

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A krónikus lymphoid leukaemia kezelésének
időszerű kérdései, a kemoimmunoterápia szerepe
a célzott kezelések idején**

Dr. Szász Róbert

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021

A krónikus lymphoid leukaemia kezelésének időszerű kérdései, a kemoimmunoterápia szerepe a célzott kezelések idején

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Szász Róbert okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája
(klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Takács István, PhD
Dr. Ujfalusi Anikó, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora
Dr. Nagy Zsolt, PhD

Az értekezés védésének időpontja (online formában): 2021. november 29. 13 óra.

A nyilvánosságot online biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a szaszr@med.unideb.hu e-mail címre a vitát megelőző munkanap (2021. november 26.) 12 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

Bevezetés

A krónikus lymphoid leukaemia (CLL) a lymphoid rendszer malignus megbetegedése. A betegséget inkompetens, monoklonális B lymphocyták felszaporodása jellemzi.

A betegség incidenciája alapján hazánkban megközelítően 420 új beteggel számolhatunk évente, és egyidőben kb. 4500 betegnél áll fent a CLL diagnózisa. A CLL összességében indolens lefolyású 10 éves átlagos túléléssel, de a túlélést számos tényező befolyásolja, és széles határok között változik. A CLL az esetek megközelítően 30%-ban nem, vagy csak lassan progrediál, így kezelést nem igényel. A CLL malignus betegségekben szokatlan kezelési stratégiája a fenti tényeken alapszik. A betegek kezelése csak az egyértelmű progresszió jeleinek megléte esetén javasolt. A 10 évvel ezelőtt domináns kemoimmunoterápiák helyét egyre inkább a célzott kismolekulákkal történő kezelés veszi át. Ez utóbbiak a sejten belüli jelátviteli mechanizmusokat célozzák meg. A kemoimmunoterápia továbbra is fontos szerepet játszik a kezelési stratégia kialakításában. Míg a relabáló esetekben a modern kezelések teljes túlélési előnyt jelentenek az ismételt kemoterápiával szemben, addig az első vonalban egyelőre teljes túlélési előny nem látható, így a kemoimmunoterápia továbbra is alkalmazható.

A választási lehetőségek miatt kiemelt jelentőségű a kezelések optimális célcsoportjainak kijelölése. Ezt a célt jól szolgálják a „real-life” adatokból nyert retrospektív adatok. A 2000-es évek elejétől terjedt el a fludarabin, ciklofoszfamid és rituximab (FCR) kombinációja, mely mai napig a leghatékonyabb kemoimmunoterápia CLL-ben. A hatékonysága révén a betegek széles körében alkalmazták, így felismerésre kerültek a kezeléssel összefüggő toxicitási adatok. A CLL-ben észlelhető idős átlagéletkor, az ezzel járó társbetegségek az újabb kezelési lehetőségek tükrében az FCR kezelés célcsoportjának beszűkítését eredményezi, azonban hatékonysága miatt a kezelési lehetőségek repertoárjának továbbra is megkerülhetetlen része.

Az idősebb, sérülékeny CLL-es betegek „real-life” kezelésének szintén bevett része a dózisintenzitás csökkentése. Sajnálatos módon azonban a dóziscsökkentések progresszióra kifejtett következménye gyakran rejtve marad a kezelőorvos előtt. A kezelési szokások statisztikai értékelése ezt a hiányt pótolja, segítve ezzel a dózisok, illetve elsősorban a megfelelő terápiás modalitás körültekintő kiválasztását a kezelés során.

1. Irodalmi áttekintés

1.1. A CLL epidemiológiája, diagnózisa és prognózisa

A krónikus lymphoid leukaemia alapvetően az idős kor betegsége, megjelenésének mediánja 70 év körül van. A betegeknek csak 15%-a 55 év alatti, de akár a húszas életévben is megjelenhet.

A CLL a leggyakoribb leukaemia a nyugati országokban. Férfiakban gyakoribb, mint nőkben, a nemek közti megoszlása 1.3-1.7:1 közötti. Európában a betegség előfordulása megközelítőleg 4-6/100 000.

A CLL pathogenesise egyéb daganatokhoz hasonlóan többlépcsős és több tényezőes folyamat, melynek nem minden részlete ismert. A CLL-ben számtalan genetikai eltérés kimutatható, de ellentétben néhány malignus hematológiai betegséggel ezek egyike sem egyenes oka a betegségnek, inkább a progresszióját befolyásolják. A pathogenesis fő tényezői a B-sejt receptor fokozott működése, az apoptózis gátlása, epigenetikai eltérések jelenléte, mikrokörnyezet pozitív visszacsatolásai és a betegség progressziójához vezető „driver” mutációk megjelenése. Mai ismereteink szerint a CLL-t mindig megelőzi a monoklonális B-sejtes lymphocytosis (MBL). Az MBL definíció szerint olyan állapot, mikor kimutatható bizonyos számú CLL fenotípusú sejt, de a CLL diagnosztikus kritériumai nem teljesülnek. A pathogenesisben korábban az apoptózis szerepét hangsúlyozták, hiszen a CLL sejtek 99%-a nem osztódó G0 fázisban van, apoptózisuk gátolt, mely végső soron a lymphocyták akkumulációjához vezet. Az apoptózis gátlása a BCL2 és egyéb antiapoptotikus fehérjék felszaporodására vezethető vissza. Ma már egyértelmű, hogy a CLL proliferatív betegség, ahol a proliferációs ráta jó korrelációt mutat a betegség progresszivitásával. A B-sejt receptor (BCR) jelút vonal fokozott működése különböző mértékben, de egységesen jellemzi a CLL sejteit. A sejtproliferáció, differenciálódás, apoptózis, adhézió és migráció mind a BCR jelút kontrollja alatt állnak. A BCR fokozott aktivációjában bizonyos (auto)antigének játszhatnak szerepet. A felfedezés, hogy egyes CLL betegek B-sejt receptor immunglobulinja "sztereotipizált" - azaz szinte azonos – ugyancsak azt sugallja, hogy az (auto)antigén szelekció szerepet játszhat a betegség pathogenesisében. A mikrokörnyezetből érkező szignálok jelentőségét hangsúlyozza, hogy a sejtproliferáció nem a keringő leukaemiás populációban történik. Az epigenetikai eltérések szerepét mutatja a microRNS-ek (miR) mutációja vagy emelkedett szintje (miR-21, miR-155). A miR-ek a TP53 rendszerrel, a BCL2 expresszióval (miR-15a, miR-16-1) és egyes BCR jelút egyes fehérjéivel is kapcsolatban állnak. A CLL-ben másodlagosan a T- és NK-sejtek működése is zavart szenved. Az NK-sejtek száma különböző mértékben csökkent. A defektív B- és T-sejt működés következménye az ismert hypogammaglobulinaemia, továbbá autoimmun hemolitikus anaemia, thrombocytopenia vagy tiszta vörös vérsajt aplasia kialakulása. A defektív

immunitás fontos következménye az infekciók fokozott veszélye és a másodlagos daganatok megjelenése.

A CLL-re legtöbbször rutin vérvétel során észlelt emelkedett fehérvérsejt szám utal. Gyakori manifesztáció a fájdalomtalan nyirokcsomók megjelenése. A betegek kevesebb, mint 10%-a jelentkezik típusos B tünettel. A betegek egy része a CLL szövödményével jelentkezik orvosnál: fertőzések, autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA), idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP), tiszta vörösvérsejt aplasia (pure red cell aplasia, PRCA).

A CLL diagnózisához a perifériás vérben $\geq 5 \times 10^9/l$ B-lymphocyta jelenléte szükséges, mely legalább 3 hónapon keresztül perzisztál. A vérkenetben megtalálható leukaemiás sejtek jellemzően kicsi, érett lymphocyták. A sejtek szétesése után megmaradt, Gumprecht rögzént ismert elkenődött sejtmag további CLL-re jellegzetes eltérés. A B-lymphocyták klonalitását áramlási citometriával kell alátámasztani. A CLL sejtek a CD5 felületi antigént a CD19, CD20 és CD23 B-sejt antigénnel együtt expresszálják. A leukaemiás klón minden sejtje ugyanazt a κ vagy λ immunglobulin könnyű láncot hordozza.

A krónikus lymphoid leukaemia lefolyása jelentős különbségeket mutat. A betegek egy részét 2-3 év alatt elveszítjük, másoknál egy kezdeti indolens lefolyás után a betegség agresszívabb képét mutatja, de a tartósan indolens betegség mellett a túlélés akár 20 év is lehet. A beteg kb. harmada sohasem igényel kezelést, és tekintettel arra, hogy a CLL az időskor betegsége, a halálozás 20-30%-a nem a CLL-lel függ össze. Az átlagos túlélés kb. 10 év.

A nagy éltérést mutató kórlefolyás miatt a prognosztikai faktorok kiemelt jelentőségűek. Egyes prognosztikai faktorok prediktív értékkel is bírnak; előre jelzik az egyes kezelésekre adott várható választ vagy annak hiányát. A leukaemia sejtek immunglobulin variábilis nehéz lánc (IGHV) génjei lehetnek szomatikusan mutáltak vagy nem mutáltak. A nem mutált IGHV gént hordozó leukaemiás sejtekkel rendelkező betegek túlélése rövidebb azokénál, akiknek IGHV génjük mutált. Betegségük gyorsabban progrediál, hamarabb kiújul és egyéb rossz prognosztikai tényezők társulása is gyakoribb.

A "sztereotipizált" B-sejt receptor immunglobulinok felismerése az antigén szelekció szerepét támasztja alá. Az IGHV 3. hypervariábilis régió (complementarity-determining region 3, CDR3) megosztott szekvencia motívumai alapján a betegek körülbelül egyharmada tartozik a sztereotipizált csoportba. Úgy tűnik, hogy ezen alcsoportok némelyike hasonló prognózist is mutat. Például az IGHV3-21 génhasználattal jellemezhető subset #2 (2-es sztereotípiás alcsoport) prognózisa az IGHV mutációs státuszától függetlenül kedvezőtlen.

A genetikai eltéréseket tradicionálisan fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH) vizsgáljuk. A FISH segítségével az összes CLL eset 80 %-ban citogenetikai eltérés azonosítható. A leggyakoribb deléciók a 13-as kromoszóma hosszú karját érintik. További gyakori kromoszóma rendellenességek a 12-es kromoszóma triszómiája, a 11-es

kromoszóma hosszú karjának és a 17-es kromoszóma rövid karjának deléciója. Egyéb rossz prognózist jelentő genetikai eltérések hiányában a 13q deléció és 12-es triszómia jobb prognózist jelent, mint a FISH negatív esetek. A 11q és 17p deléció viszont rosszabb prognózissal társul. Ezek közül legfontosabb prognosztikai és prediktív értéke a 17p deléciónak van. A szekvenálással kimutatható TP53 mutáció a p53 fehérje hasonló defektusát eredményezi. A p53 fehérje diszfunkciója a leukaemia részleges vagy teljes kemorezisztenciájával jár. A klasszikus kariotipizálással kimutatható komplex kariotípus (kromoszómális rendellenességek száma ≥ 5) rossz prognózist jelent. A lymphocytá kettőződési idő kifejezi a leukaemiás sejtek osztódási gyakoriságát. Fél évnél rövidebb kettőződési idő progresszív betegség mellett szól. További markerek a teljesség igénye nélkül: $\beta 2$ -microglobulin, CD38, timidin-kináz, ZAP-70. IL-8, CD49d, csontvelői infiltrációs mintázat.

A stádiumbeosztásnak két, széles körben elfogadott rendszere van, amelyet mind a betegellátásban, mind a klinikai vizsgálatokban használnak: Rai és Binet. Mindkét besorolás három, különböző prognózisú alcsoportot tartalmaz. Mindkettő kizárólag fizikális vizsgálatra és standard laboratóriumi tesztekre támaszkodik.

A stádiumbeosztást a legfontosabb prognosztikai biomarkerekkel kiegészítve vezették be a CLL nemzetközi prognosztikai indexet (CLL-IPi). Ez olyan súlyozott pontszámokból áll, ami a klinikai stádiumot, az életkort, az IGHV mutációs státuszt, a szérumb2-mikroglobulint és a del(17p) és/vagy a TP53 mutációkat veszi figyelembe. Ennek segítségével jól elkülöníthető a CLL 4 különböző lefolyású alcsoportja.

Kezelés után az optimális végpontnak a komplett remisszió elérését tartjuk. A komplett remisszió azonban nem jelenti a leukaemia teljes eradikációját. A vérben és csontvelőben jelen lévő maradék betegséget minimális reziduális betegségnek (MRD) hívjuk. Prospektív vizsgálatok igazolták, hogy a kezelés után MRD negatív betegek hosszabb progresszió mentes túlélésre számíthatnak. Egyes kemoimmunoterápiával kapcsolatos klinikai tanulmányokban az MRD negatív parciális remisszió jobb prognózissal társult, mint a komplett remisszió MRD pozitivitással. Mindezek miatt kezelés után az MRD fontos végpontként használható. Az MRD által irányított kezelés a kidolgozás alatt álló terápiás stratégiák része. Az MRD kimutatására legelterjedtebb módszer az áramlási citometria.

1.2. A CLL kezelésének indikációi

Számos randomizált vizsgálat eredménye igazolta, hogy a korai kezelés nem javítja a betegek túlélését. A kezelés indikációja jelenleg egyértelműen a Rai III-IV stádium vagy progresszív betegség (csontvelői elégtelenség, masszív nyirokcsomó megnagyobbodás, jelentős splenomegalia, progresszív lymphocytosis, szteroid refrakter/dependens autoimmun cytopenia, CLL-hez köthető panaszok). Megjegyzendő, hogy ezek a

tapasztalatok a modern kezelések előtti időszakból származnak. A korai leukaemia ellenes beavatkozás még modern BCR inhibitorokkal vagy BCL2 antagonistákkal, illetve monoklonális antitest kombinációval is csak klinikai tanulmányban javasolt.

A betegség relapszusa nem jelenti azt, hogy a beteget ismételtelen kezelni kell. A másod- és többed vonalbeli kezelések indikációja az elsővonalbeli kezelés kritériumaival egyező.

1.3. A CLL kezelése

A betegség mai ismereteink szerint, a jelenlegi standard gyógyszerekkel nem gyógyítható, így kezelése során remissziók és relapszusok váltják egymást. Ki kell hangsúlyozni, hogy a betegek kb. 30%-a soha nem igényel kezelést, így az ajánlásokban meghatározott kezelési indikációk betartása fokozott jelentőségű.

A CLL-ben szenvedő betegek kezelése egyre inkább egyénre szabottá válik, mivel nincs egyetlen kizárólagosnak tekinthető terápiás protokoll sem első vonalban és a relapszusok kezelésére sem. A CLL kezelésével kapcsolatos ismeretek az új gyógyszerek és az új gyógyszer kombinációk nagy száma miatt gyorsan bővülnek, emiatt tartós érvényű ajánlások nehezen adhatók. A nemzetközi ajánlásokat a gyógyszerek országokénti különböző elérhetősége jelentősen módosítja.

1.3.1. A legfontosabb alkalmazott gyógyszerek

Az 1960-as évek óta évtizedekig a klorambucil volt a CLL elfogadott kezelése, melyet esetleg szteroiddal egészítettek ki. A kezelésre adott válaszarány 30-50% közötti volt, alacsony – 5%-os – komplett remisszió mellett. A 80-es évek vége óta ismeretesek javuló eredmények a fludarabinnal majd a 90-es évektől fludarabin és ciklofoszfamid (FC) kombinációval. A teljes válaszarány ezekkel a kezelésekkel folyamatosan emelkedett (50-80%, majd 75-90%), és a komplett remisszió aránya is nőtt (20-30%, 35%). Ugyanakkor ezen szerek egyike sem tekinthető standard kezelésnek a 2010-es évektől. Az anti-CD20 monoklonális antitestek a CLL-ben alkalmazott más hatáspontú kezelések fontos partnerei a mai napig. Három monoklonális antitestet hagytak jóvá a CLL kezelésében, az obinutuzumabot, az ofatumumabot és a rituximabot.

A Bruton tirozin-kináz a B-sejt-receptor és a citokin-receptor útvonalak alapvető eleme. A B-sejt receptor aktiválása a sejtek több esszenciális funkcióját aktiválja (sejtprolifерáció, apoptózis gátlás, „homing” receptorok expressziója). Az ibrutinib irreverzibilisen gátolja a Bruton tirozin-kinázt, ami a rosszindulatú B-sejtek túlélésének és proliferációjának csökkenését eredményezi. Mellékhatásai közül a hypertonia, a pitvarfibrillatio és a thrombocytopathiás vérékenység emelhető ki. Az újabb generációs

BTKi, az acalabrutinib szintén jóváhagyott kezelés CLL-ben, valamivel kedvezőbb mellékhatásprofilal.

Az idelalizib a foszfatidilinozitol 3-kináz δ izoformáját (PI3K δ) gátolja. A gátlás a malignus tumorsejtek apoptózisához vezet. Ezenkívül az idelalizib számos jelátviteli utat gátol, beleértve a B-sejt receptorokat és a CXC kemokin receptorokat (CXCR4 és CXCR5). Az idelalizib a CLL terápiájára 2014 óta használható. A duvelizib, egy újabb PI3K inhibitor, ami a PI3K δ és PI3K γ kettős gátlását eredményezi. A δ izoform gátlása rosszindulatú daganatos sejtek apoptózisát váltja ki, míg a γ izoform gátlása a tumor mikrokörnyezetében található támogató sejtek differenciálódását és migrációját csökkenti.

A BCL2 fehérje a CLL-ben fokozottan expresszálódik, és az apoptózis gátlásával a leukaemiás B-sejtek túlélését eredményezi. A venetoclax közvetlenül gátolja a BCL2-t, aktiválva a proapoptotikus fehérjét és helyreállítva az apoptózist. Az FDA először 17p deléciós CLL betegek kezelésére fogadta el 2016-ban, de indikációs területe azóta gyorsan bővül.

1.3.2. Első vonalbeli kezelések

A fludarabin és ciklofoszfamid rituximabbal történő kiegészítése kedvezőbb progresszió mentes túlélést eredményezett és az általános túlélést is javította. Az FCR300 vizsgálatban 95%-os válaszarányt (ORR), 72%-os teljes válaszarányt (CR) és 6,4 éves átlagos progresszió mentes túlélést (PFS) észleltek. Az eredményt más tanulmányok is megerősítették. Az FCR300 vizsgálat hosszú távú eredményei azt mutatták, hogy a mutált IGHV-val rendelkező betegek fele, akik a kezelés végén minimális reziduális betegségre negatívak voltak korábban nem tapasztalt kiváló eredményt értek el, a 12.8 évnél megfigyelt PFS 79,8% volt. Ezen adatok alapján egyelőre az FCR tartható a legjobb választásnak a fiatal, fitt, IGHV mutált, TP53 aberráció nélküli betegek számára.

Az FCR terápiát nem tolerálják jól a 65 év feletti betegek vagy a társbetegségben szenvedők, főleg olyan mellékhatások gyakoribb előfordulása miatt, mint a hosszan tartó myeloszuppresszió és a fertőzések. Idősebb betegeknél jobb tolerálhatóságot és hasonló hatékonyságot igazoltak a bendamustin és rituximab kezeléssel. A CLL10, 3. fázisú, randomizált vizsgálat összehasonlította az első vonalbeli FCR-t a BR-rel szemben. A 17p deléciós betegeket kizárták a tanulmányból. Az eredmények azt mutatták, hogy az FCR hatékonyabb volt a BR-nél (PFS 55,2 hónap vs. 41,7 hónap), de a 65 évnél idősebb betegeknél fokozódott a cytopenia és a fertőzés gyakorisága az FCR karban. Az alcsoport elemzés nem mutatott különbséget a PFS-ben az FCR és a BR között a 65 évnél idősebb betegek körében. Ezért a BR ebben a betegcsoportban előnyösebbnek tartható.

A 65 évnél idősebb, 17p deléció nélküli betegek kezelésére az ibrutinib és a klorambucil hatékonyságát első vonalban a RESONATE 2 vizsgálatban hasonlították össze. Ez a 3. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat bebizonyította, hogy az ibrutinib

hatékonyabb, mint a klorambucil, valamint kedvezőbb toxicitási profillal rendelkezik. Az ibrutinib ezzel a vizsgálattal felkerült az első vonalbeli választási lehetőségek közé. A 65 év feletti, illetve nagy dózisu kemoterápiára nem alkalmas fiatalabb betegek kezelésére azonban egyéb terápiás lehetőségek is nyíltak.

Az FCR és a BR alapvetően nagy dózisu kemoterápiának tartható, bár különböző tervezett dózismódosításokkal idősebb, és társbetegségekkel rendelkező betegekben is használatosak voltak. A toxicitás jelentős kockázata miatt az ezekkel végzett nagy klinikai vizsgálatok kizárták azokat az elesett betegeket, akiknek többféle társbetegsége volt. Ezen betegek esetében a betegséggel összefüggő tünetek kezelése és az életminőség fenntartása előtérbe kerül a kezelési célok között. A klorambucil monoklonális antitestekkel kombinálva előnyös ezekben a helyzetekben. Az első kombinációs tanulmányokat rituximabbal végezték, az ORR 82-84%, a medián PFS 24-35 hónap volt. Ezt követően az ofatumumabot és az obinutuzumabot klorambucillal kombinálva végeztek vizsgálatokat, az ORR 82% és 78%, a PFS 23 hónap és 29 hónap volt. A CLL11 tanulmányban az obinutuzumab PFS tekintetében felülmúlta a rituximabot (28.9 hónap vs. 15.7 hónap), a teljes túlélésben 60 hónapos megfigyelés után mutatkozott szignifikáns különbség. A median OS-t csak a rituximab karban érték el, ami 73,1 hónap volt. Ezen kombinációk mindegyike használható az elesett általános állapotú CLL-es betegek kezelésére.

A CLL14 vizsgálatban olyan nem fit betegek vesznek részt, akiknek a CIRS pontszáma >6 és/vagy a kreatinin clearance <70 ml/min. A közelmúltban ismertetett 2 éves eredmények alapján az obinutuzumab, venetoclax kombináció kedvezőbb progresszió mentes túlélést biztosít, mint a klorambucillal kombinált obinutuzumab. A progresszió nélküli medián túlélést még nem érték el a venetoclax, obinutuzumab csoportban a klorambucil, obinutuzumab csoportban látható 35.6 hónappal szemben.

1.3.3. Relabáló/refrakter CLL-es betegek kezelése

Szinte minden korábban már kezelt CLL-es beteg visszaesik valamikor, de ez nem jelenti azonnal a kezelés indikációját. A megfelelő terápia kiválasztásában a korábbi terápiák sikerességét és tolerálhatóságát, a remisszió idejét, a megismételt prognosztikai vizsgálatok eredményeit, a beteg jellemzőit és általános állapotát vesszük figyelembe.

A kemoimmunoterápia egyre kevesebb szerepet kap a relapszusok kezelésében. Semmiképpen nem javasolt, ha a beteg kemoimmunoterápia után korán, 24-36 hónapon belül esett vissza, mert általában ez agresszív betegséggel, és standard kemoimmunoterápiák mellett rövid teljes túléléssel társul. Késői relapszusok kezelésére is csak ott alkalmazzák, ahol a modern szerek elérhetősége limitált.

A 2. fázisú, nyílt RESONATE-17 multicentrikus vizsgálat az ibrutinib hatékonyságát értékelte relabáló/refrakter körülmények között. A vizsgálatba 144 beteget vontak be, akik mindegyikénél 17p delécio volt észlelhető, mindannyian ibrutinibet kaptak a betegség

progressziójáig, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitást nem észleltek. Az átlagos 11,5 hónap megfigyelés után a betegek 64%-a reagált; a medián 27,7 hónapos utánkövetés során pedig 83%. A PFS aránya 63%, az OS aránya pedig 75% volt a 24. hónapban, ami ebben a nagy kockázatú csoportban kiváló eredmény a kemoimmunoterápiával észlelhető egy évnél rövidebb medián PFS-hez képest. A RESONATE, randomizált, 3. fázisú vizsgálatban az ibrutinibet és az ofatumumabot hasonlították össze relabáló CLL-ben, 195 beteget vontak be az ibrutinib karba, és 56 betegnél volt 17p deléció kimutatható. Az ORR az ibrutinib és az ofatumumab karokban 90%, illetve 25% volt. A medián PFS 44.1 hónap volt az ibrutinib karban az ofatumumab karban számított 8.1 hónaphoz képest. Az ibrutinib előnye az összes alcsoportban megfigyelhető volt, beleértve a nem mutált IGHV-t, a 17p deléciót és a 11q deléciót is.

Az idelalizibet rituximabbal kombinálva hasonlították össze a rituximab monoterápiával. Ez a tanulmány jelentősen jobb válaszarányt mutatott az idelalizib karban. Az ORR 81% és 13%, az OS 92% és 80%, a 24 hétnél mért PFS 93% és 46% volt az idelalizib és a placebo karon, ez utóbbi 5.5 hónap medián PFS-t jelent. Az idelalizib plusz rituximab karban a hatékonyság nem különbözött szignifikánsan különböző prognosztikai csoportokban, beleértve a 17p deléció, TP53 mutáció és 11q deléció miatt rossz prognózisú betegeket is. Az idelalizib hatékonyságát a jelentős toxicitás árnyékolja be, különösen az életet is veszélyeztető colitis, a tüdőgyulladás és a hepatitis. Az idelalizibet azoknak a relabáló betegeknek ajánljuk, akik nem tolerálják az ibrutinibet és a venetoclaxot, illetve azokra rezisztensek.

A 3. fázisú DUO vizsgálatban összehasonlították a duvelizibet az ofatumumabbal. A tanulmány szignifikáns PFS előnyt mutat a duvelizib karban (13,3 és 9,9 hónap), beleértve azokat a betegeket is, akiknél 17p deléció és/vagy TP53 mutáció volt kimutatható. Ez alapján az FDA jóváhagyta a duvelizibet minden relabáló/refrakter CLL-ben szenvedő beteg számára, akik legalább 2 korábbi terápiát kaptak.

A venetoclax monoterápia a tumortömeg gyors csökkenését váltja ki. A mért ORR 77%, és a komplett remisszió 30% előrehaladott betegségben szenvedő, többszörösen relabáló betegekben. A fő mellékhatások a neutropenia és a tumor lysis szindróma voltak, ami a dózis folyamatos emelésével és a tumor lysis rizikó megfelelő meghatározásával kiküszöbölhető. A venetoclax egy másik tanulmányban 79,4-es ORR-t mutatott 12,1 hónapos átlagos követés során relabáló/refrakter CLL-ben szenvedő betegeknek, akiknek 17p deléciója volt. Ez a vizsgálat a venetoclax monoterápia jóváhagyását eredményezte azoknál a betegeknek, akiknek relabáló/refrakter CLL-je van 17p delécióval.

A közelmúltban lezárt, 3. fázisú MURANO-vizsgálat relabáló/refrakter CLL-ben szenvedő betegek venetoclax, rituximab és a bendamustin, rituximab kombinációját hasonlította össze. A PFS 53.6 hónap volt a venetoclax és rituximab kombinációs karban a bendamustin és rituximab kar 17 hónapjához képest.

A célzott kezelések előretörése ellenére a kemoimmunoterápia továbbra is standard első vonalbeli kezelésnek tartható CLL-ben. A relabáló/refrakter CLL-es betegek kezelésére viszont a kemoimmunoterápia ma már nem ajánlott.

2. Célkitűzések

- Jelenleg nem állnak rendelkezésre a hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott kemoimmunoterápiával kapcsolatos országos adatok. Célunk volt a krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegek rituximabbal kombinált kemoterápiára vonatkozó országos „real life” adatgyűjtés. Az adatgyűjtés az általános válaszarány meghatározására vonatkozott. Célunk volt továbbá az életkor, CIRS pontszám, illetve kromoszóma mutációk (17p, ill. 11q deléciók) szerinti alcsoportokban mért ORR-ek meghatározása.
- Az országos vizsgálat keretében másodlagos cél volt annak a felmérése, hogy a kezelés előtt ajánlott genetikai vizsgálatok milyen gyakorisággal történnek meg.
- A klinikánkon FCR protokoll szerint kezelt betegek adatainak feldolgozásával fő célunk az volt, hogy a tartós cytopeniák gyakoriságát meghatározzuk az alkalmazott dózisok és a fittség függvényében. A célzott kezelések térnyerésével az FCR protokoll használata a valóban fitt betegekre korlátozódik. A reális toxicitási adatok megismerése érdekében az FCR protokoll szerint kezelt betegekben kialakult hosszútávú cytopeniák gyakoriságát kívántuk összevetni a célzott terápiás lehetőségek előtti és az alatti időszakban.
- Másodlagos cél volt remissziós ráta és a következő kezelésig eltelt idő meghatározása.

3. Betegek és módszerek

3.1. A rituximabbal kombinált elsővonalas kemoterápiában részesülő betegek körében készült tanulmány

Ez a tanulmány egy nyílt, nem randomizált, egykarú, országos, multicentrikus, obszervációs vizsgálat volt, melyben olyan korábban nem kezelt betegek vehettek részt, akiknél rituximabbal kiegészített standard kemoterápiás kezelést kezdtek.

A vizsgálatba 9 hazai vizsgálati centrumból legfeljebb 200 beteg bevonását terveztük. A vizsgálat a későbbiekben hat további centrummal bővült, a tervezett betegszám pedig 150-re módosult. A betegeket a mindennapi gyakorlatnak megfelelően a helyi protokollok szerint kezelték. Az adatgyűjtés 2014. áprilisától 2016. decemberéig tartott.

A vizsgálat során a betegek követése a rutin klinikai gyakorlatnak megfelelően történt. Az adatgyűjtést a klinikai vizsgálatoknak megfelelő internetes felületen végeztük. A bevonás után minden kezelési ciklus alkalmával, majd a kezelés befejezése után 2 hónappal gyűjtöttünk adatokat (demográfiai adatok, kezelési indikáció, diagnózist alátámasztó adatok, FISH, kezelési adatok). Mindegyik viziten rögzítésre kerültek a rituximab terápia, valamint a kísérő kemoterápia adatai, továbbá a nemkívánatos események. Az utolsó ciklust követő két hónapon belül került rögzítésre az indukciós kezelésre adott terápiás válasz.

Az elsődlegesen vizsgált végpont a betegek körében mért ORR volt. A vizsgálat másodlagos változói az életkor, CIRS pontszám, illetve kromoszóma mutációk (17p, ill. 11q deléciók) szerinti alcsoportokban mért ORR-ek voltak, ez az alcsoportelemzés az alacsony betegszámú alcsoportok torzító hatása miatt végül nem került publikálásra.

A gyógyszerbiztonságossági elemzés során mindazon betegek adatai kiértékelésre kerültek, akik a vizsgálat során legalább egy dózis rituximabot kaptak.

Az elektronikus adatlapokban a forrásdokumentumok (kórlapok, leletek) alapján rögzített adatok megfelelőségét rendszeres monitorozással biztosítottuk. Az adatkezelés a Helsinki Nyilatkozat etikai irányelveinek megfelelően történt.

3.2. Az FCR kombinációval végzett tanulmány

2012. január és 2016. január között 120 CLL-es beteget kezeltünk FCR protokoll szerint, akiknek adatait retrospektív módon, az elektronikus klinikai adatbázis felhasználva gyűjtöttük össze. FCR kezelésre való alkalmasságuk megállapításához a kezelés elkezdésekor betöltött korukat, eGFR szintjüket és komorbiditásukat vettük figyelembe. A társbetegségek standardizálása érdekében a CIRS score-t használtuk.

A kezelés eredményét a vérkép és fizikális vizsgálat alapján határoztuk meg. A komplett és parciális remisszió vagy stabil betegség és a progresszió megállapításánál a kezelőorvos véleménye volt a mérvadó. A válasz elvesztése nem volt mindig megfelelően dokumentálva, ezért a kezelést igénylő progressziót vettük figyelembe, mely a retrospektív adatokból is pontosan meghatározható, egyben relevánsabb adat.

Összehasonlításképpen egy másik kisebb, 14 betegből álló kohortot adtunk a vizsgálathoz, akiket 2016 februárja és 2019 januárja között kezeltünk, amikor az ibrutinib kiszélesedő javallatokkal elérhetővé vált (TP53 aberráció minden kezelési vonalon, második vonal korlátozás nélkül és az utóbbi időben az első vonal az IGHV nem mutált betegknél).

A vizsgálat fő célja a tartós cytopeniák előfordulási gyakoriságának vizsgálata volt a komorbiditás, a kor és a vesefunkció függvényében. A cytopeniát tartósnak ítéltük, ha az 2 hónapon túl is fennállt. Csak a terápia befejezése után meglévő, és a kemoterápiának tulajdonítható 3 vagy 4 súlyosságú cytopeniákat vettük figyelembe (1 G/l alatti neutrophil szám, 80 g/l alatti hemoglobin szint és 50 G/l alatti thrombocytá szám).

Hazánkban az FCR kezelés orális fludarabinra adaptált változata terjedt el a megfelelő ekvivalens dózissal (fludarabin po: 40 mg/m² 3 napon át, ciklofoszfamid po: 250 mg/m² 3 napon át, rituximab: 375 mg/m² az 1. ciklusban, majd 500 mg/m² a 2-6. ciklusokban).

A teljes dózisú FCR kezelésre alkalmatlan betegek redukált dózisú FCR kezelésben részesülhettek. Ha a beteg kreatinin clearance 70 ml/min alatti, a fludarabin dózisát ajánlott legalább 50%-kal csökkenteni.

4. Statisztikai értékelés

A rituximabbal kiegészített kísérő kemoterápiára vonatkozó adatok, valamint a teljes betegpopuláció és az egyes alcsoportok szerinti válaszráták értékelése leíró statisztikai módszerek alkalmazásával történt. Az elsődleges, valamint másodlagos célokban felsorolt ráták a százalékos adatok mellett azok 95%-os konfidencia intervallumaival is jellemzésre kerültek.

A fludarabin, ciklofoszfamid és rituximab kezelésben résztvevők adatainak ismertetésére szintén a leíró statisztika módszereit alkalmaztuk. Pearson khi-négyzet tesztjét használtuk a kategorikus változók összehasonlítására és a függetlenség értékelésére, a következő kezelésig eltelt időt Kaplan-Meier görbével szemléltettük.

5. Eredmények

5.1. A rituximabbal kiegészített elsővonalas kemoterápiás vizsgálat

5.1.1. Betegadatok a rituximabbal kombinált kemoterápiás csoportban

A protokoll szerinti (PP) populáció 78 betegből állt. A kizárt betegek túlnyomó többsége (68 beteg) nem kapta meg a kezelést mind a 6 ciklusát nemkívánatos esemény (24 beteg), egyéb okból bekövetkező halál (5 beteg), beleegyező nyilatkozat visszavonása (5 beteg), a betegség progressziója (4 beteg) vagy egyéb, nem részletezett ok miatt (30 beteg). További 4 beteg, bár mind a 6 kezelési ciklust megkapta, jelentős protokollsértés miatt szintén kizárásra került a PP populációból. Összességében tehát 82 beteg (a teljes populáció 54.67%-a) kapott 6 kezelési ciklust, melyből 78 beteg (52%) került be a PP populációba.

Az ITT populáció 92 férfiből (61,3%) valamint 58 nőből (38,7%), míg a PP populáció 54 (69,23%) férfiből, illetve 24 (30,77%) nőből állt. A betegek átlagéletkora közel azonos volt a két vizsgálati populációban (ITT: 67,26 év; PP: 67,87 év). A 65 éves vagy annál idősebb és a 65 év alatti betegek megközelítőleg 60-40%-os megoszlást mutattak.

Mind az ITT mind a PP populációkban a betegek többsége Binet B (ITT: 45,33%, PP: 42,31%), illetve Binet C (ITT: 44,00%, PP: 48,72%) stádiumba voltak besorolhatók. A bevont betegek 10.67%-a azonban Binet A stadiumban volt.

Az átlagos CIRS pontszám az ITT populációban ($4,278 \pm 4,511$) minimálisan alacsonyabb volt a PP populációban mérhetőhöz ($5,583 \pm 4,986$) képest.

A betegek a CIRS pontszám alapján alcsoportokba kerültek besorolásra. A releváns adatok közül kiemelhető, hogy 42 betegnél a vizsgáló orvos nem rögzítette a CIRS score-t. A 87 betegből, akinek a CIRS score-ja 6 vagy az alatti volt, 45 nem kapta meg a tervezett 6 ciklust (51.7%), míg 21 a 6-nál nagyobb CIRS score-ral rendelkező betegek között ez az arány csupán 14% volt.

A kromoszóma mutációk tekintetében a betegpopulációk 60%-a szolgáltatott értékelhető adatokat. A 17p deléció, illetve a 11q deléció a betegek csupán kis hányadánál (2-8 beteg, 2,00-7,69%) volt kimutatható.

A betegek a kísérő kemoterápia tekintetében heterogén képet mutattak. Mindkét vizsgálati populációban a rituximab kezelést leggyakrabban fludarabin/ciklofoszfamid (64 beteg, 42,67%), ciklofoszfamid/vinkrisztin/ prednizolon (CVP) (26 beteg, 17,33%), illetve klorambucil (21 beteg, 14,00%) terápiával kombinálták.

5.1.2. A kezelési eredmények

Az egész vizsgálatra vonatkoztatva az ORR az ITT populációban 88,24% (CI95%: 81,6-93,12%), míg a PP populációban 94,59% (CI (95%): 86,73-98,51%) volt.

5.1.3. Életkor szerinti teljes válaszarány

Mind az ITT, mind a PP populációban valamivel nagyobb ORR volt megfigyelhető a 65 év feletti betegek körében. A legkisebb ORR-t az ITT populáció 65 év alatti betegeinél (86,54%), míg a legnagyobb ORR-t (97,62%) a PP populáció 65 év feletti betegcsoportban volt mérhető.

5.1.4. Kromoszóma mutációk szerinti teljes válaszarány

Az ITT populációban mind a 17p deléció, mint pedig a 11q deléció megléte alacsonyabb ORR-t eredményezett azon betegcsoportokhoz képest, akiknél ezek a mutációk bizonyítottan nem voltak kimutathatók. A 17p deléció negatív hatása ugyanakkor nem volt egyértelmű a PP populációban. A 11q deléció a PP populáció esetében is alacsonyabb ORR-t eredményezett (80% vs. 97,22%). Ezen eredmények az igazolt kromoszóma mutációkat hordozó betegek kevés száma miatt nem értelmezhetők (2-8 beteg).

5.1.5. CIRS pontszám szerinti ORR

Mindkét vizsgálati csoport esetén a betegek többségében a komorbiditást jelző CIRS pontszám 6 vagy annál kisebb volt. Ezek alapján ezekben az alcsoportokban a bevonás időpontjában a kísérőbetegségek száma kevés volt. Nem látható ugyanakkor egyértelmű tendencia a CIRS pontszám és a megfelelő alcsoportokban mért ORR-ek között. Az ITT populációban a legkisebb ORR-t (62,5%, CI95%: 24,49-91,48%) a CIRS = 5 betegcsoportban lehetett megfigyelni, míg a PP populáció esetében a CIRS = 1 és CIRS = 6 betegcsoportban volt a legkisebb az ORR (80%, CI95%: 28,36- 99,49%). Populációtól függetlenül, a $CIRS \geq 7$ alcsoportok mindegyikében 100%-os ORR volt megfigyelhető. A fenti eredmények értékelésénél ugyanakkor figyelembe kell venni a kis betegszám okozta torzító hatást, mely a tág konfidencia intervallumokban is tükröződik.

5.1.6. Nemkívánatos események

A vizsgálat során 75 betegnél összesen 144 nemkívánatos eseményt jelentettek, melyből a vizsgálok megítélése szerint 48 (33,3%) volt súlyos.

Egy olyan nem súlyos mellékhatást lehetett azonosítani, amelyet 23 beteg esetében összesen 29 esetben jelentettek, ez a neutropenia volt. Ez a mellékhatás a teljes betegpopuláció (N = 150) több mint 5%-át érintette. A nemkívánatos események közül 15 (10,42%) volt összefüggésbe hozható a rituximab kezeléssel. Az összes nemkívánatos esemény közül 24 (16,67%) vezetett a terápia megszakításához.

A vizsgálat során összesen 48 súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek, melyből 4 esemény volt összefüggésbe hozható a rituximab terápiával. Hét betegnél 8 olyan súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek, amelyek halálos kimenetelűek voltak.

A vizsgálat során 24 betegnél összesen 32 esetben jelentettek a vizsgálók a rituximab alkalmazásával összefüggő eltéréseket, melyből 4 gyógyszerelési hibának (nem megfelelő dózis alkalmazása), 28 pedig indikáción túli (off-label) alkalmazásnak minősült.

5.2. A klinikánkon FCR protokoll szerint kezelt betegek eredményei

5.2.1. Az FCR protokoll szerint kezelt betegek demográfiai adatai

A vizsgált 120 betegből 86 beteg első vonalban, 34 beteg későbbi terápiás vonalban kapta az FCR kezelést.

Az összes betegből a 65 év alattiak száma 74, a 65-70 év közöttieké 23, a 70 év felettieké 23 volt. Az első és nem első vonalban kezelték között a megoszlás hasonló volt.

A betegek életkora 33 és 85 év között mozgott, az átlagos életkor 59 év volt. A 2016 utáni csoportban 45 és 66 közötti betegek voltak, az átlagéletkor pedig 53,5 év volt. A 120 beteg közül csak 82-nél (68,3%) volt a kreatinin-clearance 70 ml/perc vagy annál nagyobb. Bár minden károsodott vesefunkciójú beteg csökkentett dóziszú fludarabint kapott, a dóziscsökkentések egyike sem érte el az ajánlott 50%-ot.

A CIRS pontszám 15 beteg esetén több volt, mint a jelenleg elfogadott maximális 6.

A kor, GFR és CIRS érték alapján a mai elvek szerint összesen 45 beteg (37.5%) lett volna alkalmas teljes dóziszú FCR kezelésre. Ez a megoszlás hasonló volt első és nem első vonalban. Egyetlen betegnél sem volt dóziscsökkentés, de 14 beteg nem kapta meg a tervezett ciklusszámot, így a tervezett teljes dózist a betegek 68.8%-a kapta meg. A ciklusszám csökkentésének az oka ezeknél a fitt betegeknek a terápiás válasz korai elérése volt, nem pedig toxicitás. A mai kritériumok szerint potenciálisan alkalmas 43 beteg 28%-a kapott 6 ciklus teljes dóziszú FCR-t. Dóziscsökkentés nem történt, a ciklusszám redukálását négy esetben a korai CR elérése és nem a toxicitás indokolta.

A 75 nem fitt betegből viszont 26 esetében szintén teljes dóziszú FCR kezelést terveztünk. Közülük 13 kapta meg a tervezett teljes kezelést (50%). Ciklusszámot 6 betegnél redukáltunk, illetve 7 beteg esetén cytopenia miatt dóziscsökkentés történt.

A 49 nem fitt beteg, aki kezdettől redukált dóziszú FCR-t kapott, 10 további dóziscsökkentést igényelt. A tervezett 6 ciklust 27 beteg kapta meg további dóziscsökkentés nélkül (55%).

5.2.2. A kezeléssel elért eredmények

Az első vonalban kezelt 86 beteg közül 68 komplett hematológiai remissziót ért el (CR 79,07%), 14 került parciális remisszióba (PR 16,28%) és 4 betegben stabil vagy progresszív betegség (SD + PD 4,65%) volt megfigyelhető. Ez az arány szignifikánsan rosszabb volt a nem első vonalban kezeltéknél (CR 47,05%, PR 35,29%, SD + PD 17,64%).

A 2016–2019 közötti kohorszban a teljes remisszió aránya 86% volt, a fennmaradó 14% pedig részleges remissziót ért el. Egy beteg 3 ciklus után abbahagyta a kezelést a hematológiai toxicitás miatt. Dóziscsökkentés nem történt.

A ciklusszám csökkentése és a dóziscsökkentés az eredeti terápia tervtől való eltérést jelenti. A dózisintenzitás mindkét módosítása a komplett remissziók arányának jelentős csökkenésével jár ($\chi^2(2)=6.429$, $p=0.04$ bármely dózismódosítás esetén, $\chi^2(2)=6.824$, $p=0.033$ kevesebb ciklusszám esetén).

A következő kezelésig eltelt idő mediánja az első vonalban kezelt betegek esetében 49 hónap volt. A többed vonalban kezelt betegek jóval hamarabb, átlagosan 24 hónap múlva igényeltek ismételt kezelést.

5.2.3. Tartós cytopeniák előfordulása

Az FCR kezelt 120 beteg közül 17 esetében (14%) figyeltünk meg tartós cytopeniát. A három legsúlyosabb, több kórházi kezelést igénylő esetben az anaemia volt az elsődleges eltérés, amely az egyik esetben neutropeniával, egy másik esetben thrombocytopeniával társult. Ez utóbbi beteg volt az egyetlen, aki meghalt a tartós cytopenia következtében; cytopeniáját 7 hónapig figyeltük meg. Ebben az időszakban neutropeniát nem észleltünk, ennek ellenére végül a halál okát szepszisben állapították meg. A többi 14 esetben a tartós cytopenia neutropenia volt, mely 3–8 hónapig volt észlelhető. A neutropeniához 10 esetben lázas neutropenia társult, azonban csak egy kórházi kezelésre volt szükség. A teljes dózisu kemoterápiára alkalmas betegek között 4 tartós cytopeniát figyeltünk meg, de közülük csak ketten részesültek első vonalbeli FCR-kezelésben. A perzisztáló cytopenia aránya a nagyobb a nagy dózisu kezelésre nem alkalmas betegek között volt, akik kezelését ennek ellenére teljes dózisu FCR-rel tervezték (7/26, 27%). Amikor a betegek az alkalmasságuknak megfelelő dózist kapták, a tartós cytopenia aránya 10% volt. Továbbá, az első vonalban kezelt fitt betegek között a perzisztáló cytopenia előfordulása csupán 4,6% volt.

A későbbi kohorszban, amikor az ibrutinib elérhető volt második vonalban vagy első vonalbeli kezelésként a TP53 aberrációban szenvedő betegek számára, az FCR-t csak azok a betegeknek kapták, akik 65 évnél fiatalabbak voltak jelentős társbetegségek nélkül, és a mért kreatinin-clearance legalább 70 ml/perc volt. Ebben a betegcsoportban csak egy hosszú távú cytopeniát észleltünk. Megjegyzendő, hogy a beteg alkalmasságát nem

értékelték megfelelően, a kreatinin-clearance 57 ml/perc volt. A kezelését véglegesen befejezték 3 ciklus után. A beteg súlyos, transzfúziótól függő vérszegénysége 5 hónapig tartott. A kezelés eredményességét tekintve, 3 ciklus FCR kezelés után 28 hónapig megőrizte MRD pozitív komplett remisszióját, és utolsó viziten még nem volt jele a progressziónak.

Az FCR kezelés előtt kalkulált fitnessz egyértelműen korrelált a kezelés után előforduló tartós cytopeniákkal a teljes betegpopulációban és külön az első vonalban kezelt betegek esetén is ($\chi^2(1)=6.001$, $p=0.014$ a teljes betegpopulációban, $\chi^2(1)=5.705$, $p=0.017$ az első vonalban kezelt betegek esetén).

6. Megbeszélés

A kemoimmunoterápia a rituximab bevezetése óta folyamatosan jelen van a CLL kezelésében, és a 2000-es évek elejétől a célzott kismolekulák megjelenéséig egyértelműen dominálták a kezelési palettát. A 2010-es évek második felétől a BCR jelátviteli úton és a BCL2 gátlásán ható szerek egyre nagyobb teret hódítanak. Ezeket a szereket célzott kezelésként is emlegetjük, mert támadáspontjuk a CLL sejtek patológiás működésén alapszik.

A kemoimmunoterápiás kombinációk sokszínűsége, illetve a célzott kezelések előretörése jelentős választási lehetőséget nyújt a kezelőorvosok számára. A terápiás választást a klinikai tanulmányok eredményei, azok célcsoportjai, a beteg általános állapota, komorbiditása, és a betegség stádiuma, illetve a prognosztikai markerek befolyásolják. A döntési mechanizmust tovább nehezíti a gyógyszerek különböző elérhetősége. A hazai és saját klinikai adatok megismerésével hozzájárulhatunk a döntési mechanizmusok segítéséhez. A „real life” adatok ezen túl szembesítenek bennünket a standardoktól való eltéréseinkről, feltárhatják hiányosságainkat és túlhaladott beidegződéseinket.

A rituximabbal egyidejűleg alkalmazott kemoterápiára vonatkozó vizsgálatba bevont betegek epidemiológia adatai nem különböztek a nemzetközi adatok alapján várhatótól. A férfiak és nők aránya tükrözte az ismert 1.3-1.7:1 arányt, esetünkben ez 1.58:1 volt. A bevonásra került betegek közül különböző okok miatt 68 nem fejezte be a tervezett 6 ciklust, mely ezen az arányon nem változtatott.

A vizsgálatban bevont betegek többsége Binet B, és Binet C stádiumú volt. A betegek 10,67%-át azonban Binet A stádiumban kezelték, ami nem felel meg a jelenlegi irányelveknek. A Binet A stádiumú betegek általában nem mutatják a progresszió jeleit, legtöbbször kezelést nem igényelnek. A CLL egyik fő kezelése stratégiája, melyet a kemoimmunoterápiák kapcsán egyértelműen vizsgáltak, hogy a betegek korai stádiumban történő kezelésének nincs kedvező hatása a teljes túlélésre.

A betegek átlagéletkora szintén megfelelt az irodalmi adatoknak. A fejlett országokban a kezelt betegek medián életkora 70 év, mely esetünkben 69,86 év az ITT populációban és 68,55 év a per protokoll populációban. A vizsgálati populációkban a 65 éves vagy annál idősebb és a 65 év alatti betegek megközelítőleg 60-40%-os megoszlást mutattak. A 65 évnél fiatalabb betegek aránya kissé nagyobb volt a National Cancer Institute által publikált 33%-hoz képest.

A protokoll szerinti 6 ciklust befejező betegek és a teljes betegpopuláció átlagéletkora megegyezett. Ez azt feltételezi, hogy a tervezett kezelés korábbi befejezésében nem játszott szerepet a kor. Ez a megfigyelés magyarázatra szorul, hiszen a kezelés abbahagyásának gyakori oka a nem tolerálható mellékhatások jelentkezése, illetve bármilyen okból bekövetkezett halál. Ezek jelentkezése általában összefügg a korrall és a komorbiditással. Mivel a két populáció átlagéletkora egyforma volt, a komorbiditásokat is megvizsgáltuk. A CIRS score vizsgálata alapján megállapítható, hogy a vizsgálatba bevont betegek átlag CIRS értéke 4.278 volt, míg a protokoll szerint 6 kezelést befejező betegek CIRS értéke 5.583. Ebből szintén arra lehet következtetni, hogy a kezelés korai befejezésének oka általában nem a nagy CIRS érték és nem az életkor volt, tehát az idősebb és komorbid betegek a rituximab mellé a fittségüknek megfelelő kisebb toxicitású kemoterápiás partnert kapták, melyet a kezelőorvos megfelelően választott meg.

A fentiekre részleges magyarázatul szolgál a kezelés abbahagyásának az oka, mely a 68 betegből csak 24 beteg esetében volt nemkívánatos esemény és 5 beteg esetében bármilyen okból bekövetkezett haláleset. A 4 progressziót mutató betegen és az 5 vizsgálati beelegyezést visszavont betegen túl 30 olyan beteg volt, akiknek egyéb okból hagyták abba a kezelését. Tehát vizsgálatunkban a kezelés abbahagyásának leggyakoribb oka nem a nemkívánatos mellékhatások észlelése volt. Bár az egyéb okot a vizsgálatban nem rögzítették, a CLL gyakorlatában a kezelés abbahagyásának gyakori oka a kezelőorvos által megítélt kedvező válasz korai elérése.

A vizsgálati populációk betegei a rögzített CIRS pontszám alapján alcsoportokba kerültek besorolásra. A releváns adatok közül kiemelhető, hogy 42 betegnél nem volt elérhető CIRS score. Ami azt jelenti, hogy a komorbiditás pontos rögzítése nélkül határozták meg a rituximab partneréül adott kemoterápiát. A CIRS score számolását feleslegessé teheti, ha a beteg egyetlen paramétere alapján meghatározható, hogy nem kaphat nagy dózisú kemoterápiát, például a csökkent kreatinin clearance miatt. A CIRS pontszám számításának bonyolultsága korlátozza annak használatát a rutin klinikai gyakorlatban.

A 87 betegből, akinek a CIRS score-ja 6 vagy az alatti volt, 45 nem kapta meg a tervezett 6 ciklust (51.7%), míg a 6-nál nagyobb CIRS score-ral rendelkező 21 beteg között ez az arány csupán 14% volt. A kemoterápiás partner megválasztása és a komorbiditás egymással összefüggésben állnak. A fiatalabb, alacsony CIRS score-ral

rendelkezők esetében nagyobb valószínűséggel választunk toxikusabb, nagy dózisu kezelést.

Felmérésünkben a 17p vagy 11q delációval rendelkező betegek aránya kisebb volt, mint a korábbi klinikai vizsgálatokban. A 17p deláció gyakoriságát 2%-nak, a 11q deláció gyakoriságát 5,33%-nak találtuk. Az a tény, hogy a FISH tesztet csak a populáció 60%-ban végeztek, nyilvánvaló hiányosságokat tárt fel a magyarországi rutin klinikai gyakorlatban. Az ibrutinib elterjedésével párhuzamosan a FISH tesztek elérhetőségének javítására is történtek kezdeményezések. A tesztek továbbra is a nagy centrumok laborjaiban elérhetők, de a minták szállításának segítségével ez az arány remélhetőleg jelentősen javult.

A TP53 mutáció patogenetikai szerepét már a 90-es évek elején vizsgálták krónikus lymphoid leukaemiában. Összefüggése a kemorezisztenciával és a genetikai instabilitás révén a Richter transzformációban betöltött szerepe szintén régóta ismert. A génszekvenálás elterjedésével vált egyértelművé, hogy a TP53 mutált CLL klinikai prognózisa a 17p deletált CLL-lel egyező módon kedvezőtlen. A vizsgálat idején a TP53 gén szekvenálása nem volt a klinikai gyakorlat része, de gyakorlati jelentőségének felismerésével ez a vizsgálat akadémia centrumokban bevezetésre került. A centrumok közül egy ERIC (European Research Initiative on CLL) akkreditációval is rendelkezik.

Az IGHV mutáció státuszának tesztelését az iwCLL2018 irányelv szintén ajánlja, ez a változás a korábbi ajánláshoz képest annak az eredménye, hogy számos kemoimmunoterápiás vizsgálat hosszú távú eredményét megismertük, és az ibrutinibet a CLL kezelésének minden vonalában jóváhagyták. Magyarországon az IGHV mutációs státuszának a tesztelése rutinszerűen hozzáférhetővé vált a nagy akadémiai központokban. A tanulmány idején az IGHV mutációs státusz vizsgálata még nem volt ajánlott.

A vizsgálatban a rituximab mellé választott kemoterápiás partnerek jelentős heterogenitást mutattak. A leggyakrabban alkalmazott protokollok az FCR (42,67%) és az RCVP (17,33%) voltak, illetve a klorambucil monoterápia (14%). Míg az FCR, R-bendamustin és az R-klorambucil a klinikai ajánlások szerint standard első vonalbeli protokollnak számított a vizsgálat idején, addig az R-CVP, R-CHOP, R-CAP nem szerepelt az ajánlásokban. Összességében a betegek 73,3%-a részesült standard CLL kezelésben. A nem standard kezelések közül az R-CVP a korábbi évtized meghatározó CLL protokollja volt hazánkban, ezt a betegek 17,33%-a kapta.

Számos II. és III. fázisú tanulmány vizsgálta a különböző kemoterápiás sémákkal kombinációban alkalmazott rituximab hatékonyságát korábban nem kezelt CLL-es betegeknél. Fludarabinnal kombinálva a rituximab-kezelés 87%-os és 90%-os választási arányt eredményezett, míg az ORR 88% volt a rituximab-bendamustin kombináció esetén. Az FCR egy korai vizsgálatban 95%-os ORR-t mutatott (CI95%: 92%–98%), bár később egy nagyobb, randomizált, III. fázisú vizsgálat valamivel kisebb, 90%-os ORR-t jelentett. Ezek a korábban közölt eredmények összhangban vannak a vizsgálatunk teljes

populációjában megfigyelt teljes válaszaránnyal. Az ORR az ITT populációban 88,24% (CI95%: 81,6-93,12%), míg a PP populációban 94,59% (CI95%: 86,73-98,51%) volt. A különböző korcsoportok válaszreakcióinak elemzése valamivel nagyobb ORR-t mutatott ki a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél. Hasonló megfigyelést tett Hallek és mtsai, akik az ORR-t 93%-nak, illetve 89%-nak találták a ≥ 65 és < 65 éves korcsoportokban. Ez valószínűleg a fiatalabbakra jellemző klinikailag agresszívebb CLL-lel függ össze. A kromoszóma mutációs státus vagy a komorbiditást jelző CIRS pontszámok alapján megállapított alcsoportok válaszreakciók arányának értelmezése azonban közös nehézségekbe ütközött. Bár az ORR több alcsoportban akár 100%-osnak is tűnt, a kis betegszám torzító hatása egyértelműen tükröződik a széles konfidencia intervallumokból. Az a következtetés azonban levonható, hogy az idősebb, komorbid betegek a megfelelő kemoterápiás partnert kapták.

A korábbi klinikai vizsgálatok adataival összevetve a jelen vizsgálat eredményei támogatják a korábban nem kezelt CLL-es betegek szokásos kemoterápiák mellett alkalmazott rituximab hatékonyságát és biztonságosságát. A vizsgálat során 75 betegnél összesen 144 nemkívánatos eseményt jelentettek, melyből a vizsgálók megítélése szerint 48 (33,3%) volt súlyos nemkívánatos esemény. Összességében 7 betegnél 8 olyan súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek, amelyek kimenetele halálos volt. A rituximab kezeléssel 15 (10,42%) nem súlyos nemkívánatos esemény volt összefüggésbe hozható. A rituximab terápiát a betegek jól tolerálták, és rituximabbal kapcsolatos váratlan biztonságossági eseményekről nem számoltak be.

Az FCR kezelés fő előnye, hogy meghosszabbítja a progresszió nélküli túlélést, valamint a teljes túlélést, épp ezért a vizsgált időszakban, 2012 és 2016 között, széles körben használták szinte az összes betegpopulációban, mivel az alternatív kezelések (R-bendamustin, ibrutinib, stb.) hozzáférése limitált volt. Az FCR ismert előnyét a progresszió mentes túlélés tekintetében a fokozott toxicitás árnyékolja be. Ezek közül a legfontosabbak a Richter transzformáció, a másodlagos rosszindulatú daganatok kialakulása és a hosszú távú cytopeniák. A Richter transzformáció mechanizmusa továbbra is aktív kutatás tárgya. A közvetlen toxikus hatás, a terápiával összefüggő immunszuppresszió és a következményes EBV reaktiváció szerepel a lehetséges magyarázatok között. Az FCR kezelés utáni Richter-transzformáció kisebb előfordulási gyakorisága az FC utánihoz viszonyítva (13,1% vs. 17,4%). Az FCR-rel mélyebb remisszió érhető el, ez rávilágít arra, hogy a transzformáció kialakulása magával a CLL progressziójával függhet össze. Az új szerekekkel kezelt relabáló/refrakter betegek Richter-transzformáció prevalenciája összehasonlítható a kemoimmunoterápia után kialakult transzformáció historikus adataival, ami szintén azt igazolja, hogy a Richter transzformáció kialakulásában nem az alkalmazott kezelés, hanem maga a progresszív betegség játsza a fő szerepet.

A szolid tumorok gyakorisága nem nőtt az általános populációhoz képest az FCR terápia után. A másodlagos hematológiai malignus daganatok közül kiemelhető az MDS/AML 1,6-2,8-4,6%-os előfordulása különböző tanulmányok alapján.

A 2 hónapnál tovább tartó, tartós cytopenia a kórházi vizitek és kezelések számának növekedéséhez, gyakoribb és súlyosabb fertőzések kialakulásához vagy akár halálhoz is vezethet, mely ellensúlyozza az FCR kezelés progresszióra kifejtett előnyeit. Számos hematológus személyes tapasztalata az, hogy ez egy váratlan és kiszámíthatatlan mellékhatás, amely FCR kezelés túlzott mellőzéséhez vezetett az utóbbi években.

Vizsgálatunkban 17 esetben (14%) figyeltünk meg tartós cytopeniát, ami összevethető az FCR nagy klinikai vizsgálataival, ahol 17% és 19% volt az elhúzódó cytopeniák előfordulási aránya. Többségük elhúzódó neutropenia volt, és csak két betegnél volt szükség kórházi kezelésre fertőzések miatt, ami azt mutatja, hogy a granulocytá kolónia stimuláló faktorok hatékonyak a súlyos szövödmények elkerülésére. Jelenleg az FCR javallata a fitt és fiatal betegekre korlátozódik, és a kemoimmunoterápia már nem ajánlott relabáló/refrakter betegeknél. Azokban a vizsgálatokban, amelyek a CLL első vonalbeli kezelésében az FCR helyét megalapozták, olyan betegek vettek részt, akik nem feleltek meg a mai kritériumoknak. Mindkét vizsgálatban jelentős számban voltak 65 évesnél idősebb betegek. Az MD Anderson Cancer Center által vezetett vizsgálatban a beválasztáshoz szükséges elvárt vesefunkció felső határa 176 $\mu\text{mol/l}$ volt, amelyhez szinte mindig 70 ml/percnél alacsonyabb kreatinin-clearance társul, tehát a vizsgálatban szereplő betegek egy része valószínűleg ebből a szempontból sem felelt meg a fittség mai kritériumának. A társbetegségeket CIRS pontszám alapján értékelték a CLL8 vizsgálatban, az MD Anderson Cancer Center vizsgálatában csak általános állapotfelmérés történt. Az elhúzódó cytopenia feltételezett oka az életkor és az előrehaladott Rai stádium volt az utóbbi vizsgálatban, de az életkort csak az interim publikáció említette. Vizsgálatunkban az életkor és a kreatinin clearance (7-7 beteg) mutatott összefüggést a tartós cytopeniákkal. Ha a nem fitt betegeket egyáltalán nem kezeltük volna FCR-rel, és az FCR protokollt csak első vonalban alkalmazzuk, akkor az esetek 4,6%-ában figyeltünk volna meg tartós cytopeniát. A későbbi, 2016 és 2019 közötti kohorszunkban ezt a megközelítést alkalmaztuk, és a fitt betegekből nem jelentkezett hosszú távú cytopenia, az egyetlen kivétel az a beteg volt, akinek fittséget rosszul mérték fel, mivel a GFR értéke 60 ml/perc alatt volt.

Az első vonalbeli FCR kezelés hatékonysága vitathatatlan. A teljes válaszarány 90-95%, a teljes remisszió arány 44-72%. Az FCR kezelés hatékonyságát saját tapasztalatunk is megerősítette. Az első vonalban kezelték teljes remissziós aránya 79% volt. Meg kell jegyezni azonban, hogy a klinikai vizsgálatokban a teljes remissziót CT és csontvelő biopszia alkalmazásával igazolták. Az IWCLL ajánlása ezeket a vizsgálatokat a hétköznapi gyakorlatban nem, kizárólag klinikai tanulmányokban javasolja. Bár progressziótól mentes hosszú távú túlélők megtalálhatók saját betegeink között is, ezeket

az adatokat a rövidebb megfigyelési idő és az IGHV mutációs státusz ismeretének hiánya miatt nem lehet összehasonlítani a nemzetközi adatokkal.

Toxicitás észlelésekor a kezelés folytatását a dózis csökkentése és/vagy a ciklusok hosszának növelése teszi lehetővé. A vizsgált esetek 14,1%-ában és 10,8%-ában éltünk ezzel a lehetőséggel. A ciklusok száma a betegek 33%-ában csökkent. Ezen betegek 50%-a teljes remisszióban volt a kezelés felfüggesztésekor. Ennek ellenére, ha a teljes kohortot vizsgáljuk, a dózis csökkenése a remissziós ráta jelentős csökkenésével jár ($\chi^2(2)=6.429$, $p=0.04$ bármely dózisintenzitás csökkentése esetén, $\chi^2(2)=6.824$, $p=0.033$ ciklusszám csökkentés esetén).

Az FCR-rel kezelt betegek száma jelentősen csökkent 2016 januárjától, amikor az ibrutinib elérhetővé vált hazánkban. Szintén ekkor váltak széleskörben elérhetővé az alternatív kemoimmunoterápiák, mint a BR, az obinutuzumab és klorambucil kombinációja. Habár az első vonalbeli ibrutinib használata csak a TP53 aberrációban szenvedő betegekre korlátozódott, így csak néhány betegnek volt valós alternatíva, de a második vonalon való elérhetősége láthatóan megváltoztatta az első vonalbeli kezelési stratégiát is. Hatékony másodvonalbeli kezelés birtokában könnyebben elfogadható a kevésbé hatékony első vonalbeli kemoimmunoterápia használata.

Azt találtuk, hogy az FCR-kezelés a CLL-betegek széles körében kivitelezhető. A hosszú távú toxicitás jelentőségének megismerése után a dózis csökkentése széles körben elterjedt. A perzisztáló cytopeniák kialakulása a ciklusok számának csökkentésével is elkerülhető. A nem fitt betegek FCR kezelése már nem ajánlott, a perzisztáló cytopeniák aránya közöttük volt a legnagyobb.

Megfelelően kiválasztott betegek esetén az FCR terápia utáni kiszámíthatatlan, tartós cytopeniák ritkák. Az elhúzódó cytopeniák túlnyomó része elkerülhető az életkor, a kreatinin-clearance és a társbetegségek vizsgálatával.

7. Következtetések, a kemoimmunoterápiák jövője

A CLL kezelésének robbanásszerű fejlődése jelentősen befolyásolja a kemoimmunoterápiák, így az FCR jövőbeli használatát. A BCR inhibitor ibrutinib a CLL minden vonalában alkalmazható. A BCL2-inhibitor venetoclax jelenleginél korábbi helyét a terápiás algoritmusban számtalan 3. fázisú tanulmány keresi. Az obinutuzumab és venetoclax kombinációja első vonalbeli, fix egy éves kezelésként már most elérhető a jelentősen komorbid betegek részére. A kemoimmunoterápia és az új szerek kombinációja szintén vizsgálatok tárgya. A gyógyszer innováció, a klinikai tanulmányok eredményei, és nem utolsósorban a betegek elvárásai a kemoterápia mentes kezelések térnyerését eredményezhetik a krónikus lymphoid leukaemia első vonalbeli kezelésében is.

A duvelizib, egy új foszfatidilinozitol 3-kináz inhibitor, és az acalabrutinib, egy másik Bruton-kináz inhibitor, nemrég került fel a CLL kezelési palettájára, amelyet manapság az

obinutuzumab, a venetoclax és az ibrutinib ural. Számos 3. fázisú vizsgálatban tesztelik az új gyógyszerek első vonalbeli kombinációit, amelyek célja a hosszú távú hatékonyság elérése, a toxicitás csökkentése mellett. A fix idejű terápiák és az MRD által vezérelt kezelés ezeknek a stratégiáknak a fő pillérei. A klinikai vizsgálatok eredményei és nem utolsósorban a betegek elvárásai valószínűleg a kemoterápia nélküli kezelések kizárólagosságát eredményezik a jövőben.

Ma az első vonalbeli FCR kezelés továbbra is ajánlható azoknak a betegeknek, akik 65 évnél fiatalabbak, nincs jelentős komorbiditásuk, jó a veseműködésük, és nincs TP53 aberrációjuk. Az FCR „túlélését” a kezdeti FCR tanulmányok betegeinek hosszútávú megfigyeléséből származó adatok biztosíthatják. A közelmúltban Keating és munkatársai 300 beteg átlagosan 12.8 éves utánkövetésének adatait tették közzé. A PFS 53.9% volt azok körében, akik betegsége az immunglobulin nehézlánc variábilis (IGHV) régió mutációs státusza alapján jó prognózisú volt, azaz mutáción átesett (IGHV-M). A nem mutált IGHV (IGHV-UM) státuszú betegek közül ezzel szemben csak 8.9% nem progrediált ezen időszak alatt. Továbbá az IGHV-M CLL-es betegek 50.7%-a lett MRD negatív a kezelés után. Ezen betegek PFS-e még kedvezőbb, 79.8% volt. A PFS görbén 'plateau' látható, mely korábbi CLL-es tanulmányokban elképzelhetetlen volt. Az utolsó megfigyelt relapszus 10.4 évnél történt. Nem észleltek relapszust a további átlagos 2.5 éves megfigyelési időszak alatt 42 betegnél. Ezek a betegek funkcionálisan gyógyultnak tekinthetők. Ugyanez a következtetés vonható le a CLL8 vizsgálat IGHV-M betegeinek al csoport elemzéséből is.

A célzott terápiák előretörése a nemzetközi ajánlások folyamatos változását eredményezte az elmúlt években. Az obinutuzumabbal kombinált venetoclaxot a klorambucilhoz és obinutuzumab kombinációhoz hasonlító CLL14 vizsgálat kiváló eredményekről számolt be, mellyel a venetoclax és az obinutuzumab egy éves fix időtartamú kombináció az alapbetegségben szenvedő, nem fitt betegek új első vonalbeli standard kezelésévé vált. A Resonate-2 vizsgálat eredményei alapján az ibrutinibet is széles körben használják első vonalban. Az első vonalbeli célzott kezelések hosszú távú előnyei a szekvenciális terápiával szemben még nem bizonyítottak a teljes túlélés tekintetében.

Egyre több bizonyíték támasztja alá az első vonalbeli ibrutinib kezelés előnyét rossz prognózisú CLL-ben, amelyet 11q deléció, IGHV-UM és komplex kariotípus jellemez. Az FCR szempontjából fontos az ECOG1912 tanulmány, ahol az ibrutinib és rituximab kombinációját hasonlítják össze a standard FCR-rel 70 évnél nem idősebb betegek kezelésére. A 17p delécióval rendelkező betegek kizárásra kerültek. A 45 hónapos megfigyelési időszak után a PFS jobb volt az ibrutinib plusz rituximab karban (89% vs. 71%). Ez a különbség elsősorban az IGHV-UM betegek eredményeiből származik (89% vs. 65%). Az IGHV-M betegek PFS eredménye nem különbözött szignifikánsan (88% vs. 82%). A PFS értékek alapján a fitt, de rossz prognózisú CLL-ben szenvedő betegek

kezelése is elsősorban ibrutinibbel ajánlott. A teljes túlélési adatok megfelelő értelmezéséhez hosszabb megfigyelési idő szükséges, addig az FCR továbbra is választható lehetőség.

A legtöbb országban, így hazánkban is a célzott terápiák elérhetősége első vonalban még mindig korlátozott. A klinikai gyakorlatban az FCR továbbra is fontos kezelési lehetőség a fiatal, fitt betegek számára. A modern szerek kombinációval is nagy kihívást jelent felülmúlni a fitt, IGHV-M betegek FCR kezeléssel elért kiváló eredményeit, a teljes túlélési előny rögzítése hosszú megfigyelési időt igényel. A CLL-ben szenvedő betegek körülbelül 25%-a 65 évesnél fiatalabb, ezért a potenciális FCR kezelésben részesülő betegek aránya már most is kevés. Fontos meghatározni, hogy kik élvezhetik leginkább az FCR hosszú távú előnyeit, ezért az IGHV mutáció státuszának vizsgálata kötelező az iwCLL 2018-as ajánlása szerint. Ennek következtében az FCR kezelésben részesülő betegek száma várhatóan tovább csökken, azonban a megfelelően kiválasztott betegek számára jól tolerálható és kivételes hatékonyságú fix idejű kezelés továbbra is.

8. Új megállapítások

A magyarországi felmérés során a kemoimmunoterápiával kezelt betegek epidemiológiai jellemzői nem különböztek a nemzetközi adatok alapján várhatótól. A betegek 61,3%-a volt férfi és 38,7%-a nő, mely tükrözi az ismert 1.3-1.7:1 arányt, vizsgálatunkban ez 1.58 volt.

Vizsgálatunkban a kezelt betegek 10%-a Binet A stádiumú volt, akik általában nem mutatják a progresszió jeleit, legtöbbször kezelést nem igényelnek. Az iwCLL ajánlások széleskörű megismerése javíthatja a kezelést igénylő betegek megfelelő kiválasztását.

Az országos felmérésben a kemoimmunoterápia tervezett előtti befejezésének az oka nem a nagy CIRS érték és nem az előrehaladott életkor volt, tehát az idősebb betegek a rituximab mellé a fittségüknek megfelelő kemoterápiás partnert kapták. A kis CIRS mellett alkalmazott toxikusabb kemoterápiák többször társultak a kezelés korai felfüggesztésével. A magyarországi felmérés során csak a betegek 73,3%-a részesült a vizsgálat idején standard elsővonalbeli ajánlásnak megfelelő kezelésben.

Felmérésünkben a 17p vagy 11q delécióval rendelkező betegek aránya kisebb volt, mint a nemzetközi vizsgálatokban. A tény, hogy a FISH tesztet csak a populáció 60%-ban végeztek, nyilvánvaló hiányosságokat tárt fel a magyarországi rutin klinikai gyakorlatban. A vizsgálat befejezése óta a tesztek szélesebb körben váltak elérhetővé.

A klinikánk FCR protokoll szerint kezelt betegek között 14%-ban figyeltünk meg hosszútávú cytopeniát, mely a nemzetközi adatoktól nem tér el. Vizsgálatunkban a 65 év feletti életkor és a 70 ml/perc alatti kreatinin clearance mutatott összefüggést a tartós cytopeniák kialakulásával. A mai irányelvek szerint kiválasztott, jelentős társbetegség nélküli, megfelelő vesefunkciójú és 65 év alatti betegek FCR kezelése esetén a tartós cytopeniák arányát alacsonynak találtuk, 4,6% 2012-2016 között és 0% 2016 után.

Az FCR kezeléssel elért válaszarány mind az országos vizsgálatban, mind a saját beteganyagunkon a nemzetközi adatoknak megfelelő. Az FCR protokoll továbbra is a leghatékonyabb, bizonyítottan hosszú távú progresszió mentes túlélést biztosító kezelés a fitt, fiatal, TP53 aberrációval nem rendelkező, nem mutált IGHV-val jellemezhető CLL-es betegek számára.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Illés Árpád professzor Úrnak az általa nyújtott segítségért. Folyamatos és kitartó támogatása nélkül aligha jöhetett volna létre ez a munka.

Köszönöm Udvardy Miklós és Tornai István professzor Uraknak, akik gyakorlatvezetőim voltak, így a belgyógyászatot, hematológiát ők szeretették meg velem, Udvardy professzor Úrnak köszönöm, hogy később pályámat segítette.

Kiss Attila professzor Úr és Telek Béla tanár Úr mellett töltöttem legtöbb időt fiatal orvosként hematológiai osztályukon, tudásuk átadásáért külön köszönettel tartozom.

Köszönöm minden volt és jelenlegi orvos és nem orvos munkatársamnak, hogy jó hangulatú munkahelyen dolgozhatok.

Köszönöm a folyóiratcikkek társszerzőinek az alapos munkájukat.

Családomnak pedig köszönöm, hogy szeretetükkel erőt adnak.



Nyilvántartási szám: DEENK/359/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szász Róbert

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szász, R.**, Telek, B., Illés, Á.: Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia, Focusing on Long Term Cytopenias Before and After the Era of Targeted Therapies.
Pathol. Oncol. Res. 27, 97, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2021.1609742>
IF: 3.201 (2020)
2. **Szász, R.**, Altai, E., Pál, K., Dombi, P., Iványi, J., Jakucs, J., Jóni, N., Illés, Á., Tárkányi, I., Szerafin, L., Nagy, Z., Farkas, P., Nagy, Á., Piukovics, K., Ujj, G., Schneider, T.: Effectiveness of the Combination of Rituximab and Standard Chemotherapeutic Regimens in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia in Real-Life: results from a Noninterventional Study (CILI Study).
Pathol. Oncol. Res. 25 (2), 535-540, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-018-0474-9>
IF: 2.826

További közlemények

3. Bicskó, R. R., Magyari, F., **Szász, R.**, Illés, Á., Gergely, L.: Administration of Daratumumab in the Case of Severe Pure Red Cell Aplasia after Allogeneic Transplantation.
Ann. Hematol. Oncol. 8 (2), 1-2, 2021.
4. **Szász, R.**, Illés, Á.: A krónikus lymphoid leukaemia mai kezelésének interdiszciplináris kérdései.
Orv. hetil. 162 (9), 336-343, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.31948>
IF: 0.54 (2020)



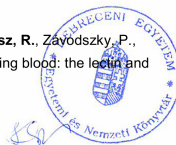


5. Markóth, C., Kuskáné File, I., **Szász, R.**, Bidiga, L., Balla, J., Mátyus, J.: Ibrutinib-induced acute kidney injury via interstitial nephritis.
Ren. Fail. 43 (1), 335-339, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2021.1874985>
IF: 2.606 (2020)
6. Bódör, C., Kotmayer, L., László, T., Takács, F., Barna, G., Kiss, R., Sebestyén, E., Nagy, T., Hegyi, L. L., Mikala, G., Fekete, S., Farkas, P., Balogh, A., Masszi, T., Demeter, J., Weisinger, J., Alizadeh, H., Kajtár, B., Kohl, Z., **Szász, R.**, Gergely, L., Gurbity Pálfi, T., Sulák, A., Kollár, B., Egyed, M., Plander, M., Rejtő, L., Szerafin, L., Ilonczai, P., Tamáska, P., Pettendi, P., Lévai, D., Schneider, T., Sebestyén, A., Csermely, P., Matolcsy, A., Mátrai, Z., Alpár, D.: Screening and monitoring of the BTK C481S mutation in a real-world cohort of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia during ibrutinib therapy.
Br. J. Haematol. 194 (2), 355-364, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17502>
IF: 6.998 (2020)
7. Tolnai, E., Fidler, G., **Szász, R.**, Rejtő, L., Nwozor, K. O., Biró, S., Paholcsek, M.: Free circulating mircoRNAs support the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies and neutropenia.
Sci. Rep. 10 (1), 1-12, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73556-5>
IF: 4.379
8. Herishanu, Y., Shaulov, A., Fineman, R., Bašić-Kinda, S., Aviv, A., Wasik-Szczepanek, E., Jaksic, O., Zdrenghea, M., Greenbaum, U., Mandac, I., Simkovic, M., Morawska, M., Benjamini, O., Spacek, M., Nemets, A., Bairey, O., Trentin, L., Ruchlemer, R., Laurenti, L., Stanca Ciocan, O., Doubek, M., Shvidel, L., Dali, N., Mirás, F., Meüter, A. D., Dimou, M., Mauro, F. R., Coscia, M., Bumbea, H., **Szász, R.**, Tadmor, T., Gutwein, O., Gentile, M., Scarfó, L., Tedeschi, A., Sportoletti, P., Gimeno Vázquez, E., Marquet, J., Assouline, S., Papaioannou, M., Braester, A., Levato, L., Gregor, M., Rigolin, G. M., Loscertales, J., Medina Perez, A., Nijziel, M. R., Popov, V. M., Collado, R., Slavutsky, I., Itchaki, G., Ringelstein, S., Goldschmidt, N., Perry, C., Levi, S., Polliack, A., Ghia, P.: Frontline treatment with the combination obinutuzumab ± chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: results of a multinational, multicenter study by ERIC and the Israeli CLL study group.
Am. J. Hematol. 95 (6), 604-611, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25766>
IF: 10.407





9. Mezei, G., Bekéné Debreceni, I., Kerényi, A., Reményi, G., **Szász, R.**, Illés, Á., Kappelmayer, J., Batár, P.: Dasatinib inhibits coated-platelet generation in patients with chronic myeloid leukemia.
Platelets. 30 (7), 836-843, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2018.1501470>
IF: 3.378
10. Bekéné Debreceni, I., **Szász, R.**, Kónya, Z., Erdődi, F., Kiss, F., Kappelmayer, J.: L-Selectin Expression Is Influenced by Phosphatase Activity in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Cytom. Part B-Clin. Cytom. 96 (2), 149-157, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21771>
IF: 2.07
11. Szakács, D., Kocsis, A., **Szász, R.**, Gál, P., Pál, G.: Novel MASP-2 inhibitors developed via directed evolution of human TFPI1 are potent lectin pathway inhibitors.
J. Biol. Chem. 294 (20), 8227-8237, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA119.008315>
IF: 4.238
12. **Szász, R.**, Radnay, Z., Telek, B., Molnár, S., Illés, Á.: Richter-transzformáció sikeres kezelése célzott hatásmechanizmusú szerekkel = Successful treatment of Richter syndrome with targeted drugs.
Hematol. Transzfuziol. 52 (3), 189-191, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2019.52.3.5>
13. Telek, B., Rejtő, L., Batár, P., Miltényi, Z., Reményi, G., Simon, Z., Ujj, Z., Mezei, G., **Szász, R.**, Kiss, A., Udvardy, M., Illés, Á.: Az akut myeloid leukaemia gyógyszeres kezelése: Jelenlegi lehetőségek, jövőbeli kilátások.
Orvosi Hetilap. 157 (22), 843-848, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30433>
IF: 0.349
14. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., **Szász, R.**, Szántó, A., Ujhelyi, B., Barna, S., Berényi, E., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája.
Orvosi Hetilap. 157 (8), 310-315, 2016.
IF: 0.349
15. Dobó, J., Szakács, D., Oroszlán, G., Kortvely, E., Kiss, B., Boros, E., **Szász, R.**, Závodszy, P., Gál, P., Pál, G.: MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked.
Sci. Rep. 6, 1-12, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep31877>
IF: 4.259





16. Ujj, Z., Jóna, Á., Udvardy, M., Tornai, I., Kiss, A., Telek, B., **Szász, R.**, Reményi, G., Ilonczai, P., Illés, Á., Rejtő, L.: Hepatitis B virus reactivation in a patient with follicular lymphoma treated with fludarabine and rituximab containing immuno-chemotherapy.
Research. 1, 796-801, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.13070/rs.en.1.796>
17. Selmeczi, A., Udvardy, M., Illés, Á., Telek, B., Kiss, A., Batár, P., Reményi, G., **Szász, R.**, Ujj, Z., Márton, A., Ujfalusi, A., Hevessy, Z., Pinczés, L. I., Bedekovics, J., Rejtő, L.: Heveny myeloid leukaemiás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink (2007-2013).
Orv. Hetil. 155 (17), 653-658, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29884>
18. Kiss, A., Reményi, G., **Szász, R.**, Batár, P., Rejtő, L., Telek, B., Ujfalusi, A., Oláh, É., Radványi, G., Udvardy, M.: Bortezomibkezelés hatásának vizsgálata myeloma multiplexes betegek autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációja során.
Hematol. Transzfuziol. 46 (1), 23-28, 2013.
19. Reményi, G., **Szász, R.**, Bekéné Debreceni, I., Szarvas, M., Batár, P., Nagy, B. J., Kappelmayer, J., Udvardy, M.: Comparison of coated-platelet levels in patients with essential thrombocythemia with and without hydroxyurea treatment.
Platelets. 24 (6), 486-492, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/09537104.2012.731112>
IF: 2.627
20. Telek, B., Batár, P., Váróczy, L., Gergely, L., Rejtő, L., **Szász, R.**, Miltényi, Z., Simon, Z., Udvardy, M., Illés, Á.: Waldenström-macroglobulinaemia.
Orv. Hetil. 154 (50), 1970-1974, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29776>
21. Telek, B., Rejtő, L., Kiss, A., Batár, P., Reményi, G., **Szász, R.**, Ujj, Z., Udvardy, M.: A felnőttkori heveny myeloid leukaemia korszerű kezelése.
Orv. Hetil. 153 (7), 243-249, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29304>
22. Héja, D., Kocsis, A., Dobó, J., Szilágyi, K., **Szász, R.**, Závodszy, P., Pál, G., Gál, P.: Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2.
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109 (26), 10498-10503, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1202588109>
IF: 9.737
23. Rejtő, L., Méhes, L., Kiss, A., Telek, B., Batár, P., Reményi, G., **Szász, R.**, Ujj, Z., Udvardy, M.: Fenntartó kezelés myeloma multiplexben autológ perifériás őssejtátültetés után - eredményeink.
Hematol. Transzfuziol. 44 (1), 30-33, 2011.





24. Telek, B., Rejtő, L., Batár, P., Reményi, G., **Szász, R.**, Kiss, A., Udvardy, M.: Gyakorlati szempontok és kérdések a krónikus lymphoid leukaemia kezelésében.
Orv. Hetil. 152 (24), 958-963, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2011.29135>
25. Kocsis, A., Kékesi, K. A., **Szász, R.**, Végh, B. M., Balczer, J., Dobó, J., Závodszy, P., Gál, P., Pál, G.: Selective inhibition of the lectin pathway of complement with phage display selected peptides against mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 and -2: significant contribution of MASP-1 to lectin pathway activation.
J. Immunol. 185 (7), 4169-4178, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1001819>
IF: 5.745
26. Kiss, A., Reményi, G., **Szász, R.**, Batár, P., Rejtő, L., Váróczy, L., Sipos, T., Kovács, E., Szarvas, M., Udvardy, M.: One hundred and fifty autologous peripheral haemopoietic stem cell transplantations performed at the department of medicine, Debrecen University Medical Centre and lessons drawn from them.
Clin. Exp. Med. J. 3 (3), 431-442, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/CEMED.3.2009.28557>
27. Kiss, A., Reményi, G., **Szász, R.**, Batár, P., Rejtő, L., Váróczy, L., Sipos, T., Kovácsné, K. E., Szarvas, M., Udvardy, M.: Százötven autológ perifériás haemopoieticus őssejt transzplantáció és tanulságai.
Orv. Hetil. 150 (27), 1251-1257, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2009.28557>
28. Kiss, F., Veres, I., Udvardy, M., **Szász, R.**, Remenyik, É.: Akut graft-versus-host betegség.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 84 (5), 162-165, 2008.
29. Méhes, L., Udvardy, M., **Szász, R.**, Rejtő, L.: Az urát nephropathia patofiziológiája, klinikai tünetei és kezelése.
Orv. Hetil. 148 (16), 745-748, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.27989>
30. Prodan, C. I., **Szász, R.**, Vincent, A. S., Ross, E. D., Dale, G. L.: Coated-platelets retain amyloid precursor protein on their surface.
Platelets. 17 (1), 56-60, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09537100500181913>
IF: 1.679
31. Reményi, G., **Szász, R.**, Friese, P., Dale, G. L.: Role of mitochondrial permeability transition pore in coated-platelet formation.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 25 (2), 467-471, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000152726.49229.bf>
IF: 7.053





32. **Szász, R.**, Dale, G. L.: COAT platelets.
Curr. Opin. Hematol. 10 (5), 351-355, 2003.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00062752-200309000-00005>
IF: 4.449
33. **Szász, R.**, Dale, G. L.: Thrombospondin and fibrinogen bind serotonin-derivatized proteins on COAT-platelets.
Blood. 100 (8), 2827-2831, 2002.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-02-0354>
IF: 9.631
34. Udvardy, M., Káplár, M., Rejtő, L., **Szász, R.**, Huszka, M.: Csökkent in vitro thrombocyta endothel eredetű relaxáló faktor/nitrogén-monoxid (EDRF-NO) képzés cukorbetegekben a vérfelvezke-aktiváció során.
Diabetol. Hung. 9 (2), 63-69, 2001.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 86,161

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 6,027

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.09.01.

