Rituximab nel linfoma follicolare avanzato naive

Data 26 giugno 2009
Categoria ematologia

I benefici apportati dall'aggiunta del rituximab alla chemioterapia di prima linea sono evidenti anche con un follow-up a lungotermine.

Sebbene i fattori prognostici per pazienti con linfoma follicolare (FL) siano stati approfonditamente studiati, non è ancora stato chiarito quali siano i più utili in clinica e se questi si applichino ancora oggi dopo l'introduzione del rituximab nella terapia di prima linea. L'International Prognostic Index (IPI) per i linfomi aggressivi è predittivo di outcome nel FL, ma la sua utilità è limitata poiché pochi pazienti (10-15%) rientrano nel gruppo ad alto rischio (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329: 987-94). Specifico per il FL è invece il Follicular Lymphoma Prognostic Factor Index (FLIPI), che suddivide i pazienti in gruppi di rischio sulla base di 5 fattori prognostici (età, stadio Ann Arbor, numero delle aree nodali colpite, livelli di emoglobina e livelli serici di LDH) e definisce tre gruppi di rischio: basso rischio (0 a 1 dei fattori di rischio), rischio intermedio (2 fattori di rischio) e alto rischio (3-5 fattori) (Solal-Céligny P et al, Blood 2004; 104: 1258-65).
Questo studio rappresenta il proseguimento di un altro lavoro pubblicato nel 2005, in cui è stata valutata l'aggiunta del rituximab alla chemioterapia standard (CVP), in pazienti non precedentemente trattati con FL di grado III/IV (Marcus R et al. Blood 2005; 105: 1417-23).
Lo scopo di questo studio è stato quindi confrontare gli outcome a lungo termine nella medesima popolazione e di valutare il valore predittivo dei fattori prognostici conosciuti in seguito a trattamento con R-CVP.

Nello studio condotto in 47 centri, tra il 2000 e il 2002, sono stati randomizzati 321 pazienti (=18 anni, affetti da FL CD20+ al III o IV stadio, confermato da biopsia linfonodale) a ricevere CVP più rituximab (R-CVP; n= 159, 88 maschi, età mediana 52 anni) o solo CVP (n= 162, 85 maschi, età mediana 53 anni) per al massimo 8 cicli. I criteri di esclusione sono stati: evidenza di trasformazione istologica in linfoma a grandi cellule B diffuse, coinvolgimento del sistema nervoso, storia di malattia cardiaca severa o di precedente tumore diverso da carcinoma in situ della cervice e basalioma, compromissione della funzionalità renale o epatica non causate dal linfoma, HIV, epatite B o C.
Il gruppo CVP ha ricevuto una combinazione di 750 mg/m2 di ciclofosfamide ev e 1,4-2 mg/m2 di vincristina ev il giorno 1 e 40 mg/m2/die di prednisone per os i giorni 1 e 5; il gruppo R-CVP ha ricevuto in aggiunta 375 mg/m2 di rituximab ev il primo giorno di ogni ciclo.
Il periodo di follow-up mediano è stato di 53 mesi; nello studio precedente era stato di 30 mesi. L'end point primario è stato il tempo di fallimento terapeutico (TTF), definito come il tempo intercorso tra la randomizzazione e almeno uno dei seguenti eventi: progressione della malattia (PD), ricaduta dopo la risposta, adozione di un nuovo trattamento antilinfoma (NLT), malattia stabile dopo 4 cicli (SD4) o morte per qualsiasi causa. Gli end point secondari sono stati: il tempo di progressione (TTP), la frequenza di risposta, la sopravvivenza complessiva (OS), la durata di risposta, il tempo intercorso prima di un successivo trattamento antilinfoma o morte e la sopravvivenza senza malattia. Lo studio ha incluso un'analisi multivariata per rilevare sull'outcome valutato come TTP l'effetto predittivo di diversi parametri, tra i quali età, LDH, FLIPI, IPI, coinvolgimento del midollo osseo, sintomi B, espansione della malattia, aree nodali, emoglobina.

Il 68% (n=108) dei pazienti del gruppo CVP e l'85% (n=137) del gruppo R-CVP hanno completato gli 8 cicli di terapia; un minor numero di pazienti del gruppo R-CVP (n=25) rispetto al gruppo CVP (n=51) si è ritirato dopo il ciclo 4 a causa di una risposta insufficiente al trattamento.
I pazienti del gruppo R-CVP hanno mostrato un significativo prolungamento del TTF vs i pazienti trattati con CVP (p<0,0001). Gli end point secondari hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante nel gruppo R-CVP in confronto al gruppo CVP: il TTP (p<0,0001), la durata di risposta (p<0,0001), il tempo prima di un successivo trattamento antilinfoma (p<0,0001). La durata mediana di risposta nei pazienti R-CVP che avevano conseguito una remissione completa (CR) o una remissione completa non confermata (CRu) non è stata ancora definita ed è stata di 25 mesi nei pazienti che hanno raggiunto una remissione parziale (PR).
Il rituximab ha causato un significativo miglioramento dell'OS con un follow-up mediano di 53 mesi (p=0,029); la stima di OS a 48 mesi è stata dell'83% nel gruppo R-CVP e del 77% in quello CVP.
L'analisi univariata ha dimostrato un miglioramento nel TTP indipendentemente dai sottogruppi FLIPI, IPI, dall'istologia di base, dalla presenza o assenza di sintomi B e dall'estensione della malattia. Il prolungamento del TTP nel gruppo R-CVP è stato osservato in pazienti (80%) con emoglobina =12 g/dL (p<0,0001) ma non nei pazienti (n=64) con emoglobina <12 g/dL (p=0,3941).
L'analisi multivariata ha evidenziato che solo FLIPI è un parametro prognostico significativo per TTP in aggiunta al tipo ditrattamento.
L'incidenza degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi.

Il beneficio addizionale di R versus CVP era rappresentato da una riduzione stimata del 40% del rischio di morte (HR=0,60; 95% CI, 0,38-0,96).

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 20/11/2026 alle ore 23:42 | Pagina 1 di 2

In conclusione, i benefici apportati dall'aggiunta del rituximab alla chemioterapia di prima linea sono evidenti anche con un follow-up a lungo termine, rinforzando l'idea che questa associazione possa rappresentare la terapia standard per pazienti affetti da FL avanzato.

Commento

L'editoriale di accompagnamento, sottolinea che i dati indicano come l'aggiunta del rituximab alla chemioterapia consenta una sopravvivenza totale più lunga nei pazienti con FL. Ciò non esclude che al raggiungimento di questo fondamentale obiettivo possano contribuire anche altri fattori pre-esistenti all'introduzione del rituximab in terapia, ad esempio la preparazione del medico e la collaborazione del malato, la precocità della diagnosi e del trattamento, le nuove terapie dopo recidiva e una migliore terapia di sostegno.

È indubbio che sia stato fatto un passo in avanti nella terapia del FL, ma è prematuro dichiarare vittoria. È ancora necessario definire trattamenti individualizzati che preservino l'aspettativa di vita e la qualità di vita dei pazienti.

Dottoressa Lorenza Rattazzi

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico

Marcus R. et al. Phase III Study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 4579-86.

Horning SJ. Follicular lymphoma, survival, and rituximab: is it time to declare victory? J Clin Oncol 2008; 26: 4537-38.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]