

Fludarabin s cyklofosfamidem versus fludarabin v monoterapii jako léčba 1. linie u mladších nemocných s chronickou lymfocytární leukémií (studie CLL-4).

Barbara Eichhorst, Raymonde Busch, Georg Hopfinger et al., německá studijní skupina pro CLL.  
Blood 2006;107:885-891

Úvod: Použití fludarabinu v léčbě 1. linie u chronické lymfocytární leukémie (CLL) bylo prokázáno účinnějším než chlorambucil či kombinované chemoterapeutické režimy typu CAP či CHOP. Ve studiích fáze II byla kombinace fludarabinu s alkylační látkou cyklofosfamidem vysoce účinná s celkovými odpověďmi přes 90 %.

Cíle: Posoudit účinnost a bezpečnost přidání cyklofosfamidu k fludarabinu u dosud neléčených nemocných s CLL a indikací k léčbě v randomizované studii fáze III.

Nemocní a metodiky: Mezi léty 1999 a 2003 bylo zařazeno celkem 375 nemocných mladších 66 let s dosud neléčenou CLL vyžadující léčbu. Demografické detaily obou podskupin jsou uvedeny v tabulce.

	Fludarabin	FC
počet nemocných	182	180
věk (medián, rozmezí)	59 (43-65)	58 (42-64)
stádium dle Bineta (%)		
A	11,2	7,4
B	53,6	57,6
C	35,2	35,0
stádium dle Raie (%)		
0	2,4	3,1
I/II	56,6	58,2
III/IV	41,0	38,7
mužské pohlaví (%)	70,4	75,0
performance status (%)		
0	52,6	53,9
1	45,0	42,5
2	2,4	3,6

Nemocní byli randomizováni mezi fludarabin v monoterapii (25 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1.-5. den cyklu) či kombinací fludarabin 30mg/m<sup>2</sup> i.v. a cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1.-3-den cyklu (režim FC). Režimy se opakovaly po 28 dnech do maximálního počtu šesti. Antibiotická či protivirová profylaxe ani růstové faktory nebyly rutinně použity.

Indikace k léčbě a hodnocení léčebné odpovědi byly stanoveny podle kritérií National Cancer Institute-Sponsored Working Group (NCI-WG) z roku 1996. Navíc byly prováděny i zobrazovací vyšetření (ultrazvuk či počítačová tomografie). Vyhodnocení efektu léčby bylo provedeno po 3 a 6 cyklech. Nemocní bez léčebné odpovědi po 3 cyklech byli vyřazeni ze studie. Sledování po skončení léčby bylo ve tříměsíčních intervalech.

Výsledky: Obě podskupiny byly vyvážené s ohledem na základní demografická a klinická data. Medián podaných cyklů léčby byl 6 v obou skupinách. Všech šest cyklů dokončilo 70,7 % nemocných v monoterapii a 64 % ve skupině FC.

Kombinace FC byla v porovnání s monoterapií fludarabinem účinnější ve smyslu významně vyšší celkové odpovědi (ORR, 94 vs. 83 %,  $p < 0,001$ ) i kompletních remisí (CR, 24 vs. 7 %,  $p < 0,001$ ). Při použití zobrazovacích technik bylo kompletních remisí významně méně v obou ramenech (16,5 vs. 4,9 %). V součtu CR a nepotvrzených kompletních remisí (uCR – stav, kdy nebyla k dispozici biopsie kostní dřeně po léčbě a ostatní parametry splňovaly definici CR) byl také významně účinnější režim FC (35,4 vs 18,3 %,  $p < 0,001$ ). Přínos kombinace FC byl nejvyšší u nemocných v pokročilém stádiu (Binet C), kde bylo dosaženo ORR/CR 96,2/13,2 % v porovnání s 76,8/0 % u monoterapie. Chemoterapií FC bylo také dosaženo významně delšího období do progresu (48 vs. 20 měsíců,  $p < 0,001$ ) i období do další léčby (37 vs. 25 měsíců,  $p < 0,001$ ). V době analýzy nebyl patrný rozdíl v celkovém přežití (ve 3 letech 80,7% u fludarabinu vs. 80,3 % ve skupině FC). Medián sledování byl 22 měsíců.

Toxicita: Myelotoxicita byla nejčastějším nežádoucím účinkem v obou ramenech. Ve skupině léčené kombinací FC se vyskytlo významně více leukopenií a trombocytopenií, nebyl však významně vyšší počet infekčních komplikací. Gastrointestinální toxicita (nevolnost, zvracení, mukozitida a gastritida) byla významně vyšší u režimu FC. Z hlediska autoimunitní hemolytické anémie (AIHA) byla tendence k vyššímu výskytu v monoterapii (7,7 vs. 2,8 %,  $p = 0,06$ ). Nebyla nalezena korelace mezi pozitivitou Coombsova testu před léčbou a pozdějším rozvojem AIHA.

Závěr: Kombinací fludarabinu s cyklofosfamidem bylo v porovnání s monoterapií fludarabinem dosaženo významně vyšší celkové odpovědi, kompletních remisí a prodloužení doby do progresu. Kombinační režim vykázal větší procento myelosuprese, ale nikoliv infekčních komplikací. Celkový výskyt infekčních komplikací byl nízký i přes absenci antimikrobiální profylaxe.

Komentář: Skupina nemocných v této studii je věkově odlišná od klasické patientské populace s věkovým mediánem kolem 65 let, tedy závěry nelze zobecňovat i na starší nemocné. Důležité je zjištění, že výskyt infekčních komplikací byl relativně nízký i bez protiinfekčního zajištění. Z tohoto důvodu německá CLL skupina nedoporučuje paušální protiinfekční profylaxi u mladších nemocných léčených protokolem FC v 1. linii. Ukazuje se, že přidání cyklofosfamidu k fludarabinu pravděpodobně snižuje incidenci fludarabinem vyvolané autoimunitní hemolytické anémie. Při použití zobrazovacích technik se významně snížilo procento skutečných kompletních remisí. Tento fakt podporuje vhodnost použití zobrazovacích technik při stagingu i hodnocení odpovědi u CLL.

Zpracoval: MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D., 17.1.2009