

A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome

Faderl S, Ravandi F, Huang X et al., Blood 112, 2008, 1638-1645

Úvod:

Akutní myeloidní leukemie (AML) je u starších pacientů spojena s velmi nepříznivou prognózou. V léčbě se uplatňují paliativní postupy, z cytostatik nejčastěji cytarabin v nízké dávce nebo jiná nukleosidová analoga. Klofarabin je deoxyadenosinový derivát nové generace s prokázanou účinností v léčbě opakovaně relabované akutní lymfoblastické leukemie. Autoři této studie zkoumali možnost jeho využití i v léčbě AML a myelodysplastického syndromu (MDS).

Metodika:

Do randomizované studie bylo zařazeno celkem 70 pacientů starších 60 let s AML nebo MDS vysokého rizika (intermediární-2 a vyšší dle IPSS), kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií. Randomizace spočívala v podávání klofarabinu samostatně, nebo v kombinaci s nízkodávkovaným cytarabinem. Všem pacientům byla podána indukční léčba (klofarabin 30 mg/m² i. v. infuzí den 1-5 +/- cytarabin 20 mg/m² s. c. injekcí den 1-14). Pokud nebylo dosaženo kompletní remise (CR) a nedošlo-li k progresi, byla indukce zopakována ještě jednou. Po dosažení CR následovala konsolidační léčba (klofarabin 30 mg/m² i. v. infuzí den 1-3 +/- cytarabin 20 mg/m² s. c. injekcí den 1-7) v intervalu 4-7 týdnů do celkového počtu 12 cyklů.

Cílem studie bylo srovnání vlivu klofarabinu v monoterapii oproti kombinaci s cytarabinem na dosažení CR, celkové přežití (OS), přežití bez události (EFS) a toxicitu.

Výsledky:

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny v následující tabulce:

	klofarabin n = 16	klofarabin + cytarabin n = 54	
CR	5 (31 %)	36 (67 %)	p = 0,012
medián EFS	1,7 měsíce	7,1 měsíce	p = 0,04
medián OS	5,8 měsíce	11,4 měsíce	p = 0,1
indukční mortalita	5 (31 %)	10 (19 %)	p = NS

Kompletní remise byla dosažena statisticky významně častěji u pacientů s diploidním karyotypem (p = 0,046), bez FLT3 abnormalit (p = 0,05) a mladších 70 let (p = 0,009).

Z nežádoucích účinků byly nejčastěji pozorovány gastrointestinální obtíže a hepatotoxicita. Hematologická toxicita obou režimů byla obdobná, s častějším výskytem protrahované myelosuprese při kombinované léčbě, avšak bez vyššího rizika infekčních komplikací nebo smrti.

Závěr:

Kombinace klofarabinu a cytarabinu u starších pacientů s AML a MDS vysokého rizika přináší lepší dosaženou léčebnou odpověď a přežití bez události, avšak bez příznivého ovlivnění celkového přežití. Dlouhodobé výsledky léčby těchto pacientů tedy stále zůstávají neuspokojivé.