

Hírek a hematológia világából

Génexpressziót orvosló megközelítés lehet a hemofília A jövőbeni kezelésének egyik kulcsa

A hemofília A háttérben az esetek mintegy 12%-ában stop kodont kódoló 'nonsense' mutációk állnak. Ezen mutációkat tartalmazó génszakaszok specifikus továbbolvasó ágensekkel ('readthrough agents') funkcióképes géneké alakíthatóak. Martorell és mtsai a 8-as faktor gyógyszeripari termelésére használt CHO sejtvonalakat transzfektáltak vad típusú és tizenkét különböző 'nonsense' mutációt hordozó FVIII gént tartalmazó plazmákkal. A mutáns DNS-t tartalmazó sejtvonalakat különféle továbbolvasó ágensekkel, köztük aminoglikozidokkal kezelték. Kezelés hatására a tizenkét 'nonsense' mutáns sejtvonalból hat esetben jelent meg, illetve nőtt a FVIII mRNS és fehérjeszint. Öt sejtvonal esetén a FVIII-aktivitás is szignifikáns módon emelkedett. A tanulmány megfelelő betegszelektiót követően további izgalmas klinikai vizsgálatok előfutára lehet.

Martorell és mtsai. *Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Haematologica* 2019 Jun 13. PMID: 31197069

Betegségsspecifikus kezelés a láthatáron sarlósejtes anaemiában

Vichinsky és mtsai a hemoglobin S polimerizációját gátló voxelotor hatékonyságát vizsgálták 274 sarlósejtes vérszegénységben szenvedő betegben a HOPE fázis III klinikai tanulmány keretein belül. A tanulmányban részt vevő betegeket 3 csoportra osztották: az első csoport esetében 1500 mg, a második csoport esetében 900 mg voxelotor hatását vizsgálták a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Az első betegcsoportban a kezelés hatására a betegek 51%-ában, a második csoport esetén a betegek 33%-ában volt legalább 10 g/l-nyi hemoglobinkoncentráció-növekedés a kezelés kezdetétől számított 24. héten. Voxelotor hatására szignifikánsan csökkent a betegek indirekt bilirubinszintje és retikulocitaszáma. A kezelésre reagáló betegekben a terápiás válasz két héten belül kialakult.

Vichinsky és mtsai. *University of California, USA. NEJM* 2019 Jun 14. PMID: 31199090

Új monoterápiás kezelési lehetőség relabált/refrakter akut myeloid leukémiában

Cortes és mtsai az FLT3-ITD-inhibitor quizartinib terápiás hatékonyságát vizsgálták standard mentő kemoterápiához viszonyítva relabált/refrakter akut myeloid leukémiában (AML). A QuANTUM-R randomizált fázis III klinikai vizsgálatba 367 relabált/refrakter AML-es beteget vontak be, akik hordozták a terápiás célpontként szolgáló FLT3-ITD mutációt. A quizartinibterápiában részesülő betegek a kontrollkaphoz viszonyítva hosszabb teljes túlélési időt értek el (6,2 vs 4,7 hónap), nagyobb arányban és hosszabb ideig kerültek komplett remisszióba (48 vs 27% és 12,1 vs 5 hét). Ez az első klinikai vizsgálat, amely igazolta, hogy az FLT3-ITD-inhibitorok monoterápiás alkalmazása jobb túlélést eredményezhet a hagyományos mentő kemoterápiával szemben rossz prognózisú relabált/refrakter AML-ben.

Cortes és mtsai. *The University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA. Lancet Oncology* 2019 Jun 4. PMID: 31175001

Liquid biopszia alapú relapszus becslés segítheti a jövőben a relabáló transzplantált AML-es betegek menedzselését

Nakamura és mtsai 53, allogén őssejtátültetésen átesett akut myeloid leukémiában és myelodiszplázias szindrómában szenvedő beteg esetén vizsgálták a keringő tumor DNS szerepét (ctDNS) a minimális reziduális betegség (MRD) kimutatásában és a relapszusok előrejelzésében. A tanulmányba bevont betegek transzplantáció előtti és transzplantáció utáni első és harmadik hónapban nyert vérplazmamintáit analizálták digitális droplet PCR segítségével. A 16 relabáló esetben az első és a harmadik havi vérplazmamintában nagyobb valószínűséggel találtak betegségsspecifikus mutációt, mint a nem relabáló eseteknél (65,6% vs 9% és 71,4% vs 8,4%). A ctDNS alapú MRD monitorozás a jövőben korai terápiás intervenciókat indikálhat ebben a rossz prognózisú betegcsoportban.

Nakamura és mtsai. *The University of Tokyo, Japan. Blood* 2019 June 20. PMID: 30936070

Kemoterápiamentes gyógyszerkombinációt engedélyeztek R/R folliculáris limfómában

A III. fázisú AUGMENT vizsgálat eredményei alapján az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség engedélyezte a lenalidomid használatát rituximabmal kombinációban (R2) R/R follicularis lymphoma, valamint R/R marginális zóna lymphoma kezelésére. Az R2 protokollt rituximab monoterápiával összehasonlító vizsgálat szerint a kombinált kezelésben részesülő 168 beteg körében a progresszió esélye szignifikánsan csökkent a monoterápiát kapó betegekhez képest 28,3 hónapos medián követési idő mellett (HR = 0,46, $p < 0,0001$), továbbá follicularis lymphoma esetén a várható túlélés is növekedett (HR = 0,45, $p = 0,02$). Az R2-terápiában részesülőknél gyakrabban jelentkezett 3-as fokozatúnál súlyosabb mellékhatás (69% vs. 32%), melyért elsősorban a neutropenia (50% vs. 13%) és leukopenia kialakulása (7% vs. 2%) volt felelős.

Leonard és mtsai. Weill Cornell Medicine and New York Presbyterian Hospital, USA. Journal of Clinical Oncology 2019 May 10. PMID: 30897038

Rituximab vs obinutuzumab folliculáris limfómában

Az R2 protokoll FDA engedélyezését követően Morschhauser és mtsai a fázis II GALEN vizsgálat eredményeit publikálták a Lancetban. A tanulmányban 86 R/R follicularis limfómában szenvedő betegen vizsgálták az obinutuzumab és a lenalidomid kombináció (GR) hatékonyságát. Az indukciós fázist követően a kezelt betegek 79%-a reagált a kezelésre, 38%-uk komplett remisszióba került. A fenntartó fázist követően a betegek 2 éves teljes túlélése 87% volt. A vizsgálatba bevont betegek 28%-a 2 éven belül progrediált (POD24), mely betegcsoportnál a teljes túlélés hasonló volt, mint a POD24-negatív eseteknél. További tanulmányok szükségesek az R2 és a GR protokoll összehasonlítására ebben a rossz prognózisú betegcsoportban.

Morschhauser és mtsai. Université Lille, France. Lancet Haematol 2019 Aug 06. PMID: 31296423

Génexpressziós változások az imatinib refrakteritás hátterében

Kok és mtsai 96, első vonalban imatinibbel kezelt krónikus myeloid leukémiában szenvedő beteg génexpressziós profilját vizsgálták microarray alapú technikával. Eredményeik szerint a vizsgált 365 génből 17, sejtproliferációban és immunvédekezésben részt vevő gén expressziójának a változása 93%-os pontossággal jósolta meg a korai molekuláris válasz (EMR) elérését. A magas rizikójú génexpressziós profillal rendelkező betegek mindössze 5%-ában értek el EMR-t, míg az alacsony rizikójú betegek 78%-ában. Továbbá, a jó

prognózisú csoportba sorolt betegek nagyobb arányban értek el major, illetve mély molekuláris választ. A diagnóziskori rizikóstratifikáció a jövőben segítheti a magas rizikójú betegek elkülönítését, akik nagyobb valószínűséggel profitálnak új típusú, potensebb tirozinkinázinhibitor kezelésből.

Kok és mtsai. South Australia Health and Medical Research Institute, Australia. Blood Advances 2019 May 28. PMID: 31126916

Biztonságosnak tűnik a tirozin-kinázgátló kezelés terhes nők esetében is

Chelysheva és mtsai a tirozin-kinázgátló (TKI-) kezelés (mellék)hatásait vizsgálták 234 krónikus myeloid leukémiában (CML) szenvedő, várandós nő terhességének kimenetelére. A terhes nők 67%-ában a CML diagnózis megelőzte a terhességet, 21%-ukban a terhesség során került felismerésre a betegség. TKI-kezelésben a várandósok 71%-a részesült a terhesség felfedezésekor, 82 esetben (27%) a második, illetve a harmadik trimeszterben, 16%-ban a terhesség teljes időtartama alatt kaptak TKI-kezelést. A congenitális fejlődési anomáliák ritkák és enyhék voltak (1 hypospadiasis, 1 polidactilia, 2 nyitott foramen ovale), továbbá az 5 éves medián nyomon követési idő alatt késői fejlődési rendellenességeket nem észleltek a született gyermekeknél.

<https://www.ashclinicalnews.org/on-location/can-women-cml-safely-continue-tkis-pregnancy/>
Chelysheva és mtsai. National Research Center for Hematology, Russian Federation. 24th European Hematology Association Annual Congress, June 15, 2019; Amsterdam. Abstract #S881.

Mikrobiális befolyás a myeloma multiplex terápiájában

Pianko és mtsai 34, myeloma multiplexben szenvedő beteg esetén a mérhető reziduális betegség (MRD) és a bélflóra összetétele közötti összefüggést vizsgálták. Indukciós kezelést követően (carfilzomib-lenalidomid-dexamethason vagy autológ őssejt transzplantáció) a betegek MRD státuszát áramlás citometriai analízissel, míg a bélflóra összetételét a 16S riboszómális RNS V4/V5 variábilis régiójának szekvenálásával határozták meg. Az MRD negativitást elérő betegek bélflórája nagyobb mennyiségben tartalmazta az Eubacterium hallii-t és a Faecalibacterium prausnitzii-t. Nem találtak összefüggést a mikrobiom összetétele és a termelt paraprotein izotípusa, a szérum immunglobulinkoncentrációja, az indukciós kezelés típusa közt. Az említett baktériumok butirátot termelnek, mely metabolit anti-inflammatorikus hatása révén fejtheti ki jótékony hatását.

Pianko és mtsai. University of Michigan Medical School, USA. Blood Advances, 2019 Apr 17. PMID: 31289031