

Tytuł

Ocena tolerancji i skuteczności napromienienia całego ciała w dawkach mieloablacyjnych w skojarzeniu z fludarabiną przed allotransplantacją komórek krwiotwórczych u chorych na ostrą białaczkę szpikową

Streszczenie

AML jest najczęstszym wskazaniem do wykonania allo-HCT. Pomimo tego nie ustalono jak dotąd optymalnego leczenia kondycjonującego. Wśród schematów opartych na TBI skojarzenie dawki 8Gy z fludarabiną zostało opisane w prospektywnym badaniu, gdzie w ramieniu porównawczym stosowano cyklofosfamid z TBI 12Gy. Skuteczność terapii była porównywalna w obu grupach. Leczenie FluTBI 8Gy cechowało się mniejszą toksycznością. W Narodowym Instytucie Onkologii – Państwowym Instytucie Badawczym, Oddział Gliwice pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi lub starszych kwalifikuje się do leczenia FluTBI 8Gy. U pacjentów młodszych w dobrym stanie ogólnym stosuje się dawkę eskalowaną do 12Gy z fludarabiną (FluTBI 12Gy). Schemat ten nie był dotychczas opisywany w literaturze. Celem obecnego badania była ocena skuteczności i toksyczności tego leczenia. Schematy FluTBI 8Gy oraz FluTBI 12Gy porównywano też retrospektywnie z leczeniem opierającym się wyłącznie na chemioterapii: fludarabina z busulfanem (FluBu3 i FluBu4). Dane dotyczące chorych leczonych FluBu pochodziły z 6 ośrodków Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych.

Do analizy włączono 68 pacjentów, w tym 28 leczonych FluTBI 8Gy oraz 40 leczonych FluTBI 12Gy. Mediana wieku wynosiła odpowiednio 54 i 35 lat ($p=10^{-8}$). Status choroby przed allo-HCT był porównywalny (CR1: 82% i 83%). Pacjenci byli leczeni allo-HCT od dawcy rodzinnego zgodnego w HLA (32% i 30%) lub niespokrewnionego (68% i 70%). TBI było stosowane w dawce 4Gy w jednej frakcji na dobę w dniach (-3), -2, -1, fludarabina w dawce 30 mg/m²/dzień przez 4-5 dni poprzedzających TBI. W leczeniu immunosupresyjnym stosowano cyklosporynę oraz metotrexat +/- ATG. ATG było stosowane głównie przy przeszczepieniu od dawcy niespokrewnionego. Materiałem transplantacyjnym była krew obwodowa.

Prawdopodobieństwa NRM, RI, OS, LFS oraz GRFS były porównywalne w obu grupach leczonych FluTBI. U chorych w całkowitej remisji z dodatnim statusem minimalnej choroby resztkowej prawdopodobieństwo OS było znamienne wyższe w grupie leczonej FluTBI 12Gy (80% wobec 50%, $p=0,02$). Ostra GvHD w stopniu 3 oraz 4 występowała odpowiednio u 15% oraz 8% pacjentów leczonych FluTBI 8Gy i FluTBI 12Gy. Przewlekłą GvHD w stopniu umiarkowanym i ciężkim stwierdzono

po 2 latach wyłącznie u 8% pacjentów leczonych FluTBI 12Gy. Najczęstszym powikłaniem infekcyjnym była reaktywacja CMV (61% wobec 52%, $p=0,62$). Najczęstszą przyczyną śmierci w grupie FluTBI 8 Gy była wznowa białaczki, a w grupie FluTBI 12Gy - infekcje.

Leczenie oparte wyłącznie na chemioterapii otrzymało 80 pacjentów, w tym 19 leczonych FluBu3 oraz 61 leczonych FluBu4. Mediana wieku w tych grupach wynosiła odpowiednio 55 i 41 lat ($p=0,00003$). Status choroby był porównywalny w obu grupach (CR1: 85% vs 75%, $p=0,54$). Przeszczepienia od dawcy rodzinnego zgodnego w HLA stanowiły odpowiednio 16% oraz 26% allo-HCT ($p=0,54$). Leczenie immunosupresyjne było takie same jak w grupie FluTBI. Krew obwodowa stanowiła materiał przeszczepowy u 100% chorych w grupie FluBu3 i 95% w grupie FluBu4.

Wyniki leczenia dla schematów FluBu3 i FluBu4 były porównywalne. Główną przyczyną zgonu w grupie FluBu3 były wznowa i powikłania infekcyjne, a w grupie leczonej FluBu4 progresja choroby. Ze względu na ograniczone dane nie analizowano szczegółowo toksyczności leczenia w grupie FluBu.

W analizie porównawczej FluTBI oraz FluBu nie wykazano znamiennych różnic w odniesieniu do wyników leczenia. W analizie bezpieczeństwa wykazano większą częstość występowania cGvHD w stopniu umiarkowanym i ciężkim po leczeniu FluBu.

Skojarzenie TBI z fludarabiną charakteryzuje się dobrą tolerancją i skutecznością. W przypadku braku przeciwwskazań dawka TBI 12Gy wydaje się być preferowana szczególnie w przypadku dodatniego statusu MRD przed allo-HCT. Skuteczność i toksyczność protokołu FluTBI 12Gy wymaga jednak oceny w prospektywnych badaniach klinicznych. Prospektywnej oceny wymaga także porównanie schematów FluTBI oraz FluBu.

Słowa klucze

ostra białaczka szpikowa, leczenie kondycjonujące mieloablacyjne, fludarabina, napromienianie całego ciała