Venetoclax alkalmazása myeloma multiplexben

Szita Virág Réka[@], Varga Gergely

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Bár az elmúlt évtizedben számos új gyógyszer került be a myeloma multiplex kezelésének eszköztárába, a betegség az esetek nagy részében továbbra is gyógyíthatatlan, ezért új hatóanyagok bevonására van szükség. A venetoclax a bcl-2 antiapoptotikus fehérje gátlása révén ható új típusú gyógyszermolekula, amelynek különböző hematológiai malignitásokban történő alkalmazásáról az elmúlt években számos tanulmány készült. Myeloma multiplexben való alkalmazása a hatásmechanizmusnak megfelelően a magas bcl-2/mcl-1, illetve bcl-2/bcl-xl aránnyal rendelkező betegeknél előnyös, amely kedvező konstelláció elsősorban a t(11;14) transzlokált betegeknél áll fenn. Bár korai tanulmányok mutattak kedvező eredményeket más citogenetikai eltéréssel rendelkező betegeknél is, a törzskönyvezési igénnyel indított nagy, randomizált 3. fázisú Bellini klinikai vizsgálat a venetoclaxszal kezelt betegeknél ugyan a t(11;14) csoportban nagyon kedvező eredményekre vezetett, de a nem t(11;14) betegeknél többletalálást és OS-csökkenést mutatott ki. A vizsgálati eredmények értelmében a venetoclax-alapú terápia myeloma multiplexben csak t(11;14) betegeknél ajánlható. Az optimális alkalmazással és kombinációs partnerekkel kapcsolatban további vizsgálatok szükségesek, mindazonáltal a venetoclax terápia a myeloma multiplex személyre szabott kezelésének irányába tett első lépést jelentheti.

Kulcsszavak: t(11;14), venetoclax, bcl-2

The use of venetoclax in multiple myeloma

Although recent decades introduced several new drugs to multiple myeloma therapy, the disease is still considered incurable in most cases and thus warrants the development of new agents. Venetoclax is a novel type of drug inhibiting the antiapoptotic bcl-2 molecule whose use in varying hematological malignancies has been evaluated by a multitude of studies in recent years. Considering its mechanism of action, application in multiple myeloma is possible in patients with high bcl-2/mcl-1 and bcl-2/bcl-xl ratios. This favourable constellation is primarily found in patients with t(11;14) translocations. Although early studies showed some promising results in patients with different cytogenetic makeup, the large randomized phase 3 Bellini study which confirmed venetoclax's high effectivity in t(11;14) patients, proved increased mortality and OS loss in the case of non-t(11;14) patients treated with the drug. In light of these results, venetoclax based therapy may only be recommended for t(11;14) myeloma patients. Further research is needed to determine optimal application and combination partners, but venetoclax therapy may be the first step towards personalized myeloma care.

Keywords: t(11;14), venetoclax, bcl-2

(Beérkezett: 2021. január 26.; elfogadva: 2021. február 26.)

Rövidítések

AML – akut mieloid leukémia; AL amyloidosis – amyloid light chain amyloidosis; CLL – krónikus limfoid leukémia; DLBCL – diffúz nagy B-sejtes limfóma; ER – endoplazmatikus retikulum; FDA – Food and Drug Administration; G-CSF – granulocytastimuláló faktor; IMiD – immunomodulatory imide drug; MM – myeloma multiplex; MOMP mitochondrial outer membrane permeabilization, mitochondrium külső membránpermeabili-

záció; NEAK – Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; NHL – non-Hodgkin-limfóma; OGYÉI – Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; ORR – overall response rate, teljes válaszarány; PCL – plazmasejtes leukémia; PFS – progression free survival, progressziómentes túlélés; RT/PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; VTD – bortezomib thalidomid dexamethason; UPR – unfolded protein response, félrehajtogatott fehérjereakció; UPS – ubiquitin-proteasoma rendszer

[@]Levelezési cím: Dr. Szita Virág Réka, Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.; Tel.: +36-20-670-1242; E-mail: virag.szita@gmail.com

A mitokondriális apoptotikus apparátus befolyásolása révén ható venetoclax alkalmazását több hematológiai malignitás (AML, relabált/refrakter NHL, illetve CLL) esetén vizsgálták, az utóbbi indikációban rituximabbal, majd obinutuzumabbal kombinálva 2020. május 1-től a tételes rendszeren belül rendelkezhetővé vált Magyarországon is, ilyen módon gyűlik a hazai tapasztalat a gyógyszerrel kapcsolatban. Ugyanakkor myeloma multiplexben (MM) való alkalmazása a különböző citogenetikai alcsoportokban észlelt eltérő válaszok, illetve a kezdeti ígéretes eredményeket követő riasztó halálozási adatok miatt nem magától értetődő. Összefoglalónkban ezért az ezzel kapcsolatos eddigi ismereteinkről szeretnénk áttekintést adni.

Hatásmechanizmus

Az egészséges plazmasejtekre és myelomasejtekre egyaránt jellemző immunglobulinszekréció a fokozott fehérjetermeléssel párhuzamosan a hibás, félrehajtogatott fehérjék mennyiségének növekedésével is jár [1]. A leggyakrabban használt myelomaellenes gyógyszerek (proteasomainhibitorok, IMID-ek) főként a nagymértékű fehérjeszintézis nyomán létrejövő sejtelettani folyamatokat célozzák [1–3], míg a venetoclax egy ehhez kapcsolódó rendszer, az apoptotikus apparátus befolyásolása révén fejti ki hatását.

Az immunglobulinszintézis melléktermékeként létrejövő hibás fehérjék a UPR (unfolded protein response, fél-

rehajtogatott fehérjereakció) bekapcsolása révén olyan folyamatokat indítanak el, amelyek révén a sejt első lépésben megkísérli a hibás fehérjék szintjét kordában tartani, és a chaperonok szintjének növelése révén a fehérjehajtogatást helyrehozni [2, 4] (1. ábra). A UPR során aktiválódik az ubiquitin-proteasóma rendszer (UPS), és nő a proteindegradáció, az ER expandál [5]. Amennyiben ezek a megküzdési folyamatok sikertelenek maradnak, és a félrehajtogatott fehérjék szintje meghaladja a lebontókapacitást, akkor az ER-t túlterhelik a hibás fehérjék, a UPR pedig elindítja az apoptózist [5] (2. ábra).

A legtöbb sejtelettani folyamathoz hasonlóan az apoptotikus apparátus szabályozása is összetett, több lépcsőben szabályozott folyamat. A szabályozást a Bcl-2 családba tartozó mitokondriális fehérjék végzik. Az apoptózis akkor indulhat el, ha a mitokondriális membránban található effektorok (Bak, Bax) oligomerizációja egy csatornát képez. A MOMP (mitochondrial outer membrane permeabilization – mitokondrium külső membránpermeabilizáció) révén a mitokondrium membránjai között tárolt fehérjék és a citokróm c kiszabadulnak, és a kaspázrendszer aktiválódik. A MOMP létrejöttét a Bcl-2 család aktivátor (Bid, Bim, Puma), antiapoptotikus (Mcl-1, Bcl-2, Bcl-xl etc.) és szenzitizátor (Noxa, Bad, Bik) tagjai szabályozzák. Az apoptózis extrinsic (Fas-ligand-aktiválás, kaspázkaskád) vagy intrinsic (DNS-károsodás, ER stressz) útjának aktiválása az aktivátor, antiapoptotikus és szenzitizátor fehérjék egyensúlyának megbontásával indukál apoptózist.

1. ábra. Kezeletlen myelomasejt. A fokozott Ig-szekréció miatt nagy számban létrejövő hibás, hajtogatatlan fehérjék beindítják az UPR-t, ami több megküzdési stratégia révén egyensúlyban tartja a sejt homeosztázisát. A nagy számban jelen lévő antiapoptotikus fehérjék megkötik az aktivátorokat és szenzitizátorokat, így az apoptózis nem tud elindulni (E3-CRBN – E3-ligáz-Cereblon komplex; ER – endoplazmaticus reticulum)

2. ábra. Myelomasejt a kezelés során. A kombinált kezelés (proteaszómainhibitorok, IMID-ek, glukokortikoidok) révén a myelomasejt hajtogatatlan fehérjékkel való megküzdési lehetőségei kimerülnek, az UPR az apoptózis felé tereli a sejtet a szenitizátor molekulák szintjének emelésével. A venetoclax által lefoglalt antiapoptotikus bcl-2 fehérjék nem tudnak szenitizátorokat és aktivátorokat megkötni. Ha más antiapoptotikus fehérje nem áll rendelkezésre, az aktivátorok és effektorok komplexet képezve membráncsatornát hoznak létre (MOMP), és a kiszabaduló citokróm c elindítja az apoptózist (cit c – citokróm c; E3-CRBN – E3-ligáz-Cereblon komplex; GK – glukokortikoid; MOMP – mitochondrial outer membrane permeabilization – mitokondrium külső membránpermeabilizáció; PI – proteaszómainhibitor; UPR – unfolded protein response – hajtogatatlanfehérje-válasz; UPS – ubiquitin-proteasóma rendszer; Ven – venetoclax)

A proteaszómainhibitorok és IMID-ek által gátolt ubiquitin-proteasóma rendszer és csökkent fehérjedegradáció a hibás fehérjék felszaporodása révén a UPR olyan mértékű aktiválódásához vezet, ami képes az apoptotikus apparátust és a Bcl-2 család fehérjeit az apoptózishoz szükséges mértékben felborítani [1, 3]. Azonban a daganatsejtek ez ellen képesek az antiapoptotikus fehérjék túltermelésével védekezni, ami a daganatsejtek fokozottabb túléléséhez és terápiarezisztencia kialakulásához vezet.

A venetoclax a szenitizátor fehérjékhez hasonló hatású molekula, ami az antiapoptotikus Bcl-2 megkötésével szabad utat ad az aktivátorok és szenitizátorok által serkentett MOMP képződés számára. Megjegyzendő azonban, hogy a venetoclax kizárólag a Bcl-2 fehérjéhez kötődik, ezért csak abban az esetben számíthatunk jó klinikai hatásfokra, ha a sejt az antiapoptotikus hatás elérésében elsősorban a Bcl-2-re támaszkodik. Amennyiben a plazmasejtben nagyobb mennyiségben elérhető más Bcl-2 családba tartozó antiapoptotikus fehérje (Mcl-1 vagy Bcl-xl), akkor nem számíthatunk érdemi venetoclaxhatásra, hiszen ezek a fehérjék továbbra is védik a sejtet az apoptózistól. Az antiapoptotikus család minden tagjához kötődő nem szelektív kísérleti molekula, a navitoclax a klinikai alkalmazhatóságot korlátozó mértékű thrombocytopeniát okozott (ezért elsősorban a Bcl-xl gátlása felelős).

Klinikai vizsgálatok

Már egyes preklinikai tanulmányok is előrevetítették, hogy a venetoclaxterápia hatásosabb lehet t(11;14) esetén [6], hiszen ez a genetikai eltérés jól korrelál a magasabb Bcl-2- (és alacsony Mcl-1- és Bcl-xl-) szintekkel. Egy venetoclaxot placebóval összehasonlító 1. fázisú klinikai vizsgálatban [7] a 66 bevont relabált/refrakter myelomás beteg 45%-a rendelkezett (11;14) transzlokációval, esetükben az ORR 40% volt – ezzel szemben a nem t(11;14) csoportba sorolt betegek közül csupán kettő reagált, egyikük esetén a 14 kromoszóma transzlokációs partnerét nem azonosították, míg a másiknál a citogenetikai adat hiányzott. A preklinikai adatok szerint előnyös lehet a venetoclax bortezomibbal és szteroiddal való kombinációja, egy ezt vizsgáló fázis 1 vizsgálatban [8] citogenetikai eltéréstől függetlenül kedvező, 68%-os válaszarányt találtak. Fontos megjegyezni azonban, hogy ezekben a korai tanulmányokban a venetoclax biztonságossági profiljának értékelésére a betegek egy része (kb. negyede [7], illetve több mint fele [8]) a hatásosnak tartott kb. 800 mg-os napi dózisonál kevesebb venetoclaxot kapott, illetve a vizsgálatok kontrollcsoport nélkül történtek.

Ezzel szemben a BELLINI (M14-031) nyílt, randomizált 3. fázisú vizsgálatban myeloma multiplexes betegek

1–3 megelőző kezelési vonalat követően randomizálva kaptak bortezomib-dexamethason kombináció mellé – a korábbi tanulmányok alapján biztonságosnak és hatásosnak ítélt dózisu, napi 800 mg – venetoclaxot, illetve placebót kettős vak módon. A myeloma szempontjából ígéretes eredmények ellenére (PFS 22,4 vs. 11,5 hónap, ORR 81% vs. 68% a venetoclaxot vs. a placebót kapó betegek esetében) az interimvizsgálat alarmírozó különbségre hívta fel a figyelmet: a venetoclaxot szedő betegek halálózása kétszerese volt a kontrollcsoporténak (21,1% vs. 11,3%), ami miatt az FDA (Food and Drug Administration) az összes venetoclaxot vizsgáló klinikai vizsgálatot átmenetileg felfüggesztette [9], és a többlethalálozás okának tisztázására alcsoport-analízis történt. Fontos megjegyezni, hogy ebben a klinikai vizsgálatban vegyes citogenetikai eltérésekkel rendelkező betegek vettek részt, t(11;14) transzlokációja mindössze a betegek 12%-ának volt. A Bcl-2-szintet kvantitatív RT/PCR-ral mérve a betegek meglepően magas aránya, több mint 80%-a mutatott magas Bcl-2-génexpressziót; a többi antiapoptotikus fehérje szintjét (Bcl-2/Mcl-1, Bcl-2/Bcl-xl arányt) viszont ebben az elemzésben nem vizsgálták. A magas Bcl-2-expressziójú és/vagy (11;14) transzlokált betegek a venetoclaxkezelésre jobban reagáltak, míg ezzel szemben a legrosszabb túlélést a venetoclaxot kapó, magas citogenetikai rizikójú és alacsony Bcl-2-expressziójú betegek körében észlelték. A várakozásnak megfelelően a legjobban a t(11;14) betegek reagáltak a venetoclaxkezelésre, az eddigi publikációk szerint ebben a csoportban sem a medián PFS-t, sem a medián OS-t nem érték még el, szemben a kontrollcsoport 9,9 hónapos PFS-ével. Nem egyértelmű ezzel szemben, hogy pontosan mi állhat a többlethalálozás hátterében [10], magyarázatként a megnövekedett infekciós kockázat merült fel elsősorban, de fontos kiemelni, hogy a többlethalálozás nem a venetoclaxot kapó t(11;14) betegek között volt észlelhető. Ezen adatok fényében az FDA a t(11;14) alcsoportban engedélyezte a venetoclax hatásosságának vizsgálatát [11].

Kombinációs partnerek

A myelomaellenes gyógyszerek fentebb részletezett hatásmechanizmusából következhet, hogy más gyógyszerekhez hasonlóan a venetoclaxnak is vannak olyan kombinációs partnerei, amelyek együtt adásával szinergista hatást érhetünk el.

A myelomás betegek kezelése során általánosan alkalmazott szteroid (dexamethason) *in vitro* vizsgálatokban kedvezően befolyásolta a proapoptotikus fehérjék (pl. a Bim) expresszióját, és megtöbbszörözte a venetoclax hatását. Ezt a hatást legjobban úgy modellezhetjük, hogy szteroid adását követően a Bcl-2 molekulák propapoptotikus Bim fehérjével „töltötté” válnak, a venetoclax pedig az ily módon „töltött” Bcl-2 molekulákról sokkal több apoptotikus fehérjét képes felszabadítani. Hasonlóképpen a carfilzomib vagy bortezomib alkalmazásakor mért ma-

gasabb Noxaszint és következményes Mcl-1-szint-csökkenés is a Bcl-2-függőség és venetoclaxérzékenység irányába hat. A proteasómagatlás miatt megnövekedett ER stressz és fokozott UPR könnyebben beindíthatja a myelomás sejtek apoptózist, ha a sejt a venetoclax által „érzékenyített” állapotban van. Ez is indokolhatja, hogy az eddig végzett klinikai vizsgálatokban elsősorban a bortezomib-venetoclax kombinációt tesztelték. Alacsony betegszámú esetleírások alapján relabált/refrakter myelomás, t(11;14) betegeknél carfilzomib-venetoclax kombinációval meglepően jó válaszarányt értek el [12, 13], de esettanulmányban beszámoltak daratumumabval való sikeres együtt adásról is [14]. Az elméleti megfontolások mellett természetesen a randomizált klinikai vizsgálatokban mért hatásosság a perdöntő. Jelenleg hazánkban is zajlik a carfilzomib-venetoclax kombinációt vizsgáló nemzetközi multicentrikus klinikai tanulmány.

Célcsoport

Ahogy azt a fentiekben részleteztük, a kedvező venetoclaxhatáshoz az antiapoptotikus fehérjék megfelelő konstellációja szükséges a célsejtekben. Ennek a betegcsoportnak a pontos meghatározása génexpressziós vagy izolált plazmasejteken végzett RT/PCR-vizsgálatokkal volna lehetséges. Bár például DLBCL-ben alkalmazott prognosztikai szerepe miatt a Bcl-2-expresszió meghatározható lenne, ahogy ezt a Bellini-tanulmány is mutatta, ennek egyedüli vizsgálata Bcl-xl- és Mcl-1-expresszió meghatározása nélkül pontatlan, és nem jósolja meg biztonságosan a terápiára jó választ adó betegeket. Az FDA döntésének megfelelően ezért praktikus és egyszerű a klinikumban általában rendelkezésre álló citogenetikai adatok alapján a t(11;14) transzlokált betegek kiválasztása. Érdemes azonban azt is megjegyezni, hogy az 1q21-amplifikáció az Mcl-1-szint növekedésével járhat, ezért azok a betegek, akik t(11;14) mellett 1q21-amplifikációval is rendelkeznek, várhatóan kevésbé jól fognak reagálni venetoclaxra.

A t(11;14) betegcsoport a frissen diagnosztizált myelómások kb. 15–20%-át alkotják, ismert viszont, hogy két, a plazmasejt dyscrasiák spektrumának ellenkező végleteit képviselő kórkép, az AL amyloidosis és a plazmasejtes leukaemia (PCL) esetében a t(11;14) transzlokált betegek aránya az 50%-ot is elérheti [15–17]. Az előző esetében nem ritka a modern myelomakezelésekre adott renyhé válasz, márpedig itt esszenciális a fehérjetermelés minél nagyobb csökkenése, hiszen csak így van lehetőség a szervkárosodások visszafordítására. Több publikáció vizsgálja a venetoclax hatásosságát amyloidosisban [18–20], különösen érdekes a nagyon rövid kezelés utáni tartós hatás megfigyelése két beteg esetén [21]. PCL esetében nagyon gyakori a terápiarefrakteritás, és a kimenetel szinte mindig hónapokon belül fatális [22]. Venetoclaxkezeléssel egyelőre csak biztató esetiportok jelentek meg [23–25].

Gyakorlati megfontolások

A venetoclax leggyakoribb mellékhatásai a klinikai vizsgálatokban és esetleírásokban gastrointestinalis panaszok, általában 1-2 fokozatú hányinger, illetve hasmenés voltak [18, 19]. A súlyosabb mellékhatások közül a neutropénia és infekciók fordultak elő gyakran (a neutropénia lázat is beleértve), a kezelés alatt vérképkontroll, és szükség szerint G-CSF, esetenként transzfúzió adása válhat emiatt szükségessé, valamint megfontolandó antimikrobás profilaxis alkalmazása is. Különös odafigyelést igényelnek a gyakran alkalmazott antimikrobás gyógyszerekkel való interakciók: CYP3A enziminduktorok a venetoclax szérum-szintjét megsokszorozhatják, például clarithromycin szedése mellett a venetoclax dózis harmadára-negyedére csökkentendő. Ezt a mellékhatást a magunk javára is fordíthatjuk, ha például a venetoclaxot gastrointestinalis panaszok miatt nem tudja valaki a megfelelő dózisban szedni.

Esetismertetés

51 éves nőbetegünknel 2019 szeptemberében csontfájdalmak háttérében igazolódott ISS 1 stádiumú, kiterjedt csontrendszeri érintettséggel, jelentős könnyűlanc-emelkedéssel járó myeloma multiplex. VTD-kezelést kezdtünk, azonban két hét kezelést követően a könnyűlancszint a várt javulás helyett másfélszeresére nőtt, illetve mással nem magyarázható veseelégtelenség alakult ki (3. ábra). A venetoclaxkezelés szempontjából kedvező t(11;14) transzlokációra tekintettel NEAK támogatással és OGYÉI off label engedéllyel venetoclaxot kezdtünk, amelynek hatására a könnyűlancértékek prompt javulni kezdtek. Teljes válasz elérését követően 2020 elején autológ őssejtátültetés történt. A beteg jelenleg lenalidomid

fenntartás mellett a vizsgálható szintig minimális reziduális betegségtől mentes. Mellékhatás nem jelentkezett.

Jövőbeli klinikai vizsgálatok

Ezeknek az eredményeknek az ismeretében az FDA engedélyezte a venetoclax további vizsgálatát a t(11;14) csoportban: a folyamatban levő CANOVA klinikai vizsgálat (NCT03539744) lenalidomid-refrakter relabált/refrakter t(11;14) myelomás betegek bevonásával a venetoclax-dexamethason kombináció hatásosságát vizsgálja pomalidomid-dexamethason kombinációval szemben. Az M15-538-vizsgálat pedig a carfilzomib-venetoclax-dexamethason kombinációt teszteli egy relapszus után t(11;14) esetekben, de folynak AL amyloidosisban is klinikai vizsgálatok.

Tekintve a gyógyszer extrém hatásosságát a t(11;14) csoportban, csábító a korábbi alkalmazás, azonban az ezt támogató adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre.

Összefoglalás

A venetoclaxterápia több hematológiai malignitás esetén hatásosnak és biztonságosnak bizonyult, azonban jelenlegi tudásunk alapján myeloma multiplexes betegek esetében – megfelelő és elérhető RT/PCR-tesztek hiányában – a venetoclaxterápia csak t(11;14) transzlokációval rendelkező betegek számára ajánlható. Jó kombinációs partnerek lehetnek a proteaszómainhibitorok. A fentebb vázolt ellentmondó study eredmények miatt egyelőre sikeres NEAK kérvények főleg olyan esetekben születtek, ahol a hagyományos eszköztár már kimerült. Minden jel arra utal azonban, hogy legalábbis a t(11;14) betegeknél a venetoclax alkalmazása hatásos és biztonságos alternatívát jelenthet, és a személyre szabott terápia felé való fej-

3. ábra. Könnyűlancértékek, hemoglobin- és kreatininszint alakulása betegünk kezelése során. Az első vonalbeli kezelés mellett progrediáló beteg prompt válasza carfilzomib-venetoclax-dexamethason kombinációra (ASCT – autológ őssejtátültetés; KvenDex – carfilzomib-venetoclax-dexamethason; lambdaFLC – lambda könnyűlancérték; VTD – bortezomib-thalidomid-dexamethason)

lódás első lépcsőfoka lehet akár korábbi vonalban alkalmazva is.

Nyilatkozat: A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, máshová beküldésre nem került. A levelező szerző nyilatkozik arról, hogy a szerzői útmutatót elolvasta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Minden szerző részt vett a szöveg megfogalmazásában, és jóváhagyta a végső verziót.

Irodalom

- [1] Meister S, Schubert U, Neubert K, Herrmann K, Burger R, Gramatzki M, et al. Extensive Immunoglobulin Production Sensitizes Myeloma Cells for Proteasome Inhibition. *Cancer Research* 2007; 67: 1783–1792.
- [2] Nikesitch N, Ling SCW. Molecular mechanisms in multiple myeloma drug resistance. *Journal of Clinical Pathology* 2015; 69: 97–101.
- [3] Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, Harrington WJ, Lee KP, Boise LH. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood* 2006; 107: 4907–4916.
- [4] Nikesitch N, Lee JM, Ling S, Roberts TL. Endoplasmic reticulum stress in the development of multiple myeloma and drug resistance. *Clinical & Translational Immunology* 2018; 7(1): e1007.
- [5] Xu C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 2656–2664.
- [6] Touzeau C, Dousset C, Gouill SL, Sampath D, Leverson JD, Souers AJ, et al. The Bcl-2 specific BH3 mimetic ABT-199: a promising targeted therapy for t(11;14) multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 28: 210–212.
- [7] Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 2017; 130: 2401–2409.
- [8] Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts AW, Agarwal AB, Facon T, Kumar S, et al. Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. *Blood* 2017; 130: 2392–2400.
- [9] US Food and Drug Administration. FDA Warns about the risks associated with the investigational use of Venclexta in multiple myeloma [news release]. US Food and Drug Administration website. Published March 21, 2019
- [10] Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. *The Lancet* 2019; 394: 281–283.
- [11] AbbVie Announces US FDA Lifts Partial Clinical Hold on Phase 3 Study of Venetoclax in Patients with Multiple Myeloma Positive for the t(11;14) Genetic Abnormality. AbbVie News Center. 2019 [cited 2020 Dec 19]. <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-announces-us-fda-lifts-partial-clinical-hold-on-phase-3-study-venetoclax-in-patients-with-multiple-myeloma-positive-for-the-t1114-genetic-abnormality.htm>
- [12] Boccon-Gibod C, Talbot A, Bras FL, Frenzel L, Royer B, Harel S, et al. Carfilzomib, venetoclax and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2020; 189(3): e73–e76.
- [13] Costa LJ, Stadtmauer EA, Morgan GJ, Monohan GP, Kovacsics T, Burwick N, et al. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 8004.
- [14] Rahbari KJ, Nosrati JD, Spektor TM, Berenson JR. Venetoclax in combination with bortezomib, dexamethasone, and daratumumab for multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2018; 18(9): e339–e343.
- [15] Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Ketterling RP, Dingli D, Lacy MQ, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia* 2016; 31: 1562–1569.
- [16] Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, Ahmann GJ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2001; 98: 2266–2268.
- [17] Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Wier SAV, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22: 1044–1052.
- [18] Sidiqi MH, Saleh ASA, Leung N, Jevremovic D, Aljama MA, Gonsalves WI, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. *Blood Cancer Journal* 2020; 10(5): 55.
- [19] Bras FL, Dupuis J, Lemonnier F, Oghina S, Bodez D, Ladaique A, et al. Venetoclax induces sustained complete responses in refractory/relapsed patients with cardiac AL amyloidosis. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15): DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e19538
- [20] Leung N, Thomé SD, Dispenzieri A. Venetoclax induced a complete response in a patient with immunoglobulin light chain amyloidosis plateaued on cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2018; 103: e135–e137.
- [21] Premkumar V, Comenzo RL, Lentzsch S. Preliminary evidence of efficacy of venetoclax in relapsed and refractory AL amyloidosis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2019; 19(10): 686–688.
- [22] Usmani SZ, Nair B, Qu P, Hansen E, Zhang Q, Petty N, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with Total Therapy protocols. *Leukemia* 2012; 26: 2398–2405.
- [23] Nalghranyan S, Singh AP, Schinke C. The combination of venetoclax, daratumumab and dexamethasone for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia. *American Journal of Hematology*. 2019; 95. <https://doi.org/10.1002/ajh.25676>
- [24] Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, Duras J, Popkova T, Benkova K, et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). *American Journal of Hematology* 2018; 94. <https://doi.org/10.1002/ajh.25331>
- [25] Gonsalves WI, Buadi FK, Kumar SK. Combination therapy incorporating Bcl-2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t(11;14). *European Journal of Haematology* 2017; 100: 215–217.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)