proLékaře.cz | 6.9.2025

Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study

Yoav H. Messinger, Paul S. Gaynon, Richard Sposto, et al.
Children's Hospitals and Clinics of Minnesota, Hematology/Oncology, Minneapolis, MN; Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA; Children's Center for Cancer and Blood Diseases, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA; et al.
Blood 12 July 2012, Vol. 120, No. 2, pp. 285-290

Výsledky léčby dřeňových relapsů u pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) nejsou uspokojivé zvláště při druhém a dalším relapsu. Proto jsou hledány možnosti dalších postupů s kombinovanou chemoterapií. Sem patří klinické studie konsorcia TACL (Therapeutic Advances In Childhood Leukemia & Lymphoma). Preklinické studie ukázaly, že první proteasomový inhibitor **bortezomib** má synergistický účinek při kombinaci s chemoterapií. Autoři TACL uvedli v r. 2010 výsledky klinické studie fáze l T2005-003 (Pediatr Blood Cancer 2010, 55(2): 254-269). Ukázali, že bortezomib v dávkách 1,3 mg/m^2/dávku podaný v den 1, 4, 8 a 11 může být u dětí s relapsem ALL bezpečně kombinován s vinkristinem, dexametazonem, pegylovanou asparaginázou a doxorubicinem (kombinace VXLD).

Předmětem tohoto sdělení jsou výsledky plánované fáze 2 rozšířené klinické studie. Mají doložit efektivitu a tolerabilitu režimu založeném na bortezomibu se čtyřlátkovou kombinací s vinkristinem, dexametazonem, pegylovanou asparaginázou a doxorubicinem u dětí s relabující ALL z prekurzorových B lymfocytů, které selhaly na 2–3 předchozí režimy.

Soubor, metody a výsledky. Do fáze 2 rozšířené klinické studie bylo zařazeno 22 pacientů, medián věku 12 roků (rozmezí 1,3–22,3); 20 (91 %) mělo B – prekurzorovou ALL, 2 (9 %) ALL z T buněk; 17 pacientů (77 %) bylo zařazeno do studie po selhání 2 předchozích režimů a 5 pacientů (23 %) po selhání 3 předchozích režimů. U 4 došlo k relapsu po předchozí transplantaci kostní dřeně. Při vstupu do studie bylo u všech > 25 % blastů v punktátu kostní dřeně. Terapie: bortezomid i.v. 1,3 mg/m^2/dávku v den 1,4, 8 a 11; dexametazon 10 mg/m^2/den rozdělený do 2 dávek per os po dobu 14 následných dnů; doxorubicin 60 mg/m^2 iv. podávaný 15–30 min. v den 1; vinkristin 1,5 mg/m^2/dávku (2 mg maximální dávka) i. v. ve dnech 1, 8, 15 a 22; pegylovaná asparaginása 2500 jedn./m^2/dávku i.m. jako 4týdenní dávka. Všichni pacienti dostali cytarabin intrathekálně v den 1. Pacienti bez postižení CNS (≤ CNS 2) dostali 1 metotrexát intratekálně v den 15. Pacienti s postižením CNS (CNS 3) dostali metotrexát, hydrokortizon a cytarabin (intratekální trojitá terapie) ve dnech 8, 15 a 22. Vyhodnocení toxicity bylo provedeno použitím pomocí kritérií CTCAB (Common Terminology Criteria for Averse Events) verse 3.0. Podrobně popsány změny při projevech toxicity, stejně jako vyhodnocení odpovědi a použité statistické metody. **Výsledky.** Kompletní remise (CR) byla dosažena u 14 z 22 pacientů 64 %), 2 pacienti (9 %) dosáhli CR bez úpravy krevních destiček (CRp). Tabulka dokládá celkové přežití všech 22 pacientů ve 30 měsících od vstupu do studie a u 16 pacientů od konce indukce. Přežití v CR/CRp bylo signifikantně lepší u pacientů, kteří dokončili reindukci při srovnání s těmi (n = 3), kteří neodpověděli (P < 0,001). Devět pacientů se podrobilo transplantaci HSCT a 8 přežívá, z nich 7 stále v remisi. Všech 22 pacientů splnilo 4 plánované dávky bortezomibu. Detailní tabulka uvádí všechna data pozorované toxicity. Celkově 10 z 22 pacientů mělo infekční komplikaci stupně ≥ 3. V této druhé fázi studie zemřeli 3 pacienti na bakteriální sepsi s multiorgánovým selháním. U jednoho z nich došlo k mozkové ischemii jako součásti multiorgánového selhání. Jeden pacient byl postižen invazivní mukormykózou, byl vyřazen z této protokolové studie, dosáhl CRp remise, zemřel za 5 měsíců. U 2 pacientů se vyvinula periferní neuropatie 3. stupně, oba dostali 4 dávky bortezomibu před začátkem periferní neuropatie, u jednoho vynechána jedna dávka vinkristinu. U tří pacientů se objevila asymptomatická hypofosfatemie 3. stupně. Popsány ještě další metabolické toxicity, které nevedly k přerušení podávaných látek. V **diskusi** autoři blíže rozvádějí kladné i komplikující souvislosti s toxicitou, zdůrazňují podrobné klinické monitorování a potřebu dalších studií, včetně zaměření na molekulární podstatu synergistického působení bortezomibu v kombinací s látkami VXLD. Autoři jsou si vědomi, že limitací této studie je malý počet pacientů

Závěr. Autoři uzavírají předložené výsledky klinické studie fáze 2 kombinace bortezomidu se čtyřkombinací – vinkristin, dexametazon, pegylovaná asparagináza a doxorubicin – u dětí s relabující ALL z B-prekurzorů s tím, že tato kombinace je vysoce efektivní a tolerabilní a zasluhuje vyhodnocení v randomizovaných studiích. Vzhledem k vysoké zranitelnosti pacientů s opakovanými relapsy je nutná účinná infekční profylaxe (vankomycin, levofloxacin a vorikonazol).

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.