

A limfómák gyógyszeres terápiája

GERGELY LAJOS

DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Gergely Lajos, DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., tel.: 30-690-8180, e-mail: lgergely.work@gmail.com

Közlésre érkezett:

2016. május 1.

Elfogadva:

2016. június 15.

A limfómák kezelése az elmúlt 10 évben soha nem látott fejlődésen ment keresztül. A klasszikus kemoterápiás gyógyszerek után megjelentek a célzott kezelések. Ezek hatékonysága sokszor felülmúlja a kemoterápiás kezelések eredményeit jelentősen kisebb toxicitás mellett, a beteg a kezelést sokkal jobban tolerálja. Az új kezelési lehetőségek a korábbi kezelésekre nem reagáló betegek esetén is lehetőséget adnak a betegség féken tartására. A szerző ismerteti a legfontosabb új gyógyszereket. A kemoterápiás szerek közül a pixantron és bendamustin alkalmazását ismerteti. A monoklonális antitestek közül megemlíti a rituximab-, ofatumumab-, obinotuzumabkezeléssel elért eredményeket és bemutatja a brentuximab vedotin, inotuzumab ozogamicin toxinnal konjugált antitesteket. Az immunválasz befolyásolása révén ható bispecifikus antitest, a blinatumomab hatása bemutatásra kerül és az immunellenőrzőpont-gátló gyógyszerek új csoportját (pembrolizumab, nivolumab) is bemutatja. Az epigenetikus szabályozás, mint terápiás target egyre jelentősebb hatással bír, számos eredmény van abexinostat, vorinostat, belinostat, panobinostat alkalmazásával. Az immunmoduláns hatású thalidomid, lenalidomid is ígéretes monoterápiában és kombinációban is. Ugyancsak fontos új terápiás célpont a proteaszómagátlás, ahol a bortezomid, carfilzomib és ixazomib alkalmazásával vannak adatok. Mindezen kezelések megjelenése számos új lehetőséget adott a kezelőorvosnak a limfómák kezelése során. *Magy Onkol* 61:89–96, 2017

The therapy of lymphomas has undergone a major expansion during the last decade. Novel therapeutic targets have appeared beyond classical chemotherapeutic combinations. These novel drugs have very pronounced action across lymphoma types, and their toxicity profile is usually better tolerable compared to standard chemotherapies. These new therapies are enabling us to offer treatment to those patients who have refractory disease, and we had no option to treat them before these drugs. The author describes several new therapeutic options. New chemotherapeutic drugs are pixantrone and bendamustin. Monoclonal antibodies, like rituximab, ofatumumab, obinotuzumab are described, and conjugated antibodies like brentuximab vedotin and inotuzumab ozogamicin are also discussed. The bispecific antibody blinatumomab can modulate the immune response, and the new class of immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, nivolumab) is also discussed. Therapies targeting the epigenetic regulatory network are also important. Several studies reported promising results of abexinostat, vorinostat, belinostat and panobinostat. The new class of immunomodulatory drugs (imids) is also growing, results with thalidomid and lenalidomid are discussed. The proteasome inhibitors are offering new combinations, with the use of bortezomid, carfilzomib, ixazomib. All these new drugs described above offer to the physician several therapeutic options to better treat patients with lymphoma.

Kulcsszavak: limfóma, proteaszóma, immunmoduláns, antitest, hiszton-deacetiláz

Gergely L. Drug therapy of lymphomas. Magy Onkol 61:89–96, 2017

Keywords: lymphoma, proteasome, immunomodulatory, antibody, histone deacetylase

BEVEZETÉS

A malignus limfoproliferatív betegségek kezelése az utóbbi években jelentős változáson ment át. Számos új gyógyszer került bevezetésre, és jelenleg is több mint 100 klinikai vizsgálat van folyamatban, szinte hetente igazolva egy-egy újabb gyógyszer hatásosságát egy adott betegségtípusban. A monoklonális antitestek 1998-ban való megjelenése óta a B-sejtes folyamatok kezelési eredményei jelentősen javultak. Az anti-CD20 kezelést követően számos újabb immunológiai target elleni kezelés vált elérhetővé, és megjelentek az immunrendszer befolyásolásán keresztül ható gyógyszerek.

Az újgenerációs szekvenálás és génexpressziós profil klaszteranalízis segítségével újabb patognomikus mutációk kerültek leírásra az egyes limfómatípusokban. Igazolódtott a B-sejt-receptor és a Toll-like receptorok (TLR) szerepe a betegség patogenezisében. Mindezen jelátviteli útvonalak befolyásolása, gátlása merőben új terápiás lehetőségeket jelent a betegségek kezelésében.

Ugyancsak jelentős előrelépés történt az epigenetikus szabályozás által érintett funkciók feltérképezése terén, igazolódtott, hogy sok esetben az epigenetikus szabályozás eltérése is kulcsszerepet tölt be a betegség fennállásában. Ez alapján a folyamat befolyásolása szintén terápiás lehetőségként jelent meg.

A szerző a legfontosabb új terápiás lehetőségeket ismerteti, igyekezve áttekintést adni a számos új terápiás lehetőségről, megemlítve az alkalmazhatóságot az egyes betegségekben. A jelenleg használatos és a várhatóan a közeli jövőben alkalmazhatóvá váló gyógyszerek hatását és alkalmazhatóságát igyekszik bemutatni. A cél, hogy az olvasó el tudja igazolni a számos új gyógyszer között, megértse a várható újabb gyógyszerek hatásmechanizmusát, alkalmazásának a lehetőségeit, korlátait. Ugyanakkor nem cél, hogy minden egyes limfómatípus teljes terápiás algoritmusát ismertesse, melyre a közlemény terjedelme nem lenne elegendő.

ÚJ CITOSZTATIKUS HATÁSÚ GYÓGYSZEREK

A citosztatikumok terén már nem látható az a hatalmas fejlődés, ami a limfómák terápiájára jellemző. Az utóbbi időben egy teljesen új szer került alkalmazásra. A pixantron, ami egy antraciklinanalóg hatású szer, több klinikai vizsgálatban jól tolerálhatónak és hatásosnak igazolódtott visszaeső agresszív B-sejtes limfómákban, mivel a gemcitabinhoz képest rituximabbal alkalmazott kombinációban hatásosabbnak bizonyult [1].

A bendamustin egy régen kifejlesztett gyógyszer, de az utóbbi időben terjedt el nagymértékben, és hazánkban az utóbbi 1 évben kezdtük nagyobb arányban használni. Jellemző rá a nagyon kedvező mellékhatásprofil, alopecia nem alakul ki, jól tolerálható. Hatásosnak bizonyult mind indolens, mind agresszív B-sejtes limfómákban, Hodgkin-limfómában, krónikus limfoid leukémiában [2, 3]. Ma már a follikuláris limfóma elsővonalbeli kezelésében szerepe nagyon fontos.

Számos próbálkozás van régóta alkalmazott gyógyszerek liposzomális formában való alkalmazására. A limfómákban elsősorban a doxorubicin, vinkrisztin és a citozin-arabinozid (AraC) alkalmazásával vannak eredmények. Igazolódtott, hogy a liposzomális doxorubicin a hatékonyságot megőrizve csökkenti a mellékhatásokat, elsősorban a kardiotoxikus hatást. Rutin alkalmazásának jelentősen magasabb ára szabgátat [4]. A liposzomális AraC elsősorban az intratekális profilaxisban alkalmazva ajánlott. Ezzel kapcsolatosan több publikáció is megjelent [5].

AZ IMMUNRENDSZER ÉS A LIMFÓMÁK KAPCSOLATA, TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Monoklonális antitestek

Az egyes limfómatípusok sejtfelszíni antigénjei lehetőséget teremtenek arra, hogy célzottan az adott sejtípust célozzuk meg a kezeléssel. Olyan felszíni antigént kell targetként kiválasztani, mely a nagyon korai alakokon lehetőleg még nincs jelen, a felszíni expresszió viszonylag nagy, és lehetőleg a sejt ne legyen képes a shedding mechanizmussal „levedleni” magáról a molekulát. Hasznos, ha a felszíni molekulához kötött antitest egy antiproliferatív, apoptotikus szignált közvetít a sejtbe. Toxinjal konjugált antitestek esetén az internalizáció fontos lehet, de a jelöletlen antitestek esetén ez az indukálható immunreakciókat képes csökkenteni.

A B-sejtes limfómákban szinte minden esetben jelen van a felszíni CD20 molekula, mely elleni monoklonális antitest alkalmazható a betegségek kezelésében. A rituximab 1998-ban való bevezetése óta számos tanulmányban igazolódtott, hogy elsősorban kemoterápiával kombinálva, jelentősen javítja a B-sejtes limfoproliferatív folyamatok kezelésre adott válaszát és a kezeléssel elérhető progressziómentes és teljes túlélést. A kezdeti vizsgálatok igazolták, hogy mind idős, mind fiatal, diffúz nagy B-sejtes limfómás betegekben a CHOP (ciklofoszfamid, vinkrisztin, adriablasztin, prednizolon) polikemoterápiához adott 375 mg/m² dózisú rituximab az 5 éves túlélési eredményeket közel 10%-kal emelte, és közel 20%-os progressziómentes túlélési előnyt biztosított [6–8]. Ugyancsak igazolódtott, hogy a follikuláris limfóma kezelésében is hasonló kedvező hatású a rituximab hozzáadása a standard CHOP-kezeléshez, mivel a betegek 100%-a reagált, és majdnem 7 éves medián progressziómentes túlélést lehetett elérni [9]. Ezt követően a többi CD20⁺ B-sejtes limfómatípusban is igazolódtott, hogy indukcióban első és későbbi vonalban alkalmazva a rituximab a kezelés része.

Voltak próbálkozások, hogy a standard R-CHOP kezelést 21 nap helyett 14 naponta alkalmazzák, ezzel növelve a dózisdensitást. Az eredeti közlemény alapján a betegek ezt jól tolerálták, és az eredmények megegyeztek a standard 21 napos ciklusos kezeléssel, úgyhogy csak 6 ciklust kellett alkalmazni az R-CHOP21 esetén javasolt 8 ciklus helyett [10]. A publikálást követően más centrumok ezt az eredményt nem tudták biztonsággal reprodukálni, így ez a kezelési forma nem

terjedt el, de használata megengedett, és speciális esetekben előnye is származhat belőle a betegnek.

Az indukció mellett felmerült a fenntartó kezelés lehetősége, mivel a rituximab alkalmazása jól tolerálható és a mellékhatások nem jelentősek. Follikuláris limfómás betegeknek elsővonalbeli indukciót követően adva a rituximabot 3 havonta 2 éven át egyértelműen javította a kezelési eredményeket, közel 3-szoros értékre nyújtotta a progressziómentes túlélést (51,5 hónap vs. 14,9 hónap) [11].

Ennek megfelelően ma a rituximab standard része a CD20⁺ B-sejtes limfómák elsővonalbeli indukciós kezelésének, valamint a follikuláris limfóma esetén indokolt 2 éven át a fenntartó kezelés alkalmazása. Hazánkban elsősorban a R-CHOP és R-CVP (ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizon) protokollok alkalmazása terjedt el. Ugyanakkor fontos megemlíteni, hogy a bendamustin-rituximab kombináció nagyobb arányban képes komplett remisszió kiváltására follikuláris limfómában, mint a klasszikus R-CHOP protokoll (97% vs. 91%) kedvezőbb mellékhatásprofilal [12]. Ez alapján az USA-ban már több éve ezt a kombinációt alkalmazzák a follikuláris limfóma elsővonalas kezelésében is. A kombináció alkalmazása javasolt nálunk is, mivel a gyógyszer most már elérhető és beszerzése nem okoz nehézséget. A fenntartó kezelést ezt követően is lehet alkalmazni.

A rituximabbal elért nagyon kedvező eredmények további anti-CD20 monoklonális antitestek fejlesztését indították el. Az ofatumumab, ami a rituximabbal ellentétben nem egér-ember kiméra, hanem teljesen humanizált monoklonális anti-CD20 antitest, erősebb immunválaszt volt képes indukálni [13]. Alkalmazása elsősorban a B-sejtes krónikus limfoid leukémiában terjedt el, de indolens B-sejtes limfómákban is lehet alkalmazni, ahol mérsékelt hatással bír [2, 14]. Adagolása eltér a rituximabétól, mivel 1000 mg-ot kell ciklusonként alkalmazni, az első ciklusban telítő 2-szeres dózissal. Elterjedésének elsősorban az szabott gátat, hogy a rituximabhoz képest nem tudott jelentősen jobb hatást elérni.

Mesterségesen módosítva az anti-CD20 ellenanyagot, ún. 3-as típusú antitestet hoztak létre, ami az obinotuzumab (GA101). Hatását tekintve sokkal erősebb az ADCC reakció, ami kedvezőbb immunreakciót vált ki és várhatóan nagyobb lesz a reagáló betegek aránya. Idős, vagy komorbiditásokkal rendelkező B-CLL esetén elsővonalban chlorambucillal kombinálva a választandó kezelés. Follikuláris limfóma elsővonalbeli kezelésében CHOP-val vagy bendamustinnal kombinálva és visszaeső follikuláris limfóma esetén bendamustinnal kombinálva alkalmazható. Diffúz nagy B-sejtes limfóma kezelésében az eredmények alapján még nem bizonyított előnye a rituximabbal szemben [15–17].

Az alemtuzumab (anti-CD52) az első hematológiában használatos monoklonális antitest. A gyártó visszavonta a törzskönyvét, így most már off-label kezelésként lehet csak alkalmazni. Elsősorban a CLL kezelésében voltak vele eredmények, fázis I és II klinikai vizsgálatokban T-sejtes

limfómákban elsősorban CHOP és CHOP+etopozid kombinációhoz hozzáadva vagy indukcióban, vagy az indukciót követő konszolidációban [18, 19].

Toxinallal konjugált monoklonális antitestek

Az immunológiai célzott terápia, a monoklonális antitestekhez kötött erős mérgek alkalmazása egy új lehetőség, és a rendelkezésre álló adatok alapján sok esetben hatásosan tudja a betegséget kontrollálni.

A Hodgkin-limfóma kezelését forradalmasította a brentuximab vedotin. A monoklonális antitest a felszíni CD30 molekulához kötődik és monometil-aunistin sejtmeleggel van konjugálva. A visszaeső/refrakter betegek kezelésében – akár autológ transzplantációt követően is – új, hatásos lehetőséget jelent az alkalmazása [20]. Alkalmazása monoterápiában lehetséges, de speciális megfontolás alapján esetleg bendamustinnal is lehet kombinálni. A Hodgkin-limfóma elsővonalbeli kezelésében is vizsgálják hatását az ABVD (adriablasztin, bleomicin, vinblasztin, dakarbazin) kombinációval. Ennek a vizsgálatnak az eredménye még nem lett nyilvánosságra hozva, de vannak kedvező eredmények kis betegszámon [21]. Mivel a CD30 felszíni molekula jelen lehet T-sejtes limfómáknál és a DLBCL kis százalékában (10–20%), itt is vannak folyamatban vizsgálatok, amik kedvező hatásról számolnak be [22, 23].

Az inotuzumab ozogamicin egy CD22 felszíni molekula elleni monoklonális antitest, amihez az ozogamicin sejtmeleg van kötve. A kombináció előnyös, mivel a CD22 felszíni antigén a kötést követően internalizálódik, így a hozzákapcsolt toxint bejuttatja a sejtbe. Alkalmazása elsősorban CD22⁺ B-sejtes akut limfoid leukémia (B-ALL) relapszusában jelentős. Kedvező eredmények vannak visszaeső/refrakter indolens B-sejtes és DLBCL esetekben is monoterápiában alkalmazva [24, 25].

Radiokonjugált monoklonális antitest

Az ibritumomab-tiotecan (Zevalin) egy anti-CD20 molekulához kötött ⁹⁰Y izotóp. Korábban kiterjedten használtuk, elsősorban follikuláris limfóma másod- és többvonalas kezelésében. Ma a rendelkezésre álló újabb terápiák miatt alkalmazása hátérbe szorult.

Bispecifikus antitestek

Az elmúlt években a daganatok immunterápiájának az előretörése látható. Számos monoklonális antitest kerül alkalmazásra, az eredmények biztatóak. Ez eredményezte a bispecifikus antitestek megjelenését. Több kombináció van kipróbálás alatt, de a limfómák kezelésében várhatóan a blinatumomab kerülhet alkalmazásra. A molekula egy ún. peptibody, melyben egy linker régióval CD19-ellenes Fab részt kötöttek egy CD3-ellenes Fab részhez. A két Fab képes egyidejűleg a B- és T-sejthez is kötődni, és a sejtek egymáshoz közel kerülésével további kostimulátor szignálok is létre tudnak jönni. Alkalmazása leginkább B-sejtes ALL-ben kezd terjedni, de biztató eredmények vannak visszaeső/refrakter limfómás betegek kezelésével is. Az alkalmazás módja új-

szerű, mivel folyamatos intravénás alkalmazás szükséges egy centrális vénán keresztül. A fázis I-es vizsgálat alapján akár 60%-os válaszarányt is el lehetett érni [26]. A fázis II vizsgálatban visszaeső/refrakter DLBCL-es betegeken 45%-os hatásosságot igazoltak, de kiderült, hogy ebben az alkalmazásban is az ALL-ben bevezetett dóziszfeltitrálást kell alkalmazni, mert a nagy dózissal kezdés esetén jelentős mellékhatások voltak [27]. Az eddigi adatok esetén 90–112 µg/nap dóziséig lehet a kezelést feltitrálni. Alkalmazása további vizsgálatokat igényel limfómák esetén.

Immunellenőrzőpont-gátlók

Az utóbbi évek kutatásai rávilágítottak, hogy a perifériás tolerancia fokozott aktivitása (regulátor T-sejtek jelenléte) kedvez a limfómák kialakulásának, mivel a lokális citokínkörnyezet a T-sejteket funkcionális anergia állapotában tartja. Sok esetben ezt a kóros nagy mennyiségű B-sejt által termelt citokinek (IL-4, IL-10) is segítenek fenntartani, ezáltal biztosítva a szükséges mikrokörnyezetet („nest”=fészek) a daganatsejtek számára. Ezt a daganatsejtek még a PD-L1-expresszióval is elősegíthetik. Ez a folyamat képes a centrális immuntoleranciát is befolyásolni, segítve ezzel a kóros klón kialakulását és fennmaradását. A mikrokörnyezet és B-sejt közötti kölcsönhatás gátlása ígéretes terápiás lehetőség a betegségek kezelésében, mivel az immunellenőrzőpont-mechanizmus felfedezése új magyarázatokat adott a perifériás tolerancia szabályozásában. A T-sejteken található PD-1 a célsejten levő PD-L1 (vagy PD-L2) ligandumával kötődve fiziológiásan az immunválasz leállításában szerepel. Amennyiben a daganatsejtek nagy mennyiségű PD-L1-et expresszálnak, ezzel a környező T-sejteket funkcionális anergia állapotába tudják irányítani, elkerülve a pusztulásukat. Ugyancsak igazolódott, hogy a T-sejtek felszínén levő CTLA-4 a CD80-hoz vagy CD86-hoz kötődve szintén az immunválasz leállításában szerepel. Ezeket a kötődéseket antitestekkel gátolva lehetőség van az immunellenőrzőpont-mechanizmus blokkolására, ezáltal az immunválasz jelentősen fokozható. A szolid tumorokban számos alkalmazás került leírásra, de limfómák esetén is rendkívül biztató eredményekről lehet beszámolni a PD-1 elleni pembrolizumab vagy nivolumab alkalmazásával refrakter/visszaeső Hodgkin-limfómás betegeknél [28]. Megfigyelték, hogy azon limfómákban, ahol a tumorsejtek PD-L1-et vagy PD-L2-t expresszálnak, hatásos lehet a kezelési stratégia. Ez alapján Hodgkin-limfómában az esetek 60%-a tud reagálni a kezelésre, de DLBCL esetén is közel 20%-ban várható hatás. Hodgkin-limfóma esetén autológ transzplantációt és brentuximabkezelést követően visszaeső esetekben ma már indikációban alkalmazható a nivolumab.

EPIGENETIKUS SZABÁLYOZÁST BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK

Az epigenetikus szabályozás szerepe ma már vitathatatlan, a gének által kódolt fehérjék és egyéb sejtalkotórészek expressziójának közel 50%-át ez a mechanizmus szabályozza.

A szabályozásnak két fő eleme a mikro-RNS (miRNS) és a hisztonkód befolyásolása.

A miRNS-szekvenciák a genom eddig „haszontalannak” tartott részein vannak kódolva, pl. az intronokban. A kódolt pre-miRNS a magban az RNáz III és DGCR8 által kerül feldolgozásra. A kb. 70-90 bázispár nagyságú pre-miRNS kerül a citoplazmába a magmembránon keresztül az exportin 5 (XPOS) segítségével. A citoplazmában a DICER enzim levágja róla a kb. 40 bp hosszúságú, transzportot elősegítő hurkot, és az így keletkezett dupla szálú miRNS-molekulát a helikáz enzim alakítja a végleges formátumú egyszálú miRNS-sé, ami általában 17–25 bp hosszúságú. Ez a molekula az mRNS-en a RISC (RNA inducible silencing complex) szakaszokhoz kötődve képes a transzlációt befolyásolni, szabályozni. Kimutatták, hogy egy adott miRNS sok gén esetén képes szabályozó funkciót ellátni. Ez a rendkívül komplex szabályozási modell képes nagyszámú gén közös szabályozását is kontrollálni. Ez a szabályozás lehet represszió és aktiváció is génenként eltérő módon.

Az epigenetikus szabályozás másik fontos eleme a DNS-hisztonkód szabályozása, ahol a hisztonmetiláció-de-metiláció és acetiláció-deacetiláció egyensúlyának szabályozásával képes a szervezet a transzkripciót szabályozni. A nukleoszómában egy oktamer protein köré van helikálisan felcsavarodva a DNS. Az oktamer részei a hisztonfehérjék: H2A, H2B, H3 és H4, melyek az élővilágban rendkívül konzervatívak. E fehérjék lizin- és arginintartalmú N-terminális farokrészein („tail”) történik a metiláció a hiszton-metiltranszferáz enzim segítségével. A metilcsoportok eltávolítását a hiszton-demetiláz enzim végzi. A metiláció (és demetiláció) hatása lehet expresszió és represszió is génenként eltérően. A metiláció hatására a DNS-szakasz szorosabban kötődik az oktamer fehérjéhez, kondenzálódik, és így a rajta tárolt génszakasz nem lesz elérhető az enzimek részére. Az N-terminális szakaszokon levő lizinek acetilációja és deacetilációja a hiszton-acetiltranszferáz (HAT) és hiszton-deacetiláz (HDAC) enzimek által szintén szabályozza a nukleoszómán található génszakasz működését. Az acetiláció hatására a hiszton pozitív töltése csökken, a negatív töltésű foszfát-csoportokhoz (DNS) való kötődés lazul, így a nukleoszómában levő DNS-szakasz fellazul, elérhetővé válik a rajta tárolt genetikai kód. Mint ahogy látható, e mechanizmusok folyamatos, összehangolt működése elengedhetetlenül fontos a genetikai kód megfelelő kifejeződéséhez. Ezen enzimek működési zavara is képes limfómát elősegíteni, illetve ezen enzimek gátlása (HDAC-inhibitorok, DNS-hipometiláló szerek) terápiás célpont.

Az abexinostat egy szájon át szedhető pan-HDAC-inhibitor molekula. Jelentősen előkezelt follikuláris limfómás betegeken alkalmazva jól tolerálhatónak bizonyult, és a betegek 30%-ában volt hatása [29]. Egy másik HDAC-inhibitor a vorinostat, mely kísérletes adatok alapján képes a refrakter sejteket szenzitizálni a hagyományos immunkemoterápiával szemben [30], ezért vannak biztató eredmények alkalmazásá-

val refrakter limfómák kezelése és transzplantációja kapcsán [31]. Ugyancsak biztató kezdeti eredményekről számolnak be a belinostat alkalmazásával refrakter limfómák esetén [32]. A romidepsin, ami egy természetes HDAC-inhibitor, szintén hatásos T-sejtes limfómák kis százalékában [33]. A panobinostat alkalmazásával is vannak kezdeti eredmények refrakter limfómák esetén [34].

Általában a betegek viszonylag kisebb százaléka reagál a kezelésekre, de a reagálók tartós jó választ adnak, ami felveti, hogy bizonyos genetikai eltéréssel jellemezhető altípusok kezelésében lesz fontos szerepe ezen új gyógyszereknek.

JELÁTVITELI ÚTVONALAKAT GÁTLÓ GYÓGYSZEREK

A normális B-sejt-érés és -aktiváció elengedhetetlen feltétele a BCR-szignál jelenléte. A centrum germinatívumban a B-sejtek CD10-et és bcl-6-t expresszálnak. A bcl-6 képes a B-sejt-receptor szignált erősíteni, így lehetőséget teremteni, hogy a nem túl nagy affinitású antigénreceptorokkal rendelkező B-sejtek az aktiváció által túléljenek, szelektálódjanak. Ugyanakkor a nagy affinitású B-sejt-receptor a MAPK-n keresztül képes gátolni a bcl-6-expressziót, biztosítva ezzel a fiziológias feedback mechanizmust. A bcl-6 elvesztése során már csak az erős kötődésű antitestek tudnak megfelelő szignált továbbítani, kiválasztódik a megfelelő affinitású B-sejt, illetve az autoreaktív klónok elpusztulnak. A kialakult, elkötelezett B-sejtek az ún. aktivált B-sejtek. A B-sejt-receptor felszíni expresszióját a CD79A/B komplex stabilizálja, és a receptor megfelelő működéséhez dimerizáció szükséges. Egyes esetekben autodimerizáció képes tartós kóros szignált fenntartani. Ugyancsak fontos, hogy a B-sejt-receptor aktivációs downstream útvonalának terminális része már közös a TLR-ek szignálútvonalával. Kiemelt fontosságú a TLR-9, ami bakteriális CpG-szekvenciákhoz kötődik és az MYD88-on keresztül közvetít aktivációs szignált. A MYD88 a TLR-3 kivételével minden TLR downstream szignálútvonalában jelen van. Ilyen módon is lehetséges a krónikus infekciók okozta tartós B-sejt-stimuláció, mely akár kóros is lehet.

A fentebb vázolt mechanizmusok és igazolt mutációk azt eredményezik, hogy a B-sejtek folyamatos aktivációs szignált közvetítenek a terminális NF-kappaB útvonalon a mag felé, ami folyamatos proliferációt eredményez. A folyamatos szignál oka lehet autoantigén folyamatos jelenléte, receptormutáció (ITAM) és fokozott érzékenység (pl. bcl-6-upreguláció esetén), jelátviteli út mutációja (Syk, Btk, CARD11), kostimulátor útvonal mutációja (MYD88) és NF-kappaB-t érintő mutációk. Ugyancsak folyamatos aktivációs szignált eredményezhet a bcl-2-, p53-mutációk megjelenése. Mindezek eredményeképpen a B-sejtek már nem képesek a normális autoregulációra, nem igényelnek környezeti kostimulátor szignált és folyamatosan proliferálnak. A folyamatos proliferáció kedvez újabb mutációk kialakulásának is, ami a klonális evolúció, klonális terjedés lehetőségét jelenti, és a betegség fennmaradásához vezethet kezelés ellenére is.

A rendelkezésre álló új molekuláris biológiai módszerekkel, elsősorban az újgenerációs szekvenálás (next generation sequencing, NGS) módszerével az egyes B-sejtes limfómákban ez a mechanizmus jól vizsgálható, és azonosítottak számos jól megcélozható mutációt, illetve a mutáció által folyamatosan aktivációt közvetítő útvonal gátlása lehetséges.

Bruton-kináz (Btk) gátlók

Az ibrutinib egy szájon át szedhető, a Btk-hoz kovalensen kötődő gátló molekula. Alkalmazható a krónikus limfoid leukémia, köpenysejtes limfóma és Waldenström-makroglobulinémia kezelésében. CLL esetén első vonalban 17p-deléciót [vagy TP53-mutációt] hordozó betegek esetén alkalmazható monoterápiában 420 mg/nap dózisban, valamint legalább egy kezelést követően visszaesett B-CLL esetén monoterápiában, vagy bendamustin rituximabbal kombinálva. A köpenysejtes limfóma kezelésében szintén visszaeső esetekben monoterápiában alkalmazva 560 mg/nap dózisban hatásos. Közel egy éve visszaeső Waldenström-makroglobulinémia esetén is alkalmazható monoterápiában 420 mg/nap dózisban, valamint elsővonalon olyan betegek esetén, akik nem alkalmasak immuno-kemoterápiára. A felsorolt törzskönyvi indikációk mellett további alkalmazását is vizsgálják a gyógyszernek. Folyamatban van a DLBCL non-GC alcsoport elsővonalbeli kezelésében a vizsgálat (PHOENIX study), ahol R-CHOP21 kezeléshez adtak ibrutinibet. A fázis I-es eredmények itt biztatóak voltak [35]. Az eredményeket várhatóan hamarosan publikálni fogják. Ugyancsak vizsgálják köpenysejtes limfóma transzplantációra nem alkalmas eseteiben első vonalban alkalmazva rituximab-bendamustinnal. A kombináció rendkívül ígéretesnek tűnik, jól tolerálható. Az eredményeket várhatóan egy éven belül publikálják (SHINE vizsgálat). Ezen túlmenően visszaeső/refrakter egyéb B-sejtes limfómákban is vizsgálják a kombinációs alkalmazást.

Foszfoinozitol-3-foszfát kináz (PI3K) gátlók

Az idelalisib szájon át szedhető gyógyszer, mely a PI3K delta alegységéhez kötődve azt gátolja. Elsősorban visszaeső CLL esetén írtak le hatásosságot, de 2016 februárjában az FDA kiadott egy figyelmeztetést, és leállított több, ezzel a gyógyszerrel futó tanulmányt, mivel jelentősen emelkedett számú infekciót és ezzel összefüggően halálozást is észleltek a futó klinikai vizsgálatokban. Ezt követően csak megfelelő paraméterek fokozott monitorozása mellett lehetett újraindítani a kezeléseket. Ez mindenképpen fokozott óvatosságot igényel, és az alkalmazását körültekintően kell majd végezni a későbbiekben. A CLL-ben igazolt törzskönyvi alkalmazás mellett indolens B-sejtes limfómákban is kedvező hatású a szer visszaeső/refrakter betegeken alkalmazva. Follikuláris limfómában és kis B-sejtes limfómában is hatékony, mely alapján korábban az FDA már engedélyezte alkalmazását [36]. Ugyancsak hatásosnak bizonyult visszaeső/refrakter köpenysejtes limfómában egy fázis I-es vizsgálat során [37].

mTOR-gátlók

Az mTOR (mammalian target of rapamycin) egy szerin/treonin kináz, mely a sejtek alapvető életfolyamataiban tölt be fontos szerepet. Gátlása jelentősen csökkenti a proliferációs képességet és a sejtfunkciót is.

Az everolimus egy, a rapamycinhez hasonló szerkezetű mTOR-gátló molekula. Hatását elsősorban T-sejtes limfómákban vizsgálták, akár első vonalban alkalmazva. A fázis II vizsgálatban a CHOP-hoz adva elsősorban a PTEN (foszfátáz és tenzin homológ gén) gátlásán keresztül hatásosnak bizonyult [38]. Próbálkoznak köpenysejtes limfómában az indukciót követően fenntartó kezelés alkalmazásával, az eredmények még nem publikusak [39].

A temsirolimus a legrégebben vizsgált mTOR-gátló. Viszszaező köpenysejtes limfóma kezelésére korábban szinte egyedüli alternatíva volt, ezért is hasonlították össze az újabb ibrutinibbel [40], ahogy korábban írtam. Viszszaező köpenysejtes és follikuláris limfómák esetén a rituximab-bendamustinhoz adott temsirolimus hatását vizsgálták, és kedvező eredményekről számoltak be [41].

Imidek

Az imidek immunmoduláns gyógyszerek. Pontos hatásuk nem ismert, az egyes molekulák egymástól részben eltérő aktivitással bírnak. Közös hatásuk, hogy gátolják a tumornekrozis-faktor-alfa, interleukin-6, immunglobulin és vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) termelését. Elősegítik a T- és NK-sejt-funkciókat és fokozzák az interleukin-2 és interferon-gamma termelését [42].

A thalidomid erős angiogenezisgátló, de ezen túlmenően komplex hatással bír. Szájon át szedhető gyógyszer, elsősorban a mielóma multiplex kezelésében került alkalmazásra, az egyik leghatásosabb kezelési protokoll része (bortezomib-thalidomid-dexamethason). A bortezomibbal együtt adva a neuropátia kialakulási kockázata még nagyobb, ez az alkalmazásának is gátat szab. Limfómák kezelésében viszonylag kevés próbálkozás volt vele, mivel a kemoterápiával együtt a toxicitása viszonylag jelentősebb. Az R-CHOP protokollhoz adva kedvezőbb hatásról számolt be egy közlemény [43].

A revlimid egy továbbfejlesztett imid, mely a thalidomidhoz képest erősebb hatással bír, emellett a neuropátia kialakulási kockázata lényegesen kisebb. Elsősorban mielóma kezelésében van igazolt hatásossága, mind indukcióban, mind fenntartó kezelésként alkalmazva [44, 45]. Antraciklinkezelésre nem alkalmas, agresszív B-sejtes limfómás betegek esetén folyamatban van a rituximab-bendamustin-lenalidomid kombinációs kezelés vizsgálata [46]. Ugyancsak vizsgálják az R2-CHOP (lenalidomid + R-CHOP) kezelés hatását agresszív B-sejtes limfómában. Az előzetes adatok alapján 100%-os reagálás mellett 77% komplett remissziót értek el aktivált B-sejtes altípusban [47].

PROTEASZÓMAGÁTLÁS

A sejtek működése során szükség van a termelt fehérjék lebontására, az alkotóelemek újrahasznosítására. Az ubiquitin-ligáz enzim ubiquitinpeptideket „ragaszt” a bontásra ítélt fehérjékre, amik ezt követően a proteaszómákban az ott található proteolitikus enzimek hatására alkotóelemekre, rövid peptidláncokra bomlanak. A proteaszómák gátlása ezt a folyamatot megállítja, ami a fehérjék nagyfokú felszaporodásával a sejtek funkciózavarához, pusztulásához vezet. Mivel sok esetben a limfómasejtek életciklusa fokozott, a proteaszómagátlással hatásosan tudjuk ezeket gátolni.

A bortezomib nagy affinitással reverzibilisen kötődik a proteaszóma 26S alegységéhez és ezáltal a működését gátolja. Alkalmazása leginkább a mielóma multiplex kezelésében terjedt el, de a plazmablasztos limfóma kezelésében is fontos hatása van [48]. A köpenysejtes limfóma esetén is hatásos mind első vonalban, mind relapszusban a bortezomibot tartalmazó kombinációk alkalmazása. Első vonalban az R-CHOP kezeléshez adott bortezomibot találták hatásosnak [49]. Ugyancsak ezt a protokollt vizsgálták DL-BCL non-GC esetek elsővonalbeli kezelése során, de nem volt lényeges különbség a kontrollhoz képest [50]. A bortezomib alkalmazásának részben gátat szab a viszonylag sok esetben kialakuló neurotoxicitása. Emiatt újabb szerek kerültek kifejlesztésre.

A carfilzomib egy újgenerációs proteaszómagátló molekula. Irreverzibilisen kötődik a 20S alegységhez, és így okoz gátlást. Alkalmazása mielóma multiplex kezelésében biztató, revlimiddel kombinálva rendkívül hatásos első- és másodvonalon is [45, 51]. Kimutatták, hogy rituximab-rezisztens limfómasejteken is képes hatást kifejteni [52]. Hatását vizsgálják ezért indolens limfómákban és CLL-ben is, de az eredmények még csak a biztonságosságot igazolták [53].

Az ixazomib egy szájon át szedhető inaktív molekula, ami gyorsan hidrolizálódik aktív molekulává, és a proteaszóma 20S alegységét gátolja. Mielóma multiplex kezelésében nagyon biztató eredményekről számoltak be úgy, hogy csak szájon át szedett gyógyszereket alkalmaztak (ixazomib, revlimid, dexamethason) [54].

Mindezen ismertetett kezelések vagy már elérhetőek, vagy hamarosan elérhetőek lesznek, és nagyban segíteni fogják a limfómás betegek kezelését. Mivel ilyen nagyszámú, sokszor új típusú és hatásmechanizmusú gyógyszerek állnak rendelkezésre, egyre nehezebb lesz a beteg számára legmegfelelőbb kezelést kiválasztani. A betegségek pontos patomechanizmusának további megértése fogja lehetővé tenni az egyre pontosabb célzást. Ez alapján a betegség típusára, mutációira illesztett célzott kezelést fogunk tudni a jövőben ajánlani a betegeinknek.

IRODALOM

1. Belada D, Georgiev P, Dakhil S, et al. Pixantrone-rituximab versus gemcitabine-rituximab in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Future Oncol* 12:1759–1768, 2016
2. Czuczman MS, Kahanic S, Forero A, et al. Results of a phase II study of bendamustine and ofatumumab in untreated indolent B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 94:633–641, 2015
3. Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 101:554–562, 2015
4. Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A, et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). *Eur J Cancer* 58:112–121, 2016
5. Segot A, Raffoux E, Lengline E, et al. Liposomal cytarabine in prophylaxis or curative treatment of central nervous system involvement in Burkitt leukemia/lymphoma. *Ann Hematol* 94:1859–1863, 2015
6. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 92:1927–1932, 1998
7. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 12:1013–1022, 2011
8. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 7:379–391, 2006
9. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 22:4711–4716, 2004
10. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOV-ER-60). *Lancet Oncol* 9:105–116, 2008
11. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108:3295–3301, 2006
12. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 123:2944–2952, 2014
13. Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood* 111:5486–5495, 2008
14. Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood* 119:3698–3704, 2012
15. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 29:1602–1604, 2015
16. Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, et al. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood* 119:5118–5125, 2012
17. Sehn LH, Goy A, Offner FC, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 33:3467–3474, 2015
18. Buckstein R, Fraser G, Cheung M, et al. Alemtuzumab and CHOP chemotherapy for the treatment of aggressive histology peripheral T cell lymphomas: a multi-center phase I study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16:18–28, 2016
19. Binder C, Ziepert M, Pfreundschuh M, et al. CHO(E)P-14 followed by alemtuzumab consolidation in untreated peripheral T cell lymphomas: final analysis of a prospective phase II trial. *Ann Hematol* 92:1521–1528, 2013
20. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 125:1236–1243, 2015
21. Federico M, Luminari S, Pellegrini C, et al. Brentuximab vedotin followed by ABVD +/- radiotherapy in patients with previously untreated Hodgkin lymphoma: final results of a pilot phase II study. *Haematologica* 101:e139–141, 2016
22. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 125:1394–1402, 2015
23. Kim YH, Tavallaei M, Sundram U, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol* 33:3750–3758, 2015
24. Goy A, Forero A, Wagner-Johnston N, et al. A phase 2 study of inotuzumab ozogamicin in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma refractory to rituximab alone, rituximab and chemotherapy, or radioimmunotherapy. *Br J Haematol* 174:571–581, 2016
25. Wagner-Johnston ND, Goy A, Rodriguez MA, et al. A phase 2 study of inotuzumab ozogamicin and rituximab, followed by autologous stem cell transplant in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56:2863–2869, 2015
26. Goebeler ME, Knop S, Viardot A, et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct blinatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase I study. *J Clin Oncol* 34:1104–1111, 2016
27. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 127:1410–1416, 2016
28. Bannani-Baiti N, Thanarajasingam G, Ansell S. Checkpoint inhibitors for the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Clin Immunol* 12:673–679, 2016
29. Evens AM, Balasubramanian S, Vose JM, et al. A Phase I/II multicenter, open-label study of the oral histone deacetylase inhibitor abexinostat in relapsed/refractory lymphoma. *Clin Cancer Res* 22:1059–1066, 2016
30. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, et al. Vorinostat, a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, promotes cell cycle arrest and re-sensitizes rituximab- and chemotherapy-resistant lymphoma cells to chemotherapy agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 142:379–387, 2016
31. Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, et al. Vorinostat combined with high-dose gemcitabine, busulfan, and melphalan with autologous stem cell transplantation in patients with refractory lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:1914–1920, 2015
32. Puwada SD, Li H, Rimsza LM, et al. A phase II study of belinostat (PXD101) in relapsed and refractory aggressive B-cell lymphomas: SWOG S0520. *Leuk Lymphoma* 57:2359–2369, 2016
33. Foss F, Horwitz S, Pro B, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T cell lymphoma: prolonged stable disease provides clinical benefits for patients in the pivotal trial. *J Hematol Oncol* 9:22, 2016
34. Oki Y, Buglio D, Fanale M, et al. Phase I study of panobinostat plus everolimus in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Cancer Res* 19:6882–6890, 2013
35. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol* 15:1019–1026, 2014
36. Miller BW, Przepiorka D, de Claro RA, et al. FDA approval: idelalisib monotherapy for the treatment of patients with follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma. *Clin Cancer Res* 21:1525–1529, 2015
37. Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, et al. A phase 1 study of the PI3K δ inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 123:3398–3405, 2014
38. Kim SJ, Shin DY, Kim JS, et al. A phase II study of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor plus CHOP for newly diagnosed peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol* 27:712–718, 2016
39. Schreiber S, Hoellein A, Decker T, et al. Everolimus maintenance in patients with mantle cell lymphoma not eligible for intensive therapy: results of a prematurely closed phase 2 study. *Leuk Lymphoma* 56:3227–3229, 2015

40. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 387:770–778, 2016
41. Hess G, Keller U, Scholz CW, et al. Safety and efficacy of temsirolimus in combination with bendamustine and rituximab in relapsed mantle cell and follicular lymphoma. *Leukemia* 29:1695–1701, 2015
42. Knight R. IMiDs: a novel class of immunomodulators. *Semin Oncol* 32:S24–S30, 2005
43. Ji D, Li Q, Cao J, et al. Thalidomide enhanced the efficacy of CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: A phase II study. *Oncotarget* 7:33331–33339, 2016
44. Wang Y, Yang F, Shen Y, et al. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs in multiple myeloma: a meta-analysis and systematic review. *J Natl Cancer Inst* 108. pii: djv342, 2016
45. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372:142–152, 2015
46. Hitz F, Zucca E, Pabst T, et al. Rituximab, bendamustine and lenalidomide in patients with aggressive B-cell lymphoma not eligible for anthracycline-based therapy or intensive salvage chemotherapy - SAKK 38/08. *Br J Haematol* 174:255–263, 2016
47. Nowakowski GS, LaPlant B, Habermann TM, et al. Lenalidomide can be safely combined with R-CHOP (R2CHOP) in the initial chemotherapy for aggressive B-cell lymphomas: phase I study. *Leukemia* 25:1877–1881, 2011
48. Fedele PL, Gregory GP, Gilbertson M, et al. Infusional dose-adjusted epoch plus bortezomib for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Ann Hematol* 95:667–668, 2016
49. Till BG, Li H, Bernstein SH, et al. Phase II trial of R-CHOP plus bortezomib induction therapy followed by bortezomib maintenance for newly diagnosed mantle cell lymphoma: SWOG S0601. *Br J Haematol* 172:208–218, 2016
50. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, et al. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. *Blood* 126:1893–1901, 2015
51. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 125:449–456, 2015
52. Gu JJ, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Kaufman GP, et al. The novel proteasome inhibitor carfilzomib induces cell cycle arrest, apoptosis and potentiates the anti-tumour activity of chemotherapy in rituximab-resistant lymphoma. *Br J Haematol* 162:657–669, 2013
53. Awan FT, Flynn JM, Jones JA, et al. Phase I dose escalation trial of the novel proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56:2834–2840, 2015
54. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1621–1634, 2016

FELHÍVÁS

Tisztelt Tagtársunk!

Tájékoztatjuk, hogy a **Magyar Onkológusok Társasága®**, mely közhasznú civil szervezet, jogosult az SZJA 1%-ának befogadására, amennyiben javára ilyen felajánlás történik.

Kérjük, hogy

adója 1%-ával támogassa társaságunkat,

ezzel is elősegítve az általunk kitűzött célok megvalósítását, melyek: egészségmegőrzés, betegségmegelőzés, gyógyító, egészségügyi rehabilitációs tevékenység, tudományos tevékenység, kutatás, ismeretterjesztés.

Szakmai és tudományos tevékenységünkkel hozzájárulunk a rosszindulatú daganatos betegségek keletkezésével, megelőzésével, kimutatásával és kezelésével kapcsolatos ismeretek gyarapításához és azok elterjesztéséhez.

Segítségüket megköszönjük, a támogatás felhasználásáról – az előírásoknak megfelelően – nyilvános tájékoztatást, elszámolást adunk.

Adószámunk, melyre a támogatást várjuk:

19000479-1-43



Dr. Mangel László
a MOT® elnöke

Dr. Ágoston Péter
a MOT® főtitkára

Dr. Vincze Borbála
a MOT® kincstárnoka