

## **Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial**

*Serve H, Krug U, Wagner R et al., Journal of clinical oncology 2013, 25, 3110-3118*

### Úvod:

Prognóza starších pacientů s akutní myeloidní leukémií je stále velice neuspokojivá. V této studii jsou srovnávány výsledky starších pacientů léčených standardní indukční a konsolidační chemoterapií s výsledky pacientů, u kterých byl k této standardní léčbě přidán sorafenib.

Sorafenib je multikinázový inhibitor schválený k léčbě karcinomu ledviny a hepatocelulárního karcinomu. Efektivně inhibuje receptory pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), Kit, platelit-derived růstový faktor a fms-like tyrosin kinázový receptor-3 (FLT-3), které jsou prezentovány na povrchu AML buněk a v kostní dřeni. Interní tandemová duplikace v genu FLT3 (FLT3-ITD) přítomná přibližně u 20-30% pacientů vede k aktivaci FLT3 a určuje nepříznivou prognózu onemocnění.

### Pacienti a metody:

Do studie byli zařazeni pacienti starší 60 let s de novo i sekundární AML, či AML vyvinutou z MDS. Pacienti s promyelocytární leukémií zařazeni nebyli. Studie byla randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená. Randomizace 1:1 byla provedena v průběhu indukční chemoterapie, jakmile byl znám NPM1 a FLT3-ITD mutační status.

Indukční chemoterapie zahrnovala kombinaci cytarabinu ( $100\text{mg}/\text{m}^2$  kontinuální intravenózní infuzí D1-7) a daunorubicinu ( $60\text{mg}/\text{m}^2$  intravenózní infuzí D3-5). Kostní dřev byla hodnocena D15. Pacienti s  $\geq 5\%$  blasty v kostní dřeni dostali D21 (v případě, že to bylo klinicky možné) reindukční chemoterapii. Tři dny po ukončení chemoterapie až do období 3 dnů před zahájením dalšího cyklu chemoterapie pacienti dostávali sorafenib 400mg dvakrát denně (kontrolní skupina 2 tablety placeba). Pacienti, kteří dosáhli kompletní remise, obdrželi konsolidační chemoterapii intermediate/high-dose cytarabin ( $1\text{g}/\text{m}^2$  po 12 hodinách D1, 3, 5). Udržovací terapie sorafenibem 400mg 2x denně (placebem v kontrolní skupině) následovala u všech pacientů v kompletní remisi po konsolidační terapii (3 dny po až 3 dny před dalším cyklem chemoterapie). Po poslední konsolidaci pokračovala udržovací terapie do 1 roku od začátku indukční chemoterapie.

### Výsledky:

Od srpna 2006 do června 2008 bylo zařazeno 102 pacientů do ramene se sorafenibem a 95 pacientů do kontrolního ramene. V obou skupinách byla vyrovnána hlavní prognostická kritéria (věk pacientů, typ AML, performance status, cytogenetické a molekulární riziko).

Po indukční chemoterapii dosáhlo kompletní remise a kompletní remise s inkompletní regenerací kostní dřev méně pacientů léčených sorafenibem než pacientů v kontrolní skupině (48+9 sorafenib, 60+4 placebo). Zastoupení pacientů v průběhu první a druhé konsolidační

chemoterapie bylo nižší u pacientů, kteří užívali sorafenib v porovnání s kontrolní skupinou (31 vs 49 první konsolidace a 22 vs 42 druhá konsolidace). V obou skupinách nebyl signifikantní rozdíl v době event-free survival (medián 5 měsíců sorafenib , 7 měsíců placebo) a celkového přežití (medián 13 měsíců sorafenib, 15 měsíců placebo). Pacienti s FLT3-ITD pozitivní AML byli zastoupeni v obou skupinách rovnoměrně (placebo 13 pacientů, sorafenib 15 pacientů). U těchto pacientů rovněž nebyl pozorován signifikantní rozdíl v počtu kompletních remisí (77% placebo, 40% sorafenib) ani kompletních remisí s inkompletní regenerací kostní dřeně (0% placebo, 20% sorafenib).

Toxicita: v průběhu indukční chemoterapie bylo zaznamenáno více infekčních komplikací (grade  $\geq 3$ ) u pacientů v rameni se sorafenibem .

Kombinace standardní indukční a konsolidační chemoterapie se sorafenibem neprokázala u starších pacientů lepší výsledky. Možné antieukemické působení je doprovázeno zvýšením toxicity.

Zpracoval: MUDr. Zuzana Šustková, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno