

Venetoclaxalapú mentőkezelés (11;14)-transzlokációs myeloma multiplexben az első vonalbeli kezelésre adott nem megfelelő válasz esetén

Szita Virág Réka dr.¹ ■ Wiedemann Ádám dr.¹
Syoreni Szabolcs dr.¹ ■ Tóth András dr.¹ ■ Ruff Eszter oh.²
Gaál Lilla oh.² ■ Masszi Tamás dr.¹ ■ Varga Gergely dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

Bevezetés: A myeloma multiplex az egyik leggyakoribb hematológiai malignitás, évi kb. 400 esettel Magyarországon. Az utóbbi évtizedben bevezetett új gyógyszerek sokat javítottak a legtöbb beteg túlélésén, azok azonban, akik az első vonalbeli kezelésre nem jól reagálnak, és nem juttathatók összejt-transzplantációra, igen rossz prognózissal néznek szembe. A szelektív Bcl-2-inhibitor venetoclax rendkívül hatásosnak bizonyult relabált/refrakter betegekben, második vonalban, mentőkezelésként való alkalmazásáról azonban kevés az adat.

Célkitűzés: Kutatásunk célja a Klinikánkon venetoclax mentőkezelésben részesült t(11;14)-betegek adatainak elemzése és a terápia hatékonyságának értékelése volt.

Módszer: 2017 és 2021 között 13 beteg esetében alkalmaztunk a frontline kezelésre adott szuboptimális válasz miatt venetoclaxkezelést, adataikat retrospektíven elemeztük.

Eredmények: Betegcsoportunkban nagyon gyakoriak voltak az adverz prognosztikai faktorok: del(17p) 4 betegnél, amp(1q21) 5 betegnél, míg 3. stádium 6 betegnél volt jelen. Ennek ellenére mind a 13 beteg kiválóan reagált a venetoclaxterápiára, 6 nagyon jó parciális választ, 7 pedig komplett választ ért el. Minden alkalmas beteget transzplantációra tudtunk juttatni. Medián 38 hónapos követés után sem a medián progressziómentes, sem a medián teljes túlélést nem értük el, csupán 3 beteg progrediált, és 1-et veszítettünk el.

Következtetés: Vizsgálatunk azt mutatta, hogy a standard korai terápiára szuboptimálisan reagáló és mentőkezelésre szoruló t(11;14)-betegek esetében a venetoclax különösen jó kezelési opció.

Orv Hetil. 2023; 164(23): 894–899.

Kulcsszavak: myeloma multiplex, venetoclax, t(11;14), Bcl-2

Venetoclax-based salvage in multiple myeloma with (11;14) translocation after suboptimal response to first-line therapy

Introduction: Multiple myeloma is one of the most common hematologic malignancies, with approximately 400 patients diagnosed in Hungary annually. Novel therapies emerging in the last decade have made a great impact on most patients' survival, however, those responding poorly to standard first-line therapy and failing to proceed to stem cell transplantation face a dire prognosis. Venetoclax, a selective Bcl-2 inhibitor has been shown very effective in the treatment of relapsed/refractory t(11;14) patients, but there are only a few studies about its safety and efficacy when used as salvage in the second line.

Objective: The aim of our study was to analyze the data of t(11;14) patients treated with venetoclax salvage at our clinic and to evaluate its efficacy.

Method: Between 2017 and 2021, 13 patients received venetoclax therapy at our clinic after suboptimal response to frontline treatment, whose data we analyzed retrospectively.

Results: Adverse prognostic markers were very prevalent in our group, 4 of our patients had del(17p), 5 had amp(1q21) and 6 had stage 3. Nevertheless, all 13 patients responded well to venetoclax therapy, with 6 reaching very good partial response and 7 complete response. All eligible patients (10) could proceed to transplantation. After median 38 months follow up, neither median progression-free, nor median overall survival was reached, since only 3 patients progressed and 1 died.

Conclusion: We have shown that when salvage is needed for t(11;14) patients who respond suboptimally to standard frontline therapy, venetoclax is a remarkably good option.

Keywords: multiple myeloma, venetoclax, t(11;14), Bcl-2

Szita VR, Wiedemann Á, Syoreni Sz, Tóth A, Ruff E, Gaál L, Masszi T, Varga G. [Venetoclax-based salvage in multiple myeloma with (11;14) translocation after suboptimal response to first-line therapy]. *Orv Hetil.* 2023; 164(23): 894–899.

(Beérkezett: 2023. március 2.; elfogadva: 2023. március 23.)

Rövidítések

ASCT = (autologous stem cell transplantation) autológ őssejtek transzplantációja; Bcl-2 = (B-cell lymphoma 2) B-sejtes lymphoma-2; COVID = (coronavirus disease) koronavírus-betegség; CR = (complete response) komplett válasz; CyBorDex = ciklofoszfamid-bortezomib-dexametazon; IMWG = (International Myeloma Working Group) Nemzetközi Myeloma Munkacsoport; ISS = (International Staging System) nemzetközi stádiumbeosztás; MPV = melfalán-prednizon-bortezomib; MRD = (minimal residual disease) minimális residuális betegség; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; OS = (overall survival) teljes túlélés; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; PR = (partial response) parciális válasz; VD = bortezomib (Velcade)-dexametazon; VGPR = (very good partial response) nagyon jó parciális válasz; VRD = bortezomib-lenalidomid-dexametazon; VTD = bortezomib-talidomid-dexametazon

A myeloma multiplex az egyik leggyakoribb hematológiai malignitás, amely hazánkban évente mintegy 400 új beteget érint [1]. Az elmúlt évtizedekben számos előre lépés történt a kezelésben, a myeloma azonban még mindig nem tekinthető gyógyítható betegségnek. Különösen rossz prognózist jelent, ha az első vonalbeli indukciós kezelésre a beteg egyáltalán nem reagál vagy akár progrediál; ha a beteg több ciklus kezelés után sem ér el kellően mély választ, illetve ha nem kerülhet sor – a fiatal, fitt betegek esetében továbbra is a kezelés sarokkövének számító – autológőssejt-transzplantációra (ASCT) [2–6].

A myelomás betegek kb. 15%-ában előfordul (11;14)-transzlokáció régebben neutrális vagy inkább előnyös prognosztikai faktornak számított, ez azonban az utóbbi években a terápia fejlődésével megváltozott [7–9]. Míg a többi citogenetikai alcsoport túlélése a bevezetett új gyógyszerek hatására jelentősen nőtt [10], addig a t(11;14)-betegcsoportban gyakoriak a terápia-refrakter esetek [8]. Újabb kutatások eredményei szerint a t(11;14)-betegek számára a többi myelomás beteggel szemben előnyös lehet egy, a mitokondriális apoptotikus fehérjék egyensúlyát proapoptotikus irányba befolyásoló molekulának, a venetoclaxnak az alkalmazása [11–14].

A venetoclax egy szelektív Bcl-2-inhibitor, amelynek alkalmazását más hematológiai betegségek (krónikus

lymphoid leukaemia, akut myeloid leukaemia) esetén már törzskönyvezték. Myeloma multiplexben való adása a BELLINI fázis 3. vizsgálat eredményei alapján csak t(11;14)-betegeknél előnyös [13]. Ebben a betegcsoportban relabált/refrakter betegek esetén a venetoclax-terápia hatásosságát immár számos vizsgálat támasztja alá [12, 15–19], korai vonalban való használatával azonban egyelőre kevés a tapasztalat. A diagnózist követően az első, másodvonalbeli terápiára, illetve az ASCT-re adott válasz mélysége alapvetően határozhatja meg a hosszú távú túlélést [6, 20, 21], ezért a korai kezelés kiegészítése venetoclaxszal a t(11;14)-betegek számára nagy jelentőséggel bírhat [9, 22]. Munkacsoportunk célkitűzése, hogy felmérjük a betegeink körében alkalmazott korai venetoclax mentőkezelés hatásosságát és biztonságosságát.

Módszer

Retrospektív vizsgálatunk során a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján 2017 és 2021 között korai (másod- vagy harmad-) vonalban venetoclaxszal kezelt t(11;14)-betegek részletes jellemzőit gyűjtöttük össze. Az elemzésből 1 beteget zártunk ki myelómával párhuzamosan kezelt másik malignus betegsége (pancreascarcinoma) miatt. Viszonyításképpen vizsgáltuk emellett a 2017–2021 és az ezt megelőző 2012–2016 közötti időszakban Klinikánkon kezelt más citogenetikájú, illetve t(11;14)-, ám venetoclaxkezelésben nem részesült betegek túlélési adatait is.

A részletes adatgyűjtés során vizsgáltuk a t(11;14) melletti további citogenetikai eltéréseket; amyloidosis vagy extramedullaris betegség jelenlétét; a betegség International Staging System (ISS) szerinti stádiumát a diagnózis idején; a venetoclaxkezelés előtti és utáni hematológiai választ; a venetoclaxterápia dózisát, hosszát és az ennek során észlelt szövődeményeket vagy mellékhatásokat; a későbbi őssejt-transzplantációk kimenetelét; valamint a betegek túlélését.

A myeloma multiplex diagnózisa, a staging, illetve a hematológiai válasz megállapítása az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumai [23] szerint történt. A progressziómentes (PFS) és teljes (OS) túlélést a diagnózistól az utolsó orvosi vizitig vagy prog-

1. táblázat | A vizsgálatban bemutatott 13 beteg jellemzői

N	Nem (F = férfi, N = nő)	Életkor a diagnóziskor (év)	ISS- stádium	t(11;14) melletti FISH-cltérések	Megelőző kezelés	Venetoclax előtti legjobb válasz	Venetoclax utáni válasz	ASCT utáni válasz	Progresszió
1.	N	84	3.	–	VTD, MPV	PR	CR	Alkalmatlan	–
2.	N	73	3.	–	VCD, VRD	PR	CR	Alkalmatlan	–
3.	N	74	3.	–	VTD	PR	CR	CR	Progresszió*
4.	F	71	1.	amp(1q)	VTD	PR	CR	CR	–
5.	N	57	2.	–	VTD	PR	VGPR	CR	–
6.	N	67	1.	del(17p)	VTD	PR	VGPR	CR	–
7.	F	69	3.	–	VTD, VRD	PR	CR	CR	Progresszió, majd elhunyt**
8.	N	51	1.	–	VTD	PD	CR	CR	–
9.	N	51	1.	amp(1q)	VCD	SD	VGPR	CR	–
10.	N	64	1.	amp(1q)	VTD	PR	CR	CR	–
11.	N	64	1.	del(17p)	VTD	PR	VGPR	CR	–
12.	N	79	3.	amp(1q), del(17p)	VTD	PD	VGPR	Alkalmatlan	Progresszió***
13.	N	58	3.	amp(1q), del(17p)	VTD	PR	VGPR	CR	–

*A fenntartó kezelést ASCT után nem tolerálta, progresszió miatt carfilzomib-venetoclax-dexametazon kombinációt kapott, amelyre jól reagált

**ASCT után 3 hónappal agyi relapsus, ismételt venetoclaxkezelést követően még 7 hónap remisszió

***A kezelést intolerancia miatt fel kellett függeszteni, a következő vonalban daratumumab-lenalidomid-dexametazon kombinációval PR-t tudtunk elérni

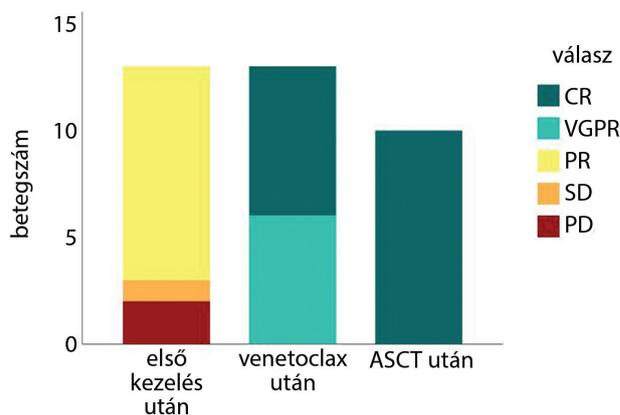
ASCT = autológ őssejtek transzplantációja; CR = komplett válasz; ISS = nemzetközi stádiumbeosztás; MPV = melfalán-prednizon-bortezomib; PD = progresszív betegség; PR = parciális válasz; SD = stabil betegség; VGPR = nagyon jó parciális válasz; VTD = bortezomib-talidomid-dexametazon; VRD = bortezomib-lenalidomid-dexametazon

resszióig, illetve halálig eltelt időként definiáltuk. A betegek venetoclaxszal való kezelése minden esetben az OGYÉI által jóváhagyott „off-label” (indikáción túli) alkalmazási engedéllyel és NEAK-támogatással történt. Az adatok statisztikai elemzéséhez az SPSS szoftvert alkalmaztuk (IBM Corporation, Armonk, NY, USA, 26.0 verzió). A túlélési adatok elemzésekor a Kaplan–Meier-módszert alkalmaztuk, az egyes csoportok összehasonlítását log-rank (Mantel–Cox-) tesztekkel végeztük.

Eredmények

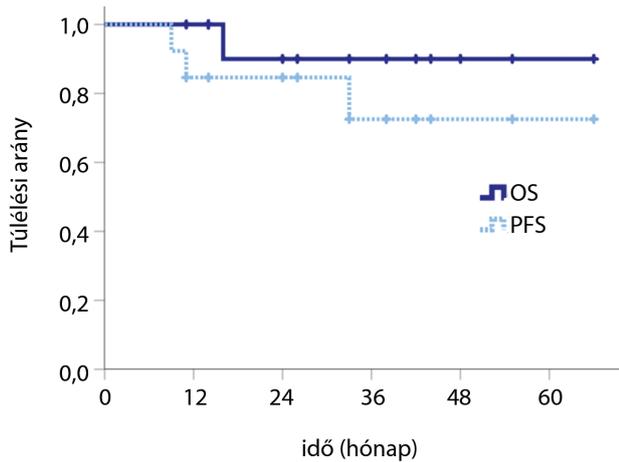
2021 végéig Klinikánkon 13, a vizsgálati kritériumoknak megfelelő betegnél alkalmaztunk korai vonalban venetoclax mentőkezelést (1. táblázat). A betegek között 2 férfi és 11 nő volt, a myeloma diagnózisakor életkoruk 51–84 év között volt (medián 67 év). A betegek 46%-a ISS 1., 8%-a ISS 2., 46%-a ISS 3. prognosztikai stádiumú volt. A csontvelőminták patológiai vizsgálata során a t(11;14) mellett a betegek mintegy harmadánál 17p-deletio (31%) és/vagy 1q21-eltérés (38%) is igazolódott (4 betegnél amp1q21, 1 betegnél gain1q21). 11 beteg a vizsgált időszakban standard első vonalbeli kezelést, VTD-kombinációt (bortezomib-talidomid-dexametazon), 2 beteg pedig szövettanilag igazolt amyloidosis miatt CyBorDex (ciklofoszfamid-bortezomib-dexametazon) kombinációt kapott, amelyre 8 esetben parciális válasszal (PR), 3 esetben stabil betegséggel, 2 esetben pedig progresszív betegséggel reagáltak (1. ábra). A ve-

netoclaxkezelés előtt 3 beteg kapott másodvonalsbeli kezelést is, két esetben VRD- (bortezomib-lenalidomid-dexametazon), egy esetben pedig MPV- (melfalán-prednizon-bortezomib) kombináció formájában. A diagnózistól a venetoclaxkezelésig 0,6 és 5,1 hónap közötti idő, medián 2,9 hónap telt el (2 esetben igen korai terápiaváltás történt, mindkét alkalommal a terápia melletti biokémiai progresszió miatt).



1. ábra Hematológiai válaszarány standard kezeléssel és venetoclax, illetve ASCT után

ASCT = autológ őssejtek transzplantációja; CR = komplett válasz; PD = progresszív betegség; PR = parciális válasz; SD = stabil betegség; VGPR = nagyon jó parciális válasz



2. ábra | Progressziómentes (PFS) és teljes (OS) túlélés venetoclaxkezeléssel

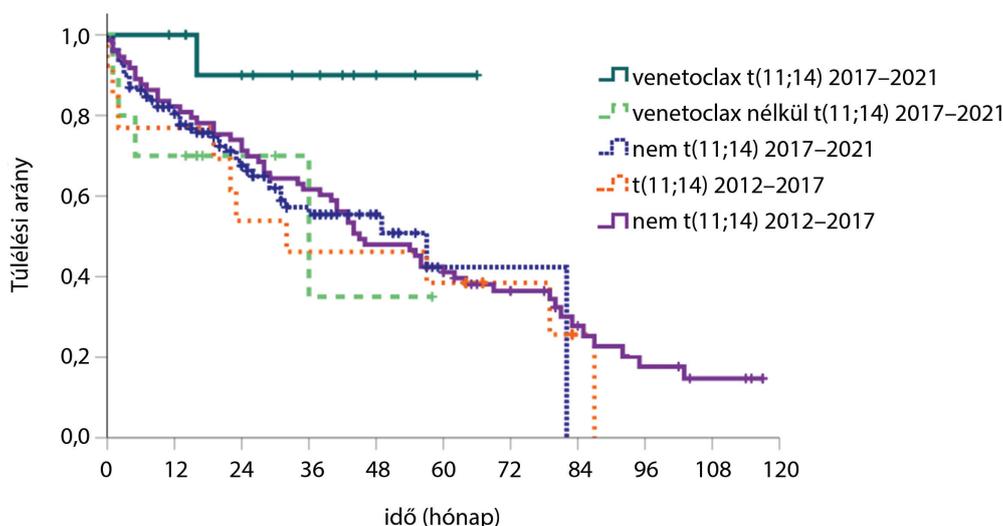
A kezelés során a betegek 3 napos bevezető fázist követően napi 100–300 mg közötti, átlagosan 234 mg venetoclaxot szedtek, minden esetben klaritromicinnel kombinálva, ld. a Megbeszélésben. Az alkalmazott dózist az esetleges mellékhatások és a mért szérumszintek figyelembevételével egyénre szabottan alakítottuk ki. 3 beteg esetében a venetoclaxot a korábban megkezdett VTD-terápiával együtt, míg 10 beteg esetében VD- (bortezomib-dexametazon) kombinációval alkalmaztuk, átlagosan 2,4 hónapon keresztül, ezután vagy folytattuk a kezelést összejtgyűjtéssel és ASCT-vel, vagy megszakítottuk, és csak monitoroztuk a betegeket.

A venetoclaxterápiára 100%-os hematológiai válaszarányt találtunk (1. ábra); a betegek egyik fele nagyon jó parciális választ (VGPR) ért el (6 beteg), másik fele pedig komplett választ (CR, 7 beteg). Az életkorukból és társbetegségeikből adódóan összejt-transzplantációra alkalmas mind a 10 beteget sikerült transzplantációra juttatni, ezt követően mindegyikük elérte a CR-t.

Medián 38 hónapos követés után 3 betegnél jelentkezett progresszió, 1 beteget veszítettünk el. Sem a medián progressziómentes, sem a medián teljes túlélést nem értük el (2. ábra). Mindhárom progrediáló beteg ISS 3. stádiumú volt a diagnóziskor, 17p-deletio és 1q21-ampifikáció csak egyiküknél volt ismert. A venetoclaxkezelésre mindhárman CR-t értek el; az első betegnél 3×10^5 eseményt mérve történt MRD-vizsgálat is negatív eredménnyel, míg a másik beteg központi idegrendszeri relapsusa olyan hamar következett be, hogy nem történt MRD-kontroll. Érdekes, hogy az utóbbi beteg 2. venetoclaxkezeléssel 7 hónapra újra remisszióba volt hozható, ami kiemelkedő eredmény az agyi érintettséggel járó myelomában. A 3., ASCT-re alkalmatlan, fragilis beteg esetében gastrointestinalis intolerancia miatt a venetoclaxdózis jelentős redukciójára kényszerültünk, a progresszió ezzel párhuzamosan jelentkezett.

A kezelés során a betegek mintegy egyharmada észlelt a venetoclax szedésével összefüggésbe hozható mellékhatásokat, ez 2 esetben enyhe gastrointestinalis panaszokat, hasmenést jelentett; 1 betegnél sinusitis alakult ki; illetve 1 esetben átmeneti vesefunkció-romlás jelentkezett – ennek oka nem volt tisztázható, és a terápia elhagyását követően rendeződött. Komoly infekciók nem jelentkeztek, 1 beteg tapasztalt visszatérő sinusitist a kezelés alatt. COVID-fertőzés ebben a betegcsoportban nem jelentkezett a kezelési időszakban.

Annak érdekében, hogy a venetoclax túlélésre kifejtett hatását megbecsülhessük, vizsgáltuk az általunk kezelt t(11;14)- és nem t(11;14)-betegek túlélését a 2012 és 2021 közötti időperiódusban (3. ábra). A korábbi, 2012 és 2016 közötti időszakban Klinikánkon 13 t(11;14) és 73 nem t(11;14)-citogenetikájú myelomás beteget kezeltünk, míg 2017 és 2021 között 10 betegnél azonosítottunk t(11;14)-t, akik azonban venetoclaxot nem kaptak, és 130 betegnél találtunk nem t(11;14)-citogenetikai eltérést. Ez a tíz t(11;14)-citogenetikájú beteg a 2–3 ciklus VTD-kezelés után mind legalább PR-t, 3 esetben



3. ábra | A teljes túlélés változása a myelomás átlagpopulációban, illetve t(11;14)-betegekben a 2012–2016 és 2017–2021 közötti időszakokban

VGPR-t ért el, és részben azért nem alkalmaztunk esetükben venetoclaxot, mert elégedettek voltunk az elért válasszal, részben pedig mert a betegek nem kívántak élni a még nem bevett kezelési opcióval.

Bár az elmúlt évek során a medián teljes túlélés szám- szerűleg mind a t(11;14)-transzlokációval nem rendelkező myelomás átlagpopulációban (medián 57 vs. 45 hónap), mind a venetoclaxkezelésben nem részesülő t(11;14)-betegek esetében (medián 36 vs. 32 hónap) némi javulást mutatott, ez a különbség összességében statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,252$). Kiugróan magas ezzel szemben a venetoclaxkezelést kapott t(11;14)-betegek túlélése. A csoportokat páronként vizsgálva a venetoclaxot kapott betegek túlélése szignifikánsan jobb volt mind az ugyanazon időszakban kezelt t(11;14)-betegekénél ($p = 0,045$), mind a 2012 és 2016 közötti időszakban diagnosztizált t(11;14)-betegekénél ($p = 0,028$). Hasonlóan szignifikáns volt a túlélési előny az ugyanezen és a korábbi időszakban kezelt myelomás átlagpopulációhoz képest ($p = 0,039$ mindkét esetben).

Megbeszélés

Vizsgálatunk során a standard terápia venetoclaxszal való kiegészítésével az addig refrakter vagy szuboptimálisan reagáló t(11;14)-betegek mindegyikét legalább VGPR-be, a transzplantáción átesett betegek mindegyikét CR-be tudtuk hozni. Ez önmagában is kiemelkedő eredmény, és az elért válasz mélységét és jelentőségét a hosszan platót mutató túlélési görbe is jelzi. A vizsgálat retrospektív jellegéből és a kontrollcsoport hiányából adódóan nehezített a túlélési adatok korrekt összehasonlítása. Az ugyanezen időszakban kezelt más t(11;14)-betegek heterogén csoportot alkotnak; több betegnél a standard terápiára adott jó válasz miatt nem merült fel a venetoclax alkalmazása; néhány progrediáló beteg a felajánlott venetoclax helyett más kezelési utat választott; illetve néhány, igen késői stádiumban felismert beteget a diagnózishoz képest 1–2 héten belül elveszítettünk, így a venetoclaxterápia emiatt nem jöhetett szóba. A 2012 és 2016 közötti időszakban diagnosztizált betegek ellátásához képest jelentősen több kezelési opció állt már rendelkezésünkre 2017 és 2021 között (a venetoclaxon túl is), ami javíthatta a betegek túlélését. A citogenetikai eltérések pedig alapvetően határozhatják meg egy-egy myelomás betegcsoport túlélését, így a venetoclaxszal kezelt betegek összehasonlítása más citogenetikájú betegekkel szintén korlátozott értékű lehet, különösen, mert az itt vizsgált kohorszban a transzplantáltak aránya jóval a megszokott felett van.

Mindezen elméleti kitételek mellett az említett csoportok túlélése igen hasonlóan alakult, és nem mutatott szignifikáns eltérést. Rendkívül figyelemfelhívó, hogy ezzel szemben a venetoclaxszal kezelt t(11;14)-betegek bármely csoporttal összehasonlítva szignifikáns túlélési előnyt élveztek, különösen figyelembe véve azt, hogy a

teljes myelomás populációhoz képest körükben igen magas volt a rossz prognosztikai faktorokkal rendelkező, ISS 3. stádiumú, illetve del17p- és/vagy amp1q21-hordozó betegek aránya. Kiemelendő, hogy a 17p-deletált betegek csupán egyike progrediált a medián 38 hónapos követési idő alatt.

A venetoclaxterápia során munkacsoportunk minden esetben kihasználta a CYP3A-inhibitor klaritromicin venetoclax-szérumszintet növelő hatását [24–26]; a túldozírozás és az esetleges tumorlízis-szindróma elkerülésére rövid 'ramp-up' fázist alkalmaztunk, valamint a beteget a szérumszintek mérése mellett szoroson megfigyeltük. A mért szérumszintek így a BELLINI-vizsgálatban alkalmazott 800 mg dózishoz megfelelőek voltak.

A kezelés során jelentős mellékhatást nem észleltünk, vizsgálatunkban a venetoclaxkezelés biztonságosnak mondható volt. A BELLINI-vizsgálat során észlelt fokozott infekcióriskó ebben a kohorszban nem mutatkozott meg, aminek oka lehetett a viszonylag rövid kezelési periódus, az, hogy minden beteg jól reagált, illetve a CYP3A-inhibitor volta miatt adott 250 mg klaritromicin esetleges profilaktikus hatása.

Fontos kérdés a terápia ideális hossza. Van betegünk között olyan könnyűlánc-amyloidosisos beteg, akinek refrakter betegségét csak 10 napig kezeltük bortezomib-venetoclax kombinációval, és 3 évvel ezután is remisszóban van. Más betegnél az intolerancia miatti dóziscsökkentés progresszióhoz vezetett pár hónap után. Törekvésünk az volt, hogy a legjobb remisszióban lehetőleg összejtkezeléssel konszolidáljuk az elért választ, amikor erre nem volt mód, akkor egyéni mérlegelés alapján döntöttünk a kezelés hosszáról.

Következtetés

A venetoclaxterápia hatásosságát relabált/refrakter t(11;14)-betegeknek immár számos bizonyíték támasztja alá. Tapasztalataink szerint azonban a venetoclaxterápia rendkívül hatásos kezelési opció lehet korai vonalban alkalmazva is, és hosszan tartó túlélési előnnyel járhat olyan t(11;14) myelomás betegek esetén, akik az első vonalbeli kezelésre nem vagy csak szuboptimálisan reagálnak. Áthidalásként való alkalmazása esélyt ad ezen betegek transzplantációra juttatására, és megalapozhatja a hosszú távon is fenntartott választ. Szükség lenne a t(11;14)-betegpopulációban prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokra a korai, akár első vonalban alkalmazott venetoclaxterápia előnyösségének felderítésére, ám e vizsgálatok megtörténtéig is javasoljuk a venetoclax megfontolását, illetve az opció felajánlását azon t(11;14)-betegek számára, akik a standard terápiára szuboptimálisan reagálnak.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A betegek ellátásában minden szerző részt vett. Az adatgyűjtést Sz. V. R., R. E., G. L. és V. G. végezte. Az adatfeldolgozást és a cikk írását Sz. V. R. végezte, V. G. felügyelete mellett. A cikk végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Varga G, Mikala G, Váróczy L, et al. Management of multiple myeloma in Hungary in 2016. [A myeloma multiplex megközelítése Magyarországon 2016-ban.] Orv Hetil. 2016; 157: 123–137. [Hungarian]
- [2] Moreau P, Attal M, Pégourié B, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. Blood 2011; 117: 3041–3044. Erratum: Blood 2012; 120: 4274.
- [3] Rosiñol L, García-Sanz R, Lahuerta JJ, et al. Benefit from autologous stem cell transplantation in primary refractory myeloma? Different outcomes in progressive versus stable disease. Haematologica 2012; 97: 616–621.
- [4] Vij R, Kumar S, Zhang MJ, et al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 335–341.
- [5] Jurczyszyn A, Waszczuk-Gajda A, Castillo JJ, et al. Primary refractory multiple myeloma: a real-world experience with 85 cases. Leuk Lymphoma 2020; 61: 2868–2875.
- [6] Majithia N, Rajkumar SV, Lacy MQ, et al. Outcomes of primary refractory multiple myeloma and the impact of novel therapies. Am J Hematol. 2015; 90: 981–985.
- [7] Gran C, Uttervall K, Borg Bruchfeld J, et al. Translocation (11;14) in newly diagnosed multiple myeloma, time to reclassify this standard risk chromosomal aberration? Eur J Haematol. 2019; 103: 588–596.
- [8] Lakshman A, Alhaj Moustafa M, Rajkumar SV, et al. Natural history of t(11;14) multiple myeloma. Leukemia 2018; 32: 131–138.
- [9] Lim KJ, Talaulikar D, Tan JLC, et al. Inferior outcomes for multiple myeloma (MM) patients (pts) harbouring t(11;14) and the promise of venetoclax, real-world Australian retrospective. Blood 2021; 138(Suppl 1): 4752.
- [10] Turesson I, Björkholm M, Blimark CH, et al. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: increased incidence, older patients, and longer survival. Eur J Haematol. 2018; 101: 237–244.
- [11] Kaufman JL, Gasparetto C, Schjesvold FH, et al. Targeting BCL-2 with venetoclax and dexamethasone in patients with relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Am J Hematol. 2021; 96: 418–427.
- [12] Basali D, Chakraborty R, Rybicki L, et al. Real-world data on safety and efficacy of venetoclax-based regimens in relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Br J Haematol. 2020; 189: 1136–1140.
- [13] Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21: 1630–1642.
- [14] Nalghranyan S, Singh AP, Schinke C. The combination of venetoclax, daratumumab and dexamethasone for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia. Am J Hematol. 2020; 95: E34–E35.
- [15] Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, et al. Phase I study of venetoclax plus daratumumab and dexamethasone, with or without bortezomib, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma with and without t(11;14). J Clin Oncol. 2021; 39: 3602–3612.
- [16] Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). Am J Hematol. 2019; 94: E35–E37.
- [17] Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood 2017; 130: 2401–2409.
- [18] Premkumar V, Comenzo RL, Lentzsch S. Preliminary evidence of efficacy of venetoclax in relapsed and refractory AL amyloidosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; 19: e327–e328.
- [19] Gasparetto C, Bowles KM, Abdallah A-O, et al. A phase II study of venetoclax in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021; 21: 775–784.
- [20] Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Response-adapted intensification with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone versus no intensification in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2019; 6: e616–e629.
- [21] Liu Y, Kywe B, Crawford L, et al. Outcomes among primary refractory multiple myeloma patients in the era of monoclonal antibodies: the Yale experience. Blood 2021; 138: 1635.
- [22] Szita VR, Mikala G, Kozma A, et al. Targeted venetoclax therapy in t(11;14) multiple myeloma: real world data from seven Hungarian centers. Pathol Oncol Res. 2022; 28: 1610276.
- [23] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016; 17: e328–e346.
- [24] Agarwal SK, Salem AH, Danilov AV, et al. Effect of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, on the pharmacokinetics of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in patients with non-Hodgkin lymphoma. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83: 846–854.
- [25] Jonas BA, Dinardo CD, Fracchiolla N, et al. CYP3A inhibitors and impact of these agents on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine on the VIALE-A study. Blood 2020; 136: 50–52.
- [26] Freise KJ, Jones AK, Verdugo ME, et al. Moving beyond maximum tolerated dose for targeted oncology drugs: use of clinical utility index to optimize venetoclax dosage in multiple myeloma patients. Clin Pharmacol Ther. 2017; 102: 970–976.

(Varga Gergely dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: vargager@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)