

## **Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival**

*Burnett AK, Russell NH, Hunter AE et al., Blood 2013, 122, 1384-1394*

### Úvod:

Populační analýzy prokazují, že v klinické praxi 60% až 70% pacientů s akutní myeloidní leukémií nad 60 let není léčeno intenzivní chemoterapií. Majorita těchto pacientů je léčena paliativní chemoterapií či pouze symptomaticky. Z analýzy dat švédského registru AML případů však vyplývá, že oblasti Švédska, ve kterých je větší procento starších pacientů léčeno intenzivně, mají celkově lepší výsledky léčby oproti oblastem, kde je tendence léčit tyto pacienty spíše paliativně. Ve švédském registru nejsou uvedeny důvody, které vedly k výběru léčebného přístupu u jednotlivých pacientů, proto tyto výsledky nelze brát jako směrodatné. Zajímavé výsledky přinesla studie, která zkoumala faktory, které vedou k výběru léčebné strategie u starších pacientů s AML. Tato studie potvrdila hypotézu, že velmi významnou roli při výběru léčby hraje subjektivní preference lékaře. V Burnettově práci z roku 2007 je prokázán pozitivní vliv paliativní terapie low-dose Ara-C (LDaraC) na zlepšení přežití (overall survival) starších pacientů s AML ve srovnání se symptomatickou terapií, a to bez významného nárůstu toxicity vyžadujícího náročnou podpůrnou terapii. Ale ani výsledky terapie LDaraC nejsou uspokojivé, s výjimkou 15% - 20% pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise AML s mediánem trvání remise 15 měsíců. Alternativou k terapii LDaraC jsou hypometylační agens (5-azacytidine a decitabin), které však nepřinesly zlepšení přežití oproti standardní paliativní terapii LDaraC. Výsledky léčby starších pacientů s AML jsou tak i nadále neuspokojivé. V klinických studiích je testována celá řada nových látek, či kombinací již známých látek s cílem zlepšit prognózu těchto pacientů. Jednou z nových látek je clofarabin.

Clofarabin je látka, která v sobě uchovává výhody dvou jiných účinných látek – fludarabinu a cladribinu, má ale lepší bezpečnostní profil oproti těmto dvěma látkám díky odlišné metabolizaci clofarabinu na méně toxické látky. Díky nižší toxicitě je clofarabin vhodným kandidátem pro klinické studie u starších pacientů s AML. Nadějně výsledky přinesly první studie, ve kterých až 40% těchto pacientů léčených clofarabinem dosáhlo kompletní remise (CR). Navíc nebyl prokázán rozdíl v dosažení remise u různých cytogenetických rizik. Na tomto základě byla provedena tato velká randomizovaná studie - clofarabin vs LDaraC.

### Pacienti a metody:

Do studie byli zařazeni pacienti s AML (de novo či sekundární) a pacienti s MDS RAEB II (> 10% blastů ve dřeni). Pacienti s akutní promyelocytární leukémií a pokročilými stádii CML (fáze akcelerace a blastický zvrat) nebyli zařazeni. Pacienti, kteří byli na základě komplexního zhodnocení komorbidit a celkového klinického stavu vhodní pro intenzivní terapii, byli dále ze studie vyřazeni. U všech zařazených pacientů byla vyšetřena vstupně cytogenetika a imunofenotypizační vyšetření kostní dřene. Pacienti podepsali informované souhlasy se studií.

Terapie LDaraC byla podávána 2x denně 20 mg ve formě podkožních injekcí po dobu 10 dní s cílem podání celkem 4 cyklů v průměrných intervalech 6 týdnů. Clofarabin byl podáván formou intravenózních infuzí v dávce 20 mg/m<sup>2</sup> po dobu 5 dnů. Cílem bylo podání celkem 4 cyklů v intervalech 4-6 týdnů. Pacientům, kteří profitovali z léčby, byly podány další cykly léčby.

Kompletní remise (CR) byla definována jako normocelulární kostní dřeň s méně než 5% blastů s normálním vyzríváním ostatních elementů kostní dřene. Perzistence myelodysplastických změn byla

přijatelná pro CR. Stav kompletní remise bez dostatečné regenerace neutrofilů nad  $1,0 \times 10^9/l$  a trombocytů nad  $100 \times 10^9/l$  byl označen jako CRi. Všechny analýzy byly provedeny na populaci intention to treat.

### Výsledky:

V období od srpna 2006 do dubna 2011 bylo celkem randomizováno 406 pacientů s mediánem věku 74 let (51-90 let). De novo AML mělo 62% pacientů, 24% mělo sekundární AML a 15% MDS RAEB II. Cytogeneticky byla pouhá 2% pacientů v nízkém riziku, 72% ve středním riziku a 26% pacientů mělo vysoké cytogenetické riziko. Pacienti zařazení do ramene s LDaraC obdrželi celkově více cyklů léčby oproti pacientům v rameni s clofarabinem (3,0 cykly v rameni LDaraC vs 2,1 cyklu v rameni s clofarabinem). Celková léčebná odpověď byla signifikantně vyšší v rameni s clofarabinem (38% vs 19%,  $P < 0,0001$ ). Kompletní remisi dosáhlo 22% pacientů léčených clofarabinem a 12% pacientů léčených LDaraC, odpověď CRi dosáhlo 16% respektive 8% v rameni s clofarabinem a LDaraC. Medián doby do dosažení CR byl 113 dní (LDaraC) a 68 dní (clofarabin). Mezi pacienty, kteří nedosáhli léčebné odpovědi CR či CRi bylo kratší celkové přežití v clofarabinovém rameni (medián přežití byl 107 dní u pacientů léčených LDaraC a 60 dní u pacientů léčených clofarabinem,  $P=0,02$ ). Doba trvání remise nebyla signifikantně rozdílná v obou ramenech. Doba přežití pacientů, kteří zrelabovali po terapii LDaraC, byla signifikantně delší oproti pacientům, kteří zrelabovali po léčbě clofarabinem (40 týdnů v rameni s LDaraC vs 20 týdnů v rameni s clofarabinem). I přes významné zlepšení pravděpodobnosti dosažení kompletní remise u pacientů léčených clofarabinem, nebyl prokázán rozdíl v celkovém přežití (OS LDaraC vs clofarabin je 12% vs 13% v 2 letech sledování,  $P=0,70$ ). Toto je dáno kratším přežitím pacientů, kteří nedosáhli v clofarabinovém rameni léčebné odpovědi CR či CRi, a kratším přežitím pacientů, kteří zrelabovali.

Toxicita: pacienti léčení clofarabinem měli vyšší procento závažné gastrointestinální a hepatální toxicity (grade 3 a 4) vyžadující větší náročnost podpůrné terapie, více dní strávených nemocnici a větší spotřebu antibiotik.

### Diskuze:

Clofarabin je účinná látka v léčbě AML. Zlepšuje pravděpodobnost dosažení kompletní remise u starších pacientů, celkové přežití ale zůstává stejné jako v případě léčby LDaraC. Clofarabin tedy můžeme zařadit po bok látek jako gentuzumab ozogamicin či demetylační látky, které taktéž nevedou ke zlepšení celkového přežití starších pacientů s AML i přes zvýšení procenta nemocných, kteří dosáhnou kompletní remise onemocnění. Dále bude potřeba provést analýzy dat kvality života v jednotlivých ramenech, která jsou při výběru léčby starších pacientů velmi důležitá. Studie také naznačuje lepší výsledky léčby u pacientů léčených více cykly clofarabinu. Proto bude dále nutno studovat, zda nižší dávky clofarabinu podávané ve více cyklech nevedou ke zlepšení přežití.

Zpracoval: MUDr. Lukáš Semerád, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno