

Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia

Fernandez HF, Zhuoxin S, Xiaopan Y et al., The New England Journal of Medicine 13, 2009, 1249-1259.

Úvod: Prežitie pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) je ovplyvňované rôznymi faktormi, vrátane zloženia indukčnej a konsolidačnej chemoterapie. Bežne používaná indukčná chemoterapia je kombináciou antracyklínu (najčastejšie daunorubicin v dennej dávke 45 mg/m² po dobu 3 dní) s cytarabinom v dennej dávke 100mg/m² po dobu 7 dní. Ani pridanie iných liekov, ani intenzifikácia dávky cytarabinu nezlepšila percento dosiahnutých kompletných remisii (CR).

Metodika: Do tejto randomizovanej štúdie fáze III bolo zapísaných 657 pacientov s neliečenou AML. Pacienti boli rozdelení do 2 ramien – so štandardnou dennou dávkou antracyklínu (daunorubicin 45 mg/m² počas 3 dní) a s vysokou dávkou (daunorubicin 90 mg/m² počas 3 dní) podávanou spolu s cytarabinom 100 mg/m² kontinuálnou infúziou 7 dní. Pacientom v CR bola podľa rizika relapsu ponúknutá buď allogénna transplantácia krvotvorných buniek, alebo vysokodávkovaný cytarabin nasledovaný autológou transplantáciou krvotvorných buniek. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežitie.

Zásadné výsledky: sú zhrnuté v Tab. 1.

Tab. 1. Celkové prežitie a nežiaduce účinky liečby

	Štandardná dávka	Vysoká dávka	p
Celková remisia	168/293 (57,3 %)	204/289 (70,6 %)	= 0,001
Celkové prežitie (medián)	15,7 mesiaca	23,7 mesiaca	= 0,003
Kardiologické nepriaznivé účinky gr. 3-5	23/318 (7,2 %)	25/315 (7,9 %)	
Redukcia ejekčnej frakcie LK	0/318 (0 %)	4/315 (1,3 %)	

V analýze podskupín sa zistilo, že z vysokých dávok antracyklínu najviac profitujú pacienti pod 50 rokov – celková remisia 59,4 % vs 74,3 %, medián celkového prežitia 19 mesiacov vs 34,3 mesiaca; p = 0,004 – a pacienti s intermediálnym rizikom relapsu – medián celkového prežitia 17,8 mesiaca vs 32,3 mesiaca; p= 0,02. Najkratšie celkové prežitie mala skupina s nepriaznivým cytogenetickým profilom – v oboch ramenách menej než 11 mesiacov (p = 0,45). Vysokodávkovaný daunorubicín nepriniesol výhodu pacientom s mutáciou FLT3-ITD ani MLL-PTD, a dokonca pacienti s mutáciou FLT3-ITD mali nižší medián prežitia v ramene s vysokodávkovaným daunorubicínom ako v ramene so štandardným dávkovaním (15,2 mesiaca vs 28,6 mesiaca, p= 0,009).

Záver: Intenzifikovaná indukčná liečba s vysokými dennými dávkami antracyklínu spolu s intenzívnou konsolidačnou chemoterapiou vedie k predĺženiu celkového prežitia u pacientov s AML. Vyššia dávka daunorubicínu nevedla k zvýšeniu frekvencie nežiaducich účinkov ani k ovplyvneniu podania konsolidačnej chemoterapie.