális köhögésre. Az orr- és torokváladékból végzett PCR-vizsgálat SARS-CoV-2-fertőzést igazolt. Fizikális vizsgálat és mellkasröntgen alapján pneumonia nem igazolódott. A beteg a családjával házi karanténba került.

A beteg a vírusfertőzés diagnózisát követő 3. napon tünetmentessé vált. A 12. napon esedékes kemoterápiát multidiszciplináris döntés értelmében a PCR-pozitivitásra való tekintettel felfüggesztettük. A bizonytalan kilátások miatt a 19. napon hormongátló kezelést indítottunk. Két további kvalitatív PCR-vizsgálat szintén pozitív eredményt adott, utoljára a 43. napon. A Nemzeti Népegészségügyi Központ virológiai laborjában végzett kvantitatív PCR log<sub>2</sub> nagyságrendű SARS-CoV-2-kópiaszámot mutatott, a vírus tenyésztési kísérlete sikertelen volt. Az ismételt pozitív minták alkalmával a Tisztiorvosi Szolgálat a házi karantén meghosszabbítását rendelte el az összes családtag számára.

Az 51. napon a járványügyi előírásoknak megfelelő védelemben mastectomia és axillaris block dissectio történt (mucinosus carcinoma, grade 2., 30 mm, ER+, PR+, HER2-, Ki67: 20%, ypT2, ypN1a – az extracapsularis terjedés jeleivel). A beteg szövődmenymentesen gyógyult. Az operáló team tagjai a műtétet követő önmegfigyelés időszakában tünetmentesek maradtak.

A 82. napon a megszakított kemoterápiás kezelést a hormongátló kezelés leállítását követően G-CSF-profilaxis mellett újraindítottuk. A közlemény benyújtásakor a beteg a négy ciklus docetaxelkezelést szövődmenymentesen megkapta. A kezelés során fertőzőses szövődmenyt sem észleltünk.

## Megbeszélés

A bemutatott kórtörténet az orvosi ellátás járvány alatti biztosításának több kihívására is ráirányítja a figyelmet. A pandémia alatt a korábban bejártott diagnosztikus és terápiás betegutak többszintű átszervezése jelentős késlekedésekhez vezetett [13, 14]. Hasonlóképpen nemzetközi viszonylatban egy 41 ország 377 emlőcentrumára kiterjedő felmérés alapján már 2020. májusban a vizsgált intézmények 20%-ában nőtt a diagnózistól a kezelés megkezdéséig eltelt idő [15]. Tapasztalatunk szerint a megfelelő szakorvosi ellátás elérését a betegnek a kórházba menetelhez társított magasabb fertőzésveszélytől való félelme és az alapellátás hasonló indíttatásból fakadó óvó igyekezete is akadályozhatta. Esetünkben az első vizsgálok szakmai alaposága is vitatható volna, de megítélésünk szerint a beteg járványmentes időben hamarabb jutott volna az emlőambulanciára.

A SARS-CoV-2-fertőzősége gyanúja jó esetben a sürgősségi osztály kapujában merül fel, és az intézményi protokoll szerint a lázas és köhögő beteget a COVID-19-ambulanciára kellett volna irányítani. Az onkológiai szakambulancia a COVID-19-diagnózis felállítása szempontjából szokatlan és nemkívánatos helyszín. A járvány súlyossá válása előtt az optimálistól ilyen irányban történő elhajlást észleltünk gyakrabban. Talán ezek a tapasztalatok is lendítették át a gyakorlatot az ellenkező végletbe, hiszen a súlyos szakasz óta még akkor is a COVID-19-gyanús útra terelődnek a betegek, ha nyilvánvalóan más oka van lázas állapotuknak.

A nyirokcsomó-pozitív luminal B-típusú emlődaganat házi kezelési protokollja a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően primer szisztémás kezelés 4 ciklus adriamicin-ciklofoszfamid, majd 4 ciklus docetaxel formájában [16]. Bár a kemoterápiának a műtéthez viszonyított időzítése az irodalom szerint nincs hatással a relapsusmentes túlélésre [16], a kezelés megszakítása elméletileg ronthatja annak hatásosságát.

A fiatalkori emlőrák azok közé a felnőttkori szolid daganatok közé tartozik, amelyek esetében a késlekedés negatív hatása a túlélési esélyek vonatkozásában [17], ezért a kemoterápia felfüggesztése esetén alternatív kezelési mód nyújtására kényszerülünk.

A fenti multicentrikus felmérés során a megkérdezettek kétharmada szerint a citosztatikus kezelés növeli a COVID-19 szövődmenyének kockázatát. Ennek megfelelően a primer műtétek indikációja 39,8%-ról 50,7%-ra nőtt a tripla negatív, és 33,7%-ról 42,2%-ra az ER+, HER2- emlőrákosok esetében. A luminal A-típusú tumoroknál a válaszadók kétharmada endokrin kezelést javasolt a műtét halasztásával. Az adjuváns kemoterápia szükségességének megítélésére igénybe vett genetikai vizsgálatok aránya is 18,8%-kal növekedett [15].

Egy 2020. márciustól májusig végzett vizsgálat alapján 32, onkológiai kezelésben részesülő betegnél a SARS-CoV-2-pozitivitás átlagosan 37 napig tartott (10–58 nap szélsőértékekkel). A fertőzés diagnózisakor 32-ből 17 beteg aktív kezelés alatt állt, 8 beteg kapott citotoxikus terápiát. Vizsgálatuk során a CDC (Centers for Disease Control and Prevention) aktuális kritériumainak megfelelően definiálták a fertőzés lezajlását. Ez az első pozitív tesztől számított minimum 10 nap, illetve a klinikai tünetek megszűnését követő minimum 3 nap eltelte jelentette. Ennek alapján a COVID-19 lezajlásának medián időtartama 14 nap volt. 14 betegnél már a PCR-teszt pozitív eredménye mellett újratekdték az onkológiai kezelést, ami 5 beteg esetében jelentett kemoterápiát. A kezeléseket során a COVID-19 tünetei nem ismétlődtek [18]. Saját tapasztalatunkat tehát a nemzetközi irodalom is megerősíti [19].

A következtetésünket leginkább gyengítő tény, hogy a kemoterápia újraindításakor nem végeztünk újabb (ötödik) PCR-vizsgálatot. A tesztől a folyamatosan meghosszabbított karanténhelyzet családtagok sújtó hatása miatt tekintettünk el. A beteg férjét a munkahelyén elbocsátással fenyegették, 11 éves, mentálisan retardált (Smith-Lemli-Opitz-szindrómás) gyermekük [20] pedig a szokásosnál is szorosabb testi kontaktust igényel, és édesanyjától való elszakítottága különösen megviselte.

## Következtetés

Kemoterápia és műtét SARS-CoV-2-fertőző, tünetmentes daganatos betegnél szövődmenymentesen alkalmazható elhúzódó virológiai pozitivitás esetén, felszabadító vizsgálat nélkül is. A daganatos betegek koronavírus-fertőzése esetén az onkológiai protokolltól

történi eltérés egyénre történi optimalizálásával és a multidiszciplináris team szorosabb együttműködésével az infektológiai és az onkológiai kockázat együttes alacsony tartása is megvalósítható.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A beteg kezelését D. A. és K. T. végezte. A virológiai szakvéleményt K. M. adta. A közleményt D. A. állította össze, K. D., M. F. T., S. I. és K. T. véleményezte és kiegészítette. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdeklőségek:* A szerzőknek a közlemény megjelentetésével kapcsolatban nincsenek anyagi érdeklőségeik.

## Irodalom

- [1] Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med.* 2020; 26: 1218–1223.
- [2] Pordány B, Herczeg G, Máté M. Colon cancer during the coronavirus pandemic. Recovery from COVID-19 pneumonia of an elderly woman with multiple co-morbidities. [Vastagbél-daganat a koronavírus-járvány idején. Idős, multimorbid nőbeteg COVID-19-tüdőgyulladásának gyógyulása.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 1059–1062. [Hungarian]
- [3] Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1443.
- [4] Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health* 2020; 25: 210–215.
- [5] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Author correction: virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 588: E35.
- [6] Young BE, Ong SW, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488–1494. [Erratum: *JAMA* 2020; 323: 1510.]
- [7] He X, Lau EH, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26: 672–675.
- [8] Liu W, Tang F, Fontanet A, et al. Long-term SARS coronavirus excretion from patient cohort, China. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1841–1843.
- [9] Memish ZA, Assiri AM, Al-Tawfiq JA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) viral shedding in the respiratory tract: an observational analysis with infection control implications. *Int J Infect Dis.* 2014; 29: 307–308.
- [10] Van der Vries E, Stittelaar KJ, van Amerongen G, et al. Prolonged influenza virus shedding and emergence of antiviral resistance in immunocompromised patients and ferrets. *PLoS Pathog.* 2013; 9: e1003343.
- [11] Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. *Cell* 2020; 183: 1901–1912.e9.
- [12] Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, et al. COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast Cancer Res.* 2020; 22: 55.
- [13] Yang Y, Shen C, Hu C. Effect of COVID-19 epidemic on delay of diagnosis and treatment path for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 3859–3864.
- [14] Czeisler MÉ, Marynak K, Clarke KE, et al. Delay or avoidance of medical care because of COVID-19-related concerns. United States, June 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 1250–1257.
- [15] Gasparri ML, Gentilini OD, Lueftner D, et al. Changes in breast cancer management during the corona virus disease 19 pandemic: an international survey of the European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST). *Breast* 2020; 52: 110–115.
- [16] Kullmann T, Agyemang-Prempeh K, Ambrus A, et al. A single centre experience with phenotype dependent perioperative chemotherapy for primary breast cancer. *J Cancer Ther.* 2019; 10: 21–27.
- [17] Mangel L, Tornóczky T, Zemlényi A, et al. The possible role of the timing of the first oncological treatment on the survival rate of cancer diseases. A literature overview. [Az első onkológiai ellátás időfaktorának szerepe a daganatos betegségek túlélési mutatóiban. Irodalmi áttekintés.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 535–546. [Hungarian]
- [18] Xu W, Piper-Vallillo AJ, Bindal P, et al. Time to SARS-CoV-2 clearance among patients with cancer and COVID-19. Preprint. *medRxiv* 2020; 2020: 20161000.
- [19] Hempel L, Piehler A, Pfaffl MW, et al. SARS-CoV-2 infections in cancer outpatients. Most infected patients are asymptomatic carriers without impact on chemotherapy. *Cancer Med.* 2020; 9: 8020–8028.
- [20] Koczok K, V Oláh A, P Szabó G, et al. Inborn error of cholesterol biosynthesis: Smith–Lemli–Opitz syndrome. [A koleszterin-bioszintézis veleszületett zavara: a Smith–Lemli–Opitz-szindróma.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1695–1702. [Hungarian]

(Kullmann Tamás dr.,  
Győr, Vasvári Pál u. 2–4., 9024  
e-mail: kullmandoki@hotmail.com)