

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Őssejtmobilizációs technikák és egyes csontvelői
mikrokörnyezeti biomarkerek vizsgálata myeloma
multiplexben**

Dr. Obajed Al-Ali Nóra

Témavezető: Dr. Váróczy László



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2026

Őssejtmobilizációs technikák és egyes csontvelői mikrokörnyezeti biomarkerek vizsgálata myeloma multiplexben

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

Írta: Dr. Obajed Al-Ali Nóra, okleveles szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Konzervatív Orvostudományok és Klinikai Vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Váróczy László, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Fülöp Péter, PhD
Dr. Földeák Dóra, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Méhes Gábor, MTA doktora
tagok: Dr. Fülöp Péter, PhD
Dr. Földeák Dóra, PhD
Dr. Szegedi István, PhD
Dr. Pál Ildikó, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2026. május 20. 13 óra
Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet A épület tanterme

1 Irodalmi áttekintés

1.1 Epidemiológia

A myeloma multiplex (MM) vagy plasmasejtes myeloma egy indolens lymphoproliferatív neoplasma, melyre klonális plasmasejtek malignus proliferációja jellemző. Az összes daganatos megbetegedés 1%-át, a hematológiai malignitások 10%-át teszi ki, ezzel a második leggyakoribb onkohematológiai kórkép. A betegség incidenciája 5-6/100 000 lakos/év, prevalenciája az egyre jobb túlélési eredményeknek köszönhetően folyamatosan növekszik. Döntően idősebb korban fordul elő, az átlagos életkor 65 év a diagnózis idején, és gyakorisága az életkor előrehaladtával párhuzamosan nő.

1.2 Patogenezis

Az MM kialakulása és progressziója genetikai, epigenetikai és környezeti tényezők komplex kölcsönhatásának eredménye. A betegség szinte minden esetben egy tünetmentes prekurzor állapotból, nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopathiából (MGUS) indul ki. MGUS esetén egy kis mennyiségű, 10% alatti kóros plasmasejt klón monoklonális immunglobulinokat termel, melyek koncentrációja nem haladja meg a 30 g/L-t. A malignus hematológiai betegségbe való progresszió esélye évente 1%. Az MGUS-t a smoldering/parázsló myeloma, mint tünetmentes stádium követi. Ebben a fázisban már magasabb a csontvelői plasmasejt arány, de még nem éri el az önmagában, klinikai tünetek nélkül is MM diagnózisát kimerítő 60%-ot. Évek alatt alakulhat ki az aktív, szervkárosodással járó MM. A progresszió ütemét és a klinikai megjelenést egyrészt a kóros plasmasejtek genetikai instabilitása, másrészt a csontvelői mikrokönyezet támogató hatása határozza meg.

A betegség kialakulásában szerepet játszó alapító genetikai eltérések két fő csoportba sorolhatók. Az esetek közel felében hyperdiploiditás (3-as, 5-ös, 7-es, 9-es, 11-es, 15-ös, 19-es és 21-es kromoszóma triszómiája) figyelhető meg, amely kedvezőbb prognózissal társul, míg a másik nagy csoportban a 14-es kromoszómán lévő immunglobulin nehézlánc gén (IgH) transzlokációi dominálnak. Ezek az átrendeződések onkogének, köztük cyclin D fehérjék, MAF család tagjai, MMSET és FGFR3 felülszabályozáshoz vezetnek, és jelentősen befolyásolják a betegség biológiáját és kimenetelét. Az öt leggyakrabban kimutatható transzlokáció a t(11;14), a t(4;14), a t(6;14), a t(14;16) és a t(14;20). A t(11;14) a leggyakoribb, a betegek 15%-ánál fordul elő, gyakoribb. A progresszió során további, másodlagos genetikai eltérések - mint az

1q21 amplifikáció, a 13q vagy 17p deléción - halmozódhatnak fel, amelyek agresszívebb klinikai lefolyással és terápiarefrakteritással társulnak.

A genetikai eltérések önmagukban azonban nem magyarázzák a myeloma multiplex klinikai heterogenitását. Egyre több adat támasztja alá, hogy a csontvelői mikroenvironment aktív résztvevője a betegség fenntartásának, a gyógyszerrezisztencia kialakulásának és a relapszusok megjelenésének.

1.2.1 Mikroenvironment szerepe

Az MM szorosan kötődik a csontvelői mikroenvironmenthez, amely strukturális és funkcionális értelemben is támogatja a kóros plasmasejtek túlélését. A stromasejtek, osteoclastok, osteoblastok, immunsejtek és adipocyták által alkotott komplex sejthálózat citokinek, kemokinek és növekedési faktorok széles spektrumát termeli. Ezek közül kiemelkedő szerepe van az IL-6-nak, RANKL-nek és MIP-1 α -nak, amelyek fokozzák a plasmasejtek proliferációját, elősegítik a csontreszorpciót és hozzájárulnak a terápiás rezisztencia kialakulásához. A mikroenvironmentben zajló kölcsönhatások egyúttal az immunelkerülési mechanizmusokat is erősítik. A PD-1/PD-L1 tengely aktivációja, az effektor T-sejtek és NK-sejtek funkciócsökkenése, valamint a regulatorikus T-sejtek felszaporodása lehetővé teszi a daganatsejtek számára az immunrendszer felismerő és elimináló mechanizmusainak kikerülését. E folyamatok szoros összefüggésben állnak a betegség progressziójával és a relapszusok megjelenésével.

Az életkor előrehaladtával az adipocyták a csontvelő domináló sejtkomponenseivé válnak. A csontvelői zsírszövet egy különálló zsírraktár, amely eredete, génexpressziója, fenotípusa és fiziológiai funkciói tekintetében eltér a fehér és barna zsírszövettől. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a csontvelői mikroenvironmentben az adipocyták központi szerepet játszanak a plasmasejtek túlélésében, a gyógyszerrezisztenciában és a betegség progressziójában. Az adipocyták metabolikusan aktív endokrin szervként ismertek, amelyek számos gyulladási mediátort és adipokint termelnek és szekretálnak. Az adipokinek olyan bioaktív molekulák, amelyek szabályozzák a gyulladást, az angiogenezist, az anyagcserét és az immunválaszokat. Kimutatták, hogy ezeknek az adipokineknek a szabályozási zavara elősegíti a carcinogenezist, beleértve az MM-et is, azáltal, hogy lehetőséget teremt a genetikai instabilitás kialakulásának, károsítja a DNS-javító mechanizmusokat és segíti az immunelkerülési mechanizmusokat, valamint közvetlenül védő környezetet biztosíthat a rosszindulatú sejteknek. Ezen hátteret

figyelembe véve a csontvelői niche, különösképpen az adipokinek ígéretes jelöltek lehetnek az MM biomarkerek kutatásában.

Az adiponektin egy MM ellenes aktivitással rendelkező tumorszuppresszív hatású adipokin. Az MM előfázisában magasabb a szintje, mint az aktív betegségben. A leptin egy proinflammatorikus peptid hormon, amely szabályozza az étvágyat és az energiaegyensúlyt. A legtöbb eddigi adat szerint MM-ben emelkedett a szintje. A resistin az inzulinrezisztenciával és gyulladásos folyamatokkal kapcsolatban álló adipokin, mely összefüggést mutathat az MM kialakulásának kockázatával. A chemerin befolyásolja az immunsejtek kemotaxisát, az adipocyták érését és a gyulladásos folyamatok alakulását a csontvelőben. MM-ben a chemerinnel kapcsolatos adatok egyelőre korlátozottak. Az adipsin egy szerin-proteáz, amely az adipocyták működésében, az anyagcsere-folyamatok szabályozásában és az alternatív komplementút aktiválásában tölt be szerepet. Feltételezhetően az adipsin közreműködik az MM-hez társuló csontkárosodás patomechanizmusában, azonban betegségmarkerként még nem vizsgálták. A thrombospondin 1 (TSP-1) az MM csontvelői mikro környezet egyik szabályozó fehérjéje, azonban szintjét, biomarkerként való szerepét eddig nem vizsgálták MM-ben. A paraoxonase 1 (PON-1) egy lipoprotein, mely hozzájárul a szabad gyökök eltávolításához, ezáltal csökkentve az oxidatív stresszre való érzékenységet. Szerepe MM-ben még nem ismert. A myeloperoxidase (MPO), egy myeloid sejtekben expresszálandó oxidatív enzim, mely segíti az oxidatív stressz, a gyulladás kezelését, valamint az immunmikro környezet modulálását. Az MM kialakulását a myeloid sejtekből származó MPO fokozott termelése kíséri. In vivo, egérmodellben az MPO emelkedett szintje összefüggést mutat az MM progressziójával.

1.3 Klinikum

Az MM klinikai megjelenési formái a myeloma multiplex, az extramedulláris plasmocytoma és a plasmasejtes leukémia. Az MM klinikai tünetei egyrészt a kóros plasmasejtek csontvelői felszaporodásának, másrészt az általuk nagy mennyiségben termelt M-protein szervkárosító hatásainak tulajdoníthatók. A csontvelőt infiltráló plasmasejtek kiszorítják az ép hemopoieticus sejteket, amely anaemiához, thrombocytopeniához és leukopeniához vezethet. A leukopenia visszatérő fertőzések megjelenésével járhat, melyet tovább súlyosbít a működőképes immunglobulinok csökkent termelésével járó immunparezis. A myeloma sejtek az osteoclast-aktivitás fokozásán keresztül serkentik a csontreszorpciót, ami osteopeniához, lyticus csontlesiókhoz, csontfájdalomhoz és patológiás törésekhez vezet. Az M-proteinek - különösen a szabad könnyűláncok - számos szervben lerakódhatnak, ezzel funkcióvesztést okozva;

leggyakrabban a vesét érintik, ritkábban a szívet vagy a májat. Az MM leggyakoribb szövődményei a *CRAB* mozaikszóval foglalhatók össze: hypercalcaemia (*C*), veseelégtelenség (*R* - renal failure), anaemia (*A*) és csontlesiók (*B* - bone lesions). Extramedullaris plasmocytoma által pedig különböző kompressziós tünetek alakulhatnak ki.

1.4 Diagnosztika

A myeloma multiplex diagnózisának felállításához a 2014-ben érvénybe lépett International Myeloma Working Group (IMWG) ajánlást használjuk. A diagnózis felállításához kritériumokat megcélzó laboratóriumi és képalkotó eljárásokat szükséges elvégezni, más vizsgálati módszerek pedig a betegség prognózisáról és stádiumáról adnak információt. A betegség gyanúja esetén csontvelői mintavétel (aspiráció vagy biopszia) szükséges, mely során a klonális plasmasejtek jelenlétét és arányát igazoljuk. A plasmasejtek immunfenotipizálása (CD138, CD38), valamint klonalitásuk bizonyítása immunhisztokémiai vagy áramlási citometriás módszerekkel történik. A betegség prognózisának megítélésében kiemelt szerepe van a genetikai eltéréseknek, amelyek vizsgálata elsősorban a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) vagy újgenerációs szekvenálás (NGS) segítségével történik. Standard prognózisra utal a hyperdiploiditás és a t(11;14), míg kedvezőtlen kimenetelt jeleznek többek között a t(4;14), t(14;16), t(14;20) transzlokációk és a 17p deléció. A plasmasejtek által termelt monoklonális fehérjék kimutatása szérumból és vizeletből történik elektroforézis, illetve immunfixáció segítségével. A szérum M-protein leggyakrabban IgG és IgA típusú, míg az IgD, IgE és IgM típusok előfordulása ritka, a valódi non-szekretoros esetek aránya pedig mindössze 1% körül van. Automatizált szabad (nehézlánchoz nem kapcsolódó) könnyűlánc (FLC) immunoassay-k segítségével meghatározható a szérum abszolút szabad kappa és lambda könnyűlánc koncentrációja is, valamint a két érték hányadosa. Könnyűlánc myeloma a betegek 15-20%-ában fordul elő. A kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok: teljes vérkép, perifériás kenet, vesefunkciós paraméterek, kalcium, laktát dehidrogenáz (LDH), albumin és béta-2-microglobulin (B2MG). Az emelkedett LDH szint magas sejtproliferációs aktivitásra, ezáltal kedvezőtlen prognózisra utal. A szérum albumin és a B2MG szint meghatározása kiemelkedően fontos a betegség stádiumának és prognózisának meghatározásához. A perifériás vérkenetben észlelt plasmasejtek rossz prognózisra, plasmasejtes leukémiára utalnak. A csontérintettség és az extramedulláris manifesztációk felismerésére képalkotó vizsgálatok szolgálnak. A hagyományos röntgen mellett a CT, az MRI és a PET/CT vizsgálatok nagyobb érzékenységgel mutatják ki a csontlesiókat, a csontvelői infiltrációt és a lágyrész plasmocytomákat.

Az MM diagnosztikus kritériumai a 10%-ot elérő klonális plasmasejt-szaporulat a csontvelőben vagy szövettani vizsgálattal igazolt soliter plasmocytoma és szervi károsodások (CRAB tünetek) megléte, illetve a három új biológiai tényező (SLiM kritériumok) valamelyikének igazolásán alapszik: a 60% feletti csontvelői plasmasejt arány (S =sixty percent), a 100 feletti szérum szabad könnyűlánc arány (Li =light chain ratio) és az egynél több fokális csontlesio MRI-vel (M) vizsgálva.

1.5 Stádium és rizikóbesorolás

A prognózis pontosabb becsléséhez több tényező együttes értékelése szükséges. Más daganatos betegséghez hasonlóan MM-ben is befolyásolja a beteg általános állapota, a tumor terhelés (stádium), a biológia (pl. cytogenetikai rendellenességek) és a terápiára adott válasz. Rizikóstratifikációként a 2005-ben megjelent International Staging System (ISS) volt használatos, mely két, könnyen mérhető laborparaméter, az albumin és a B2MG alapján három kockázati csoportba sorolja a betegeket, melyek között jelentős különbségek mutathatók ki a túlélés tekintetében. A legújabb, 2014-ben megjelent ajánlás ennek a továbbfejlesztett változata, a Revised-ISS (R-ISS), amely a magas kockázatú cytogenetikai eltérések és az LDH szint figyelembevételével pontosítja a rizikóbesorolást. A kórlefolyást a molekuláris altípus, valamint a másodlagos cytogenetikai rendellenességek jelenléte vagy hiánya jelzi legjobban. Az R-ISS tehát ötvözi a tumor terhelésének és a betegség biológiájának elemeit, ezzel létrehozva egy egységes prognosztikai indexet, amely segít a gyakorlati betegellátásban, valamint a klinikai vizsgálati adatok összehasonlításában. Az egységes elérhetőség biztosítása érdekében az R-ISS-ben csak 3 széleskörben elérhető cytogenetikai markert használnak: $t(4; 14)$, $t(14; 16)$ és $17p$ deléció, melyek megléte magas rizikót, hiánya standard rizikót jelent. A betegség heterogenitásából adódóan a mindennapi klinikai gyakorlatban használt prognosztikai faktorok és biomarkerek mellett egyre nagyobb az igény új, pontosabb biomarkerek azonosítására. Többek között mikroRNS-ek, angiogenezis faktorok, extracelluláris mátrix fehérjék, telomerhossz és telomeráz aktivitás, csontvelői mikrokörnyezeti markerek képezik intenzív kutatások tárgyát.

Az MM becsült prognózisa az adatok forrásától függően eltérő lehet. A valós életből vett adatok alapján a teljes túlélés (OS) a transzplantációra alkalmas betegeknél meghaladja a 10 évet. Idős betegek (75 év feletti) esetében a medián OS alacsonyabb, körülbelül 5 év. A legújabb terápiás lehetőségek, monoklonális antitestek, bispecifikus terápiák megjelenésével ezek a számok valószínűleg alábecsülik a jelenlegi túlélési esélyeket.

1.6 Kezelés

A myeloma multiplex jelenlegi ismereteink szerint nem gyógyítható betegség, ezért a kezelés célja a lehető legmélyebb és leghosszabb remissziók elérése, a relapszus késleltetése, valamint az életminőség megőrzése. A terápiás stratégiát a beteg általános állapota és társbetegségei, a betegség biológiai heterogenitása, a cytogenetika, a rizikóbesorolás (ISS/R-ISS) és a minimális reziduális betegség (MRD) státusza együttesen határozzák meg. A terápiás válasz megítélése az IMWG kritériumrendszeren alapul, mellyel a csontvelőben megmaradó plasmasejtek kimutatásával, illetve a szérum- és vizelet M-protein szint mérésével határozzák meg az MRD-t: MRD negatív komplett válasz, komplett válasz (CR), nagyon jó parciális válasz (VGPR), parciális válaszról (PR), stabil betegség (SD) és progresszív betegség (PD).

A korszerű kezelés több, eltérő hatásmechanizmusú gyógyszercsoport kombinációján alapul, és jellemzően egymást követő kezelési vonalaktól áll. A kezelési lehetőségek az elmúlt évtizedekben jelentős fejlődésen mentek keresztül. A korábban használt myelotoxikus kemoterápiák használata visszaszorult, jelenleg már csak agresszív, az új szerekre nem reagáló/refrakter esetekben vagy primer plasmasejtes leukémiában kombinációban, illetve őssejtmobilizáció esetén alkalmazzuk őket. A corticosteroidok szerves részei az anti-myeloma kezelésnek, szinte minden gyógyszerkombinációnak részei.

Az immunmoduláns szerek (IMiD-ek) angiogenezis gátló hatásuk mellett fokozzák a T-sejt aktivitást, a cereblon E3 ligáz aktiválásával gátolják a daganatsejtek proliferációját. A gyógyszercsoport első képviselője a thalidomid volt, mely a 2000-es évektől az MM bázisterápiájává vált, azonban súlyos neuropathiát okozó tulajdonsága miatt fejlesztették ki a hatékonyabb és kedvezőbb mellékhatásprofilú második generációs IMiD-et, a lenalidomidot, mely jelenleg bázisterápia az MM kezelésében. A lenalidomid azonban csontvelőtoxikus és vesén át ürülő készítmény, ami miatt vese- illetve csontvelő elégtelenség esetén alkalmazása problémákba ütközik. A pomalidomid már egy harmadik generációs, még hatékonyabb IMiD, melyet relabáló/refrakter MM kezelésében törzskönyvezett.

Az IMiD-eket követően a proteosoma gátlók kerültek fel a mindennapi terápiás palettára. Célpontjai nagy, intracelluláris fehérjekomplexumok, melyek fontos szerepet játszanak a daganatsejtek DNS-javító folyamataiban, így a túlélésben és a proliferációban is. Első képviselőjük a reverzibilis hatású parenteralisan alkalmazható bortezomib, újabb generációs szerek az irreverzibilis hatású, parenteralis carfilzomib és az orális ixazomib.

Az immunterápia fejlődésével az MM kezelésében is megjelentek a monoklonális antitestek, melyek a myeloma sejtek felszínén expresszálandó antigéneket célozzák meg. Hatásukat háromféle mechanizmus útján fejtik ki: a direkt tumorelles aktivitás mellett beindítják az antitest dependens celluláris citotoxicitási (ADCC) reakciókat, valamint a komplement-mediált sejtlýsist. Az első képviselőjük a daratumumab, mely a plasmasejtek felszínén lévő CD38-hoz kötődve komplement-mediált tumorsejt lýsist és antitest dependens citotoxikus hatást fejt ki. Második generációs anti-CD38 készítmény az isatuximab. A legújabb, hazánkban csak klinikai tanulmányokban elérhető immunterápiák RRMM-ben többek között az elotuzumab, melynek targetje a SLAMF-7, a belantamab-mafadotin, mely egy BCMA (B-cell maturation antigen) molekula célzott antitest-toxin konjugátum, a bispecifikus antitestek (teclistamab, elranatamab, talquetamab) és a kiméra antigénreceptorral felruházott T-sejt (CAR-T) terápia. Két elfogadott képviselőjük MM-ben az idecabtagen vicleucel (ide-cel) és a ciltacabtagen autoleucel. Egyéb jelátvitel gátlók is használhatóak MM-ben. A bcl-2 inhibitor hatású venetoclax a bcl-2 gént érintő t(11;14) eltérést hordozó MM betegek kezelésében hatékony. A selinexor egy nukleáris transzport fehérje gátló kis molekula, mely az MM refrakter-relabáló eseteiben alkalmazható.

Az MM kezelésben a nagy dózisú melphalan alkalmazására épülő autológ hemopoieticus őssejt-transzplantáció bevezetés jelentett áttörést, amely jelentősen javította mind a progressziómentes (PFS), mind a teljes túlélést (OS), és mintegy 80%-os hároméves túlélési arányt eredményezett. Ennek megfelelően az AHSCT napjainkban is a kezelés arany standardját jelenti a jó általános állapotú, arra alkalmas betegek körében. A legtöbb MM kezelési algoritmus különválasztva kezeli a nagy dózisú kemoterápiát követő AHSCT-vel vagy anélkül kezelendő betegek csoportját. Amennyiben a beteg alkalmas nagy dózisú melphalannal végzett autológ őssejt-transzplantációra, a terápiás terv az indukciós kezelés, az őssejtgyűjtés, a kondicionáló kezelés, a transzplantáció, majd fenntartó terápia, ennek standard formája jelenleg a kis dózisú lenalidomid. Ezek együttesen képezik az elsővonalbeli terápiát. Az új kezelési lehetőségek ellenére, egyelőre továbbra is ezzel a sémával vannak a legjobb túlélési eredmények. Az indukció során kombinációs, úgynevezett triplet kezelés alkalmazása javasolt, amely legtöbb esetben immunmoduláns szert, proteosoma gátlót és corticosteroidot tartalmaz, szükség esetén monoklonális antitesttel kiegészítve. Napjainkban elsősorban a VRd (bortezomib, lenalidomid, dexamethason) kombinációt alkalmazzuk. Újabban még kedvezőbb eredmények érhetők el daratumumabot is tartalmazó, quadruplet terápiákkal, ám ennek elérhetősége elsővonalban hazánkban jelenleg pénzügyi okok miatt korlátozott. A fenti protokolltól csak súlyos veseelégtelenség esetén érdemes eltérni, ilyen esetben lenalidomid

helyett cyclophosphamid alkalmazható. Az indukció rendszerint 3–6 ciklusból áll, és a kezelés során kerül sor az őssejtgyűjtésre. Minél mélyebb terápiás választ sikerül elérni, annál hosszabb progressziómentes és teljes túlélés várható.

1.6.1 Az autológ hemopoieticus őssejtátültetés

Az AHSCT lényege, hogy teljes myelo- és lymphoablatív hatású nagy dózisú kondicionálást alkalmazunk, ezzel elpusztítjuk a beteg reziduális tumorsejtjeit és csontvelői vérképzését. Ezt követően előzőleg legyűjtött, egészséges mononuclearis sejteket, köztük pluripotens CD34+ őssejteket juttatunk vissza, ezzel újraépítjük a vérképzést és alaphelyzetbe állítjuk vissza az adaptív immunrendszert (ún. „reset”), ezáltal moduláljuk a megmaradt daganat ellen irányuló immunválaszt. Az AHSCT-k leggyakoribb indikációja az MM. Az őssejtgyűjtés technikailag többnyire perifériás vérből történik. Az őssejtek csontvelőből a perifériás vérbe történő mobilizálása korábban csak kemoterápiás kezelést követően alkalmazott granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) valósult meg. Leggyakrabban cyclophosphamid-, etopozid- vagy cytarabin tartalmú protokollokat alkalmazunk, illetve mentőkezelésnek megfelelő kombinációs kemoterápiát. MM-ben az arany standard az intermedier dózisú (2-4 g/m²) cyclophosphamid, de egyéb protokollokat is használunk, mint pl. nagy dózisú etopozid, cytarabin vagy kombinációk, pl. PACE (cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid és etopozid). Újabban egyre gyakrabban Solo-G-CSF protokoll szerinti mobilizációt végzünk. A módszer iránti igényt a COVID19 (coronavirus disease 2019) pandémia tette sürgetőbbé a kevesebb kórházban töltött nap és kisebb infekciós szövődmény ráta miatt, így használata 2020-tól jelentősen gyakoribbá vált. A protokoll a következő: 4 napon keresztül napi 10 ug/kg filgrastim bőr alá adása, az 5. napon perifériás CD34+ szám mérése áramlási citométerrel. Amennyiben a mért érték legalább 20 db CD34+ sejt/uL, elkezdhető a leukaferézis. Az IMWG ajánlása legalább 4×10⁶/testsúlykilogramm életképes őssejt. Az így nyert őssejtkészítmény minőségbiztosítási vizsgálatokat követően 5–10% dimetil-szulfoxiddal cryoprezerválva, folyékony nitrogénben kerül tárolásra a visszaadásig.

Nem megfelelő mobilizációs hajlam esetén plerixafor adható. A plerixafor a CXCR4 receptor blokkolása révén elősegíti, hogy az őssejtek a csontvelőből és a nyirokszövetekből a perifériás vérbe kerüljenek. Abban az esetben alkalmazható, ha a 4. nap adott G-CSF-et követően 5-20 db CD34+ sejt/uL közötti értéket mérünk.

Tehát az őssejtmobilizáció történhet kemomobilizáció (kemoterápia + G-CSF) +/- plerixafor, illetve Solo-G-CSF +/- plerixafor formájában. Több szempontból is különböznek ezen

stratégiák, mint pl. az őssejtek hozamában, a biztonságosság és nem utolsó sorban anyagi szempontból is. Jelenleg is kutatások tárgya, hogy az indukciós terápia típusa, hossza, a terápiás vonalak száma milyen mértékben befolyásolja a mobilizációs hajlamot. Az új generációs elsővonalbeli terápiák közül a lenalidomid és daratumumab esetén vannak adatok a szerek mobilizációs hajlamot csökkentő tulajdonságára. Ismert tény, hogy a többszörösen előkezelt betegek esetén nagyobb az esély a gyengébb mobilizálásra, tehát gyakrabban kell plerixafort alkalmazni és előnyösebb a kemomobilizáció.

A kondicionáló 200 mg/m² melphalan kezelés utáni második napon megtörténik az őssejt visszaadása, ami maga a „transzplantáció”. Az intravénásan beadott őssejtek a csontvelői stromasejtek által kibocsátott citokinek és adhéziós molekulák révén „hazatalálnak” a megfelelő mikrokozmoszba (homing), ahol megtörténik a megtapadás (engraftment), majd az osztódás és többirányú differenciálódás.

Az AHSCT-re nem alkalmas, idős, 70 év feletti betegeknél korábban kis dózisú melphalant tartalmazó protokollt, VMP-t (bortezomib, melphalan, prednison) alkalmaztak. Manapság már ebben a csoportban is a VRd számít standard kezelési módnak, de újabban a daratumumabot is tartalmazó kombinációk (Dara-Rd, Dara-VRd) alkalmazásával még kedvezőbb eredmények érhetők el. Amennyiben a lenalidomid alkalmazása ellenjavallt, a VCD (bortezomib, cyclophosphamid, dexamethason) protokoll javasolt.

1.6.2 Refrakter/relabáló MM kezelése

Az MM másod-, majd többvonalbeli kezelését több tényező együttesen határozza meg, mint a beteg általános állapota, cytogenetikai kockázati profilja, az elsővonalbeli terápia típusa, az arra adott válasz időtartama, a kezeléshez társuló toxicitás, egyes gyógyszertípusokra létrejövő refrakteritás és a szerek elérhetősége. Az első relapszus során daratumumab adása mindenképp kedvező. Mivel Magyarországon két új generációs szer együttes adása nem finanszírozott, kénytelenek vagyunk egy korábban már alkalmazott szerrel kombinálni az anti-CD38 kezelést, a relapszustól eltelt idő és rizikóstratifikáció figyelembe vételével. Az indukcióra nem reagáló, agresszív MM-ben mentőkezelésként és primer plasmasejtes leukémiában kombinált immuno-kemoterápia VTD- vagy VRd-PACE alkalmazható, lehetőség szerint anti-CD38 terápiával kiegészítve. Fiatalabb betegeknél, amennyiben AHSCT-t követően legalább 2 év remisszió volt elérhető, megfontolandó második AHSCT elvégzése.

1.7 Célkitűzések

A 2018 és 2022 között őssejtmobilizáción átesett MM-es betegek klinikai jellemzőinek (kor, nem, M-komponens típusa, stádium, FISH rizikó), a megelőző kezelések és az őssejtmobilizáció hatékonyságának vizsgálata képezte kutatásunk egyik fókuszát. Célunk volt összehasonlítani a kemoterápiával és a kizárólag G-CSF-fel végzett őssejtmobilizációs stratégiákat betegeink körében. Az alcsoportok analízise során a különböző kezelési stratégiákat, azok biztonságosságát és hatékonyságát, az alkalmazott hatóanyagok mobilizálási hajlamra való hatását, illetve a különböző modalitások költségvonzatát vizsgáltuk.

Kutatásunk másik célja a csontvelői mikro környezet biomarkereinek vizsgálata volt MM-es betegeink körében. Célunk volt feltárni egy keresztmetszeti, eset-kontroll tanulmány keretein belül, hogy nyolc, MM-ben potenciálisan biomarkerként használható adipokin (adiponektin, leptin, resistin, chemerin, adiposin, thrombospondin-1 [TSP-1], paraoxonase-1 [PON-1] és myeloperoxidase [MPO]) szérumszintje hogyan változik a betegség klinikai-, laboratóriumi- és molekuláris markereinek függvényében. Vizsgálni terveztük emellett az adipokinek MM-ben mért szintjét egy egészséges egyénekből álló kontrollcsoporthoz viszonyítva.

2 Betegek és módszerek

2.1 Őssejtmobilizációs stratégiák összehasonlítása

Retrospektív módon gyűjtöttünk adatokat azokról az MM-es betegekről, akik 2018 januárja és 2022 decembere között intézetünkben, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudomány Kar, Belgyógyászati Intézet Hematológiai Tanszéken őssejtmobilizációs eljáráson estek át. A vizsgált populáció klinikai adatait az életkorra, nemre, klinikai stádiumra, korábbi kezelésekre és elért válaszokra, mobilizációs stratégiára, kórházban tartózkodás hosszára, infekciós szövődményekre és a begyűjtött őssejtek mennyiségére vonatkozóan gyűjtöttük össze. A vizsgált kimenetek a mobilizációs kudarcot, a plerixafor használat szükségességét, az aferezissel töltött napok számát, az összegyűjtött CD34+ őssejtek mennyiségét, a mobilizáció során észlelt infekciós szövődmények gyakoriságát és a kórházban töltött napok számát foglalták magukban. Az ISS és az R-ISS stádiumokat és válasz kritériumokat az IMWG kritériumok alapján határoztuk meg, amennyiben a releváns adatok rendelkezésre álltak. A kedvezőtlen prognózist jelző FISH eredmények a t(4;14), a t(14;16) és a del(17p) voltak. A kemoterápiás kezelés magában foglalta a közepes dózisú cyclophosphamid (3–4 g/m²) vagy kombinált kezelés (PACE) alkalmazását. A 10 µg/kg/nap dózisú filgrastim stimuláció az

abszolút neutrophil szám 1000/uL alá csökkenésekor indult. A kemoterápia nélküli, Solo-G-CSF mobilizáció tekintetében a betegek 4 napon át 10 ug/kg/nap generikus G-CSF-et kaptak bőr alá injektálva. Az ötödik napon áramlási citométerrel meghatározásra került a perifériás őssejtek száma. Mindkét csoportban a betegek 24 mg/nap plerixafor-t kaptak bőr alá, ha a fehérvérsejtszám meghaladta az 5000/uL-t, és a perifériás CD34+ sejtek száma 5–20/μL tartományban volt. Az őssejtgyűjtési eljárást akkor indítottuk el, ha a perifériás CD34+ őssejtszám meghaladta a 20/uL-t. Az összes gyűjtést a Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA) aferezis rendszer MNC programjával végeztük. A cél az volt, hogy minden AHSCT-hez legalább 4×10^6 őssejtet sikerüljön gyűjteni testtömeg-kilogrammonként.

2.1.1 Módszerek

A kategorikus változókat gyakoriságuk és százalékuk alapján adtuk meg, míg a folytonos változókat mediánjuk és tartományuk alapján. Az adatok normalitásának értékeléséhez a Kolmogorov-Smirnov-tesztet használtuk. A diszkrét változókat Chi-négyzet próba segítségével hasonlítottuk össze, míg a varianciaanalízist (ANOVA) a betegek jellemzői és az eredmények közötti összefüggések mérésére használtuk. T-próbát használtunk annak értékelésére, hogy két változó átlagának különbsége eléri-e a statisztikai szignifikanciát. Bináris logisztikus regressziót és multivariábilis logisztikus regressziót használtunk annak igazolására, hogy mely változók bírnak önálló prognosztikai szereppel a különböző kimenetek szempontjából. A statisztikai szignifikancia határát $p < 0,05$ -nél szabtuk meg. A statisztikai erőt post-hoc power analízissel értékeltük. A statisztikai próbákat az SPSS 26.0 számítógépes szoftverrel (IBM Corp., Armonk, NY, USA) végeztük.

2.2 Biomarkerek vizsgálata

2.2.1 Betegek

Ebben az eset-kontroll, keresztmetszeti vizsgálatban 2024 novemberétől 2024 decemberéig 40, a DEKK Belgyógyászati Intézet Hematológiai Tanszékén gondozott MM-es betegről gyűjtöttünk szérummintát és elemeztük az adataikat. Az MM diagnózisát, válasz kritériumokat szintén az IMWG kritériumai alapján állapítottuk meg. A betegek klinikai-, laboratóriumi- és epidemiológiai adatait, beleértve az életkort, a nemet, a hemoglobint, az LDH-t, a vesefunkciót (eGFR), a szérum albumint, az M-proteint, a könnyűláncok arányát, az ISS és R-ISS stádiumokat, a FISH-sel meghatározott cytogenetikai eltéréseket, a kezelésre adott válasz kategóriákat és a CRAB tüneteket az orvosi dokumentációból gyűjtöttük össze. A rosszabb

prognózist jelző FISH-rendellenességek közé a t(4;14), t(14;16) és del(17p) eltéréseket soroltuk. Az összehasonlítás céljából egy 38 fős, korban és nemben illesztett, egészséges betegpopulációtól gyűjtöttünk szérumszámokat.

2.2.2 Módszerek

Nyolc biomarker, az adiponektin, leptin, resistin, chemerin, adiponin, TSP-1, PON-1 és MPO szérumszintjét mértük vizsgálatunk során. A szérumszám MPO, PON-1, TSP-1 és chemerin szintjét szendvics típusú enzimhez kötött immunszorbens assay (ELISA) módszerrel mértük. A szérumszám adiponektin, adiponin, resistin és leptin szintjét gyöngy alapú multiplex immunoassay-vel, majd áramlási citometriás méréssel értékeltük a LEGENDplex™ Human Metabolic Panel 1 és Novocyte 3000 RYB áramlási citométer segítségével. Vizsgálatunk során az analitikus szintjeit összehasonlítottuk egyéb biomarkerekkel, valamint a betegség aktivitásának klinikai jellemzőivel (szérumszám LDH-szint, B2MG-szint, szabad κ és λ könnyűláncok koncentrációja, albumin szint, hemoglobin koncentráció, illetve eGFR. A monoklonális komponens meghatározására immunfixációt alkalmaztunk. Az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov-teszttel vizsgáltuk. A csoportok közötti összehasonlítást (betegek vs. kontrollok; alcsoportok ISS/R-ISS, CRAB, kezelésre adott válasz szerint) T-próbával vagy Mann-Whitney-féle U-teszttel végeztük, az adatok normalitásának megfelelően. Az analitikus és a laboratóriumi paraméterek közötti korrelációt szintén a normalitás-vizsgálat eredményének megfelelően, Pearson- vagy Spearman-korrelációval elemeztük. A többcsoportos összehasonlításokat ANOVA-vel végeztük, normális eloszlású változók esetén Tukey post-hoc teszttel, egyéb esetben Kruskal-Wallis próbával és Dunn post-hoc próbával. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ -nél határoztuk meg. A korrelációs együtthatók megbízhatóságát Benjamini-Hochberg-eljárással ellenőriztük. A statisztikai vizsgálatokat a GraphPad Prism 8.0.1 verzióval (GraphPad Software Inc., Boston, MA, USA) végeztük.

3 Eredmények

3.1 Össejtmobilizációs stratégiák összehasonlítása

3.1.1 A betegek tulajdonságai

Az 5 éves vizsgálati időszakban 210 betegnél történt össejtmobilizációs kísérlet. Enyhe férfi túlsúly volt megfigyelhető (51,1%), az átlagos életkor 61 év volt (32-75). 106 beteg kemoterápiás protokollt kapott az össejtmobilizációhoz (Cyto+G-CSF csoport), míg 104 beteg

csak G-CSF-et (Solo-G-CSF csoport). A leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás mobilizációs protokoll a cyclophosphamid monoterápia (84,9%) volt, a többi beteg esetében PACE-alapú kombinációs protokollt (15,1%) alkalmaztunk. A két, eltérő mobilizációs stratégiában részesülő csoport között nem volt különbség a demográfiai, az epidemiológiai, a betegséghez kapcsolódó vagy kezelési paraméterekben.

3.1.2 Össejtmobilizáció hatékonysága

A Solo-G-CSF csoportban szignifikánsan többször volt szükség plerixafor használatára (45% vs. 13%, $p < 0,001$) és gyakrabban volt sikertelen az össejtmobilizáció (11% vs. 3%, $p = 0,024$). A begyűjtött össejtek átlagos mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt ($6,9$ vs. $9,8 \times 10^6$ /tskg, $p < 0,001$) a Cyto+G-CSF csoporthoz képest. Alacsonyabb volt azonban az infekciós szövődmenyráta (4% vs. 27%, $p < 0,001$), és a kórházban töltött napok száma (6 vs. 14 nap, $p < 0,001$). Az aferezis medián napjai között nem volt szignifikáns különbség. A multivariábilis elemzés a Cyto+G-CSF össejtgyűjtési protokollt találta az egyetlen és független kockázati tényezőnek a fertőzőes szövődmények tekintetében ($p = 0,001$). A Solo-G-CSF protokoll ($p < 0,001$) és a daratumumab expozíció ($p = 0,003$) előre jelezte a későbbi plerixafor használat szükségességét. Nem találtunk független prognosztikai tényezőt a mobilizáció kudarcának vonatkozásában.

Vizsgáltuk az indukciós kezelés hatását is az össejtmobilizációra. A legtöbb beteg bortezomib-alapú hármas kombinációt kapott: VTD, VRd és VCD. A legyűjtött össejtek mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik lenalidomidot tartalmazó kezelést kaptak, azokhoz a betegekhez képest, akik lenalidomid nélküli indukciós terápiában részesültek ($6,6$ vs. $9,3 \times 10^6$ /tskg, $p < 0,001$). Emellett a plerixafor használat is gyakoribb volt a lenalidomidot kapott betegeknél (40,8% vs. 23%, $p = 0,007$). Ezenkívül szembetűnő, de nem szignifikáns különbség volt a sikertelen mobilizációs kísérletek arányában (11,3% vs. 4,3%, $p = 0,056$). A lenalidomid expozíció önmagában azonban nem volt predisponáló tényező a plerixafor alkalmazására vagy a mobilizáció kudarcára. Tizenhét beteg kapott daratumumabot az össejtgyűjtést megelőzően, ami a teljes betegpopuláció viszonylag kis hányadát képezi. Mindazonáltal adataink azt mutatták, hogy a daratumumab nem befolyásolta az össejtgyűjtés hatékonyságát, azonban ebben a betegcsoportban a plerixafor használatára gyakrabban volt szükség (77,8% vs. 24,5%, $p < 0,001$).

3.2 Biomarkerek vizsgálata

3.2.1 A betegek tulajdonságai

A betegek átlagéletkora 69 év volt (39–81 év), a nemek tekintetében enyhe férfi dominancia (57,5%) volt megfigyelhető. A betegek többsége immunmoduláns szert (93%), proteosoma gátlót (95%) és dexamethasont (100%) kapott, míg hat (15%) beteg anti-CD38 monoklonális antitest terápiában részesült a mintavétel előtt. A betegek többsége remisszióban volt (CR vagy VGPR) az adatgyűjtés idején, míg hat betegnél (15%) progresszív betegség (PD) állt fenn.

3.2.2 Korreláció a betegek biológiai jellemzőivel és a betegség jellemzőivel

Annak céljából, hogy a szérumban adipokin szintek biomarkerként való potenciális alkalmazhatóságáról információt nyerjünk, megvizsgáltuk, hogyan viszonyulnak az MM-ben már jól ismert beteg- és betegség-specifikus prognosztikai markerekhez. A mintavételkor életkor pozitív korrelációt mutatott a chemerin ($r=0,44$, $p=0,005$), a TSP-1 ($r=0,39$, $p=0,012$) és a PON-1 ($r=0,42$, $p=0,008$) szintjével. Ezek az összefüggések a Benjamini-Hochberg-eljárás során kontrollált hamis felfedezési arány (FDR) vizsgálatát követően is szignifikánsnak bizonyultak, ami megerősíti a vizsgált markerek szoros kapcsolatát az életkorral MM-ben. A nemek között nem igazolódott szignifikáns összefüggés a további markerek koncentrációjával, illetve a vizsgálat laboratóriumi paraméterek között sem állt fenn nemek közti különbség. A CRAB tüneteket vizsgálva azt találtuk, hogy veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a resistin szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a vesebetegségben nem szenvedő betegek esetén (8752 vs. 5624 pg/mL, $p = 0,003$). A resistin szintje az R-ISS I. stádiumú betegeknél magasabb volt, az előrehaladott stádiumban lévő betegekhez képest (R-ISS II-III.) (10452 vs. 5842 ng/mL, $p=0,032$).

Az MM különböző, előrehaladott állapotai között a resistin az alábbi hatékonysággal tudott különbséget tenni: a CRAB-kritériumokon belül a resistin magas diszkriminációs potenciállal bírt a veseelégtelenségben szenvedő és nem szenvedő betegek között (AUC 0,78, 95% CI 0,63–0,92), hasonló pontosságot mutatva az ISS stádiumrendszer szerinti ISS I. stádiumú és ISS II-III. stádiumú betegek tekintetében (AUC 0,71, 95% CI 0,54–0,89). A chemerin szintje pozitív korrelációt mutatott az B2MG szinttel ($r=0,35$, $p=0,025$), a TSP-1 pedig pozitív korrelációt mutatott az LDH-val ($r=0,44$, $p=0,005$). A PON-1 pozitív korrelációt mutatott az B2MG szinttel ($r=0,85$, $p<0,001$), valamint negatív korrelációt a hemoglobinnal ($r=-0,46$, $p=0,003$) és a GFR-rel ($r=-0,86$, $p<0,001$). Az MPO pozitív korrelációt mutatott az M-proteinnel ($r=0,24$, $p=0,043$) és a szérumban albumin szinttel ($r=0,41$, $p=0,009$). Az adiponektin, a leptin és az adiposin nem

mutatott szignifikáns korrelációt az LDH, az albumin, a B2MG, a hemoglobin és a veseelégtelenség viszonyában. Egyik adipokin szintje sem mutatott szignifikáns összefüggést a hypercalcaemia vagy a csontlesiók jelenlétével. A FISH-sel meghatározott cytogenetikai rizikó csoportok között nem volt szignifikáns különbség a markerek szintjeiben, bár a korlátozottan rendelkezésre álló genetikai adatok a statisztikai eltérések feltárását nehezítették.

3.2.2.1 Adipokinek korrelációja a terápiás válasszal

A 40 beteg közül 5 (13%) CR-ben, 26 (65%) VGPR-ben, 3 (8%) SD-ben és 6 (15%) beteg PD-ben volt a mintavétel idején. A válaszkategóriák összehasonlítása során a PD-ben lévő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb adiponektin- és TSP-1-szinteket azonosítottunk, mint a CR-ben lévő betegeknél (41,5 vs. 130,3 $\mu\text{g/mL}$ $p=0,010$ és 3307 vs. 5455 ng/mL , $p=0,018$).

3.2.2.2 Biomarker szintek a beteg- és kontroll csoportban

A kontroll, egészséges populációhoz képest az MM-betegeknél szignifikánsan magasabb átlagos adiponektin (77,5 vs. 52,1 $\mu\text{g/mL}$, $p=0,003$), resistin (9590 vs. 5471 ng/mL , $p<0,001$), chemerin (131 vs. 101 ng/mL , $p=0,006$), adiposin (4,25 vs. 2,83 $\mu\text{g/mL}$, $p<0,001$), TSP-1 (4439 vs. 3261 ng/mL , $p<0,001$) és MPO (110 vs. 95 ng/mL , $p=0,043$) szinteket mértünk. Ezzel szemben, a leptin szintje a kontroll csoportban volt magasabb (2,69 vs. 2,56 ng/mL , $p=0,017$). Mind a hét különbség szignifikáns maradt a Benjamini-Hochberg-eljárás alkalmazását követően. Összességében az MM-es betegek és a kontrollok átlagos adipokin szintjének hányadosa nem volt markánsan emelkedett (0,9–1,5) a resistin kivételével (1,8). A PON-1 esetében nem volt szignifikáns különbség a betegek és kontrollok között. A ROC-analízis alapján az adiposin (AUC=0,78; 95% CI 0,67–0,88), a TSP-1 (AUC = 0,78; 95% CI 0,67–0,88) és a resistin (AUC=0,76; 95% CI 0,65–0,86) mutatta a legerősebb diszkriminációs potenciált az MM-es betegek és az egészséges kontrollok között. Az adiponektin (AUC=0,70; 95% CI 0,58–0,81), a leptin (AUC=0,67; 95% CI 0,55–0,80), a chemerin (AUC=0,64; 95% CI 0,52–0,77) és az MPO (AUC=0,63; 95% CI 0,51–0,76) mérsékeltebb, de az átlagot szintén jelentősen meghaladó pontossággal különítette el a csoportokat.

4 Megbeszélés

Az elmúlt évtizedekben a myeloma multiplex kezelésében alkalmazott új gyógyszerek segítségével jelentősen javultak a túlélési eredmények. Felmerülhet a kérdés, hogy a korszerű terápiák mellett szükséges-e az autológ őssejt-transzplantáció még fiatal és jó általános állapotú betegek esetében is. A legújabb tanulmányok egyértelműen igazolták, hogy a nagy dózisú melphalan kondicionálást követő AHST szignifikánsan javítja a progressziómentes túlélést,

különösen a kedvezőtlen prognózissal bíró betegek esetén. Ezért a nemzetközi irányelvek továbbra is az AHSCT alkalmazását javasolják az arra alkalmas betegpopulációban. Bár a terápiás eredmények javultak, a betegség kimenetelének pontos előrejelzését szolgáló megbízható prognosztikai markerek száma továbbra is korlátozott. A jelenleg széles körben alkalmazott stádiumbesorolási rendszerek - mint az ISS és az R-ISS - elsősorban laboratóriumi paramétereken és cytogenetikai eltéréseken alapulnak, azonban nem tükrözik teljes mértékben az MM biológiai heterogenitását. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a csontvelői mikrokörnyezet, különösen az adipocyták és az általuk termelt adipokinek, kulcsszerepet töltenek be a plasmasejtek túlélésében, a gyógyszerrezisztencia kialakulásában és a betegség progressziójában, így új prognosztikus megközelítések alapját képezhetik.

Vizsgálatunk első részében a myeloma multiplexben alkalmazott különböző őssejtmobilizációs stratégiák hatékonyságát elemeztük. Az őssejtmobilizáció módszere több tényezőtől függ, például a betegség aktivitásától, a tervezett transzplantációk számától és a rossz mobilizációs potenciált előre jelző kockázati tényezők jelenlététől. A kemoterápián alapuló kezelések közepdózisú cyclophosphamid, etopozid, cytarabin vagy kombinált terápiák alkalmazását jelentik. A Cyto+G-CSF javasolható aktív betegségben szenvedő vagy korábban már intenzív kezelésben részesült betegek esetében, mivel így hatékonyabb mobilizáció várható. A Solo-G-CSF mobilizáció alacsonyabb toxicitással jár, mivel kemoterápiát nem, csak kolónia stimuláló faktort, azaz filgrastim monoterápiát kapnak a betegek. A plerixafor, egy szelektív és reverzibilis CXCR4 gátló, hozzáadható a terápiához, ha az elsődleges mobilizáció hatástalannak bizonyul. Egyes centrumokban nem szükségszerűen, hanem rutinszerűen („upfront”) alkalmazzák. Számos tanulmány a kemoterápián alapuló mobilizációk fölényét mutatta ki a begyűjtött őssejtmennyiség és a sikeres kísérletek száma tekintetében.

Intézetünkben hagyományosan a közepes dózisú cyclophosphamid kezelés mellé illesztett G-CSF volt az elsőként választandó kezelés őssejtmobilizáció során. A 2020-as koronavírus járvány (COVID-19) azonban stratégiánk megváltoztatására kényszerített minket, mivel elengedhetetlenné vált a lehetséges fertőzőes szövődményekkel járó terápiák és a hosszú kórházi tartózkodás elkerülése. Ennek megfelelően 2020-tól a Solo-G-CSF protokoll szerinti mobilizáció alkalmazása fokozatosan gyakoribbá vált osztályunkon a Cyto+G-CSF-hez képest. Célunk az volt, hogy retrospektív módon összehasonlítsuk a két mobilizációs technika hatékonyságát saját MM-es betegpopulációnkban.

Betegeink fele kemoterápiás kezelésben is részesült, míg a másik fele csak G-CSF-et kapott. A Cyto+G-CSF csoportban a gyűjtési eljárás a gyűjtött őssejtek számát és a sikertelen kísérletek arányát tekintve hatékonyabb volt. Eredményeink azt mutatják, hogy nagyobb mennyiségű őssejtet tudunk nyerni, ha kemoterápiát is alkalmazunk G-CSF mellett. Kiemelendő azonban, hogy a szignifikáns különbség ellenére mindkét megközelítés során a szükséges, tehát az IMWG irányelvekben az AHSCT elvégzésének minimalis feltételül szabott őssejtmennyiséget lényegesen meghaladó őssejthez sikerült jutnunk. Nem meglepő, hogy a kórházi kezelés jelentősen hosszabb volt, és a fertőzések szövődémei is gyakrabban fordultak elő a Cyto+G-CSF esetén. Az infekciós szövődémei gyakoriságát a kemoterápia által kiváltott immunszuppresszió mellett önmagában az elhúzódóbb hospitalizáció, ezáltal a nosocomialis kórokozónak való kitettség is magyarázza. Cyto+G-CSF mellett csak a betegek 13%-ánál vált szükségessé plerixafor kiegészítés, míg ez az arány a Solo-G-CSF csoportban 45% volt. Ezek az eredmények összhangban vannak a korábbi tanulmányokban közzétett adatokkal. Egyes adatok a Cyto+G-CSF-hez társítanak magasabb költségterhet a hosszabb kórházi tartózkodás miatt, míg mások tanulmányok alapján a kemoterápia nélküli stratégiák mellett nagyobb arányban szükségessé váló plerixafor használat és a gyakoribb mobilizációs kudarc miatt elengedhetetlen második-, azaz „mentőmobilizáció” összköltsége meghaladja a Cyto+G-CSF anyagi terhet. Több vizsgálat is támogatja, hogy kevesebb plerixafor használat is elegendő lenne az optimális őssejtszám eléréséhez.

Vizsgáltuk továbbá az őssejtgyűjtés előtt alkalmazott indukciós terápia hatásait is. A lenalidomiddal kapcsolatban részletes ismeretünk van az őssejtmobilizációra gyakorolt negatív hatásáról. Eredményeink ezzel a tapasztalattal összhangban vannak, megerősítve azt, hogy lenalidomid előzetes alkalmazását követően a gyűjtött őssejtek mennyisége elmaradt, az aferezissel töltött napok száma magasabb volt, a plerixafor használata pedig gyakoribb volt a lenalidomid naiv betegekhez képest. Multivariáns analízis során a megelőző lenalidomid kezelés azonban nem bizonyult önálló prediktív faktornak sem a gyakoribb plerixafor használat, sem a mobilizációs kudarc szempontjából.

Lényegesen kevesebb tapasztalat áll rendelkezésre a daratumumabmal kapcsolatban, mely csak a közelmúltban született szakmai ajánlások óta került be a transzplantációra alkalmas betegek elsővonalban választandó terápiai közé. Bár a daratumumab terápia egyértelműen kedvező a terápias válasz mélysége, a progressziómentes- és teljes túlélés tekintetében, a daratumumabmal előkezelte betegek mobilizációs hajlamával kapcsolatban csak szórványos adatokkal rendelkezünk. Chhabra S. és munkatársai a fázis 2 MASTER és GRIFFIN tanulmányban részt

vett, összesen 291 beteg plerixafor upfront vagy szükség szerű használata mellett végzett Solo-G-CSF őssejtmobilizációs adatait elemezték. Mindkét vizsgálatban szerepeltek daratumumab tartalmú quadruplettel elsővonalban kezelt betegek, akiknek körében a gyűjtött őssejtek mennyisége kevesebb volt, több aferezis kísérletre és plerixafor használatra volt szükség a daratumumab kezelésben nem részesülő betegekhez képest. A nem klinikai tanulmányok keretei között vizsgált betegek többségében daratumumab kezelést követően csökkent őssejthozamot tapasztaltak, ugyanakkor két kutatócsoport azonos hatékonyságról számolt be daratumumab kezelést nem kapott betegekkel való összehasonlítás során. Saját adataink azt mutatták, hogy a korábbi daratumumab-kezelés nem befolyásolja az őssejtgyűjtés sikerességét, azonban a sikerráta fenntartásához lényegesen gyakoribb plerixafor használatra volt szükség és a gyűjtött őssejtek mennyisége még így is elmaradt azokhoz a betegekhez képest, akik daratumumab-mentes kezelést kaptak. Eredményeink amellet, hogy támogatják a megelőzően publikált adatokat, elsőként igazolták multivariáns analízis során, hogy Solo-G-CSF mobilizáció során a megelőző daratumumab kezelés a plerixafor használatának önálló prediktív faktora. Multivariáns analízisünk segítségével elsőként bizonyítottuk, hogy a daratumumab előkezelésben részesült, ezáltal immunszupprimált betegek esetén a daratumumab alkalmazása nem jelent hozzáadott rizikót az infekciós szövődmények szempontjából Cyto+G-CSF során. Tehát ezen előkezelt betegpopuláció esetében az őssejtmobilizáció megválasztásánál, az infekció rizikójának mérlegelésénél a daratumumabbal való előkezeltség nem kell, hogy befolyásolja döntésünket.

A venetoclax alkalmazása MM-ben nem rendelkezik törzskönyvvel („off-label”), azonban 11;14 transzlokált esetekben kedvező hatása van. Ezidáig ennek a szernek az őssejtmobilizációra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Vizsgálatunk során a betegek 5%-a kapott venetoclax kezelést a mobilizációt megelőzően, mely az alacsony betegszámnak köszönhetően nem biztosított elégséges statisztikai erőt a szignifikáns következtetések levonásához, azonban előzetes adataink alapján jelentős, a mobilizációs hajlamot lényegesen rontó hatásról nem tudunk beszámolni.

A másik vizsgálat során a myeloma multiplex miatt gondozott betegek vérmintáiból mértük meg a keringő adipokinek és egyes kapcsolódó mikrokörnyezeti mediátorok koncentrációját. Feltártuk azok összefüggéseit a betegség jellemzőivel, a kezelésre adott válasszal és a klinikai-, illetve laboratóriumi markerekkel. Több molekula kinetikájával kapcsolatban sikerült igazolnunk, hogy szignifikáns összefüggésben változik különböző, MM aktivitását jelző paraméterrel. Ezek a megfigyelések megerősítik, hogy bizonyos adipokinek az MM potenciális

biomarkereként funkcionálhatnak, illetve további klinikai vizsgálatok alapjául szolgálhatnak, melyek az adipokinek MM kialakulásában, valamint progressziójában betöltött szerepét tisztázhatják.

Az adiponektin MM-ben tumorszuppresszív adipokinként funkcionál, metabolikus és gyulladásoz jelátviteli útvonalakon keresztül befolyásolja a plasmasejtek biológiáját. Kísérleti adatok amellet szólnak, hogy az adiponektin anti-myelomás tulajdonságait az AKT és NF κ B útvonalak gátlásán keresztül fejt ki. Összehasonlítva az MM előfázisaiban és manifeszt MM-ben mért adiponektin szinteket, alacsonyabbnak találták őket smoldering és tünetes MM-ben, mint MGUS-ban. A diagnózis előtti magasabb adiponektin szint alacsonyabb MM-kockázattal társult, különösen a túlsúlyos populációban. Összességében az adiponektin védő hatásának tűnik az MM tekintetében, alacsonyabb szintje magasabb kockázattal, előrehaladott betegségprofillal és jelentősebb csontreszorpcióval társul. A korábbi epidemiológiai és preklinikai adatokkal ellentétben mi magasabb adiponektin koncentrációkat figyeltünk meg MM-es betegekben, mint az egészséges kontrollcsoportban. Ez az eltérés fakadhat az általunk vizsgált betegek stádiumbeli különbségéből, a kezelést kapott betegek terápiával összefüggő adipocytá funkció modulációjából, illetve a tumorsejtek metabolikus stresszre adott kompenzatórikus szisztémás válaszából, mely heterogenitás részben a tanulmányunk keresztmetszeti jellegének tulajdonítható. Meggyőződésünk, hogy a kezeléssel kapcsolatos módosító hatás fontos tényezője az emelkedett adiponektin szinteknek.

A leptin egy pro-inflammatorikus peptid hormon, amely szabályozza az étvágyat és az energiaegyensúlyt. Bár a legtöbb tanulmány szerint újonnan diagnosztizált MM-ben emelkedett a leptin szérumszintje, ami a JAK/STAT és PI3K/AKT aktivációval hozható összefüggésbe, mi alacsonyabb keringő szintet figyeltünk meg betegeinknél. Emellet nem találtunk összefüggést a leptin és a betegség egyéb markerei között. Ez az eredmény megfelel a korábbi megállapításnak, miszerint a leptin koncentrációja a kezelés után csökken, amit a metabolikus állapot megváltozása és az azt kísérő kemokinprofil változása okozhat. Ezek az eredmények tükrözhetik a kezeléssel kapcsolatos testsúlycsökkenésből, a megváltozott zsírszövet-tömegeből adódó vagy az előrehaladott betegséggel összefüggő katabolikus állapotokat is, rávilágítva a szisztémás anyagcsere és az MM biológiája közötti bonyolult kölcsönhatásra.

A resistin, mely egy inzulinrezisztenciával és gyulladással összefüggő adipokin, prospektív vizsgálatok eredményei alapján összefüggésbe hozható az MM kockázatával. A csontvelő zsírsejtjein túl osteoblastok és osteoclastok is expresszálják, ami arra utal, hogy szerepet játszik

a csontanyagcsere és a csontátépülés szabályozásában. A legnagyobb meta-analízis eredményei alapján nincs különbség MM-es betegek és egészséges egyének resistin szintje között. Ez a megfigyelés azonban nincs összhangban több, alacsony esetszámú prospektív tanulmány eredményével, melyek szerint az alacsonyabb resistin szint, különösen férfiaknál, hajlamosíthat MM kialakulására, mely a csontvelő mikro környezetében fellépő szabályozatlan inflammatorikus jelátvitellel magyarázható. A veseelégtelenségben szenvedő és előrehaladott stádiumban lévő betegeknél megfigyelt paradox resistin-csökkenés arra utal, hogy a vese clearance és a betegség stádiuma jelentősen befolyásolja a keringő resistin szinteket. Ez a komplexitás magyarázhatja a szakirodalomban található ellentmondásokat, és korlátozza a resistin önálló biomarkerként való alkalmazhatóságát.

A chemerin kulcsszerepet játszik a mikro környezeti jelátvitelben az immunsejtek kemotaxisának és az adipocyták differenciálódásának szabályozásán keresztül. A chemerinre vonatkozó adatok MM-ben korlátozottak, egyetlen retrospektív elemzés áll rendelkezésre egy randomizált, fázis 3 klinikai vizsgálat adatbázisából származó plasmamintákból. A betegek chemerin koncentrációja magasabb volt az egészséges kontrollokénál, és a szérumszint az R-ISS stádiummal párhuzamosan emelkedett. MM-es populációkban a chemerin szint hasonló, szignifikáns különbséget mutatott az egészséges kontrollokhoz képest. A chemerin és a B2MG közötti korreláció megerősítése alátámasztja annak szerepét a tumortömeg, ezáltal a betegség aktivitásának markereként, és összhangban áll azzal a megfigyeléssel is, hogy mindkét molekula érzékeny markere a vesefunkció romlásának.

Az adiposin, másik néven komplement faktor D, egy szerin proteáz, amely szerepet játszik az adipocyták sejtbioológiájában, az anyagcsere szabályozásában és az alternatív komplement út aktiválásában. Kimutatták, hogy az adipocyták aktiválhatják az autofágia mechanizmusát és növelhetik az autofágiával kapcsolatos fehérjék, például az adiposin expresszióját, ezáltal mérsékelve a kemoterápiával indukált kaspáz aktivációt és következményes apoptózist a kóros plasmasejtekben. Az adiposin potenciális szerepe feltételezhető az MM-hez társuló csontérintettség kialakulásában is, azonban a betegség markereként még nem vizsgálták. Bár tanulmányunk megerősíti az adiposin emelkedett szintjét MM-ben, a funkcionális adatok továbbra is korlátozottak. Tekintettel a komplement aktivációban és a terápia rezisztenciában betöltött szerepére, további prospektív tanulmányok szükségesek annak megállapítására, hogy az adiposin közvetlenül hozzájárul-e a tumorsejtek túléléséhez vagy a csontérintettség kialakulásához in vivo.

A TSP-1 a TGF- β aktiváció fő szabályozója az MM-es csontvelői mikrokörnyezetben. A TGF- β modulációján keresztül a TSP-1 hozzájárulhat a betegség progressziójához, és biomarkerként szolgálhat. Bár egyetlen prospektív tanulmány sem foglalkozott a TSP-1 szintjével MM-ben, fokozott expressziója több más daganatos betegségben is rossz prognózissal társult. Betegeink körében a TSP-1 szintje szignifikánsan magasabb volt az MM-ben szenvedő betegeknél, mint a kontrollcsoportban, és pozitív korrelációt mutatott az LDH-val, mely a progresszív betegség markere. Az a megállapításunk, hogy az alacsonyabb TSP-1-szint rosszabb kezelésre adott választ jelez, tükrözheti az MM biológiájában betöltött komplex, kétirányú szerepét, ahol mind a túlzott, mind a csökkent jelátvitel hozzájárulhat az MM patogeneziséhez. Ez a megfigyelés összhangban van Wu és munkatársainak megállapításaival, akik megerősítették a TSP-1 szintézis csökkent voltát a relabált vagy refrakter MM-ben az újonnan diagnosztizált betegekhez képest.

A PON-1 hozzájárul a szabad gyökök eliminációjához, befolyásolva az oxidatív stresszre való érzékenységet. A PON-1 aktivitásának csökkenését krónikus gyulladással járó állapotokban igazolták, de szerepe az MM-ben még nem ismert. A PON-1 szintje egy török betegek körében folytatott tanulmány alapján az MM-es betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportéhoz képest, míg a hemoglobin, kreatinin, kalcium és albumin szintje és a PON-1 között nem találtak szignifikáns összefüggést. A PON-1 plasmaszintje a kontrollcsoportéhoz képest csökkent tendenciát mutatott az MM-es betegpopulációinkban, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A PON-1 és a B2MG, a hemoglobin és a vesefunkció közötti erős korreláció azonban arra utal, hogy az oxidatív stressz és a szisztémás gyulladás szorosan összefügg az MM aktivitásával. Ez alátámasztja azt a felvetést, hogy a PON-1 MM-ben a metabolikus stressz közvetett markereként szolgálhat.

Az MPO, egy myeloid sejtekben expresszálandó oxidatív enzim, hozzájárul az oxidatív stresszhez, a gyulladás és a szöveti sérülésekkel való megküzdéshez, valamint a mikrokörnyezet modulálásához. Az MM kialakulását a myeloid sejtekből származó MPO fokozott termelése kíséri, és in vivo körülmények között a myeloid eredetű MPO emelkedett szintje hozzájárul az MM progressziójához. Emellett a csontvelő mikrokörnyezetében megnövekedett MPO-aktivitás elősegíti a plasmasejtek homingját és a tumor terjedését. Ezenkívül az MPO fokozza az MM kialakulását elősegítő gének expresszióját a csontvelői stroma sejteiben, és in vitro gátolja a tumorspecifikus T-sejt választ. Ezen megfigyelések ellenére az MPO még nem került bevezetésre biomarkerként MM-ben. MM-es populációinkban az MPO szintje magasabb volt, mint az egészséges kontrollcsoportban, és pozitív korrelációt mutatott a szérum albuminnal,

illetve az M-proteinnel. Eredményeink, a rendelkezésre álló preklinikai adatokkal összhangban felvetik egy olyan mechanizmus létezését, amely szerint az MPO az oxidatív stressz elősegítésével, a tumorelles immunitás szuppressziójával és a plasmasejtek migrációjának fokozásával hozzájárulhat az MM kialakulását elősegítő niche kialakulásához. Ezek az eredmények hozzáadnak ahhoz a folyamatosan gyarapodó ismeretanyaghoz, miszerint az MPO nem csupán passzív résztvevője, hanem aktív közreműködője az MM patogenezisének.

Eredményeink rávilágítanak az adipokinek myeloma multiplex rizikóstratifikációjában betöltött potenciális szerepére. Az olyan markerek, mint a chemerin, a TSP-1, a PON-1, a resistin és az MPO korrelálnak a tumorterheléssel és a betegség aktivitásával, míg az adiponektin és a TSP-1, a kezelésre adott válasszal állnak összefüggésben. Ezek az összefüggések arra utalnak, hogy az adipokinek kiegészíthetik a hagyományos markereket (B2MG, LDH, albumin) a prognosztikai modellek finomhangolásában és a személyre szabott terápiás stratégiák kidolgozásában. Összességében a biomarkerekkel kapcsolatos valós adatok gyűjtése hozzáadott értéket jelent az MM kezelésében. Legjobb tudomásunk szerint, vizsgálatunk az első, amely leírja, hogy az adiponektin és a resistin szintje az MM kezelésnek köszönhetően emelkedhet, és hogy az adiposin a betegség aktivitásának potenciális biomarkere, míg a perifériás vérben a TSP-1 szintje jelentősen emelkedett az egészséges kontrollokhoz képest.

5 Új megállapítások

1. Elsőként igazoltuk multivariáns analízisünk során, hogy a megelőző daratumumab kezelés a plerixafor használatának önálló prediktív faktora össejtmobilizáció során MM-ben.
2. Multivariáns analízisünk során bizonyítottuk, hogy a daratumumab előkezelésben részesült, ezáltal immunszupprimált betegek esetén a daratumumab alkalmazása nem jelent hozzáadott rizikót az infekciós szövődmények szempontjából Cyto+G-CSF során.
3. Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk, hogy az adiponektin és a resistin szintje az MM kezelésnek köszönhetően emelkedhet.
4. Elsőként világítottunk rá, hogy az adiposin a betegség aktivitásának potenciális biomarkere lehet.
5. Továbbá elsőként igazoltuk azt is, hogy a TSP-1 szintje jelentősen emelkedett az MM-es betegekben az egészséges kontrollokhoz képest.

6 Összefoglalás

A myeloma multiplex (MM) egy klinikailag és biológiailag rendkívül heterogén malignus plasmasejtes betegség, melynek kialakulásában és progressziójában genetikai eltérések és a csontvelői mikro környezet komplex kölcsönhatásai egyaránt meghatározó szerepet töltenek be. Bár az elmúlt évtizedekben az MM kezelése jelentős fejlődésen ment keresztül, a betegség továbbra is gyógyíthatatlan, így új prognosztikus és prediktív biomarkerek azonosítása, valamint a terápiás stratégiák optimalizálása kiemelt jelentőségű.

Doktori értekezésem két fő célkitűzést fogalmazott meg. Egyrészt az MM-ben alkalmazott különböző őssejtmobilizációs stratégiák hatékonyságának klinikai összehasonlítását autológ hemopoieticus őssejt-transzplantációra alkalmas betegek körében. Másrészt a csontvelői mikro környezethez, valamint a metabolikus és gyulladáshoz kapcsolódó új biomarkerek szerepének vizsgálatát célozta.

Az őssejtmobilizációs vizsgálat során a kemoterápiával és önmagában granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF) alkalmazásával végzett őssejtgyűjtések hatékonyságát elemeztük. Eredményeink alapján a mobilizációs stratégia szignifikánsan befolyásolta a gyűjtött CD34+ sejtszámot, az aferezisek számát, a plerixafor adás szükségességét és a mobilizáció sikerességét. Ugyanakkor mindkét módszer biztonságosnak és klinikailag jól alkalmazhatónak bizonyult.

A biomarker vizsgálat keretében MM-ben szenvedő betegek és egészséges kontrollszemélyek szérummintáiban adipokinek (adiponektin, leptin, resistin, chemerin, adipsin), valamint oxidatív stresszhez és gyulladáshoz kapcsolódó egyéb mikro környezeti fehérjék (thrombospondin-1, paraoxonase-1, myeloperoxidase) szintjét határoztuk meg. Eredményeink alapján több vizsgált biomarker szintje szignifikánsan eltért a beteg- és a kontrollcsoport között, valamint összefüggést mutatott a betegség biológiai jellemzőivel és a terápiás válasszal. Az adipokinek és az MM mikro környezete közötti kapcsolat rávilágít a metabolikus és gyulladáshoz kapcsolódó mechanizmusok meghatározó szerepére a betegség patofiziológiájában.

Összességében eredményeink rámutatnak a csontvelői mikro környezethez kapcsolódó biomarkerek potenciális prognosztikus szerepére, valamint alátámasztják az őssejtmobilizációs stratégiák személyre szabott megközelítésének létjogosultságát a modern betegellátásban.

7 Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Váróczy László Tanár Úrnak, aki első munkanapomtól igyekszik irányt mutatni a hematológia, a tudományos élet és a mindennapi orvosi gyakorlat világában. Köszönöm, hogy mindig számíthattam a segítségére, nem csak a szakmai, hanem az élet egyéb fontos kérdéseiben is.

Köszönet illeti Illés Árpád Professzor Urat, aki a Hematológia Tanszéken biztos háttérrel nyújtott tudományos munkámnak, élelátásával és határozottságával segített szakmai és jellemfejlődésemben.

Köszönöm Csige Dórának a laboratóriumi mérésekben és statisztikai számításokban nyújtott segítséget.

Szeretném megköszönni közleményeim Társszerzőinek, Kollégáimnak, a Hematológiai Tanszék minden munkatársának és Barátaimnak a segítséget az eddigi munkám során.

Külön köszönetet és elismerést érdemel Pinczés László a folyamatos szakmai, tudományos és lelki támogatásért, rendkívüli türelméért és nem utolsósorban a statisztikai számításokban nyújtott segítségért.

Köszönöm továbbá Szüleimnek és Testvéreimnek, hogy munkám során kellő türelemmel és megértéssel támogatnak, nélkülük mindez nem valósulhatott volna meg.



Nyilvántartási szám: DEENK/637/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Obajed Al-Ali Nóra
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Obajed Al-Ali, N.**, Csige, D., Pinczés, L. I., Farkas, K., Rebenku, I., Domján, A., Panyi, G., Szekanez, Z., Szűcs, G., Illés, Á., Váróczy, L.: Adipokines as Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma: a Case-Control Study. *Medicina (Kaunas)*. 61 (11), 1-13, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina61112065>
IF: 2.4 (2024)
2. **Obajed Al-Ali, N.**, Pinczés, L. I., Farkas, K., Kerekes, G., Illés, Á., Váróczy, L.: Steady-State Versus Chemotherapy-Based Stem Cell Mobilization in Multiple Myeloma: a Single-Center Study to Analyze Efficacy and Safety. *J. Hematol.* 13 (3), 79-85, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.14740/jh1256>
IF: 1.3

További közlemények

3. **Obajed Al-Ali, N.**: A normál hemostasis. Véralvadási tesztek.
In: Hematológia. Szerk.: Gergely Lajos, Miltényi Zsófia, Váróczy László, Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 213-224, 2025.
4. **Obajed Al-Ali, N.**: Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria.
In: Hematológia : Egyetemi jegyzet. Szerk.: Gergely Lajos, Miltényi Zsófia, Váróczy László, Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 79-82, 2025.
5. **Obajed Al-Ali, N.**, Pinczés, L. I., Váróczy, L.: Myeloma multiplex és emlőcarcinoma társulása egy hazai hematológiai centrum adatai alapján.
Hematol. Transzfuziol. 57 (4), 234-239, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2024.00197>





6. **Obajed Al-Ali, N.**, Tóth, S., Váróczy, L., Pinczés, L. I., Soltész, P., Szekanecz, Z., Kerekes, G.:

One step back from bedside to the bench - How do different arterial stiffness parameters behave in relation to peripheral resistance?

Diagnostics. 13, 1-14, 2023.

DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182897>

IF: 3

7. Lovas, S., **Obajed Al-Ali, N.**, Varga, G., Szita, V., Alizadeh, H., Plander, M., Rajnics, P., Illés, Á.,

Szemplaky, Z., Mikala, G., Váróczy, L.: Pomalidomide Treatment in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients: Real-World Data From Hungary.

Pathol. Oncol. Res. 28, 1-7, 2022.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2022.1610645>

IF: 2.8

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,5

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 3,7

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, 2025.12.11.

