

# Beszámoló a Lymphoma–Myeloma Kongresszusról

New York, 2018. október 17–20.

Mikala Gábor<sup>1</sup>, Schneider Tamás<sup>2</sup>, Szász Róbert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,  
Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest; E-mail: gmikala@dpckorhaz.hu

<sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia A Osztály, Budapest

<sup>3</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

A New Yorkban, a Weill Cornell Egyetem által rendezett Lymphoma és Myeloma Kongresszus, az USA keleti parti orvosainak első számú hematológiai „szinten tartó” kongresszusa idén először négynapossá nőtt. Az első napon – továbbképző és kísérleti jelleggel – az akut leukémiáról volt szó, a krónikus myeloid leukémia érintésével. Az előadás-sorozat jól sikerült, az elhangzottak alapján egyértelmű lett, hogy bővítése és a többi, hagyományos nappal egyenrangúvá tétele várható a következő években.

A kongresszus teljes második napjának témáját – már hagyományosan – a myeloma multiplex adta. A reggeli szekció a legfrissebb genomikai eredményeket foglalta össze. A szakirodalomból már ismert adatok összefoglalását követően szemléletformáló új adatokat ismertettek. Meghökkenítő adatokat kerültek bemutatásra a 20–40 év közötti populációban érzékeny módszerekkel már azonosítható pre-MGUS és korai MGUS személyekről. Egyre nyilvánvalóbb, hogy a tumorsejtek genetikai evolúciója mellett a betegség patofiziológiájának és progresszivitásának meghatározója a mikroökönyezet. Szoros kapcsolat mutatható ki a tumorsejt drivermutációi és a mikroökönyezet megváltozása között: a tumor saját céljainak megfelelően programozza át a mikroökönyezetét. Felhívták a figyelmet a genomikus DNS mutációival szemben az átírt RNS-alapú, a tumorsejtben valóban átírt, aktív géneket leképező mutációvizsgálatok nagyobb megbízhatóságára. Különösen hasznos lehet az RNS-alapú genetikai vizsgálat, ha a mutációs analízis eredményeként mentőkezelést szeretnénk betegünk számára választani. A több drivermutációt párhuzamosan elérő kombinációs célzott kezelés első sikeres eseteit is bemutatták, mely a terápia-refraktérré vált myeloma gyógyításának egy teljesen új ágát vetíti előre.

Csaknem valamennyi előadásból érezhető volt, hogy a myeloma betegségterében, a beteg szervezet tumoros gócaiban észlelhető multiklonalitása miatt a keringő szabad DNS-(cfDNS-) alapú vizsgálatok valid módon leképezik a teljes tumortömeget, és standardizálásukat követően ezek lehetnek a közeljövő szűrési/monitorozási megközelítései. Megnyugtató volt látni az adatokat, hogy a cfDNS

segítségével meghatározott mutációs teher jól képviseli a beteg teljes betegségének, valamennyi szubklónjának és tumoros gócaának mutációs terhet, míg a random vagy célzott csontvelővizsgálat erre nem képes.

A szekvenálási projektek értékes mellékterméke az immunogén neoantigének felismerése, mely a fejlesztés alatt álló tumorellenes vakcinák kidolgozásának egyik eszközévé válhat. Ismert, hogy myelomában a checkpoint-inhibitorok alkalmazása – a nagyfokú T-sejt anergia ellenére – csalódást keltett. Ennek leküzdésére új megközelítésként került bemutatásra az ún. immuno-transzplantáció. Ennek lényege, hogy kettős checkpointgátlást (PD1- és CTLA-4-gátló kombinációt) követően történik egy (salvage) autológ átültetés, mely számos tumorantigént szabadít fel, és átrendezi az immunrendszer és a tumor kapcsolatát. A transzplantációt követően újból bevezetett kettős checkpointgátlás már jó eredmény ígéretével végezhető még késői terápia-refraktér helyzetben is.

Minden myelomát kezelő orvos számára ismert, hogy bár a hosszú túlélés standard záloga a komplett remisszió, betegek egy része nem kerül CR-be, és fenntartott monoklonális fehérjetermelés ellenére sem mutat progressziót. Nagy tanulmányok áttekintésével világossá vált, hogy remisszióba került betegek mintegy 8%-át jellemezheti ez az MGUS-szerű kép. Bemutatásra került az a flowcytometriás módszer, melynek segítségével ezek a jó prognózisú MGUS-szerű betegek kiválaszthatóak. Ennek segítségével eldönthetjük, hogy VGPR-be került betegek közül kik azok, akiknél további kezelések szükségesek, mert határozott célunk kell, hogy legyen a komplett remisszió. Másrészt kik azok, akik nem szorulnak agresszív tumorcsökkentő kezelésre, mert MGUS-ként várhatóan sokáig nem progrediálnak majd.

A közelmúltban, a lymphomákkal analógiát képezve, bevezetésre került a „double-hit” myeloma diagnosztikus kategóriája. Több vizsgálat eredményeiből is világos, hogy az ebbe a kategóriába sorolható két myelomaalcsoport különösen agresszív viselkedésű és nagyon ellenálló a jelenlegi terápiai eszközeinkkel szemben. Egyrészt azok a

myelomások, akiknél deléciaó vagy mutáció következményként mindkét p53 génjük inaktív, másrészt azok a III. ISS stádiumú betegek, akiknél >3 kópia CKS1B gén észlelhető. E betegek számára minden új terápiás kísérlet felajánlandó, mert standard eszközeink bizonyosan elégtelenek.

Legújabb terápiás lehetőségeink közül a plazmasejt-specifikus B-sejt érési antigénre, a BCMA-ra célzott CAR-T-sejtek az elmúlt évben jelentős sikereket könyvelhettek el, de a „kijózanodás” időszaka mostanra érkezett. Világossá vált, hogy e sejterápiás eljárások jelenleg myelomában nem képesek azt a tartós jó eredményt elérni, mint ALL-ben és B-sejtes lymphomákban, sajnos nincsen a túlélési görbéken plató, és folyamatosan előfordulnak relapsusok. A terápiás eljárás továbbra is az egyik legígéretesebb, de kétségtelenül további fejlesztést és helyének pozícionálását igényli, hogy az eredmények elvárásainknak megfelelően alakuljanak.

A kongresszus harmadik napját csaknem teljesen a krónikus lymphoid leukémia töltötte ki. John Byrd az újabb BTK-inhibitorokkal folyamatban lévő tanulmányokat vette sorra. Az acalabrutinib, zanubrutinib, tirabrutinib (GS-4059) újabb generációs BTK-inhibitorok, melyek kisebb off-target hatásuk révén potenciálisan jobb mellékhatásprofilal bírhatnak. A reverzibilis inhibitorok továbbá a BTK-mutáció okozta rezisztenciák frekvenciáját csökkenthetik. Egyelőre végleges eredményeket nem tettek közé.

A PI3K-inhibitorok széles elterjedését mellékhatásprofiljuk akadályozta. Idelalisib mellett az (autoimmun) hepatitis, pneumonitis, colitis és bőrjelenségek megjelenése gyakoribb. Ezek a mellékhatások intakt immunrendszer mellett kifejezettebbek, ez magyarázhatja azt az érdekes tényt, hogy az elsővonalbeli kezelések és fiatalabb betegek esetén a mellékhatások gyakrabban jelentkeztek, mint az előkezelt idős betegpopulációban. Ezek a mellékhatások a T-sejtek PIK $\delta$  fehérjén kifejtett hatására, a regulatorikus T-sejtek arányának csökkenésére vezethetők vissza. Ennek egyrészt immunmoduláns terápiás konzekvenciája lehet, másrészt alternatív adagolási sémával vagy megfelelő kombinációval a toxicitás csökkenthető.

A duvelisibet, mely egy PI3K $\gamma$ -inhibitor, az FDA a közelmúltban fogadta el a relabáló/refrakter CLL kezelésére. Mellékhatásprofilja az idelalisibhez hasonló, de a rendelkezésre álló tanulmányok alapján ritkább. Kevesebb mellékhatással az umbralisib esetén számolhatunk a jövőben.

A venetoclax regisztrációs vizsgálatainak ismertetésén túl Richard Furman a hatásmechanizmusból adódó kiváló kombinációs lehetőségeket hangsúlyozta. Az MRD-negativitás magas aránya még parciális remisszió esetén is sikeres kezelést jelent. Az MRD-negativitás vizsgálata a venetoclaxkezelés optimális hosszának meghatározásában is segíthet. A Murano-vizsgálatban relabáló/refrakter betegek venetoclax + rituximabkezelése során az MRD-negativitás a 9. hónapnál érte el a plateau fázist. A több kohortból álló venetoclax + ibrutinib Captivate-vizsgálat

arra ad majd választ, hogy a terápiáfelfüggesztés után relabáló betegek ismételt kezelése sikeres lehet-e.

Davide Rossi arra a kérdésre próbált válaszolni, megjósolható-e, kikben alakul ki Richter-transzformáció. Figyelemre méltó megállapítása, hogy a Richter-transzformáció kialakulása nem kezelésfüggetlő. Az összehasonlító vizsgálatokban nem láttak különbséget a Richter-transzformáció gyakoriságában a különböző vizsgálati karokban. A diagnózis kapcsán hangsúlyozta, hogy a szövettani mintavétel elengedhetetlen a Hodgkin-lymphomás és DLBCL-es transzformáció elkülönítésére, a ritkább „nem klonális” DLBCL esetek tisztázására, és nem utolsósorban a prolymphocytás evolúció kiszűrésére, mivel ezek klinikai képe hasonló, de lefolyásuk és kezelésük különböző lehet. A Richter-transzformáció valószínűségét a 12 triszómia, a NOTCH1, TP53 gének érintettsége, a komplex kariotípus, és az IGHV4-39 BCR konfiguráció használata (subset 8) fokozhatja, illetve MYC-aberrációk (transzlokációk, mutációk, amplifikációk) is gyakran észlelhetők. A genetikai eltérések korai, illetve pontos észlelésében a keringő tumor-DNS vizsgálata jelenthet segítséget.

A CLL kezelésében jelenleg az egyik nagy kérdés, hogy a TP53 diszfunkció mellett kinek javasolt az elsővonalbeli ibrutinibkezelés, illetve ennek komplementereként mi a szerepe ma a kemo-immunoterápiának a CLL kezelésében. Összehasonlító vizsgálatok hiányában az érvek mindkét oldalon jórészt spekulatívak. A kongresszus hiányossága, hogy e fontos kérdéstről nem alakult ki vita. Dél előtt Smith dr. a kemoterápia mellett hangoztatott ismert érveket, melyet Rai dr. is megismételt: 1) A CLL kezelése hosszú távú stratégián alapszik, melynek a kemo-immunoterápia és a célzott kezelés egyaránt része; 2) Nem összehasonlító vizsgálat alapján a szekvenciális kezelés és az elsővonalbeli ibrutinibkezelés hasonló túlélést nyújt; 3) A hosszú távú ibrutinibkezelés esetén magas a terápiát abba hagyók aránya. Délután dr. Furman kategorikusan a kemoterápia ellen foglalt állást. Egyenesen azt állította, hogy a kemo-immunoterápia nem növelte a CLL túlélését, az epidemiológiai vizsgálatokkal észlelt hosszabb CLL-túlélés a CLL jobb és korábbi diagnózisából fakad. A teljes túlélés növekedése a 2010-től a modern célzott kezelések megjelenésétől datálható. Fő érve az elsővonalbeli ibrutinibkezeléssel elért 92%-os 5 éves progressziómentes túlélés volt. Valódi feladatunknak az ibrutinibre nem megfelelően reagáló betegek korai azonosítását tartotta. A CLL progressziójának előrejelzését a BTK- és PLC $\gamma$ 2-mutációk vizsgálata segíti. Azt az állítását, mely szerint a mutációk már az ibrutinibkezelés előtt jelen vannak, a publikált eredmények nem támasztják alá. A másik, korán azonosítandó eltérésnek a Richter-transzformációra predisponáló tényezőket nevezte meg, itt dr. Rossi rizikó-tényezői mellett a 65 év alatti életkort is fontosnak tartotta. A két vélemény sajnos nem reflektált egymásra. Véleményem szerint a kérdés eldöntését valószínűleg majd az új, minden korábbinál hatékonyabb kombinációk elterjedése teszi majd okafogyottá.