

A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma

Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S et al., Blood 115, 2010,1113-1120

Úvod:

Vysokodávkový melfalan následovaný autologní transplantací se stal součástí standardní péče o mladší pacienty s mnohočetným myelomem (MM). Dosažení alespoň velmi dobré parciální remise je důležitým prognostickým faktorem pro delší přežití bez progresu a pro delší celkové přežití. Lze tedy předpokládat, že větší redukce tumoru před vysokodávkovým melfalanem povede k lepší léčebné odpovědi a delšímu přežití. Zároveň může potransplantační udržovací terapie dále zlepšit léčebnou odpověď. Autoři této studie hodnotili efekt thalidomidu v průběhu indukční léčby a při udržovací léčbě u autologně transplantovaných pacientů s MM.

Metodika:

Do randomizované studie fáze 3 HOVON-50 bylo zařazeno celkem 556 pacientů s nově diagnostikovaným MM mezi 18 a 65 lety klinického stadia II a III dle Durieho a Salmona. Pacienti byli randomizováni do ramene A léčeného 3 cykly VAD (vinkristin, doxorubicin, dexametazon) a ramene B léčeného 3 cykly TAD (thalidomid 200 mg, doxorubicin, dexametazon). Následoval sběr periferních kmenových buněk a podání vysokodávkového melfalanu s autologní transplantací. Pacienti, kteří dosáhli alespoň parciální remise, pokračovali dále v udržovací léčbě interferonem-alfa (rameno A) nebo thalidomidem 50 mg (rameno B).

Primárním cílem studie bylo přežití bez události (EFS).

Výsledky:

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny v tabulce:

	rameno A n = 268	rameno B (thalidomid) n = 268	
BORR (CR+VGPR+PR)	79 %	88 %	p = 0,005
CR + VGPR	54 %	66 %	p = 0,005
CR	23 %	31 %	p = 0,04
medián EFS (měsíce)	22	34	p < 0,001
medián PFS (měsíce)	25	34	p < 0,001
medián OS (měsíce)	60	73	p = 0,77
medián OS od progresu / relapsu	31	20	p = 0,009

BORR = nejlepší celková léčebná odpověď, CR = kompletní remise, VGPR = velmi dobrá parciální remise, PR = parciální remise, EFS = přežití bez události, PFS = přežití bez progresu, OS = celkové přežití

Toxicita léčby byla vyšší v rameni s thalidomidem (p = 0,006) a jednalo se nejčastěji o projevy neurotoxicity (polyneuropatie 2. a 3. stupně téměř u 50 % pacientů s thalidomidem).

Závěr:

Ačkoliv thalidomid zlepšil léčebnou odpověď před a po vysokodávkovém melfalanu a prodloužil přežití bez události a dobu do progresu, tento přínos se neodrazil do statisticky významně prodlouženého celkového přežití, a to kvůli kratšímu přežití po relapsu, což mohlo být způsobeno selekcí thalidomid-rezistentních klonů způsobujících relaps onemocnění.