

# Hírek a hematológia világából

## Tanulságok a malignus hematológiai kórképek családi halmozódásának populációsztű vizsgálatából

A Svéd Rákregiszter Adatbázisba 1958 és 2015 között 153 115 primer hematológiai malignitással diagnosztizált esetet regisztráltak (az összes daganatos megbetegedés 3,4%-a). Az onkohematológiai betegségek familiáris rizikóját Sud és mtsai az adatbázist felhasználva határozták meg. 391 131 elsőfokú rokonban a malignus hematológiai kórképek 4,1%-ban fordultak elő (vö. családi halmozódás a vesesejtes carcinoma esetén 2,8%, míg a prosztaták esetén 15,3%). Legnagyobb családi halmozódást a Hodgkin-limfóma kevert sejtes altípusa (16,7%) és a köpenysejtes limfóma (13,3%) mutatta. Nem volt családi halmozódás megfigyelhető a mieloproliferatív neopláziák és a mielofibrózis esetén. Krónikus limfocitás leukémiában szenvedő betegek hozzátartozóiban növekedett a legjobban a további malignus hematológiai kórképek rizikója.

*Sud et al. The Institute of Cancer Research, London, UK. Blood 2019 Sep 19. PMID: 31395603*

## Egy kombináció segítségével hatásos lehet az R-CHOP-kezelés primer központi idegrendszeri limfóma kezelésében is

A malignus onkohematológiai betegségek kezelésére leggyakrabban használt, jól tolerálható R-CHOP kombináció primer centrális központi idegrendszeri limfómában (PCNSL) szenvedő betegek kezelésére alkalmatlan, mivel nem képes átjutni a vér-agy gáton. Tizenkét, relabált PCNSL-ben szenvedő betegben egy fázis II klinikai vizsgálat keretén belül vizsgálták az R-CHOP hatásosságát NGR-TNF $\alpha$  szintetikus peptid kombinációjával (az NGR peptid a tumorban újonnan képződő erek CD13 felszíni molekulájához képes kötni, a TNF $\alpha$  érpermeabilitást növelő faktor). Kilenc kezelt betegben volt mérhető terápiás válasz, 8 beteg komplett remissziót ért el (67%). A terápiás válasz minden esetben legalább 6 hónapig tartott. A tumoros területen mérhető szelektív érpermeabilitás fokozódást MRI-vel és SPECT-tel igazolták.

*Ferreri et al. IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. Blood 2019 Jul 18. PMID: 31118164*

## A blinatumomab tartós hatása non-Hodgkin-lymphomákban

A R/R B-ALL kezelésére néhány éve engedélyezett BiTE, a CD3/CD19 elleni blinatumomab alkalmazásának előnyeit először a R/R B-NHL-es betegek körében végzett MT103-104 I. fázisú klinikai tanulmány mutatta ki. Mivel a blinatumomabkezelés hosszú távú hatásai nem ismertek, Dufner és mtsai az első betegek bevonása után 15 évvel értékelték 38 beteg hosszú távú követési adatait. A kezelésre reagálók ( $n = 17$ ) között a medián progressziómentes túlélés 3,2 év, míg a nem reagálók ( $n = 21$ ) között 31,8 nap volt. A kezelést követően 8 beteg szorult kórházi kezelésre, mindegyikük infekció miatt. Hosszú távon a nemkívánatos neurológiai mellékhatások, és a szekunder malignitások fokozott előfordulása sem volt megfigyelhető.

*Dufner et al. University Hospital Würzburg, Germany. Blood Advances 2019 Aug 27. PMID: 31451445*

## Korai eredmények CRISPR/Cas9 génszerkesztéssel előállított sejtek első humán alkalmazásáról

A Pennsylvaniai Egyetem munkatársai az ASH 2019-es konferenciáján egy fázis I klinikai tanulmány előzetes eredményeit prezentálták, melyben a világon elsőként vizsgálják génszerkesztéssel előállított sejtek humán felhasználhatóságát. Két relabáló/refrakter myeloma multiplexben és egy inoperábilis liposarcomában szenvedő beteget kezeltek CRISPR/Cas9 génszerkesztéssel és lentivírus kezeléssel előállított immunsejtek egyszeri alkalmazásával. Kilenc hónapos követési idő mellett a betegek perifériás vér- és tumorszöveti mintáiból a lentivirális transzkriptum laboratóriumi kimutatásával igazolták a tumorellenes sejtek *in vivo* jelenlétét és a tumorszövetben történő specifikus akkumulációját. Súlyos mellékhatást egyik esetben sem észleltek. A vizsgálati csoportba további 15 beteg bevonását tervezik, a kezelés hatékonyságával kapcsolatos eredményeket a tudományos közösség fokozott érdeklődéssel várja.

*Stadtmauer et al. University of Pennsylvania Abramson Cancer Center, USA. 61st American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, December 7, 2019; Orlando, Florida, USA. Session: 801.*

## Új terápiás kombinációt engedélyezett az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Ügynökség myeloma multiplexben

A fázis III CASSIOPEIA tanulmány eredménye alapján az FDA engedélyezte a daratumumab alkalmazását 16 mg/ttkg dózisban felnőtt, újonnan diagnosztizált, autológ őssejtátültetésre (ASCT) alkalmas, myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére bortezomibbal, thalidomiddal és dexamethasonnal (VTd) kombinálva. A tanulmányban a daratumumab hozzáadott értékét vizsgálták a VTd kombinációhoz ASCT előtti indukciós és ASCT utáni fenntartó kezelésben. A daratumumabkezelésben részesült csoportban 18,8 hónapos medián nyomkövetési idő mellett a progresszió és a halálzási rizikó 53%-kal csökkent. ASCT utáni 100. napon daratumumab és VTd kombinációval kezelt betegek 28,9%-a ért el komplett remissziót. Nem volt szignifikáns mellékhatásbeli különbség a daratumumabkezelésben részesülő és nem részesülő csoport között.

*Moreau et al. University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France. Lancet 2019 Jul 06. PMID: 31171419*

## Engedélyezték a gilteritinib monoterápiás alkalmazását az Európai Unió országaiban r/r AML kezelésére

Az Európai Gyógyszerügynökség a fázis III ADMIRAL klinikai tanulmány eredményeire alapozva engedélyezte a gilteritinib (Xospata®) monoterápiás alkalmazását felnőtt relabált/refrakter akut myeloid leukémiában (r/rAML) szenvedő betegek kezelésére. A tanulmányban 371 FLT3 mutáns r/r AML-ben szenvedő beteget kezeltek gilteritinib monoterápiával vagy mentő kemoterápiával. A medián teljes túlélési idő (OS) 9,3 hónap volt a gilteritinibbel, 5,6 hónap volt a mentő kemoterápiával kezelt csoportban. A gilteritinibbel kezelt betegek 37%-a volt életben a kezelés megkezdését követő első év végén szemben a kontrollcsoport esetén észlelt 17%-os egy éves túléléssel. A gilteritinib egy új, az eddigi terápiás lehetőségeknél hatékonyabb terápiás alternatívát kínál az igen rossz prognózisú betegcsoportnak.

*Perl et al. University of Pennsylvania, USA. NEJM 2019 Oct 31. PMID: 31665578*

## Új gén az akut myeloid leukémia hátterében

A nukleotid excíziós repairben részt vevő ERCC6L2 gén biállélikus germline-mutációiról ismert, hogy csontvelő-elégtelenség kialakulásához vezethetnek, azonban Douglas és mtsai a genetikai lézió és az akut myeloid leukémia (AML) új kapcsolatáról számolnak be. Az általuk vizsgált családokban a FAB M6 alcsoportba sorolt AML-es megbetegedések és az ERCC6L2-mutációk együttes halmozódását figyelték

meg. A további minták mutációanalízise során a vizsgált M6 AML-es betegek 40%-ában volt detekálható homozigóta ERCC6L2-mutáció, míg a kontrollcsoport mintáiban nem találtak a gént érintő eltérést. Eredményeik alapján valószínűsíthető, hogy az ERCC6L2-mutációk nem csupán a kórmegelőző csontvelő-elégtelenség, hanem a magas rizikójú leukémia kialakulásában is fontos szerepet tölthetnek be.

*Douglas et al. University of Helsinki, Finland. Blood 2019 Apr 1. PMID: 30936069*

## Stromasejtek szerepe a reziduális ALL terápiájában

Burt és mtsai a mesenchymális stromasejtek szerepét vizsgálta felnőttkori akut lymphoid leukémiában (ALL), melyek tumorasszociált fibroblastként számos kemoterápiás szer hatékonyságát csökkenthetik. A reaktív oxigénszármazékok (ROS) által aktivált stromasejt-niche a mitokondriális transzporton keresztül felfüggeszti a tumorsejtekben a gyógyszerek által kiváltott apoptózist, ezáltal a ROS-indukáló kemoterápiás szerek, így a cytarabine és a daunorubicin hatástalanná válnak. A munkacsoport több mesenchymális sejtvonalon hasonló eredményeket kapott, a reziduális ALL tumorsejteket kizárólag ROS-indukáló szerekkel nem tudták eradikálni. A citosztatikumok kombinációja a mikrotubuláris működést gátló vincristine-nel hatékonyan gátolta az aktivált stromasejtek és a tumorsejtek közötti mitokondriális transzportot, így eredményeik alapján indokolt lehet a kombinált kemoterápia alkalmazása ALL-ben.

*Burt et al. UCL Cancer Institute, London, UK. Blood 2019 Sep 09. PMID: 31501154*

## Új germline-eltérés a dyskeratosis congenita hátterében

Az NPM1 mutációi az onkohematológia ismert eltérései, azonban a patogenezisben betöltött szerepük nem teljesen feltérképezett. Nachmani és mtsai kísérletsorozatukkal sikeresen meghatározták a gén funkcióját a normális sejtműködésben és kimutatták, hogy germline mutációi dyskeratosis congenita (DC) kialakulásához vezetnek. Az NPM1 más fehérjékkel és RNS alegységekkel együtt a riboszomális RNS 2'-O-metilációját végzi, melynek hiányában a hemopoesist szabályozó fehérjék transzlációja károsodást szenvedett. Az NPM1 knockout egérmodellekben kiváltott hematológiai és egyéb tünetek megegyeztek az általuk vizsgált két, NPM1 funkcióvesztő mutációt hordozó DC-ben szenvedő beteg klinikai képével, ezáltal a szerzők a betegség hátterében álló új gén érintettségéről számoltak be, azonosítva a betegség patogenezisében betöltött szerepét.

*Nachmani et al. Harvard Medical School, Boston, USA. Nature Genetics. 2019.09.30. PMID: 31570891*