

Rituximab Maintenance Compared With Observation After Brief First-Line R-FND Chemoimmunotherapy With Rituximab Consolidation in Patients Age Older Than 60 Years With Advanced Follicular Lymphoma: A phase III Randomized Study by the Fondazione Italiana Linfomi.

Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C et al. J Clin Oncol 2013; 31: 3351-3359

Úvod: Více než polovina pacientů s folikulárním lymfomem (FL) je v době stanovení diagnózy starší 60 let. Přičemž jeden z klíčových negativních prognostických parametrů je právě věk nad 60 let. Cílem léčby u starších pacientů s folikulárním lymfomem je tedy zachování dostatečné účinnosti při akceptovatelné toxicitě. R-FND (rituximab, fludarabin, mitoxantron, dexametazon) je dobře tolerovaným a přitom účinným režimem i u starších pacientů. Cílem této studie je srovnat krátkou udržovací léčbu rituximabem oproti observaci u pacientů ve věku 60-75 let, kteří absolují pouze krátkou indukční léčbu 4 cykly R-FND + 4 cykly R v monoterapii.

Pacienti a metody: Randomizovaná, multicentrická otevřená studie fáze III srovnávající krátkou udržovací léčbu (4 dávky á 375mg/m² každé dva měsíce) oproti observaci po indukční léčbě sestávající ze 4 cyklů R-FND + 4 dávek á 375mg/m² v týdenních intervalech. Složení R-FND bylo následující: rituximab 375mg/m² den 1, fludarabin 25mg/m² i.v. den 2 až 4, mitoxantron 10mg/m² den 2, dexametazon 10mg den 2 až 4. Pneumocytová profylaxe byla doporučena od zahájení léčby. Pacienti s alespoň parciální léčebnou odpovědí byli indikováni k udržovací léčbě nebo observaci (1:1).

Do studie bylo zařazeno celkem 242 pacientů s nově diagnostikovaným FL ve věku 60-75let, gradu 1-3A a klinického stadia II, III nebo IV. Hodnocení léčebné odpovědi (CT) bylo provedeno po indukci 4 cykly R-FND, 1 až 2 měsíce po ukončení konsolidace 4 dávkami rituximabu, v měsíci 18 a potom ve sledování v měsíci 30 a 42.

Výsledky: Celkem 232 pacientů zahájilo indukční léčbu, 220 jich ukončilo léčbu 4 cykly R-FND, z nich 210 nemocných absolvovalo konsolidaci 4 dávkami rituximabu a 202 bylo randomizováno mezi 8 měsíců udržovací léčby (4 dávky) a observaci. Medián věku pacientů byl 66 let (60-75 let) a více než polovina měla FLIPI \geq 3.

Po indukci R-FND 86% bylo dosaženo 55% kompletních remisí (CR/Cru), 37% parciálních odpovědí (PR). Konsolidace rituximabem vedla ke zlepšení úrovně kompletní odpovědi na 69% (CR/Cru) a 17% parciálních odpovědí.

Po sledování s mediánem 42 měsíců je odhadované 3-leté celkové přežití 89% (95% CI, 85% až 93%; 27 úmrtí) a doba do progresu 66% (95% CI, 59% až 72%; 88 událostí). 202 pacientů bylo randomizováno do ramene A s udržovací léčbou (n=101) nebo do ramene B s observací (n=101). Medián sledování od randomizace je 34 měsíců; 2-leté přežití bez progresu je 81% pro rameno A a 69% pro rameno B (95% CI, 0.45 až 1.21; p.226). Žádný rozdíl nebyl pozorován mezi rameny v celkovém přežití. Indukční fáze (R-FND) byla dobře tolerována, nejčastější toxicitou (stupně 3-4) byla neutropenie (25% cyklů), ale pouze 13/232

nežádoucích reakcí bylo závažných. Těžká neutropenie byla také častějšív rameni s udržovací léčbou, ale bez častějšího výskytu infekčních komplikací.

Závěr: Studie přináší několik klíčových zjištění. Za prvé, krátká indukční léčba (pouze 4 cykly R-FND) s konsolidací rituximabem je u pacientů starších 60 let dostatečně účinná a přijatelně tolerovaná. Je známo, že fludarabinové režimy mají u indolentních lymfomů výbornou účinnost. Při jejich obvyklém podání 6-8 cyklů jsou však pro většinu zejména starších nemocných značně toxické. Za druhé, konsolidační léčba rituximabem ještě dále podstatně vylepšuje výsledky navozené indukční imunochemoterapií. Za třetí, 8-měsíční udržovací léčba vedla k lepšímu přežití bez progresu (i když rozdíl nedosáhl statistické významnosti 81% vs 69%). Výsledky jsou, zdá se přece jen horší než u 2-letých schémat udržovací léčby.

Zpracovala: Doc.MUDr.Andrea Janíková, Ph.D.