



the CzEch leukemia
study group for life



Rituximab v kombinaci s vysokodávkovaným dexamethasonem: účinná léčba pacientů s relabovanou/refrakterní chronickou lymfatickou leukemií



Interní hematologická
klinika LF MU a FN Brno



FAKULTNÍ NEMOCNICE
HRADEC KRÁLOVÉ

2. interní klinika – OKH
LF UK a FN Hradec Králové

Panovská A., Doubek M., Brychtová Y.,
Mayer J.

Šimkovič M., Smolej L., Hrudková M.,
Belada D.

**Podpořeno výzkumnými granty:
MZO 00179906 MZ ČR,
MSM 0021620808 MŠMT
a Českou leukemickou skupinou – pro život (CELL).**

ACTH- AND CORTISONE-INDUCED REGRESSION OF LYMPHOID TUMORS IN MAN

A Preliminary Report

O. H. PEARSON, M.D., I. P. ELIEL, M.D., RULON W. RAWSON, M.D.,
KONRAD DOBRINER, M.D., and G. P. RHOADS, M.D.

THIS study was undertaken to determine whether the rate of growth of various types of neoplastic tissues in man would be influenced by increasing adrenal cortical function. Adrenal cortical hyperfunction as manifested in patients with Cushing's syndrome is associated with a loss of body protoplasm.

Clinical and metabolic observations were made on seven patients who received adrenocorticotrophic hormone (ACTH*); three with chronic lymphatic leukemia, and one each with follicular lymphosarcoma, Hodgkin's disease, carcinoma of the prostate, and metastatic carcinoma of the breast; and one with

Kortikoidy u lymfoidních malignit

(7 pacientů, z toho 3 chronická lymfatická leukemie - CLL)

Pearson, O. H. et al.: ACTH - and cortisone-induced regression of lymphoid tumors in man.

Cancer, 2, 1949, s. 943 - 945

Režimy s kortikoidy u CLL za posledních 15 let

Kombinace	Autoři	Režim	N	p53-	R/nPR	Medián PFS (měsíce)	Infekce
GC	Bosanquet et al. 1995	MP 1 g/m ² , 1-5	12	-	0 %	-	-
	Thornton et al. 1999	MP 1 g/m ² , 1-5	14	-	0 %	8	7 %
GC+chemo	Thornton et al. 2003	MP 1 g/m ² , 1-5	25	43 %	9 %	6,6	28 %
GC + R	Bowen et al. 2007	MP 1 g/m ² , 1-5, R 1,8,15,22	37	24 %	22 %	12	29 %
	Dungarwalla et al. 2008	MP 1 g/m ² , 1-5, R 1	14	7 %	21 %	7	50 %
	Quinn et al. 2008	Dex 40 mg 1-4, R 1	6 (+ 6)	8 %	8 %	14	25 %
	Castro et al. 2009	MP 1 g/m ² , 1-3, R 1,8,15,22	28	< 14 %	36 %	30,3	většina, ale jen gr. I a II
GC + A	Petit et al. 2006	MP 1 g/m ² , 1-5, A 30 mg 3x týdně	5	100 %	80 %	9	100 %

Kombinace	Autoři	Režim	N	p53-	R/nPR	Medián PFS (měsíce)	Infekce
GC	Bosanquet et al. 1995	MP 1 g/m ² , 1-5	12	-	0 %	-	-
	Thornton et al. 1999	MP 1 g/m ² , 1-5	14	-	0 %	8	7 %
GC+chemo	Thornton et al. 2003	MP 1 g/m ² , 1-5	25	43 %	9 %	6,6	28 %
GC + R	Bowen et al. 2007	MP 1 g/m ² , 1-5, R 1,8,15,22	37	24 %	22 %	12	29 %
	Dungarwalla et al. 2008	MP 1 g/m ² , 1-5, R 1	14	7 %	21 %	7	50 %
	Quinn et al. 2008	Dex 40 mg 1-4, R 1	6 (+ 6)	8 %	8 %	14	25 %
	Castro et al. 2009	MP 1 g/m ² , 1-3, R 1,8,15,22	28	< 14 %	36 %	30,3	většina, ale jen gr. I a II
GC + A	Petit et al. 2006	MP 1 g/m ² , 1-5, A 30 mg 3x týdně	5	100 %	80 %	9	100 %



Proč Dexamethason?

- Účinnost srovnatelná nebo vyšší než HDMP (Quinn et al. 2008, ALL protokoly)
- Pravděpodobně menší riziko infekčních komplikací (Quinn et al. 2008)
- Účinnost u pacientů s del/mut TP53
- Menší dávka kortikoidu ve srovnání s HDMP

Varianta 1 (FN Brno) (n=25)

Dexamethason 40 mg p.o. den 1-4 a 15-18

Rituximab 500 mg/m² i.v. den 1, 8, 15, 22

(375 mg/m² den 1, cyklus 1)

Cyklus à 4 týdny

Varianta 2 (FN Hradec Králové) (n=21)

Dexamethason 40 mg p.o. den 1-4 a 10-13

Rituximab 500 mg/m² i.v. den 1

(375 mg/m² den 1, cyklus 1)

Cyklus à 3 týdny

Pacienti – charakteristika (1)

- **Období:** duben 2006 – květen 2010
- **46** pacientů (24 mužů, 22 žen)
- **Medián věku:** **66,5** let (44-81)
- **Indikace k terapii:**
 - dle NCI-WG kritérií (**39** pacientů)
 - autoimunitní hemolytická anemie (**5** pacientů)
 - autoimunitní trombocytopenie (**2** pacienti)

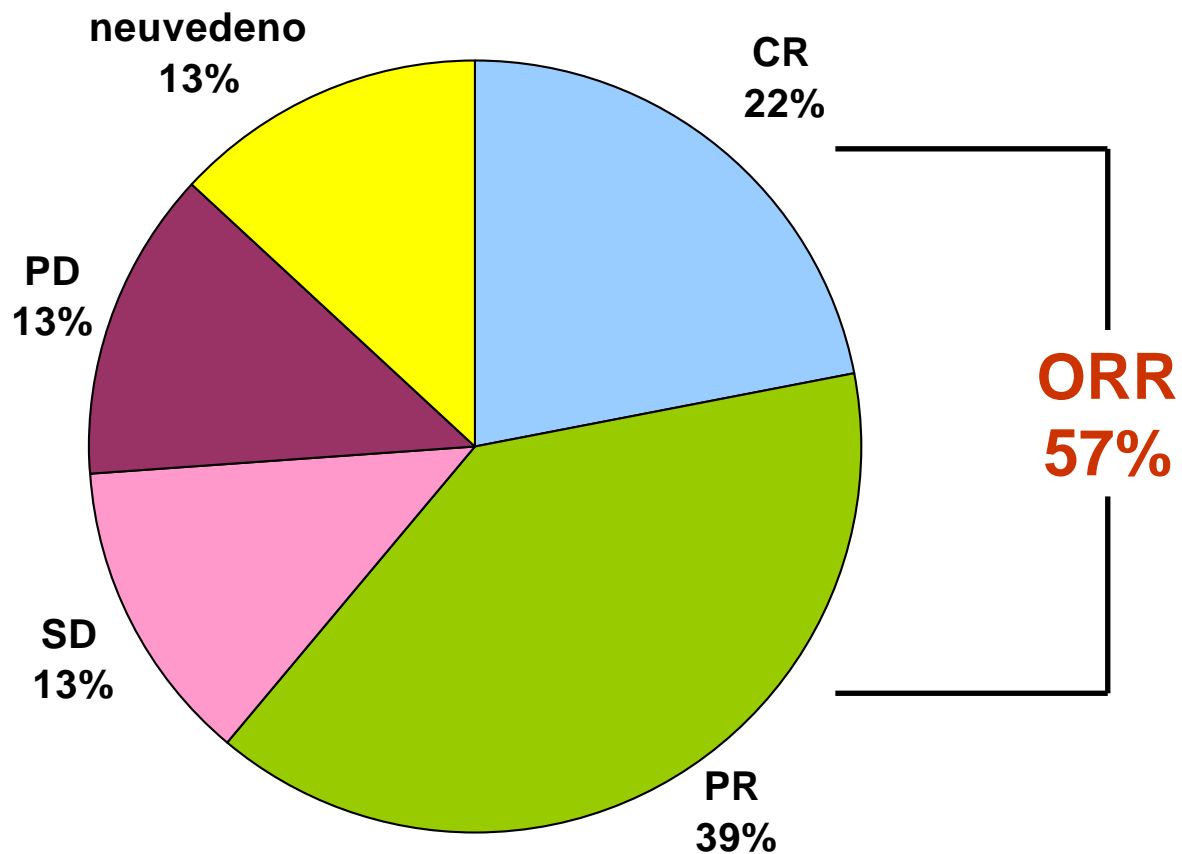
Pacienti – charakteristika (2)

- **Stadium dle Raie:**
 - I/II - 5 pacientů (10,1%)
 - III/IV - 41 pacientů (89,9%)
- **Nemutovaný IgVH: 27 pacientů (58,7%)**
- **Cytogenetické abnormality:**
 - del 17p: 7 pacientů (15,2%)
 - del 11q: 12 pacientů (29,1%)
 - del 13q: 17 pacientů (37%)
 - trisomie 12: 6 pacientů (13%)

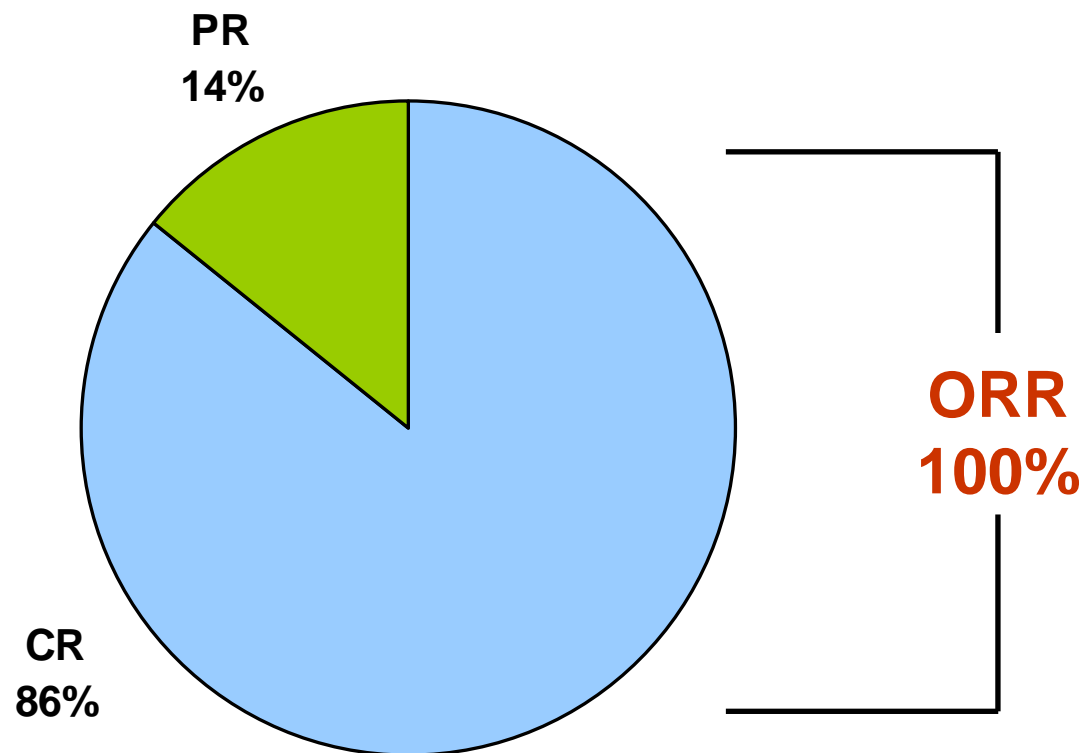
Pacienti – charakteristika (3)

- **Předléčenost** fludarabinovým režimem: **29** pacientů (**71%**)
- **Medián předchozích léčebných režimů:** **2** (0 - 8)
- **Medián podaných cyklů R-Dex:**
 - FN Brno - **1** (1-2)
 - FN Hradec Králové - **3** (1-8)
- **Antiinfekční profylaxe:** cotrimoxazol (flukonazol, acyklovir)

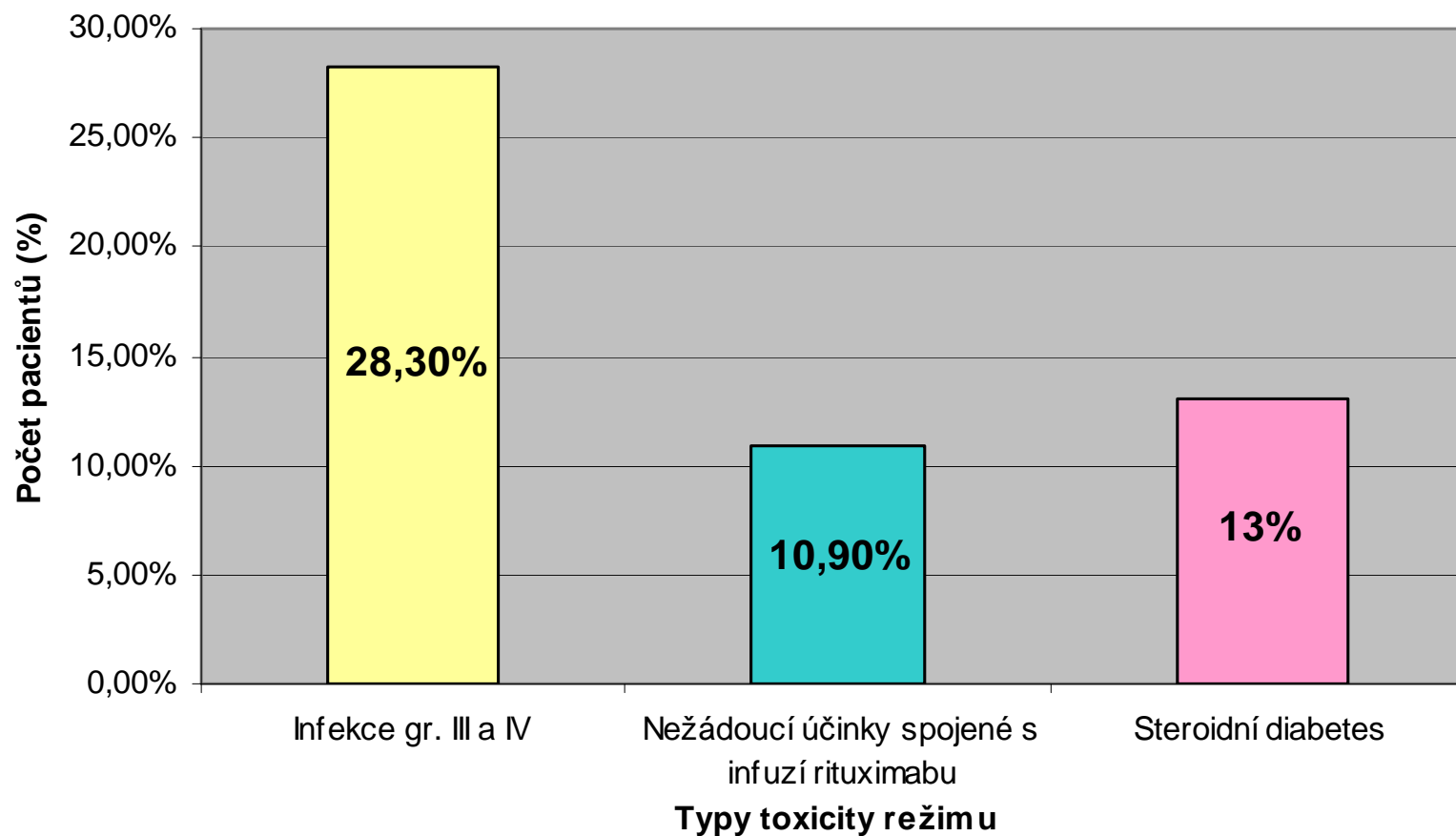
Léčebné odpovědi - pacienti bez autoimunitní cytopenie (39)



Léčebné odpovědi - pacienti s autoimunitní cytopenií (7)

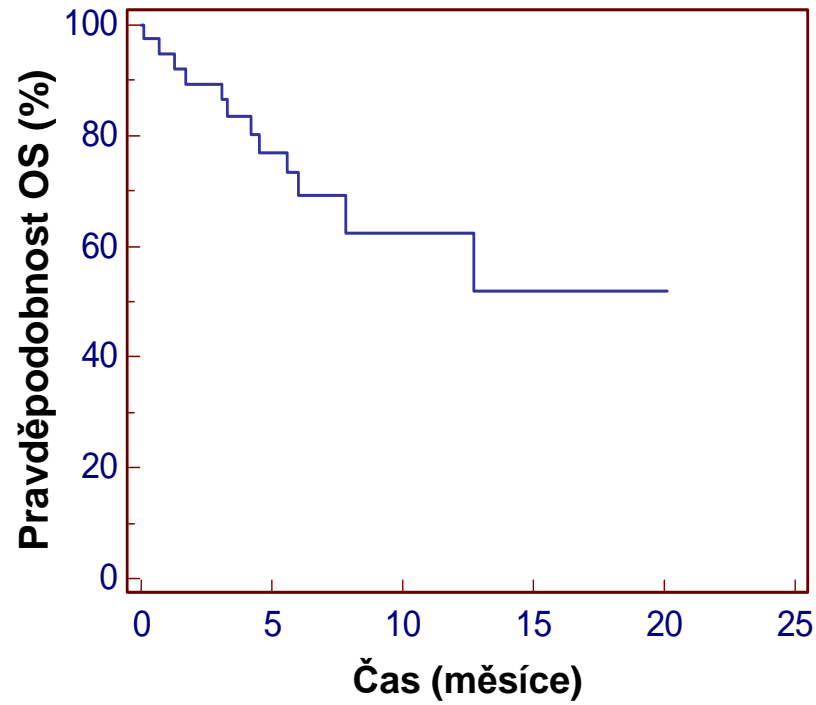


Toxicita režimu R-Dex

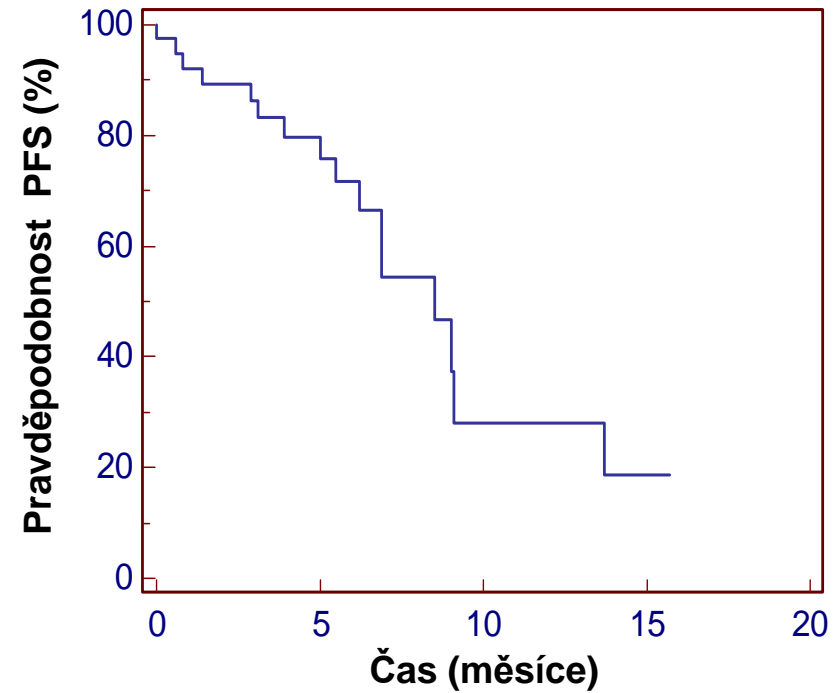


Overall Survival (A), Progression-free Survival (B)

A



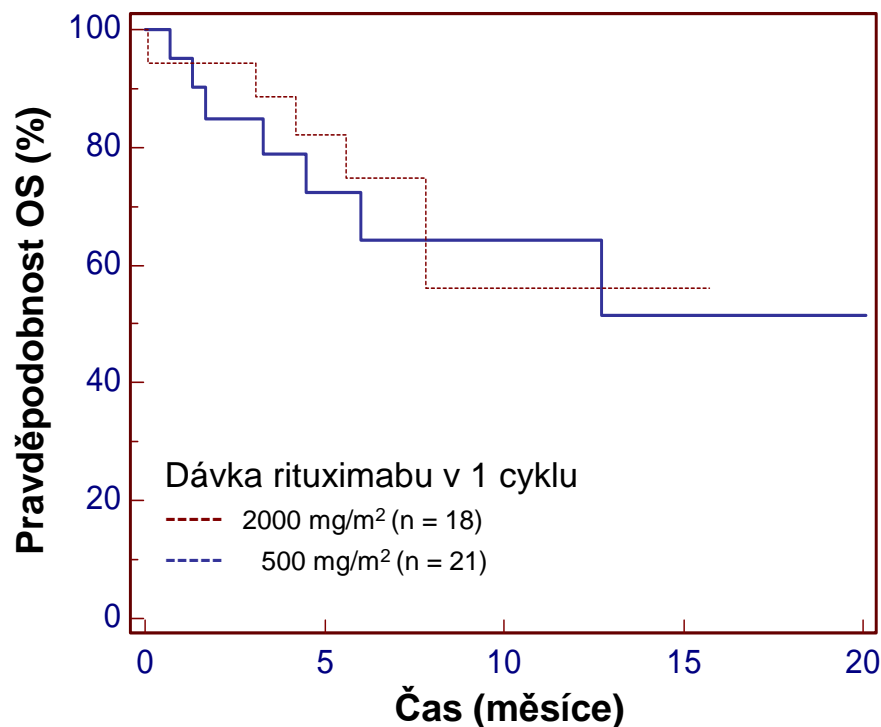
B



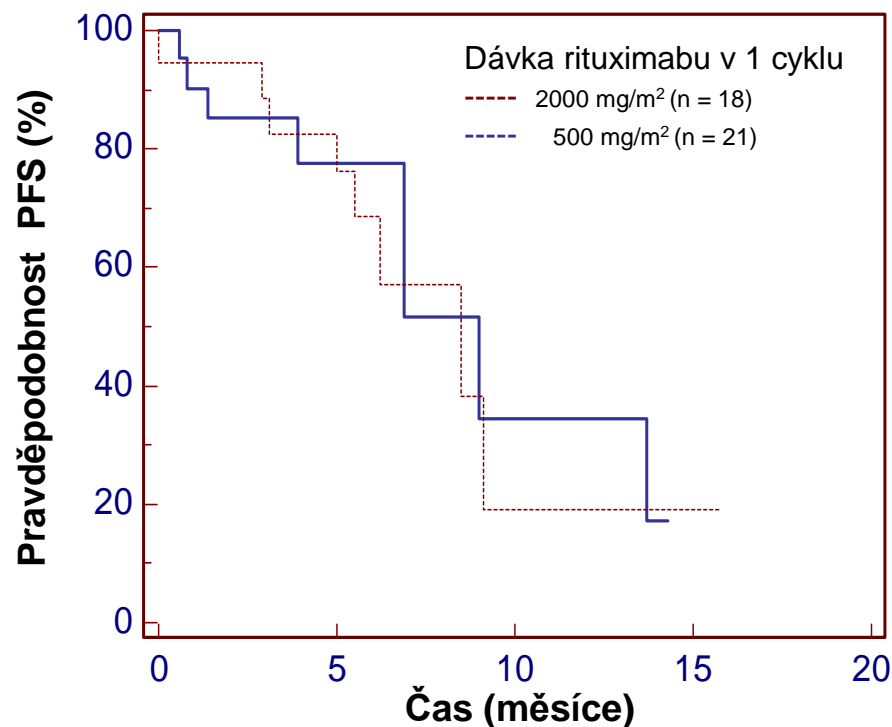
Medián PFS: 8,5 měsíců

Overall Survival (C) a Progression-free Survival (D) podle dávky rituximabu

C



D



Není rozdíl v ORR, PFS a OS u 2 variant R-Dex!

Závěrem:

- R-Dex je účinný režim pro pacienty s refrakterní/relabovanou CLL
- Je velmi účinný u pacientů s CLL a autoimunitní cytopenií
- Infekční komplikace zůstávají důležitým tématem
- Dosažení dlouhodobé remise je vzácné
- Vyšší dávka rituximabu nezvýšila účinnost režimu
- Po R-Dex u pacientů s AIHA lze bez komplikací pokračovat v léčbě režimem FCR



the CzEch leukemia
study group for life



Děkuji za pozornost....