

Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial

Catovsky D., Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ S, Bezares RF, Hamblin T, Milligan DW, Child JA, Hamilton MS, Dearden CE, Smith AG, Bosanquet AG, Davis Z, Brito-Bababulle V, Else M, Wade R, Hillmen P, *Lancet* 370, 2007, 230-239

Úvod:

V roce 1990 byl chlorambucil standardní terapií pacientů s chronickou lymfatickou leukémií (CLL). Nový purinový analog fludarabin prokázal v randomizované studii fáze II možnost zlepšení léčebných výsledků. Mechanismus účinku fludarabinu otevřel možnost kombinované terapie, která by mohla potencovat jeho účinnost. Skupina MD Anderson prokázala v nerandomizované studii fáze II lepší účinnost kombinované terapie fludarabin a cyklofosfamid.

Metoda: Do studie byli zařazeni dosud neléčení pacienti s CLL jakéhokoliv věku ve stadiu Binet B, C a A - progredující, kteří potřebovali léčbu. Celkem 777 pacientů bylo randomizováno do tří odlišných skupiny terapie:

1/ 6 cyklů fludarabinu (25mg/m²/d po dobu 5 dní i.v. nebo 40mg/ m²/d po dobu 5 dní p.o.), n=194

2/ 6 cyklů fludarabinu a cyklofosfamidu (fludarabin 25mg/ m²/d i.v. a cyklofosfamid 250mg/ m²/d p.o. po dobu 3 dní, nebo fludarabin 24mg/m²/d a cyklofosfamid 150mg/ m²/d po dobu 5 dní) n=196

3/ 12 cyklů chlorambucilu, v intervalu 4 týdnů, (10mg/ m²/d po dobu 7 dní) n=387

Zásadní výsledky:

Studie byla zahájena v roce 1999, zhodnoceno bylo celkem 729 pacientů při mediánu sledování 3 roky a 5 měsíců.

	Fludarabin (n= 181)	Fludarabin+Cyklofosfamid (n=182)	Chlorambucil (n=366)
CR	15%	38%	7%
nPR	27%	23%	19%
PR	38%	34%	46%
OR	80%	94%	72%
NR/PD	20%	6%	28%
AIHA	11%	5%	12%
PFS 5 let	10%	36%	10%
5 leté přežití	52%	54%	59%

Celkové přežití bylo mezi jednotlivými skupinami srovnatelné (srovnání fludarabin a fludarabin+cyklofosfamid vs chlorambucil p=0,2, fludarabin+cyklofosfamid vs fludarabin p=0,93)

Kombinace fludarabin a cyklofosfamid měla nejlepší účinnost také u pacientů ve věku nad 70 let, nejlepší výsledky u kombinované léčby byly i po rozdělení pacientů do prognostických skupin dle mutačního stavu IGVH (vyšetřeno 533 pacientů), dle výsledků cytogenetického vyšetření (vyšetřeno 579 pacientů).

	Fludarabin	Fludarabin+Cyklofosfamid	Chlorambucil
Věk pod 60 let	n=61	n=63	n=119
CR/nPR	46%	67%	29%
PR	34%	27%	46%
NR/PD	20%	6%	25%
Věk 60-69 let	n=66	n=67	n=142
CR/nPR	41%	60%	26%
PR	36%	34%	44%
NR/PD	23%	6%	30%
Věk nad 69 let	n=54	n=52	n=105
CR/nPR	39%	54%	24%
PR	44%	40%	48%
NR/PD	17%	6%	28%

Interpretace s závěry:

Kombinace fludarabinu a cyklofosfamidů podstatně zlepšila počet dosažených léčebných odpovědí a přežití bez progresu ve srovnání s monoterapií fludarabinem nebo chlorambucilem, včetně skupiny pacientů ve věku nad 60 let. Výsledky studie jsou uplatnitelné v praxi, protože medián věku pacientů s CLL je nad 60 let. Jedná se o velkou randomizovanou studii, která srovnává efekt kombinované terapie fludarabin a cyklofosfamid s fludarabinem a chlorambucilem ve všech věkových skupinách, podle různých způsobů podání režimů s fludarabinem, podle rizikových skupin. Fakt, že větší počet léčebných odpovědí ve skupině kombinované terapie fludarabin a cyklofosfamid nevedl k prodloužení celkového přežití, souvisí s efektem terapie ve druhé linii.

Zpracovala: MUDr. Yvona Brychtová, Interní hematologická klinika FN Brno