

Lymphoma és Myeloma Kongresszus

New York, 2020. október 21–24.

Borbényi Zita[@]

Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ,
Hematológia Osztály, Szeged

(Beérkezett: 2020. október 21.; elfogadva: 2020. október 24.)

A hagyományosan igen népszerű, kiváló szakmai színvonalú konferenciát ebben az évben csak távolról követhettük. A program összeállítása a korábbiaknak megfelelően történt, kiemelt szerepet kapott a lymphomák és a plazmasejtes betegségek kérdésköre, de betekintést nyertünk a myeloproliferatív kórképek aktualitásaiba is.

Összefoglalómban a krónikus *lymphoid leukémia témakörben elhangzott újszerű megfigyeléseket, eredményeket összegzem.*

Richard R. Furman (New York, Presbyterian Weill Cornell Medical Center) bevezető előadásában összefoglalta néhány nagy centrum betegeinek túlélését a 60-as, 80-as évekből valamint az ezredfordulóról. E betegek túlélési görbéi nagyon hasonlóak voltak, azonban 2010 után már jól lehetett érzékelni a javulást a kemoimmunoterápiás eljárások és a célzott kezelések következtében. Egyértelműnek látszik, hogy a célzott kezelések és a kemoimmunoterápia bizonyos kombinációi lehetnek az előrelépés alapjai, s rendszerint kombinációk, nem feltétlenül a monoterápiás próbálkozások. Fontos kérdés a közeljövőt illetően a kezelés időtartama első vonalban és relapszusban egyaránt. Világos megoldás szükséges a kezelés megkezdésének optimális időpontját illetően, a kezelés lehetséges nem kívánatos következményeinek elkerülésében. Komplex prognosztikai modell kifejlesztése indokolt és sürgető a lehetséges optimális kezelés megválasztásához. Fontos egyre részletesebben foglalkozni a Richter-transzformáció kérdésével, annak genetikai előjelzésével és korai kezelésével.

Richard R. Furman külön előadásban foglalta össze a del(17p) kérdéskörét. A megválaszolható kérdések közé sorolta, hogy minden betegben, aki ezzel a genetikai eltéréssel bír, hasonló-e a klinikai kép, vannak-e még ebben a csoportban más tényezők, melyek meghatározzák a kórlefutást. Delgado közleménye alapján jól szemléltette, hogy a del (17p) „burden” fontos a túlélésben, ugyanis lé-

nyegesen különbözik a betegek túlélése, ha a 17p-sejtek aránya 20%-nál kevesebb, illetve több. Eltérő a prognózis az 1 allélvesztéssel vagy ettől több allélvesztéssel járó betegek esetében. Hivatkozott Gonzales publikációjára, mely szerint a TP53-mutáció és 17p- együttes vagy izolált előfordulása is meghatározza a progressziómentes túlélés ebben a betegcsoportban. Vannak már adatok arra vonatkozóan is (O'Brien, Stilgenbauer), hogy del(17p) esetén milyen progressziómentes túlélés várható, ha a betegek ibrutinibet vagy venetoclaxot kapnak. Direkt összehasonlítás persze nem tehető, ugyanis imbruvica esetén a 24 hónapos PFS 63%, venetoclax alkalmazásakor a 12 hónapos PFS 70%. Előadásának összefoglalásában leszögezte, hogy a del (17p) betegek rezisztensek kemoterápiára (ezt ismertük!), a betegség haladtával a mutációt szenvedő klón nagysága növekszik. Ennek megelőzésére kombinációk (ibrutinib + venetoclax, AVO, IO, IVO, venG) lehetnek hatékonyak.

Jennifer Woyach (The Ohio State University) előadásának címe: „BTK Inhibitors vs Chemoimmunotherapy as Initial treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia”. Bekezdésként röviden összefoglalta a BTK-gátlók hatásmechanizmusát, ezt követően bemutatta a *Resonate*-vizsgálat eredményét, melyben chlorambucil és imbrutinib összehasonlítására került sor első vonalbeli kezelésként. Burger 2019 közleménye alapján az ibrutinibkaron a betegek 70%-a 5 év után progressziómentes.

Az *E1912*-vizsgálatban ibrutinib + rituximab / FCR összehasonlítása történt, a 3 éves PFS 89/71%, OS 3 évnél 99/93%. Az IGHV-mutációs status alapján azonban igen figyelemre méltó a különbség a PFS-t illetően, ugyanis az *unmutated* csoportban az ibrutinib lényegesen jobb eredményt adott, mint az FCR. A nemkívánatos hatások tekintetében – kivéve a pitvarfibrilláció és hipertónia előfordulását – minden értelemben az ibrutinib mellékhatásprofilja kedvezőbb volt.

[@] *Levelezési cím:* Dr. Borbényi Zita; E-mail: borbényizita@gmail.com

Az A041202-vizsgálat adatait is összegezte az előadó, s a *N Engl J Med*-ben 2018 publikált adatokra ismét felhívta a figyelmet, melyek szerint az ibrutinibbel kezelt betegek PFS-e lényegesen jobb, mint BR alkalmazása esetén. A rituximab + ibrutinib együttes alkalmazása nem jelentett előnyt az ibrutinib monoterápiához képest. Harminchat hónapos követés során az átlagos túlélésben nem volt figyelemre méltó különbség a 3 betegcsoport között (ibrutinib, ibrutinib + Rituximab, BR). Az iLLUMINATE-vizsgálatban a chlorambucil + obinutuzumab (ChO), ibrutinib + obinutuzumab (IO) összevetésére került sor első vonalban. A PFS egyértelműen kedvezőbb volt 31 hónapos követés után a IO csoportban.

Az ismertett klinikai vizsgálatok eredményei alapján milyen következtetések vonhatóak le?

- Az ibrutinib hatékonyabb, mint a kemoimmunoterápia. Ez a megállapítás az IGHV-mutált betegek esetében nem egyértelmű.
- Az idősebb betegek esetében az ibrutinib toxicitása jelentősebb.

A rituximab hozzáadása az ibrutinibhez nem javítja a PFS-t. Az obinutuzumab esetében ez a kérdés még nem zárult le.

Az első vonalbeli kezelést illető válaszra váró kérdések a következők:

- Venetoclax/obinutuzumab- vagy BTKi-kezelés a hatékonyabb? Hogyan növelhető a BTKi biztonságossága?
- Az ibrutinib kombinációban fix idejű kezelésként lehet a közeljövő?
- Van-e realitása az ún. korai kezelésnek?

A feltett kérdésekre az A041702- (Randomized phase 3 study of first-line ibrutinib/obinutuzumab vs ibrutinib/venetoclax/obinutuzumab in patients >70), az EA9161-vizsgálat (Randomized phase 3 study of venetoclax + ibrutinib/obinutuzumab vs ibrutinib/obinutuzumab in untreated younger patients with CLL), valamint a German CLL12 Study (Binet A betegek kezelése) adhat választ. Az EVOLVE study tünetmentes *high-risk* betegek korai kezelését tűzi ki célul.

Az előadás összefoglalásában kiemelés nyert, hogy az ibrutinib, venetoclax megváltoztatta a szemléletünket a CLL kezelésében, a betegek jelentős része kemoimmunoterápiában egyáltalán nem részesül. Az optimális első vonalbeli kezelés még nem teljesen ismert.

Jennifer R. Brown (Dana-Farber Cancer Institute) az acalabrutinib és zanubrutinib jellemzőit, hatásmechanizmusát foglalta össze. Az acalabrutinib *in vitro* szelektivebb BTK-inhibitor és kevesebb *off-target* hatással bír, mint az ibrutinib. A rendelkezésre álló adatok számos vizsgálat adatai alapján képződtek első vonalbeli és relabáló betegek esetében. Ugyancsak vannak adatok a zanubrutinib hatékonysága és nemkívánatos hatásait tekintve is. Az eddigi eredményeket összegezve az megállapítható, hogy az acalabrutinib hatékonysága és tolerálhatósága kiváló, első vonalban alkalmazva a 4 éves esemény-

mentes túlélés 90%. Az ASCEND- és ELEVATE-vizsgálat eredményei alapján a FDA befogadta első vonalban és relapszus kezelésére egyaránt. A zanubrutinib-kezelt betegek követése rövidebb, 90% PFS figyelhető meg 24 hónapnál Del17p esetén a reagálás aránya 93% volt. Az első vonalbeli kezeléshez a regisztrációs vizsgálatok folyamatban vannak.

Izgalmas kérdés a BCR-antagonisták és BCL2-antagonista szerek közötti választás CLL-ben. Neil E. Kay (Mayo Clinic) ezt a kérdést igyekezett megválaszolni. Elsősorban a hatékonyság és toxicitás szempontjait szem előtt tartva kereste a kérdésre a választ. Esetbemutatáson keresztül összegezte ismét a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok eredményeit (RESONATE-2, Alliance, A41202, ECOG1912, E1912). Részletesen ismertette a MRD kérdését a különböző vizsgálatokban. Összefoglalásában jól szemléltette a két eltérő típusú kezelés előnyeit és hátrányait. A BTKi-kezelés kapcsán lényegesen hosszabb időtartamú követés eredményei állnak rendelkezésre, nagy valószínűséggel hatékonyabb del17p/TP53-mutáció esetén. Különös figyelmet érdemelnek a kardiovaszkuláris és vérzéses következmények. Venetoclax alkalmazásának előnye a jelentős MRD-negativitás és a fix idejű kezelés. Nehézséget jelent a kezelés felépítésében a heteken át tartó dózisemelés, a tumor lysis szindróma lehetősége és a neutropenia előfordulása.

A szekvenciális kezelés szempontjainál figyelembe kell venni, hogy ibrutinibrezisztencia esetén acalabrutinib vagy zanubrutinib nem javasolt, ezekben a betegekben venetoclax lehet a választás. Klinikai vizsgálatok tárgya néhány új BTK-gátló ezen esetek megoldására.

Nincs teljes szakmai egyetértés abban a tekintetben, ha venetoclax alkalmazása esetén jön létre a progresszió. Ha venetoclax alkalmazásakor MRD-negatív helyzet alakult ki és a reagálás tartós volt, elképzelhető ismét venetoclax adása, egyébként BTK-gátló jön szóba.

Érdekes kérdéssel foglalkozott Bruce D. Cheson (Lymphoma Research Foundation) előadásában, nevezetesen azt taglalta, hogy az új típusú szereket érdemes-e antiCD-20 monoklonális ellenanyaggal kiegészíteni. Valójában az új típusú szerek mellé azért illesztették oda a monoklonális ellenanyagot, mert hatékonyak voltak kemoterápiával, nem toxikus szerek, és ez eddig is része volt a CLL kezelésének. A szerző összefoglalta a klinikai vizsgálatok eredményeit, melyekben monoklonális antitesttartalmú kombináció és új típusú szer monoterápiában került összehasonlításra. Az előadás konklúziója értelmében pl. ibrutinib + rituximab hatékonysága együttesen azért lehet szerény, mert az ibrutinib gátolja a rituximabfüggő ADCC-t, gátolja az antiCD-20-mediált fagocitózist, csökkenti a CD20-expressziót a CLL sejteken és negatívan befolyásolja a CDC-t.

Előadásában összegezte, hogy a jelenleg folyamatban lévő randomizált vizsgálatok nem támasztják alá az új, célzott kezelések és az antiCD20 együttes alkalmazását, nincsenek tervben ilyen típusú klinikai vizsgálatok.

Összességében: az előadások az eddig ismert klinikai megfigyelések adatait ismét összefoglalták, visszafogottan nyilatkoztak az BTK-gátlókról, és felvetették annak lehetőségét, hogy a célzott kezelések birtokában a monoklonális antitestek esetleg háttérbe kerülnek. Bár többször is szóba kerültek azok a vizsgálatok, melyek a betegség

korai stádiumában terveznek kezelést, ezzel kapcsolatos állásfoglalás nem született.

Arra végképp nem kaptunk választ, hogy lesz-e a közeljövőben, az elkövetkező években élő konferencia New Yorkban.



Innovatív patológiai szakkönyv, amely a témát és annak dinamikus evolúcióját a módszertan oldaláról közelíti meg.

A 35 alfejezetet magában foglaló 18 fejezet a korszerű patológiai és onkodiagnosztikai módszerek elméleti alapjainak fókuszált bemutatása és essenciális összefüggéseinek megvilágítása mellett reprodukálható és ellenőrzött protokollokat, módszertani algoritmusokat és részletes differenciáldiagnosztikai összefoglaló táblázatokat tartalmaz, amit demonstratív példák és gazdag ábraanyag támogat.

Részletesen tárgyalja többek között a mikroszkópos módszereket klasszikustól a szuperfelbontású mikroszkópiáig, a patológiai mintaelőkészítés és -feldolgozás, az immuncito-/hisztokémia, az áramlási citometria, az *in situ* hibridizáció, a PCR alapú molekuláris onkológiai módszerek, az újgenerációs szekvenálás (NGS), a célzott terápiákhoz kötődő molekuláris diagnosztika, a digitális patológia, az automatizált képanalízis, a mesterséges intelligencia, a szöveti multiblokk (TMA) módszer, a képkalkuló tömegspektrometria („multiplexing”), a sejtenyésztés, valamint a biostatistika és a bioinformatika patológiai alkalmazását és jövőbeni potenciálját. Emellett bemutatja a szövetszintű patológiai osztályok felépítésének és működtetésének minőségügyi szabályait és elvárásait.

Hiánypótló kötet, amely a patológiában tevékenykedők mellett a társszakmák képviselőinek figyelmére is számíthat a közös cél, a kor színvonalának megfelelő diagnosztika és gyógyítás érdekében.

Ár: 15 800 Ft
Méret: 202x285 mm
Terjedelem: 680 oldal
Megjelent: 2020 augusztus

www.medicina-kiado.hu

