

Hírek a hematológia világából

Életkorfüggő prognosztikai markerek akut myeloid leukémiában

Juliusson és mtsai az akut myeloid leukémia (AML) prognosztikai markereit, az FLT3-ITD- és NPM1-mutációkat vizsgálták különböző korcsoportú betegekben a Svéd AML Regiszter adatainak felhasználásával. Mindkét marker prognosztikai értékét jelentősen befolyásolta a betegek életkora, a kedvezőtlen prognózissal társuló FLT3-ITD-mutációk hordozása a 60 évnél fiatalabb betegek esetében valóban rövidebb túlélést jelentett, azonban az idősebb korosztályban nem befolyásolta a túlélést. A kedvező prognózissal tartott NPM1-mutációk az idősebb betegcsoportban jelentettek túlélésbeli előnyt, a fiatalabb betegek esetében prognosztikai értékük csökkent. Eredményeik alapján az FLT3-ITD- és NPM1-mutációk életkorral való együttes kiértékelése ajánlott, hiszen utóbbi az eltérések prognosztikai értékének fontos módosító tényezője.

Juliusson et al. Skåne University Hospital, Lund, Sweden. Blood Adv 2020 March 23. PMID: 32203582

Prediktív biomarkerként alkalmazható citogenetikai eltérés mielodiszpláziás szindrómában

A hemopoetikus őssejtek izolált Y-kromoszóma-vesztésének (LOY) jelentősége a mieloid malignitások patogenezisében nem teljesen feltérképezett. Ouseph és mtsai 73 betegről származó csontvelő-aspirátumban vizsgálták az egészséges idős populációban is azonosítható citogenetikai eltérést, valamint a LOY és az új generációs szekvenálással azonosítható szomatikus mutációk együttes előfordulását. Eredményeik alapján a metafázisok $\geq 75\%$ -ában azonosítható LOY független prediktív faktora a mieloid neopláziáknak és a mieloid malignitásokban ismert szomatikus mutációk hordozásának. A LOY-t hordozó betegek mintájában azonosított nagyszámú szomatikus mutáció, a megnövekedett mieloid malignitás rizikó és a myelodysplasiás szindrómára (MDS) utaló csontvelői morfológia alapján a $\geq 75\%$ LOY MDS-asszociált citogenetikai aberráció, amely a kórkép fontos biomarkere lehet.

Ouseph et al. Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. Haematologica 19 March 2020. PMID: 32193254

Életminőség-javulást jelenthet myeloma multiplexes betegeknek a daratumumab újonnan engedélyezett formulája

Az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügynökség a COLUMBA-vizsgálat eredményeire alapozva engedélyezte az anti-CD38 daratumumab subcutan alkalmazását szolubilis humán rekombináns hyaluronidázzal kombinálva myeloma multiplex (MM) kezelésére. A subcutan szer indikációi megegyeznek a korábban engedélyezett intravénás daratumumabéval. A COLUMBA-vizsgálatban 263, illetve 259 relabáló/refrakter MM-ben szenvedő beteget kezeltek subcutan vagy intravénás daratumumab monoterápiával. 7,5 hónap medián nyomon követési idő mellett a teljes válaszadási arány a két csoportban nem különbözött szignifikánsan (41% vs 37%). Nem volt különbség a mellékhatásspektrumban sem, ellenben a subcutan alkalmazás csökkentette az infúziós mellékhatások előfordulását, illetve kényelmesebb és rövidebb (7 óra vs 5 perc) gyógyszeradagolási alternatívát kínált.

Mateos et al. Cancer Research Unit, University Hospital of Salamanca, Spain. Lancet Haem 2020 Mar 23. PMID: 32213342. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-daratumumab-and-hyaluronidase-fihj-multiple-myeloma>

Myelománál bevált szer jelenthet előrelépést többszörösen előkezelt könnyűlánc-amiloidózisban

Roussel és mtsai egy fázis II klinikai tanulmányban vizsgálták a daratumumab monoterápia hatékonyságát 40, több megelőző kezeléssel átesett könnyűlánc-amiloidózisban szenvedő betegen. Hat ciklus kezelést követően 19 beteg (47,5%) ért el legalább nagyon jó parciális választ, közülük három beteg esetén detektáltak komplett remissziót. Terápiás válasz a kezelésre reagáló betegekben gyorsan kialakult (medián 1 hét), ellenben a harmadik ciklusra sem reagálóknak a továbbiakban is refrakternek bizonyultak. Szívérintettséggel rendelkezők 25%-ánál, veseérintettséggel rendelkezők 31%-ánál csökkent a kardiális diszfunkciót jelző szérumban BNP-szint, illetve a proteinuria mértéke. A tanulmány eredménye alapján a daratumumab ígéretes terápiás alternatívaként kecséget a rossz prognózisú betegcsoportban.

Roussel et al. Hématologie Clinique, IUC Oncopole, Toulouse, France. Blood 2020 Apr 30. PMID: 32108228

Magas válaszadási arány R/R MCL-ben új típusú CAR-T-kezelés hatására

Wang és mtsai 60, relabáló/refrakter köpenysejtes limfómában szenvedő beteget kezeltek egyszeri KTE-X19-terápiával. A KTE-X19 a CD19-ellenes kimerő antigénreceptorral felruházott T-sejtek (CAR-T) csoportjába tartozó hatóanyag, aminek előállítása során *in vitro* eltávolítják a CD19-pozitív B-sejteket, így megakadályozva az effektor sejtek korai, *ex vivo* aktiválódását. A kezelés hatására a betegek 67%-a ért el teljes remissziót, a teljes válaszadási arány (ORR) 93% volt. A becslést 1 éves progressziómentes és teljes túlélés 61 és 83%-nak bizonyult 12,3 hónap medián nyomon követési idő mellett. Az ORR minden rizikócsoport esetén hasonló volt. A mellékhatásprofil megegyezett a CAR-T-terápiák ismert mellékhatás-spektrumával.

Wang et al. M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA. *NEJM* 2020 Apr 02. PMID: 32242358

Hosszú távú kardiovaszkuláris mellékhatások prevalenciája (R-)CHOP-kezelésben részesült non-Hodgkin-lymphomás (NHL) betegek körében

Egy 137 publikációt összegző metaanalízisben 21 211 CHOP- vagy R-CHOP-kezelésben részesülő NHL-es betegnél vizsgálták a kardiovaszkuláris (CV) komplikációk prevalenciáját. 39 hónap medián nyomon követési idő mellett a betegek 4,62%-ánál alakult ki szívelégtelenség (HF). Szorosan monitorozott páciensek esetén 11,72%-ban, a nem monitorozottak esetében mindössze 1,64%-ban diagnosztizáltak HF-et. A kardiovaszkuláris komplikációk kialakulása a 65 év felett, illetve nők esetében volt a leggyakoribb. A tanulmány eredményei alapján R-CHOP-kezelést követően a kezelt betegek szoros kardiológiai nyomon követése javasolt. A szerzők szerint továbbá ígéretes alternatíva lehet a jelenleg fázis II tanulmányban tesztelt, kevésbé kardiotoxikus pixantrone alkalmazása doxorubicin helyett (R-CPOP).

Linschoten et al. Department of Cardiology, University of Utrecht, Netherlands. *Lancet Haematology*. 2020. 03. 02. PMID: 32135128

Calcineuringátlók újrahasznosítása a DLBCL terápiájában

Bucher és mtsai az NFAT transzkripciós faktor működése és a cyclosporin A-, valamint tacrolimuskezelés közötti összefüggéseket tárták fel. Kutatásuk eredményei alapján az NFAT-aktivitás növekedése az ABC DLBCL sejteken belüli magasabb Ca²⁺-koncentráció következtében kialakuló calcineurinaktivációval mutatott összefüggést, azonban független volt a B-sejt-receptorról induló jelátviteltől. A kró-

nikusan megnövekedett NFAT-aktivitást a calcineurinh inhibitorok hatékonyan csökkentették, mely az NFAT által szabályozott célgének, mint az IL6, IL10, és a JUN expressziójának csökkenését eredményezte. A kezelés *in vitro* és állatmodellekben is a DLBCL sejtek növekedésének gátlásához vezetett, és a későbbiekben új irányt jelenthet a DLBCL kezelésében.

Bucher et al. Eberhard Karls University, Tübingen, Germany. *Blood* 2020 Jan 09. PMID: 31794606

DLBCL: egy lépéssel közelebb a személyre szabott gyógyításhoz

Wright és mtsai három, a diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) molekuláris hátterével foglalkozó korábban publikált tanulmány adatainak felhasználásával új DLBCL klasszifikációs algoritmust írtak le (Lymph-Gen, <https://llmpp.nih.gov/lymphgen/index.php>). 1210 DLBCL-es beteg biopsziás mintájának molekuláris biológiai vizsgálatával (mutációs profil, kópia-számeltérések, génfüziók) a betegeket specifikus eltérésekkel jellemezhető hét szubtípus egyikébe sorolták bioinformatikai algoritmusok segítségével. Az egyes szubtípusok eltérő mutációs és génexpressziós profillal, mikrokörnyezeti jellemzőkkel és túléléssel rendelkeztek. Kiemelendő, hogy a klasszifikáció segítségével az egyes esetek érzékenysége célzott terápiákra megjósolható, így a tanulmány eredményei a jövőben elősegíthetik a megfelelő betegszelekciót DLBCL-lel foglalkozó klinikai vizsgálatokba.

Wright et al. Division of Cancer Diagnosis and Treatment, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. *Cancer Cell* 2020 Apr 13. PMID: 32289277

Újabb kemoterápiamentes kezelés bizonyult hatékony-nak a CLL első vonalbeli kezelésében

Sharman és mtsai az ELEVATE TN fázis III vizsgálatban az acalabrutinib- +/- obinutuzumabkezelés hatékonyságát vetették össze az obinutuzumab-chlorambucil-terápiával. A vizsgálatba, 535 korábban nem kezelt krónikus limfocitás leukémiás (CLL) beteget vontak be 18 országból. Az acalabrutinib kombinációban és monoterápiaként is jobbnak bizonyult az obinutuzumab-chlorambucillal szemben a teljes válaszadási arányt (94% vs 85% vs 79%), valamint a medián progressziómentes túlélést tekintve. Bár komplett remisszió csak az esetek kis százalékában érhető el acalabrutinib-kezeléssel, mégis mind kombinációban, mind monoterápiában alkalmazva egy hatékony „kemoterápiamentes” megoldást jelenthet kezeletlen CLL-es betegeknek.

Sharman et al. Willamette Valley Cancer Institute/US Oncology, Eugene, OR, USA. *Lancet* 2020 Apr 18. PMID: 32305093