

KLINIKINIAI TYRIMAI

Rekombinacinio granulocitų kolonijas stimuliuojamojo faktoriaus, vartojamo neutropenijos ir neutropenijos sukeltų komplikacijų profilaktikai sergančiosioms metastazavusiu krūties vėžiu ir gydomoms docetakseliu ir doksorubicinu, saugumo ir veiksmingumo tyrimas

Sigita Liutkauskienė, Audrius Sveikata¹, Elona Juozaitytė, Dainius Characiejus²,
Edita Juodžbalienė, Rima Kregždytė³, Vidmantas Fokas⁴

Kauno medicinos universiteto Onkologijos klinika, ¹Teorinės ir klinikinės farmakologijos katedra, ²Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, ³Kauno medicinos universiteto Biomedicininų tyrimų instituto Profilaktinės medicinos laboratorija, ⁴Sutartinių mokslinių tyrimų organizacija „Biomapas”

Raktažodžiai: krūties vėžys, rGKSF, docetakselis ir doksorubicinas, nepageidaujami reiškiniai, febrilinė neutropenija.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Ištirti rekombinacinio granulocitų kolonijas stimuliuojamojo faktoriaus (rGKSF), skiriamo neutropenijos ir jos sukeltų komplikacijų profilaktikai, sergančiosioms metastazavusiu krūties vėžiu ir gydomoms citotoksiniams chemoterapiniams preparatams (docetakseliu ir doksorubicinu), saugumą ir veiksmingumą.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Trijuose Lietuvos centruose į tyrimą įtrauktos 36 pacientės, sergančios metastazavusiu krūties vėžiu, kurioms buvo skirta pirmos eilės chemoterapija docetakseliu (75 mg/m²) ir doksorubicinu (50 mg/m²) (AT). Chemoterapinių preparatų skirta iki šešių chemoterapijos kursų, kas 21 dieną, arba iki ligos progresavimo. Pacientėms buvo skirta rGKSF 5 mikrogramų kilogramui kūno svorio per dieną dozė pradėdant nuo antrosios dienos pirmojo chemoterapijos kurso.

Rezultatai. Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, susiję su rGKSF, buvo leukocitozė, kaulų skausmas ir galvos skausmas, pasireiškimo dažnis 22, 19, 8 proc., atitinkamai. Tyrimo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai būdingi šios grupės preparatams šioje pacienčių populiacijoje. Febrilinės neutropenijos dažnis visų chemoterapijos kursų metu buvo 14 proc. Vidutinė febrilinės neutropenijos trukmė visų kursų metu buvo 2,14 dienos. Chemoterapijos kursų atidėjimo dažnis buvo 2 proc. Chemopreparatų dozės mažinimo atvejų nebuvo. Antibiotikų, skiriamų į veną febrilinei neutropenijai gydyti, poreikio dažnis buvo 19 proc. Gyvenimo kokybės tyrimas parodė statistiškai reikšmingą pacienčių emocinės būsenos pagerėjimą ir skausmo sumažėjimą. Lyginant su anksčiau paskelbtais duomenimis, rGKSF saugumo ir veiksmingumo savybės šio tyrimo metu atitiko kitų rinkoje esančių rGKSF preparatų savybes.

Išvada. Pirminė neutropenijos ir jos sukeltų komplikacijų profilaktika rGKSF buvo saugi ir veiksminga sergančiosioms metastazavusiu krūties vėžiu ir gydomoms docetakselio ir doksorubicino deriniu.

Ivadas

Chemoterapijos sukelta neutropenija yra dažnas nepageidaujamas vaistų nuo vėžio poveikis. Sunki neutropenija ir karščiavimas (febrilinė neutropenija) yra dažnai pasireiškiantis, sunki ir kartais mirtį sukeliantis būklė, dėl kurios pacientę reikia gydyti sta-

cionare (1). Febrilinė neutropenija (FN) ir dėl jos prasidėjusios infekcijų sukeltos komplikacijos susijusios su gydymo veiksmingumo sumažėjimu (chemoterapijos dozės atidėjimas ar dozės sumažinimas), padidėjusiomis gydymo išlaidomis (gydymas stacionare, būtinybė skirti antibiotikus), blogesne gyvenimo

kokybe ir padidėjusiu mirtingumu (1, 2). Išvengti neutropenijos po chemoterapijos galima stimuliuojant kaulų čiulpų kamieninių ląstelių mobilizaciją granulocitų kolonijas stimuliuojamuoju faktoriumi (GKSF) (3). Pirmasis rekombinacinis GKSF (Neupogen®) Lietuvoje buvo užregistruotas prieš 10 metų. Naujas biologiškai panašus rekombinacinis GKSF (rGKSF) sukurtas UAB „Sicor Biotech“ (Teva grupė). Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba (VVKT) naują rekombinacinį GKSF (Grasalva) užregistravo 2003 m. (4). Naujasis rGKSF pagamintas rekombinacinės DNR technologijos būdu, įterpiančiam *E. coli* bakterijai žmogaus GKSF geną. Rekombinaciniai GKSF vartojami febrilinės neutropenijos pirminei ar antrinei profilaktikai, taip pat kai norima sumažinti febrilinės neutropenijos trukmę. Šio tyrimo tikslas – nustatyti naujojo rGKSF, vartojamo neutropenijos ir jos sukeltų komplikacijų profilaktikai sergančiosioms metastazavusiu krūties vėžiu ir gydomoms citotoksiniams chemoterapiniams preparatams docetakseliu ir doksorubicinu, saugumą ir veiksmingumą.

Tiriamųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Tyrimui leidimą išdavė VVKT su Lietuvos bioetikos komiteto pritarimu. Visos pacientės, prieš įtraukiant į tyrimą, pasirašė informuoto sutikimo formą. Tyrime dalyvavusioms 36 pacientėms, sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu, skirta pirmos eilės chemoterapija docetakselio ir doksorubicino (AT) deriniu. Pacientės galėjo pradėti tyrimą, jei atitiko šiuos įtraukimo kriterijus: 18 metų arba vyresnės, diagnozuotas metastazavęs krūties vėžys, daugiau kaip prieš keturias savaites baigtas gydymas chemoterapiniais preparatais, bendrosios būklės įvertinimas 2 arba daugiau balų pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę, numatoma gyvenimo trukmė ne mažiau kaip 6 mėnesiai, neutrofilų skaičius (ANS) didesnis arba lygus $1,5 \times 10^9/l$, kepenų ir širdies funkcija nesutrikusi. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: taikytas spindulinis gydymas dviejų savaičių laikotarpiu prieš įtraukimo į tyrimą patikrą, kaulų čiulpų arba kamieninių ląstelių transplantacija, suminė doksorubicino dozė didesnė kaip 240 mg/m^2 ar epirubicino didesnė kaip 600 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto ir širdies kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija mažesnė kaip 50 proc. tiriant echokardioskopu.

Tyrimo planas ir statistinė analizė. Ji atlikta atviruoju būdu, daugiacentris, IV fazės, rGKSF, vartojamo pirminei profilaktikai pacientėms, sergančioms metastazavusiu krūties vėžiu, saugumo ir veiksmingumo tyrimas. Aprašomoji statistika taikyta duomenų apdorojimui. Duomenų analizė atlikta „intention-to-

treat“ (ITT) metodu, t. y. į analizę įtraukiamos pacientės, kurioms sušvirkšta bent viena rGKSF dozė. EORTC gyvenimo kokybės skalės pokyčiai buvo analizuojami taikant Vilkoksono žymėtųjų porų ranginį kriterijų. Bendrosios būklės pokyčiai analizuoti taikant chi kvadrato (χ^2) testą. Duomenų patikimumas vertintas taikant 5 proc. reikšmingumo lygmenį.

Tiriamasis vaistinis preparatas. Tyrimo metu buvo vartojamas naujas neglikozuotas rekombinacinis GKSF (Grasalva $300 \mu\text{g/ml}$), pagamintas žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojamojo faktoriaus geno raiškos būdu. Visoms pacientėms, pradedant nuo antrosios chemoterapijos kurso dienos (24 valandos po chemoterapijos) po oda buvo švirkščijama 5 mikrogramai kilogramui kūno svorio rGKSF per dieną. Preparato dozė buvo apskaičiuojama pagal pacientės svorį. Rekombinacinis GKSF švirkščijamas kasdien, mažiausiai penkias dienas arba tol, kol ANS tampa didesnis ar lygus $1,5 \times 10^9/l$, tačiau ne ilgiau kaip 14 dienų iš eilės.

Duomenų rinkimas. Pirmąją tyrimo dieną visoms 36 pacientėms į veną skirta 50 mg/m^2 doksorubicino ir 75 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto docetakselio. Toks gydymo planas kartotas kas 21 dieną iki šešių gydymo kursų. Pirmąją kiekvieno kurso dieną chemoterapinį gydymą galima buvo skirti tik tada, kai ANS buvo $1,5 \times 10^9/l$ arba didesnis, o trombocitų skaičius didesnis nei $100 \times 10^9/l$. Pilnas kraujo tyrimas su atskiru kraujo ląstelių tyrimu ir biocheminis tyrimas atlikti patikros metu prieš tyrimą, 2–6 ciklo „0“ tyrimo dieną, kiekvieno febrilinio epizodo ir stebėjimo laikotarpiu metu. ANS buvo nustatomas 7-ąją ir 14-ąją (± 2 dienos) kiekvieno kurso dieną arba dažniau, jei, tyrėjo nuomone, to prireiks. Febrilinio epizodo metu ANS buvo tiriamas kasdien tol, kol neutrofilų kiekis pasiekia $0,5 \times 10^9/l$ arba daugiau.

Saugumo vertinimas. Preparato saugumas vertinamas pagal nepageidaujamų reiškinių, įskaitant susijusių su tiriamuoju preparatu, sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnį ir pasitraukimo iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnį. Taip pat buvo analizuojami laboratorinių tyrimų rodmenų nukrypimai nuo normos, ypač atkreipiant dėmesį į neutrofilų skaičiaus svyravimus. Laboratorinių rodmenų nukrypimai buvo vertinami remiantis nacionalinio vėžio instituto (JAV) bendrųjų toksiškumo kriterijų laipsniais (analizuoti III ir IV laipsnių nukrypimai).

Veiksmingumo vertinimas. Veiksmingumo įvertinimai apėmė FN dažnį kiekvieno kurso metu ir visų kursų (bent vieno FN kurso metu), FN trukmę, chemoterapijos pradžios atidėjimo dažnį, chemoterapijos dozės sumažinimą, antibiotikų skyrimo dažnį, EORTC

gyvenimo kokybės klausimyno C30 (EORTC QLQ-C30) ir papildomo krūties vėžio modulio klausimyno BR23 (EORTC QLQ-BR-23) ir ECOG bendrosios būklės balų skaičiaus pokyčius.

Rezultatai

Tyrimė dalyvavusių 36 pacienčių demografiniai ir kiti duomenys pateikiami 1 lentelėje. Pacienčių amžiaus vidurkis (standartinis nuokrypis) buvo 52 metai (10,2), vidutinis svoris – 72 kilogramai (14,6). Visoms pacientėms po oda švirkšta 5 mikrogramai kilogramui kūno svorio per dieną tiriamojo preparato dozė. Visoms pacientėms per visus chemoterapijos kursus sušvirkšta 1746 rGKSF dozės. Tiriamojo preparato gydymo trukmės vidurkis (standartinis nuokrypis) 1 ir 2–6 kursų metu buvo 6,8 (1,7) ir 6,3 (1,4) gydymo

1 lentelė. Demografiniai duomenys ir kiti pacienčių pradiniai duomenys

Pacienčių pradiniai duomenys	
Vidutinis amžius, metai (standartinis nuokrypis)	52 (10,2)
Mažiausia ir didžiausia amžiaus reikšmės, metai	33–72
Vidutinis svoris, kg (standartinis nuokrypis)	72 (14,6)
Kūno masės indeksas, kg/m ² (standartinis nuokrypis)	26,8 (5,2)
Rasė	Baltoji
Pacientės prieš tai negydytos chemoterapija (proc.)	21 (58)
Pacientės prieš tai negydytos spinduliniu gydymu (proc.)	23 (64)

dienos, atitinkamai. Pacientėms tyrimo metu skirti 195 AT chemoterapijos kursai.

Saugumo rezultatai. Tyrimo metu 36 pacientėms nepriklausomai nuo priežasties pasireiškė 429 nepageidaujami reiškiniai. Visoms pacientėms pasireiškė bent po vieną nepageidaujamą reiškinį. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, nurodant mažėjančia tvarka, buvo: nuplikimas (61 proc. visų pacienčių), pykinimas (53 proc.), dispepsija (33 proc.), karščiavimas (33 proc.), kaulų skausmas (33 proc.), astenija (31 proc.), leukocitozė, galvos skausmas ir kosulys (po 22 proc.), anoreksija ir stomatitas (po 19 proc.), febrilinė neutropenija (14 proc.), nuovargis ir artralgija (po 14 proc.), vidurių užkietėjimas, kaulų ir raumenų skausmas, anemija, disgeuzija, nemiga ir pykinimas (po 11 proc.). Didžioji dauguma reiškinų buvo susiję su chemoterapija. 33 pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo vertinti kaip susiję su tiriamuoju preparatu (rGKSF). Dažniausiai pasireiškė leukocitozė (22 proc.), kaulų skausmas (19 proc.) ir sąnarių skausmas (8 proc.). Su tiriamuoju preparatu susiję nepageidaujami reiškiniai pateikiami 2 lentelėje. Daugumos pasireiškusių nepageidaujamų reiškinų intensyvumas buvo vertinamas kaip lengvas arba vidutinio sunkumo, jiems malšinti neprireikė gydymo, išskyrus kaulų skausmą, kai buvo skiriama skausmą malšinamųjų vaistų (paracetamolio). 13 pacienčių pasireiškė 11 sunkių nepageidaujamų reiškinų, įskaitant vienos pacientės mirtį. Mirties priežastis – plaučių tromboembolija, kuri susijusi su pagrindine liga. Kiti sunkūs nepageidaujami reiškiniai: febrilinė neutropenija, išeminis insultas, perikardo efuzija, infekcinės ligos buvo susijusios su metastazavusiu krūties vėžiu ir taikoma chemoterapija. Dėl nepageidaujamų reiškinų tyrimo buvo išbrauktos trys pacientės, tarp jų viena dėl kaulų ir raumenų skausmo, susijusio su tiriamuoju preparatu.

2 lentelė. Nepageidaujamų reiškinų, susijusių su tiriamuoju preparatu, skaičius ir dažnis

Nepageidaujamas reiškinys	Nepageidaujamų reiškinų skaičius	Dažnis**
Leukocitozė	8	22
Kaulų skausmas	7	19
Artralgija	4	8
Galvos skausmas	3	8
Raumenų skausmas	2	6
Dėminis bėrimas	3	3
Griaučių raumenų skausmas	2	3
Vidurių užkietėjimas	2	3
Nugaros skausmas	1	3
Skausmingas šlapinimasis	1	3

** Pacienčių, kurioms pasireiškė bent vienas nepageidaujamas reiškinys, skaičiaus santykis su visais tyrimo ciklais.

Pacientams nustatyti 204 III ir IV laipsnio pagal bendruosius toksiskumo kriterijus laboratorinių rodmenų nukrypimai. Dažniausiai pasireiškė neutropenija (91 atvejis), leukopenija (75 atvejai), limfopenija (29 atvejai) ir trombocitopenija (5 atvejai). III ir IV laipsnio neutropenija visų kursų metu pasireiškė 80,5 proc., 1-ojo ciklo metu – 61,1 proc. pacientams. IV laipsnio neutropenija visų ciklų metu pasireiškė 47,2 proc., o 1-ojo kurso metu – 41,67 proc. pacienčių. Kai kurioms pacientams nustatytas fermentų šarminės fosfatazės ir laktatdehidrogenazės nedidelio laipsnio padidėjimas kraujyje bei kalcio ir natrio kiekio kraujyje sumažėjimas. Šie nukrypimai vertinti kaip neturintys ypatingos klinikinės reikšmės, kurių koreguoti vaistais neprireikė.

Veiksmingumo rezultatai. FN dažnis. FN, remiantis 2002 m. Europos onkologų chemoterapeutų draugijos (angl. *European Society of Medical Oncology* (ESMO)) gairėmis, buvo pripažįstama, kai kūno temperatūra aukštesnė nei 38,5°C, o ANS mažesnis kaip $0.5 \times 10^9/l$ (5). Febrilinės neutropenijos dažnis buvo apskaičiuojamas pagal lignonų skaičių, iš kurių bent vienai ligonei bent vieno kurso metu pasireiškė FN epizodas. FN dažnis 1-ojo kurso metu buvo 8 proc. (FN pasireiškė 3 lignonams). Keturioms lignonams FN pasireiškė 2–6 kursų metu (dažnis – 11 proc.). Bendras FN dažnis visų kursų metu buvo 14 proc. Statistiškai reikšmingo FN dažnio skirtumo 1-ojo kurso ir kitų kursų metu nenustatyta ($p=0,705$).

FN trukmė. Trukmė apskaičiuota kaip iš eilės einančių dienų skaičius, kurių metu ANS buvo $<0,5 \times 10^9/l$, o kūno temperatūra $>38,5^\circ C$. ANS padidėjimas daugiau kaip $0,5 \times 10^9/l$ buvo laikoma FN epizodo pabaiga. FN epizodų trukmė pateikiama 3 lentelėje. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp 1-ojo kurso ir kitų kursų nenustatyta ($p=0,696$).

Chemoterapijos atidėjimo dažnis. Chemoterapijos kursų atidėjimo dažnis buvo skaičiuojamas priklausomai nuo visų kursų skaičiaus arba nuo pacienčių skaičiaus. Trims pacientams dėl infekcinės ligos, nesujusios su FN, teko atidėti chemoterapiją. Chemo-

terapijos kursai buvo atidėti 8 proc. pacienčių (dažnis lygus pacienčių skaičiaus, kurioms teko atidėti chemoterapiją, ir visų pacientų skaičiaus santykiui), chemoterapijos kursai atidėti 2 proc. atvejų (dažnis lygus atidėtų chemoterapijos kursų santykiui su visais taikytais kursais).

Chemoterapijos dozės mažinimo dažnis. Chemoterapijos dozės sumažinimas – tai dozės sumažinimas daugiau 10 proc. lyginant su pirmojo kurso chemoterapijos doze. Tyrimo metu chemoterapijos dozės nebuvo mažinamos nė vienam pacientui nė vieno chemoterapijos kurso metu.

Antibiotikų skyrimo dažnis. Išanalizuoti visi atvejai, kai antibiotikų buvo skiriama nepriklausomai nuo skyrimo būdo (į veną, į raumenis ar gerti). Antibiotikų į veną (tik toks gydymo antibiotikais būdas buvo skiriamas febrilinės neutropenijos gydymui) skirta 19 proc. pacienčių, 8 proc. kursų.

Gyvenimo kokybės vertinimas pagal EORTC (QLQ-C30, QLQ-BR23) ir ECOG skales. Gyvenimo kokybės vertinimas apėmė tik tų pacienčių duomenis, kurioms vertinimas atliktas įtraukiant į tyrimą ir tyrimo pabaigoje (stebėjimo laikotarpiu). Pacientams nustatytas statistiškai reikšmingas emocinės būklės pagerėjimas. Vilkoksono žymetųjų porų ranginis kriterijus buvo 133, ($p<0,001$). Statistiškai reikšmingai sumažėjo ir skausmas (Vilkoksono žymetųjų porų ranginis kriterijus – 127.5, $p=0,005$). Pacienčių bendroji būklė vertinta tris kartus, įtraukiant į tyrimą 3-ojo vizito metu (tyrimo viduryje) ir stebėjimo laikotarpiu (tyrimo pabaigoje). Analizės duomenimis, nenustatyta statistiškai reikšmingo bendrosios būklės pagerėjimo pagal ECOG skalę (Fridmano chi kvadrato (χ^2) reikšmė – 2,7027, $p=0,259$).

Rezultatų aptarimas

Tyrimo tikslas buvo nustatyti 5 mikrogramų kilogramui kūno svorio per dieną dozės tiriamojo preparato rGKSF saugumą ir veiksmingumą. Šio tyrimo metu pasireiškė daug nepageidaujamų reiškinių (36 lignonams 429 nepageidaujami reiškiniai), tačiau didžioji šių reiškinių dalis, pvz., pykinimas, vėmimas, dispepsija, anoreksija, astenija, nuovargis, stomatitas, febrilinė neutropenija ir kt. buvo susiję su citotoksine chemoterapija arba pagrindine liga – metastazavusiu krūties vėžiu. Tiriamasis rGKSF, įvertinus pasireiškusius nepageidaujamus reiškinius, buvo gerai toleruojamas. 33 nepageidaujami reiškiniai 21 ligonei tyrimo gydytojų buvo vertinti kaip susiję, tikriausiai susiję arba galimai susiję su rGKSF – tai sudaro 8 proc. iš visų tyrimo metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių.

3 lentelė. Febrilinės neutropenijos (FN) trukmė

Kursas	FN skaičius	Vidutinė trukmė (dienos)	Trukmės intervalas (dienos)
1 kursas	3	2,0	1–3
2–6 kursai	4	2,25	1–6
Visi kursai	7	2,14	1–6

kinių. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai (leukocitozė, kaulų, galvos, raumenų ir sąnarių skausmas) pasireiškia vartojant rGKSF ir yra pakankamai išsamiai aprašyti literatūroje (6). Kaulų ir raumenų skausmas yra bene kliniškai reikšmingiausias ir dažniausias nepageidaujamas visų rGKSF poveikis (7). Šio tyrimo metu viena pacientė pasitraukė iš tyrimo būtent dėl kaulų ir raumenų skausmo. Maždaug pusę visų, su rGKSF susijusių nepageidaujamų reiškinų, sudarė reiškiniai, kuriuos tyrėjai nurodė kaip kaulų skausmą (7 iš visų 33 nepageidaujamų reiškinų), sąnarių skausmą (4 iš visų 33), raumenų skausmą (2 iš visų 33), kaulų raumenų skausmą (2 iš visų 33) ir nugaros skausmą (1 iš visų 33). Jei minėtus nepageidaujamus reiškinius apibendrintai pavadintume kaip kaulų ir raumenų skausmą, tai sudarytų 16 iš visų 33 nepageidaujamų reiškinų ir būtų gerokai daugiau nei nurodoma literatūroje (10 proc. pacienčių, vartojančių GKSF). Tačiau akivaizdu, kad minėtų nepageidaujamų reiškinų priežastį sunku nustatyti, nes daugiau kaip pusė šio tyrimo pacienčių nustatyta metastazių kauluose, kurios gali sąlygoti kaulų skausmą, taip pat chemoterapija docetakseliu ir doksorubicinu daugiau kaip 10 proc. pacientų sukelia periferinę sensorinę neuropatiją, 8,5 proc. – raumenų skausmą (8).

Febrilinė neutropenija yra pats dažniausias chemoterapijos nepageidaujamas reiškinys, sąlygojantis chemoterapijos dozės sumažinimą ir chemoterapijos kurso atidėjimą krūties vėžiu sergančioms pacientėms, o tai turi įtakos gydymo veiksmingumui ir išgyvenimui (2, 9). Tiriamojo preparato rGKSF vartojimas sudarė galimybę maždaug 98 proc. chemoterapijos dozių skirti laiku, t. y. laikantis numatyto gydymo plano ir visais atvejais (100 proc.) skirti numatytą dozę, t. y.

nebuvo nė vieno dozės sumažinimo atvejo. Toks poveikis, kai ANS tampa $\geq 1.5 \times 10^9 / l$, buvo užtikrintas kiekvienai ligonei skiriant vidutiniškai po septynias rGKSF injekcijas.

FN dažnis, skiriant docetakselio ir doksorubicino derinį, svyruoja nuo 33 iki 48 proc. (10, 11). Pirminė profilaktika tiriamuoju rGKSF sumažino FN dažnį iki 14 proc. Yra trys publikuoti straipsniai, kuriuose aprašytas GKSF saugumas ir veiksmingumas gydant II, III ir IV stadijos krūties vėžį docetakselio ir doksorubicino deriniu ir taikant pirminę profilaktiką GKSF (filgrastimu) (4 lentelė). Pagrindinio veiksmingumo įvertio – FN dažnis visų tyrėjų buvo panašus (12–14). Iš šio straipsnio autoriams svarbiausias pasirodė F. A. Holmes ir bendraautorių straipsnis, kuriame pateikiami 147 ligonių rezultatai iš klinikinio tyrimo su panašiu tyrimo planu. Straipsnyje nurodoma, kad febrilinės neutropenijos dažnis 1-ojo ciklo yra 12 proc., visų kursų – 18 proc. (13). Mūsų atlikto tyrimo febrilinės neutropenijos dažnis labai panašus, t. y. 8 ir 14 proc., atitinkamai.

Šis tyrimas turi ir keletą trūkumų. Pirma, pacientės į tyrimą buvo atrenkamos iš eilės, o ne atsitiktinės atrankos (randomizacijos) būdu. Antra, tyrimo metu gauti duomenys buvo vertinami apžvelgiant literatūros duomenis, o ne lyginant su kontrolinės grupės, kuri užtikrintų vienodas eksperimento sąlygas. Nepaisant to, tyrimo duomenys, gauti analizuojant ligonių, sergančių metastazavusiu krūties vėžiu, grupę, suteikia naudingos ir kliniškai reikšmingos informacijos praktikos gydytojui apie naują biologiškai panašų rGKSF.

Išvada

Remiantis šio tyrimo duomenimis, galima teigti,

4 lentelė. Febrilinės neutropenijos (FN) ir antibiotikų, skirtų į veną, dažnis šio tyrimo metu ir panašių tyrimų metu (kurių duomenys publikuoti)

Aprašomieji klinikinio tyrimo įvykiai	Aprašytame klinikiniam tyrime	Green MD, et al., Ann Oncol, 2003 (12)	Holmes FA, et al., J Clin Oncol, 2002 (13)	Holmes FA, et al., Ann Oncol, 2002 (14)
Įtrauktų pacienčių skaičius	36 pacientės, 195 gydymo kursai	75 pacientės	147 pacientės	24 pacientės
Chemoterapijos schema	Docetakselis/doksorubicinas IV stadijos krūties vėžiui gydyti	Docetakselis/doksorubicinas II, III, IV stadijos krūties vėžiui gydyti	Docetakselis/doksorubicinas II, III, IV stadijos krūties vėžiui gydyti	Docetakselis/doksorubicinas II, III, IV stadijos krūties vėžiui gydyti
FN dažnis	8 proc.*/14 proc.**	15 proc.*/20 proc.**	12 proc.*/18 proc.**	4 proc.*/12 proc.**
Antibiotikų skyrimo į veną dažnis	19 proc.	21 proc.	NA	NA

* 1-ame kurse.

** Nors viename kurse tarp visų kursų.

kad naujas biologiškai panašus rGCSF, vartojamas febrilinės neutropenijos ir jos sukeltų komplikacijų profilaktikai, yra saugus ir veiksmingas kaip ir kiti rGCSF preparatai, be to, yra galimybė tvirtinti teigiamą preparato naudos ir rizikos santykį.

Padėka

Straipsnio autoriai dėkoja tyrėjoms, kurie dalyvavo šiame tyrime: Laimutei Tamošaitytei, Teresei Pipirienei Želvienei, Linai Daukantienei, Joanei Rutkauskienei, Gretai Puodžiūnaitei ir Ilonai Padvelskienei.

Safety and efficacy study of the recombinant granulocyte colony-stimulating factor for prevention of neutropenia and neutropenia-related complications in women with metastatic breast cancer receiving docetaxel/doxorubicin

Sigita Liutkauskienė, Audrius Sveikata¹, Elona Juozaitytė, Dainius Characiejus²,
Edita Juodžbalienė, Rima Kregždytė³, Vidmantas Fokas⁴

Department of Oncology, ¹Department of Theoretical and Clinical Pharmacology, Kaunas University of Medicine, ²Institute of Oncology, Vilnius University, ³Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine, ⁴Contract Research Organisation "Biomapas", Lithuania

Key words: breast cancer; recombinant granulocyte-colony stimulating factor; docetaxel and doxorubicin; adverse events; febrile neutropenia.

Summary. *Background.* We evaluated efficacy and safety of recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rGCSF) used as primary prophylaxis to prevent neutropenia and neutropenia-related complications induced by docetaxel and doxorubicin chemotherapy in patients with metastatic breast cancer.

Patients and methods. Three centers in Lithuania enrolled 36 patients who received rGCSF (5 µg/kg/d) on day 2 of each 21-day chemotherapy with docetaxel 75 mg/m² and doxorubicin 50 mg/m² (AT) starting in the first cycle. Treatment regimen was repeated for up to six cycles.

Results. Leukocytosis, bone pain, and headache were the most frequent adverse events, with incidence rates of 22%, 19%, and 8%, respectively. Adverse events were typical for rGCSF in this patient population. Overall incidence rate of febrile neutropenia was 14%. The mean duration of febrile neutropenia episodes across cycles was 2.14 days. Incidence of chemotherapy delay was 2%. There was no reduction in chemotherapy dose due to expected toxicity or side effects. Intravenous antibiotics for the treatment of febrile neutropenia were needed in 19% of cases. Quality-of-life assessment shows a significant improvement in emotional functioning and a significant decrease in pain score. The efficacy profile of rGCSF observed in the present study was comparable with that of other rGCSF products previously described in the published scientific literature.

Conclusions. The primary prophylaxis of neutropenia and its complications by rGCSF was safe and effective for women with metastatic breast cancer who received chemotherapy with docetaxel and doxorubicin.

Correspondence to: S. Liutkauskienė, Department of Oncology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: sigitaliu@yahoo.com

Literatūra

1. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage O, James, Balducci L, et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;19:3187-320.
2. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.
3. Dale D. Current management of chemotherapy-induced neutropenia: the role of colony-stimulating factors. *Semin Oncol* 2003;30(Suppl 13):3-9.
4. Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registre registruotų receptinių vaistinių preparatų sąrašas. (Register of medicinal products for human use of Lithuanian Republic.) Available from: URL: http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.show_doc_l?p_id=322323&p_query=grasalva&p_tr2=2
5. ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors. Approved by the ESMO Guidelines Task Force. *Ann Oncol* 2001;12:1219-20.
6. Lyman GH, Kuderer MN, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med*

- 2002;112:406-11.
7. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 1996;6:1907-29.
 8. Taxotere® product summary characteristics. Available from: URL: <http://emc.medicines.org.uk/document.aspx?documentId=4594>
 9. Zielinski C, Awada A, Cameron DA, Cufer T, Martin M, Aapro M, et al. The impact of new European organization for research and treatment of cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:353-65.
 10. Alba E, Martin M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:2587-93.
 11. Nabholz J-M, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-75.
 12. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:29-35.
 13. Holmes FA, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high risk stage II or III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(1):727-31.
 14. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, Vukelja S, George T, Savin M, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13(6):903-9.

Straipsnis gautas 2009 03 23, priimtas 2009 08 06
Received 23 March 2009, accepted 6 August 2009