

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Follicularis lymphomás betegek klinikai és biológiai prognosztikai jellemzőinek vizsgálata

Dr. Kenyeres Anna

Témavezető: Dr. Jóna Ádám



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2026

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	1
Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	6
2. A follicularis lymphoma irodalmának áttekintése	7
2.1. Epidemiológia.....	7
2.2. Patogenezis	7
2.3. Tumor mikrokörnyezet	8
2.4. Klinikai jellemzők	9
2.5. Diagnózis	9
2.6. Stádiumbeosztás	11
2.7. Prognosztikai rendszerek áttekintése	13
2.7.1. IPI.....	13
2.7.2. ILI.....	14
2.7.3. FLIPI	14
2.7.4. FLIPI2	15
2.7.5. m7-FLIPI.....	16
2.7.6. POD24-PI.....	17
2.7.7. Teljes metabolikus tumor térfogat (TMTV).....	17
2.7.8. PRIMA-PI	19
2.7.9. 23-GEP score.....	19
2.7.10. FLIPI-L.....	20
2.7.11. FLEX.....	21
2.8. Kezelési stratégiák follicularis lymphomában	21
2.8.1. Lokalizált betegség.....	22
2.8.2. Kiterjedt betegség kis tumortelherrel	23
2.8.3. Kiterjedt betegség nagy tumortelherrel	23
2.8.4. Relabáló/refrakter follicularis lymphoma kezelése.....	27
2.8.5. Terápiás válasz felmérése	29
3. Célkitűzések.....	31
4. Betegek és módszerek	32
4.1. A follicularis lymphomás betegek klinikai adatainak áttekintése.....	32
4.2. Autológ őssejt transzplantációban részesült betegek klinikai adatainak áttekintése ...	33

5. Eredmények	35
5.1. A follicularis lymphomás betegek klinikai adatainak áttekintése	35
5.1.1. PET/CT vizsgálat prognosztikai értéke	37
5.1.2. Lymphocyta/monocyta arány vizsgálata és prognosztikai értéke	39
5.1.3. Kombinált prognosztikai markerek	40
5.2. Autológ őssejt transzplantációban részesült betegek klinikai adatainak áttekintése	42
5.2.1. Kor és lymphocyta/monocyta arány vizsgálata és prognosztikai értéke autológ őssejt transzplantáción átesett betegekben	43
6. Megbeszélés	49
7. Új megállapítások	55
8. Összefoglalás	56
9. Summary	57
10. Irodalomjegyzék	58
11. Tárgyszavak	64
12. Köszönetnyilvánítás	65
13. Közlemények	66

Rövidítések jegyzéke

Rövidítés	Definíció
AID	aktiváció-indukált citidin deamináz
ASCT	autologous stem cell transplant (autológ őssejt átültetés)
B2M	béta-2 mikroglobulin
BCL-2	B-sejtes lymphoma 2
BEAM	BCNU, etopozid, citarabin, melfalán
BMI	bone marrow infiltration (csontvelői érintettség)
CAR T	kiméra antigén receptor T-sejt
CD	cluster of differentiation (differenciálódási csoport)
CG	centrum germinatívum
CI	confidence interval (konfidencia intervallum)
CMR	complete metabolic remission (komplett metabolikus remisszió)
CR	complete remission (komplett remisszió)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOT	end of treatment (kezelés végi)
FDG	fluoro-dezoxi-glükóz
FFS	failure-free survival (kudarcmentes túlélés)
FL	follicularis lymphoma
FLEX	Follicular Lymphoma Evaluation Index
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FLIPI2	Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GEP	gén expressziós profil

HPF	high power field (nagy nagyítású látótér)
HR	hazard ratio (kockázati arány)
ICT	immunochemotherapy (immunkemoterápia)
ILI	Italian Lymphoma Intergroup (Olasz Lymphoma Munkacsoport)
IPI	International Prognostic Index (Nemzetközi Prognosztikai Index)
LDH	laktát dehidrogenáz
LoDLIN	legnagyobb érintett nyirokcsomó hosszanti átmérője
Ly/Mo	lymphocyta/monocyta arány
MBP	mediastinal blood pool (mediastinalis vértartalom)
NHL	non-Hodgkin lymphoma
ORR	overall response rate (teljes válaszadási arány)
OS	overall survival (teljes túlélés)
PET/CT	pozitron emissziós tomográfia / komputer tomográfia
PFS	progression free survival (progressziómentes túlélés)
POD24	24 hónapon belül progrediáló betegség
POD24-PI	POD24-prognosztikai index
PR	partial remission (parciális remisszió)
R	rituximab
R-CHOP	rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednizolon
R-CVP	rituximab, ciklofoszfamid, vincristin, prednizolon
R/R	relabáló/refrakter
RB	rituximab, bendamustin
ROC	receiver operating characteristic
SUV	standardized uptake value (standardizált felvételi érték)

SUV _{max}	maximális FDG-felvételi érték
TAM	tumor-associated macrophage (tumor asszociált makrofág)
TME	tumor microenvironment (tumor mikrokörnyezet)
TMTV	total metabolic tumor volume (teljes metabolikus tumor térfogat)
TTNT	time to next treatment (következő kezelésig eltelt idő)

1. Bevezetés

A follicularis lymphoma (FL) a második leggyakoribb B-sejtes non-Hodgkin lymphoma (NHL), azoknak 20-30%-át teszi ki. Mint leggyakoribb indolens NHL, szokás ezek prototípusaként is emlegetni. Az indolens lymphomákra általánosságban jellemző a krónikus lefolyás, kezelésük során remissziók és relapszusok váltják egymást, mai tudásunk szerint nem gyógyítható betegségek. A FL klinikailag és molekulárisan is rendkívül heterogén betegségcsoportot képez, és míg az anti-CD20 monoklonális antitest rituximab kezelés széleskörű elterjedése óta jelentősen nőtt a FL betegek várható túlélése, a betegek 20%-ában továbbra is agresszív kórlefolyásra, refrakteritásra, korai relapszusra vagy hisztológiai transzformációra számíthatunk, mely kihívások elé állítja a klinikusokat.

A lassú progresszió miatt az esetek döntő többségében diagnóziskor már kiterjedt betegséggel állunk szemben. A kezelés függ a betegség kiterjedésétől és aktivitásától, a beteg biológiai korától, társbetegségeitől, valamint a rendelkezésre álló terápiás lehetőségektől. Az első vonalbeli kezelés az esetek döntő többségében anti-CD20 monoklonális antitest alapú immunkemoterápia (ICT), azonban a kemorefrakternek bizonyuló esetekben teret kapnak az immunmoduláns gyógyszerek, kis molekulák, bispecifikus antitestek, illetve a módosított T-sejtes kezelések.

A széleskörben használt rizikóbecslő pontrendszerek célja, hogy már diagnóziskor elkülönítse az intenzívebb kezelést igénylő, rövidebb túlélésre számító betegcsoportot azoktól, akiknél a lassú progresszió miatt a kezelés előterébe a minél kisebb toxicitás és a beteg életminőségének megtartása kerül. A legrégebb óta használt Follicular Lymphoma International Prognostic Indexet (FLIPI) még ma is rendszeresen alkalmazzuk a mindennapi gyakorlatban. Azonban az újabb és újabb prognosztikai rendszerek megjelenése jelzi, hogy még mindig kielégítetlen az igény egy olyan könnyen hozzáférhető, széleskörben használható prediktív rendszer iránt, mely a betegség diagnóziskor iránymutatást nyújt a terápia tervezésében.

Munkánk során retrospektív módon vizsgáltuk a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén 2004 és 2021 között kezelt, valamint autológ csontvelő transzplantáción (ASCT) átesett FL betegek klinikai, laboratóriumi és radiológiai adatait. Az eredményeket progressziómentes és teljes túlélés szempontjából elemezve kerestük azokat a lehetséges új prognosztikai markereket, melyek segítségével meghatározható egy olyan, különösen nagy rizikójú betegcsoport, akiknél az intenzívebb kezelés túlélésbeli előnyben is megnyilvánul.

2. A follicularis lymphoma irodalmának áttekintése

2.1. Epidemiológia

A FL a hematológiai malignitások kb. 5%-át teszi ki. A non-Hodgkin lymphomák második leggyakoribb altípusa, a frissen diagnosztizált NHL esetek 20-25%-a, ami évi 2-4/100000 fő esetet jelent. Jellemzően az idősebb korosztály betegsége, az életkor előrehaladtával az incidencia progresszíven emelkedik, a medián életkor 65 év. Enyhe férfi dominancia jellemzi, a nemek közti megoszlás 1,2:1 (1). Az etnikai megoszlásban jelentős különbségek mutatkoznak, a FL előfordulása a távol-keleti populációban a legritkább, míg a kaukázusi populációban nagyjából 2-3x gyakoribb (2,3).

2.2. Patogenezis

A FL a nyirokcsomók centrum germinatívumából (CG) kiinduló hematológiai malignitás. Egészséges egyéneknél a CG-ban az antigének által aktivált B-sejtek gyors proliferációja történik, a sejtek szomatikus hypermutáción és affinitás érésen esnek át, így képessé válnak magas affinitású immunglobulinok termelésére. A CG-ban történik a B-sejtek izotípus váltása is. Mind a szomatikus hypermutáció, mind az izotípus váltás során DNS szál törések jönnek létre az aktiváció-indukált citidin deamináz (AID) enzim hatására. Az AID által okozott genomkárosodás fontos szerepet játszik a CG eredetű B-sejtes malignitások kialakulásában (4). A CG reakciója során az anti-apoptotikus működés csökken, és az antigének iránt nagy affinitással rendelkező B-sejtek pozitív szelekciója következtében ezek lesznek képesek elhagyni a CG-t, mint memória B-sejtek és plazmasejtek. A csontvelőben zajló VDJ rekombináció során fellépő hiba következtében t(14;18) transzlokáció alakulhat ki az éretlen B-sejtekben, az ezáltal létrejövő Bcl-2 túlműködés révén a CG-ban lévő B-sejtek szelekciós előnyhöz jutnak. A t(14;18) transzlokáció a fő genetikai esemény a FL esetek több, mint 85%-ában. A transzlokációval rendelkező – daganat prekursor – B-sejtek képesek újra és újra visszajutni a CG-ba, és további mutációkra tehetnek szert. A klonális evolúció végeredményeként alakulnak ki a FL sejtek, a daganat prekursor sejtek szerteágazó szerzett mutációi felelősek a későbbiekben a relapszusokért, valamint az agresszívebb formába történő hisztológiai transzformációért. A transzlokáció kimutatható egészséges egyének keringő lymphocytaiban is, azonban az eseteknek csak jelentéktelen hányadában alakul ki FL (1). A konstitutív Bcl-2 kifejeződés a t(14;18) transzlokáció hiánya esetén is gyakran kimutatható, melynek hátterében ritka esetekben az immunglobulin könnyűlánc gének és a *BCL2*

t(2;18)(p11;q21) vagy t(18;22)(q21;q11) transzlokációja általi juxtapozícióba kerülése áll (5). A transzlokáció kialakulásában felmerül környezeti és foglalkozási ártalom lehetősége is, melyek közül a rovar- és gyomirtó szerek használata emelhető ki (6).

A FL esetek 10-15%-ában nem mutatható ki t(14;18) transzlokáció. Az eltérő onkogén útvonalak aktiválódása következtében ezekben az esetekben is létrejöhet konstitutív Bcl-2 kifejeződés, azonban ez utóbbi sem feltétele a FL kialakulásának. A t(14;18)-negatív, *BCL2*-negatív esetekben leggyakrabban előforduló mutációk a *STAT6*, *CREBBP*, *KMT2D*, valamint a *TNFRSF14* géneket érintik, ritkábban más hiszton módosító gének, mint például az *EZH2*, *EP300*, és a *MEF2B* mutációja figyelhető meg. A visszatérő kromoszóma régió eltérések közül az 1p36, a 16p és a 6p régió elvesztése emelhető ki (7,8). Bizonyos gének mutációja fenotípusbeli és a klinikai különbségekben is megnyilvánulhat. A *STAT6* gén aktiváló mutációja esetén a FL sejtek hordozzák a CD23 sejtfelszíni markert, klinikailag jellemző a női predominancia, általában korai stádiumban és inguinalis érintettséggel kerülnek felismerésre. A t(14;18)-negatív esetek kb. 20%-ában a *BCL6* átrendeződés az iniciáló esemény a FL kialakulásában. Ezekre az esetekre jellemző az előrehaladott stádiumban történő felismerés és a transzlokáció pozitív esetekhez hasonló komplex genetikai profil (7).

2.3. Tumor mikrokörnyezet

A tumor mikrokörnyezet (TME) a daganatsejtek által körülvevő sejtes és nem sejtes komponensek összességét jelenti, amely alapvető szerepet játszik a daganatok növekedésében, túlélésében, progressziójában és a terápiarezisztencia kialakulásában. A TME összetevői közé tartoznak a stromális sejtek (fibroblasztok, endotélsejtek), immunsejtek (T-sejtek, természetes ölősejtek, dendritikus sejtek, makrofágok), az extracelluláris mátrix, valamint különböző citokinek, kemokinek és növekedési faktorok (9). A daganat és a mikrokörnyezet közötti kétirányú kommunikáció során a TME aktívan hozzájárul a daganatellenes immunválasz elkerüléséhez, a krónikus gyulladás fenntartásához, az angiogenezishez és az invazív viselkedés kialakulásához (10). A TME összetétele és funkcionális állapota daganattípusonként, sőt, az adott tumor fejlődési stádiumától függően is jelentős heterogenitást mutat. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a TME nem passzív résztvevője a tumorigenezisnek, hanem aktív, dinamikus változó, célzottan befolyásolható terápiás célpont (11).

A tumor asszociált makrofágok (TAM-ok) a TME egyik legjelentősebb sejtes komponensei, melyek aktívan hozzájárulnak a tumor progressziójához és az immunológiai válasz

modulálásához. A makrofágok működése két szélsőséges aktivációs fenotípus, az M1 (klasszikusan aktivált, gyulladásos, tumorellenes) és az M2 (alternatíván aktivált, immunszuppresszív, tumorpromotív) típusok közötti, dinamikusan változó spektrum mentén írhatók le (12). A TAM-ok többsége az M2-szerű fenotípus felé polarizálódik, elősegítve a daganatsejtek túlélését, angiogenezist, szöveti remodelációt, valamint gátolva az effektor T-sejtes immunválaszt (13). FL-ban a TAM-ok különösen meghatározó szerepet töltenek be, mivel a betegség indolens természete és szövettani felépítése alapján jelentős mértékben támaszkodik a mikrokörnyezet támogatására. A FL sejtek túléléséhez szükséges szignálok egy része nem autonóm módon, hanem a TME komponenseitől – így a makrofágoktól – származik (14). Számos tanulmány igazolta, hogy a klinikai paramétereken felül a FL prognózisát, valamint a különböző kezelésekre adott válaszát elsősorban a TME és a TAM-ok határozzák meg, ezáltal ezek célzott modulációja ígéretes terápiás irányvonalat jelenthet (14-17).

2.4. Klinikai jellemzők

A FL betegek általában hónapok, akár évek óta fennálló fájdalomtalan perifériás nyirokcsomó megnagyobbodással jelentkeznek, melyek időszakosan növekedhetnek, majd spontán regressziót is mutathatnak a lefolyás során. A lymphadenomegalia megjelenhet a nyaki, axillaris és inguinalis régióban. Gyakori a hiláris és mediastinális érintettség is, azonban a kiterjedt térfoglalás ritka. A hasi lymphadenomegalia még nagy tumortömeg esetén is ritkán okoz tüneteket, sok esetben rutin képalkotó vizsgálat alapján derül rá fény. Az esetek kevesebb, mint 20%-ában jelentkeznek úgynevezett B-tünetek, mint a láz, éjszakai izzadás és a testtömeg több, mint 10%-át meghaladó fogyás. Nincs a FL-ra jellemző jellegzetes laboratóriumi eltérés, azonban a csontvelői érintettség az esetek 70-80%-ában fordul elő, melynek következtében enyhe, tüneteket nem okozó cytopeniák jelenhetnek meg. Nagy tumorteher esetén jellemző, de nem specifikus laboreltérés az emelkedett laktát dehidrogenáz (LDH) szint. A szolid szervek infiltrációja, extranodális érintettség ritka, a tünetek a lokalizációtól függően változatosak lehetnek (1,18,19).

2.5. Diagnózis

A FL diagnózisa optimális esetben a sebészileg eltávolított teljes nyirokcsomó szövettani, morfológiai, immunhisztokémiai vizsgálatán alapszik. A klinikai gyakorlatban ugyan sok

esetben kerül sor vastagtű biopsziás mintavételre, azonban – lévén, hogy a malignus infiltráció nem minden esetben érinti a teljes nyirokcsomót – a mintavételnek ezen formája gyakran hoz fals negatív eredményt. A nem megfelelő mennyiségű minta nehezítheti a szövettani grádusba sorolást, illetve az agresszív transzformáció igazolását, így gyakran van szükség rebiopsziára. Ugyanakkor a nehezen hozzáférhető helyeken (pl. retroperitoneálisan) elhelyezkedő lymphadenomegalia esetén kiemelkedő szerepe van a képkotók által vezérelt vastagtű biopsziás mintavételnek. A gyakori csontvelői érintettség miatt nehezen elérhető, méret és elhelyezkedés (pl. testüregi) alapján mintavételre kevésbé alkalmas nyirokcsomók esetén megfontolható a csontvelő biopszia is a diagnózishoz jutás céljából. A vékonytű aspiráció minden esetben kerülendő (1,20).

A szövettani értékeléshez képzett hematopatológus szükséges. A daganatos folliculusok kis vagy közepes méretű, hasított magvú B-sejteket (centrocytákat), valamint nagyobb, nem hasított B-sejteket (centroblastokat) tartalmaznak. A tumorsejteket különböző mennyiségű reaktív T-sejt, follicularis dendritikus sejt, hisztiocita és esetenként makrofágok, granulociták, plazmasejtek veszik körül. Vizsgálatunk idején a szövettani grádus meghatározása a WHO 2016-os klasszifikációja szerint, a centroblastok nagy nagyítású látóterenként (HPF, 40x-es objektív) számolt mennyisége alapján történt (1. táblázat).

1. táblázat: Szövettani grádusbesorolás FL-ban (Berard-skála) (21)

Szövettani grádus	Centroblastok száma / HPF
1	0-5
2	6-15
3A	>15, centrocyták is jelen vannak
3B	>15, összefüggő centroblast mezők

Morfológiai vizsgálattal eltűnik a normális nyirokcsomó struktúra, a neoplasticus sejtek nem csak a nyirokcsomót, hanem a kapszulát és a környező zsírszövetet is infiltrálhatják. A neoplasticus folliculusok kerekék és a normális reaktív folliculusoktól eltérően homogén megjelenésűek. A FL immunhisztokémiai vizsgálattal tipikusan BCL2⁺, BCL6⁺, CD3⁻, CD5⁻, CD10⁺, CD20⁺, CD23^{+/-}, CD43⁻, cyclin D1⁻ és Ki67⁺ immunfenotípussal jellemezhető. Az immunfenotípus segít megkülönböztetni a FL-t egyéb CD20⁺ kis, érett B-sejtes lymphomáktól,

mint például a kis lymphocytás lymphoma / krónikus lymphoid leukémia (CD5⁺, CD23⁺), a köpenysejtes lymphoma (CD5⁺, cyclin D1⁺), a marginális zóna lymphoma (BCL6⁻, CD5⁻, CD10⁻) és a lymphoplasmocytás lymphoma (BCL6⁻, CD5⁻, CD10⁻). A Ki67 proliferációs index FL-ban általában korrelál a szövettani grádussal, 30% feletti Ki67 index általában agresszívebb klinikai viselkedéssel jár (1). Bizonytalan szövettani diagnózis esetén segíthet az immunglobulin génátrendeződés klonalitás vizsgálata, illetve a *BCL2* transzlokáció (t14;18) kimutatása (20).

A FL kórlefolyása során agresszív lymphomába alakulhat át, melyet hisztológiai transzformációnak nevezünk. Ennek igazolásához rebiopszia szükséges, mely leggyakrabban szövettanilag diffúz nagy B-sejtes lymphomának bizonyul, azonban a FL más, nagy malignitású B-sejtes lymphomába is átalakulhat. A transzformáció bizonyításához a FL és az agresszív lymphoma közti klonális összefüggést igazolni kell. A transzformáció kialakulásában különböző genetikai változások játszanak szerepet, mint például a *MYC* transzlokáció és a *TP53* mutáció vagy allélvesztés (22).

2.6. Stádiumbeosztás

A PET/CT széleskörű elterjedése óta az FDG-avid lymphomák kiterjedésének, a betegség stádiumának meghatározásához a módosított Ann-Arbori klasszifikációt, Lugano klasszifikációt használjuk (2. táblázat), valamint ez alapján történik a kezelésre adott válaszártékelés is, az ötpontos Deauville kritériumrendszer segítségével (3. táblázat). A korábban standard vizsgálómódszerként használt diagnosztikus CT vizsgálathoz képest a PET/CT érzékenysége kiemelkedő az extranodális manifesztációk kimutatásában, magas grádusú lymphomákban (pl. Hodgkin lymphoma, diffúz nagy B-sejtes lymphoma) a vizsgálat helyettesíti a stádium felméréshez korábban rutinszerűen használt csontvelő biopsziát, ezáltal csökken a felesleges kellemetlen beavatkozások száma. Továbbá a válasz értékelésénél segít elkülöníteni az élő, aktív tumorszövetet a hegszövettől és fibrózistól, relapszus vagy progresszió esetén pedig kijelöli a rebiopszia optimális helyét (23).

2. táblázat: Lugano-klasszifikáció, lymphomák stádiumbesorolása

Stádium	Érintettség	Extranodális státusz
Lokalizált betegség		
I. stádium	Egyetlen nyirokcsomó régió érintett	Egyedüli extranodális lézió nyirokcsomó érintettség nélkül
II. stádium	Két vagy több nyirokcsomó régió érintettsége a rekeszizom egyik oldalán	I. vagy II. stádiumú betegség ráterjedéssel extranodális érintettséggel
II. stádium bulky	II. stádium bulky tumorral	-
Kiterjedt betegség		
III. stádium	Nyirokcsomó érintettség a rekeszizom mindkét oldalán	-
IV. stádium	Diffúz vagy disszeminált betegség, nem ráterjedésből fakadó extranodális érintettséggel	-
A vagy B jelölés	A B-tünetek hiánya (A) vagy megléte (B)	
X jelölés	Bulky betegség: összefüggő nyirokcsomó érintettség, melynek átmérője a 10 cm-t vagy a thoracalis gerincszakasz szintjében a mellkas haránt átmérőjének 1/3-át meghaladja	

3. táblázat: Ötpontos Deauville kritériumrendszer

1. Nincs fokozott FDG felvétel	PET negatív
2. Az FDG felvétel a mediastinalis vértartalom (MBP) aktivitásával egyenlő vagy kisebb	
3. Az FDG felvétel a MBP aktivitását meghaladja, de a májét nem	
4. Az FDG felvétel a májaktivitást meghaladja	PET pozitív
5. Az FDG felvétel a májaktivitást jelentősen meghaladja (>2-3x) és/vagy új lézió megjelenése	

2.7. Prognosztikai rendszerek áttekintése

A FL-val diagnosztizált betegek várható túlélése kedvező, a medián OS az ismétlődő relapszusok ellenére megközelíti a 20 évet. Azonban a betegek egy csoportjában a lymphoma agresszívebb lefolyást mutat, korai relapszussal vagy hisztológiai transzformációval, melyek jelentősen rontják az életkilátásaikat. A különböző prognosztikai faktorok vizsgálatának célja azoknak a prognosztikai tényezőknek az azonosítása, melyek egymástól függetlenül kapcsolatba hozhatók a betegség várható lefolyásával és kimenetelével. A prognosztikai faktorok feloszthatók betegség, valamint beteg asszociált tényezőkre, bár a két csoport összefügg egymással. A faktorok kombinálásával úgynevezett prognosztikai indexeket, modelleket hozhatunk létre, melyek célja az egyes betegek betegségkimenetelének előrejelzése, és a kezelés ehhez való igazítása. Ennek segítségével a nagy rizikójú betegekben növelhetjük a kezelés intenzitását, míg kedvezőbb várható kimenetel esetén elkerülhetjük a túlkezelés okozta toxicitást.

2.7.1. IPI

Elsőként agresszív lymphomák prognosztikájára létrehozott modell, mely a korábban használt Ann-Arbori klasszifikációhoz képest sokkal pontosabban jelezte előre a betegek hosszú távú túlélését. A kor, stádium, szérum LDH szint, ECOG performansz státusz és az érintett extranodális helyek száma alapján négy, szignifikánsan különböző túlélési görbével jellemezhető betegcsoportot tudtak azonosítani. A 60 évesnél fiatalabb betegek prognózisának előrejelzésére egy külön modellt, a korhoz igazított IPI-t hozták létre, mely a stádium, szérum

LDH szint és ECOG performansz státusz alapján szintén négy rizikócsoportha osztotta a betegeket. Mindkét modellben a magasabb halálozási rizikóhoz a komplett remisszió (CR) kisebb és a relapszusok nagyobb aránya vezetett (24). Egy évvel később a modellt indolens lymphomákra is alkalmazni kezdték (25).

A modell alkalmazhatóságát később több vizsgálat is igazolta, azonban hátránya volt az alacsony és intermedier rizikójú betegek pontatlan elkülönítése, illetve a nagy rizikójú betegek relatíve kis aránya (11%). Ezen kívül nem szerepelt benne az indolens lymphomák prognosztikájában jelentős szereppel bíró béta-2 mikroglobulin (B2M) szint vizsgálata, míg az agresszív lymphomáknál meghatározó ECOG státusz igen, mely indolens lymphomás betegek diagnózisakor ritkán magas (26).

2.7.2. ILI

Az Olasz Lymphoma Munkacsoport által kidolgozott modell már kifejezetten a follicularis lymphomás betegek prognosztikai markereit vizsgálta ellentétben az IPI több szövettani típusú indolens lymphomára vonatkoztatott vizsgálatával. A prognosztikai modell segítségével hat tényező (kor, nem, érintett extranodális régiók száma, B-tünetek jelenléte, szérum LDH szint, vérsüllyedés) vizsgálata alapján három rizikócsoporthat lehet megkülönböztetni (27). Az ILI rizikócsoporthai az IPI-hez képest jobban elkülönültek, bár a B2M ebben a modellben sem szerepelt az adatok hiányossága miatt. Képes volt azonban a fiatal, rossz prognózisú betegek kiemelésére, akik profitáltak a számukra szükséges intenzívebb kezelésből (26).

2.7.3. FLIPI

A Follicular Lymphoma International Prognostic Indexet (FLIPI) 2004-ben dolgozták ki, még a rituximab éra előtt. 27 centrumból összesen 4167 beteg adatait elemezték 12 jellemző (nem, kor, Ann-Arbor stádium, csontvelői érintettség, lépérintettség, érintett régiók száma, érintett extranodális régiók száma, B-tünetek, anaemia, lymphocytopenia, thrombocytopenia, szérum LDH szint) alapján a kezelést megelőzően. A multivariáns analízis elsődleges végpontja az OS volt, melynek eredményeként egy öt változóból álló prognosztikai modellt alkottak, melyben az egyes faktorok súlyozása egyenlő volt: kor (≥ 60 év vs. < 60 év), Ann-Arbor stádium (III-IV vs. I-II), hemoglobin szint (< 120 g/l vs. ≥ 120 g/l), érintett nyirokcsomó régiók száma (> 4 vs. ≤ 4), szérum LDH szint ($>$ normális vs. normális). A pontszámok alapján a betegeket három,

nagyjából egyforma méretű rizikócsoportha sorolták: alacsony (0-1 rizikófaktor), intermediér (2 rizikófaktor) és magas (≥ 3 rizikófaktor). A FLIPI-ben használt paraméterek számos más tanulmányban szignifikánsan befolyásolták a prognózist, valamint más prognosztikai indexekben is használatosak (28). A korábban használt IPI-hez képest lényegesen nagyobb volt a magas rizikóba sorolt betegek aránya. A modell erősségei közül kiemelendő az adatok könnyű hozzáférhetősége. Másfelől kevésbé reflektál a betegség biológiai jellemzőire, illetve az érintett régiók számolása némileg önkényes és időigényes lehet. A modell retrospektív módon, még immunterápiában nem részesült betegek túlélési adataiból készült, melyet befolyásolhatnak a későbbi terápiás vonalak (26).

2.7.4. FLIPI2

A rituximab széleskörű használata jelentős mértékben megváltoztatta a FL lefolyását, és az OS, mint végpont helyett előtérbe került a PFS becslése. A PFS tükrözi a tumor növekedést, az OS-hez képest korábban értelmezhető, és nem befolyásolják a későbbi terápiás vonalak, így indolens lymphomák esetén preferált végponttá vált a klinikai vizsgálatokban. A FLIPI hátrányainak (retrospektív analízis, korlátozott számban elérhető újabb paraméterek – pl. B2M – vizsgálata, OS végpontként való használata) kiküszöbölése céljából 2003-ban prospektív analízis indult egy újabb prognosztikai index megalkotására, melynek eredményeit 2009-ben közzétették. A vizsgálat elsődleges célja a FLIPI validálása volt, mely erősen prediktívnek bizonyult az ICT-vel kezelt betegek esetében is. A második célpont a korábbi prognosztikai modellekből ismert kovariánsok, valamint az újabb, relevánsnak tartott paraméterek PFS-re fókuszált vizsgálata volt. Az új prognosztikai index létrehozásához a legmegfelelőbb öt változónak a B2M, a legnagyobb nyirokcsomó hosszanti átmérője (LoDLIN), a csontvelői infiltráció (BMI) jelenléte, a hemoglobin érték és a kor bizonyult. Az új paraméterek közül (B2M, LoDLIN, BMI) univariáns analízis során a B2M prognosztikai értéke már a FLIPI vizsgálatokor is igen erős szignifikanciát mutatott, azonban az adatok a betegek jelentős hányadában hiányoztak, így végül kizárásra került. A legnagyobb tumorátmérő egyszerűen mérhető paraméter, mely jól reprezentálja a tumorterhet, miközben mentesít az érintett nyirokcsomó régiók számának meghatározásától, mely a FLIPI legtöbb munkával meghatározható eleme. A csontvelői érintettség más indolens lymphomákban is prognosztikai értékkel bír, vizsgálata azonban körülményes és a beteg számára megterhelő (29). FL-ban a PET/CT használata a csontvelői érintettség igazolására nem egyértelmű, alacsony specificitása

és szenzitivitása miatt nem váltja ki a csontvelő biopsziát (30,31). A FLIPI2 sajátossága a korábbi modellekhez (IPI, ILI, FLIPI) képest, hogy az alacsony rizikójú csoportba kizárólag a „0” ponttal rendelkező betegek kerültek, akiknél extrém kedvező, 98%-os 5 éves túlélésre lehet számítani (26).

2.7.5. m7-FLIPI

2015-ben alkották meg az első prognosztikai pontrendszert, mely a klinikai adatokon túl genetikai adatokat is magába foglal. A klinikai, molekuláris és genetikai tényezőket klinikailag és kezelés szempontjából homogén betegcsoporton vizsgálták retrospektív analízissel. A biopsziás mintákból 74 gén teljes szekvenálását végezték el. Kilenc gén esetében találtak funkcióváltozást okozó mutációt a betegek $\geq 10\%$ -ában. A *BCL2* gén az esetek 76%-ában bizonyult hypermutáltnak. A minták 97%-ában volt jelen valamilyen epigenetikai módosító gén mutációja, mint pl. a *KMT2D*, *CREBBP*, *EP300*, *ARIDIA* és *BCL7A*. A mutációk egy része az ismert forrópontokon jött létre, ezek az *EZH2*, *CARD11*, *CXCR4*, *FOXO1*, *STAT6* és a *MEF2B* géneket érintették. Multivariáns rizikó analízissel vizsgálták a kudarcmentes túlélést (FFS), melynek eredményeként az m7-FLIPI az alábbi faktorok súlyozott számításával jött létre:

- magas rizikójú FLIPI
- rossz ECOG státus (> 1)
- 7 gén funkcióváltozást okozó mutációja: *EZH2*, *ARIDIA*, *EP300*, *FOXO1*, *MEF2B*, *CREBBP*, *CARD11*

A változók alapján a betegeket két – magas és alacsony – rizikócsoportba sorolták, akiknek az 5-éves FFS 38% illetve 77% volt (32). A vizsgálat alapján az *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* és *CARD11* mutációk rosszabb prognózissal társultak, az *EZH2*, *ARIDIA* és *MEF2B* gén mutációi esetén javult a FFS, azonban többváltozós analízis során az egyes mutációknak önmagukban nem volt szignifikáns prognosztikai hatásuk (26). Bár a prognosztikai modellbe nem került be, a *TP53* gén mutációja esetén a rosszabb prognózis az OS-ben is megnyilvánult (32).

A FLIPI szerint magas rizikócsoportba tartozó betegek nagyjából fele alacsony rizikójúnak bizonyult az m7-FLIPI szerint. Ezen betegek túlélése nem különbözött a FLIPI szerint alacsony rizikójúakétól (32). Bár a vizsgálat eredeti végpontja a PFS volt, az m7-FLIPI OS szempontjából is prediktívnek bizonyult. A tanulmánynak azonban számos korlátja van a költséges és megfelelő infrastruktúrát igénylő vizsgálat nehéz elérhetősége mellett: a

vizsgálatból kizárásra kerültek a döntően figyelő várakozással követett, lokalizált betegséggel vagy alacsony tumorteherrel diagnosztizált betegek, valamint a későbbi validálási vizsgálatok során nem rendelkezett prognosztikai értékkel a rituximab monoterápiával kezelt, az anti-CD20 antitestként obinutuzumabot kapó, illetve a bendamustin alapú protokoll szerint kezelt betegek esetében (26,33).

2.7.6. POD24-PI

Az ICT-ben részesülő betegek kb. 20%-ában jelentkezik 24 hónapon belül progresszió (POD24). Ezeknek a betegeknek a teljes túlélése jelentősen elmarad a 24 hónapon belül nem progresszióba kerülő betegektől (5-éves OS 50% vs. 90%) (34). A POD24-PI célja azon prognosztikai faktorok definiálása volt, melyek előre vetítik a korai progressziót vagy relapszust. A POD24 betegek 70-80% magas FLIPI rizikójú volt. A magas FLIPI rizikójú, de nem POD24 betegek túlélése nem különbözött szignifikánsan az alacsony FLIPI rizikójúakétól. Ez alapján a csak klinikai paramétereket használó FLIPI pontrendszer felülbecsüli a kedvezőtlen kimenetelű betegek számát. Az m7-FLIPI POD24 előrejelzésében betöltött prognosztikai szerepének vizsgálatához az a korábbról ismert adat szolgáltatott alapot, miszerint a magas FLIPI rizikójú betegek fele m7-FLIPI szerint alacsony rizikócsoporthoz került. A FLIPI-hez képest az m7-FLIPI 20-30%-kal jobb specificitású volt a POD24 betegek azonosításában, azonban szenzitivitása nem volt megfelelő, az alacsony m7-FLIPI rizikócsoporthoz tartozó betegek 6-12%-ában jelentkezett POD24. A POD24 pontosabb előrejelzése érdekében jött létre a POD24-PI, mely segítségével a szenzitivitás 20%-kal nőtt a specificitás terhére.

A POD24-PI faktori:

- magas FLIPI rizikó
- 3 gén mutációs státusza: *EP300*, *FOXO1*, *EZH2* (35)

2.7.7. Teljes metabolikus tumor térfogat (TMTV)

Az indukciós kezelés végén készült, úgynevezett end-of-treatment (EOT) PET/CT vizsgálat szignifikáns prognosztikai értékkel bír mind a PFS, mind az OS szempontjából. A válaszártékelésnél használt ötpontos Deauville kritériumrendszer segítségével PET-negatív (1-3 Deauville pont) és PET-pozitív (4-5 Deauville pont) csoportot különíthetünk el. Az 54,8

hónapos (tartomány 7,7-90,1 hónap) medián követési idő alatt PET-negatív betegek medián PFS-e 74 hónap volt, szemben a PET-pozitívak 16,9 hónapos medián PFS-ével. OS szempontjából ez az arány szintén szignifikáns volt (nem elért vs. 78,7 hónap). A PET státusz prediktív értéke erősebbnek bizonyult a FLIPI és FLIPI2 rizikóstatusznál és független volt azoktól (36). Az EOT PET/CT azonban a POD24-hez hasonlóan egy kezelést követően értékelhető prognosztikus faktor, ezáltal nem segíti a kezelés modalitásának megválasztását. A kezelés megválasztásában leginkább hangsúlyos tényező a tumorteher megállapítása, melyben a rutinszerűen használt, különböző változókon alapú prognosztikai modellek (FLIPI és FLIPI2) segítenek. Ezen modellek kidolgozásakor még nem állt rendelkezésre a PET/CT vizsgálat, mely azóta standard módszerré vált a FL stádium felmérésében. Funkcionális volta miatt PET/CT a korábban használt CT-hez képest pontosabb adatokat biztosít a tumortömeg megállapításában. Meignan és munkacsoportjának célja a TMTV prognosztikai értékének, valamint a már létező klinikai modellekhez hozzáadott értékének vizsgálata volt a nagy tumortömeggel bíró FL betegekben. 185 beteg adatai alapján a medián TMTV 297 cm³ volt, a TMTV cut-off értékét 510 cm³-ben állapították meg. A klinikai adatokkal összevetve a nagy TMTV szignifikánsan összefüggött a III-IV stádiumú betegséggel, nagyobb nodális, extranodális és csontvelői érintettséggel, magasabb FLIPI és FLIPI2 pontokkal és az emelkedett LDH, valamint B2M értékekkel, azonban nem mutatott összefüggést a SUVmax-szal. 510 cm³ feletti TMTV-t a betegek 29%-ában mértek, akik az ennél kisebb TMTV értékkel rendelkező betegekhez képest szignifikánsan rosszabb kimenetelre számíthattak. Az 5-éves PFS 33% és 85%, az 5-éves OS 65% és 95% volt a két betegcsoportban. Multivariáns analízis során a TMTV és a FLIPI2 független prediktorai voltak a PFS-nek. A két faktor kombinálásával 3 betegcsoportot tudtak elkülöníteni a TMTV és a FLIPI2 pontszámok alapján:

- TMTV $\leq$ 510 cm³ és FLIPI2 0-2
- TMTV > 510 cm³ vagy FLIPI2 3-5
- TMTV > 510 cm³ és FLIPI2 3-5

A három rizikócsoport 5-éves PFS-ében szignifikáns különbség igazolódott (sorrendben 69%, 46% és 20%), míg OS tekintetében a különbség nem volt szignifikáns (37).

2.7.8. PRIMA-PI

2018-ban egy egyszerű, két paraméteren alapuló prognosztikai eszközt fejlesztettek ki a PRIMA vizsgálatban rituximab-kemoterápiával $\pm$ fenntartó rituximabbal kezelt FL betegek PFS-ének becslésére. A betegeket három rizikócsoportha sorolták a B2M szint és a csontvelői érintettség alapján az alábbiak szerint:

- $B2M \leq 3$ mg/L csontvelői érintettség nélkül – alacsony rizikó
- $B2M \leq 3$ mg/L csontvelői érintettséggel – közepes rizikó
- $B2M > 3$ mg/L – magas rizikó

Az 5-éves PFS 69%, 55% és 37% volt a fenti sorrendben ($p < 0.0001$). A PRIMA-PI 69%-os szenzitivitással és 47%-os specificitással korrelált a POD24 bekövetkeztével, mely a korábbi adatoknak megfelelően erős prediktív értékkel bírt az OS-t illetően (38).

Egy 2023-as tanulmány alapján a PRIMA-PI tudta a legpontosabban előre jelezni a POD24-et a többi prognosztikai modellel (FLIPI and m7-FLIPI) összevetve (39).

2.7.9. 23-GEP score

A korábban leírt m7-FLIPI modellben bizonyos gének mutációs státuszát, illetve a beteg és betegség klinikai jellemzőit kombinálva történt a rizikóbesorolás. A genetikai mutációk rizikómódosító hatását alapul véve feltételezhető volt, hogy a rendkívül heterogén megjelenésű FL génexpressziós profilja tükrözi a tumor biológiai megjelenését és a tumoros mikrokörnyezetet. A vizsgálat során három nagy klinikai tanulmányban résztvevő betegek paraffinba ágyazott szövettani mintáit dolgozták fel, összefüggést keresve a daganat génexpressziós profilja és a betegség kimenetele között. A végső modellbe 23 érdeklődésre számot tartó gén és négy háztartási gén került kiválasztásra, melyek a B-sejt fejlődésben (*VPREB1*, *FOXO1*, *FCRL2*, *AFF3*, *TCF4*), apoptózisban vagy DNS károsodásra adott válaszban (*RASSF6*, *GADD45A*), sejtciklusban (*E2F5*, *USP44*), sejtmigrációban (*CXCR4*, *SEMA4B*, *EML6*, *DCAF12*, *VCL*, *RGS10*), immunregulációban (*CXCR4*, *KIAA0040*, *TAGAP*, *ORA12*, *KIAA0040*, *METRNL*), valamint egyéb folyamatokban (*PRDM15*, *ABCB1*, *ALDH2*, *SHISA8*) játszanak szerepet. A génexpressziós profil alapján a betegeket alacsony és magas rizikócsoportha sorolták, melyekben a betegek 5 éves PFS-e 73% illetve 26% volt (40).

Mindemellett a modell nem veszi figyelembe a jól megalapozott klinikai és biológiai paramétereket, így használata nem javasolt a terápiás döntéshozatalban. Továbbá prognosztikai értékét jelentősen befolyásolta az alkalmazott kezelés: a magas rizikójú betegek PFS-e jelentősen jobb volt a bendamustin alapú kezelés esetében, mint CVP/CHOP alapú protokoll alkalmazásával (26).

2.7.10. FLIPI-L

Mind a szolid, mind a hematológiai daganatok progressziójának egyik kulcsmozzanata a daganatellenes immunválasz elkerülése. Az abszolút lymphopenia ismerten befolyásolja bizonyos hematológiai malignitások, pl. a diffúz nagy B-sejtes lymphoma prognózisát, és valószínűsíthetően a FL lefolyásában is szerepet játszik. A lymphopenia hátterében a tumorspecifikus T-sejt repertoár csökkenése valószínű, melynek következtében a FL kikerül az immunológiai kontroll alól. A hematológiai malignitások és szolid tumorok immunterápiájának hatékonysága nagymértékben függ a funkcionális immunrendszertől, így az immunkezelések fejlődésével megnőtt az érdeklődés a lymphocyták kompartment vizsgálata iránt. Ez képezte az alapját a FLIPI-L modell megalkotásának, melyben a FLIPI-t kiegészítve az 1 G/l alatti abszolút lymphocyták szám az OS független prognosztikai faktora volt. A FLIPI-L-ben tehát a prognózist meghatározó tényezők a kor (≥ 60 év vs. < 60 év), Ann-Arbor stádium (III-IV vs. I-II), hemoglobinszint (< 120 g/l vs. ≥ 120 g/l), érintett nyirokcsomó régiók száma (> 4 vs. ≤ 4), szérum LDH szint ($>$ normális vs. normális) és az abszolút lymphocyták szám (< 1 G/l vs. ≥ 1 G/l) volt, mely alapján a betegeket három rizikócsoportra osztották:

- alacsony (0-1 rizikófaktor)
- intermediér (2-3 rizikófaktor)
- magas (4-6 rizikófaktor).

A FLIPI-L prognosztikusnak bizonyult mind PFS, mind OS szempontjából. Míg a POD24 előrejelzésében a FLIPI rizikócsoportjaiban nem mutatkozott szignifikáns különbség, addig a FLIPI-L ebből a szempontból is prediktív volt. A különböző terápiákban részesülő betegek (önmagában alkalmazott rituximab vagy radioterápia, illetve rituximab+kemoterápia) esetében a FLIPI-L különbséget tudott tenni a három rizikócsoport teljes túlélését illetően, míg a figyelő várakozással követett betegeknél az alacsony/intermediér, illetve a magas rizikójú betegcsoport túlélése különbözött szignifikánsan. A fentiek felül a lymphopenia, valamint a FLIPI-L a szövettani transzformáció független prognosztikai faktorának is bizonyult (41).

2.7.11. FLEX

Míg a FLIPI és FLIPI-2 hasznos prediktora a betegség kimenetelének, a betegség progressziójának jóslásában alacsony érzékenységgű. A korai progresszió (POD24) becslésére érzékenyebb prognosztikai modellek (m7-FLIPI és POD24-PI) alkalmazását nehezíti a szükséges diagnosztikus háttér hiánya a kisebb centrumokban. A fenti modellek kidolgozása különböző terápiás protokollban részesülő betegek adatai alapján történt, döntő többségük nem a manapság gyakran alkalmazott obinutuzumab-bendamustin kezelést kapta. A Follicular Lymphoma Evaluation Index megalkotásának célja nem csak a PFS, hanem a FL korai progressziójának minél pontosabb előrejelzése volt könnyen elérhető klinikai jellemzők vizsgálatával azokban a betegekben, akik a jelenlegi ajánlásoknak megfelelő elsővonalbeli kezelésben részesülnek. A modell kilenc klinikai tényező alapján sorolja két (alacsony és magas) rizikó csoportba a betegeket:

- férfi nem
- a (maximum) hat leghosszabb nyirokcsomó átmérőjének összege
- 3A szövettani grádus
- >2 extranodális érintettség
- ECOG PS >1
- 120 g/l alatti hemoglobin szint
- normál érték feletti B2M szint
- <100/μl természetes ölósejt (natural killer, NK) abszolút sejtszám a perifériás vérben
- normál érték feletti LDH szint

A FLEX magas rizikójú betegekben 60%-os szenzitivitással és 59%-os specificitással jelezte előre a POD24 bekövetkeztét (42).

2.8. Kezelési stratégiák follicularis lymphomában

Indolens lymphoma lévén a FL kezelhető, azonban mai tudásunk szerint standard kezeléssel nem gyógyítható betegség. Igen változatos klinikai megjelenéssel kerülhet diagnosztizálásra, az esetek többségében lassan progrediál, gyakran tünetmentes, így a kezelési stratégiák is nagy mértékben eltérhetnek egymástól. Az 1990-es években két kritériumrendszer született, melyek célja – elsősorban klinikai paraméterek alapján – a kezelési indikációt képző esetek kiemelése volt (4. táblázat).

4. táblázat: A FL kezelési indikációi

GELF kritériumok (43)	BNLI kritériumok (44)
Legalább egy az alábbiak közül:	Legalább egy az alábbiak közül:
B-tünet(ek) jelenléte	Viszketés vagy B-tünet(ek) jelenléte
Legalább 3 érintett nyirokcsomó régió átmérője ≥ 3 cm	Gyorsan progrediáló nyirokcsomó növekedés a megelőző 3 hónapban
Legnagyobb nyirokcsomó átmérő ≥ 7 cm	Életet veszélyeztető szervérintettség
Tünetes lépmegnagyobbodás	Jelentős csontvelői infiltráció
Pleuralis folyadék vagy ascites	Lokalizált csont érintettség
Szervi kompresszió	Veseérintettség
Emelkedett LDH vagy B2M érték	Makroszkópos máj érintettség

Az FL betegek nagyjából 20-30%-ban nem áll fenn kezelési indikáció a diagnózis idején, náluk a figyelő várakozás (watch and wait) stratégiát választjuk.

2.8.1. Lokalizált betegség

A betegek kevesebb, mint 20%-ában a FL lokalizált, I-II stádiumban kerül felismerésre. Kiemelt jelentőségű, hogy a lokalizált betegség tényét a PET/CT-vel, illetve csontvelő biopsziával támasszuk alá a kezelés megkezdése előtt (45). Lokalizált esetekben preferált megközelítés a 24-32 Gy érintett mezős sugárkezelés (46), mely az esetek kb. 50%-ában hosszú távú CR-t biztosít (1). Sugárérzékeny szervek – például könnymirigy vagy pajzsmirigy – közelsége vagy érintettsége esetén, a mellékhatások minimalizálása céljából lehetőség van a dózis csökkentésére (2x2 Gy), mely azonban kevésbé biztosít tartós eredményt (46). A sugárkezelés ICT-vel való kombinálása jelentősen növelte a PFS-t az önmagában alkalmazott sugárkezeléshez képest, azonban az OS-re nem volt hatással (1). A hatékonyság és mellékhatások egyensúlyának szempontjából optimális eredmény várható a sugárkezelés és rituximab monoterápia kombinálásával. Amennyiben a beteg általános állapota nem teszi lehetővé a kezelést, vagy a sugárkezelés jelentős mellékhatásokkal járna (pl. nagy hasi terület irradiációjának szükségessége), a figyelő várakozás, vagy a rituximab monoterápia megfontolandó. Azokban a lokalizált, de nagy tumortelherrel járó esetekben, amikor a

sugárkezelés nem megvalósítható (pl. tüdő vagy máj érintettség esetén), a kiterjedt betegségben használt szisztémás kezelés válhat indokolttá (46).

2.8.2. Kiterjedt betegség kis tumorteherrel

A betegek döntő többségében (70-80%) a FL előrehaladott (III-IV) stádiumban kerül felismerésre. Figyelembe véve a betegség lassú progresszióját, inkurabilitását, a hosszú medián túlélési időt, valamint a kezelések mellékhatását, a kis tumorteherrel bíró, tünetmentes betegek esetében megfontolandó a kezelés halasztása figyelő várakozás mellett, amíg a beteg tünetessé nem válik. A figyelő várakozás mellett szól továbbá, hogy a korai kezelés nem jár kimutatható OS előnnyel. Ezekben az esetekben ugyanakkor kiemelt figyelmet kell fordítani a betegek követésére, ugyanis a kezelés megkezdéséig eltelt idő mediánja nagyjából 31 hónap, a kezelési indikáció leggyakrabban a diagnózistól számított első 24 hónapban bekövetkezik (1,45,47). A követés során három havonta fizikális vizsgálat javasolt az első egy évben, melynek gyakorisága évi két kontrollra csökkenthető, amennyiben nem jelentkeznek korai progresszió jelei. Fizikális vizsgálattal nehezebben ellenőrizhető, pl. hasi nyirokcsomó konglomerátum esetén évente CT vizsgálat javasolt. A figyelő várakozás alatt nem szükséges a PET/CT-vel való monitorozás (45). Alternatív lehetőség a rituximab monoterápia alkalmazása, mely átlagosan 8 évvel késlelteti a következő kezelés szükségességét (1). A stratégia megválasztásánál fontos szempont a beteg compliance-e, valamint a kezelés, illetve a kezelés halasztásának pszichológiai vonatkozásai. A rituximab monoterápia megfelelő stratégia lehet az alábbi betegcsoportokban:

- akiknél a figyelő várakozás mellett a rendszeres kontroll nehezebben megvalósítható
- akik pszichésen rosszul viselik, idővesztésnek élik meg, hogy nem „harcolnak a betegség ellen”
- akik minél több ideig szeretnék elkerülni a kemoterápiás kezelést (45).

2.8.3. Kiterjedt betegség nagy tumorteherrel

Disszeminált, tünetes betegség esetén, amennyiben teljesülnek a kezelésindítás kritériumai, a betegek kombinált ICT-ben részesülnek. Az anti-CD20 monoklonális antitest hozzáadása a kemoterápiás protokollokhoz szignifikánsan javította mind a terápiás válaszarányt, mind a PFS-

t és OS-t, így annak alkalmazása, a fenntartó immunterápiával együtt gold standard a FL kezelésében (48-51). Számos vizsgálat történt a különböző terápiás protokollok PFS-t befolyásoló hatásával kapcsolatban. A Foll05 vizsgálat prospektív módon hasonlította össze három különböző kemoterápiás protokoll – R-CVP (rituximab, ciklofoszfamid, vincristin, prednizolon), R-CHOP (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednizolon) és R-FC (rituximab, fludarabin, ciklofoszfamid) – szerint kezelt betegek eredményeit, mely alapján az R-CHOP és az R-FC is hosszabb PFS-t és a következő kezelésig eltelt időt (TTNT) eredményezett, azonban a tartós immunszuppresszív hatása miatt a fludarabin alapú kezelés kizárásra került. Másik két tanulmányban az R-CHOP és a rituximab-bendamustin (RB) kezeléssel elért eredményeket elemezték. Mindkét vizsgálatban az RB hosszabb PFS-t és TTNT-t biztosított a betegek számára, de nem járt OS előnnyel (52,53). A GALLIUM tanulmányban elsősorban a két anti-CD20 – rituximab és obinutuzumab – monoklonális antitesttel való kezelés közötti túlélésbeli különbséget vizsgálták, mely során a betegek az indukciós kezelést követően fenntartó rituximab vagy obinutuzumab kezelésben is részesültek. PFS tekintetében az obinutuzumab alapú kezelés jobban teljesített, OS-ben nem mutatkozott különbség, azonban az obinutuzumab alapú kezelésnél gyakoribbak voltak a súlyos mellékhatások. A különböző kemoterápiás regimenek (B, CHOP és CVP) túlélésre gyakorolt hatását itt nem vizsgálták, azonban a mellékhatás profilban szignifikáns különbség mutatkozott. Bár az indukciós fázisban a CHOP alapú kezeléshez képest szignifikánsan ritkább volt a neutropenia előfordulása a bendamustin kezelésben részesülő betegeknél, hosszú távon, a fenntartó és megfigyelési fázisban a bendamustint kapó betegek között több volt a súlyos infekciók, illetve a szekunder malignitások száma (49). Ennek megfelelően a kemoterápiás protokoll kiválasztását nagymértékben befolyásolja a beteg életkora, komorbiditásai, a szövettani grádus és a kezelési preferenciák. A hatékonyság és a toxicitás közti kompromisszumokat figyelembe véve antraciklin ellenjavallata esetén a fiatalabb betegeknél a bendamustin alapú kezelés, míg időseknél a CVP protokoll élvez előnyt (45).

5. táblázat: Kemoterápiás protokollok előnyei és hátrányai (45)

Protokoll	Előny	Hátrány
Bendamustin	Nincs alopecia Kevesebb lázas neutropenia Nem kardiotoxikus Nincs perifériás neuropathia Hosszabb PFS és TTNT Kisebb POD24 arány	Hosszútávú infekciós kockázat és halálozás a 70 évnél idősebb betegekben Korai és elhúzódó CD4 ⁺ sejtdeplécio → súlyos COVID-19 nagyobb rizikója → lymphocyta gyűjtés alacsonyabb sikeraránya CAR T-sejt feldolgozáshoz
CHOP	Hatékonyság 3B grádus és szövettani transzformáció esetén Kisebb összejt toxicitási és tartós immunuszuppresszív arány Kisebb transzformációs arány Hatékonyság 3A grádus esetén	Nagyobb kardiotoxicitási rizikó Perifériás neuropathia Szteroid mellékhatások Alopecia
CVP	Kevesebb infekciós szövődmény Kevesebb fáradékonyság Minimális alopecia	Rövidebb PFS és TTNT Szteroid mellékhatások Perifériás neuropathia

Hét klinikai tanulmányt összefoglaló metaanalízis során összesen 11 terápiás protokoll PFS-re gyakorolt hatását hasonlították össze. Az eredmények alapján a bendamustin alapú ICT minden esetben jobb PFS-el járt, mint más kemoterápiás protokollok. A metaanalízis során azonban az adatok hiányossága miatt nem vizsgálták az OS-re gyakorolt hatást, valamint a szövődmények arányát sem (54).

6. táblázat: Az immunkemoterápiák hatékonyságának rangsora a PFS alapján (54)

Protokoll	SUCRA	PbBT	PoRa [95% BCI]
G-Benda-G	0,97	72	1
R-Benda-R4	0,88	25	2
R-Benda-R	0,81	3	3
G-CHOP-G	0,66	0	4
R-CHOP-R	0,51	0	6
R-Len-R	0,5	0	6
R-Benda	0,48	0	6
G-CVP-G	0,28	0	8
R-CHOP	0,19	0	9
R-CVP-R	0,16	0	9
R-CVP	0,05	0	11

SUCRA: surface under the cumulative ranking curve, PbBT: probability of being the best treatment, PoRa: posterior ranking, BCI: Bayesian credible interval

A fenntartó rituximab kezelés előnyét a PFS-ben a PRIMA tanulmány igazolta. Azoknál a betegeknél, akik az indukciós kezelést követően 8 hetenként két évig részesültek rituximab fenntartó kezelésben, a PFS 10,5 év volt, összevetve a fenntartó kezelésben nem részesülő betegeknél megfigyelt 4,1 éves PFS-el. A következő kezelésig eltelt medián időtartamot a fenntartó kezelésben részesülők nem érték el, a fenntartó kezelésben nem részesülő betegeknél ez 6,6 év volt. Az 10 éves OS azonban mindkét betegcsoportban 80% körül volt (51). A fenntartó rituximab kezelés hatékonyságát és biztonságosságát támasztotta alá a magyarországi betegpopuláción végzett HUSOM vizsgálat is (55).

2.8.4. Relabáló/refrakter FL (R/R FL) kezelése

Mindamellett, hogy az első vonalbeli kezelésekre rendkívül jó kezdeti válaszarány érhető el a FL betegekben, életük során a betegség természeténél fogva ismételt relapszusokra számíthatunk. Az elérhető kezelésekkel a remisszió tartóssága a terápiás vonalak számával rendszerint folyamatosan csökken (56). Relapszus vagy progresszió esetén minden esetben indokolt újabb megerősítő nyirokcsomó biopszia elvégzése a szövettani transzformáció kizárására. Célszerű az a megközelítés, hogy a mintavétel PET/CT-vezérelten a legnagyobb aktivitást mutató nyirokcsomóból történjen (46). Klinikailag szövettani transzformációra utal az ECOG státuszban bekövetkező hirtelen romlás, egy lokalizációban lévő nyirokcsomó gyors növekedése, a jelentősen emelkedett LDH szint, a hypercalcaemia, az atípusos helyen megjelenő lymphoma manifesztáció, illetve a kezelés mellett jelentkező progresszió (57). A mentő kezelés megválasztása függ a korábbi kezelések hatékonyságától és a válasz tartósságától, valamint a betegség relapszuskor észlelt kiterjedésétől. Lokalizált, tünetes betegség kezelhető kis dózisu érintett mezős irradiációval, a korai (24 hónapon belüli), kiterjedt relapszuskor a döntést segíti a tumorteher mértéke. Nagy tumorteher, bulky betegség esetén agresszívebb kezelés indokolt a betegség gyors kontrollálására. Ezekben az esetekben preferált kezelés a nem keresztretesztens alapú ICT (CHOP után bendamustin és fordítva) (46,58). Rituximab refrakter esetekben, amennyiben a relapszus vagy progresszió 6 hónapon belül jelentkezik, az obinutuzumab hozzáadása a bendamustinhoz szignifikáns PFS, TTNT és OS előnnyel járt (59). Kisebb tumorteherrel relabáló betegek esetében létjogosultsága van a kevésbé intenzív kezeléseknél, mint például a rituximab monoterápia vagy az immunmoduláns kezelések (46,58). Az elmúlt években egyre nagyobb szerepet kaptak a kemoterápia mentes kezelések.

Lenalidomide hozzáadása a rituximab kezeléshez (R^2) szignifikánsan növelte a válaszarányt, illetve a PFS-t mind az első vonalban kezelt, mind a relabáló/refrakter betegek körében, az OS-re azonban nem volt hatással. A leggyakoribb, dóziscsökkentést igénylő mellékhatás a neutropenia volt az R^2 karban (60,61).

A Bruton tirozin kináz (BTK) inhibitorok (BTKi) közül az ibrutinib önmagában alkalmazva, illetve a leggyakrabban használt RB vagy R-CHOP kezelésekhöz adva nem hozott szignifikáns javulást a PFS-ben, míg a zanubrutinib hozzáadása az anti-CD20 obinutuzumabhoz szignifikánsan növelte a válaszarányt és a PFS-t az obinutuzumab monoterápiához képest (62).

Ígéretes lehetőségnek tűnt a foszfatidil-inozitol 3-kináz (PIK3) gátlók, különösen a δ izoformát szelektíven gátló idelalisib és az α - és δ -izoformákat gátló copanlisib alkalmazása a R/R FL-ban. A PIK3 gátlókkal végzett tanulmányokban az 57-59%-os ORR ellenére azonban igen kevés (6-14%) volt a CR-t elérő betegek aránya. Mindemellett a szignifikáns toxicitás (neutropenia, transzamináz emelkedés, hasmenés, pneumonia) jelentős OS hátránnyal járt, így jelenleg a PIK3 inhibitorok nem alkalmazandók a R/R FL betegek kezelésében (58).

A kiméra antigén receptor (CAR) T-sejtes kezelések rendkívüli áttörést és paradigmaváltást hoztak több B-sejtes leukémia és lymphoma kezelésében, köztük a relabáló/refrakter follicularis lymphoma esetén is. A genetikailag módosított autológ T-sejtek az eljárást követően képessé válnak a tumorasszociált antigének – leggyakrabban a CD19 – felismerésére és a sejteket a beteg szervezetébe visszajuttatva azok aktiválódást követően direkt citotoxikus hatást gyakorolnak a célsejtekre. A kezelés igen hatékony, ugyanakkor immunmediált mellékhatásai (citokin felszabadulási szindróma és immun effektor sejt asszociált neurotoxicitás) miatt körültekintést és szoros monitorozást igényel (58).

Szintén a T-sejtes immunválaszt használják ki a bispecifikus antitestek, melyek a malignus B-sejtek CD19 vagy CD20 és az egészséges T-sejtek CD3 sejtfelszíni antigénjeinek összekapcsolásával aktiválják a T-sejt-mediált citotoxicitást a CD20-pozitív sejtek ellen. A bispecifikus antitestek Fc régiója további immun effektor sejtek toborzásával fokozhatja az antitest-dependens sejt-közvetített citotoxicitást. A különböző bispecifikus antitestek – odronextamab, mosunetuzumab, epcoritamab – összehasonlító analízise alapján a teljes válaszarány 80-82%, míg a CR-t elért betegek aránya 60-73% között mozgott. A leggyakoribb mellékhatás a CAR T-sejtes kezelésekhez hasonlóan a citokin felszabadulási szindróma volt (58).

Az *EZH2* epigenetikus regulátort gátló, orális tazemeostat hatékonyságát erősen előkezelt R/R FL betegcsoporton vizsgálták. A teljes válaszarány szignifikánsan különbözött az *EZH2*-mutált és az *EZH2*-nem mutált csoportban (ORR 69% vs 35%), azonban a válasz tartóssága, illetve a PFS összevethető volt a két betegcsoportban, mely alapján valószínű, hogy az *EZH2* mutáció jelenléte fokozza a kezelésre adott kezdeti válaszkészséget, de a tazemeostat alkalmazása tartós előnyt biztosít mindkét molekuláris altípusban (63).

Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a toxin-konjugált antitestek – mint például a monometil-aurostatinnal konjugált anti-CD79b polatuzumab-vedotin, vagy az anti-CD22-

calicheamicin konjugátum inotuzumab-ozogamicin –, valamint a programozott sejthalál (PD1/PD1-L) útvonalon ható készítmények hatékonyságával kapcsolatban (64).

A CD19-specifikus monoklonális antitest tafasitamab hozzáadása az R² kezeléshez a placebo csoporthoz képest szignifikánsan javította a R/R FL betegek PFS-ét (nem elért vs. 16 hónap). A PFS-ben nyújtott előny független volt a megelőző kezelések számától, az anti-CD20 refrakteritástól, valamint a POD24 státusztól. A leggyakoribb súlyos adverz események a neutropenia, thrombocytopenia, pneumonia, valamint az anaemia voltak, melyek gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a tafasitamabot és a placebot kapók körében (65).

A R/R FL kezelési lehetőségeinek egyre bővülő tárházának ellenére továbbra is meghatározó az ASCT szerepe. OS-beli előny hiányában az ASCT jelenlegi ajánlások szerint nem javasolt a FL elsővonalbeli kezelését követő konszolidációként, ugyanakkor megfontolandó abban az esetben, ha a relabáló beteg mentő kezelésével sikerül komplett metabolikus remissziót (CMR) elérni. Ugyan az ASCT csökkenti a relapszus rizikóját, kuratív hatással nem lehet számolni, így alkalmazásánál figyelembe kell venni a PFS-ben nyújtott előny mellett a korai és késői szövődmények magasabb rizikóját. Utóbbiak közül kiemelendő a másodlagos szolid tumorok, valamint a terápia-asszociált myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukémia fokozott rizikója. A transzplantációt megelőző nagy dózisú kondicionáló kezelésre nincs gold standard, azonban a BEAM (carmustin (BCNU), etopozid, citarabin, melfalán) protokoll jó hatékonysága és alacsony toxicitása miatt széleskörben elfogadott. Az ASCT-t követően alkalmazott fenntartó rituximab kezeléssel további PFS előny érhető el (64).

Az ASCT-vel ellentétben az allogén őssejt transzplantáció potenciálisan kuratív lehetőség a R/R FL kezelésében a graft-versus-lymphoma hatásnak köszönhetően. Alkalmazását korlátozza a nem relapszushoz köthető mortalitás és a graft-versus-host betegség rizikója. Jellemzően azoknál a fiatalabb, kevés komorbiditással rendelkező betegeknél merül fel, akiknél több megelőző kezelés kudarcot vallott (57).

2.8.5. Terápiás válasz felmérése

A kezelésre adott válasz megfelelő képalkotó vizsgálattal történő értékelése minden esetben indokolt a kezelés közben, illetve az ICT befejezését követően. Nem megfelelő terápiás válasz, azaz legalább parciális remisszió (PR) esetén korai mentő kezelés válhat szükségessé. Az indukciós kezelésre adott PR a fenntartó kezelés során teljessé válhat. EOT képalkotó

vizsgálatként PET/CT ajánlott, a betegek nagyjából 20-25%-ában megmaradó tartós PET pozitivitás kedvezőtlen prognosztikai markerként értékelendő (46).

3. Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki a 2004 óta a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén gondozott follicularis lymphomás betegek:

1. klinikopatológiai jellemzőinek áttekintését és ezen paraméterek túlélést befolyásoló retrospektív analízisét
2. diagnózisa és követése során végzett PET/CT vizsgálatait alapján a képalkotó eljárás prognosztikai szerepét a betegek túlélésében
3. laboratóriumi paraméterei közül a lymphocyta/monocyta arány prognosztikai szerepének vizsgálatát.

A relabáló/refrakter follicularis lymphomás, autológ őssejt transzplantáción átesett betegek körében retrospektív módon vizsgáltuk:

4. a betegek klinikai jellemzőit és túlélési adatait
5. a kor és a Ly/Mo arány prognosztikai szerepét.

4. Betegek és módszerek

4.1. A follicularis lymphomás betegek klinikai adatainak áttekintése

A vizsgálat során retrospektív módon elemeztük a 2009. május 1-je és 2020. június 30-a között a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén kezelt follicularis lymphomás betegek adatait. A túlélést befolyásoló lehetséges prognosztikai faktorok közül vizsgáltuk a szövettani grádust, a betegek életkorát és nemét, a betegség stádiumát, a staging-, interim- és restaging PET/CT-n mért SUVmax-ot, a B tünetek jelenlétét, csontvelői érintettséget, ECOG státuszt, a laboratóriumi paraméterek közül a hemoglobint, LDH és B2M értékeket, valamint az abszolút lymphocytá és monocytá számot, illetve ezek arányát. A 24 hónapon belül bekövetkezett progressziót (POD24) a diagnózis időpontjától számoltuk. A demográfiai és klinikai adatokat a betegdokumentációs adatbázisokból nyertük. A retrospektív vizsgálatot a Debreceni Egyetem Helyi Kutatás-Értékelési Bizottsága elfogadta (DE RKEB/IKEB 5694-2021).

A FL diagnózisa minden esetben szövettani mintavételen alapult. A mintavétel a legkönnyebben elérhető – fizikális vizsgálat, ultrahang vagy kontrasztos CT-vizsgálat alapján kórosnak ítélt – nyirokcsomóból történt. A PET/CT vizsgálat elvégzésének előzetes feltétele volt a szövettanilag igazolt lymphoma.

A pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia (PET/CT) 2009 májusa óta rutinszerűen alkalmazott képalkotó eljárás a Debreceni Egyetemen, azonban interim és restaging vizsgálatokban történő használata csak később vált elterjedtté. Staging PET/CT vizsgálatot minden betegnek végeztünk a szövettani diagnózist követően, amennyiben nem volt sürgető kezelési indikáció, vagy nem más, PET/CT hozzáféréssel nem rendelkező intézményben kezdték el a beteg kezelését. Az interim PET/CT vizsgálatot 3 ciklus kezelés után végeztük, míg a restaging PET/CT vizsgálatokra 4-6 héttel az indukciós kezelés végét követően került sor.

A PET/CT vizsgálatok részletes intézményi protokollnak megfelelően, legalább 6 órás éhezést követően történtek. A 3,5 MBq/kg mennyiségű radiofarmakont injektor segítségével dozíroztuk. A kivárási idő 60 perc volt, mely során a betegeknek 1 liter folyadékot kellett meginniük. Gasztrointesztinális, vagy kismencedei érintettség esetén 10 ml gastrografint hígítottunk 1 liter vízben és azt fogyasztották el a betegek. A betegről hanyatt fekvő pozícióban először egy topogram készült, melyen megterveztük a PET vizsgálati régiót és ahhoz igazítottuk a CT vizsgálati régiót. A topogram után előbb az alacsony dózisu CT, majd a PET felvétel készült el. A PET felvételi szakaszok 35%-os átfedéssel készültek. A PET/CT vizsgálatok

értékelését két, egymástól független nukleáris medicina szakember végezte. A SUVmax mérések Philips ISP rendszerrel validált Interview Fusione szofverrel történtek. A SUVmax számítása a beteg testsúlya alapján történt, g/mL mértékegységben megadva. A fúziós képeken a léziók mérése szemikvantitatív módon a legintenzívebb radiofarmakon felvételt mutató területekhez viszonyítva történt a nukleáris medicina szakorvos által.

A betegek a mindenkori aktuális intézeti ajánlásoknak megfelelő kezelésben részesültek, amennyiben a GELF kritériumok alapján kezelési indikáció állt fenn. Más esetben figyelő várakozást (watch and wait) alkalmaztunk. Idős, komorbid betegek rituximab monoterápiában részesültek, sugárkezelést lokalizált betegség esetén alkalmaztunk. Az 1-2-es szövettani grádusú betegség esetén a rituximab immunterápiát CVP (ciklofoszfamid, vincristin, prednizolon) protokoll szerinti kemoterápiával, majd a bendamustin széleskörű elterjedését követően bendamustinnal kombináltuk. 3-as grádusú betegség esetén R-CHOP (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednizolon) kezelésben részesültek a betegek. Rituximab helyett az anti-CD20 monoklonális antitest obinutuzumab adására klinikai tanulmányon belül vagy 2018 után, nagy rizikójú betegek esetében volt lehetőség.

A betegség kimenetelét PFS és OS alapján határoztuk meg. A PFS-t a diagnózis időpontjától 2020 június 30-ig, relapszusig vagy a betegség progressziójáig, szövettani transzformációig vagy a beteg haláláig mértük, a OS-t a diagnózistól 2020 június 30-ig vagy a beteg haláláig számoltuk.

4.2. Autológ őssejt transzplantációban részesült betegek klinikai adatainak áttekintése

A vizsgálat folytatásaként kiemeltük azokat a follicularis lymphomás betegeket, akik 2004 és 2021 között ASCT-n estek át a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén, és vizsgáltuk azon tényezőket, melyek befolyásolhatják a transzplantáció utáni PFS-t és OS-t. A következő paramétereket gyűjtöttük össze: kor, szövettani grádus, stádium, progresszióig eltelt idő, transzplantáció időpontja, kondicionáló kezelés típusa, a betegség állapota transzplantáció előtt (CMR, CR vagy PR), transzplantáció előtti SUVmax, FLIPI, csontvelői érintettség, abszolút lymphocyta és monocyta szám, valamint ezek aránya (Ly/Mo), hemoglobin, LDH és B2M érték.

A betegek a korábban leírt intézményi iránymutatásoknak megfelelő kezelésben részesültek: a kezelési indikációt a GELF kritériumok alapján állapítottuk meg, 1-2-es szövettani grádusú

betegek R-CVP vagy R-Bendamustin kezelést, a 3-as szövettani grádusú betegek R-CHOP ICT-t kaptak. 2013 után a PRIMA tanulmány alapján a betegek 2 évig vagy progresszióig rituximab fenntartó kezelésben részesültek. A visszaeső betegek kezelését dexametazon, citarabin és cisplatin (DHAP) kemoterápiával folytattuk, rituximabbal vagy obinutuzumabbal kombinálva. A perifériás őssejt gyűjtésre a második vagy harmadik ciklus anti-CD20-DHAP kezeléssel egybekötve került sor. Progresszivitási szintnek megfelelően a relabáló/refrakter follicularis lymphomás betegek egy része az őssejtgyűjtéskor került centrumunkba, a megelőző kezeléseket a területileg illetékes hematológiai osztályon kapták. A legalább PR-t elérő betegek esetében megtörtént az ASCT. 2009 előtt kontrasztos CT vizsgálattal, ezt követően PET/CT vizsgálattal mértük fel a betegség stádiumát a transzplantációt megelőzően. A szövettani transzformáció kizárására a legkönnyebben elérhető, legnagyobb SUVmax értékű nyirokcsomóból történt mintavétel a relapszus vagy progresszió idején.

Az eredményeket PFS és OS szempontjából elemeztük.

A statisztikai számításhoz az IBM-SPSS 26.0 verziójú számítógépes szoftvert használtuk. A túlélést befolyásoló prognosztikai faktorokat először univariáns analízissel vizsgáltuk. A folytonos változókat vagy a normál érték segítségével vagy ROC görbével meghatározott cut-off értékek alapján alakítottuk diszkrét értékekké. A ROC görbe állapotváltozója a progresszió eseménye volt. A kockázati arány (HR) meghatározásához egy többváltozós Cox-regressziós modellt használtunk az Enter módszerrel. A túlélést Kaplan–Meier módszerrel becsültük meg. A túlélési görbék összehasonlítása a log-rank teszt alapján történt. A statisztikai szignifikancia értéke $p < 0,05$ volt.

5. Eredmények

5.1. A follicularis lymphomás betegek klinikai adatainak áttekintése

A 143 vizsgált follicularis lymphomás beteg medián életkora 54 év volt. Az esetek döntő többségében a diagnóziskor kiterjedt betegség igazolódott, B-tünet a betegek kevesebb, mint 40%-ában volt jelen. Az esetek kétharmadában alacsony, 1-2-es szövettani grádusú follicularis lymphoma igazolódott. Összesen 114 alkalommal történt staging PET/CT vizsgálat, melyek közül 64 esetben interim PET/CT és restaging PET/CT eredmény is rendelkezésünkre állt. Az elsővonalbeli kezelés dominálónan ICT volt, anti-CD20 monoklonális antitestet kombináltunk CHOP, CVP vagy bendamustin kemoterápiás regimennel (7. táblázat).

7. táblázat: A vizsgált follicularis lymphomás betegek jellemzői

Betegek száma	143
Női nem	80
Életkor diagnóziskor (év, medián, intervallum)	54 (25-85)
Követési idő (hónapok, medián, intervallum)	54 (3-136)
B-tünetek	55
Extranodális érintettség	80
Csontvelői érintettség	68
Szövettani grádus	
Gr1	43
Gr2	48
Gr3a	27
Gr3b	7
FL ND	18
Stádium diagnóziskor	
I.	15
II.	14
III.	40
IV.	73
ND	1
PET/CT	
Staging	114
Interim	64
Restaging	80
Elsővonalbeli kezelés	
W&W	16
RT	3
R-monoterápia	2
R-CVP	16
R-CHOP (-CEOP)	65
R-Benda	34
G-Benda	7

Univariáns analízis szerint a staging (cut-off: 9,85), interim (cut-off: 3,15) és restaging (cut-off: 2,68) PET/CT-n mért SUVmax, az LDH érték, az abszolút monocyta szám, illetve a lymphocyta/monocyta arány (Ly/Mo arány, cut-off: 3,41) befolyásolta a PFS-t (8. táblázat).

8. táblázat: FL betegek PFS-ét potenciálisan befolyásoló tényezők univariáns analízise

	Univariáns analízis (PFS)			
	P	HR	95% CI	
			Alsó	Felső
Szövettani grádus	0,929	6856,187	0,000	4,292E+87
Kor >65 év	0,058	0,371	0,133	1,035
Nem	0,107	0,620	0,347	1,109
Staging SUVmax >9.85	0,001	3,531	1,650	7,553
Interim SUVmax >3.15	0,0004	6,192	2,266	16,919
Restaging SUVmax >2.68	0,011	3,033	1,295	7,104
Stádium	0,233	2,488	0,557	11,119
B-tünetek	0,682	1,142	0,606	2,151
Csontvelői érintettség	0,893	0,956	0,495	1,845
ECOG	0,255	2,382	0,534	10,625
Hbg <120 g/L	0,097	1,972	0,885	4,396
LDH >220 U/L	0,014	3,032	1,250	7,355
B2M >2.53 mg/L	0,822	1,099	0,485	2,491
Ly >3.10 G/L	0,230	1,797	0,690	4,682
Mo >0.9 G/L	0,006	5,609	1,636	19,230
Ly/Mo arány <3.41	0,005	2,963	1,395	6,295
Extranodális érintettség	0,923	1,040	0,470	2,302

HR: kockázati arány, SUVmax: maximális FDG-felvételi érték, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, Hgb: hemoglobin, LDH: laktát dehidrogenáz, B2M: béta-2 mikroglobulin, Ly: lymphocyta, Mo: monocyta, Ly/Mo: lymphocyta/monocyta

Ez szolgált alapjául a következő, Enter módszerrel végzett két multivariáns analízisnek. Az első modellben a staging és interim SUVmax értéket, az LDH értéket és a Ly/Mo arányt vizsgáltuk, mely során a staging és az interim SUVmax érték független prognosztikai tényező maradt a PFS-t illetően. A második modellben a staging SUVmax, Ly/Mo arány és LDH értéket vizsgáltuk, mely alapján a staging SUVmax és a Ly/Mo arány emelkedett ki a PFS független prognosztikai tényezőjeként (9. táblázat).

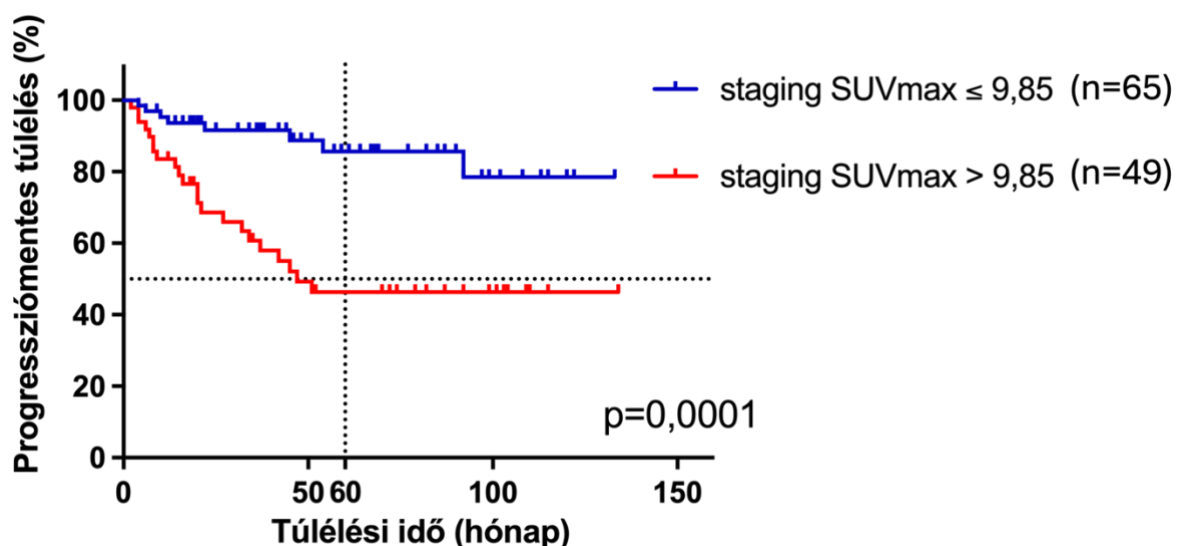
9. táblázat: FL betegek PFS-ét potenciálisan befolyásoló tényezők multivariáns analízise

Multivariáns analízis (Enter módszer) 1. (PFS)				
	P	HR	95% CI	
			Alsó	Felső
LDH >220 U/L	0,776	0,840	0,252	2,798
Ly/Mo arány <3.41	0,502	1,538	0,438	5,403
Interim SUVmax >3.15	0,021	5,007	1,277	19,633
Staging SUVmax >9.85	0,036	5,609	1,124	27,992
Multivariáns analízis (Enter módszer) 2. (PFS)				
	P	HR	95% CI	
			Alsó	Felső
LDH >220 U/L	0,778	1,155	0,423	3,152
Ly/Mo arány <3.41	0,035	2,648	1,069	6,558
Staging SUVmax >9.85	0,008	3,929	1,438	10,735

HR: kockázati arány, LDH: laktát dehidrogenáz, B2M: béta-2 mikroglobulin, Ly: lymphocyta, Mo: monocyta, Ly/Mo: lymphocyta/monocyta, SUVmax: maximális FDG-felvételi érték

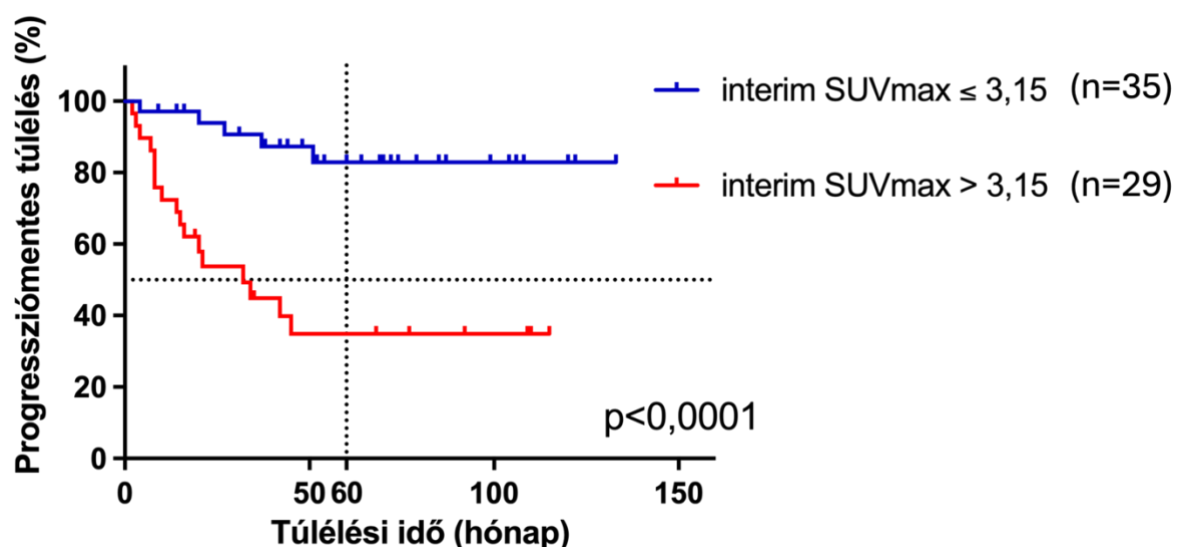
5.1.1. PET/CT vizsgálat prognosztikai értéke

2009 májusától összesen 114 betegnek történt staging vizsgálatként PET/CT. ROC görbe alapján a SUVmax cut-off értéke 9,85 volt, melynél a betegek PFS-e szignifikáns különbséget mutatott ($p=0,0001$, HR: 0,2535, 95% CI: 0,118-0,4878). SUVmax >9,85 esetén a medián PFS 47 hónap volt, míg $\leq 9,85$ SUVmax esetén a medián PFS-t nem érték el. Az 5 éves PFS >9,85 SUVmax érték esetén 46%, $\leq 9,85$ SUVmax-nál 86% volt (1. ábra). A két csoport között az OS-ben nem volt szignifikáns különbség (5 éves OS 85% vs. 97%).



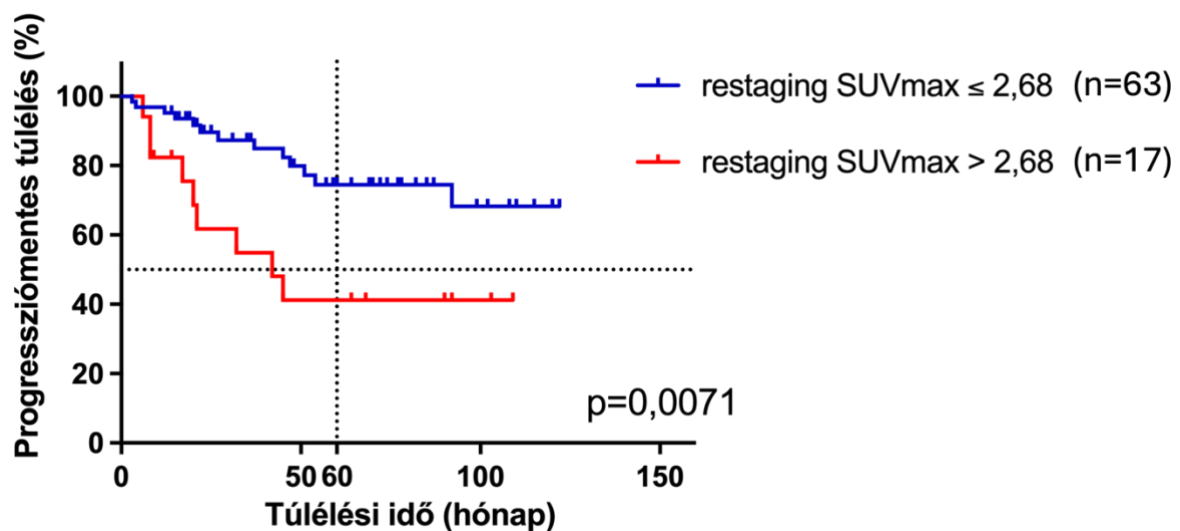
1. ábra: FL betegek PFS-e a staging PET/CT-n mért SUVmax függvényében

Interim PET/CT vizsgálat összesen 64 betegnél történt. ROC görbe alapján a SUVmax cut-off értéke 3,15-nek bizonyult, mely esetén szignifikáns különbség mutatkozott a betegek PFS-ében ($p < 0,0001$, HR: 0,1614, 95% CI: 0,06684-0,3897). SUVmax $> 3,15$ esetén a medián PFS 32 hónap volt, míg SUVmax $\leq 3,15$ esetén nem érték el a medián PFS-t. Az 5 éves PFS ezekben a csoportokban 35% illetve 83% volt (2. ábra). OS-ben nem volt szignifikáns különbség (5 éves OS: 86% vs. 95%).



2. ábra: FL betegek PFS-e az interim PET/CT mért SUVmax függvényében

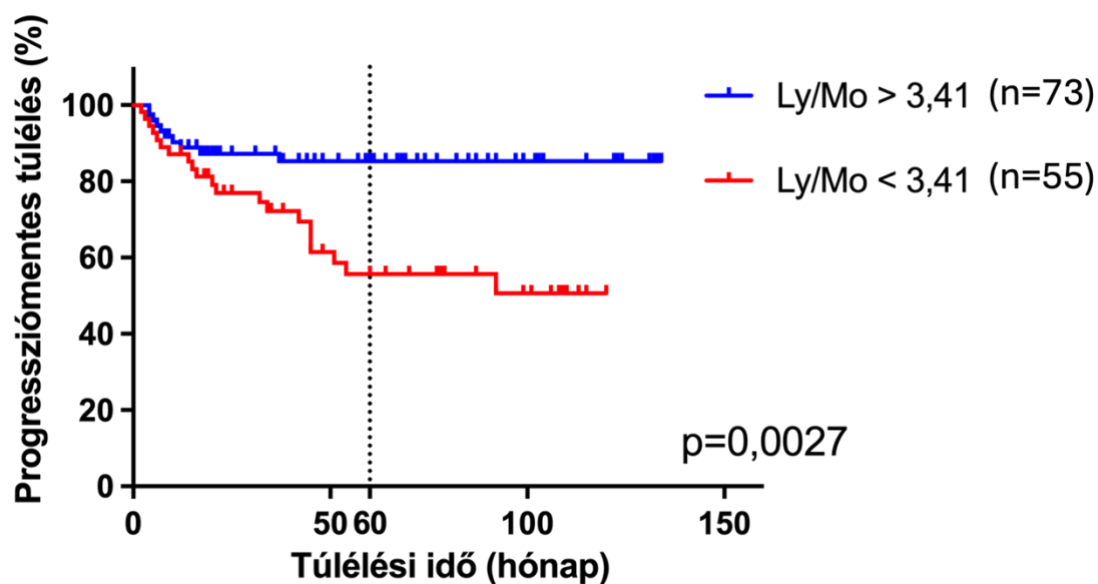
Restaging PET/CT 80 betegnek készült. ROC görbe alapján a SUVmax cut-off értékét 2,68-nak határoztuk meg ($p=0,0071$, HR: 0,2276, 95% CI: 0,07753-0,6683). $>2,68$ -as restaging SUVmax-nál a medián PFS 42 hónap volt, míg $\leq 2,68$ értéknél nem érték el a medián PFS-t (3. ábra). OS-ben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (5 éves OS: 82% vs. 93%).



3. ábra: FL betegek PFS-e a restaging PET/CT mért SUVmax függvényében

5.1.2. Lymphocyta/monocyta arány vizsgálata és prognosztikai értéke

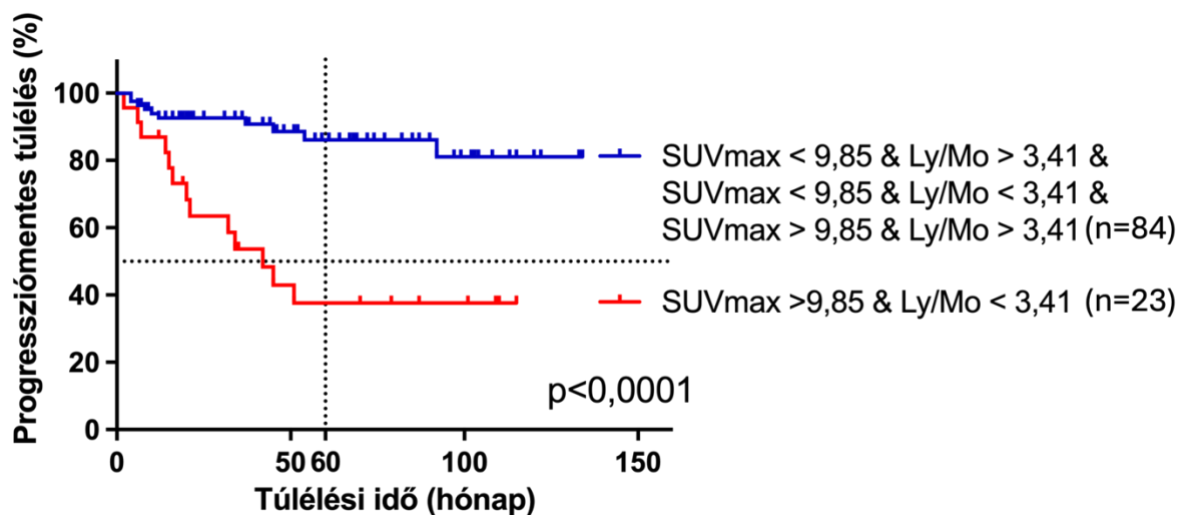
Az orvosi adatkezelő rendszerben 128 betegnek volt elérhető vérkép lelete a diagnózis időpontjában. Ezek alapján határoztuk meg ROC görbe segítségével a lymphocyta/monocyta (Ly/Mo) arány cut-off értékét, mely 3,41 volt ($p=0,0027$, HR: 2,997, 95% CI: 1,463-6,142). A medián PFS-t egyik alcsoport sem érte el, az 5 éves PFS 85% volt Ly/Mo $>3,41$ és 56% a Ly/Mo $<3,41$ esetén (4. ábra), míg az OS-ben itt sem mutatkozott szignifikáns különbség (5 éves OS: 95% vs. 86%).



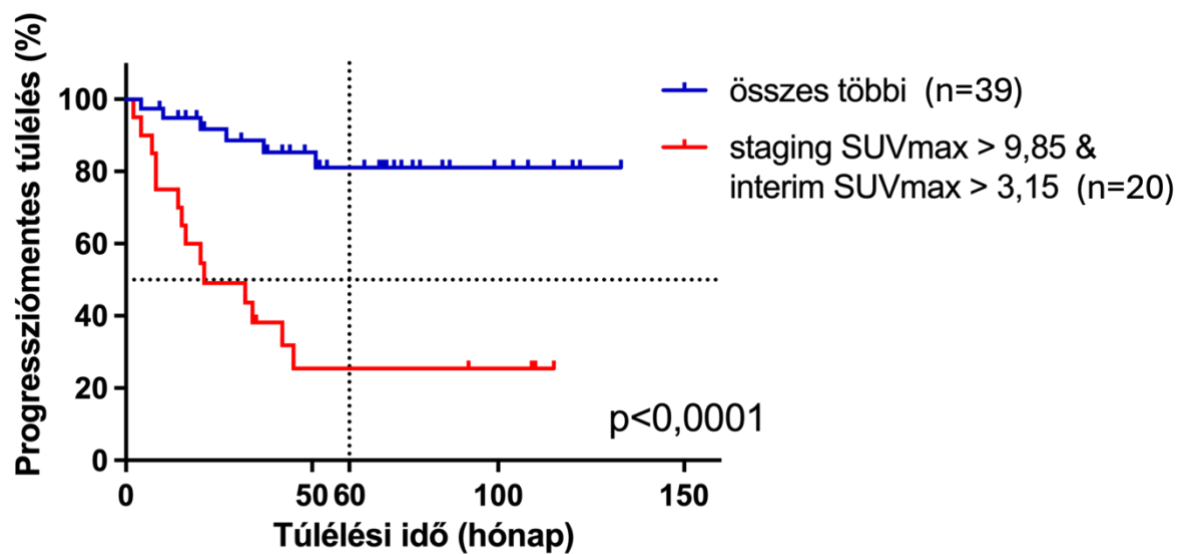
4. ábra: FL betegek PFS-e a diagnóziskor mért Ly/Mo arány függvényében

5.1.3. Kombinált prognosztikai markerek

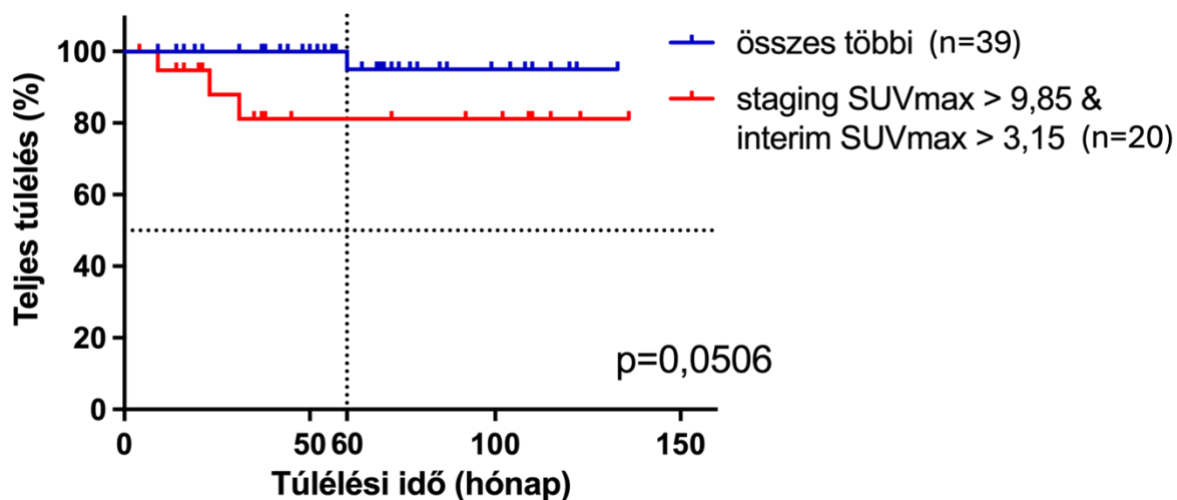
A különböző prognosztikai faktorok kombinálásával sikerült egy, PFS szempontjából különösen nagy rizikójú csoportot definiálni ($p < 0,0001$, HR: 0,0957, 95% CI: 0,03416-0,2685). Azokban a betegekben, akiknek a staging SUVmax $> 9,85$ és a Ly/Mo $< 3,41$ volt, a medián PFS 42 hónapnak bizonyult, míg a többi betegnél nem értük el a medián PFS-t (5. ábra). Az 5 éves PFS 38% volt a magas rizikójú betegekben, a többinél 86%. Azok a betegek, akikben a staging SUVmax $> 9,85$ és az interim SUVmax $> 3,15$ volt, szintén magas rizikójúként voltak definiálhatók ($p < 0,0001$, HR: 0,1038, 95% CI: 0,03811-0,2824), ennek a csoportnak a medián PFS-e 21 hónap volt, míg a többi beteg nem érte el azt (6. ábra). Az 5 éves PFS 25% volt a nagy rizikójú csoportban, 81% a többi betegnél. Ez esetben a PFS a szignifikancia határán álló teljes túlélésbeli különbségben is megnyilvánult ($p = 0,0506$, HR: 0,1187, 95% CI: 0,01401-1,005), az 5 éves OS a nagy rizikójú betegcsoportban 81%, míg a többi betegben 95% volt (7. ábra).



5. ábra: FL betegek PFS-e a staging PET/CT-n mért SUVmax érték és a kiindulási Ly/Mo arány kombinálásával



6. ábra: A staging és interim PET/CT-n mért cut-off feletti SUVmax esetén a betegek szignifikánsan rövidebb PFS-re számíthatnak



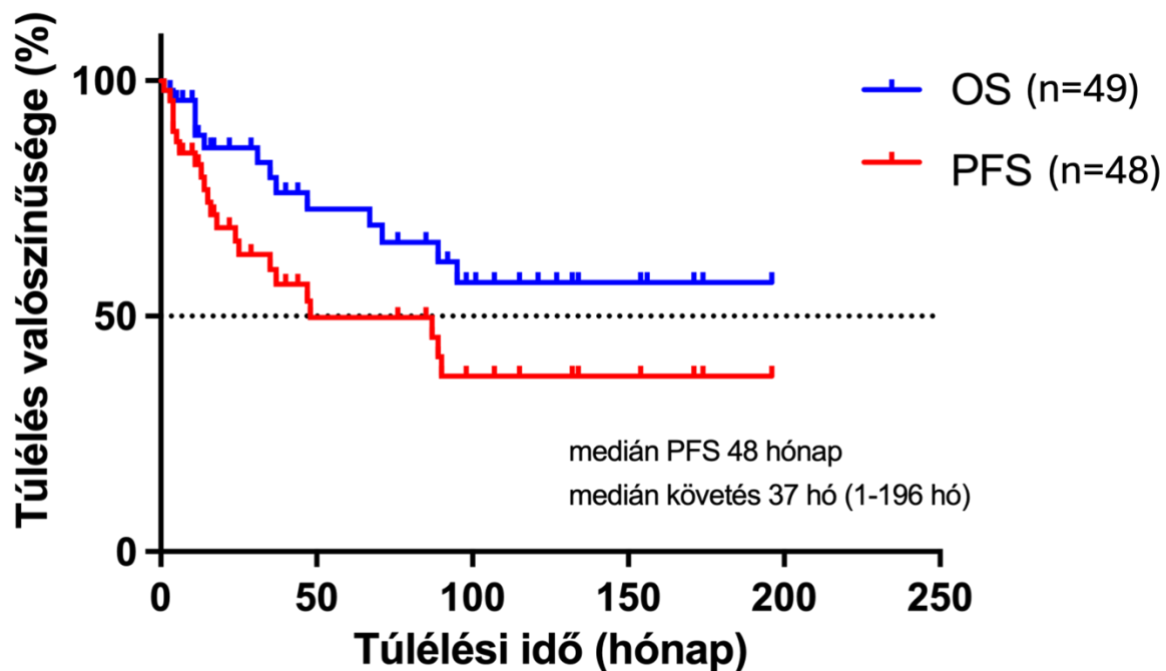
7. ábra: A staging és interim PET/CT-n mért cut-off feletti SUVmax esetén rövidebb OS várható

5.2. Autológ összejt transzplantációban részesült betegek klinikai adatainak áttekintése

A vizsgált időszakban, 2004 és 2021 között 49 FL beteg részesült ASCT kezelésben a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén. A betegek medián életkora 48 év volt. A legtöbb beteg szövettani diagnózisa 2-es vagy 3a grádusú follicularis lymphoma volt, medián ECOG státuszuk 0, medián Karnofsky indexük 100%. A betegek döntő többsége (46 beteg) ciklofoszfamid alapú elsővonalbeli ICT-ben részesült (R-CVP vagy R-CHOP), 3 beteg rituximab-bendamustin kezelést kapott. 16 beteg kapott fenntartó rituximab kezelést. 38 beteg esetén észleltük a betegség korai, 24 hónapon belüli progresszióját vagy relapszusát (POD24). A betegek 75%-ában (37 betegben) az első kemoszenzitív relapszust követően történt az ASCT, míg a betegek 25%-a több megelőző kezelésben részesült. A transzplantációt megelőzően az összes beteg – egy rituximab allergiás betegől eltekintve – anti-CD20-BEAM (BCNU, etopozid, citarabin, melfalán) protokoll szerinti kondicionáló kezelést kapott. A betegek 55%-a CR-ben esett át a transzplantáción, míg 45%-ük PR-ben volt. A betegek több, mint felének magas FLIPI értéke volt a transzplantációt megelőzően. A medián kórházban töltött idő 23 nap volt (17-40 nap).

A medián követési idő 37 hónap volt (1-196 hónap), mely során a medián PFS 48 hónapnak adódott a transzplantációt követően és a medián OS-t nem érték el a betegek (8. ábra). A túlélési görbe plató fázisát 9 beteg érte el, akiknek PFS-e meghaladta a 98 hónapot, őket funkcionálisan gyógyultnak tekinthetjük. A vizsgálat retrospektív voltából adódóan nem volt ASCT-n át nem

esett betegekből álló kontroll csoportunk. Azok a betegek, akik ebben az időszakban nem részesültek ASCT-ban, szignifikánsan rosszabb klinikai jellemzőkkel bírtak, így a betegségük lefolyása nem volt összehasonlítható a transzplantáción átesett betegekével.



8. ábra: FL betegek progressziómentes és teljes túlélése ASCT-t követően

5.2.1. Kor és lymphocyta/monocyta arány vizsgálata és prognosztikai értéke autológ összejt transzplantáción átesett betegekbén

A multivariáns analízis alapján a kor és a Ly/Mo arány befolyásolta a PFS-t (10. táblázat), míg OS szempontjából csak a kor bizonyult prognosztikusnak (11. táblázat). Mindkét változó prognosztikai értékkel bírt a transzplantáció utáni relapszus előrejelzésében. Multivariáns analízis szerint nem volt szignifikáns különbség az első kemoszenzitív relapszusban transzplantált és a több vonalbeli kezelésben részesülő betegek között sem PFS, sem OS szempontjából.

10. táblázat: ASCT-n átesett FL betegek PFS-ét potenciálisan befolyásoló tényezők multivariáns analízise

Multivariáns analízis (PFS)				
	P	HR	95% CI	
			Alsó	Felső
Férfi nem	0,645	1,218	0,526	2,824
Életkor diagnóziskor (év)	0,017	1,058	1,010	1,109
Szövettani grádus	0,222	1,470	0,793	2,724
Stádium diagnóziskor	0,193	0,741	0,471	1,164
Első kemoszenzitív relapszus	0,257	0,603	0,251	1,447
CR Tx előtt	0,233	0,596	0,255	1,395
SUVmax Tx előtt	0,655	0,950	0,758	1,191
POD24	0,412	1,726	0,468	6,363
Progresszióig eltelt idő	0,716	0,996	0,973	1,019
FLIPI Tx előtt	0,357	1,394	0,687	2,830
Csontvelő érintettség Tx előtt	0,447	1,461	0,550	3,881
Tx #Ly	0,508	0,636	0,167	2,428
Tx #Mo	0,184	0,222	0,024	2,047
Tx Ly/Mo	0,008	1,090	1,022	1,162
Tx Hgb	0,363	0,989	0,967	1,012
Tx LDH	0,300	1,003	0,997	1,009

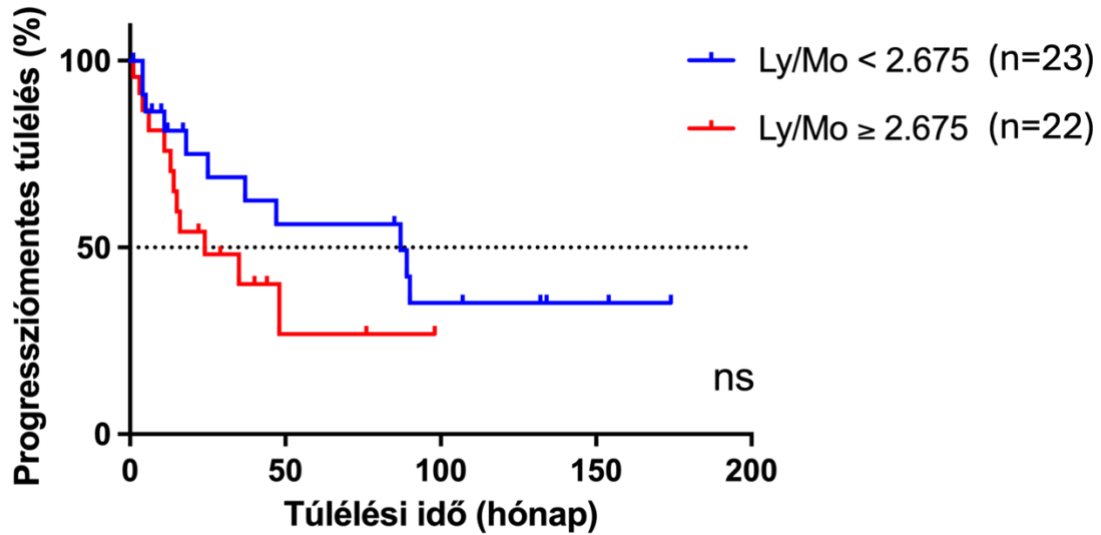
HR: kockázati arány, CR: komplett remisszió, Tx: transzplantáció, SUVmax: maximális FDG-felvételi érték, POD24: 24 hónapon belül jelentkező progresszió, FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index, #Ly: abszolút lymphocita szám, #Mo: abszolút monocyta szám, Ly/Mo: lymphocyta/monocyta arány, Hgb: hemoglobin, LDH: laktát dehidrogenáz

11. táblázat: ASCT-n átesett FL betegek OS-ét potenciálisan befolyásoló tényezők multivariáns analízise

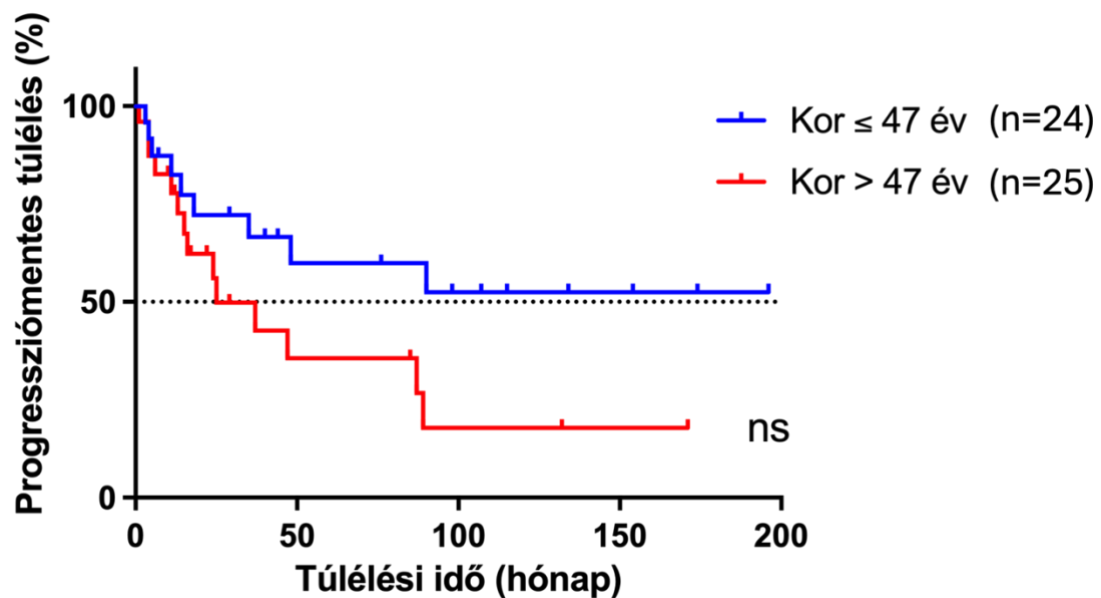
Multivariáns analízis (OS)				
	P	HR	95% CI	
			Alsó	Felső
Férfi nem	0,627	0,762	0,254	2,283
Életkor diagnóziskor (év)	0,021	1,079	1,012	1,151
Szövettani grádus	0,367	1,386	0,682	2,818
Stádium diagnóziskor	0,219	0,696	0,391	1,239
Első kemoszenzitív relapszus	0,105	0,416	0,144	1,200
CR Tx előtt	0,685	0,804	0,281	2,304
SUVmax Tx előtt	0,891	0,977	0,695	1,372
POD24	0,596	1,414	0,394	5,077
Progresszióig eltelt idő	0,991	1,000	0,979	1,022
FLIPI Tx előtt	0,808	1,116	0,462	2,694
Csontvelő érintettség Tx előtt	0,254	2,063	0,594	7,171
Tx #Ly	0,554	0,588	0,101	3,420
Tx #Mo	0,790	0,693	0,047	10,266
Tx Ly/Mo	0,510	1,029	0,944	1,122
Tx Hgb	0,825	0,997	0,968	1,026
Tx LDH	0,510	1,002	0,995	1,009

HR: kockázati arány, CR: komplett remisszió, Tx: transzplantáció, SUVmax: maximális FDG-felvételi érték, POD24: 24 hónapon belül jelentkező progresszió, FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index, #Ly: abszolút lymphocita szám, #Mo: abszolút monocyta szám, Ly/Mo: lymphocyta/monocyta arány, Hgb: hemoglobin, LDH: laktát dehidrogenáz

ROC görbe alapján a transzplantáció előtt mért Ly/Mo arány cut-off értéke 2,675-nek (9. ábra), az életkor cut-off értéke 47 évnek adódott (10. ábra). Ezek jelezték előre legpontosabban a PFS-t, bár a két betegcsoport közti különbség nem volt szignifikáns.

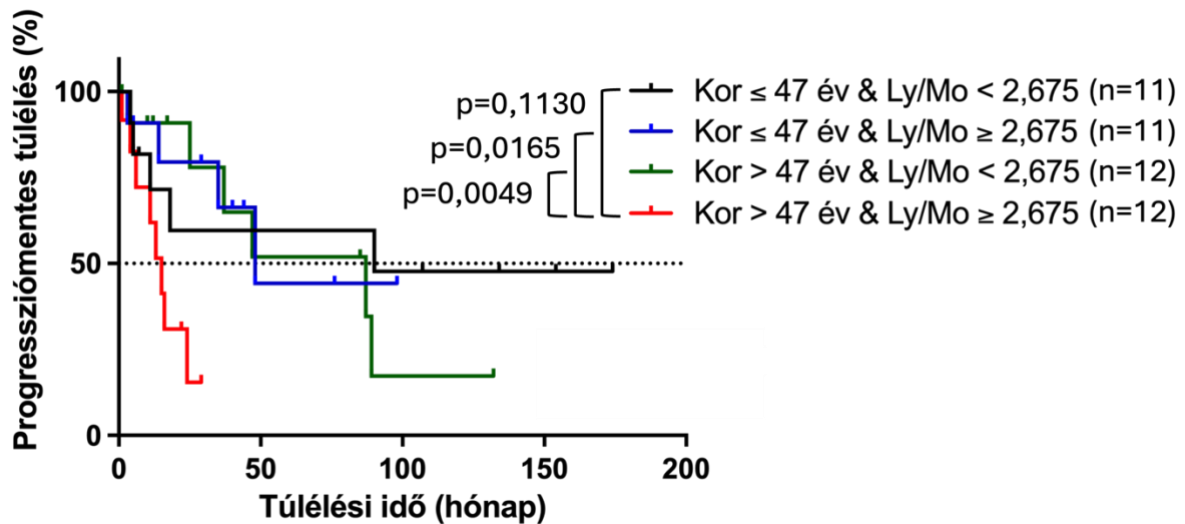


9. ábra: FL betegek PFS-e ASCT előtt mért Ly/Mo arány függvényében

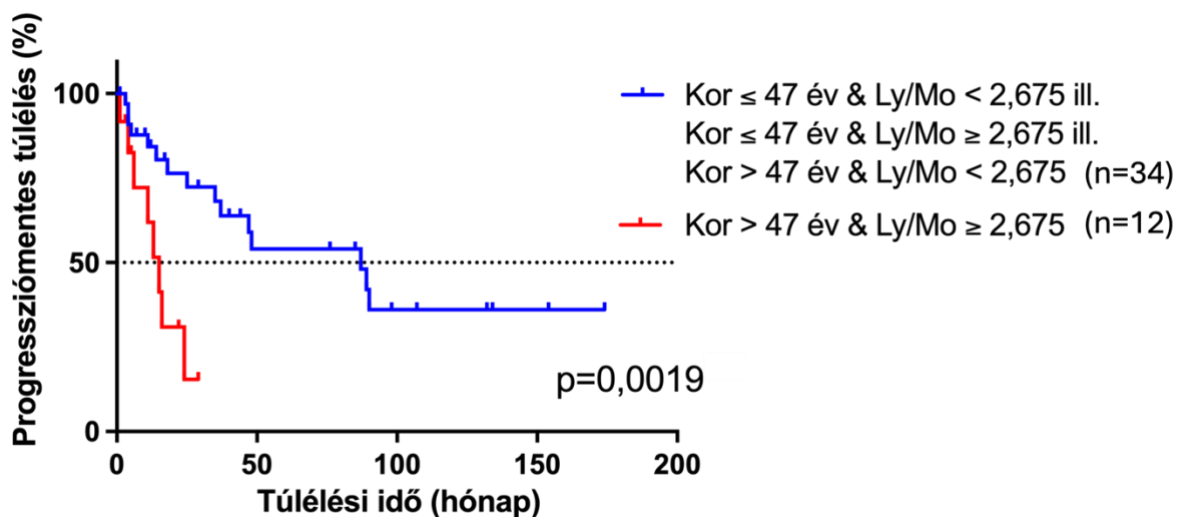


10. ábra: FL betegek PFS-e az életkor függvényében

A két változó kombinálásával azonban szignifikáns különbség mutatkozott a négy betegcsoport közti PFS-ben (11. ábra). A 47 évnél idősebb, $\geq 2,675$ Ly/Mo aránnyal bíró betegek különösen rossz prognózisú csoportot képeznek, túlélési eredményeik a többi betegéhez viszonyítva szignifikánsan rosszabbak voltak (12. ábra). A PFS-ben észlelt különbség azonban nem fordítódott szignifikáns OS különbségre.

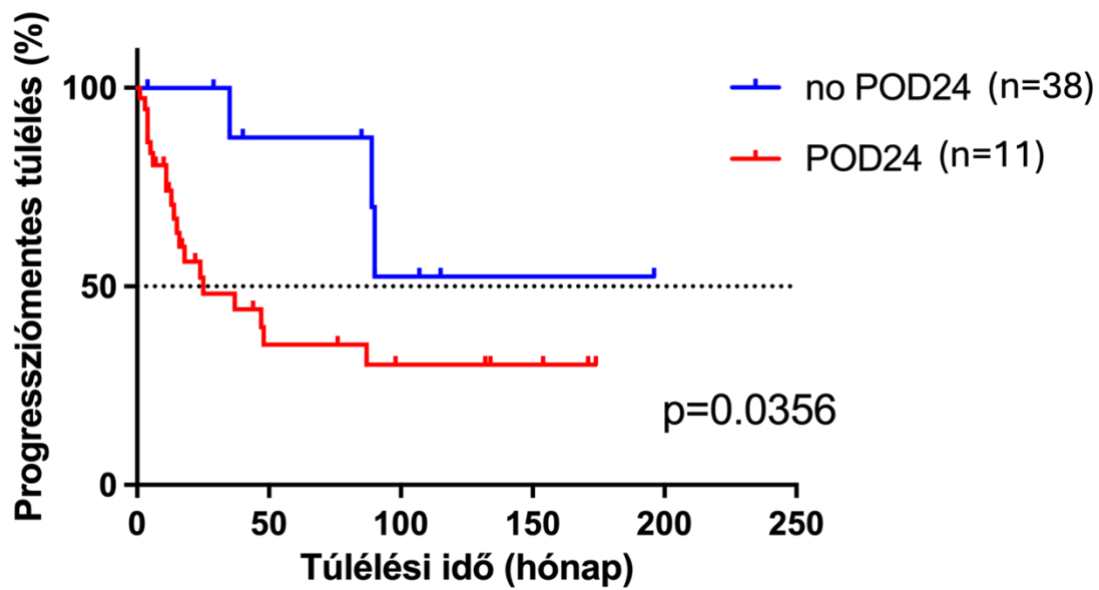


11. ábra: FL betegek ASCT-t követő PFS-e a kor és Ly/Mo arány kombinált használatával

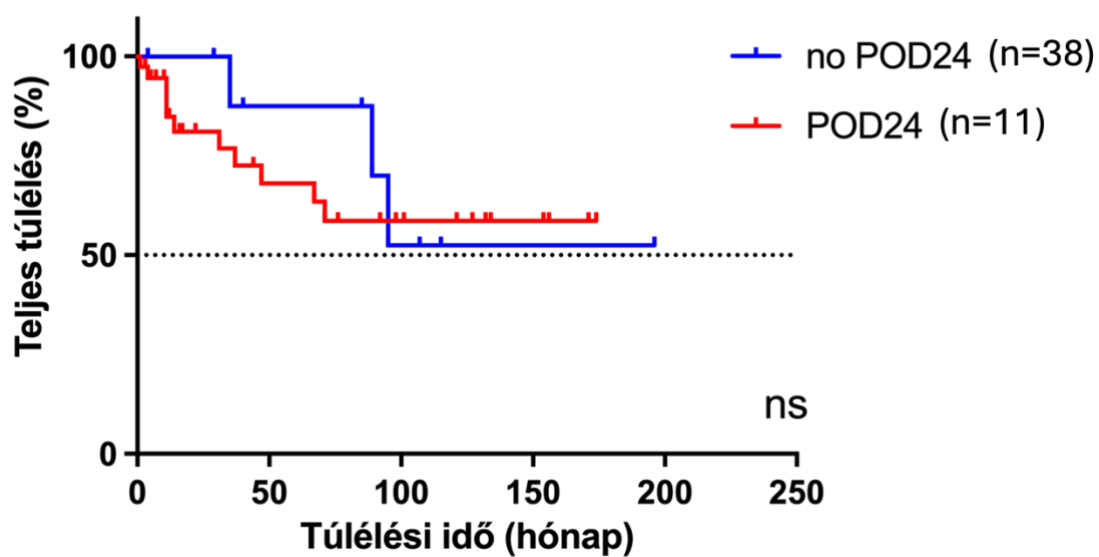


12. ábra: A 47 év feletti életkor és a cut-off érték feletti Ly/Mo arány szignifikánsan rövidebb ASCT-t követő PFS-el jár

A transzplantációt megelőző kezelésekkel elért remisszió mélysége (CMR vs. PR) nem befolyásolta szignifikánsan a transzplantáció kimenetelét. Azoknak a betegeknek azonban, akik az elsővonalbeli kezelést követően 24 hónapon belül relabáltak (POD24), szignifikánsan rosszabb volt a transzplantációt követő PFS-e, mint a 24 hónapon túl relabálóknak (13. ábra). A különbség itt sem fordítódott OS előnyre (14. ábra).



13. ábra: Az elsővonalbeli kezelést követő POD24 szignifikánsan rövidebb transzplantáció utáni PFS-el jár



14. ábra: Az elsővonalbeli kezelést követő POD24-et követően alkalmazott ASCT-n áteső betegeknek nem kell rövidebb OS-re számítaniuk

6. Megbeszélés

Az anti-CD20 monoklonális antitest rituximab bevezetésével és standard alkalmazásával a follicularis lymphomás betegek várható teljes túlélése jelentősen megnőtt. Az elsőként alkalmazott prognosztikai modellek – mint az IPI, ILI és FLIPI – OS-t becselő alkalmazása helyett így egyre nagyobb hangsúlyt kapott a PFS vizsgálata és előrejelzése, mely szorosabb összefüggést mutat a betegek életminőségével.

Az elmúlt évtizedek során számos prognosztikai modell született, melyek a klasszikus klinikai és könnyen hozzáférhető laboratóriumi, valamint képalkotó paraméterek mellett a FL heterogenitását demonstráló biológiai, molekuláris genetikai és egyéb tényezők vizsgálatával igyekeztek minél pontosabb előrejelzést adni a betegség lefolyásáról.

A lymphocyta/monocyta arány (Ly/Mo) egy egyszerű, perifériás vérből meghatározható, ugyanakkor informatív biomarker, melynek prognosztikai jelentőségét több hematológiai daganatban, így a follicularis lymphomában (FL) is egyre gyakrabban vizsgálják. Immunológiai szempontból a Ly/Mo arány a daganatellenes immunválasz és a tumornövekedést támogató gyulladásos környezet egyensúlyát tükrözi. A csökkent lymphocytaszám az adaptív immunitás csökkent működését és a T-sejt repertoár szűkülését jelezheti, míg az emelkedett monocytaszám a tumor mikrokörnyezetében jelen lévő, gyulladást és immunszuppressziót fenntartó sejtek – pl. tumor-asszociált makrofágok (TAM) – fokozott aktivitására utalhat. Különösen az M2-polarizációjú TAM-ok ismertek arról, hogy elősegítik a daganatnövekedést, az angiogenezist és a daganatellenes immunválasz elkerülését, többek között FL-ben is (66). Így a Ly/Mo arány a beteg immunállapotának és a mikrokörnyezet aktivitásának kombinált mutatójaként értelmezhető.

Jelen dolgozatban a Ly/Mo arány mindkét vizsgált betegcsoportban – a frissen diagnosztizált FL populációban és az ASCT-n átesett betegek körében – független prognosztikai tényezőként jelent meg a PFS szempontjából. A diagnóziskor mért <3.41 -es arány szignifikánsan rövidebb PFS-sel társult ($p=0,0027$) a standard kezelésben részesült betegek körében, míg az ASCT-csoportban a transzplantációt megelőző $\geq 2,675$ -ös Ly/Mo arány a kedvezőtlenebb kimenetel előrejelzője volt. Az ellentmondásosnak tűnő eredményeket magyarázhatja, hogy a kezelés során, illetve annak hatására a TME dinamikusán változik. Ha a TAM-ok száma csökken, kevésbé érvényesül azok tumornövekedést támogató hatása, így kedvezőbb kimenetelre lehet számítani. Másfelől az abszolút lymphocytaszám értéke nem különíti el a B- és T-sejteket, melyek aránya szintén kedvezően, a tumorelles aktivitás irányába változhat a kezelés

eredményeként. Az egyes lymphocyta altípusok prognosztikai szerepének vizsgálata további vizsgálatok tárgyát képezheti. Megjegyzendő, hogy vizsgálataink során a transzplantáció előtt mért Ly/Mo arány önmagában nem, csak a betegek életkorával együtt értékelve bizonyult szignifikáns prognosztikai markernek.

Eredményeink összhangban állnak más hazai és nemzetközi közlésekkel, amelyek szintén megerősítették a marker prediktív értékét különböző lymphoma altípusokban. A Ly/Mo arány prognosztikai jelentőségét follicularis lymphomában több tanulmány is alátámasztja. Belotti és munkatársai olasz betegpopulációban retrospektív elemzés során kimutatták, hogy a kisebb Ly/Mo arány rövidebb PFS-sel és OS-sel jár együtt, és a náluk alkalmazott cut-off érték (kb. 3,0) jól megközelíti a jelen vizsgálatban meghatározott határértéket (67). Lee és munkatársai egy hongkongi populáción végzett vizsgálatukban szintén azt találták, hogy a kis Ly/Mo arány kedvezőtlen túléléssel társul, különösen akkor, ha más gyulladásos markerekkel (pl. neutrophil/lymphocyta arány) együtt értékelték (68). Hasonlóan prediktív szereppel bír a Ly/Mo arány Hodgkin lymphomában, amely bizonyos immunológiai és mikrokörnyezeti jellemzőkben osztozik a FL-lel (69,70).

A PET/CT mára az FDG-avid lymphomák, így a FL stádiumfelmérésének és terápiás válaszértékelésének sarokkövévé vált. A diagnosztikus és tumorterhelés-meghatározó szerepe mellett egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a PET/CT-ből származó metabolikus paraméterek – különösen a SUVmax érték – prognosztikai jelentőséggel is bírnak. A jelen vizsgálatban három különböző cut-off értéket azonosítottunk, amelyek szignifikáns összefüggést mutattak a PFS-sel: staging során $>9,85$, interim vizsgálat során $>3,15$, valamint restaging esetén $>2,68$. Ezek az értékek megbízható rizikóbesorolást tettek lehetővé a nem transzplantált betegcsoportban. Ezzel szemben az ASCT-n átesett betegek körében a SUVmax nem bizonyult független prediktív tényezőnek, amely mutatja a kezelésekre adott válasz prognózist befolyásoló hatását.

Eredményeink összhangban állnak Meignan és munkatársai megfigyeléseivel, mely szerint a nagyobb kiindulási metabolikus tumor térfogat (TMTV) – amely szorosan összefügg a SUVmax-szal – jelentősen rosszabb túléléssel társul FL-ben, különösen azoknál a betegeknél, akik R-CHOP kezelést kaptak fenntartó terápia nélkül (37). Bár a TMTV kiszámítása nem állt rendelkezésünkre, a staging során mért $>9,85$ -ös SUVmax érték önmagában is hatékonyan különítette el a rövidebb PFS-sel rendelkező betegeket (5 éves PFS: 46% vs. 86%). Az OS tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség, azonban az eltérés iránya és mértéke más

vizsgálatok eredményeivel is összhangban volt, melyek szerint a nagyobb metabolikus aktivitás kedvezőtlenebb betegségbiológiát tükrözhet.

Korábbi tanulmányok igazolták, hogy az interim PET/CT kedvezőtlen eredménye FL-ben megnövekedett relapszus- vagy progresszió-kockázattal jár (71). Vizsgálatunkban a három ciklus ICT-t követően végzett interim PET/CT a staging vizsgálathoz képest is erősebb prediktív értéket mutatott. A $>3,15$ -ös SUVmax értékkel rendelkező betegek 5 éves PFS-e szignifikánsan rosszabb volt (35% vs. 83%), ami megerősíti, hogy a korai metabolikus válasz jól tükrözi a terápiaérzékenységet. A SUVmax mennyiségi mérőszámként való alkalmazása – a vizuális skálák helyett – elősegítheti a reprodukálhatóságot és a standardizálást a klinikai gyakorlatban.

Az indukciós kezelés befejezését követően végzett restaging PET/CT szintén prediktív értékkel bírt a PFS-re vonatkozóan, a SUVmax cut-off értéke 2,68 volt. Tanulmányunkban ezen vizsgálat prognosztikai ereje mérsékeltebb volt, mint a staging vagy interim képalkotásé, amely részben magyarázható lehet a különböző kezelési protokollokkal, a képalkotás időzítésével, vagy akár a reziduális gyulladás metabolikus aktivitásával. Korábbi közleményekben az EOT PET/CT szintén prognosztikai értékűnek bizonyult a válaszértékelés különböző módjaitól függetlenül. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a PET/CT vizsgálat nemcsak diagnosztikus és stádiumbesorolási eszköz, hanem dinamikus prognosztikai eszközként is alkalmazható FL-ben. Összehasonlító vizsgálatok további pontosítást tehetnek lehetővé az optimális válaszértékelés meghatározásában, melyek közül a Deauville-skálával való értékelés (30,36,72), a SUVmax-ban bekövetkezett változás (Δ SUVmax) (73), illetve a vizsgálatunk során mért cut-off értékek különböző erősségű prediktív értékkel járnak.

Érdekes módon az ASCT kohorszban a SUVmax nem mutatott független prognosztikai értéket, aminek több oka is lehet. Egyrészt a transzplantációra kiválasztott betegek biológiailag már szelektált, gyakran terápiaerezisztens al csoportot képviselnek, ahol az önmagában vett metabolikus aktivitás nem elégséges a betegség agresszivitásának megbízható tükrözésére. Másrészt az interim és pretranszplantációs PET/CT vizsgálatok korlátozott száma csökkenthette a statisztika erejét. Végül, a transzplantáció előtti képalkotás során mért SUVmax értékek gyakran inkább a kezelés következtében kialakult gyulladásos reakciók aktivitását tükrözik, mintsem a viábilis tumorszövetet.

A Ly/Mo arány és a PET/CT-vel mért metabolikus aktivitás együttes értékelése tovább növelte a rizikóbecslés pontosságát. Az emelkedett staging és interim SUVmax, valamint az alacsony Ly/Mo arány kombinációja különösen rossz prognózisú al csoportot jelölt ki, szignifikánsan

rosszabb 5 éves PFS-el. Ez alapján a perifériás vér biomarkereinek és a funkcionális képalkotásnak a kombinációja elősegítheti a korai rizikóbesorolást és a célzott kezelési döntések meghozatalát. Könnyű mérhetősége, alacsony költsége és jelentős prediktív értéke miatt a Ly/Mo arány a jövőben potenciálisan integrálható lehet újonnan kialakított klinikai prognosztikai modellekbe, önállóan, vagy képalkotó és molekuláris jellemzőkkel együtt alkalmazva. Vizsgálatunkban a Ly/Mo arány és a SUVmax együttes értékelése különösen pontos predikciót tett lehetővé, amely megerősíti azt a koncepciót, hogy az immunstátusz és a metabolikus aktivitás kombinált elemzése hasznos eszköz lehet a nagy rizikójú betegek korai azonosítására. Ehhez azonban szükség van multicentrikus, prospektív vizsgálatokra, amelyek validálják az ajánlott cut-off értékeket és megerősítik a marker klinikai hasznosságát.

A korai, azaz a diagnózist követő 24 hónapon belül bekövetkező relapszus vagy progresszió (POD24) a FL-ban szenvedő betegek esetében a kedvezőtlen kimenetel egyik legjelentősebb prediktív tényezője. E fogalom meghonosodása alapvetően Casulo és munkatársai 2015-ös publikációjához köthető, amely a National LymphoCare Study adatbázisának elemzése során igazolta, hogy a POD24-pozitív betegek ötéves OS-e szignifikánsan rosszabb (50%) a POD24-negatív csoporthoz képest (90%) (34). Azóta számos vizsgálat megerősítette a POD24 prognosztikai jelentőségét, és a kockázatalapú terápiás döntéshozatal egyik lehetséges alapkövévé vált (35,74-77). A POD24 azonosításának legnagyobb hátránya, hogy a definíciója kezelési kimenetelen alapul, tehát utólagosan értékelhető, és nem alkalmas a terápia megkezdése előtti rizikóbecslésre. Mauer és munkatársai vizsgálata alapján a nem-agresszív (obszerváció vagy rituximab monoterápia) kezelésben részesülő betegek esetében a korhoz és nemhez illesztett általános populációéval összevethető túlélés figyelhető meg, amennyiben nem következik be 12 hónapon belüli progresszió. Az ICT-ben részesülő betegeknél ugyanez érvényesül POD24-negatív státusz esetén. Ezáltal az elsővonalbeli kezelést követően a 12, illetve a 24 hónapos eseménymentes túlélés (EFS) felülírja a diagnóziskor számolt magas FLIPI rizikót is (78). Jelen dolgozatban a transzplantált betegek körében vizsgáltuk a POD24 státusz hatását a túlélési kimenetelekre. Eredményeink szerint az ASCT-n átesett betegek 78%-a az elsővonalbeli kezelést követően POD24-pozitív volt, és ez a státusz szignifikánsan rövidebb PFS-sel társult a transzplantációt követően. Ugyanakkor OS tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a POD24-pozitív és -negatív csoport között, mely alátámasztja az ASCT jelentőségét a relabáló betegcsoportban.

A POD24 státusz kimagasló prognosztikai jelentőségét figyelembe véve logikus következtetésnek bizonyult, hogy a diagnóziskor alkalmazott prognosztikai modellek

végpontjaként nem a PFS-t vagy OS-t, hanem a POD24 kialakulásának rizikóját érdemes vizsgálni. Számos tanulmány született a már létező prognosztikai modellek POD24 előrejelzésében betöltött szerepének vizsgálatára, illetve újabb modellek megalkotására, melyek célja a POD24 rizikójának minél pontosabb becslése volt.

Egy 2021-es vizsgálat alapján sem az egygéses – mint pl. a *TNFRSF14*, *EZH2* vagy *BCL2* – mutációk, sem a FLIPI, PRIMA-PI, m7-FLIPI vagy a POD24-PI alapján meghatározott magas kockázatú csoportokban nem volt szignifikáns összefüggés a POD24 bekövetkezésével. A POD24 előrejelzésében a PRIMA-PI mutatta a legnagyobb pontosságot (57%), a FLIPI rendelkezett a legnagyobb pozitív prediktív értékkel (64%), míg az m7-FLIPI a legnagyobb negatív prediktív értékkel (82%) (39). Egy másik tanulmány szerint ezzel ellentétben mind a FLIPI, FLIPI2, m7-FLIPI, TMTV, POD24-PI, valamint a FLEX is korrelált a POD24-gyel (79).

Nem publikált eredményeink szerint a kor, nem, staging és interim SUVmax értékek, valamint a szérum LDH szint szignifikánsan összefüggtek a korai progresszióval, és alkalmasak lehetnek a POD24-pozitív betegek korai azonosítására.

Az ASCT szerepe a relabáló vagy refrakter FL kezelésében az elmúlt évtizedekben jelentős figyelmet kapott, különösen a korai progressziót mutató, biológiailag agresszívebb betegcsoport esetében. Bár az ASCT nem tekinthető kuratív terápiának, számos tanulmány igazolta, hogy hozzájárulhat a remisszió elmélyítéséhez és a progressziómentes időszak meghosszabbításához a kemoszenzitív relapszusban szenvedő betegek körében (80).

Jelen vizsgálatban retrospektív módon elemeztük a Debreceni Egyetemen ASCT-n átesett FL betegek klinikai adatait, különös figyelmet fordítva az életkor, a lymphocyta/monocyta (Ly/Mo) arány, a PET/CT paraméterek, valamint a POD24 státusz túlélésre gyakorolt hatására. Eredményeink alapján az életkor és a Ly/Mo arány jelentős prediktív tényezőként jelent meg a transzplantáció utáni PFS szempontjából. Az ASCT előtti $\geq 2,675$ -ös Ly/Mo arány, valamint a 47 év feletti életkor szignifikánsan rövidebb PFS-t eredményezett. Ez a megfigyelés összhangban áll olyan korábbi publikációkkal, amelyek hangsúlyozták, hogy az életkor szoros kapcsolatban áll az autológ transzplantáció kimenetelével (57,81,82). Ennek alapja a komorbiditások gyakoribb előfordulása és a kondicionáló kezeléssel szembeni csökkent tolerancia mellett az immunrendszer megváltozott regenerációs képessége.

Az ASCT-n átesett betegek esetében a transzplantáció előtti PET/CT eredmények prognosztikus szerepe ellentmondásos (57,83). Vizsgálatunkban a PET/CT nem transzplantált betegcsoportban mutatott prognosztikai szerepével ellentétben a pretranszplantációs PET/CT-n

mutatott SUVmax érték – mely jól tükrözi a transzplantációt megelőző terápiás válasz mélységét – nem bírt önálló prediktív értékkel az ASCT kohorszban. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a transzplantációra szelektált betegek jelentős része már több vonalbeli terápiában részesült, így a metabolikus aktivitás gyulladásos szöveti aktivitást is tükrözhet, nem kellően érzékeny a viábilis tumorsejtek kimutatására, és nem feltétlenül korrelál a tényleges relapszuskockázattal. Ez a megfigyelés rávilágít arra, hogy a klasszikus válaszkritériumok mellett szükség lehet új, komplex biomarker panelek bevezetésére, amelyek figyelembe veszik a perifériás immunstátuszt, valamint a genetikai/molekuláris jellemzőket.

A POD24 státusz vizsgálata során kimutattuk, hogy azok a betegek, akik az elsővonalbeli kezelés után 24 hónapon belül progressziót mutattak, szignifikánsan rosszabb PFS-t értek el a transzplantációt követően, mint a késői relapszusban transzplantáltak. Ugyanakkor az OS-re gyakorolt hatás nem volt szignifikáns, ami feltehetően a transzplantáció utáni mentő kezelési lehetőségek, valamint a fiatalabb, jó állapotú betegek kedvezőbb kezelhetőségével magyarázható. Eredményeink összhangban állnak Casulo és mások korábbi megfigyeléseivel, akik szintén kiemelték a POD24 jelentőségét, valamint azt, hogy a transzplantáció csökkentheti ugyan a korai progresszióval járó kockázatot, de nem képes teljes mértékben kiegyenlíteni a kiindulási biológiai különbségeket (81).

Összességében eredményeink megerősítik, hogy az ASCT megfelelő kezelési opció lehet a POD24-pozitív, de kemoterápiára érzékeny betegek számára, ugyanakkor szükség van olyan prediktív faktorok azonosítására, amelyek segítenek kiválasztani azokat a betegeket, akik valóban profitálhatnak ebből a beavatkozásból. A Ly/Mo arány és az életkor kombinációja ígéretes, könnyen elérhető eszköz lehet ezen döntések támogatására.

7. Új megállapítások

1. Magyarországi betegcsoporton elsőként igazoltuk a lymphocyta/monocyta arány (Ly/Mo) prognosztikai értékét frissen diagnosztizált follicularis lymphomás betegek körében. A Ly/Mo arány a PFS független prediktorának bizonyult.
2. Kombinált rizikómodell alkalmazásával kimutattuk, hogy a Ly/Mo arány és a staging PET/CT SUVmax együttes értékelése révén pontosabban azonosíthatók a nagy kockázatú, szignifikánsan rövidebb PFS-re számító betegek.
3. A 3. ciklus után végzett, interim PET/CT-n mért SUVmax érték a retrospektív, real-world kohorszunk esetében szignifikánsan elkülönítette a PFS vonatkozásában az újonnan diagnosztizált FL-es betegeket, mely a staging PET/CT SUVmax értékének figyelembevételével még tovább pontosítható.
4. Megállapítottuk, hogy az ASCT előtti Ly/Mo arány $\geq 2,675$ és a 47 év feletti életkor együttes jelenléte a PFS szignifikáns romlásával jár együtt. Ez az összefüggés segíthet a transzplantációra történő betegkiválasztás pontosításában.
5. Az első kezelést követő POD24 státusz a transzplantált betegcsoportban is igazolhatóan kedvezőtlen prognosztikai tényezőként jelent meg, amely a PFS szignifikáns csökkenésével járt.

8. Összefoglalás

A follicularis lymphoma (FL) az indolens non-Hodgkin lymphomák leggyakoribb típusa, amelyet általánosságban kedvező prognózis, ugyanakkor heterogén betegségfolyás jellemez. A betegek jelentős hányadánál az elsővonalbeli kezelés után 24 hónapon belül progresszió (POD24) lép fel, amely szignifikánsan rosszabb hosszútávú túléléssel jár. Mindez kiemeli a megbízható, klinikailag jól alkalmazható prognosztikai tényezők azonosításának jelentőségét.

Jelen doktori értekezés célja az volt, hogy két, retrospektív módon elemzett betegcsoport – egy elsővonalbeli FL populáció és egy ASCT-n átesett betegcsoport – adatainak segítségével meghatározza azokat a biológiai, klinikai és képalkotó paramétereket, amelyek hozzájárulhatnak a rizikóalapú terápiás döntések megalapozásához. Kiemelt célként fogalmazódott meg a perifériás vérben meghatározható lymphocyta/monocyta arány (Ly/Mo), valamint a PET/CT vizsgálatok során mért SUVmax értékek prognosztikai szerepének vizsgálata.

Az eredmények alapján a Ly/Mo arány a PFS független prognosztikai tényezője volt a frissen diagnosztizált FL betegcsoportban és a 47 évnél idősebb, ASCT-ben részesült betegeknél. A nem transzplantált betegcsoportban a staging, interim és restaging PET/CT során mért SUVmax értékek is szignifikáns prognosztikai szereppel bírtak PFS szempontjából.

A Ly/Mo arány és SUVmax együttes értékelése lehetőséget adott kombinált rizikómodellek kialakítására, amelyek segítségével pontosabban azonosíthatók voltak a korai progresszió (POD24) szempontjából veszélyeztetett betegek.

A transzplantált betegek között a POD24 státusz szintén szignifikánsan rosszabb PFS-sel járt.

A Ly/Mo arány és a SUVmax egyaránt könnyen hozzáférhető, költséghatékony biomarkerek, amelyek értékes prognosztikai információval szolgálnak FL-ben. Kombinált alkalmazásuk hozzájárulhat a kockázat-alapú kezelési döntések támogatásához, beleértve az ASCT időzítését is.

A dolgozatban megfogalmazott új tudományos eredmények további validálása prospektív, multicentrikus vizsgálatok keretében indokolt. Emellett szükséges lehet a biomarkerek integrálása a molekuláris rizikómodellekbe is, amelyek még pontosabbá tehetik a betegek egyéni kockázatbecslését és a terápiás döntéshozatalt.

9. Summary

Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent non-Hodgkin lymphoma, generally characterized by a favorable prognosis but a heterogeneous disease course. In a substantial proportion of patients, disease progression occurs within 24 months after first-line treatment (POD24), which is associated with significantly poorer long-term survival. This underlines the importance of identifying reliable, clinically applicable prognostic factors.

The aim of this doctoral thesis was to determine, using data from two retrospectively analyzed patient cohorts – one consisting of first-line FL patients and another of patients who underwent ASCT – the biological, clinical, and imaging parameters that may support risk-adapted therapeutic decision-making. A key objective was to investigate the prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio (Ly/Mo) measured in peripheral blood, as well as SUVmax values obtained from PET/CT examinations.

According to the results, the Ly/Mo ratio was an independent prognostic factor for progression-free survival (PFS) in the newly diagnosed FL cohort and in patients over 47 years of age who underwent ASCT. In the non-transplanted cohort, SUVmax values measured at staging, interim, and restaging PET/CT scans also had significant prognostic relevance for PFS.

The combined evaluation of Ly/Mo ratio and SUVmax enabled the development of composite risk models that more accurately identified patients at risk for early progression (POD24). Among transplanted patients, POD24 status was likewise associated with significantly worse PFS.

Both Ly/Mo ratio and SUVmax are easily accessible, cost-effective biomarkers that provide valuable prognostic information in FL. Their combined application may contribute to supporting risk-adapted treatment decisions, including the timing of ASCT.

The novel scientific findings presented in this thesis warrant further validation in prospective, multicenter studies. In addition, the integration of these biomarkers into molecular risk models may further improve individualized risk assessment and therapeutic decision-making for patients.

10. Irodalomjegyzék

1. Carbone, Antonino, Sandrine Roulland, Annunziata Gloghini et al. Follicular Lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019; 5:83: 1–20.
2. Morton, Lindsay M., Sophia S. Wang, Susan S. Devesa et al. Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006; 107: 265–76.
3. Shirley, Megan H., Shameq Sayeed, Isobel Barnes et al. Incidence of Haematological Malignancies by Ethnic Group in England, 2001–7. *British Journal of Haematology*. 2013; 163: 465–477.
4. Nishikori, Momoko . Recent Advances in Understanding the Biology of Follicular Lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2024; 121: 326–330.
5. Khanlari, Mahsa and Jennifer R. Chapman. Follicular Lymphoma: Updates for Pathologists. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2022; 56: 1–15.
6. Agopian, Julie, Jean-Marc Navarro, Anne-Claire Gac et al. Agricultural Pesticide Exposure and the Molecular Connection to Lymphomagenesis. *Journal of Experimental Medicine*. 2009; 206: 1473–83.
7. Salaverria, Itziar, Oliver Weigert, and Leticia Quintanilla-Martinez. The Clinical and Molecular Taxonomy of T(14;18)-Negative Follicular Lymphomas. *Blood Advances*. 2023; 7: 5258–5271.
8. Nann, Dominik, Joan E. Ramis-Zaldivar, Inga Müller et al. Follicular Lymphoma T(14;18)-Negative is Genetically a Heterogeneous Disease. *Blood Advances*. 2020; 4: 5652–5665.
9. Quail, Daniela F. and Johanna A. Joyce. Microenvironmental Regulation of Tumor Progression and Metastasis. *Nature Medicine*. 2014; 19: 1423–37.
10. Hanahan, Douglas and Robert A. Weinberg. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144: 646–74.
11. Arneth, Borros . Tumor Microenvironment. *Medicina*. 2019; 56: 15–35.
12. Sica, Antonio and Alberto Mantovani. Macrophage Plasticity and Polarization: In Vivo Veritas. *Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122: 787–95.
13. Noy, Roy and Jeffrey W. Pollard. Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy. *Immunity*. 2014; 41: 49–62.
14. Nath, Karthik, Hennes Tsang, and Maher K. Gandhi. Tumor Microenvironment of Follicular Lymphoma. *Annals of Lymphoma*. 2021; 5: 28–46.
15. Gouni, Sushanth, Mario L. Marques-Piubelli, and Paolo Strati. Follicular Lymphoma and Macrophages: Impact of Approved and Novel Therapies. *Blood Advances*. 2021; 5: 4303–12.

16. Farinha, Pedro, Hamid Masoudi, Brian F. Skinnider et al. Analysis of Multiple Biomarkers shows that Lymphoma-Associated Macrophage (LAM) Content is an Independent Predictor of Survival in Follicular Lymphoma (FL). *Blood*. 2025; 106: 2169–74.
17. Dave, Sandeep S., George Wright, Bruce Tan et al. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351 (21): 2159–69.
18. Jacobsen, Eric . Follicular Lymphoma: 2023 Update on Diagnosis and Management. *American Journal of Hematology*. 2022; 97: 1638–51.
19. Fernández De Larrea, Carlos, Antonio Martínez-pozo, Santiago Mercadal et al. Initial Features and Outcome of Cutaneous and Non-cutaneous Primary Extranodal Follicular Lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2011; 153: 334–40.
20. Choi, Sarah M., Bryan L. Betz, and Anamarija M. Perry. Follicular Lymphoma Diagnostic Caveats and Updates. 2018; 1330–40.
21. Mann, Risa B. and Costan W. Berard. Criteria for the Cytologic Subclassification of Follicular Lymphomas: A Proposed Alternative Method. *Hematological Oncology*. 1983; 1: 187–92.
22. Gascoyne, Randy D. XIV. the Pathology of Transformation of Indolent B Cell Lymphomas. 75–79.
23. Cheson, Bruce D. Staging and Response Assessment in Lymphomas: The New Lugano Classification. *Chinese Clinical Oncology*. 1–9.
24. Shipp, Margaret A. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 329: 987–94.
25. Lopez-Guillermo, Armando, Emilio Montserrat, Francesc Bosch et al. Applicability of the International Index for Aggressive Lymphomas to Patients with Low-Grade Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 1343–8.
26. Mozas, Pablo, Andrea Rivero, and Armando López-Guillermo. Past, Present and Future of Prognostic Scores in Follicular Lymphoma. *Blood Reviews*. 2021; 50: 1–12.
27. Federico, Massimo, Umberto Vitolo, Pier L. Zinzani et al. Prognosis of Follicular Lymphoma: A Predictive Model Based on a Retrospective Analysis of 987 Cases. *Blood*. 2000; 95: 783–9.
28. Colombat, Philippe, Reyes Arranz, Monica Bellei et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 2014; 104: 1258–88.
29. Federico, Massimo, Monica Bellei, Luigi Marcheselli et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27: 4555–62.

30. Luminari, Stefano, I. Biasoli, L. Arcaini et al. The use of FDG-PET in the Initial Staging of 142 Patients with Follicular Lymphoma: A Retrospective Study from the FOLL05 Randomized Trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Annals of Oncology*. 2013; 24: 2108–12.
31. Zheng, Yaxin, Jun Liu, Junqi Si et al. Positron Emission Tomography to Detect Bone Marrow Involvement for Patients with Follicular Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Hematology*. 2023; 102: 2403–12.
32. Pastore, Alessandro, Vindi Jurinovic, Robert Kridel et al. Integration of Gene Mutations in Risk Prognostication for Patients Receiving First-Line Immunochemotherapy for Follicular Lymphoma: A Retrospective Analysis of a Prospective Clinical Trial and Validation in a Population-Based Registry. *The Lancet Oncology*. 2015; 16: 1–12.
33. Jurinovic, Vindi, Verena Passerini, Mikkel Z. Oestergaard et al. Evaluation of the M7-FLIPI in Patients with Follicular Lymphoma Treated within the Gallium Trial: EZH2 Mutation Status may be a Predictive Marker for Differential Efficacy of Chemotherapy. *Blood*. 134: 122.
34. Casulo, Carla, Michelle Byrtek, Keith L. Dawson et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis from the National LymphoCare Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33: 2516–22.
35. Jurinovic, Vindi, Robert Kridel, Annette M. Staiger et al. Clinicogenetic Risk Models Predict Early Progression of Follicular Lymphoma After First-Line Immunochemotherapy. *Blood*. 2016; 128: 1112–20.
36. Trotman, Judith, Stefano Luminari, Sami Boussetta et al. Prognostic Value of PET-CT After First-Line Therapy in Patients with Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Central Scan Review in Three Multicentre Studies. *Lancet Haematol*. 2014; 1: 17–27.
37. Meignan, Michel, Anne S. Cottreau, Annibale Versari et al. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34: 3618–26.
38. Bachy, Emmanuel, Matthew J. Maurer, Thomas M. Habermann et al. A Simplified Scoring System in De Novo Follicular Lymphoma Treated Initially with Immunochemotherapy. 49–58.
39. Wu, Wei, Alessio Bruscaggin, Alexandra Valera et al. Evaluation of the Different Stratification Models for POD24 Prediction in Patients with Follicular Lymphoma. *Blood*. 2023; 136: 24.
40. Huet, Sarah, Bruno Tesson, Jean-Philippe Jais et al. A Gene-Expression Profiling Score for Prediction of Outcome in Patients with Follicular Lymphoma: A Retrospective Training and Validation Analysis in Three International Cohorts. *The Lancet Oncology*. 2018; 19: 549–561.
41. Yang, George, Matthew Mills, Youngchul Kim et al. Enhancement of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) with Lymphopenia (FLIPI-L): A Predictor for overall Survival and Histologic Transformation. *Blood Cancer Journal*. 2020; 9: 104–8.

42. Mir, Farheen, Federico Mattiello, Andrew Grigg et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A New Clinical Prognostic Model that is Superior to Existing Risk Scores for Predicting Progression-free Survival and Early Treatment Failure After Frontline Immunochemotherapy. *American Journal of Hematology*. 2020; 95: 1503–10.
43. Brice, P., Y. Bastion, E. Lepage et al. Comparison in Low-Tumor-Burden Follicular Lymphomas between an Initial no-Treatment Policy, Prednimustine, Or Interferon Alfa : A Randomized Study from the Groupe D'etude Des Lymphomes Folliculaires. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15: 1110–7.
44. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-Term Effect of a Watch and Wait Policy Versus Immediate Systemic Treatment for Asymptomatic Advanced-Stage Non-Hodgkin Lymphoma: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2003; 362: 516–522.
45. Cartron, Guillaume and Judith Trotman. Time for an Individualized Approach to First-Line Management of Follicular Lymphoma. *Haematologica*. 2022; 107: 7–18.
46. Dreyling, M., M. Ghielmini, S. Rule et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*. 2021; 32: 1–24.
47. Liu, Jing, Fenghua Gao, Tingting Zhang et al. Time to Lymphoma Treatment within 24 Months in ‘Watch and Wait’ Follicular Lymphoma is Associated with Inferior Outcomes: A Multicentre Analysis. *British Journal of Haematology*. 2024; 205: 1815–1824.
48. Milpied, Pierre, Anita K. Gandhi, Guillaume Cartron et al. Follicular Lymphoma Dynamics. *Advances in Immunology*. 2021; 43–103.
49. Marcus, Robert, Andrew Davies, Kiyoshi Ando et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377: 1331–44.
50. Hiddemann, Wolfgang, Michael Kneba, Martin Dreyling et al. Frontline Therapy with Rituximab Added to the Combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) significantly Improves the Outcome for Patients with Advanced-Stage Follicular Lymphoma Compared with Therapy with CHOP Alone: Results of a Prospective Randomized Study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005; 106: 3725.
51. Bachy, Emmanuel, John F. Seymour, Pierre Feugier et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients with Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. 2815–2824.
52. Rummel, Mathias J., Norbert Niederle, Georg Maschmeyer et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment for Patients with Indolent and Mantle-Cell Lymphomas: An Open-Label, Multicentre, Randomised, Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet*. 2013; 381: 1203–1210.
53. Flinn, Ian W., Richard Van Der Jagt, Brad Kahl et al. First-Line Treatment of Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Or Mantle-Cell Lymphoma with Bendamustine Plus

Rituximab Versus R-CHOP Or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. 984–91.

54. Wang, Yucai, Shouhao Zhou, Xinyue Qi et al. Efficacy of Front-Line Immunochemotherapy for Follicular Lymphoma: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Blood Cancer Journal*. 2022; 12: 1–9.

55. Schneider, Tamás, András Rosta, Hajna Losonczy et al. Efficacy and Tolerability of a 2-Year Rituximab Maintenance Therapy in Patients with Advanced Follicular Lymphoma After Induction of Response with Rituximab-Containing First Line-Regimens (HUSOM Study). *Pathol. Oncol. Res*. 2017; 24: .

56. Ghione, Paola, Maria L. Palomba, Hervé Ghesquieres et al. Treatment Patterns and Outcomes in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-5 Study. *Haematologica*. 2022; 108: 822–32.

57. Kuruvilla, John . The Role of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Management of Indolent B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2016; 127: 2093–2100.

58. Caridà, Giulio, Enrica A. Martino, Antonella Bruzzese et al. Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Current Advances and Emerging Perspectives. *European Journal of Haematology*. 2025; 1–10.

59. Cheson, Bruce D., Neil Chua, Jiri Mayer et al. Overall Survival Benefit in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 36: 2259–66.

60. Leonard, John P., Marek Trneny, Koji Izutsu et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed Or Refractory Indolent Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37: 1188–200.

61. Mey, Ulrich, Kantonsspital Graubünden, Daniel Rauch et al. Six-Month Rituximab-Lenalidomide Regimen in Advanced Untreated Follicular Lymphoma: SAKK 35/10 Trial 10-Year Update. 2025; 1–20.

62. Zinzani, Pier L., Jiří Mayer, Christopher R. Flowers et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients with Relapsed Or Refractory Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41: 5107–17.

63. Morschhauser, Franck, Hervé Tilly, Aristeidis Chaidos et al. Tazemetostat for Patients with Relapsed Or Refractory Follicular Lymphoma: An Open-Label, Single-Arm, Multicentre, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*. 2020; 21: 1433–1442.

64. Norman, Jane E., Harry C. Schouten, Peter Dreger et al. The Role of Stem Cell Transplantation in the Management of Relapsed Follicular Lymphoma in the Era of Targeted Therapies. *Bone Marrow Transplantation*. 2018; 54: 787–97.

65. Sehn, Laurie H., Kai Hübel, Stefano Luminari et al. Tafasitamab, Lenalidomide, and Rituximab in Relapsed Or Refractory Follicular Lymphoma (inMIND): A Global, Phase 3, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*. 2025; 407: 133–146.
66. Kridel, Robert, King Tan, Abdulwahab J. Al-Tourah et al. Tumor-Associated Macrophages Predict Outcome in Follicular Lymphoma. *Blood*. 2012; 120: 682.
67. Belotti, Angelo, Elisa Doni, Silvia Bolis et al. Peripheral Blood Lymphocyte/Monocyte Ratio Predicts Outcome in Follicular Lymphoma and in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients in the Rituximab Era. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015; 15: 208–13.
68. Lee, Shing F. and Miguel A. Luque-Fernandez. Prognostic Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Follicular Lymphoma: A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open*. 2017; 7: 17904–11.
69. Porrata, Luis F., Kay Ristow, Joseph P. Colgan et al. Peripheral Blood Lymphocyte/Monocyte Ratio at Diagnosis and Survival in Classical Hodgkin's Lymphoma. *Haematologica*. 2011; 97: 262–9.
70. Simon, Zsofia, S. Barna, Z. Miltenyi et al. Combined Prognostic Value of Absolute Lymphocyte/Monocyte Ratio in Peripheral Blood and Interim PET/CT Results in Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2015; 103: 63–9.
71. Boo, Sun H., Soo J. Kwon, Je R. Yoo et al. Predictive Value of Interim and End-of-Therapy 18F-FDG PET/CT in Patients with Follicular Lymphoma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019; 53: 263–9.
72. Trotman, Judith, Marion Fournier, Thierry Lamy et al. Positron Emission Tomography–Computed Tomography (PET-CT) After Induction Therapy is Highly Predictive of Patient Outcome in Follicular Lymphoma: Analysis of PET-CT in a Subset of PRIMA Trial Participants. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 3194–200.
73. Zhou, Yeye, Zixuan Zhao, Jihui Li et al. Prognostic Values of Baseline, Interim and End-of-Therapy 18F-FDG PET/CT in Patients with Follicular Lymphoma. *Cancer Management and Research*. 2019; Volume11: 6871–85.
74. Narita, Hinako, Kai Kuroiwa, Yukiko Kawaguchi et al. High Ki-67 Expression Predicting a Risk Factor for the Progression of Disease within 24 Months and Microenvironment in Follicular Lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25: 11057–70.
75. Sortais, Clara, Anne Lok, Benoit Tessoulin et al. Progression of Disease within 2 Years (POD24) is a Clinically Relevant Endpoint to Identify High-Risk Follicular Lymphoma Patients in Real Life. *Annals of Hematology*. 2020; 99: 1595–604.
76. Muntanola, Ana, Pablo Mozas, Santiago Mercadal et al. Early Progression in Follicular Lymphoma in the Absence of Histological Transformation Or High-risk Follicular Lymphoma International Prognostic Index Still has a Favourable Outcome. *British Journal of Haematology*. 2022; 200: 306–14.

77. Enemark, Marie H., Jonas K. Hemmingsen, Maja D. Andersen et al. Progression of Disease within 24 Months (POD24) in Follicular Lymphoma in the Rituximab Era: Incidence, Clinicopathological Risk Factors, and Outcome in a Population-Based Danish Cohort. *Blood Cancer Journal*. 2024; 14: 167–70.
78. Maurer, Matthew J., Emmanuel Bachy, Hervé Ghesquières et al. Early Event Status Informs Subsequent Outcome in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2017; 91: 1096–1101.
79. Nogueira, Daniel S., Luís A. D. P. C. Lage, Hebert F. Culler et al. Follicular Lymphoma: Refining Prognostic Models and Impact of Pod-24 in Clinical Outcomes. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2022; 22: 67.
80. Sebban, Catherine, Pauline Brice, Richard Delarue et al. Impact of Rituximab and/Or High-Dose Therapy with Autotransplant at Time of Relapse in Patients with Follicular Lymphoma: A GELA Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26: 3614–20.
81. Casulo, Carla, Jonathan W. Friedberg, Kwang W. Ahn et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018; 24: 1163–1171.
82. Evens, Andrew M., Ann Vanderplas, Ann S. Lacasce et al. Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma Relapsed/Refractory After Prior Rituximab. *Cancer*. 2013; 119: 3662–71.
83. Eyre, Toby A., Sally F. Barrington, Jessica Okosun et al. Impact of Positron Emission Tomography - Computed Tomography Status on Progression-Free Survival for Relapsed Follicular Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Haematologica*. 2023; 108: 785–96.

11. Tárgyszavak

Tárgyszavak: follicularis lymphoma, PET/CT, lymphocyta/monocyta arány, prognózis, autológ őssejt-transzplantáció, POD24

Keywords: follicular lymphoma, PET/CT, lymphocyte-to-monocyte ratio, prognosis, autologous stem cell transplantation, POD24

12. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani családomnak, férjemnek és gyerekeimnek, hogy mindenben támogattak és legnagyobb tanítóim az életben.

Köszönettel tartozom Dr. Simon Zsófia egykori és Dr. Jóna Ádám jelenlegi témavezetőmnek az inspiráló ötleteikért és szakmai támogatásukért. Köszönöm Illés Árpád Professzor Úrnak a soha véget nem érő noszogatót, elvárásokat és a munkafeltételek biztosítását, ami nélkül ez a munka nem születhetett volna meg.

Köszönet illeti Kollegáimat és köztük Barátaimat a lelkes, jó hangulatú és segítőkész közegért, ami mind a klinikai, mind a tudományos munkámat segítette az elmúlt évek során.

Végül köszönöm Hodosi Katalinnak a statisztikai számításokban nyújtott segítségét.

13. Közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/205/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kenyeres Anna

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kenyeres, A.**, Kiss, E., Simon, Z., Illés, Á., Jóna, Á.: Age and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic factors for autologous transplantation in the treatment of patients with follicular lymphoma.
J. Int. Med. Res. 52 (2), 1-10, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/03000605231221012>
IF: 1.4 (2023)
2. Jóna, Á., **Kenyeres, A.**, Barna, S., Illés, Á., Simon, Z.: Clinical and biological prognostic factors in follicular lymphoma patients.
PLoS One. 17 (8), 1-14, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0272787>
IF: 3.7

További közlemények

3. Kiss, E., **Kenyeres, A.**, Illés, Á., Simon, Z., Jóna, Á.: Klinikai és biológiai prognosztikai tényezők vizsgálata folliculáris lymphomás betegek kezelése során.
Hematol. Transzfuziol. 56 (2), 66-75, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2023.00174>
4. Szabó, I. L., **Kenyeres, A.**, Szegedi, A., Szöllősi, A. G.: Heme Oxygenase and the Skin in Health and Disease.
Curr. Pharm. Design. 24 (20), 2303-2310, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180717155953>
IF: 2.412





5. Szabó, I. L., Ócsai, H., Kiss, B. K., Kékedi, K., Kósa, P., Várvolgyi, T., Kun, E., **Kenyeres, A.**, Szöllősi, A. G., Remenyik, É., Emri, G.: BRAF-mutáció pozitív áttétes melanoma célzott gyógyszeres kezelése.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93 (4), 160-167, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2017.93.4.4>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,512

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,1**

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, 2025.05.13.

