

## High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia

Stackelberg A, Hartmann R, Bühner Ch et al., *Blood* 111(5), 2008, 2573-2580.

**Úvod:** Článek shrnující výsledky prospektivní multicentrické studie srovnávající efekt intermediate dose methotrexátu (ID-MTX) a high dose methotrexátu (HD-MTX) u dětských pacientů s prvním relapsem akutní lymfoblastické leukémie (ALL). Cílem této studie bylo zjistit, zda existuje prognosticky významný rozdíl mezi pacienty léčenými ID-MTX a HD-MTX.

**Metodika:** Do studie bylo v letech 1990 – 1995 zařazeno 269 dětí s prvním časným či pozdním izolovaným relapsem, kombinovaným dřeňovým nebo izolovaným extramedulární relapsem prekurzorové B-ALL. Vyloučení byli pacienti s velmi časným dřeňovým relapsem. Pacienti s časným izolovaným či kombinovaným dřeňovým relapsem byli zařazeni do léčebné skupiny A, pacienti s pozdním izolovaným nebo kombinovaným dřeňovým relapsem do skupiny B a pacienti s jakýmkoliv izolovaným extramedulární relapsem do skupiny C. Design studie ALL-REZ BFM 90:

skupina

<b>A/B</b>	CP	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3	↓	M	24
<b>C</b>	CP	R1	R2	R3	R1	R2	R3	↓	M	12			

týden 1 3 6 9 12 15 18 21 24 27

CP – prednisonová předfáze, R1/R2/R3 – jednotlivé bloky chemoterapie (multiagent), ↓ iradiace CNS, M12/24 – délka udržovací terapie v měsících

Po stanovení diagnózy byl, na základě centrální randomizace, podán methotrexát v dávce 1g/m<sup>2</sup> MTX během 36 hodin (ID-MTX) nebo 5g/m<sup>2</sup> MTX během 24 hodin (HD-MTX).

**Výsledky:** Medián sledování je 14,1 let. Pravděpodobnost 10letého event free survival je 0,36 (± 0,04) pro ID-MTX skupinu (n=141) a 0,38 (± 0,04) pro HD-MTX skupinu (n=128); p = 0,919. Eventy po zahájení léčby relapsu se mezi oběma skupinami neliší:

	Celkem		ID-MTX		HD-MTX		P
	počet	%	počet	%	počet	%	
<b>Celkem</b>	269	100	141	52	128	48	.275
<b>Smrt v indukci</b>	8	3	4	3	4	3	-
<b>Nonresponse</b>	15	6	5	4	10	8	
<b>Dosažení kompletní remise</b>	246	91	132	94	114	89	.197
<b>Ztráta follow-up</b>	2	1	0	0	2	2	-
<b>Toxická smrt</b>	15	6	8	6	7	6	-
<b>Sekundární malignita</b>	3	1	3	2	0		-
<b>Relaps</b>	129	48	71	50	58	45	
<b>Izolovaný relaps v kostní dřeni</b>	105	81	55	76	50	86	
<b>Kombinovaný dřeňový relaps</b>	10	8	5	7	5	9	.565
+ CNS	1	10	1	20	0	0	-
+ testes	7	70	3	60	4	80	-
+ ostatní	2	20	1	20	1	20	-
<b>Izolovaný extramedulární relaps</b>	14	11	11	16	3	5	.258
CNS	9	64	6	45	3	100	-
Testes	5	36	2	55	0	0	-
<b>Kontinuální kompletní remise</b>	97	36	50	36	47	37	-

Z celkového počtu 269 pacientů podstoupilo 55 dětí transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Pro-B imunofenotyp byl častější v ID-MTX skupině (10:2 pacientům). Vyloučení pacientů s pro-B fenotypem však nemělo na výsledky vliv.

Závěr: Studie ukázala, že dávka 5g/m<sup>2</sup> MTX nevede k lepší kontrole relapsu leukémie a že se obě skupiny neliší v prognostických a dalších terapeutických parametrech.

Zpracoval: MUDr. Ladislav Król, Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2. LF a FN Motol, Praha