

Thalidomidkezelés relabált, diffúz nagy B-sejtes lymphomában idős betegekben

Három eset bemutatása

Wohner Nikolett dr.¹ ■ Varga Gergely dr.¹
 Szloboda Péter dr.² ■ Farkas Péter dr.¹ ■ Masszi András dr.¹
 Horváth Laura dr.¹ ■ Szombath Gergely dr.¹ ■ Várkonyi Judit dr.¹
 Benedek Szabolcs dr.¹ ■ Masszi Tamás dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Idegsebészeti Osztály, Budapest

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) a leggyakoribb malignus lymphomatípus, amely a non-Hodgkin-lymphomák (NHL) 31%-át teszi ki. A standard kemoterápiás protokollok jelentős toxicitásuk miatt nem vagy nehezen alkalmazhatóak az idősebb betegpopulációban, különösen a relabált esetekben, ahol kuratív lehetőséget leginkább a nagy dózisu kezelés és a vér-összetűtötetés jelenthetne. Egyre több adat lát napvilágot a thalidomid és az újabb IMiD-ek (lenalidomid, pomalidomid) kedvező hatásairól az NHL kezelésében, amelyek részei a standard kezelésnek myeloma multiplexben és myelodysplasiás szindrómában. Az IMiD-ek kiterjedt anti-angiogenetikus, immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatásuknak köszönhetően az egyre széleskörűbb alkalmazást. 2010-ben azonosították az E3-ubiquitin-ligáz-komplex egyik komponensét, a cereblont, amely a thalidomid molekuláris támadási pontja. Az irodalomban közzétett eredmények alapján thalidomidkezelést indítottunk három relabált, idős DLBCL-es betegünkönél. Két esetben központi idegrendszeri, egy esetben abdominalis érintettség volt jelen. A betegek napi 100 mg thalidomidterápiában részesültek kortikoszteroidkezeléssel kiegészítve. Két beteg kiválóan reagált a kezelésre, tartós remisszióba került, amit képzővizsgálattal is igazoltunk, és ezek a betegek 12, illetve 20 hónappal a kezelés elindítása után is remisszióban vannak. Egy beteg KIR-érintettséggel a kezelés ellenére progrediált és elhunyt. Az irodalmi adatoknak megfelelően a thalidomid és analógjai szignifikáns aktivitást mutatnak relabált DLBCL-ben. Esettanulmányunk egy olyan betegpopulációban elért ígéretes eredményeket mutat be, amelyben a túlélési esély igen alacsony. Emiatt, valamint költséghatékonysága és alacsony toxicitása miatt a thalidomidkezelést érdemes idős betegeknek terápia-refrakter és relabált malignus DLBCL esetében megfontolni.

Orv Hetil. 2017; 158(41): 1642–1648.

Kulcsszavak: DLBCL, NHL, relapsus, thalidomid

Thalidomide therapy in relapsed diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients

Three cases

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), a high-grade lymphoproliferative disease, is the most common lymphoma in adults, representing 31% of non-Hodgkin lymphomas (NHL). In elderly patients treatment is problematic because of the high toxicity of standard chemotherapy protocols, especially in relapsed cases, where high-dose chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation would be the best choice. More and more data is becoming available on alternative treatment of refractory/relapsed NHL, including studies on the positive effect of thalidomide and second generation IMiDs in DLBCL, which are already part of the standard treatment protocol in myeloma multiplex and myelodysplasia. The broadening use of IMiDs is due to their anti-angiogenic, immunomodulatory and anti-inflammatory properties. In addition, a component of the E3-ubiquitin ligase complex, named cereblon, has been described in 2010 as the molecular effector of the thalidomide signal transduction pathway. We initiated thalidomide

treatment in three elderly patients with relapsed DLBCL. In two cases, patients had CNS involvement, in the third case the patient had primary mediastinal disease. Patients received 100 mg thalidomide in combination with corticosteroids. Two patients showed an excellent response reaching complete remission on imaging; these patients are progression-free 12 and 20 months after the beginning of treatment. One patient with CNS involvement progressed and deceased despite therapy.

According to the literature, IMiDs have significant activity in relapsed DLBCL. Our case-report presents promising results in an elderly patient population with aggressive relapsed NHL that usually has very poor outcome, as high-toxicity treatment cannot be given to these patients. Consequently, because of its efficiency, low-cost and low-toxicity, it is recommended to consider thalidomide therapy in elderly patients with high-grade DLBCL.

Keywords: DLBCL, NHL, relapse, thalidomide

Wohner N, Varga G, Szloboda P, Farkas P, Masszi A, Horváth L, Szombath G, Várkonyi J, Benedek Sz, Masszi T. [Thalidomide therapy in relapsed diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients. Three cases]. *Orv Hetil.* 2017; 158(41): 1642–1648.

(Beérkezett: 2017. augusztus 2.; elfogadva: 2017. szeptember 4.)

Rövidítések

ABC = aktivált B-sejt; CT = komputertomográfia; DLBCL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma; FDG = fluodeoxiglükóz; GCB = germinatív centrum B-sejt; IFN- β = interferon-béta; IMiD = immunmoduláns gyógyszer; KIR = központi idegrendszer; MDS = myelodysplasiás szindróma; MR = mágneses rezonancia; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; OGYI = Országos Gyógyszerészeti Intézet; ORR = overall response rate; PD-1 = programmed cell death 1 protein; PET = pozitronemissziós tomográfia

Módszer

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) a leggyakoribb malignus lymphomatípus, amely a non-Hodgkin-lymphomák (NHL) 31%-át teszi ki [1]. A DLBCL általában agresszív és gyorsan növekvő tumormassza formájában jelenik meg a nyirokcsomókban, lépben, májban, csontvelőben, valamint egyéb szervekben [2]. A DLBCL-betegek több mint fele gyógyítható modern kemo-, radio- és immunoterápiás protokollokkal, esetenként autológ haematopoieticus őssejt-transzplantációval ötvözve. Mindazonáltal a betegek 30–40%-ában relabált vagy refrakter betegség jelenik meg, amely főszerepet játszik a betegséggel kapcsolatos morbiditásban és mortalitásban [3]. A betegség általánosan elfogadott, standard kezelése az R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin és prednisolon). Az első kezelés hatástalanságát követően mentő (salvage) terápiát alkalmazunk, ám ezek a betegek körülbelül negyedének jelentenek gyógyulást, ezért nagy szükség lenne a betegség terápiájában alternatív molekuláris folyamatokat célzó kezelésekre. A betegség biológiai viselkedését tekintve igen heterogén, patomechanizmusában eltérő molekuláris útvonalak érintettek, ezért nagy igény mu-

tatkozik célzott, személyre szabott kezelések kidolgozására is. Standard kemoterápiás protokollok alkalmazása során a germinatív centrum B-sejtekre (GCB) jellemző transzkripciós profillal és magas bcl-6-expresszióval jellemezhető GCB-DLBCL-t szignifikánsan jobb összesített túlélés jellemzi, mint az aktivált B-sejt jellegű (ABC), a GC-érésen keresztülment és plazmablastos differenciáció irányába elkötelezett B-sejtekre hasonlító ABC-DLBCL-t [4].

Az alternatív terápiás igényeknek igyekeznek megfelelni azok a tanulmányok, amelyek a thalidomid és analógjai hatását vizsgálják DLBCL-ben.

A thalidomid 1954-ben vonult be a köztudatba, amikor szedatív és hányáscsillapító gyógyszerként a piacra került és várandós nők körében népszerűvé vált a reggeli rosszulletek kezelésére [5]. Az első trimeszterben szedve végtag-deformitások alakultak ki az érintett gyermekeknél, így a szert az 1960-as évek elején kivonták a forgalomból [6], később azonban újra az érdeklődés központjába került, amikor 1994-ben leírták angiogenezis-gátló hatását [7]. Azóta a thalidomid és analógjai (lenalidomid, pomalidomid) több hematológiai betegségben is hatásosnak bizonyultak (myeloma multiplex, follicularis lymphoma és 5q-deletiával együttjáró MDS), és napjainkra a standard terápia részét képezik az említett betegségekben [8]. Az E3-ubiquitin-ligázt vagy -cereblont 2010-ben azonosították mint a thalidomid támadási pontját, így mára világossá vált, hogy a thalidomid szubsztrátjához kötődve megváltoztatja bizonyos fehérjék (elsősorban transzkripciós faktorok) ubiquitinálódását, ennek következtében lebomlását a tumorsejtekben és a környező sejtekben, és antiproliferatív, anti-angiogenetikus, valamint immunmoduláló hatást fejt ki [9].

Több tanulmány bizonyította a lenalidomid hatásosságát nagy rizikójú DLBCL-ben standard kemoterápiás protokollt követő vagy már relabált betegség esetén

fenntartó kezelésként. A magas rizikófaktorú betegpopulációban a hagyományos rituximab/CHOP terápiát követően 40% körüli az egy éven belüli relapsusok aránya. Egy friss tanulmányban *Reddy és mtsai* kimutatták, hogy ha R-CHOP-terápiát követően alkalmaznak lenalidomid- (A csoport) vagy rituximab + lenalidomid (B csoport) terápiát teljes remisszióban lévő betegeknél (n = 44) egy éven keresztül, akkor az eredmények alapján a betegségmentes túlélés az első év végén 95% és 86%, míg a második év végén még mindig 86% és 86% az A és B csoportokban. Összességében a rituximabbal való kombinálás nem jelentett hosszú távú előnyt a monoterápiával szemben [10].

Egy másik tanulmányban *Ferreiri és mtsai* az IMiD-ek hatását relabált/refrakter DLBCL-ben vizsgálták. 48 betegnél alkalmaztak fenntartó lenalidomidkezelést a DLBCL relapsusát követően, és eredményeik alapján az egyéves progressziómentes túlélés 70% volt [11]. Érdekes, hogy több tanulmány szerint is relabált/refrakter DLBCL lenalidomid fenntartó kezelésére az ABC-DLBCL-ben szenvedő betegek szignifikánsan jobb választ adnak, mind a GCB-DLBCL betegek, ellentétben a korábban említett R-CHOP-terápiára adott válasszal, ahol tradicionálisan a GCB-típus reagált jobban. Irodalmi adatok alapján a lenalidomid szelektíven elpusztítja az ABC-DLBCL sejteket az IFN- β -termelés növelésén keresztül [12–14].

Az itt felvázolt tanulmányok alapján ígéretesnek tűnnek számunkra a thalidomid/lenalidomid terápiával elért eredmények nagy kockázatú és/vagy relabált DLBCL-ben, ezért három idős, relabált DLBCL-betegünknek, akiknél csak palliatív kezelési lehetőségek jöttek szóba, OGYI-engedély alapján megkíséreltük a thalidomidkezelést. A thalidomidot könnyebb elérhetősége, gyors beszerezhetősége és kedvezőbb ára miatt választottuk a lenalidomiddal szemben. Két betegünknek primer agyi lymphoma relapsusát diagnosztizáltuk, míg a harmadik betegnél előrehaladott szisztémás betegség volt refrakter a primer terápiára. A thalidomid/lenalidomid kiterjedt anti-angiogenetikus, immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatásának, valamint annak köszönhetően, hogy átjut a vér-agy gáton, potenciális terápiás lehetőséget jelentett ezeknél a betegeknél.

A betegek thalidomid fenntartó kezelést kaptak 100 mg-os dózisban eleinte 32 mg kortikoszteroidterápiával kiegészítve, amelyet fokozatosan elhagytunk.

Eredmények

Első eset

A 76 éves nőbeteg 2014 nyarán szédülés, járásbizonytalanság, viselkedésváltozás miatt hospitalizálták. Koponya-MR-vizsgálat során a KIR-ben, a harmadik kamra elülső részében kontrasztanyagot halmozó, 2 cm átmérőjű, kerekded térfoglalás ábrázolódott.

A Szent János Kórház Idegsebészeti Osztályán a térfoglalás eltávolításra került, kontroll-CT-n halmozás nem látszott.

A szövettani vizsgálat primer KIR DLBCL-t írt le a következő biomarker-jellemzőkkel: CD20+, MUM1+, bcl-2+, CD10–.

Ezt követően 2014 őszén a beteg hat ciklus rituximab-methotrexat-Ara-C (R-MTX-Ara-C) kezelést kapott mitigált dózisban a Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinikán.

Közel kétévi tünetmentesség után 2016 nyarán a betegnél újra szédülés, járásbizonytalanság jelentkezett. Koponya-MR-en az aquaeductus cerebri régió térfoglaló folyamata látszott, a mesencephalonban jelentős ödémával (1A és B ábra).

Ekkor a Szent János Kórház Idegsebészeti Osztályán kamradrét (1C ábra) helyeztek be.

A műtétet követően a beteget az Országos Onkológiai Intézetbe (OOI) helyezték, azonban a compliance hiánya miatt sugárterápiára vagy más aktív hematológiai kezelésre nem láttak módot, ezért visszahelyezték a klinikára.

Ekkor, végiggondolva a szóba jövő kezelési lehetőségeket, a fent részletezett irodalmi adatok alapján thalidomidkezelés megkísérlése mellett döntöttünk: Thalidomid 100 mg kapszula indikáción túli alkalmazásának engedélyeztetése történt, és a beteg napi 100 mg-os dózisban 32 mg Medrollal kiegészítve alkalmazta.

A beteg egy éve kapja a kezelést, amelyre igen jól reagált, tünetmentes, jó általános állapotban van. A Medrolt négy hónap után fokozatosan elhagytuk.

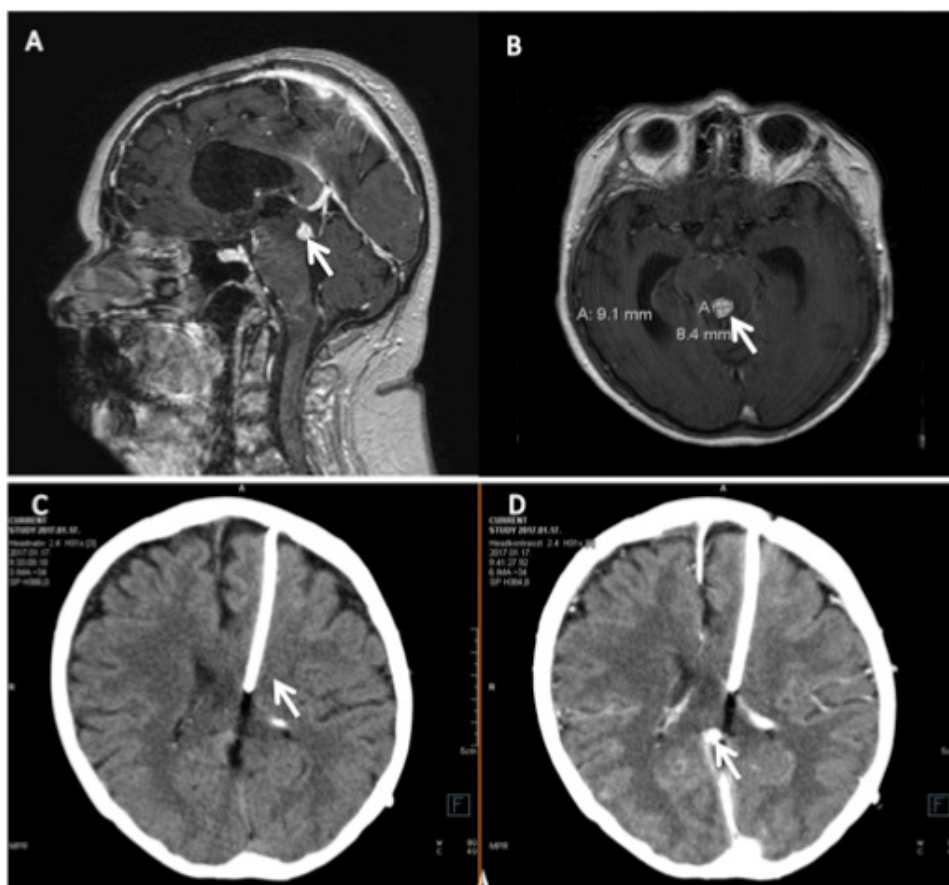
2017. januári CT-vizsgálat alapján betegsége nem progrediált, térszűkítésre utaló jel nem ábrázolódott (1D ábra).

Második eset

A 71 éves nőbeteg 2015 nyarán motoros afázia, jobb oldali végtaggyengeség miatt vizsgáltuk. Koponya-CT-n parasagittálisan a bal oldali frontális lebeny területén kontrasztanyag-halmozó térfoglaló folyamat ábrázolódott (2A és B ábra).

A Szent János Kórház Idegsebészeti Osztályán a térfoglalást bal oldali craniotómiából eltávolították. 2015 júliusától októberig a beteg négy ciklus MAT (Methotrexat-AraC-Thiotepa), illetve HD-AraC terápiát kapott váltakozva. Ezt később R-HD-MTX/AraC kezelésre módosítottuk, amelyből három ciklust kapott.

A kezelést követően a beteg általános állapota javult, és kilenc hónapon keresztül tünetmentes volt. 2016 júniusában romló agyi funkciók háttérben relapsus igazolódott, CT-n nagyméretű, 8 cm-es térfoglalás ábrázolódott (2C és D ábra). További aktív kezelésre érdemben nem volt mód, a betegnél tetraplegia alakult ki. 2016 szeptemberében Thalidomide 100 mg + 32 mg Medrol kombinált terápiát kíséreltünk meg, azonban nem volt javulás, a beteg három hónappal később, 2016 decemberében exitált.



1. ábra | A Sagittalis síkú MR-felvételen kontraszthalmozó góc látszik az aqueductus cerebriben. B Axiális síkú felvételen a kontraszthalmozó góc ödémával körülvéve. C Bal oldalkamrába vezető sönt, középvonali diszlokáció nem észlelhető. D Tércsűkítés, progresszióra utaló jel nincs, a tumormassza nem progrediált. Forrás: Városmajori Szív- és Érbébszeti Klinika, MR

MR = mágneses rezonancia

Harmadik eset

A 63 éves nőbetegnél 2012-ben parotisműtét szövettana alapján grade II follicularis lymphoma igazolódott, amellyel kapcsolatban kezelés nem történt.

2015 áprilisában jobb oldali m. trapezius mentén megjelent nyirokcsomó miatt vizsgálták, a biopszia DLBCL-t véleményezett.

2015 májusában mellkas-has-kismencedei CT a nyakon, axillarisan, az aorta mentén, az iliacák mentén, a kismencedében és a jobb inguinalis régióban patológiás nyirokcsomó-konglomerátumot igazolt. A beteg ekkor került először a Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinikára igen leromlott általános állapotban, ágyhoz kötötten. Extralymphaticus propagációra utaló jel nem volt, csontvelővizsgálat nem történt, hanem sürgősséggel kemoterápiát indítottunk: 2015 augusztusától decemberig hat ciklus R-CHOP-terápiában részesült.

A negyedik ciklus utáni mellkas-has-kismencedei CT részleges regressziót mutatott, majd további két ciklus R-CHOP-kezelést kapott. 2015 decemberében restaging PET-CT a terápiát követően jelentős, metabolikusan

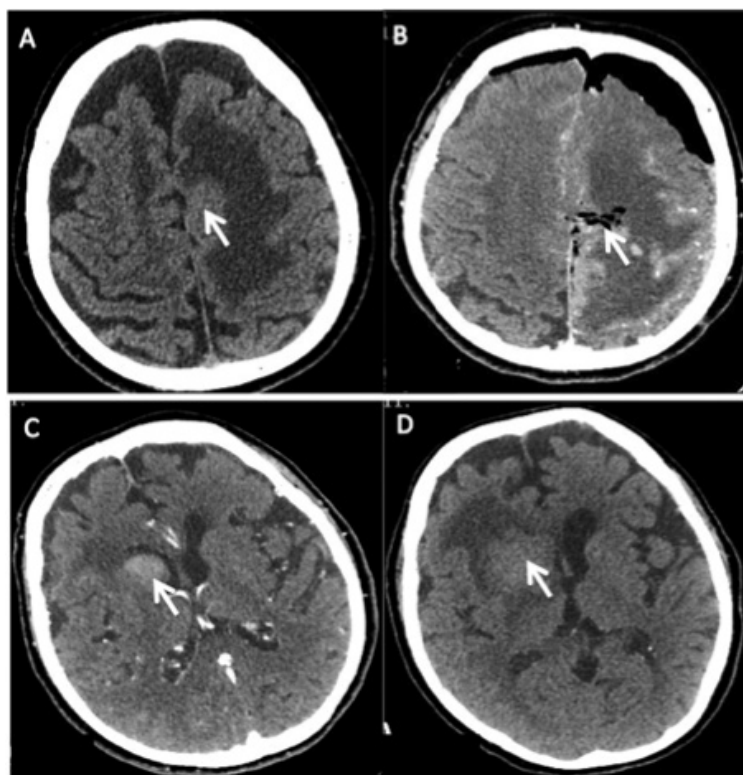
aktív residualis betegséget véleményezett a jobb oldali submandibularis és mesenterialis nyirokcsomókban (3A és B ábra).

A residualis betegség miatt sugárterápiás konzíliumot kértünk, de sugárkezelést nem javasoltak a folyamat többgócúsága miatt. 2015 decemberében Thalidomide 100 mg + 32 mg Medrol terápiát kezdtünk.

2016 szeptemberében nyaki, mellkasi, hasi és kismencedei CT-vizsgálat alapján, a 2015. novemberi CT-vizsgálattal összehasonlítva (kilenc hónap thalidomidterápiát követően) további morfológiai regresszió volt igazolható (3C–F ábra). A beteg a thalidomidterápiát a mai napig folytatja, jó általános állapotban.

Megbeszélés

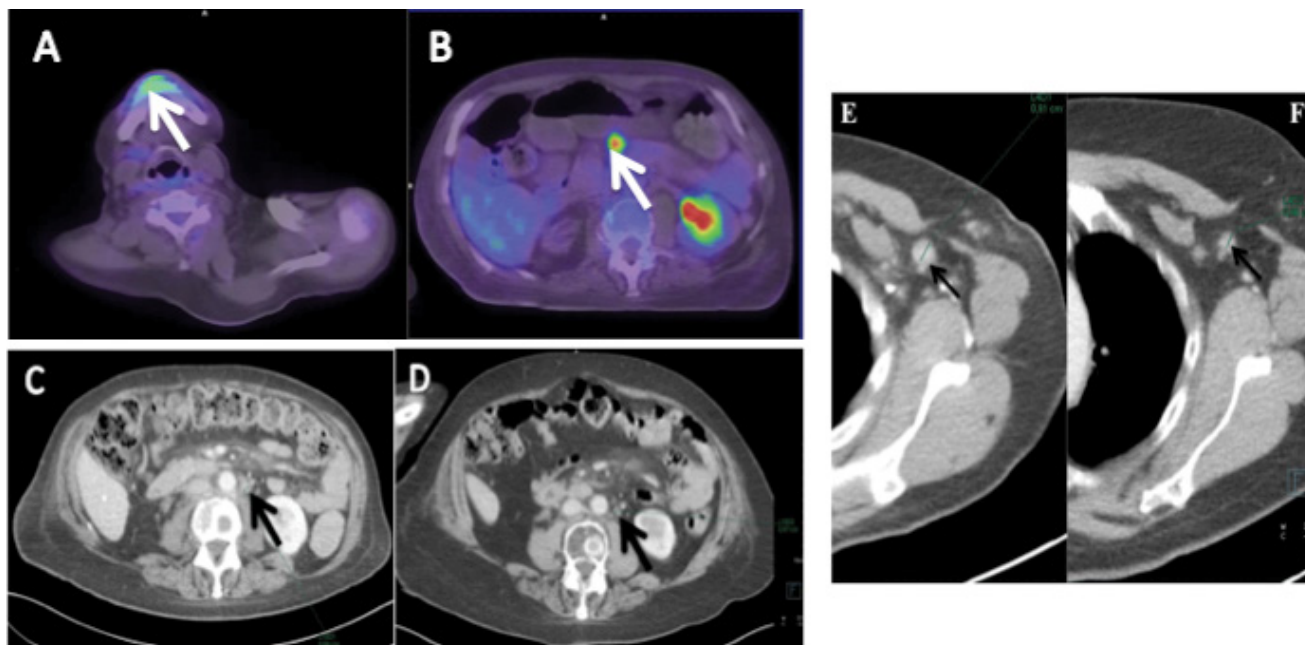
A három beteg közül két esetben meglepően jó választ tapasztaltunk. Az igen reménytelen helyzet ellenére (relabált KIR-lymphoma, refrakter lymphoma) tartós remisszióba kerültek, amit képzalkató vizsgálattal is sikerült alátámasztani. A harmadik beteg három hónap elteltével exitált.



2. ábra

A Az axiális síkú CT-felvételen kontraszthalmozó góc látszik a bal oldali frontális lebenyben. B Bal oldali craniotomiát követő állapot, a tumor eltávolításra került. C Az axiális síkú CT-felvételen kontraszthalmozó góc látszik a jobb oldalkamrában – 2016. júniusi állapot. D A tumormassza további progressziója figyelhető meg – 2016. augusztusi állapot. Forrás: Szent János Kórház, CT

CT = komputertomográfia



3. ábra

A–B Submandibularis (A) és mesenterialis (B) nyiroksomókban FDG-halmozás mutatható ki. C–D 2015. november (C) vs. 2016. szeptember (D): mesenterialis nyiroksomó mérete thalidomidterápia előtt/után, $d = 0,64$ cm (C) vs. $d = 0,47$ cm (D). E–F 2015. november (E) vs. 2016. szeptember (F): axillaris nyiroksomó mérete thalidomidterápia előtt/után, $d = 0,91$ cm (E) vs. $d = 0,66$ cm (F). Forrás: Pozitron Diagnosztika Kft., PET/CT Központ

PET/CT = pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia

A bemutatott esetek világossá teszik, milyen nehézségekkel találkozhat a klinikus idős betegeknel, akiknel az első kezelési vonalat követően szövődmények és romló általános állapot miatt a standard mentő kezelések nem alkalmazhatóak. Mérlegelve a haszon-kockázat arányt, ezeknel a betegeknel csak alternatív terápiás megoldások jelentenek esélyt a tartós progressziómentes túlélésre.

Számos nemrégiben lezárt, illetve jelenleg folyó klinikai vizsgálat ismert, amelyek célja a refrakter DLBCL kezelési lehetőségeinek bővítése és javítása. Több olyan új támadáspontú készítmény jelent meg, amelyeket monoterápiában vagy kemoterápiával kombinálva alkalmaznak, és ezek tesztelése folyik mind relabált esetekben, mind pedig első vonalbeli kezelésként.

Az új antitestek közül az obinutuzumab (GA101) egy új típusú, CD20-ellenes antitest, amit bizonyos lymphomaféleségekben (például krónikus lymphoid leukaemia) már törzskönyveztek, de számos adat rendelkezésre áll vele kapcsolatban DLBCL-ben is [15, 16]. Kis malignitású lymphomában standard kemoterápiával kombinálva nagyobb válaszarány volt tapasztalható obinutuzumabbal, mint rituximabbal (ORR = 44,6% versus 26,7%) [16], ami nem meglepő azon preklinikai tanulmányok ismeretében, amelyek szerint az obinutuzumab hatásosabb a lymphomasejtek elpusztításában *ex vivo* és *in vivo*, mint a rituximab [17]. DLBCL-ben monoterápiában alkalmazva 37%-ban és 24%-ban bizonyult hatásosnak magas (1600 mg), illetve alacsony (400 mg) dózisban alkalmazva, rituximabrefrakter betegekben [18].

A venetoclax a bcl-2 gátlásán keresztül fejti ki hatását, és monoterápiában is rendkívül hatékony krónikus lymphoid leukaemia refrakter formájában [19]. Jelenleg zajlanak klinikai vizsgálatok különféle lymphomaentitásokban, többek között DLBCL-ben is, mind monoterápiában, mind kombinációban. Monoterápiában a válaszarány viszonylag alacsony volt [20], de venetoclax/bendamustin/rituximab kombinációban a betegek 38%-a reagált, 25% komplett válaszaránnyal és további 13% stabil betegséggel (nem publikált adat, 2015 ASH-kongresszus, poszter 84519).

Az ibrutinibet monoterápiában alkalmazzuk relabált/refrakter krónikus lymphoid leukaemiában, köpenysejtes lymphomában és Waldenström-macroglobulinaemiában, de korai fázisú vizsgálatok alapján hatékony DLBCL-ben is, mind monoterápiában [21], mind pedig kombinációban (nem publikált adat, 2016 ASH-kongresszus, poszter 89477).

Végezetül említést érdemelnek a PD-1-gátló antitestek vagy immunológiai ellenőrző pont (checkpoint) inhibitorok, amelyek Hodgkin-kór refrakter/relabált esetekben már a klinikai gyakorlatban is elterjedtek (például nivolumab), és amelyek klinikai vizsgálatokban relabált/refrakter DLBCL-ben is figyelemreméltó eredményeket mutatnak (ipilimumab, pidilizumab) [22].

A közleményünkben ismertetett három eseten túl egy további idős betegünknel kezdtünk thalidomid-, majd neuropathia miatt lenalidomidterápiát orbitalisan és cu-

tan érintettséggel relabált Burkitt-szerű DLBCL miatt. Ebben az esetben a kezelést rituximabbal és sugárterápiával kombinálva adtuk, ezért nem vontuk be az itt bemutatott három eset közé, de figyelemreméltó, hogy a beteg kiválóan reagál a terápiára. A korábban bemutatott három betegnel nem alakult ki a thalidomidhasználat során olyan mértékű neuropathia, amely életminőségüket jelentősen befolyásolta volna, és ami miatt a terápiát szüneteltetni vagy azon módosítani kellett volna.

A thalidomid és analógjai szignifikáns aktivitást mutatnak relabált DLBCL-ben az irodalmi adatok szerint. Idős betegeinken ezt a jól dokumentált hatást vizsgáltuk. Eseteink egy olyan betegpopulációban elért meglepően jó eredményeket mutatnak be, amelyben a túlélési esély igen alacsony. Emiatt, valamint költséghatékonyasága, alacsony toxicitása és jó kombinálhatósága miatt a thalidomidkezelést érdemes idős betegeknel terápiarefrakter és relabált malignus DLBCL esetében megfontolni.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A közlemény megírásában minden szerző részt vett. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A képkalkító vizsgálatok elvégzéséért és értékeléséért *Dr. Lengyel Zsolt* (Pozitron Diagnosztika Kft., PET/CT Központ), *Dr. Balázs György* (Városmajori Szív- és Érsebészeti Klinika MR/CT) kollégáknak tartozunk köszönettel.

Irodalom

- [1] Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105: 1684–1692.
- [2] Coiffier B. Diffuse large cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2001; 13: 325–334.
- [3] Schneider C, Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2011; 28: 167–177.
- [4] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–511.
- [5] Melchert M, List A. The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39: 1489–1499.
- [6] Morgan BC. Thalidomide ('Distaval') and foetal abnormalities. *Br Med J*. 1962; 1(5280): 792.
- [7] D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91: 4082–4085.
- [8] Wiernik PH. Treatment of hematologic neoplasms with new immunomodulatory drugs (IMiDs). *Curr Treat Options Oncol*. 2009; 10: 1–15.

- [9] Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood* 2011; 118: 4771–4779.
- [10] Reddy NM, Greer JP, Morgan DS, et al. A phase II randomized study of lenalidomide or lenalidomide and rituximab as maintenance therapy following standard chemotherapy for patients with high/high-intermediate risk diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2017; 31: 241–244.
- [11] Ferreri AJ, Sassone M, Zaja F, et al. Lenalidomide maintenance in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for autologous stem cell transplantation: an open label, single-arm, multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4: e137–e146.
- [12] Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4952–4957.
- [13] Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer* 2011; 117: 5058–5066.
- [14] Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Precision treatment of distinct molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma: ascribing treatment based on the molecular phenotype. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 5182–5193.
- [15] Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2920–2926.
- [16] Sehn LH, Goy A, Offner FC, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3467–3474.
- [17] Mössner E, Brünker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010; 115: 4393–4402.
- [18] Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C, et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN Study. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2912–2919.
- [19] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374: 311–322.
- [20] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 826–833.
- [21] Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* 2015; 21: 922–926.
- [22] Galanina N, Kline J, Bishop MR. Emerging role of checkpoint blockade therapy in lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2017; 8: 81–90.

(Varga Gergely dr.,
Budapest, Kútvölgyi út 4., 1125
e-mail: vargager@gmail.com)

MEGHÍVÓ

A Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Tudományos Bizottsága
tisztelttel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

Időpont: 2017. október 26. (csütörtök) 14 óra

Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Téma: „25 éves a Budai Meddőségi Centrum”

Üléselnök: Prof. Dr. Jánosi András

Program:

<i>Dr. Konc János:</i> Az IVF negyedszázada a Szent János Kórházban	15 perc
<i>Dr. Kanyó Katalin:</i> Újabb laboratóriumi paraméterek a meddőség kezelésében	15 perc
<i>Prof. Dr. Cseh Sándor:</i> Az embrió és a petesejt mélyhűtéssel kapcsolatos kutatási eredményei a János Kórház Budai Meddőségi Centrumában	15 perc
<i>Dr. Zeke József:</i> Az endometrium frissítése sikertelen IVF programok után	15 perc
<i>Dr. Szűcs Zoltán:</i> A női életkor jelentősége az IVF-nél	15 perc

BÜFÉ

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.