Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial.

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Lancet 2013; 381: 1203-10.

Souhrn:

RCHOP je považován za standardní způsob léčby pokročilých indolentních lymfomů a starších pacientů s mantle-cell lymfomem. Bendamustin s rituximabem je účinný v léčbě relapsu nebo u refrakterních případů. Ve studii jsme srovnávali bendamustin + rituximab oproti RCHOP v léčbě první linie u pacientů s indolentními a mantle-cell lymfomy.

Do studie byli zařazeni pacienti klinického stadia III/IV v dobrém celkovém stavu (PS 0-2) a byli léčeni 6 cykly bendamustinu (90mg/m^2 den 1 a 2; interval 4 týdny) nebo CHOP (interval 3 týdny), v obou ramenech dostávali pacienti rituximab 375mg/m^2. Prvotním cílem bylo přežití bez progrese s hranicí non-inferiority 10%.

261 pacientů bylo hodnoceno v rameni R+ bendamustin a 253 v rameni R+CHOP. Medián doby do progrese (PFS) byl signifikantně delší ve skupině R+bendamustin (69.5 vs. 31.2 měsíců), bendamustin byl také lépe tolerován s nižším výskytem alopecie (0 vs. 100%), nižší hematologickou toxicitou (30% vs. 68%), menším počtem infekcí (37% vs. 50%) a menším výskytem neuropatií (7% vs. 29%).

Rituximab + bendamustin může být doporučen jako preferovaná léčba 1.linie před R+CHOP s vyšší účinností a menší toxicitou.

Úvod:

Indolentní lymfomy tvoří přibližně 40% všech lymfomů, které sice dobře reagují na léčbu, nicméně se vyznačují chronickým rekurentním průběhem. Mantle cell (MCL) lymfom tvoří cca 3-10% všech Nehodgkinových lymfomů a má horší prognózu s poměrně krátkým přežitím cca 3-5 let. Současným standardem léčby B-lymfoproliferací včetně indolentních lymfomů a MCL je chemoimunoterapie s rituximabem, která je podstatně účinnější, než chemoterapie samotná. S rituximabem bývají kombinovány různé režimy, nejvíce rozšířenou je kombinace R+CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednizon). Bendamustin je cytotoxická alkylační látka s příznivým profilem toxických účinků, která je vysoce účinná samotná i v kombinaci s rituximabem v léčbě relabujících lymfoidních malignit.

Metody:

Multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3 zaměřená na non-inferioritu probíhala v 81 centrech. Pacienti museli být starší 18 let, celkový stav dle WHO 0-2, nepředléčení,

klinického stadia III/IV s histologicky potvrzenou diagnózou MCL, nebo folikulárního lymfomu grade 1-2, lymfoplazmocytárního lymfomu, malobuněčného lymfomu a lymfomu marginální zóny. U indolentního lymfomu bylo požadováno alespoň jedno z následujících kriterií: porušená hematopoéza, B-symtomy, velká masa nádoru (více než 3 lokality nad 5cm), bulky nádor (nad 7.5cm), progredující choroba (za 6 měsíců) a hyperviskózní syndrom. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a stratifikováni podle typu lymfomu, léčba nebyla zaslepená.

Bendamustin byl podáván v infuzi 30-60 min 90mg/m^2 den 1 a 2 v intervalech 4 týdny, celkem 6 cyklů. CHOP ve složení cyklofosfamid 750mg/m^2, doxorubicin 50mg/m^2, vinkristin 1.4mg/m^2 (do max. dávky 2mg) byl podán v den 1 a prednizon 100mg/den po dobu 5 dní. Celkem bylo podáváno 6 cyklů v intervalu 21 dní.

Vstupní vyšetření zahrnovala CT (hrudník, břicho a pánev), trepanobiopsii kostní dřeně, vyšetření krevního obrazu, biochemie včetně imunoelektroforézy a hladin imunoglobulinů. Léčebná odpověď byla ověřena CT po cyklu 3 a 6, dále po ukončení léčby á 3 měsíce první rok, potom každých 6 měsíců.

Výsledky:

Základní charakteristiky obou skupin pacientů byly srovnatelné, více než polovina pacientů měla folikulární lymfom a asi pětina pacientů MCL. medián věku pacientů s FL byl 60 let a pacientů s MCL byl 70 let. Plánovaná léčba byla podána v 95.5% cyklů bendamustinu a 88.8% cyklů CHOP. Doba do progrese byla signifikantně delší po bendamustinu u všech diagnostických typů lymfomů s výjimkou lymfomu marginální zóny. Celková odpověď byla srovnatelná po R+bendamustinu i R+CHOP (93% vs. 91%), avšak po bendamustinu bylo více kompletních odpovědí (40% vs. 30%). Doba do další léčby (TTNT) byla delší v rameni R+bendamustin (medián nedosažen vs. 42.3 měsíců), bez vlivu na celkové přežití. Pacienti léčení R+bendamustinem měli méně nežádoucích účinků (viz tabulka) a nižší potřebu G-CSF.

	R+B (n=261)	R+CHOP (n=253)	p
Alopecie	0	245 (100%)*	<0.0001
Parestezie	18 (7%)	73 (29%)	<0.0001
Stomatitida	16 (6%)	47 (19%)	<0.0001
Erytém kůže	42 (16%)	23 (9%)	0.024
Alergická kožní reakce	40 (15%)	15 (6%)	0.0006
Infekce	96 (37%)	127 (50%)	0.0025
Sepse	1 (<1%)	8 (3%)	0.019

*hodnoceni pouze pacienti, kteří dostali více než 3 cykly léčby

R+ B: rituximab + bendamustin

Diskuze:

Kombinace rituximabu s bendamustinem signifikantně prodlužuje dobu do progrese oproti rituximabu s CHOPem. Po léčbě R+bendamustinem také bylo pozorováno více kompletních odpovědí a delší doba do zahájení další léčby. Výsledky s RCHOP byly v této studii horší než v jiných hodnoceních, což je nejspíše dáno rozdíly v populacích pacientů (starší a prognosticky horší pacienti v této studii). Pro odlišný design nebylo možno provést porovnání s RCHOP ve studiích PRIMA apod.

Indolentní lymfomy jsou považovány za nevyléčitelné a postihují obvykle starší pacienty. Je tedy velmi důležité, aby podaná léčba byla pokud možno málo toxická. V případě R+ bendamustin jde o kombinaci, která má nejen lepší účinnost, ale je i podstatně méně toxická.

Na základě výsledků studie PRIMA s udržovací léčbou rituximabem, je nyní otevřena studie StiL MAINTAIN s udržovací léčbou rituximabem po dobu 2 nebo 4 roky po indukci R+bendamustin.

Zpracovala: Andrea Janíková