

Hírek a hematológia világából

Ígéretes új biomarker és terápiás célpont krónikus mieloid leukémiában

Kezeletlen krónikus mieloid leukémia- (CML) őssejteken végzett teljestranszkriptom-vizsgálat a tirozin kináz- (TKI) rezisztencia hátterében álló mechanizmust azonosított. Primeren TKI-rezisztens betegektől gyűjtött őssejtekben szignifikánsan alacsonyabb miR-185-expressziót detektáltak a TKI-terápiára jól reagáló kontrollcsoportéhoz képest. A miRNS-185 lentivirális transzdukciója TKI-rezisztens sejtekben *in vitro* helyreállította a TKI hatékonyságát, továbbá miR-185-öt expresszáló leukémiagraftokkal beoltott egerek TKI-kezelésre kedvező terápiás válasszal rendelkeztek. A miR-185 célgénjének számító (és így TKI-rezisztens sejtekben magas expresszióval rendelkező) PAK6 fehérje szelektív gátlása érzékenyítette a sejteket a TKI-kezelésre. A tanulmány alapján a miR-185 és a PAK6 ígéretes biomarker, illetve terápiás célpont CML-ben.

Lin és mtsai. *British Columbia Cancer Research Institute, Vancouver, BC, Canada. Blood. 30 Jul 2020. PMID: 32270193*

A nelarabin alkalmazása csökkenti a központi idegrendszeri relapszus rizikóját újonnan diagnosztizált T-ALL-es betegekben

A nelarabint sikeresen alkalmazzák relabáló/refrakter T-ALL kezelésében, azonban hatásosságát eddig nem vizsgálták újonnan diagnosztizált betegekben. A Children's Oncology Group (COG) által végzett fázis III AALL0434 klinikai vizsgálat 1562 1–31 év közötti T-ALL-es beteg bevonásával készült. Kettős randomizációt követően a betegeknél indukciós kezelésként nagy dóziszú vagy emelkedő dóziszú methorexatot alkalmaztak, majd az intermedier és magas rizikójú betegeket nelarabin- vagy placebo csoportokba sorolták. A nelarabincsoport 5 éves betegségmentes túlélése szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporténál (88,2% vs. 82,1%), míg a KIR-relapszusok aránya alacsonyabbnak adódott a nelarabinnal kezelt csoportban (1,3% vs. 6,9%), ugyanakkor nem volt kimutatható fokozott toxicitás a nelarabin alkalmazásakor.

Dunsmore et al. *Virginia Tech Carilion School of Medicine and Carilion Clinic, Roanoke, VA, USA. J Clin Oncol 2020 Aug 19. PMID: 32813610*

SF3B1-mutáns MDS: kedvező prognózisú, önálló entitás?

Mielodiszpláziás szindrómában (MDS) szenvedő betegek közel felében az RNS molekulák poszttranszkripcionális éréséért felelős „spliceosome” fehérjekomplexet kódoló génmutációk azonosíthatók, melyek közül a leggyakoribb az SF3B1-mutáció. A szerzők a nemzetközi MDS munkacsoport regiszterének adatait elemezve arra a következtetésre jutottak, hogy az SF3B1-mutáns MDS egy önálló entitásnak tekinthető, melynek diagnosztikához a következő kritériumokat javasolják: 1) citopénia, 2) szomatikus SF3B1-mutáció jelenléte, 3) morfológiai diszplázia („gyűrűs szideroblasztokkal” vagy nélkül), valamint <5% blaszt a csontvelőben és <1% a perifériás vérben. Az SF3B1-mutáns MDS kedvező prognózisú betegség, továbbá fázis II és fázis III vizsgálatok alapján a betegek luspaterceptterápiára adott válasza is kedvező.

Malcovati és mtsai. *Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Italy. Blood. 2020 Jul 09. PMID: 32347921*

Új kombinációs kezelést engedélyeztek MDS-ben

Az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal két fázis II klinikai tanulmány (ASTX727-01-B és ASTX727-02) eredményeire alapozva engedélyezte két nukleotid analóg, a decitabin és a cedazuridin *per os* kombinációját (INQOVI, Astex Pharmaceuticals) közepes és magas rizikójú mielodiszpláziás szindróma (MDS) kezelésére a következő FAB klasszifikációba tartozó esetekben: refrakter anémia (RA), RA gyűrűszideroblasztokkal, RA excesszív blaszttülsúlyal, krónikus mielomonocitás leukémia. A két tanulmányban összesen 213 beteget részesítettek a kombinációs kezelésben, 39 beteg ért el komplett remissziót (CR, 18%), mely esetekben a CR hossza medián 8 hónapig tartott. A transzfúziós kezelést a korábban transzfúzió-dependens betegek felénél lehetett elhagyni. Mellékhatások a kezelt betegek ötödénél jelentkeztek.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-oral-combination-decitabine-and-cedazuridine-myelodysplastic-syndromes>

Új molekuláris biológiai eredmények vihetnek közelebb a rituximabrezisztencia megértéséhez DLBCL-ben

Rushton és mtsai a diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) primer és szerzett rituximabrezisztenciájának hátterében álló genetikai eltéréseket vizsgálták. 63 gén célzott újgenerációs szekvenálásával 135 relabáló/refrakter DLBCL-ben szenvedő betegről gyűjtött keringő tumor-DNS-mintát, illetve 1670 diagnosztikus szövetmintát vizsgáltak. Hat gén esetén (*TP53*, *KMT2D*, *MS4A1*, *NFKBIE*, *FOXO1*, *CREBBP*) szignifikánsan gyakrabban detektáltak mutációkat relapszuskor. Ezek közül a *TP53* és a *KMT2D* gének mutációi gyakran már a diagnóziskor kimutathatóak voltak, míg a CD20 sejtfelszíni molekulát kódoló *MS4A1* génmutációi csak relapszus idején jelentek meg, ezért felmerül, hogy az előbbieknél a primer, az utóbbinak pedig a szerzett rituximabrezisztenciában lehet többek között szerepe.

Rushton és mtsai. *Simon Fraser University, Vancouver, Canada. Blood Advances* 2020 Jul 14. PMID: 32589730

Célzott terápiát engedélyeztek R/R folliculáris limfóma kezelésére

Az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal gyorsított eljárásban engedélyezte a szelektív *EZH2*-inhibitor tazemetostat alkalmazását korábban legalább két szisztémás kezelésben részesült relabáló/refrakter folliculáris limfómában (FL) szenvedő betegek kezelésére. Az engedélyezés alapjául szolgáló klinikai tanulmányban (NCT01897571) 42 *EZH2*-mutáns és 53 *EZH2*-mutációt nem hordozó FL-es beteget kezeltek. A teljes válaszadási arány (ORR) és a komplett remissziót (CR) elérő betegek aránya kedvezőbb volt az *EZH2*-mutációval rendelkező betegcsoportban (ORR: 69% vs 34%, CR: 12% vs 4%). A terápiás válasz időtartama 10,9 hónap és 13 hónap volt. A betegek 30%-ában alakult ki súlyos mellékhatás (leggyakrabban infekció), 2%-ban szekunder malignitások jelentkeztek.

<https://www.fda.gov/drugs/fda-granted-accelerated-approval-tazemetostat-follicular-lymphoma>

Limfómaspecifikus tromboziszrizikó-becslő modell

Dharmavaram és mtsai a vénás tromboembóliás események rizikóját vizsgálták 12 éves retrospektív vizsgálatukban 542 diffúz nagy B-sejtes limfómás (DLBCL) és 248 folliculáris limfómás (FL) beteg esetén. A diagnózistól számított öt éven belüli mélyvénás trombozisz előfordulása átlagosan 10,9%, ami jelentős variabilitást mutat a limfómaszubtípusok között: DLBCL esetén 16,7%, míg FL esetén 3,8% volt. A tromboembóliás szövődmények az 5 éves teljes

túlélést szignifikánsan csökkentették (51,4% vs. 73,1%). A szerzők az eddig alkalmazott Khorana-index helyett egy pontosabb rizikóbecslő modellt fejlesztettek ki, mely számításba veszi a fehérvérsejtszám, a „bulky disease” jelenléte, az albumin- és Ca⁺⁺-szintek mellett a limfóma szubtypusát is.

Dharmavaram et al. *Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA. American Journal of Hematology*. 2020 May 08. PMID: 32311162

Alternatív lehetőség a folliculáris limfóma csontvelő-érintettségének meghatározására

Nakajima és mtsai a diagnózis idején vett csontvelő-biopsziás vizsgálatok és a ¹⁸F-FDG PET/CT-n detektálható csontvelői infiltráció egymással, illetve prognózissal mutatott összefüggését vizsgálták. 261 beteg közül 32 esetében kizárólag PET/CT-vizsgálattal, míg 35 esetében csak csontvelő-biopsziával volt kimutatható a csontvelői infiltráció, ami a PET/CT-vel detektált esetek közül 24-ben a betegség IV-es stádiumba történő átsorolásához vezetett. A progressziómentes túlélés tekintetében egyedül a PET/CT-n detektált csontvelő-infiltráció, míg a teljes túlélés tekintetében a PET/CT-vel mérhető csontvelő-infiltráció és a magas FLIPI pontszám bizonyult szignifikáns prediktornak. A tanulmány rávilágít a PET/CT fontosságára a folliculáris limfóma kezelését megelőző stádium besorolásakor.

Nakajima et al. *Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY, USA. Blood Advances*. 2020 Apr 28. PMID: 32343798

Jobb hosszú távú betegségkontroll mellett gyakoribb szekunder malignitásokkal jár a BEACOPP-kombináció Hodgkin-limfómában

André és mtsai 1227 újonnan diagnosztizált, előrehaladott stádiumú Hodgkin-limfómában szenvedő beteg esetén hasonlították össze az első vonalbeli ABVD, illetve BEACOPP kemoterápiás kombinációk hatékonyságát és biztonságosságát négy fázis III klinikai tanulmány metaanalízise segítségével. A hétéves progressziómentes túlélés kedvezőbb volt a BEACOPP-kezelésben részesült csoportban (81,1% vs 71,1%), ellenben a teljes túlélésben szignifikáns különbség nem mutatkozott. Relapszus miatti autológ hematopoetikus őssejt-transzplantáció az ABVD-kezelést kapott csoportban volt gyakoribb (13,8% vs 6,4%), míg a szekunder malignitások gyakrabban jelentkeztek BEACOPP-kezelés mellett (36 (6,5%) vs 25 (4%) db), melyek leggyakrabban mieloid neopláziák voltak (13 vs 0 db).

André et al. *Hematology Department, Yvoir, Belgium. Cancer Medicine* 2020 Jul 25. PMID: 32710498