

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Onkoreumatológia: onkológiai és reumatológiai célzott
terápiák (mellék)hatásai**

Dr. Sebestyén Enikő

Témavezető: Dr. Szekanez Éva



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2025

A doktori tézis betétlapja

ONKOREUMATOLÓGIA: ONKOLÓGIAI ÉS REUMATOLÓGIAI CÉLZOTT TERÁPIÁK (MELLÉK)HATÁSAI

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

Írta: Dr. Sebestyén Enikő okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Orvostudományi Doktori Iskola
(Klinikai orvostudományok programja) keretében

Témavezető: Dr. Szekanecz Éva

Az értekezés bírálói:

Dr. Emri Gabriella, PhD

Dr. Kardos Zsófia, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Bácsi Attila, MTA doktora

tagok: Dr. Emri Gabriella, PhD

Dr. Kardos Zsófia, PhD

Dr. Váróczy László, PhD

Pappné Dr. Bacskay Ildikó, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet „A” épület

2026.02.24. 13:30

Bevezetés és irodalmi áttekintés

Immuno-onkológiai vonatkozások

Az immunrendszer kulcsfontosságú szereppel bír a szervezet belső egyensúlyának fenntartásában, valamint mind az onkológiai mind az autoimmun betegségek patogenezisében. Onkológiai betegségek esetén az immunválasz csökkent vagy nem megfelelő, autoimmun betegségek esetén kórosan fokozott. Mindkét esetben az immunrendszer működésének zavara áll fenn, mely a szervezet egészséges egyensúlyának felborulásához vezet. A két betegségcsoport patomechanizmusában fellelhető molekuláris szintű szereplők és terápiás kihívások sok szempontból átfedést mutatnak: míg az egyikben az immunválaszt fokozzák, a másikban csillapítják – mindkét esetben azonban egyensúlyra van szükség.

Az orvostudományi területen napjaink egyik legnagyobb áttörését az immunterápia megjelenése jelentette. Ezen kezelések folyamatos fejlődése lehetővé tette, hogy az immunrendszer aktivitásának fokozásával vagy csökkentésével tudjunk fellépni, mind az autoimmun, mind az onkológiai betegségek ellen. Az onkológiai immunterápiák azonban nem ritkán autoimmun szövődeményeket váltanak ki (úgynevezett immunmediált mellékhatások (immune-related adverse events; irAE), amelyeket szükség esetén immunszuppresszív szerekkel kell kezelni. Ezen mellékhatások menedzselése kihívást jelent a napi klinikai gyakorlatban.

A tumorelles immunválasz mechanizmusai

Az immunrendszer a daganat keletkezési helyén találkozik a kóros sejtekkel, ahol az antigénprezentáló sejtek (APC) feldolgozzák a tumorsejtekből kijutó fehérjéket (tumorantigének), majd a nyirokcsomókba jutnak, ahol az MHC II (fő hisztokompatibilitási komplex) molekulákon keresztül bemutatják azokat a T-sejteknek.

Amikor az antigén-prezentáló sejtek (APC) felszínén található B7-1 molekula kötődik a T-sejtek CD28 antigénjéhez, pozitív kostimuláció indul el, és a T-limfociták aktiválódnak. Másrészt, ha az APC felszínén található B7-2 vagy a programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) molekula kötődik a citotoxikus T-limfocita antigén 4 (CTLA4) vagy a T-sejt programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1) receptorához, negatív gátló jel keletkezik (koinhibíció), ami T-limfocita anergiához vezet, és gyengíti a daganatellenes immunválaszt. Az aktiválódott T-sejtek klonális expanzióját követően azok a nyirokutakon, illetve a vérkeringésen keresztül a primer daganatba és a metasztázisokba jutnak, ahol elpusztítják a felismert tumorsejteket. A tumorsejt PD-L1 ligandja a T-sejt PD-1 receptorához kötődve gátló (koinhibitoros) hatást vált ki, amely megakadályozza a T-sejtet abban, hogy előlje a daganatsejtet és megakadályozza a tumor növekedését. Az immunellenőrzőpont-gátlók (ICI-k) blokkolják a CTLA-4 vagy PD-1-mediált gátlást, ezáltal helyreállíthatják a daganatellenes immunválaszt.

Az immunellenőrzőpontok szerepe

Az immunellenőrzőpontok befolyásolásának lényege a daganatellenes immunválasz stimulálása, mely megalapozza az onkoterápia sikerességét, azonban autoimmun folyamatok kialakulását is eredményezheti – azaz, egy onkológiai szempontból sikeres kezelés ezen terápiák alkalmazásával, autoimmun betegségek kialakulásával járhat együtt. Nyugalmi állapotban a kostimulációs és koinhibíciós folyamatok egyensúlyban vannak, így sem daganatképződés vagy -növekedés, sem autoimmun tünetek nem alakulnak ki. Amennyiben a pozitív kostimulációs jelek aktiválják az immunrendszert, az elősegítheti a daganatok elleni védekezést, de egyben fokozhatja az autoimmun reakciók kockázatát is. Ezzel szemben a koinhibíciós szignálok elnyomják az immunválaszt, ami a daganat progressziójához vezethet. A koinhibíciót gátló antitestek és koinhibíciós molekulák terápiás célra felhasználhatók a daganatellenes kezelésekben, azonban növelhetik az autoimmun reakciók, irAE-k kialakulásának esélyét.

PD-1 és PD-L1 molekulák

A PD-1 fehérje egy glikozilált transzmembrán receptor, amelynek sejten kívüli (extracelluláris) része egy variábilis régiót tartalmaz. A sejten belüli (intracelluláris) szakasza pedig ITIM és ITSM nevű immunreceptor-motívumokat hordoz, amelyek fontosak a jelátvitel szabályozásában. A PD-L1 fehérje ezzel szemben egy hosszabb sejten kívüli immunglobulin-szerű résszel és egy rövidebb sejten belüli szakasszal rendelkezik.

Azokat a sejteket, amelyek PD-L1-et termelnek – például T- és B-limfociták, makrofágok, dendritikus sejtek és egyéb sejtípusok –, az immunrendszer nem támadja meg, így csökkenti az immunválaszt. A nyirokcsomókban aktiválódó CD4+ és CD8+ T-sejtek PD-1-et expresszálnak, valamint interferon- γ (IFN- γ) citokint termelnek, melynek hatására a tumorelleses macrophagok aktiválódnak. Ez a folyamat egyrészt fokozza a daganatos sejtek PD-L1 expresszióját, mely a PD-1 receptort expresszáló citotoxikus T-limfocitákat gátolja, másrészt azonban fokozza a tumorantigének bemutatását is.

A PD-1 és PD-L1 közötti kapcsolatot gátló kezelések blokkolják a T-sejten keresztüli immunaktiváció gátlását, így lehetővé téve az effektor T-limfociták célzott támadását a tumorsejtek ellen (gátlás gátlása).

Irodalmi adatok alapján, a PD-L1-expresszió immunhisztokémiai (IHC) meghatározása segíthet a terápia kiválasztásában, azonban nem mindig jelzi előre pontosan a terápiás választ. Egyes daganatok esetében szükséges a PD-L1 IHC vizsgálata a gyógyszer alkalmazásához, míg más esetekben PD-L1-negatív betegek is részesülhetnek a terápiás előnyökben.

Immunellenőrzőpont gátlók klinikai alkalmazása és mellékhatásai

Az ICI-k alkalmazása gyökeresen megváltoztatta a daganatellenes kezeléseket. Az első és későbbi kezelési vonalakban egyaránt, egyre szélesebb körben használják őket, így ma már szinte minden daganattípus terápiás lehetőségei között szerepel legalább egy ICI. Az irAE-k a hagyományos kemoterápia okozta mellékhatásokkal ellentétben leggyakrabban autoimmun vagy autoinflammatorikus eredetűek, és jelentkezhetnek önálló toxicitásként vagy kombinációban, szinte minden szervrendszert érintően. A kemoterápia mellett megjelenő mellékhatásokkal ellentétben az irAE-k általában később

jelentkeznek, hosszabb ideig fennállnak, és hatékony kezelésük az időben történő felismerésükön és beavatkozáson múlik. Az ilyen terápiában részesülő betegek esetében különösen fontos a tünetek kezelés előtti és alatti pontos rögzítése, beleértve a szükséges képalkotó és laborvizsgálatokat is, hogy biztosított legyen a páciensek megfelelő nyomonkövetése. Nemkivánatos szövődmény észlelésekor kiemelt jelentőséggel bír a pontos differenciáldiagnosztika is.

Az irAE-k jellemzően az ICI-terápia megkezdését követő első három hónapon belül jelentkeznek. Ide tartoznak az endokrin (pajzsmirigy-, agyalapimirigy-rendellenességek, diabetes mellitus), gastrointestinalis (colitis), légzőszervi (pneumonitis), mozgásszervi (arthritis, autoimmun reumatológiai betegségek), bőrgyógyászati (kiütések, viszketés), neurológiai (polyneuropathia, aszeptikus meningitis, demielinizáció, Guillain-Barré szindróma) tünetek, valamint ritkábban előforduló vese (nephritis), hepatobiliaris (hepatitis, cholangitis) és szemészeti (uveitis, keratitis, retinopathia, dacryadenitis) érintettségek. Az általános tünetek közül a leggyakoribb panasz a fáradtság, amely az esetek 16-37%-ában fordul elő. Érdekeséggéppen elmondható, hogy a mellékhatások megjelenése és azok súlyossága összességében jobb terápiás hatékonysággal jár együtt. Kombinációs kezelések mellett, eddigi megfigyelések alapján a mellékhatás megjelenésének rizikója additívnak tekinthető, ezeknél a kezeléseknél az esetek 95%-ában jelentkezett a terápiával összefüggésbe hozható szövődmény, melyek 55%-a volt Grade 3-4 súlyosságú.

Az anti-PD-1 antitest kezeléshez társuló irAE-k általában reverzibilisek és jól tolerálhatóak, de súlyos esetekben akár életveszélyesek is lehetnek. Olyan betegeknél, akik korábban ICI kezelésben részesültek és nem jelentkezett kezelés alatt mellékhatás, akár a terápiát követően is megjelenhetnek irAE-k. Irodalmi adatok alapján, nem minden esetben, de bizonyos autoimmun betegségekben szenvedő pácienseknél az ICI-terápia okozta mellékhatások kialakulásának esélye fokozott. Reumatológiai betegségek esetén ez a kockázat viszonylag alacsony.

Immunmediált mellékhatások kezelése

Klinikai szempontból az irAE-k kezelését leginkább az érintett szerv és a mellékhatás súlyossága (Grade) határozza meg, és nem az alkalmazott ICI típusa. A mellékhatások súlyosságának értékelése a *Common Terminology Criteria for Adverse*

Events (CTCAE) rendszer alapján történik. Enyhe tünetek esetében (Grade 1) – kivéve a kardiális és idegrendszeri mellékhatásokat – csak tüneti kezelés (NSAID-ok, kortikoszteroidok [KS] szükséges, és az ICI kezelés folytatható. Mérsékelt (Grade 2) irAE-k esetén per os KS kezelés szükséges. A Grade 3 és Grade 4 irAE-k 20-25%-ban fordulhatnak elő anti-PD-1 kezelésben részesülő betegeknél, ezek leggyakrabban légzőszervi és gastrointestinalis mellékhatások. Súlyos (Grade 3) irAE-k esetén az ICI terápia ideiglenes felfüggesztése és parenterális KS alkalmazása szükséges. A terápia akkor folytatható, ha a tünetek Grade 1 fokozatra enyhülnek. Grade 4 mellékhatások esetén a kezelés véglegesen megszakítása és nagy dózisu parenterális KS adása szükséges, továbbá akár szintetikus vagy biológiai immunszuppresszív szereket is szükséges elkezdeni. Az irAE-k kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel: különböző orvosi szakterületek, szakemberek együttműködése szükséges.

Kardiovaszkuláris társbetegségek és JAK gátlók rheumatoid arthritisben

Mivel a daganatellenes ICI-k hatásmechanizmusa és mellékhatásprofilja szorosan összefügg az immunológiai és reumatológiai folyamatokkal, ezek a szakterületek a jövőben mind hangsúlyosabb szerepet kapnak. Ezen megfontolások alapján célul tűztük ki a TAA-k – mint lehetséges biomarkerek – RA-ben betöltött szerepét is. Kutatómunkám során a RA terápiájában alkalmazott Janus kináz (JAK) gátlók csoportjába tartozó tofacitinib kezelés hatását vizsgáltuk a TAA-szintekre.

A JAK-ok tirozin-kináz intracelluláris enzimek, melyek több citokin jelátviteli útvonalban, valamint a RA hátterében álló synovialis gyulladásban is fontos szerepet töltenek be. Az RA kezelésében négy JAK gátló, köztük a tofacitinib terápia került engedélyezésre. Az RA-ben szenvedő betegek érrendszeri elváltozásainak kimutatására az ultrahang alapú képalkotó technikák használatosak a mindennapi gyakorlatban. Az arteria brachialis endothel diszfunkciójára, a carotis atherosclerosisára és a fokozott artériás merevségre utal a károsodott endothel függő, flow-mediált vasodilatatio (FMD), a megnövekedett carotis intima-media vastagság (ccIMT), valamint a carotis–femorális pulzushullám terjedési sebesség (cfPWV) emelkedése. A gyulladáscsökkentő terápiaik,

beleértve a JAK-gátlókat, csillapíthatják az artériás gyulladást és javíthatják az érrendszeri károsodást RA-ben szenvedő betegekben.

Tumor-asszociált antigének, mint potenciális biomarkerek rheumatoid arthritisben

Az onkológiai terápiák hatékonyságának értékelésében, és az egyes betegségek utánkövetésében a tumormarkerek szintjének monitorozása alapvető módszer. A klinikai gyakorlatban vizsgált tumormarkerek többsége tumorasszociált antigén (TAA), melyek nemcsak daganatokban, hanem autoimmun kórképekben, így pl. a rheumatoid arthritis (RA) patofiziológiájában is fontos szerepet játszhatnak. A TAA-k autoimmun betegségekben való megjelenése és szérumban mért szintjének mennyiségi változása egyrészt az immunrendszer szabályozási zavarára utalhat, másrészt összefügghet krónikus gyulladással járó folyamatokkal, valamint a betegségek immunrendszer befolyásolására adott válaszával.

A TAA-k a daganatos sejteken kívül a gyulladással járó sejtek felszínén is expresszálódhatnak. Némelyikük sejtadhéziós molekulaként (CAM) is szolgál. Ezen TAA-k részt vehetnek többek között az RA-ben fennálló gyulladás fenntartásában és más gyulladással járó reumatológiai betegségekben. A TAA-k sejt felszínéről történő leválása esetén a RA-s betegek szérumban is kimutathatóak lehetnek csakúgy, mint a daganatos betegekben.

A TAA-k közül a carcinoembrionális antigén (CEA) család tagjai, más néven CD66a-e molekulák a CAM-ok immunglobulin szupercsaládjába tartoznak. Korábbi vizsgálataink, valamint más kutatócsoportok eredményei is bizonyították a CEA antigének jelenlétét a RA-es synoviumban. Továbbá, magasabb szérumban mért CEA- értéket mértek számos RA-s betegben, valamint az RA-val összefüggő intersticiális tüdőbetegséggel (RA-ILD) is összefüggésbe hozták ezen TAA szérumban mért szintjét.

A CEA családon kívül más TAA-k, pl. az emlődaganatokban gyakran emelkedett, MUC1 alternatív epitópjaként is ismert, CA15-3-t és KL-6-t is összefüggésbe hozták

gyulladásos betegségekkel, többek között a RA-hez társuló intersticiális tüdőbetegséggel (RA-ILD).

A CA19-9 epitópja a szénhidrát antigén szialil-Lewis a (sLe(a)), az E-szelektin liganduma. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a CA19-9 szintje emelkedett különböző gastrointestinalis daganatokban. Egyes vizsgálatok során a RA-ben szenvedő betegek szérumban emelkedett CA19-9 szinteket észleltek. Továbbá a CA19-9 szérum szintjének változása a RA-hez társuló intersticiális tüdőbetegség kialakulásával is kapcsolatba hozható.

A CA125 más néven MUC16 emelkedett szérum szintje észlelhető petefészek daganatos betegekben. Utóbbi betegség esetén segíthet a diagnosztikában, illetve a terápiás hatás követésében. Ugyanakkor RA-es betegekben a CA125 szérum szintjének emelkedése egyrészt összefügghet a tüdőparenchyma gyulladásos és fibrotikus elváltozásaival, másrészt szoros összefüggést mutatott a reuma faktor (RF) vérszintjével.

A CA72-4 különböző rosszindulatú daganatok, például a gastrointestinalis, petefészek-, emlő- és tüdőrák nem specifikus markere. A CA72-4 RA-ben és RA-ILD-ben betöltött szerepéről eddig viszonylag kevés információ áll rendelkezésre. Irodalmi adatok alapján viszont ismert, hogy a CA72-4 szintje egyes esetekben kifejezetten emelkedett lehet köszvényben.

A humán epididymis protein 4 (HE4) az epithelialis petefészekrák, a tüdőrák és néhány egyéb rosszindulatú daganat biomarkere. A HE4-et a daganatos betegségeken kívül különféle nem daganatos tüdőbetegséggel is összefüggésbe hozták már korábbi kutatások alapján, beleértve a RA-ILD-t és a cisztás fibrózist. A RA-ILD-ben a HE4 szintje összefüggésbe hozható a betegség súlyosságával, emelkedett szintje rossz prognózist jelent.

Végül a szöveti polipeptid antigén (TPA) a citokeratin 8, 18 és 19 keverékeként ismert. A TPA a hólyagrák specifikus markere, de más TAA-kkel kombinálva a proliferáció indikátora is a legtöbb szolid rosszindulatú daganatban. A RA és a TPA esetleges kapcsolatáról az elérhető irodalmi adatok korlátozottak, korábbi vizsgálataink során nem tapasztaltunk emelkedett TPA szintet RA-ban.

Évekkel ezelőtt az elsők között vizsgáltuk bizonyos TAA-k termelődését RA-ben. Felmértük a szérumban CEA, CA19-9, CA125, CA15-3 és CA72-4 szinteket RA-s betegekben és egészséges kontrollokban. A kontrollokhoz képest szignifikánsan több RA-beteg mutatott rendellenesen magas CA125, CA19-9 és CA15-3 értéket. Ezenkívül a RA-ben szenvedő betegek mintájában a CA125 és CA19-9 szérumszintje magasabb volt a kontrollokhoz képest. Továbbá a CEA szintje RA-ben szoros összefüggést mutatott a szérumban RF koncentrációval.

Célkitűzések

Kutatómunkám során a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában 2017 és 2021 között nivolumab- vagy pembrolizumab kezelésben részesülő szolid tumoros betegek körében vizsgáltuk a különböző irAE-k előfordulási jellemzőit. Elemeztük a mellékhatások gyakoriságát, összehasonlítottuk azok előfordulását a nivolumab- és pembrolizumab csoportokban, valamint megvizsgáltuk a nemkívánatos események kialakulásában esetlegesen szerepet játszó tényezőket az egyes betegcsoportokban (1. vizsgálat).

Az onkológiai immunterápiákhoz hasonlóan az autoimmun betegségek kezelése szintén intenzív immunmodulációt igényel, ezek patho- és hatásmechanizmusa szintén aktív kutatás tárgyát képezi világszerte. A TAA-k mind az onkológiai, mind az autoimmun betegségek (RA, RA-ILD) során emelkedett értéket mutathatnak a betegek szérumában; ez a közös jellemző a pathomechanizmusok és a terápiás lehetőségek közös elemeire is utalhat. Ugyanakkor mind a TAA-k autoimmun folyamatokban betöltött szerepe, mind a RA kezelésében alkalmazott célzott terápiák TAA-termelésre gyakorolt hatása, mai tudomásunk szerint csak részben ismert. Célunk volt, hogy az immunmoduláció hatásainak vizsgálatába az onkológiai kórképek mellett kezelt autoimmun betegeket is bevonjunk, különös tekintettel az immunterápiák és célzott terápiák által kiváltott immunválaszokra és azok szisztémás következményeire. Hét különböző TAA szint változását vizsgáltuk tofacitinibbel kezelt RA-s betegekben (2. vizsgálat). Ezen túl, vizsgáltuk a TAA-termelés esetleges kapcsolatát a betegség aktivitásával, a gyulladásos markerekkel, citokinekkal, angiogén növekedési faktorokkal, adhéziós molekulákkal és az érrendszerben bekövetkező kóros elváltozásokkal, amelyet az ultrahangos technikával vizsgált ccIMT, FMD és cfPWV alapján határoztunk meg.

Eredményeink hozzájárulhatnak ahhoz, hogy jobban megértsük az immunmoduláció hatásmechanizmusait mind az onkológiai, mind az autoimmun betegségek kezelésében, különös tekintettel az immunterápiák és célzott terápiák által kiváltott immunválaszokra és azok szisztémás következményeire.

Betegek és módszerek

1. vizsgálat. Pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt daganatos betegek retrospektív elemzése

2017 június és 2021 május között a Debreceni Egyetem Klinika Központ Onkológiai Klinikán és Pulmonológiai Klinikán 207 beteg részesült pembrolizumab vagy nivolumab terápiában. A betegek között 138 férfi és 69 nő volt. 157 beteg nivolumab, 50 beteg pembrolizumab terápiát kapott. Az átlagéletkor $64,6 \pm 8,2$ év volt. Az immunterápia alatt a betegek nem részesültek további kemoterápiában vagy sugárkezelésben. Minden beteg 2021. december 31-ig utánkövetés alatt állt.

Az adatgyűjtés során valamennyi beteg dokumentációját retrospektív módon részletesen áttekintettük, és a szükséges adatokat egy Excel-táblázatba rögzítettük. A statisztikai elemzést az SPSS 26-os verziójával (IBM, Armonk, NY, USA) végeztük el. Az adatok folytonos változók esetében átlag \pm szórás, kategoriális változók esetében százalékos arányformában kerültek kifejezésre. A folytonos változók eloszlását Kolmogorov–Smirnov-teszttel vizsgáltuk. Mivel az adatok eloszlása nem normál eloszlást követett, így nemparaméteres tesztek alkalmaztunk. A folytonos változók összehasonlítását Mann–Whitney-próbával, míg a nominális változókét khinégzet (χ^2) vagy Fisher-féle egzakt teszttel végeztük, az alkalmazhatóságtól függően. Két folytonos változó közötti korrelációt Spearman-féle rangkorrelációs teszttel határoztuk meg. Bináris logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk az immunmediált mellékhatások (irAEs) prognosztikai tényezőinek értékeléséhez. A Receiver Operating Characteristic (ROC) görbék minden lehetséges küszöbérték esetében megmutatták az adott teszt érzékenységét és specificitását. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

2. vizsgálat. TAA-k elemzése tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegekben

Ebbe a vizsgálatba 30 aktív RA-ban szenvedő beteg került bevonásra. A bevonási kritériumok között szerepelt a 2010-es Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége (EULAR) és az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) RA-osztályozási kritériumai szerinti egyértelmű RA-diagnózis, a kiinduláskor meghatározott közepes vagy magas betegségaktivitás (DAS28 > 3,2), valamint a célzott terápia klinikai javallata. A betegek egy része (n=16) korábban nem részesült célzott terápiában, másik része (n=14) pedig valamely biológiai terápia abbahagyása, majd megfelelő kimosási időszak lejárta után kapott tofacitinib kezelést. A kizárási kritériumok közé tartozott az RA-n kívüli gyulladásos betegségek megléte, akut vagy a közelmúltban zajlott fertőzés, a JAK-gátlás szokásos ellenjavallatai, kezeletlen szív- és érrendszeri betegség vagy magasvérnyomás betegség, krónikus vese- vagy májelégtelenség, valamint a vizsgálatot megelőző 10 éven belül diagnosztizált rosszindulatú daganatos betegség. Minden beteg napi kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinib terápiában részesült methotrexattal (MTX) (n=23) vagy leflunomiddal kombinációban (n=7). A betegek a MTX-ot és a leflunomidot a jelen vizsgálatot megelőző legalább egy éven keresztül stabil dózisban szedték. Bár a betegek többsége korábban szedett kortikoszteroidokat, a vizsgálatot megelőző legalább 3 hónapban, illetve a vizsgálat ideje alatt egyikük sem részesült kortikoszteroid kezelésben. A klinikai értékeléseket a kiinduláskor, illetve 6 és 12 hónap elteltével végeztük el. 26 beteg fejezte be az egyéves kezelési periódust, így ők kerültek véglegesen bevonásra az adatkiértékelésbe.

A vizsgálat első lépéseként részletes anamnézist vettünk fel a betegektől. A kiinduláskor, illetve a tofacitinib kezelés megkezdését követő 3, 6 és 12. hónapban további klinikai- és laborvizsgálatok, fizikális vizsgálat történt.

Tumorasszociált antigének és egyéb biomarkerek

A szérumban TAA-ek koncentrációi, beleértve a CEA-t (normálérték: <3,4 µg/L), CA15-3-at (normálérték: <25 kIU/L), CA19-9-et (normálérték: <34 kIU/L), CA125-öt

(normálérték: <35 kIU/L), CA72-4-et (normálérték: <6,9 kIU/L), HE4-et (normálérték: <70 pmol/L) és TPA-t (normálérték: <75 U/L), valamint a tumor nekrozis faktor- α -t (TNF- α ; normálérték: <136,3 pg/ml), interleukin-6-ot (IL-6; normálérték: <3,7 pg/ml), IL-8/CXCL8-at (normálérték: <120,1 pg/ml), vaszkuláris endoteliális növekedési faktorort (VEGF; normálérték: <204,2 pg/ml) és a vérlemezke-endotélsejt adhéziós molekula-1-et (PECAM-1; normálérték: <26,9 ng/ml) áramlási citometriával, gyöngyalapú multiplex assay segítségével kerültek meghatározásra (Human Angiogenesis Panel 1, 10-plex, LEGENDplex, BioLegend, San Diego, CA, USA). Az adatok elemzése a LEGENDplex szoftverrel történt. A normálértékek normál humán szérumminták alapján kerültek meghatározásra.

Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést az SPSS 26.0 verziójú szoftverrel (IBM, Armonk, NY, USA) végeztük. Az adatokat folytonos változók esetén átlag \pm szórás, kategóriális változók esetén pedig százalékos formában adtuk meg. A folytonos változók eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel értékeltük. A folytonos változók elemzésére párosított kétmintás t-próbát és Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. A nominális változók csoportok közötti összehasonlítását khi-négyzet próbával vagy Fisher-féle egzakt teszttel végeztük, az alkalmazhatóságtól függően. A korrelációk Pearson-féle analízissel kerültek meghatározásra. Az önálló összefüggések feltárása érdekében egyváltozós és többváltozós lineáris regressziós elemzést alkalmaztunk lépésenkénti módszerrel, ahol a TAA-szintek szolgálták függő változóként, míg az összes többi paraméter független változóként szerepelt. A β standardizált regressziós együtthatóval jellemeztük a vizsgált változók közötti lineáris kapcsolat erősségét és irányát. Általános lineáris modell (GLM) keretében végzett ismételt mérések varianciaanalízisét (RM-ANOVA) alkalmaztuk annak meghatározására, hogy a különböző biomarkerek milyen további hatással vannak a TAA-szintek 12 hónap alatti változásaira (függő változó). Az eredmények varianciaanalízisével (két utas RM-ANOVA) vizsgáltuk a TAA-szintek egy év alatti változásai és más vizsgált paraméterek egy év alatti változásai közötti összefüggéseket. Az RM-ANOVA és a kétutas RM-ANOVA elemzések során a hatás nagyságának jellemzésére a parciális η^2 érték szolgált, ahol 0,01 kis, 0,06 közepes, míg 0,14 nagy hatást jelezte. A $p < 0,05$ értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

Eredmények és megbeszélésük

1. vizsgálat. Pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt daganatos betegek retrospektív elemzése

Az ebbe a vizsgálatba bevont 207 beteg közül 157 fő nivolumab-, míg 50 fő pembrolizumab terápiában részesült ($p < 0,01$).

A nivolumab kezelési karban a férfi/nő arány 107/50 volt. A bevont betegek átlagéletkora $62,3 \pm 10,1$ évnek adódott. A vizsgálatba összesen 157 beteg került bevonásra, akik közül 4 fő elsővonalbeli, 123 fő másodvonalbeli, míg 15 beteg harmad- vagy annál későbbi vonalban kapta a kezelést. Az immunterápia átlagos időtartama $2,13 \pm 0,90$ év volt, a betegek átlagosan $18,9 \pm 19,3$ ciklus immunterápiában részesültek, közülük 97 fő kapott legalább 9 terápiás ciklust. A vizsgált időszak végén a betegek 25%-a ($n=40$) még aktív kezelés alatt állt, 75%-ánál ($n=117$) a terápia már befejeződött. A terápia megszakításának vagy módosításának leggyakoribb oka a betegség progressziója volt, amely az esetek 74%-ában ($n=86$) fordult elő. További okok voltak: 19 esetben (16%) halálozás, 5 esetben (4%) komplett remisszió, 3 esetben (2%) terápia indukálta szövődmény, 2-2 esetben (2-2%) a beteg saját kérése, illetve ismeretlen ok szerepelt. A nivolumab kezelésben részesülők körében a leggyakrabban előforduló malignitás a tüdődaganat volt ($n=95$), ezt követte a vesetumor ($n=34$), a tonsillo-pharyngealis régió malignitásai ($n=14$), a nyelöcsődaganat ($n=4$), valamint a szájüregi daganatok ($n=4$).

A pembrolizumab terápiában részesülő betegcsoportban a férfi/nő arány 31/19 volt. A kezelés megkezdésekor a betegek átlagos életkora $65,2 \pm 11,3$ évnek adódott, míg a terápia megkezdésekor ez az érték $63,4 \pm 11,2$ év volt. Az 50 főből álló kohorszban 25 fő elsővonalban, 21 fő másodvonalban, míg 4 fő harmad- vagy további vonalbeli kezelési formaként kapta a pembrolizumab alapú immunterápiát. Az átlagos kezelési időtartam $1,86 \pm 0,86$ év volt. A vizsgált időszak végén a betegek 30%-a (15 fő) még aktív immunterápiában részesült, míg a többségnél (35 fő, 70%) valamilyen okból a kezelés megszakítására került sor. A terápia megszakításának vagy módosításának leggyakoribb oka a betegség progressziója volt, amely 19 esetben fordult elő, azaz a betegek 54%-ánál.

Ezt követte a halálozás (10 eset, 29%), a komplett remisszió elérése (1 eset, 3%), a kezeléssel összefüggésbe hozható szövődmény (3 eset, 8%), a beteg kérésére történő megszakítás (1 eset, 3%), valamint ismeretlen ok (1 eset, 3%). A betegek átlagosan $13,9 \pm 12,2$ terápiás ciklusban részesültek, és összesen 28 fő kapott legalább 9 ciklusnyi kezelést.

Vizsgálataink utolsó fázisában a pembrolizumabbal, illetve a nivolumabbal kezelt betegcsoportok összehasonlítását végeztük el. A mintában háromszor annyi beteg kapott nivolumab kezelést, mint pembrolizumabot. Szignifikáns statisztikai eltérés mutatkozott a kezeléseket vonalbeliségének vizsgálata során is: a nivolumabbal kezelt betegek 88%-a másodvonalbeli immunterápiában részesült, míg a pembrolizumabot kapó betegek esetében az elsővonalbeli alkalmazás aránya 50%, a másodvonalbeli pedig 42% volt ($p < 0,01$). Egyéb vizsgált paraméterek – nem, kezelés kezdetekor fennálló életkor, a kezelés időtartama, a terápiás ciklusok száma, legalább 9 ciklusban részesülő betegek száma, valamint az aktív vagy már megszakított kezelés és annak indoka – tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

Az immunterápiával összefüggésbe hozható mellékhatások leíró statisztikai jellemzői

Az összes ($n=207$) beteg közül 66 főnél (32%) tapasztaltunk összesen 103 immunterápia indukálta mellékhatást. A legalább 1 mellékhatással bíró betegek 55%-ánál ($n=36$) egy, 35%-ánál ($n=23$) kettő, míg 10%-ánál ($n=7$) három különböző mellékhatást tapasztaltunk. A leggyakoribb immunmediált mellékhatások (irAE) pajzsmirigy eredetűek voltak (33 eset; az irAE-t mutató betegek 50%-a), bőrgyógyászati jellegűek voltak (25 eset; 38%), pneumonitis fordult elő 14 esetben (21%), valamint gastrointestinalis érintettség 13 esetben (20%). Emellett előfordult nephropathia (7 eset; 11%), hepatopathia (6 eset; 9%), conjunctivitis (2 eset; 3%), pancreatitis (1 eset; 1,5%), polyneuropathia (1 eset; 1,5%) és polyarthrititis (1 eset; 1,5%) is.

A 157 nivolumabbal kezelt beteg közül 45 főnél (a nivolumabbal kezelt betegek 29%-a) jelent meg mellékhatás (összesen 68): 26 főnél (a nivolumabbal kezelt betegek 58%-a) 1 mellékhatás, 15 főnél (33%) két mellékhatás, míg 4 főnél (9%) három vagy annál több mellékhatás jelent meg. Ebben a csoportban a leggyakoribb irAE-k a

következők voltak: pajzsmirigy-érintettség (23 eset, a nivolumab kezelésben részesült, irAE-t mutató betegek 30%-a), dermatológiai elváltozások (17 eset; 38%), gasztrointestinalis tünetek (11 eset; 24%) és pneumonitis (9 eset; 20%). Emellett megfigyeltünk hepatopathiát (3 eset; 7%), nephropathiát (2 eset; 4%), conjunctivitist (2 eset; 4%) és polyarthritist (1 eset; 2%) is.

A pembrolizumab kezelésben részesült betegek alcsoportjában az 50 beteg közül 21-nél (42%) összesen 35 irAE jelentkezett. Ezek közül 10 betegnél (a mellékhatást mutató pembrolizumabbal kezelt betegek 48%-a) egyféle, 8 betegnél (38%) kétféle, míg 3 betegnél (14%) három különböző irAE alakult ki. Ebben a csoportban a leggyakoribb immunmediált mellékhatások (irAE-k) a következők voltak: pajzsmirigy-érintettség (10 eset; a szövödményt mutató pembrolizumabbal kezelt betegek 48%-a), bőr elváltozások (8 eset; 38%), nephropathia (5 eset; 24%) és pneumonitis (5 eset; 24%). Emellett megfigyeltünk hepatopathiát (3 eset; 14%), gasztrointestinalis toxicitást (2 eset; 10%), pancreatitist (1 eset; 5%) és polyneuropathiát (1 eset; 5%) is. Az anti-PD-1-kezelésben részesült betegeknél az irAE-k átlagosan $10,0 \pm 10,4$ kezelési ciklus után jelentkeztek.

Az irAE-k súlyosságát tekintve a Grade 1, Grade 2, Grade 3 fokozatú mellékhatások aránya az összes anti-PD-1 kezelt beteg esetében 60%-35%-5%, a nivolumab esetén ez 50%-46%-4%, míg a pembrolizumab-kezelésben 80%-14%-6% volt. A legtöbb irAE-t NSAID-kkel, KS-okkal vagy más immunszuppresszív szerekkel jól lehetett kontrollálni. Mindössze 6 irAE esemény (az összes beteg 3%-a) miatt kellett a kezelést felfüggeszteni, ebből 3 beteg a nivolumab és 3 beteg a pembrolizumab csoportban volt. A nivolumab- és pembrolizumab kezelésben részesülő betegeket összehasonlítva nem találtunk jelentős különbséget az immunmediált szövödményeket produkáló betegek arányában ($p=0,078$), illetve a különböző típusú irAE-k relatív számában sem ($p=0,566$). Az egyes mellékhatások konkrét vizsgálatakor arra jutottunk, hogy a veseérintettség szignifikánsan gyakoribb volt a pembrolizumabbal kezelt csoportban ($p=0,010$). Ezenkívül más különbség nem volt a két csoportban a konkrét mellékhatások összehasonlítását illetően. Továbbá a nivolumabbal kezelt betegcsoport esetében a mellékhatások szignifikánsan ($p=0,034$) későbbi ciklusokban jelentkeztek a pembrolizumab csoporthoz képest. Míg a nivolumabhoz társuló irAE-k megközelítőleg

egyenlő arányban jelentek meg Grade 1-es és 2-es fokozatban, addig a pembrolizumab-kezelés az esetek 80%-ában Grade 1-es fokozatú, enyhe irAE-khez vezetett ($p=0,027$).

Az immunmediált mellékhatások kialakulásával összefüggő tényezők

A mellékhatást produkáló ($n=66$) és nem produkáló ($n=141$) betegcsoport összehasonlítása esetén azt tapasztaltuk, hogy azok a betegek, akiknél legalább egy mellékhatás alakult ki, szignifikánsan több terápiás ciklusban részesültek ($21,8\pm 18,7$ versus $15,8\pm 17,4$; $p=0,002$) és életkoruk is alacsonyabb volt a kezelés kezdetekor ($60,7\pm 10,8$ versus $63,4\pm 10,1$ év; $p=0,042$). Az irAE-k száma korrelált a kezelési ciklusok számával az adott beteg esetében ($R=0,227$; $p=0,001$). Az egyszerű Spearman-korrelációs analízis elvégzése során az immunmediált mellékhatások kialakulása pozitív, szignifikáns összefüggést mutatott a progressziómentes túlélés (PFS) hosszával ($R=0,264$; $p<0,001$), az alkalmazott ICI-kezelési ciklusok számával ($R=0,273$; $p<0,001$), valamint a jelenlegi (folyamatban lévő) ICI-terápiával ($R=0,183$; $p=0,008$). Az irAE-k száma szintén szignifikáns összefüggést mutatott a PFS hosszával ($R=0,263$; $p<0,001$), az ICI-kezelési ciklusok számával ($R=0,276$; $p<0,001$), illetve a jelenlegi ICI-kezeléssel ($R=0,193$; $p=0,005$). Végül elmondható, hogy az első irAE kialakulását megelőzően alkalmazott ICI-ciklusok száma is szoros korrelációt mutatott a PFS hosszával ($R=0,603$; $p<0,001$).

A nivolumab- és a pembrolizumab kezelések összehasonlítása során az irAE-k megjelenésének gyakoriságát is megvizsgáltuk. A mellékhatások kialakulását befolyásoló lehetséges prognosztikai faktorok meghatározásához bináris regressziós analízist végeztünk. Az univariáns bináris logisztikus regressziós elemzésben nem volt szignifikáns eltérés a pembrolizumab és nivolumab kezelés mellett fellépő irAE-ek gyakoriságában (OR: 1,878 [95% CI: 0,980– 3,599]; $p=0,058$). Azonban a Forward LR elemzésben a 2 készítmény mellett fellépő mellékhatások gyakoriságában vizsgált a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, az OR értéke 2,169 volt (95% CI: 1,089–4,321; $p=0,028$). Továbbá bináris logisztikus regressziós elemzés során szignifikáns eredményt adott, hogy a 9 vagy annál több kezelési ciklus határértékként való alkalmazása megnövekedett kockázatot eredményez az immunterápia mellett megjelenő szövődmények tekintetében, az OR 3,328 volt ($p=0,004$).

A specifikus mellékhatásokat tekintve azok a betegek, akiknél pajzsmirigy érintettség alakult ki, több ciklus kezelést kaptak a mellékhatást egyáltalán nem produkáló csoporthoz képest ($23 \pm 18,8$ versus $16,8 \pm 17,7$; $p=0,04$). Azok a betegek, akiknél pneumonitis alakult ki nemkívánatos szövődményként, azok szintén több ciklus terápiában részesültek ($23,1 \pm 12,0$ versus $17,3 \pm 18,3$; $p=0,022$) és hosszabb ideig tartott a kezelésük ($2,5 \pm 1,2$ versus $2,0 \pm 0,9$ év; $p=0,032$) a pneumonitist nem tapasztaló betegekéhez képest. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a bőr érintettség, a gastrointesztinalis mellékhatások, valamint egyéb specifikus mellékhatások és további vizsgált tényezők között.

2. vizsgálat. TAA-k elemzése tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegekben

A betegek klinikai és vascularis jellemzői

A betegcsoporton végzett egyes vizsgálatok eredményei társszerző kutatók saját publikációjában korábban már közlésre kerültek. A vizsgálatunk során a 2×5 mg tofacitinib terápiában részesülő csoportból 2 beteg, valamint a 2×10 mg tofacitinib terápiában részesülő csoportból szintén 2 beteg kiesett a vizsgálatból. Így a kezdeti 30 betegből összesen 26 beteg fejezte be a vizsgálatot, az ő adataik kerültek elemzésre.

Több publikáció alapján az egy éven át tartó tofacitinib kezelés rendkívül hatékonynak bizonyult a RA kezelésében. Vizsgálatunkban a tofacitinib terápia szignifikánsan javította a DAS28, CRP és HAQ értékeket mind a 6., mind a 12. hónap végére. Az érrendszeri patofiziológiai paramétereket tekintve, az FMD és a cfPWV értékekben nem volt kimutatható változás, míg a ccIMT idő emelkedést mutatott. Kutatómunkánkban kizárólag a klinikai, betegségaktivitási és az érrendszeren végzett ultrahangvizsgálati adatokat használtuk fel a korábbi publikációk anyagából annak érdekében, hogy ezeket a TAA-eredményekkel összevethessük.

A vizsgált RA-s betegcsoportban a szérumban a CA15-3 szintek szignifikánsan csökkentek a kiindulási értékekhez képest (19,4±6,1 kIU/L) mind 6 hónapot (18,4±5,5 kIU/L; p=0,049), mind 12 hónapot (18,3±6,3 kIU/L; p=0,031) követő tofacitinib terápia után. A HE4 értékek hasonlóképpen szignifikánsan csökkentek a kiindulási értékekhez (68,7±26,6 pmol/L) képest mind 6 hónapot (57,6±22,9 pmol/L; p=0,001), mind 12 hónapot (61,1±24,5 pmol/L; p=0,014), követő tofacitinib terápia után.

A CA19-9 szintek azonban az előzőekkel ellentétben szignifikáns emelkedést mutattak a kiindulási értékekhez (9,1±5,8 kIU/L) képest, mind 6 (11,1±8,4 kIU/L; p=0,014), mind 12 hónap (11,4±9,2 kIU/L; p=0,008) terápiás időszakot követően. A CEA szintek a kiindulási értékekhez (2,82±2,06 µg/L), képest átmenetileg emelkedtek 6 hónapot (3,46±2,21 µg/L; p=0,029) követően, azonban ez az emelkedés 12 hónapot (3,05±1,97 µg/L; p=0,124) követően már nem volt szignifikáns. A CA125, (12,1±3,9 kIU/L; 11,5±3,7 kIU/L; 11,7±4,7 kIU/L; 4D ábra), CA 72-4 (2,30±3,46 kIU/L; 1,90±2,42 kIU/L; 2,15±2,60 kIU/L; 4E ábra) és TPA (37,7±24,0 U/L; 31,6±16,4 U/L; 38,2±33,2 U/L; 4G ábra) szintben nem tapasztaltunk szignifikáns változást a kiindulási értékekhez képest 6 és 12 hónapot követő terápia után.

Méréseink során továbbá különböző időpontokban meghatároztuk azon betegek számát, akiknél a szérumban a TAA szintjei magasabbak voltak a normál tartomány felső határánál. A megemelkedett szérumban a CA15-3 szinttel rendelkező betegek száma egyértelműen csökkent a 6. hónapra (n=3) és a 12. hónapra is (n=3) a kiindulási értékhez képest (n=7). Ezzel szemben a normál felső határértéket meghaladó CEA-szinttel rendelkező betegek száma szignifikánsan emelkedett a 6. hónapban (n=13) és a 12. hónapban (n=11) a kiinduláshoz viszonyítva (n=8). A CA19-9, CA125, CA72-4, HE4 és TPA szintekben nem észleltünk változást.

TAA-szintek összefüggései más paraméterekkel RA-ben

Az egyváltozós regressziós elemzés során, azon esetekben, amikor a TAA-szintek szerepeltek függő változóként, a CA15-3 és a HE4 értékei különböző mértékű, de statisztikailag szignifikáns pozitív kapcsolatot mutattak a DAS28, a CRP, az RF, a TNF- α , az IL-6, az IL-8, valamint a PECAM-1 szintjeivel ($p < 0,05$). A többi TAA esetében korlátozottabb összefüggések voltak megfigyelhetők. A CEA a TNF- α és RF szintjével mutatott kapcsolatot, a CA19-9 csak a RF szintjével, a CA125 a PECAM-1, CA72-4 és IL-6, valamint TPA szintjével és a We-nel ($p < 0,05$).

A TAA-szintek időbeli változásait és azok meghatározó tényezőit általánosított lineáris modellre épülő ismételt mérések varianciaanalízis (GLM RM-ANOVA) segítségével vizsgáltuk. Az elemzés során figyelembe vettük a tofacitinib-kezelés hatását, valamint a kiindulási értékeket a 6 és 12 hónapos követési pontokkal összevetve. A CEA szintek 12 hónap alatti változása a kiinduláskor mért betegségaktivitás függvénye volt ($p = 0,037$). A CA19-9 szintek 12 hónapos változása a kiinduláskor mért RF és TNF- α szintek függvénye volt ($p < 0,05$). A CA72-4 szintek változását hosszútávon a kiinduláskor mért DAS28, az IL-6 és a PECAM-1 szintek határozták meg ($p < 0,05$). A kétutas RM-ANOVA vizsgálatban különböző mértékű statisztikai korrelációt találtunk a TAA szintjeinek változása és más paraméterek változása között a vizsgált időszak során. A CEA, CA15-3, CA19.9, CA72-4 és HE4 szintekben történt változások 1 év alatt különböző mértékű statisztikai korrelációt mutattak a DAS28, HAQ, CRP, ESR, IL-6 és VEGF szintjeinek változásával a vizsgált időszak során ($p < 0,05$). Végezetül, az RM-ANOVA vizsgálat során azt találtuk, hogy a kiindulási CA125 értékek összefüggést mutattak a ccIMT egy éven belüli változásaival ($p = 0,046$).

Megbeszélés

1. vizsgálat. Pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt daganatos betegek retrospektív elemzése

Az immunterápia (ICI) megjelenése jelentős áttörést jelentett számos daganatos megbetegedés kezelésében. Ezen terápiás modalitások hatásmechanizmusa az immunrendszer aktiválásán alapul, ami ugyanakkor irAE-k megjelenését is maga után vonhatja, mind a kezelés alatt, mind annak befejezése után („late onset” irAE). Az immunterápia viszonylagos újdonsága miatt a Közép-Kelet-Európai régióból – beleértve Magyarországot is – korlátozott számú adat áll rendelkezésre az immunterápia alatt esetlegesen fellépő mellékhatásokról, illetve azok kezeléséről. Kutatásunk célja az volt, hogy hazánkban elsőként összesítsük és elemezzük a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában szerzett tapasztalatokat egy viszonylag nagy (207 tagú) betegcsoport – PD-1 gátlóval (nivolumab vagy pembrolizumab) kezelt betegek – adatai alapján.

A betegek ICI kezeléseinek utánkövetése hosszú ideig történt, pembrolizumab esetén $16,6 \pm 13,7$, nivolumab esetén $18,9 \pm 19,3$ átlagos kezelési ciklusszámot követtünk le. A páciensek egyharmadánál alakult ki legalább egy irAE, mely(ek) átlagosan tíz kezelési ciklust követően jelent(ek) meg. Ezen nemkívánatos események jelentkezhetnek a kezelés során vagy akár azt követően is. A késői mellékhatások nyomon követése azonban jelentős kihívást jelent, egyrészt a rendelkezésre álló diagnosztikai és monitorozási eszközök korlátozottsága miatt, másrészt feltehetőleg még hosszabb utánkövetési időszak lesz szükséges azok megbízható vizsgálatára.

A mellékhatás által érintett betegek felénél egy, harmaduknál kettő, míg mindössze 10%-uknál három különböző mellékhatás jelentkezett. A leggyakoribb mellékhatásokat pajzsmirigy-diszfunkciók, bőrtünetek, pneumonitis, valamint gastrointestinalis tünetek jelentették, melyek korrelálnak az irodalmi adatokkal. Myocarditis vagy kifejezett neurotoxicitás nem fordult elő, egy esetben észleltünk polyneuropathiát.

Az irAE-k többsége – kb. 60%-a – enyhe (Grade 1) súlyosságú volt. A hazai és nemzetközi protokollok alkalmazásával ezen események jellemzően gyorsan és hatékonyan kezelhetők voltak, és a legtöbb esetben nem igényelték a terápia megszakítását. A nemzetközi klinikai adatok alapján a PD-1 gátlók esetén a terápia megszakításának aránya 3–8% közé tehető, és a PD-1 gátlókhöz társulva ritkábban jelentkeznek mellékhatások, mint a CTLA-4 gátlók esetén.

A két vizsgált PD-1 gátló, a nivolumab és a pembrolizumab összehasonlítása során köztük is különbséget észleltünk a mellékhatások arányában: a pembrolizumabot kapó betegek körében kétszer annyi immunmediált mellékhatást észleltünk, mint a nivolumab kezelésben részesülőknél. Ugyanakkor a mellékhatások súlyossági fokozata tekintetében a nivolumab mellett enyhe súlyosságú (Grade 1) esemény kevesebbszer fordult elő, de gyakoribbak voltak a közepes súlyosságú (Grade 2) mellékhatások, mint a pembrolizumab esetében. Azaz, bár a pembrolizumabhoz társuló mellékhatások gyakrabban fordulnak elő, azok jellemzően enyhébb klinikai lefolyásúak, míg a nivolumab alkalmazása mellett: ritkábban, de potenciálisan súlyosabb mellékhatások jelentkezhetnek.

A legtöbb rendszerezett irodalmi áttekintés és metaanalízis alapján a nivolumab és a pembrolizumab biztonságossági és tolerálhatósági profilja hasonló. Vizsgálatunkban a pembrolizumab esetén némileg gyakrabban fordultak elő immunmediált mellékhatások, mint a nivolumab esetén (42% illetve 29%), ugyanakkor ezek enyhébb lefolyásúak voltak: a pembrolizumab esetén a mellékhatások 80%-a Grade 1 súlyosságú volt. Ennek hátterében számos faktor állhat, klinikai szempontból az alkalmazási előírásban különbségként azt láttuk, hogy a pembrolizumab sokszor korábbi terápiás vonalban került felhasználásra, mint a nivolumab, illetve jelentősen eltértek a terápiás indikációk a két antitest között. Nem tisztázott még, hogy az alapbetegségként fennálló daganattípus miként befolyásolja az immunmediált mellékhatások kialakulását, súlyosságát és kimenetelét, ebben a mi adataink sem nyújtanak további támpontot a kezelési környezet (pl. daganattípus, staging, terápiás vonal) heterogenitása miatt. Vizsgálataink viszont alátámasztották az irodalmi adatokat, miszerint összefüggés van a mellékhatások kialakulása és az immunterápia hatékonysága között.

Kimutattuk, hogy a – legalább egyféle – mellékhatás kialakulása esetén több ciklus terápiát kaptak a betegek, azaz feltehetőleg a daganat jól reagált a kezelésre. Továbbá az irAE-k száma korrelált és szignifikáns összefüggést mutatott a kezelési ciklusok számával, valamint a progressziómentes túlélés tartamával. Az első irAE kialakulását megelőzően alkalmazott kezelési ciklusok száma is szoros korrelációt mutatott a PFS hosszával. Azaz a daganat kezelése szempontjából előnyös, ha immunmediált mellékhatás kialakult, de az minél később alakuljon ki.

További kutatásokban leírásra került, hogy a már kezelés előtt fennálló – leginkább az aktív – autoimmun betegség kockázati tényezőként szerepel ezen pácienseknél mellékhatás kialakulásának tekintetében. Emellett a kezeléshez kapcsolódó tényezők – mint az alkalmazott ICI típusa (anti-PD-1 vagy anti-CTLA-4), illetve a kombinációban alkalmazott ICI-k – valamint belső, egyéni adottságok, például a daganat és a genetikai háttér heterogenitása, a daganattípus, a tumoros mikrokörnyezet és a mikrobiom egyaránt befolyásolhatják a irAE kialakulását.

Számos ajánlás létezik a mellékhatások ellátását, illetve lehetséges megelőzését illetően. Az általunk vizsgált betegcsoportban az irAE-k 60%-a enyhe lefolyású (Grade 1) volt, és jól kontrollálhatónak bizonyult. A legtöbb mellékhatás relatíve hamar, átlagosan 10 kezelési ciklusnál jelentkezett. Nagyon kevesen szorultak az ICI-terápia leállítására (6 fő). A legtöbb esetben az ICI megszakítása utáni „rechallenge” biztonságosnak bizonyult, és nem vezetett az irAE-k ismétlődéséhez. Tanulmányunk erősségének tekinthető, hogy ez lehet az eddigi legnagyobb betegszámmal rendelkező ICI mellett jelentkező irAE-t elemző vizsgálat Közép-Kelet Európában. Természetesen vannak korlátai is a vizsgálatnak, mint például a betegek egyetlen központból kerültek ki, valamint az, hogy a kérdéskört kizárólag klinikai szempontból vizsgáltuk.

2. vizsgálat. TAA-k elemzése tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegekben

Másik vizsgálatunk az első tanulmány, amely egy JAK-gátló 7 különböző TAA szérumszintjére kifejtett hatásait vizsgálja, különösképpen a RA vascularis társbetegségeivel összefüggésben.

A TAA-k széles körben ismertek az onkológia területén, de egyes tanulmányokban felmerült a gyulladásos folyamatokban betöltött szerepük is. Másfelől viszont kevés információ áll rendelkezésünkre a TAA-k RA-ben betöltött szerepéről. A CEA és MUC1 a RA-es betegek synoviumában mutatható ki. Emellett a CEA, CA15-3, CA19-9 és CA125 szintje emelkedett lehet RA-ben. Bizonyos TAA-k emelkedett szintje összefüggést mutatott az RA-ILD kialakulásával.

Egy korábbi, a Debreceni Egyetemen végzett kutatás eredményei szerint, a RA-ben szenvedő betegek körében gyakrabban fordult elő emelkedett CA15-3 szint, mint az egészséges kontrollcsoportban. Mindazonáltal, a TAA-ek és más RA-hez társuló klinikai paraméterek közötti összefüggéseket, valamint az antireumatikus terápiák ezen antigénekre gyakorolt esetleges hatásait mindeddig nem vizsgálták szisztematikusan. Az általunk végzett vizsgálatban tofacitinib terápia során vizsgáltuk a TAA szinteket és a terápia indulása után szignifikáns csökkenést mértünk a CA15-3 és a HE4 szintekben (6. és 12. hónapban). Ezenkívül, kétszer több RA-ben szenvedő betegnél mértünk kiinduláskor a normál tartományt meghaladó CA15-3 szintet, mint a 6 és 12 hónapos terápiát követően. Jelenleg még nem áll rendelkezésre több információ a CA15-3 és a HE4 jelentőségéről RA-ben, csak az RA-ILD kialakulásában betöltött szerepéről.

A CA15-3 a MUC1 egyik epitópja, és ismert, hogy a MUC1 kifejeződése a RA-es synoviumban a kontrollokhoz képest fokozott. Emellett a MUC1-et korábban már az ízületi destrukcióval is összefüggésbe hozták. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a CA15-3 - mint a MUC1 része -, valóban szerepet játszhat a RA-hoz társuló synovitis kialakulásában. A HE4-et illetően viszont jelenleg nem áll rendelkezésünkre információ a RA synovitisben esetlegesen betöltött szerepéről. Vizsgálataink alapján, az egy éven át

tartó JAK-gátló kezelés csökkentette a betegség aktivitását és a gyulladós folyamatokat RA-ben, melyhez a CA15-3 és a HE4 szintek fokozatos csökkenése társult.

A CEA szintek a tofacitinib terápia indítását követően a 6. hónap után átmeneti emelkedést mutattak, azonban 12 hónapot követően már csökkenést tapasztaltunk. Ezenfelül megfigyeltük, hogy több betegnél volt emelkedett CEA szint 6 és 12 hónap tofacitinib terápiát követően, mint a kiindulási állapotban. Korábbi vizsgálatok során kimutatták, hogy a CEA expresszió fokozottabb a synoviumban. Ezen vizsgálatok feltételezése szerint valószínűsíthető, hogy a tofacitinib elősegítette a CEA kiürülését a synovialis szövetből, ami a keringő CEA-szint emelkedésében nyilvánult meg.

A JAK-gátló terápia a CA19-9 szintjében is emelkedést okozott, de az egész vizsgálat időtartama alatt (1év) így sem volt olyan beteg, akinél kórosan magas CA19-9 szintet mértünk volna. Még nem teljesen tisztázott, miért okozhatta ezen TAA szintjének emelkedését a tofacitinib kezelés. Ugyanakkor, egyik beteg esetében sem haladta meg a CA19-9 szint a referenciatartomány felső határát a vizsgált időpontokban, ami arra utalhat, hogy e marker szerepe ebben az összefüggésben kisebb jelentőségű lehet, mint a CA15-3 vagy HE4-é. A tofacitinib terápia nem volt hatással a CA125, CA72-4 és TPA szintekre a vizsgált időpontokban.

A korrelációanalízis során a CA15-3 és a HE4 szintje összefüggést mutatott a betegségaktivitással, a szisztémás gyulladós markerek szintjével, a RF-ral, egyes citokinekkal és PECAM-1-gyel. A CEA, CA19-9 és a TPA a RF-ral, bizonyos citokinekkal és PECAM-1-gyel mutatott korrelációt. Korábbi vizsgálatok alapján, a CEA és a CA125 pozitív összefüggést mutattak a RF-ral RA-ben. Mivel hasonló jellegű korrelációs elemzések eddig nem álltak rendelkezésre, vizsgálataink során kapott eredményeinket más kutatócsoportok adataival nem tudtuk összevetni. Eredményeink alapján azonban feltételezhetjük, hogy különböző TAA-k eltérő időpontokban a betegségaktivitás, a gyulladós állapot, valamint különböző proinflammatorikus mediátorok termelődésének jelzői lehetnek. Az érrendszeri patofiziológiai vonatkozásokat tekintve számos TAA – CEA, a CA125, a HE4 és a TPA – pozitív összefüggést mutatott a ccIMT-gal és a cfPWV-gel. Ez arra utalhat, hogy azon TAA-k – amelyek sejtfelszíni adhéziós molekulaként is funkcionálhatnak, szerepet játszhatnak a RA hátterében álló érrendszeri elváltozásokban is. Nem találtunk közleményt arról, hogy

a TAA-ek milyen lehetséges szerepet tölthetnek be a kardiovaszkuláris megbetegedésekben, csak a RA-ILD-ben betöltött szerepükről. Az ANOVA vizsgálatok megerősítették, hogy a 0. és 12. hónap TAA szintjei közötti változásokat meghatározhatják a betegségaktivitás, a CRP, a We, egyes citokinek és PECAM-1 változásai, a CA15-3 és a HE4, kölcsönös kapcsolatban állhatnak a RA bizonyos paramétereivel (CRP, We, TNF- α , IL-6, IL-8, VEGF, PECAM-1, illetve a ccIMT és cfPWV). Hasonló vizsgálatok hiányában eredményeinket nem tudtuk összevetni más közlésekből származó adatokkal.

Tanulmányunk egyik erőssége, hogy ez az első olyan vizsgálat, amely a JAK-gátló hatását elemzi a TAA-szintekre vonatkozóan, valamint vizsgálja a TAA és a különféle RA-re jellemző paraméterek és vascularis patofiziológiai markerek közötti összefüggéseket. A korlátok közé tartozik a kontrollcsoport hiánya, illetve a viszonylag alacsony betegszám is. Emellett, bár bizonyos korábbi vizsgálatok szerint a TAA-k összefüggésbe hozhatók az RA-ILD-vel, a rendelkezésre álló adatok hiánya miatt ezt a kérdést jelen betegcsoportunkban nem kívántuk értékelni.

Új megállapítások

- Megfigyeltük, hogy az anti-PD1 típusú immuncheckpoint-gátlókhöz kapcsolódó mellékhatások az általunk vizsgált betegcsoport mintegy egyharmadánál jelentkeztek, melyek túlnyomórészt enyhék voltak, és csak ritkán tették szükségessé a terápia felfüggesztését.
- Megállapítottuk, hogy a nivolumab és a pembrolizumab kezelések melletti mellékhatások előfordulásában különbségek lehetnek. Megfigyelhető volt továbbá, hogy a pembrolizumab mellett gyakoribb, de kevésbé súlyos, míg a nivolumab mellett ritkább, de súlyosabb immunmediált mellékhatások jelentkeztek.
- Megállapítottuk, hogy a hosszabban adott immunterápia és a kezelés kezdetekor fennálló fiatalabb életkor, valamint a 9 vagy több ciklus határértékkénti alkalmazása nagyobb esélyt jelent az immunmediált mellékhatások megjelenésére.
- Bizonyítottuk, hogy az az immunmediált mellékhatások megjelenésének pozitív prediktív értéke van a terápia hatékonyságát illetően.
- Megállapítottuk, hogy ez lehet az eddigi legnagyobb betegszámmal rendelkező vizsgálat Közép-Kelet Európában, mely elemzi a nivolumab és pembrolizumab kezelés mellett megjelenő irAE-k előfordulásait.
- Megfigyeltük, hogy a JAK-gátló terápia hatására a CA15-3 és a HE4 tumormarkerek szérumszintje egyértelműen csökkent.
- Megfigyeltük, hogy a CA15-3 és HE4 markerek szintje erős korrelációt mutatott mind a rheumatoid arthritis aktivitásával, mind pedig a betegséggel társuló vaszkuláris eltérések biomarkereivel.
- Megfigyeltük, hogy a rheumatoid arthritises betegek egyéb szérumszintjei is mutattak összefüggést a betegségaktivitás klinikai, laboratóriumi paramétereivel, továbbá a szérumszintek és az érrendszeri változók között is kapcsolat volt.
- A rendelkezésre álló ismeretek alapján ez az első olyan vizsgálat, amely a tofacitinib hatását részletesen elemzi a TAA-szintekre, valamint vizsgálja a TAA-k és a különféle RA-re jellemző paraméterek és vaszkuláris patofiziológiai markerek közötti összefüggéseket.

Összefoglalás

Vizsgálataink központi témája az immunmoduláció szerepének elemzése onkológiai és autoimmun betegségekben, két tanulmányon keresztül.

Az első vizsgálat az ICI terápiák hatásmechanizmusát és mellékhatásait tárgyalja. Az általunk vizsgált anti-PD1 típusú ICI-k – a nivolumab és pembrolizumab – jelentős klinikai előrelépést hoztak a daganatellenes terápiában, ugyanakkor az immunrendszer fokozott aktivációja számos nemkívánt irAE-ekkel járhat. Ezek közé tartoznak a bőr- és pajzsmirigy-rendellenességek, pneumonitis, colitis, hepatitis és más autoimmun jellegű szervi toxicitások. A vizsgált időszakban 207 beteget vizsgáltunk, akik 2017 és 2021 között a Debreceni Egyetem Klinika Központban nivolumab vagy pembrolizumab terápiában részesültek rosszindulatú szolid tumor miatt. A betegek egyharmadánál alakult ki kezeléssel összefüggő mellékhatás, mely többnyire enyhe súlyosságú (Grade 1) volt és nem igényelt terápia leállítását 6 eseten kívül. Általánosságban elmondható, hogy kiemelkedően nagy különbségeket a 2 gyógyszer között nem tapasztaltunk. Habár a pembrolizumab esetében gyakrabban alakultak ki nemkívánatos szövődmények, de ezek kevésbé voltak súlyosak, mint a nivolumab mellett kialakult mellékhatások. Ez utóbbi különbségekben számos tényező szerepet játszhat, mint például az indikációk sokfélesége, a betegszám és további faktorok különbözőségei. Elmondható továbbá az eredményeinkről, hogy erősen jelzik, hogy összefüggés van az ICI hatékonyság (PFS alapján) és a kialakuló mellékhatások között. Vizsgálataink esetleges korlátjai ellenére a közép-kelet-európai régióban gyűjtött és elemzett adatok révén további releváns információval szolgálunk az ICI-terápiához kapcsolódó mellékhatásokkal kapcsolatban a gyakorló orvosok számára. Továbbá a vizsgálat rávilágít arra, hogy az ilyen típusú mellékhatások nem csupán gyakoriak, hanem klinikailag relevánsak is, mivel befolyásolhatják a kezelés sikerességét, a beteg életminőségét és túlélését. Ebből következik, hogy a mellékhatások gondos monitorozása és célzott kezelése elengedhetetlen az immunterápiás kezelések optimalizálásához.

A második kutatás a JAK gátlás hatását vizsgálja bizonyos TAA-k szintjére, a RA-re jellemző paraméterekkel és vascularis eltérésekkel összefüggésben. A CA125-3 és HE4 különösen kitűnik a többi vizsgált TAA közül, mivel a vizsgálat során ezek szérumszintjeiben egyértelműen csökkenő tendenciákat tapasztaltunk, illetve erős korrelációt találtunk ezen TAA-k és a RA, valamint a RA-ben megjelenő érrendszeri elváltozások markereivel. További markerek, mint például a CA19-9, CA125, CA72-4 és a TPA, szintén mutattak összefüggéseket az RA-val összefüggő vascularis biomarkerekkel. A JAK gátlás TAA-re gyakorolt hatása és a TAA-k, valamint egyéb paraméterek között mért összefüggésekből arra lehet következtetni, hogy a TAA-ek szerepet játszhatnak a RA, valamint a RA-szel összefüggő érrendszeri károsodás patogenezisében. A jövőben akár egyes TAA-k terápiás célpontként is szolgálhatnak majd az RA kezelésében. Azonban azt is fontos megemlíteni, hogy mindenképpen további kutatások szükségesek annak érdekében, hogy a TAA-k szerepét pontosabban meghatározzuk az RA-ban és annak társbetegségeiben.

A két elemzés két különböző oldalról, azonban egymást erősítve mutatja be az immunmoduláció komplexitását. Az immunrendszer aktiválása a tumor elleni védekezést szolgálja, ugyanakkor növeli az autoimmun reakciók kockázatát. Az immunrendszer gátlása ezzel szemben csökkenti a gyulladást, de potenciálisan módosíthatja a daganatos folyamatok felismerését. A dolgozat célja, hogy jobban megértsük az immunrendszer működésének kettős hatását, és segítsen abban, hogy a kezeléseket hatékonyabban, az adott betegre individualizálva alkalmazzuk. Emellett arra is választ keres, hogyan lehetne előre jelezni, kinél várhatók mellékhatások vagy jó terápiás válaszok.



Nyilvántartási szám: DEENK/505/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Sebestyén Enikő
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Sebestyén, E.**, Csige, D., Antal-Szalmás, P., Horváth, Á., Végh, E., Soós, B., Pethő, Z., Bodnár, N., Hamar, A. B., Bodoki, L., Kacsáncsi, D., Földesi, R., Kalina, E., Nagy, G., Kerekes, G., Nagy, B. J., Hódosi, K., Szamosi, S., Árkosy, P., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Szekanecz, É.:
Effects of Tofacitinib Therapy on Circulating Tumour-Associated Antigens and Their Relationship with Clinical, Laboratory and Vascular Parameters in Rheumatoid Arthritis.
Biomolecules. 15 (5), 1-15, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom15050648>
IF: 4.8 (2024)
2. **Sebestyén, E.**, Major, N., Bodoki, L., Makai, A., Balogh, I., Tóth, G., Orosz, Z., Árkosy, P., Vaskó, A., Hódosi, K., Szekanecz, Z., Szekanecz, É., Hungarian OncoRheumatology Network (HORN) initiative: Immune-related adverse events of anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors: a single center experience.
Front Oncol. 13, 1-9, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1252215>
IF: 3.5





További közlemények

3. Király, J., Berzi, A., El-Kareh, R., **Sebestyén, E.**, Ujvárosy, D., Emri, M., Bhattoa, H. P., Kappelmayer, J., Miller, K. E., Tóth, G.: Breaking the guidelines: how financial unawareness fuels guideline deviations and inefficient DVT diagnostics. *12* (2), 232-240, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/dx-2024-0165>
IF: 2 (2024)

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,3

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 8,3

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

Debrecen, 2025.09.01.



