

Alemtuzumab versus chlorambucil jako léčba 1. linie u chronické lymfocytární leukémie (studie CAM307).

Peter Hillmen, Aleksander B. Skotnicki, Tadeusz Robak, Branimir Jaksic, Anna Dmoszynska, Jingyang Wu, Cynthia Sirard, a Jiří Mayer

Cíle: Byla provedena randomizovaná studie k posouzení účinnosti a toxicity nitrožilního alemtuzumabu, anti-CD52 humanizované monoklonální protilátky porovnané s chlorambucilem v léčbě 1.linie u chronické lymfocytární leukémie (CLL).

Nemocní a metodiky: Studijní populaci tvořili nemocní starší 18 let s dosud neléčenou CLL potvrzenou průtokovou cytometrií ve stádiích Rai I-IV a indikací k léčbě dle standardních NCI-WG kritérií. Do studie byli zahrnuti pouze nemocní s výkonnostním stavem 0-2 dle WHO a dostatečnou funkcí jater a ledvin.

Bylo randomizováno celkem 297 nemocných; 149 do ramene s alemtuzumabem, 148 do ramene s chlorambucilem.

Nemocní obdrželi alemtuzumab v podobě dvouhodinové nitrožilní infúze s úvodní eskalací dávky 3..10..30mg a poté v dávce 30 mg 3x týdně po dobu max. 12 týdnů.

Chlorambucil byl podáván v dávce 40 mg/m² perorálně každých 28 dní po dobu max. 12 měsíců.

Podpůrná léčba obsahovala u obou skupin allopurinol v úvodu léčby. Ve skupině s alemtuzumabem byla povinná protiinfekční profylaxe sulfametoxazolem/tripetoprimem a famciklovirem či ekvivalentem.

Staging ani hodnocení léčebné odpovědi neobsahovalo zobrazovací vyšetření.

Monitorace CMV pomocí PCR bylo během léčby prováděno ve skupině s alemtuzumabem týdně; ve skupině s chlorambucilem pouze 1x měsíčně.

Primárním cílem studie bylo období bez progresu (PFS). Sekundární cíle byly celková léčebná odpověď (ORR), kompletní remise (CR), doba do alternativní léčby, bezpečnost a celkové přežití.

Výsledky: Celková léčebná odpověď/kompletní remise činily 83/24 % pro alemtuzumab vs. 55/2 % pro chlorambucil, obě hodnoty byly statisticky významné ($p \leq 0,0001$). Při léčbě alemtuzumabem bylo dosaženo významně delšího období do progresu (medián 14,6 vs. 11,7 měsíce, $p=0,0001$) při mediánu sledování 24,5, resp. 24,9 měsíce.

Molekulární remise bylo dosaženo u 11 z 36 nemocných léčených alemtuzumabem, kteří dosáhli kompletní remise (vs. u žádného nemocného na chlorambucilu).

Nežádoucí účinky byly podobné u obou ramen, kromě toxicity spojené s infúzí a reaktivace cytomegaloviru v rameni s alemtuzumabem; v rameni s chlorambucilem bylo více nevolnosti. Reaktivace CMV neměla žádný vliv na účinnost léčby.

Závěry: alemtuzumab v léčbě 1. linie u CLL prokázal vyšší účinnost ve srovnání s chlorambucilem ve smyslu vyšší ORR, CR a prodloužení období do progresu.

Komentář: Přes statisticky významné zlepšení léčebných výsledků je období dogrese dosažené při léčbě alemtuzumabem (medián 14,6 měsíce) poněkud zklamáním, zejména v porovnání s kombinací fludarabin + cyklofosfamid (ve třech randomizovaných studiích medián od 31,6 do 48 měsíců); částečným vysvětlením by mohla být krátká doba sledování (24,6 měsíce). Také dávkovací schéma chlorambucilu s nižší měsíční dávkou (40 mg/m^2 měsíčně) by mohlo být kritizováno pro nižší účinnost v porovnání např. s dávkou 10 mg/m^2 1.-7.den každých 28 dní, tedy 70 mg/m^2 použitou v britské studii CLL4 (ORR/CR 55/2 % vs. 72/7 %, medián PFS 11,7 vs. 20 měsíců). Lze tedy říci, že použití alemtuzumabu v 1. linii u nemocných s CLL by mělo být zvažováno jen u nemocných, u kterých nelze použít fludarabinový režim, eventuálně u nemocných s delecí 17p.

Zpracoval: MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D., 21.9.2008