Η ΧΡΗΣΗ VENETOCLAX ΚΑΙ NELARABINE ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ/ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ (R/R) Τ-ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (T-ALL) ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ : ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ (REAL WORLD DATA) ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ALL-IC BFM REL SG

Μ.Αμπατζίδου[1], B.Hőbör[2], D.J.Erdélyi[2], V.Hazar[3], K.Yalçin[4], M.Kavcic[5,6], T.Prelog[5], A.Colita[7], L.Radu[7], A.Reyes[8], M.Makiya[9], Β.Παπαδάκης[1], B.Avramova[10], J.Tordecilla[11], J.Jazbec[5,6], Σ.Πολυχρονοπούλου[12]

[1]Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΤΑΟ), Γ.Ν.Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ογκολογικό Νοσοκομείο Παίδων Μαριάννα Β.Βαρδινογιάννη «ΕΛΠΙΔΑ», Αθήνα
[2] Semmelweis University, Budapest, Hungary
[3] Memorial Health Group Medstar Yildiz Hospital, Antalya, Turkey
[4] Bahcesehir University Medical Park Goztepe Hospital, Istanbul, Turkey
[5] University Children's Hospital, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia
[6] Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg, Ljubljana, Slovenia
[7] Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania
[8] Hospital Robert de Rio, Santiago, Chile
[9] Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
[10] University Hospital "Tzaritza Joanna", Sofia, Bulgaria
[11] Clinica Santa Maria, Santiago, Chile
[12] Ελληνική Εταιρία Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας (ΕΕΠΑΟ), Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η αξιολόγηση της συνδυαστικής χρήσης, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Venetoclax(Ven)±Nelarabine(Nel) στην R/R T-ALL, όπως αυτή αποτυπώνεται από την ομάδα ALLIC-BFM-REL-SG(real-world-data), θέτοντας τις βάσεις για τις πρώτες διακριτές θεραπευτικές συστάσεις.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Αναλύονται αναδρομικά δεδομένα από τη διεθνή βάση δεδομένων ALLIC-REL-2016/2024 RedCap (N=1059,15 χώρες/Ευρώπη/Ασία/Αμερική). Κριτήρια ένταξης στη μελέτη:R/R T-ALL, ηλικία<18 ετών, θεραπεία ALL-IC-REL-2016/ALLIC-REL-2024, χρήση Ven ή/και Nel, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα θεραπευτικά σχήματα διάσωσης. Αναλύονται δεδομένα

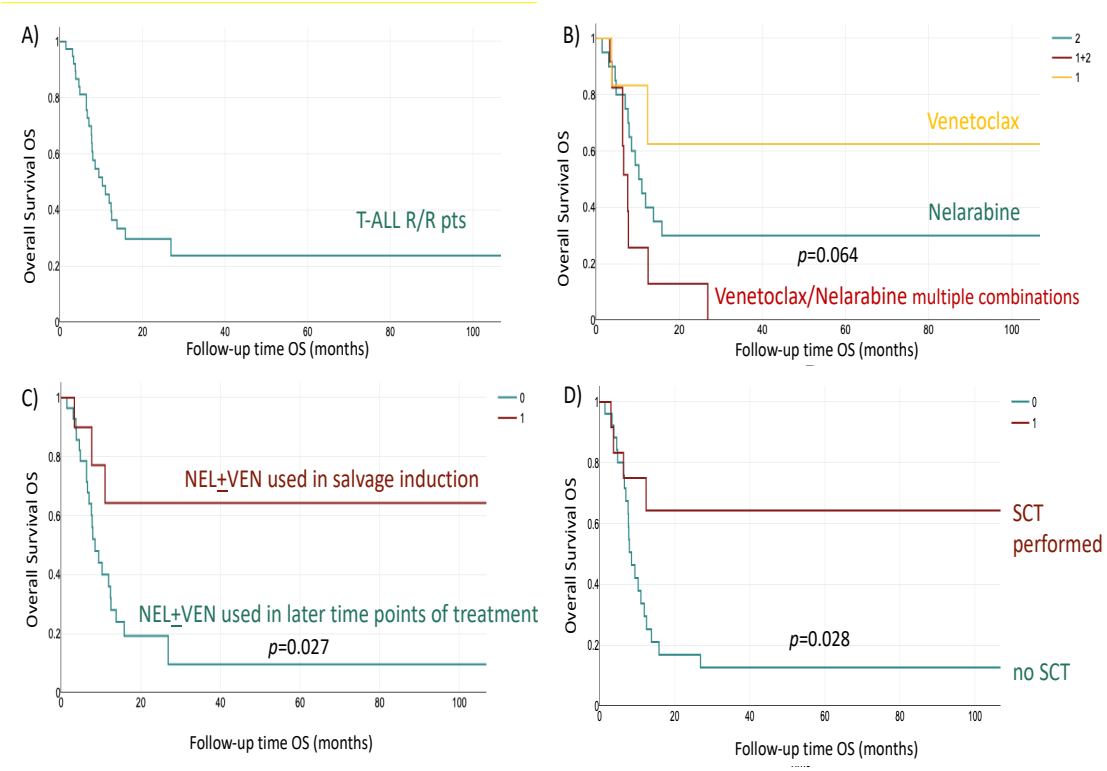
επιβίωσης(EFS/OS/Kaplan-Meier/IBM-SPSSv29.0software), ασφάλειας και τοξικότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά το διάστημα 2016-2025, 38 ασθενείς με R/R T-ALL[ΔΗ 11.5 έτη(1.0-21.0),αγόρια 84.2%) έλαβαν θεραπεία με Venetoclax(n=6,15/8%), Nelarabine(n=20/52.6%) ή Venetoclax+Nelarabine(n=12/31.6%), κατά τη ΧΜΘ διάσωσης. Η πλειοψηφία των περιστατικών αφορούσε πολύ πρώιμη(n=28/73.7%), μυελική υποτροπή(n=32/84.2%), μεμονωμένη ή συνδυασμένη. Η χρήση του Ven/Nel συνδυάσθηκε με πολλαπλά σχήματα διάσωσης εφόδου/σταθεροποίησης(VEN-FLA-IDA±GO/Daratumomab,VEN-HI,NECTAR,HC-NEL, FLA-IDA-NEL,VEN-AZAκ.α.), με ταυτόχρονη χρήση Ven/Nel σε 6 ασθενείς[Ven-NECTAR,Ven-Nel-modifiedHCBlocks]. MRD ανταπόκριση (MRD<10^{-3} ή/και≥2-log-reduction) παρατηρήθηκε σε 68.7% των ασθενών με μυελική συμμετοχή(22/32) και σε 90% των ασθενών με εξωμυελική νόσο(n=18/20). Σε ΔΧ παρακολούθησης 12.3 μήνες(1.4-106.8μήνες), 22/38 ασθενείς(57.9%) υποβλήθηκαν σε allo-HSCT και 13/38 ασθενείς(34.2%) παραμένουν σε CR2/CR3. Η συνολική επιβίωση EFS/OS ήταν 34.9%±8.1% και 39.5±8.4%, αντίστοιχα, με τα ποσοστά να διαφέρουν μεταξύ των 3 υποομάδων(Ven-υποομάδα:OS 62.5%±21.3%, Nel-υποομάδα:OS 40.0%±11.0%, συνδυασμός Ven/Nel:OS 12.9%±11.8%,p=0.064,Σχ.1). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν με βάση το allo-HCST-status(OS 64.3%±14.6%vs25.3%±8.9%, p=0.028,Σχ.1). Επιπρόσθετα, η χρήση του Ven±Nel νωρίς κατά τη ΧΜΘ εφόδου/πρώτης σταθεροποίησης συσχετίσθηκε με βελτιωμένη έκβαση συγκριτικά με τη χρήση σε μετέπειτα χρονικές στιγμές(OS 64.3%±16.8%vs32.0%±9.2%, p=0.027,Σχ.1). Οι συχνότερες τοξικότητες ήταν:λοίμωξη/σήψη(17/38,44.7%), βλεννογονίτιδα(13/38,34.2%), αιματολογική τοξικότητα(11/38,28.9%), νευροτοξικότητα(9/38,23.7%), γαστρεντερικές/ηπατικές επιπλοκές(5/38,13.2%) και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση(2/38,5.3%). Τοξικότητες Gr.3/4 που οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας ή θανατηφόρα μείζονα συμβάματα(SAEs) αναφέρθηκαν σε 7.9% των ασθενών(3/38). Μόνο 2/38 ασθενείς(5.3%) παρουσίασαν θανατηφόρες νευρολογικές επιπλοκές(2/2 με διήθηση ΚΝΣ) και 2/38 ασθενείς παρουσίασαν θανατηφόρα συμβάματα

λόγω λοίμωξης/σήψης(5.3%). Δεν αναφέρθηκε επιπρόσθετη τοξικότητα από την ταυτόχρονη χρήση Ven/Nel.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μελέτη αναδεικνύει την ευρεία ετερογένεια στην προσέγγιση της R/R T-ALL. Προτείνουμε το Venetoclax/Nelarabine ως παράγοντες που θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν σε αλγόριθμους αντιμετώπισης, νωρίς κατά την έναρξη της θεραπείας διάσωσης, σε μια προσπάθεια να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα επίτευξης CR2/CR3 και πραγματοποίησης HSCT. Η ομάδα ALLIC-BFM-REL-SG προτείνει τις πρώτες διακριτές συστάσεις θεραπείας R/R T-ALL, με στόχο την ομογενοποίηση των πρακτικών και τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών με R/R T-ALL(https://semmelweis.hu/tuzoltoklinika/files/2024/05/ALL-IC-Rel-2024-protocol_240513_02.pdf).

Σχήμα 1: Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης. Α) Συνολική επιβίωση (OS) για το σύνολο του R/R T-ALL πληθυσμού που έλαβε θεραπεία με Venetoclax ή/και Nelarabine, Β) OS για τις 3 υποομάδες (χρήση Venetoclax, Nelarabine, Venetoclax+Nelarabine), C) OS ανάλογα με τη χρονική στιγμή εφαρμογής Nel+Ven, νωρίς (έφοδος/1η σταθεροποίηση) ή αργότερα κατά τη θεραπεία της ΧΜΘ διάσωσης D) OS ανάλογα με το status HSCT



Ven: Venetoclax; Nel: Nelarabine; R/R: relapsed/refractory