

Hírek a hematológia világából

Lenalidomid-rezisztencia kezelése myeloma multiplexben

Az elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone kombináció a refrakter vagy relapszuson átesett myeloma multiplexben (MM) szenvedő betegek kezelésében használatos az ELOQUENT-2 klinikai tanulmány óta. Dimopoulos és mtsai 117 korábban legalább 2 ciklus lenalidomid kezeléssel átesett, refrakter vagy relabáló MM-ben szenvedő beteg vizsgálatát az elotuzumab, pomalidomide és dexamethason hatásait csak dexamethason, pomalidomid kombinációt kapó, hasonló betegcsoporttal összevetve. Az elotuzumabbal kezelt csoport a progressziómentes túlélésben, a nagyon jó parciális választ elérő betegek számában és a halálzási mutatókban mind kedvezőbb eredményekkel rendelkezett, mint az elotuzumabot nem kapó csoport. A tesztelt kombináció tehát hatékony terápiás alternatívát kínál a lenalidomra rezisztens, MM-ben szenvedő betegeknek.

Dimopoulos MA et al., N Engl J Med Nov. 08, 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1805762

Új szín, illetve színárnyalat a CLL és a FL kezelési palettáján

Az amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA) elfogadott egy új foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) inhibitor, a duvelisibet azoknak a relabáló vagy refrakter CLL-es betegeknek a kezelésére, akik megelőzően legalább két alkalommal terápiában részesültek. A DUO-vizsgálatban a duvelisibet ofatumumabbal hasonlították össze a fenti betegcsoportban. A progressziómentes túlélés mediánja 16,4 hónap volt a duvelisib és 9,1 hónap az ofatumumab karban. A duvelisibet gyorsított eljárásban fogadták el olyan folliculáris lymphomában szenvedő betegek kezelésére is, akik megelőzően legalább két kezelést kaptak. Az egykarú DYNAMO-vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik radio- vagy kemoterápia mellett rituximabra is rezisztensnek bizonyultak.

<https://www.targetedonc.com/news/duvelisib-granted-fda-approval-for-ctl-and-follicular-lymphoma>

Hármas csapás lehetősége CLL-ben

Rogers és munkatársai egy kemoterápiamentes, hármas kombinációs kezelés lehetőségét tesztelték krónikus limfocitás leukémiában egy fázis Ib tanulmányban, amely során eltérő hatásmechanizmusú, egymást potenciózó szereket párosítottak, így a triplet tagjai a Bruton-tirozin-kináz-gátló ibrutinib, az antiapoptotikus BCL-2-gátló venetoclax és egy második típusú anti-CD20 antitest, az obinutuzumab lettek. A mellékhatások kivédésére a munkacsoport egy lépcsős adagolási módszert tesztelt, amely során először obinutuzumabot, második lépésben ibrutinibet, végül harmadikként venetoclaxot adnak. A 12 betegből álló, rövid követési idejű (24,4 hónap) tanulmány alapján az alkalmazott kezelési séma magas arányban vezetett komplett remisszió kialakulásához, minimális reziduális betegségnegativitással és kedvező mellékhatásprofilal.

Rogers KA et al., Blood 2018, 132: 1568–1572.

Ruxolitinib plusz azacitidine, egy lehetséges új kombináció myelofibrosisban

Masarova és mtsai egy prospektív, fázis II tanulmányban vizsgálták a ruxolitinib és az azacitidine hatását. A betegek ruxolitinibet 28 napos ciklusokban kaptak, míg azacitidine-t a negyedik ciklustól, a ciklusok első öt napján adták a betegeknek. A Nemzetközi Myelofibrosis Kutatócsoport által meghatározott kritérium rendszer szerint a kezelés hatására a betegek 72%-a ért el remissziót, míg a betegek 71%-ában történt legalább 50%-os lépérméretcsökkenés. Összesen 4 betegnél kellett a kezelést felfüggeszteni, jellemzően cytopeniás mellékhatások miatt. Ebben a tanulmányban hatékony és biztonságos kezelésnek bizonyult a tesztelt kombináció, ezért a közeljövőben várható a megjelenése a myelofibrosisban szenvedő betegek kezelési algoritmusában.

Masarova L et al., Blood 2018, 132: 1664–1674.

Ígéretes kezelési lehetőség myeloma multiplexben

Bahlis és mtsai egy jelenleg is zajló fázis Ib-II klinikai tanulmányban vizsgálják a selinexor (exportin-1-gátló) és alacsony dóziszú bortezomib és dexamethason hatását korábban legalább egy relapszuson átesett myeloma multiplexben szenvedő betegcsoportban. A tanul-

mányban a selinexor és a bortezomib feltételezett szinergikus hatását szeretnék kiaknázni. Az ajánlott selinexor dózist 100 mg-ban határozták meg, melyet heti egyszer, 5 hétig tartó ciklusokban adnak a betegeknek. A kombinációs kezelésre betegek 58%-a reagált és ért el komplett vagy parciális remissziót. Ha a fázis III vizsgálat megerősíti ezeket az eredményeket, a szerzők szerint a vizsgált kombináció lehet az új, standard kezelés refrakter vagy relapszuson átesett, myelomában szenvedő betegek esetében.

Bahlis NJ et al., Blood Oct 23, 2018, <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858852>

A myeloproliferatív neoplazmák genetikai osztályozása és személyre szabott prognosztikája

A myeloproliferatív neoplazmák (MPN) diagnosztikájában, döntő jelentőséggel bírnak a genetikai eltérések. Grinfeld és mtsai az eddigi legnagyobb méretű genomikai MPN tanulmányban 69 gént vizsgáltak több mint kétezer MPN-betegben új generációs szekvenálással. Komplex statisztikai próbákkal nyolc genetikai alcsoportot állítottak fel, amelyekben a genetikai eltérések az MPN típusától független prognosztikai tényezőt jelentenek. A TP53-defektust hordozó betegek kórjósata bizonyult legkedvezőtlenebbnek, míg az ismert drivermutációval nem rendelkezőké volt a legkedvezőbb. A szerzők kidolgoztak egy ingyen elérhető, online algoritmust (<https://cancer.sanger.ac.uk/mpn-multistage/>), amely a genetikai eltérések és klinikai paraméterek ismeretében betegenként eltérő, személyre szabott rizikóbecslést nyújt, és akár a hatékonyabb terápiaválasztást is megkönnyítheti.

Grinfeld J et al., N Engl J Med 2018, 379: 1416–1430.

Immunológiai működési zavarok a Hodgkin-limfóma kialakulásában

A Hodgkin-limfómára hajlamosító genetikai eltérések között számos egy pontos nukleotid-polimorfizmus (SNP) ismert. Ezek feltérképezésére Sud és mtsai hét, teljes genomot érintő tanulmány eredményeit vetették össze, amellyel a HL-ben korábban rizikófaktorként leírt 13 SNP mellett további 5 hasonló eltérést azonosítottak. A hiszton- és kromatinmintázatot, valamint a génexpressziót vizsgálva a leírt lókuszon megnövekedett aktivitású regulációs folyamatokat találtak több sejtvonalban is. A mért aktivitások alapján az SNP-k egy része sejtvonal-specifitást mutatott és három fő folyamatot érintett: a csíracentrum-reakciót, a T-sejtek differenciálódását és az NF- κ B folyamatos aktiválását. Eredményeikből látható, hogy a HL kialakulásában a B-sejteken kívül közvetlen más sejtvonalak is szerepet játszanak.

Sud A et al., Blood 2018, 132: 2040–205.

Új mutációs mechanizmus a thrombocyta-diszfunkció hátterében

A thrombocyta-aktiválásában fontos szerepe van az EPHB2-receptornak, melyben Berrou és mtsai a receptor tirozin-kináz doménjét érintő eltérést azonosítottak. A fehérjét kódoló gén missense mutációja (p.R745C) családi halmozódást mutatott: a heterozigóta szülők tünetmentesek voltak, azonban a homozigóta testvérpár mindkét tagjában kóros thrombocyta-morfológia és elégtelen thrombocyta-aggregáció igazolódott. A mutáció nem befolyásolta a receptor extracelluláris részének működését, azonban ADP- és thrombinstimulusra, valamint a GPIV aktivációjára beinduló szignalizációs pályák jelentős zavart szenvedtek, amely az α Ib β 3 aktivációjának elmaradásához és csökkent granulumszekrécióhoz vezetett. Az eredmények alapján az öröklődő mutáció megakadályozza az EPHB2 autofoszforilációját, így súlyosan károsítja az aktivációban lejátszódó intracelluláris folyamatokat és vérzékenységhöz vezet.

Berrou E et al., Blood 2018, 132: 2067–2077.

MikroRNS-ek szerepe a Richter-szindrómában

A Richter-szindrómának (RS) jelenleg nincsenek ismert biomarkerei, azonban Van Roosbroeck és mtsai a mikroRNS-hálózatok feltérképezésével a malignus transzformációra jellemző miRNS expressziós szintváltozásokat azonosítottak a Richter-szindrómában. Vizsgálatuk során RS-s és nem transzformált CLL-es betegek mintáit vetették össze, amely során több megváltozott expressziójú miRNS-t azonosítottak. A transzformáció utáni mintákban a miR-10, miR-146b és miR-181b emelkedett, míg a miR-150 csökkent szintet mutatott. Ezek a változások a teljes miRNS expressziós mintázat átrendeződéséhez vezettek, befolyásolva ezzel a daganatképzési hajlamot és az immunológiai válaszreakciók kialakulását is. Az eredmények alapján a megváltozott expressziójú miRNS-ek a Richter-szindróma ígéretes biomarkerei és esetleges jövőbeli terápiás célpontjai lehetnek.

Van Roosbroeck K et al., Hematologica 2018, <http://www.hematologica.org/content/early/2018/11/08/hematol.2018.203828>

A miR-125a és miR-34a prediktív szerepe a Richter-szindrómában

A Richter-szindróma (RS) prediktív tényezőinek kutatásában a megváltozott mikroRNS expressziós mintázat nagy jelentőséggel bír. Az eltérések azonosítására Balatti és mtsai visszamenőleg olyan krónikus lymphoid leukémiás betegek mintáit vizsgálták, akiknél később Richter-szindróma alakult ki. A nem transzformált betegek mintáival összehasonlítva az upregulált