

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Obajed Al-Ali Nóra**

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

**DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**DEBRECEN, 2026**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

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

**Dr. Obajed Al-Ali Nóra**

**Témavezető: Dr. Váróczy László**



**DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**DEBRECEN, 2026**

## Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék .....	3
Rövidítések jegyzéke.....	5
1 Bevezetés .....	7
2 Irodalmi áttekintés .....	9
2.1 Epidemiológia.....	9
2.2 Patogenezis .....	10
2.2.1 A betegség előfázisai .....	10
2.2.2 Genetikai eltérések .....	11
2.2.2.1 Alapító genetikai eltérések .....	11
2.2.2.2 Másodlagos genetikai eltérések .....	12
2.2.3 Mikrokörnyezet szerepe .....	13
2.2.3.1 Mikrokörnyezeti markerek .....	13
2.3 Tünettan .....	16
2.4 Diagnosztika .....	17
2.4.1 Laboratóriumi vizsgálatok.....	17
2.4.2 Képalkotó vizsgálatok .....	18
2.4.3 Diagnosztikus kritériumok .....	18
2.5 Stádium és rizikóbesorolás .....	19
2.6 Kezelés.....	21
2.6.1 A myeloma multiplexben alkalmazott gyógyszer-csoportok .....	23
2.6.1.1 Hagyományos szerek.....	23
2.6.1.2 Immunmoduláns szerek (IMiD-ek) .....	23
2.6.1.3 Proteosoma gátlók .....	24
2.6.1.4 Biológiai terápiák .....	24
2.6.1.5 Egyéb jelátvitel-gátlók.....	25
2.6.1.6 Kiegészítő terápia .....	25
2.6.2 Elsővonalbeli terápia .....	26
2.6.3 Az autológ hemopoieticus őssejtátültetés .....	28
2.6.3.1 Háttér .....	28
2.6.3.2 Az őssejtgyűjtés .....	29
2.6.3.3 A transzplantáció .....	30
2.6.4 Refrakter-relabáló MM (RRMM) kezelése .....	31
2.6.5 Speciális helyzetek .....	33

3	Célkitűzések.....	34
4	Betegek és módszerek.....	35
4.1	Őssejtmobilizációs stratégiák összehasonlítása.....	35
4.1.1	Betegek.....	35
4.1.2	Módszerek.....	36
4.2	Biomarkerek vizsgálata.....	36
4.2.1	Betegek.....	36
4.2.2	Módszerek.....	37
5	Eredmények.....	38
5.1	Őssejtmobilizációs stratégiák összehasonlítása.....	38
5.1.1	A betegek tulajdonságai.....	38
5.1.2	Őssejtmobilizáció hatékonysága.....	40
5.2	Biomarkerek vizsgálata.....	44
5.2.1	A betegek tulajdonságai.....	44
5.2.2	Korreláció a betegek biológiai jellemzőivel és a betegség jellemzőivel.....	45
5.2.2.1	Adipokinek korrelációja a terápiás válasszal.....	47
5.2.2.2	Biomarker szintek a beteg- és kontroll csoportban.....	47
6	Megbeszélés.....	49
7	Új megállapítások.....	58
8	Összefoglalás.....	59
9	Irodalomjegyzék.....	61
10	Tárgyszavak.....	69
11	Köszönetnyilvánítás.....	70
12	Közlemények.....	71

## Rövidítések jegyzéke

ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity (antitest dependens celluláris cytotoxicitás)
AKT	protein kinase B (protein kináz B)
AL	light chain (könnyűlánc)
AHSCT	autologous haematopoietic stem cell transplantation (autológ hemopoieticus őssejt-transzplantáció)
BCMA	B-cell maturation antigen (B-sejt érési antigén)
BCL2	B-cell lymphoma 2 (B-sejt limfóma 2)
ASO-qPCR	allele specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction (allél-specifikus oligonukleotid mennyiségi valós idejű polimeráz-láncreakció)
B2MG	beta-2-microglobulin (béta-2-mikroglobulin)
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell therapy (kiméra antigénreceptorral felruházott T-sejt terápia)
CD	cluster of differentiation (differenciációs csoport)
CELMoDs	cereblon E3 ligase modulators (cereblon E3 ligáz modulátorok)
CFD	complement factor D (komplementfaktor D)
COVID-19	coronavirus disease 2019 (koronavírus betegség 2019)
CRAB	hypercalcaemia (C), veseelégtelenség (R - renal failure), anaemia (A), csontlesiók (B) - bone lesions
CRS	cytokine release syndrome (citokin felszabadulási szindróma)
CT	computed tomography (komputer tomográfia)
Dara-Rd	daratumumab, lenalidomid, dexamethason
Dara-VRd	daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexamethason
DEKK	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
DNS	deoxyribonucleic acid (dezoxiribonukleinsav)
EDAP	etopozid, dexamethason, cytarabin, cisplatin
eGFR	estimated glomerular filtration rate (becsült filtrációs ráta)
ESMO	European Society for Medical Oncology (Európai Orvosi Onkológiai Társaság)
FDA	Food and Drug Administration (Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala)
FISH	fluorescence in situ hybridization (fluoreszcens in situ hibridizáció)
FGFR3	fibroblast growth factor receptor 3 (fibroblast növekedési faktor receptor 3)
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor (granulocita-kolónia stimuláló faktor)
GPRC5D	G-protein-coupled receptor class C group 5 member D (G-protein-kapcsolt receptor, C-csoport, 5. tag, D-alegység)
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (immueffektorsejttel összefüggő neurotoxicitási szindróma)
Ig	immunglobulin
IgH	immunglobulin heavy chain (immunglobulin nehézlánc)
IgG1κ	immunglobulin G1 kappa
IL	interleukin
IMiD	immunomodulatory drug (immunmoduláns szer)
IMWG	International Myeloma Working Group (Nemzetközi Myeloma Munkacsoport)
ISS	International Staging System (Nemzetközi Stádiummeghatározó Rendszer)
JAK-STAT	Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (Janus kináz/jelátvivő és transzkripció aktivátor)
LDH	lactate dehydrogenase (laktát dehidrogenáz)
MAF	musculoaponeurotic fibrosarcoma (muskuloaponeurotikus fibrosarkóma)
MAPK	mitogen-activated protein kinase (mitogén-aktiválta protein kináz)

MM	myeloma multiplex (plazmasejtes mielóma/mielóma multiplex)
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance (nem meghatározható jelentőségű monoklonális gammopathia)
MMSET	myeloma SET domain protein (mielóma SET domén fehérje)
MRD	minimal residual disease (minimális reziduális betegség)
MRI	magnetic resonance imaging (mágneses magrezonancia képalkotó)
MPO	myeloperoxidase (myeloperoxidáz)
MYC	myelocytosarcoma oncogene (mielocytimatózis onkogén)
mSMART	Mayo Stratification for myeloma and risk-adapted therapy (Mayo mielóma és rizikóadaptált terápia stratifikáció)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Egyesült Államokbeli Nemzeti Rák Egységsszervezet)
NFκB	nuclear factor kappa B (nukleáris faktor kappa B)
NK	natural killer (természetes ölő)
NGS	next generation sequencing (újgenerációs szekvenálás)
NR	no response, stable disease (nincs válasz, stabil betegség)
OS	overall survival (teljes túlélés)
PET/CT	positron emission and computed tomography (pozitron emissziós és komputer tomográfia)
PFS	progression-free survival (progressziómentes túlélés)
PI3K-AKT	phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B (foszfatidil 3 kináz/protein kináz B)
PD	progressive disease (progresszív betegség)
PR	partial response (parciális válasz)
PON-1	paraoxonase 1 (paraoxonáz 1)
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (nukleáris faktor kappa B ligand receptor aktivátor)
R-ISS	Revised International Staging System (Átdolgozott Nemzetközi Stádiummeghatározó Rendszer)
RNS	ribonucleic acid (ribonukleinsav)
RRMM	relapsed and refractory multiple myeloma (refrakter-relabáló myeloma multiplex)
SD	stable disease (stabil betegség)
SLAMF-7	signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (jelátviteli limfocita aktiváló molekula 7)
TGF-β	transforming growth factor beta (transzformáló növekedési faktor béta)
TSP-1	thrombospondin 1
VCD	bortezomib, cyclophosphamid, dexamethason
VMP	bortezomib, melphalan, prednisolon
VGPR	very good partial response (nagyon jó parciális válasz)
VRd	bortezomib, lenalidomid, dexamethason
VRd-PACE	bortezomib, lenalidomid, dexamethason, cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid
VTd-PACE	bortezomib, thalidomid, dexamethason, cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid
VTd	bortezomib, thalidomid, dexamethason
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

## 1 Bevezetés

A myeloma multiplex (MM) az egyik legösszetettebb és legnagyobb kihívást jelentő hematológiai malignitás. Biológiai heterogenitása, visszatérő relapszusokra való hajlama és az egyre szélesedő terápiás lehetőségek miatt jelentős klinikai és tudományos érdeklődés középpontjában áll. Bár az elmúlt két évtizedben az immunmoduláns szerek, a proteosoma gátlók, a monoklonális antitestek és a modern immunterápiák bevezetésével forradalmi változások történtek az MM terápiájában, a betegség természetes lefolyását alapvetően nem sikerült megváltoztatni. A legtöbb beteg számára a terápia célja ma is a tartós remissziók elérése és az életminőség javítása.

Ebben a gyorsan fejlődő terápiás környezetben továbbra is az autológ őssejt-transzplantáció (AHSCT) az egyik legjobb eszköz a hosszan tartó remisszió elérésére. A modern indukciós kezelések hatékonysága azonban felveti annak kérdését, hogy a transzplantáció minden arra alkalmas beteg esetében elengedhetetlen-e, illetve milyen tényezők befolyásolják a sikeres őssejtmobilizációt. A klinikai gyakorlatban több, eltérő hatékonyságú és erőforrás-igényű mobilizációs stratégia alkalmazható, amelyek közvetlenül meghatározzák a gyűjthető CD34+ sejtszámot, a szükséges aferezisek számát és az esetleges szövődmények gyakoriságát. Mivel ezek a különbségek a kezelés tervezésére és az AHSCT kivitelezhetőségére is hatással vannak, indokolt a mobilizációs protokollok objektív összehasonlítása valós betegpopuláción.

A témaválasztás másik aktualitását az a felismerés adta, hogy az MM heterogenitását a jelenleg alkalmazott prognosztikai rendszerek csak részben tükrözik. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a csontvelői mikrokörnyezet, különösen a stromális elemek, adipocyták és immunsejtek, kulcsfontosságú szerepet játszanak a plasmasejtek túlélésében, növekedésében és a gyógyszerrezisztencia kialakulásában. A metabolikus és gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok szoros összekapcsolódása új lehetőséget nyit a biomarker-kutatásban, azonban több, mikrokörnyezethez köthető fehérje prognosztikai értéke még feltáratlan. Hazai populáción korábban nem végeztek olyan komplex vizsgálatot, amely egyszerre értékelné a klasszikus adipokinek és az oxidatív stresszhez vagy gyulladáshoz kötődő fehérjék szintjét és azok klinikai jelentőségét.

Mindezek alapján doktori kutatásom célja kettős volt:

(1) az őssejtmobilizációs protokollok összehasonlítása, hogy hozzájárulhassunk a betegek AHSCT-re történő optimális, személyre szabott előkészítéséhez;

(2) a csontvelői mikroköznyezethez kapcsolódó biomarkerek szerepének feltérképezése, amelyek új prognosztikai vagy prediktív jelzőmolekulaként szolgálhatnak, és a betegség biológiájának mélyebb megértését segítik.

E két kutatási irány összekapcsolódik abban, hogy mindkettő a modern myeloma ellátás legfontosabb kérdéseire keresi a választ: hogyan tehető a kezelés hatékonyabbá, személyre szabottabbá és biológiailag megalapozottabbá. Az értekezés célja ezért nem csupán az új adatok közzlése, hanem a klinikai döntéshozatal támogatása, valamint olyan megfigyelések bemutatása, amelyek a jövőbeni kutatások alapját képezhetik.

## 2 Irodalmi áttekintés

### 2.1 Epidemiológia

A myeloma multiplex (MM) vagy plasmasejtes myeloma egy indolens lymphoproliferatív neoplasma, melyre klonális plasmasejtek malignus proliferációja jellemző. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) legújabb, 2022-es klasszifikációja szerint az érett, perifériás B-sejtes daganatok alcsoportjába sorolható, a plasmasejtes neoplasmák közül pedig a leggyakoribb forma (*1. táblázat*) [1]. Az összes daganatos megbetegedés 1%-át, a hematológiai malignitások 10%-át teszi ki, ezzel a második leggyakoribb onkohematológiai kórkép [2]. A betegség incidenciája 5-6/100 000 lakos/év, prevalenciája az egyre jobb túlélési eredményeknek köszönhetően folyamatosan növekszik. Döntően idősebb korban fordul elő, az átlagos életkor 65 év a diagnózis idején, és gyakorisága az életkor előrehaladtával párhuzamosan nő [2, 3]. Másfélszeres férfi dominancia jellemzi [4].

<b>Plasmasejtes neoplasmák és egyéb paraproteinaemiák</b>
<b>Monoklonális gammopathiák</b> Hideg agglutinin betegség IgM MGUS (nem meghatározható jelentőségű monoklonális gammopathia) Non-IgM MGUS MGRS (monoklonális gammopathia veseszövődémmennyel)
<b>Monoklonális immunglobulin depozíciós betegségek</b> Könnyűlánc (AL) amyloidosis Monoklonális immunglobulin depozíciós betegség
<b>Nehézlánc betegségek</b> $\mu$ nehézlánc betegség $\gamma$ nehézlánc betegség $\alpha$ nehézlánc betegség
<b>Plasmasejtes neoplasmák</b> Plasmocytoma <ul style="list-style-type: none"><li>• Soliter csont plasmocytoma</li><li>• Extraosseális plasmocytoma</li></ul> Plasmasejtes myeloma/myeloma multiplex Plasmasejtes neoplasmák paraneoplasziás szindrómával társulva <ul style="list-style-type: none"><li>• POEMS szindróma (polyneuropathia, organomegalia, endokrinopathia, monoklonális gammopathia, bőrjelenségek)</li><li>• TEMPI szindróma (telangiectasiák, emelkedett eritropoietin és erithrocytosis, monoklonális gammopathia, perinephricus folyadékgyülem és intrapulmonalis shuntképződés)</li><li>• AESOP szindróma (adenopathia és extenzív bőrjelenség a plasmocytoma felett)</li></ul>

**1. táblázat** - A plasmasejtes neoplasiák Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2022 szerinti beosztása [1]. Rövidítés: Ig: immunglobulin

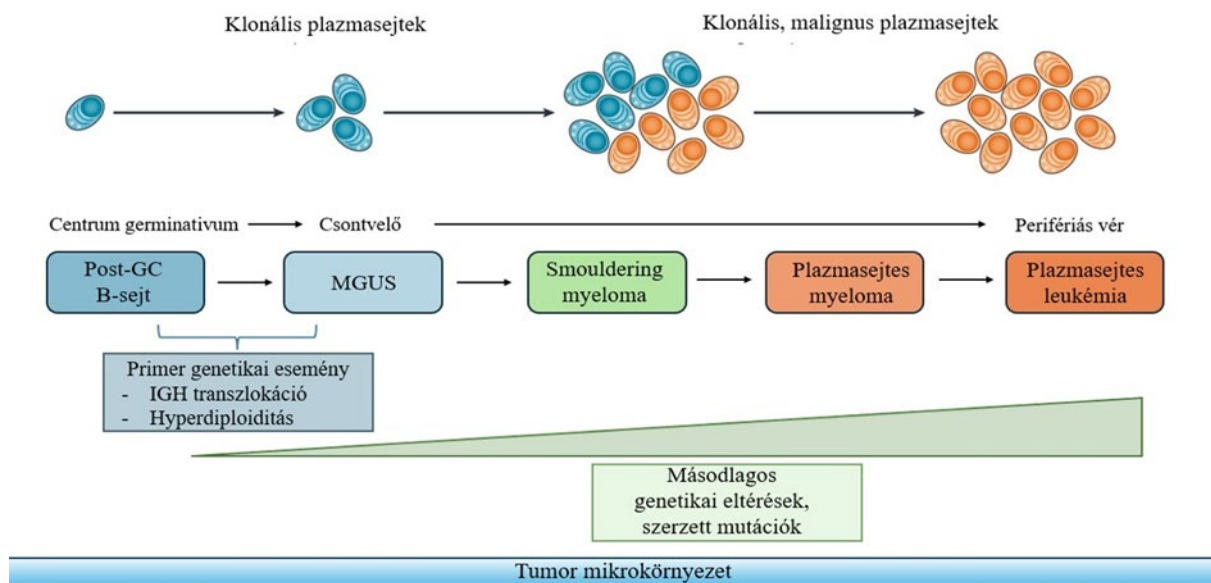
## 2.2 Patogenezis

A myeloma multiplex rendkívül heterogén betegség. Létrejöttéhez genetikai, epigenetikai és mikrokörnyezeti hatások komplex interakciója szükséges. Bár az etiológia jelenleg még nem teljesen tisztázott, azonban egyértelmű összefüggés mutatható ki vegyszerexpozícióval és az obesitással [5].

### 2.2.1 A betegség előfázisai

Az MM a plasmasejtes dyscrasiák spektrumán helyezkedik el. Klinikai megjelenési formái a myeloma multiplex, az extramedulláris plasmocytoma és a plasmasejtes leukémia. Szinte minden esetben megelőzi egy tünetmentes premalignus állapot, melyet nem meghatározható jelentőségű monoklonális gammopathiának (MGUS) nevezünk [6]. MGUS esetén egy kis mennyiségű, 10% alatti kóros plasmasejt klón monoklonális immunglobulinokat termel, melyek koncentrációja nem haladja meg a 30 g/L-t. Az MGUS többnyire ártalmatlan eltérés, az 50 év feletti kb. 5%-ában fordul elő és számos betegséghez, pl. szisztémás autoimmun vagy gyulladásos kórképhez is társulhat [6]. Malignus hematológiai betegségbe való progresszió esélye évente 1%. Az MGUS-t a smoldering/parázsló myeloma, mint tünetmentes stádium követi. Ebben a fázisban már magasabb a csontvelői plasmasejt arány, de még nem éri el az önmagában, klinikai tünetek nélkül is MM diagnózisát kimerítő 60%-ot. Smoldering myeloma esetében évente 10% az esélye az aktív, tünetképző MM kialakulásának [7]. A megelőző állapotok tünetek hiányában legtöbbször nem kerülnek felismerésre. A progresszió üteme, a klinikai megjelenés nagyban függ a genetikai instabilitás mértékétől és a csontvelői mikrokörnyezettől (*1. ábra*).

Az MM az egyik olyan rosszindulatú daganatos betegség, amely pozitív korrelációt mutat az elhízással. Egy klinikai tanulmány keretei során került igazolásra, hogy az elhízás 73%-kal növeli az MGUS kialakulásának esélyét a normál testsúlyú egyénekhez képest, ami arra utal, hogy az elhízás elősegítheti az MGUS aktív MM-be való átalakulását is [8]. Az obesitás és az MM kockázata közötti összefüggés ellenére az elhízásnak a csontanyagcserére és az MM progressziójára gyakorolt hatásának konkrét mechanizmusa még nem tisztázott [9, 10].



**1. ábra** - A myeloma multiplex kialakulásának folyamata Kumar, S. K. és mtsai alapján [11]

Rövidítések: GC: germinális centrum, IGH: immunglobulin nehézlánc, MGUS: nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopathia

## 2.2.2 Genetikai eltérések

### 2.2.2.1 Alapító genetikai eltérések

A plazmasejtes dyscrasiák számos numerikus és strukturális cytogenetikai eltérést hordozhatnak. Nem tudunk egyetlen cytogenetikai eltérést megjelölni, mely típusos lenne a betegségre. Az MM kialakulásának korai, úgynevezett alapító genetikai eseményei két nagy csoportba sorolhatók.

Az esetek közel felében a kóros plazmasejtek hyperdiploiditása jellemző, mely a páratlan kromoszómák sejtenkénti többletét jelenti. Leggyakrabban a 3-as, 5-ös, 7-es, 9-es, 11-es, 15-ös, 19-es és 21-es kromoszóma triszómiája fordul elő. A hyperdiploid MM kedvezőbb prognózissal és a terápiára adott jobb válaszkészséggel társul [12]. Az esetek másik felében a 14-es kromoszómán lévő immunglobulin nehézláncát (IgH) kódoló génszakaszt érintő transzlokációk fordulnak elő [13]. Az IgH gén átrendeződései különböző onkogének, pl. D-típusú cyclinek felülszabályozásához vezetnek. Az öt leggyakrabban kimutatható transzlokáció a t(11;14), a t(4;14), a t(6;14), a t(14;16) és a t(14;20) [14]. A t(11;14) a leggyakoribb, a betegek 15%-ánál fordul elő [13]. A transzlokáció különlegessége, hogy az IgM típusú MM-es betegek több, mint 90%-ánál, a könnyűlánc (AL)-amyloidosisos betegek 50%-ánál fellelhető és jól

reagálnak autológ hemopoieticus őssejt-transzplantációra (AHSCT), valamint bcl2 gátló venetoclax kezelésre [15]. Ezt követi gyakoriságban a t(4;14), majd a ritkább, kedvezőtlen prognózissal járó típusok a t(6;14), a t(14;16) és a t(14;20) [16].

A myeloma multiplex genetikai és következményes fenotípusbeli altípusait a TC-klasszifikáció foglalja össze (2. táblázat), ahol a T a betegséget alapító genetikai eltérésre, transzlokációra utal, míg a C a szubtypusra jellemző cyclinfehérje kifejeződésére [15].

Alapító genetikai eltérések	Genotípus	Előfordulás	Klinikum	
<b>Hyperdiploid</b>	páratlan kromoszómák (3; 5; 7; 9; 11; 15; 19; 21) triszómiája	45%	gyakrabban IgG kappa, idősebb betegek, kedvező prognózis, jobb terápiás válasz	
<b>Non-hyperdiploid</b>				
<b>Cyclin D transzlokáció</b>	t (11;14) (q13;q32)	IgH/cyclin D1	15-20%	kedvező prognózis, jó terápiás válasz AHSCT-re, bcl2 gátlóra
	t (6;14) (p21;32)	IgH/cyclin D3	2%	agresszív klinikai viselkedés
<b>MAF transzlokáció</b>	t(14;16) (q32;q23)	IgH/MAF	2%	agresszív klinikai viselkedés
	t(14;20) (q32;q11)	IgH/MAFB	2%	agresszív klinikai viselkedés
	t(8;14) (q24;q32)	IgH/MYC	1%	valószínűleg agresszív klinikai viselkedés
<b>MMSET/FGFR3 transzlokáció</b>	t(4;14) (p16;q32)	IgH/MMSET	15%	konvencionális kezeléssel kedvezőtlen prognózis, csontlesiók nem jellemzők
<b>Nem klasszifikált</b>		15%	sok, nem jól elkülöníthető csoport	

**2. táblázat** - A myeloma multiplex TC klasszifikációja az International Myeloma Working Group szerint, módosítva [15]

Rövidítések: Ig: immunglobulin, bcl2: B-cell lymphoma 2, MAF: musculoaponeuroticus fibrosarcoma, MMSET: myeloma SET domén fehérje, FGFR3: fibroblast növekedési faktor receptor 3, MYC: myelocytomatosis onkogén, AHSCT: autológ hemopoieticus őssejt-transzplantáció

### 2.2.2.2 Másodlagos genetikai eltérések

Az MM patogeneze során a kóros plasmasejtek másodlagos genetikai eltéréseket halmoznak fel, melyek genetikai instabilitáshoz, a proliferáció fokozódásához és terápia-rezisztens szubklónok kialakulásához vezethetnek. Ezen eltérések jelentkezhetnek dezoxiribonukleinsav (DNS) kópiaszámbeli, epigenetikai változások, valamint pontmutációk formájában is. Három visszatérő eltérésről rendelkezünk alapos ismeretekkel, ezek a 13q14-régiót és a 17p13-régiót érintő deléciók és az 1q21-amplifikáció [14]. Eltérő mértékben mind kedvezőtlen prognózist jelez, azonban az ok-okozati összefüggést nehéz megítélni, mert ezen másodlagos eltérések gyakran kapcsolatosak és további cytogenetikai eltérések mellett vannak jelen. A 17-es

kromoszóma rövid karjának deléciója az esetek 5-10%-ában fordul elő [15]. A TP53 tumorszuppresszor gén funkcionális hiányához vezet, melynek következtében sérül a sejtek DNS károsodásra adott válasza. Különösen agresszív, terápiarefrakter klinikai lefolyás jellemzi. A hypodiploid és hyperhaploid karyotípusok szintén kedvezőtlen prognózissal járnak [14].

A különböző jelátviteli útvonalak mutációi lehetnek aktiváló vagy gátló jellegűek, közös tulajdonságuk a kóros plasmasejt proliferációjának és túlélésének fokozása. A MAPK (mitogén-aktiválta protein kináz) jelátviteli utat aktiváló mutáció a betegek 60%-ában fordul elő. Ide tartoznak a RAS mutációk és a BRAF proto-onkogéneket érintő mutációk. A MAPK útvonaltól eltérő szignálutakból kiemelhetők az NF $\kappa$ B útvonal tagjait érintő mutációk, pl. a TP53 inaktiváló eltérések [14, 16]. Többszörösen előkezelt MM esetén a fenti mutációk egyre gyakrabban és komplexebben fordulnak elő. A rendkívül változatos genetikai eltérések jól tükrözik a betegség sokszínűségét.

### **2.2.3 Mikrokörnyezet szerepe**

A myeloma multiplex kialakulása és fennmaradása szorosan függ a csontvelői mikrokörnyezet összetett, dinamikus kölcsönhatásaitól. A stromasejtek, osteoclastok, osteoblastok, immunsejtek és csontvelői adipocyták olyan cytokinek és növekedési faktorok (pl. IL-6 [interleukin-6], RANKL [nukleáris faktor kappa B ligand receptor aktivátor]) hálózatát hozzák létre, amelyek elősegítik a plasmasejtek proliferációját, túlélését és terápiás rezisztenciáját [17]. A mikrokörnyezet egyensúlyának felborulása - különösen az osteoclast-aktiváció és az immunelkerülési mechanizmusok - kulcsszerepet játszik a csontdestrukcióban és a daganatsejtek megmenekülésében az immunrendszer felismerő, károsító hatásaitól [18].

#### **2.2.3.1 Mikrokörnyezeti markerek**

Az életkor előrehaladtával az adipocyták a csontvelő domináló sejtkomponenseivé válnak. A csontvelői zsírszövet egy különálló zsírraktár, amely eredete, génexpressziója, fenotípusa és fiziológiai funkciói tekintetében eltér a fehér és barna zsírszövettől [19]. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a csontvelői mikrokörnyezetben az adipocyták és az általuk termelt adipokinek, illetve a zsírszövet immunsejtjeiből, stromájából származó vagy azokat szabályozó molekulák, központi szerepet játszanak a plasmasejtek túlélésében, a gyógyszerrezisztenciában és a betegség progressziójában. A könnyebb érthetőség céljából mindezen molekulákra tágabb értelemben, együttesen adipokinekként hivatkozunk a dolgozat során.

Az adipocyták metabolikusan aktív endokrin szervként ismertek, amelyek számos gyulladáso mediátort és adipokint termelnek és szekretálnak. Az adipokinek olyan bioaktív molekulák, amelyek szabályozzák a gyulladást, az angiogenezist, az anyagcserét és az immunválaszokat [20, 21]. A csontvelői zsírsejtek különböző kemokinek kiválasztásával védő környezetet biztosítanak a rosszindulatú sejtek számára. Az adipokin szintek változásai elősegíthetik a myeloma sejtek növekedését és túlélését, miközben hozzájárulnak a csontreszorpcióhoz [22]. Kimutatták, hogy ezeknek az adipokineknek a szabályozási zavara elősegíti a carcinogenesis, beleértve az MM-et is, azáltal, hogy lehetőséget teremt a genetikai instabilitás kialakulásának, károsítja a DNS-javító mechanizmusokat és segíti az immunelkerülési mechanizmusokat, valamint közvetlenül védő környezetet biztosíthat a rosszindulatú sejteknek [23]. Ezen hátteret figyelembe véve a csontvelői niche, különösképpen az adipokinek ígéretes jelöltek lehetnek az MM biomarkerek kutatásában.

Az adiponektin egy tumorszuppresszív hatású adipokin, mely metabolikus és inflammatorikus jelátviteli útvonalakon keresztül befolyásolja a plasmasejtek működését [24]. Kísérletes vizsgálatok igazolták, hogy az adiponektin gátolja az AKT (protein kináz B) - és NF $\kappa$ B (nukleáris faktor kappab) jelátviteli útvonalakat, ezáltal közvetlen myelomaellenes aktivitással rendelkezik [21]. MGUS-ban, smoldering myelomában és manifeszt myeloma multiplexben szenvedő betegek összehasonlítása alapján az adiponektin szint alacsonyabb a smoldering és a tünetes MM-ben, mint MGUS esetén [25]. Emellett a betegség kialakulását megelőzően mért magasabb adiponektin szint kisebb myeloma kockázattal járt, különösen a túlsúlyos populációban [26].

A leptin egy proinflammatorikus peptid hormon, amely szabályozza az étvágyat és az energiaegyensúlyt. A legtöbb eddigi adat szerint MM-ben emelkedett a szintje, mely a JAK/STAT (Janus kináz/jelátvivő és transzkripcióaktivátor) és PI3K/AKT (foszfatidil 3 kináz/protein kináz B) aktivációval hozható összefüggésbe [27].

A resistin egy olyan adipokin, mely szoros kapcsolatban áll az inzulinrezisztenciával és a gyulladáso folyamatokkal. Prospektív kohorszvizsgálatok arra utalnak, hogy összefügghet az MM kialakulásának kockázatával [28]. A csontvelő zsírsejtjein túl osteoblastok és osteoclastok is termelik, mely alapján szerepet játszhat a csontanyagcsere és a csontátépülés szabályozásában [29].

A chemerin fontos szabályozó szerepet tölt be a csontvelői mikrokörnyezetben, befolyásolja az immunsejtek kemotaxisát, az adipocyták érését és a gyulladásos folyamatok alakulását [30]. Myeloma multiplexben azonban a chemerinnel kapcsolatos adatok egyelőre korlátozottak: mindössze egy retrospektív vizsgálat történt, melyben az MM-es betegek chemerin szintje magasabbnak bizonyult az egészséges kontrollokhoz képest [31].

Az adiposin - más néven komplementfaktor D (CFD) - egy szerin-proteáz, amely az adipocyták működésében, az anyagcsere-folyamatok szabályozásában és az alternatív komplementút aktiválásában tölt be szerepet. Igazolt, hogy az adipocyták képesek fokozni az autofágiát és növelni az ehhez kapcsolódó fehérjék, köztük az adiposin expresszióját [32]. Ez a mechanizmus mérsékelheti a kemoterápia által kiváltott kaspázaktivációt és apoptózist a myeloma sejtekben [32]. Feltételezhetően az adiposin közreműködik az MM-hez társuló csontkárosodás patomechanizmusában, azonban betegségmarkerként még nem vizsgálták.

A thrombospondin 1 (TSP-1) a myeloma multiplexben a csontvelői mikrokörnyezet egyik meghatározó szereplője, a TGF- $\beta$  aktivációjának kulcsfontosságú szabályozója. A TGF- $\beta$  jelátvitel befolyásolásán keresztül a TSP-1 hozzájárulhat a betegség patogeneziséhez, és potenciális biomarker szerepe is felmerül. Noha MM-ben eddig nem végeztek prospektív vizsgálatot a TSP-1 szintjének értékelésére, más daganattípusokban a magas expresszió kedvezőtlen prognózissal mutatott összefüggést [33].

A paraoxonase 1 (PON-1) egy nagy sűrűségű lipoprotein, mely hozzájárul a szabad gyökök eltávolításához, ezáltal csökkentve az oxidatív stresszre való érzékenységet. A PON-1 aktivitásának csökkenését krónikus gyulladásos állapotokban írták le, de szerepe az MM-ben még nem ismert [34].

A myeloperoxidase (MPO), egy myeloid sejtekben expresszálandó oxidatív enzim, mely segíti az oxidatív stressz, a gyulladás és a szöveti sérülések kezelését, valamint az immunmikrokörnyezet modulálását [35]. Az MM kialakulását a myeloid sejtekből származó MPO fokozott termelése kíséri. In vivo, egérmodellben az MPO emelkedett szintje összefüggést mutat az MM progressziójával [36]. A csontvelő mikrokörnyezetében megnövekedett MPO-aktivitás elősegíti a plasmasejtek homingját és a tumor terjedését [36]. Ezen megfigyelések felvetik az MPO biomarkerként való alkalmazásának lehetőségét.

### 2.3 Tünettan

A myeloma multiplex klinikai tünetei egyrészt a kóros plasmasejtek csontvelői felszaporodásának, másrészt az általuk nagy mennyiségben termelt M-protein - régi nevezéktan szerint gyakran „paraprotein” néven említett immunglobulin - szervkárosító hatásainak tulajdoníthatók. A csontvelőt infiltráló plasmasejtek kiszorítják az ép hemopoieticus sejteket, amely anaemiához, thrombocytopeniához és leukopeniához vezethet. Az anaemia normochrom normocyter, a betegek 60%-ában már a diagnózis idején fennáll, etiológiája összetett, a csontvelői kiszorítás mellett nephrogén komponens, eritropoetin hiány is okozhatja. Az anaemia tünetei a fáradékonyság, gyengeség, légszomj, mellkasi fájdalom, szédülés stb. Thrombocytopenia következtében vérzékenység jelentkezik. A veseelégtelenség talaján kialakult szerzett thrombocytopathia szintén fokozott vérzéses kockázatot jelent. A leukopenia visszatérő fertőzések megjelenésével járhat, melyet tovább súlyosbít a működőképes immunglobulinok csökkent termelésével járó immunparezis. A myeloma sejtek az osteoclast-aktivitás fokozásán keresztül serkentik a csontreszorpciót, ami osteopeniához, lyticus csontlesiókhoz, csontfájdalomhoz és patológiás törésekhez vezet. A csontfájdalom leginkább a gerincet érinti, a végtagokban ritkán jelentkezik. Gyakran patológiás csonttörés képében jelenik meg a betegség [37].

Az M-proteinek - különösen a szabad könnyűláncok - számos szervben lerakódhatnak, ezzel funkcióvesztést okozva; leggyakrabban a vesét érintik, ritkábban a szívet vagy a májat. A szérum kreatinin szint a betegek mintegy felében emelkedést mutat, amelynek hátterében elsősorban a szabad könnyűláncok okozta nephropathia és a hypercalcaemia áll. A vesefunkció romlásához azonban hozzájárulhat a könnyűlánc amyloidosis, valamint bizonyos gyógyszerek vesetoxikus hatása is. A hypercalcaemia az esetek mintegy 30%-ában fordul elő és ha klinikai tüneteket okoz, azok leggyakrabban neurológiai eltérések pl. zavartság, illetve veseelégtelenség képében jelentkezik. Az MM leggyakoribb szövődményei a *CRAB* mozaikszóval foglalhatók össze: hypercalcaemia (*C*), veseelégtelenség (*R* - renal failure), anaemia (*A*) és csontlesiók (*B* - bone lesions). A betegek túlnyomó többségének (60-70%) a legelső tünete a csontfájdalom, gyakoriságban ezt követik a csontvelő- és veseelégtelenséggel kapcsolatos kórjelek. Az MM diagnózisához szükséges CRAB tünetek mellett egyéb tünetek is jelen lehetnek, mint például paraneoplasziás mechanizmuson alapuló neuropathia. Extramedullaris plasmocytoma által pedig különböző kompressziós tünetek alakulhatnak ki [37].

## 2.4 Diagnosztika

A myeloma multiplex diagnózisának felállításához a 2014-ben érvénybe lépett International Myeloma Working Group (IMWG) ajánlást használjuk (3. táblázat). A diagnózis felállításához kritériumokat megcélzó laboratóriumi és képalkotó eljárásokat szükséges elvégezni, más vizsgálati módszerek pedig a betegség prognózisáról és stádiumáról adnak információt.

### 2.4.1 Laboratóriumi vizsgálatok

A betegség gyanúja esetén csontvelői mintavétel szükséges, mely lehet aspiráció vagy biopszia. Hagyományosan a 10% feletti plasmasejt-szaporulatot tekintjük kórosnak, de az IMWG kritériumok értelmében törekedni kell arra, hogy a plasmasejtek klonalitását bizonyítsuk - ennek eszközei lehetnek a cytoplasmában lévő monoklonális immunglobulin kimutatása immunperoxidáz festéssel vagy a plasmasejtek elkülönítésére használt áramlási cytometria vizsgálat. A plasmasejtek jellegzetes sejtfelszíni markere a CD138, emellett változó intenzitással CD38 expresszió is jellemző. A normál plasmasejtek tipikusan CD19-pozitív és CD56-negatív immunfenotípust mutatnak, ezzel szemben a malignus plasmasejtekre CD19-negativitás és CD56-pozitivitás jellemző. A CD27 és CD117 expressziója a sejtek érési állapotának és proliferációs aktivitásának megítélését segíti elő [38]. A betegség prognózisában fontos szerepe van a genetikai eltéréseknek. Ezek vizsgálatára a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) vagy a DNS alapú újgenerációs szekvenálás (next generation sequencing - NGS) módszerei alkalmasak. A genetikai eltérések közül standard prognózisra utal a hyperdiploiditás és a t(11;14), míg kedvezőtlen kimenetelt jeleznek bizonyos transzlokációk és deléciók, így a t(4;14), a t(14;16), a t(14;20) és a 17p deléció [2]. A plasmasejtek által termelt monoklonális fehérjék (M-protein vagy szabad könnyűlánc) kimutatása történhet szérumból és vizeletből egyaránt. Szűrővizsgálatként agaróz gél vagy kapilláris zóna elektroforézis alkalmazandó, a kvantitatív meghatározás módszerei a nefelometria és a denzitometriás jelölés. Kis mennyiségű M-komponens kimutatására immunfixációt használunk. Az újabban alkalmazott tömegspektrometria a legérzékenyebb vizsgálómódszer [16]. A szérum M-protein leggyakrabban IgG és IgA típusú, míg az IgD, IgE és IgM típusok előfordulása ritka, a valódi non-szekretoros esetek aránya pedig mindössze 1% körül van [39]. Ha mennyiségi meghatározásra törekszünk, akkor a vizelet elektroforézist 24 órán keresztül gyűjtött mintából végezzük, de szűrésre random vizelet is megfelelő. A hagyományos Bence-Jones-próba a vizeletben megjelenő könnyűláncok indirekt kimutatását jelenti [16]. Automatizált szabad (nehézlánchoz nem kapcsolódó) könnyűlánc immunoassay-k segítségével meghatározható a

szérum abszolút szabad kappa és lambda könnyűlánc koncentrációja is, valamint a két érték hányadosa. Könnyűlánc myeloma a betegek 15-20%-ában fordul elő. Kiegészítő diagnosztikus laborvizsgálatként teljes vérkép és perifériás vérkenet, vörösvérsejt süllyedés, szérum urea, kreatinin, eGFR, calcium, szérum laktát dehidrogenáz (LDH), albumin és béta-2-mikroglobulin (B2MG) meghatározása szükséges [39]. Az emelkedett LDH szint magas sejtproliferációs aktivitásra, ezáltal kedvezőtlen prognózisa utal. A szérum albumin és a B2MG szint meghatározása kiemelkedően fontos a betegség stádiumának és prognózisának meghatározásához. A perifériás vérkenetben észlelt plasmasejtek rossz prognózisa, plasmasejtes leukémiára utalnak [39].

#### **2.4.2 Képképző vizsgálatok**

Képképző vizsgálatokkal a myelomás csontlesiókat és plasmocytomákat mutatjuk ki. A csontérintettség felismerésére és követésére legegyszerűbben elérhető módszer a hagyományos röntgenvizsgálat, amelyen a csont belső corticalis rétegének elvékonyodása, lyticus lesiók vagy az ún. „molyrágta” mintázat ábrázolódhatnak. Az újonnan diagnosztizált MM-es betegek 80%-ában már jelen van röntgennel kimutatható lesio; a leggyakrabban érintett csontok a gerincoszlop (65%), a bordák (45%), a koponya (40%), a medence (30%) és a hosszú csöves csontok (25%) [16]. A komputer tomográfia (CT) vizsgálat érzékenysége meghaladja a röntgenét, így kisebb lesiók, illetve az ossealis és extraossealis plasmocytomák kimutatására is alkalmas. A nagy sugárterhelést kiküszöbölendő dolgozták ki az ún. alacsony dózisu (low dose) teljes test CT protokollokat. A mágneses magrezonancia képképző (MRI) vizsgálat pontos képet ad az esetleges gerincvelői kompresszióról, a lágyszövet-infiltrációkról és a csontvelői myelomás infiltrációjáról. A pozitron emissziós és komputer tomográfia (PET/CT) az MRI-hez hasonló szenzitivitású módszer a csontlesiók detektálásában, ám a csontvelői infiltráció megítélésére kevésbé alkalmas [40].

#### **2.4.3 Diagnosztikus kritériumok**

Az MM diagnosztikus kritériumai tehát a 10%-ot elérő klonális plasmasejt szaporulat a csontvelőben vagy szövettani vizsgálattal igazolt soliter plasmocytoma és szervi károsodások (CRAB tünetek) megléte, illetve a három új biológiai tényező (SLiM kritériumok) valamelyikének igazolásán alapszik: a 60% feletti csontvelői plasmasejt arány (S=sixty

percent), a 100 feletti szérumszabad könnyűlánc arány ( $Li$ =light chain ratio) és az egynél több fokális csontlesio MRI-vel ( $M$ ) vizsgálva (3. táblázat) [41].

<b>Non-IgM MGUS</b>	Mindhárom kritériumnak teljesülnie kell
	I. Szérumszabad monoklonális fehérje <30 g/L II. Csontvelői klonális plasmasejtek <10% III. Szervi károsodás (CRAB) hiánya
<b>Smoldering myeloma</b>	Mindkét kritériumnak teljesülnie kell
	I. Szérumszabad monoclonális fehérje <30 g/L vagy vizelet fehérje ürítés <500 mg/nap vagy 10-60% közötti klonális csontvelői plasmasejt szaporulat II. Szervi károsodás (CRAB) hiánya
<b>Myeloma multiplex</b>	Mindkét kritériumnak teljesülnie kell
	I. Klonális plasmasejt szaporulat a csontvelőben (arányuk eléri vagy meghaladja a 10%-ot) vagy soliter plasmocytoma formában II. Szervi károsodások (CRAB): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hypercalcaemia (C): &gt;2.75 mmol/L</li> <li>▪ veseelégtelenség (R): eGFR &lt;40 mL/min vagy szérumszabad kreatinin &gt;177 umol/L</li> <li>▪ anaemia (A): hemoglobin &lt;100 g/L</li> <li>▪ csontlesiók (B): egynél több lyticus lesio röntgen/CT/PET-CT-vel</li> </ul> Vagy az alábbi három új biológiai tényező közül valamelyik: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 60 %-nál nagyobb csontvelői plasmasejtarány</li> <li>▪ érintett és nem érintett szérumszabad könnyűlánc (FLC) arány <math>\geq 100</math> feletti</li> <li>▪ egynél több fokális myelomás lesio MRI-vel vizsgálva</li> </ul>

**3. táblázat** - A myeloma multiplex és prekursor állapotainak diagnosztikus kritériumrendszere az International Myeloma Working Group 2014-es ajánlása alapján [41]

Rövidítések: MGUS: nem meghatározható jelentőségű monoklonális gammopathia, Ig: immunoglobulin, CT: komputer tomográfia, PET-CT: pozitronemissziós és komputer tomográfia, MRI: mágneses magrezonancia képalkotó, mmol: millimol, L: liter, umol: mikromol, g: gramm

## 2.5 Stádium és rizikóbesorolás

A prognózis pontosabb becsléséhez több tényező együttes értékelése szükséges. Más daganatos betegséghez hasonlóan MM-ben is befolyásolja a beteg általános állapota, a tumor terhelés (stádium), a biológia (pl. cytogenetikai rendellenességek) és a terápiára adott válasz [2]. Évtizedeken át a klasszikus Durie-Salmon stádiumbeosztást alkalmazták rizikóstratifikáció céljából, amelyet 2005-ben váltott fel az International Staging System (ISS) [42]. Az ISS két, könnyen mérhető laborparaméter, az albumin és a B2MG alapján három kockázati csoportba

sorolja a betegeket, melyek között jelentős különbségek mutathatók ki a túlélés tekintetében (4. táblázat). A legújabb, 2014-ben megjelent ajánlás ennek a továbbfejlesztett változata, a Revised-ISS (R-ISS), amely a magas kockázatú cytogenetikai eltérések és az LDH szint figyelembevételével pontosítja a rizikóbesorolást [2]. A kórlefordítást a molekuláris altípus, valamint a másodlagos cytogenetikai rendellenességek (pl. del17p, 1q nyereség vagy del1p) jelenléte vagy hiánya jelzi legjobban. Ezek mellett további két marker is kapcsolatba hozható az agresszív betegségbiológiával: az emelkedett LDH és a perifériás kenet vizsgálata során kimutatható keringő plasmasejtek jelenléte. Az R-ISS ötvözi a tumor terhelésének és a betegség biológiájának elemeit, ezzel létrehozva egy egységes prognosztikai indexet, amely segít a gyakorlati betegellátásban, valamint a klinikai vizsgálati adatok összehasonlításában. Az egységes elérhetőség biztosítása érdekében az R-ISS-ben csak 3 széleskörben elérhető cytogenetikai markert használnak: t(4; 14), t(14; 16) és 17p deléció, melyek megléte magas rizikót, hiánya standard rizikót jelent (4. táblázat) [2].

ISS			R-ISS		
Stádium	Kritérium	5 éves PFS és OS	Stádium	Kritérium	5 éves PFS és OS
I.	szérum B2MG $\leq$ 3,5 mg/L és szérum albumin $\geq$ 35 g/L	49% és 77%	I.	ISS I. stádium, normál LDH, standard rizikójú FISH	55% és 82%
II.	sem I., sem III. stádiumnak nem felel meg	36% és 62%	II.	sem R-ISS I., sem R-ISS III. stádiumnak nem felel meg	36% és 62%
III.	szérum B2MG $\geq$ 5,5 mg/L	30% és 47%	III.	ISS III. stádium és vagy magas LDH, vagy nagy rizikójú FISH	24% és 40%

**4. táblázat** - Az ISS és R-ISS kritériumrendszer Palumbo A. és mtsai alapján [43].

Rövidítések: FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció, B2MG: béta-2-mikroglobulin, PFS: progressziómentes túlélés, OS: teljes túlélés, LDH: laktát dehidrogenáz, R-ISS: Revised International Staging System, mg: milligramm, L: liter, g: gramm. Magas rizikó a del(17p), t(4;14), t(14;16), ezek hiányában standard rizikó a FISH eredmény alapján.

A Mayo Clinic által kidolgozott mSMART (Mayo Stratification for myeloma and risk-adapted therapy) rendszer további, terápiás döntést befolyásoló cytogenetikai eltéréseket is figyelembe vesz, mint pl. az 1p deléció vagy az 1q21 amplifikáció [2]. A betegség heterogenitásából adódóan a mindennapi klinikai gyakorlatban használt prognosztikai faktorok és biomarkerek mellett egyre nagyobb az igény új, pontosabb biomarkerek azonosítására. Többek között mikroRNS-ek, angiogenezis faktorok, extracelluláris mátrix fehérjék, telomerhossz és

telomeráz aktivitás, csontvelői mikrokörnyezeti markerek képezik intenzív kutatások tárgyát. Noha ezek a biomarkerek nagy potenciállal bírnak, széleskörű klinikai alkalmazásukhoz további, nagy mintaszámú vizsgálatokra van szükség [44] Biomarkerek mellett modern diagnosztikai módszerek, mint az áramlási cytometria, ASO-qPCR (allél-specifikus oligonukleotid mennyiségi valós idejű polimeráz-lánreakció) és a folyadék biopszia alternatívát kínálhatnak a betegség nyomon követésére [2].

Az MM becsült prognózisa az adatok forrásától függően eltérő lehet. A valós életből vett adatok alapján a teljes túlélés (OS) a transzplantációra alkalmas betegeknél meghaladja a 10 évet. Idős betegek (75 év feletti) esetében a medián OS alacsonyabb, körülbelül 5 év [45]. A legújabb terápiás lehetőségek, monoklonális antitestek, bispecifikus terápiák megjelenésével ezek a számok valószínűleg alábecsülik a jelenlegi túlélési esélyeket [2].

## 2.6 Kezelés

A myeloma multiplex kezelési stratégiáját minden esetben két alapvető tényező határozza meg: egyrészt maga a betegség természetes lefolyása, amelyre a többnyire tartós remissziók és szinte minden esetben bekövetkező relapszusok váltakozása jellemző; másrészt a beteg általános állapota és társbetegségei, amelyek meghatározzák a kezelés intenzitását és a választható terápiás lehetőségeket. Az MM jelenlegi tudásunk szerint nem gyógyítható meg, ezért a terápia célja a lehető leghosszabb remissziós időszakok elérése, a tünetek kontrollja és a jó életminőség elérése. A klinikai gyakorlatban mindehhez több gyógyszer-csoport kombinációja szükséges, amelyek eltérő molekuláris támadáspontokon gátolják a plasmasejtek növekedését és túlélését. Bár a korszerű elsővonalbeli kezelés gyakran mély és tartós remissziót eredményez, a betegség kiújulása továbbra is elkerülhetetlen, így több, egymást követő kezelési vonalból épül fel a terápia. A kezelési lehetőségek az elmúlt évtizedekben jelentős fejlődésen mentek keresztül. A korai időszakban a terápiát főként myelotoxikus kemoterápiák jelentették, melyek ugyan javították a túlélést, de mellékhatásaik és korlátozott hatékonyságuk miatt hosszútávon nem bizonyultak elégségesnek. Áttörést a nagy dózísú melphalan alkalmazására épülő autológ hemopoieticus őssejt-transzplantáció bevezetése hozta, amely jelentősen javította mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést, és mintegy 80%-os hároméves túlélési arányt eredményezett. Ennek megfelelően az AHST napjainkban is a kezelés arany standardját jelenti a jó általános állapotú, arra alkalmas betegek körében [46]. Az elmúlt két évtizedben az MM kezelése még jelentősebb fejlődésen ment keresztül az új, célzott és immunalapú terápiás lehetőségek megjelenésével [47]

Válasz	IMWG kritérium
<b>MRD negatív CR</b>	EuroFlow vagy NGS módszerrel, legalább $10^{-5}$ szenzitivitással
<b>Képkalkotó + MRD negatív CR</b>	MRD negatív + minden korábbi FDG pozitivitás eltűnése PET/CT-vel vizsgálva
<b>Tartós MRD negatív CR</b>	MRD negativitás két alkalommal, legalább két év különbséggel észlelve
<b>Komplett válasz (CR)</b>	Negatív szérum és vizelet immunfixáció, normális FLC arány (vagy normális szintre csökkent érintett FLC), a korábbi lágyrész plasmacytomák eltűnése és 5% alatti csontvelői plasmasejtarány
<b>Nagyon jó parciális válasz (VGPR)</b>	Csak immunfixációval észlelhető M protein vagy 90%-nál nagyobb mértékben csökkent szérum M-protein (ha kezdetben 5 és 10 g/l közti volt, akkor 0 g/l-re csökkenjen), 90%-nál nagyobb mértékben szérum szabad könnyűlánc differencia vagy a vizelet M-protein 100 mg/24 óra alá csökkenése
<b>Parciális válasz (PR)</b>	Az M-protein mennyiségének legalább 50%-os csökkenése szérumban (ha kezdetben 5 és 10 g/L közti volt, akkor legalább 2 g/L-re csökkenjen), legalább 50% csökkenés az érintett és nem érintett FLC-k különbségében vagy legalább 90%-os vagy 200 mg/24 óra alá való csökkenése 24 órás gyűjtött vizeletben Ha az előbbiek nem mérhetőek, a plasmasejtek legalább 50%-os csökkenése (ha a plasmasejtek aránya eredetileg 30% felett volt)
<b>Stabil betegség (SD)</b>	Nem felel meg az egyéb kritériumoknak
<b>Progresszív betegség (PD)</b>	25%-nál nagyobb emelkedés a legjobb mért válaszhoz képest az alábbiakban: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Szérum M-protein (legalább 5 g/L abszolút emelkedés)</li> <li>▪ dFLC-emelkedés (legalább 100 mg/L abszolút emelkedés)</li> <li>▪ Vizelet M-protein (legalább 200 mg/24 óra abszolút emelkedés)</li> <li>▪ Csontvelői plasmasejt arány (10% feletti)</li> </ul> Új csontlesiók vagy plasmacytomák megjelenése, vagy a korábbiak növekedése Mással nem magyarázható hypercalcaemia megjelenés

**5. táblázat** – Legújabb válaszkritériumok az International Myeloma Working Group szerint (2025) [48]

Rövidítés: NGS: újgenerációs szekvenálás, (d)FLC: érintett és nem érintett szérum szabad könnyűlánc (különbsége), MRD: minimális reziduális betegség, PET/CT: pozitronemissziós komputer tomográfia, mg: milligramm, g: gramm, L: liter

A terápiás döntéseket tehát a beteg fiziológiai státusza mellett a betegség biológiai heterogenitása határozza meg, amelyben a cytogenetikai eltérések, a rizikóbesorolás (ISS/R-ISS) és a minimális reziduális betegség (MRD) státusza is meghatározó szerepet tölt be. A terápiás válasz megítélése az IMWG kritériumrendszeren alapul, mellyel a csontvelőben

megmaradó plasmasejtek kimutatásával, illetve a szérum- és vizelet M-protein szint mérésével határozzák meg az MRD-t (5. táblázat). Az MRD-negativitás elérése egyértelműen kedvező prognózissal társul [49].

## **2.6.1 A myeloma multiplexben alkalmazott gyógyszercsoportok**

### **2.6.1.1 Hagyományos szerek**

A konvencionális kemoterápiák, mint adriamycin, cytarabin, cyclophosphamid, cisplatin, etopozid és melphalan alkalmazása az elmúlt évtizedekben jelentősen visszaszorult. Leginkább agresszív, az új szerekre nem reagáló/refrakter esetekben vagy primer plasmasejtes leukémiában kombinációban, illetve őssejtmobilizáció esetén alkalmazzuk őket [50]. A nagy dózisú melphalan emellett az AHSCT-nél használt kondicionáló szer. Kivétel az előzőek alól az alkilálószer közé tartozó cyclophosphamid, melyet súlyos veseelégtelenségben mai napig elsővonalban is alkalmazunk. A corticosteroidok szerves részei az anti-myeloma kezelésnek, szinte minden gyógyszerkombinációnak része. Direkt cytotoxikus, apoptózis indukáló hatásuk van, emellett befolyásolják a csontvelői mikrokörnyezet sejtjeit is és erősítik a többi anti-myelomás szer hatását. Különösen kedvező lehet súlyos panaszok, hypercalcaemia, veseelégtelenség esetén. A mellékhatásaik, mint immunszuppresszió, csonttritkulás stb. miatt azonban törekedni kell a lehető legkisebb, hatékony dózis használatára a hosszútávú szövődmények kivédése céljából.

### **2.6.1.2 Immunmoduláns szerek (IMiD-ek)**

Angiogenesis gátló hatásuk mellett fokozzák a cytotoxikus T- és NK-sejt aktivitást, viszont gátolják a regulatorikus T-sejteket és a daganatsejtek proliferációját. Hatásukat egy cereblon nevű ubiquiter fehérjéhez kötődve fejtik ki, aktiválják a cereblon E3 ligázt, mely az Ikaros és Aiolos nevű specifikus B-sejt transzkripciós faktorok ubiquitinációját eredményezi, ezáltal beindítva számos proliferációt gátló útvonalat [51]. A gyógyszercsoport első képviselője a thalidomid volt, mely a 2000-es évektől az MM bázisterápiájává vált, azonban súlyos neuropathiát okozó tulajdonsága miatt igény volt kedvezőbb mellékhatásprofilú IMiD-ek fejlesztésére [52]. Az FDA (Food and Drug Administration) 2006-ban törzskönyvezte a második generációs lenalidomidot, mely elődjénél hatékonyabb és biztonságosabban alkalmazható. A lenalidomid azonban csontvelőtoxicus és vesén át ürülő készítmény, ami miatt vese- illetve csontvelő elégtelenség esetén alkalmazása problémákba ütközik. A pomalidomid már egy harmadik generációs, még hatékonyabb IMiD, melyet az FDA 2013-ban fogadott be a

relabáló/refrakter MM kezelésében [52]. Fontos tulajdonsága, hogy a nagy rizikót jelentő t(4;14) és del(17p) lesiók esetén, központi idegrendszeri érintettségénél és extraossealis plasmocytomában is hatékony lehet. Mellékhatásként elsősorban cytopenia jelentkezik [52]. Az IMiD-ek közös mellékhatása a thromboemboliás rizikó fokozódása, ami miatt alkalmazásuk során antikoaguláns profilaxis szükséges. Teratogén hatásuk szintén ismert, azonban az MM populáció átlagéletkora miatt a mindennapi gyakorlatban ez ritkán bír jelentőséggel. Mindhárom készítmény per os alkalmazható, általában a ciklus során 21 napon keresztül. Az IMiD-ek új generációja, a CELMoDs (cereblon E3 ligáz modulátorok) hasonló elven működnek elődjeikhez, de nagyobb affinitással kötődnek a cereblon fehérjéhez, végső soron célzott fehérje lebontást, ezáltal hatékonyabb daganatellenes hatást tudnak kifejteni. Képviselőik az iberdomide és a mezigdomide, szintén orálisan szedhető készítmények. Egyelőre klinikai tanulmányok szintjén folynak vizsgálatok, melyek előzetes adatai a lenalidomid és pomalidomid refrakter betegek kezelése során is biztatóak [53].

### **2.6.1.3 Proteosoma gátlók**

Az IMiD-eket követően a proteosoma gátlók kerültek fel a mindennapi terápiás palettára, melyek jelenleg is alappillérei az MM-ellenes kezelésnek. Célpontjai nagy, intracelluláris fehérjekomplexumok, melyek fontos szerepet játszanak a daganatsejtek DNS-javító folyamataiban, így a túlélésben és a proliferációban is. Az NFκB (nukleáris faktor kappa B) útvonalon fejtik ki a kóros sejtek apoptózisát elősegítő hatásukat. Első képviselőjük a reverzibilis hatású parenteralisan alkalmazható bortezomib, újabb generációs szerek az irreverzibilis hatású, parenteralis carfilzomib és az orális ixazomib. A myeloma ellenes hatás mellett kedvezően befolyásolják a csontleépülési folyamatokat is, így csontérintettség esetén alkalmazásuk mindenképp kedvező. Mellékhatásaik közül kiemelendők a cytopeniák, a bortezomib esetében szenzomotoros neuropathia, carfilzomib esetében cardiotoxicitás, az ixazomib esetében pedig a gastrointestinalis toxicitás [54].

### **2.6.1.4 Biológiai terápiák**

Az immunterápia fejlődésével az MM kezelésében is megjelentek a monoklonális antitestek, melyek a myeloma sejtek felszínén expresszálandó antigéneket célozzák meg. Hatásukat háromféle mechanizmus útján fejtik ki: a direkt tumorelles aktivitás mellett beindítják az antitest dependens celluláris cytotoxicitási (ADCC) reakciókat, valamint a komplement-mediált sejtlysiszt. Az első képviselőjük az anti-CD38 hatású daratumumab, mely egy immunglobulin

G1 kappa (IgG1κ) humán monoklonális antitest. A plasmasejtek felszínén lévő CD38-hoz kötődve komplement-mediált tumorsejt lysis és antitest dependens cytotoxikus hatást fejt ki. Az immun-mediált daganatsejt pusztításon felül, a daratumumab a T-sejt aktivitás fokozásával is hozzájárul a klinikai válaszreakcióhoz [55]. Második generációs anti-CD38 készítmény az isatuximab. Az elotuzumab targetje a SLAMF-7 (jelátviteli lymphocita aktiváló molekula 7). A belantamab-mafidotin egy antitest-toxin konjugátum, melynek célpontja a BCMA (B-cell érési antigén) molekula, de az antigén-antitest kötődéssel egy időben egy microtubulusokat gátló toxin is felszabadul [56, 57]. Más onkohematológiai kórképekhez hasonlóan MM-ben is egyre inkább teret hódítanak a bispecifikus antitestek (teclistamab, elranatamab, talquetamab). Hatásmechanizmusuk: a tumorantigén mellett az effektor T-sejtek CD3 molekuláihoz is képesek kötődni, és így egy „immunológiai szinapszis” kialakítása révén effektív sejtes immunválaszt tudnak kiváltani. A teclistamab és az elranatamab esetében a tumor antigén a BCMA molekula, a talquetamabnál pedig a GPRC5D (G-protein-kapcsolt receptor, C-csoport, 5. tag, D-alegység) receptor [58]. Mellékhatásaik közül a cytopeniák, a cytokin kiáramlási szindróma (CRS) és az immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitási szindróma (ICANS) emelhetőek ki [58]. A kiméra antigénreceptorral felruházott T-sejt (CAR-T) terápia, mely igen ígéretes új megközelítése a daganatellenes kezelésnek, szintén alkalmazhatóak MM-ben is. CAR-T terápia esetén a betegek saját T-sejtjeit módosítják genetikailag úgy, hogy egy vírusvektor segítségével egy tumorantigénre specifikus receptor genomját juttatják be ex vivo, majd a sejteket visszajuttatják a szervezetbe. MM esetén a CAR-T készítmények többnyire a BCMA antigént célozzák meg és igen eredményesen alkalmazhatók a sokszorosan refrakter betegek körében is. Két elfogadott képviselőjük az idecabtagen vicleucel (ide-cel) és a ciltacabtagen autoleucel (cilta-cel) [59].

#### **2.6.1.5 Egyéb jelátvitel-gátlók**

A bcl-2 inhibitor hatású venetoclaxot elsőként a chronicus lymphoid leukaemia kezelésében törzskönyvezték, később derült ki, hogy a bcl-2 gént érintő t(11;14) eltérést hordozó MM betegek kezelésében is hatékony lehet. A selinexor egy nukleáris transzport fehérje gátló kis molekula, mely az MM refrakter-relabáló eseteiben alkalmazható [60].

#### **2.6.1.6 Kiegészítő terápia**

A myelomás csontbetegség kezelésére kontraindikáció hiányában minden esetben javasolt csontreszorpció gátló készítmény alkalmazása, mely lehet biszfoszfonát (zoledronsav) vagy RANKL ellenes antitest (denosumab), calcium és D-vitamin szupplementáció mellett. Anaemia

esetén eritropoetin készítmény adható, melynek segítségével csökkenthető vagy megszüntethető a transzfúziós igény. A tumoros csontfájdalmak miatt minor vagy major fájdalomcsillapító használatára is szükség lehet. Extrém hyperviszkozitási tünetek, főként IgM M-protein esetén a plasmaferézisnek van szerepe. IMiD-ek mellé antikoaguláns profilaxisként társbetegségeket is figyelembe véve kis molekulású heparin, orális antikoagulánsok (pl. X-es faktor gátlók, direkt trombin gátló vagy K vitamin antagonisták), egyes esetekben aspirin adható. Sugárkezelés kuratív céllal csak PET/CT-vel igazolt soliter plasmocytománál jön szóba. Palliatív sugárkezelés nagyobb plasmocytomás lesiók, műtéti stabilizációt igénylő csonttörések, gerincvelő-kompressziót okozó tumor esetén alkalmazható, lehetőleg szisztémás kezeléssel párhuzamosan. A fájdalmas csigolyafracturák másik lehetséges kezelési módja a vertebroplastika [61]. Antimikrobás profilaxisként herpes profilaxis javasolt, különösen proteosoma gátlót kapó betegek esetén. Antibiotikus profilaxis csak nagy rizikójú betegek esetén szükséges. A kezelés előtt javasolt pneumococcus-, amennyiben esedékes, akkor influenza oltás [16].

### **2.6.2 Elsővonalbeli terápia**

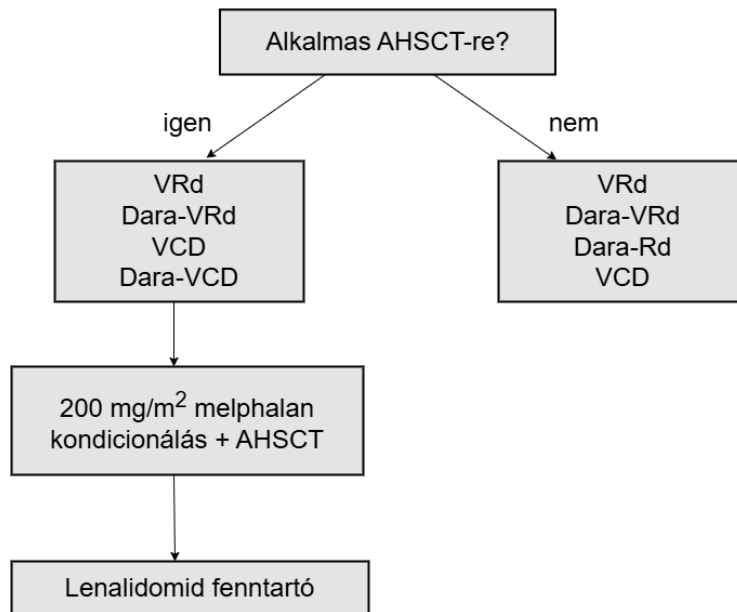
Az MM kezelésének alapelve, hogy törekednünk kell legalább hármas kombinációjú terápiák alkalmazására, mely a betegség heterogenitása és a klonális evolúció kivédése szempontjából is fontos. Az elsővonalbeli terápia fő célja a lehető legmélyebb terápiás válasz elérése és ezáltal a relapszus kialakulásának késleltetése. Napjainkban a kezdeti kezelési döntést elsősorban a beteg általános állapota, valamint az autológ őssejt-transzplantációra való alkalmassága határozza meg. A legtöbb MM kezelési algoritmus (pl. European Society for Medical Oncology [ESMO] vagy National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) különválasztva kezeli a nagy dózisú kemoterápiát követő AH SCT-vel vagy anélkül kezelendő betegek csoportját. Erre azért van szükség, mert a törékeny, idős, súlyos társbetegségekkel rendelkező betegek esetében fokozott toxicitással, gyakoribb kezelési megszakításokkal és magasabb mortalitással kell számolnunk. A törékeny betegek azonosítására objektív, validált pontrendszerek állnak rendelkezésre [62].

Amennyiben a beteg alkalmas nagy dózisú melphalannal végzett autológ őssejt-transzplantációra, a terápiás terv az indukciós kezelés, az őssejtgyűjtés, a kondicionáló kezelés, a transzplantáció, majd fenntartó terápia, melyek együttesen képezik az elsővonalbeli terápiát. Az új kezelési lehetőségek ellenére, egyelőre továbbra is ezzel a sémával vannak a legjobb túlélési eredmények [63]. Az indukció során kombinációs, úgynevezett triplet kezelés

alkalmazása javasolt, amely legtöbb esetben immunmoduláns szert, proteosoma gátlót és corticosteroidot tartalmaz, szükség esetén monoklonális antitesttel kiegészítve. Korábban az indukciós kezelés standardja a VTD (bortezomib, thalidomid, dexamethason) volt, míg napjainkban elsősorban a VRd (bortezomib, lenalidomid, dexamethason) kombinációt alkalmazzuk. Újabban még kedvezőbb eredmények érhetők el daratumumabot is tartalmazó, quadruplet terápiákkal, ám ennek elérhetősége elsővonalban hazánkban jelenleg pénzügyi okok miatt korlátozott. A fenti protokolltól csak súlyos veseelégtelenség esetén érdemes eltérni, ilyen esetben lenalidomid helyett cyclophosphamid alkalmazható, de ekkor is törekedni kell a terápia eszkalálására amennyiben a vesefunkció javul.

Az indukció rendszerint 3–6 ciklusból áll, és a kezelés során kerül sor az őssejtgyűjtésre. Minél mélyebb terápiás választ sikerül elérni, annál hosszabb progressziómentes és teljes túlélés várható [64]. Emiatt az őssejtgyűjtést követően vagy korai AHSCT-t végzünk vagy további kezelést kap a beteg, amíg el nem éri a lehető legjobb terápiás választ. A kondicionáló kezelést és az autológ őssejt-transzplantációt követően fenntartó terápia javasolt, ennek standard formája jelenleg a kis dózisú lenalidomid.

Az AHSCT-re nem alkalmas, idős, 70 év feletti betegeknél korábban kis dózisú melphalan tartalmú protokollt, VMP-t (bortezomib, melphalan, prednisolon) alkalmaztak. Manapság már ebben a csoportban is a VRd számít standard kezelési módnak, de újabban a daratumumabot is tartalmazó kombinációk (Dara-Rd, Dara-VRd) alkalmazásával még kedvezőbb eredmények érhetők el. Amennyiben a lenalidomid alkalmazása ellenjavallt, a VCD (bortezomib, cyclophosphamid, dexamethason) protokoll javasolt [2]. Az MM-es betegek elsővonalbeli kezelésének algoritmusát a 2. ábra szemlélteti.



**2. ábra** - A myeloma multiplex elsővonalbeli kezelése az ESMO (European Society for Medical Oncology) és az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ajánlása alapján, magyarországi viszonyokhoz igazítva

Rövidítések: VRd: bortezomib, lenalidomid, dexamethason, VCD: bortezomib, cyclophosphamid, dexamethason, Rd: lenalidomid, dexamethason, Dara: Daratumumab, AHSCT: autológ hemopoieticus őssejt-transzplantáció, mg: milligramm

## 2.6.3 Az autológ hemopoieticus őssejtátültetés

### 2.6.3.1 Háttér

A modern kezelések térhódításának ellenére a nagy dózisos kemoterápiát követő autológ őssejt-transzplantáció továbbra is alappillére az onkohematológiai kezeléseknél. Az őssejtátültetésnek a graft eredete szempontjából két fő formája ismert: az autológ grafton a saját, allogén grafton az idegendonoros átültetést értjük. Az autológ őssejt-transzplantáció lényege, hogy teljes myelo- és lymphoablatív hatású nagy dózisos kondicionálást alkalmazunk, ezzel elpusztítjuk a beteg reziduális tumorsejtjeit és csontvelői vérvégződését. Ezt követően előzőleg legyűjtött, egészséges mononuclearis sejteket, köztük pluripotens CD34+ őssejteket juttatunk vissza, ezzel újraépítjük a vérvégzést és alaphelyzetbe állítjuk vissza az adaptív immunrendszert (ún. „reset”), ezáltal moduláljuk a megmaradt daganat ellen irányuló immunválaszt. Így a hagyományos kemoterápiás kezelést saját csontvelő átültetésével kiegészítve, a modern kezelésekkal összevethető eredményeket érhetünk el. Mivel az AHSCT ma már egy széleskörben elérhető, jól ismert és biztonságos beavatkozás, valamint költségvonzata is kisebb, mint az új immunterápiáké, várhatóan még tartósan része lesz a

terápiás ajánlásoknak. Az AHSCT-k leggyakoribb indikációja a myeloma multiplex. Az autológ őssejtátültetés folyamata három fő lépésből áll, az őssejtgyűjtésből, kondicionáló kezeléssel és az őssejtek visszaadásából, utóbbi maga a transzplantáció.

### 2.6.3.2 Az őssejtgyűjtés

Korábban az őssejtgyűjtés technikailag a csípőlapátból, többszöri aspirációval történt, napjainkban ez a módszer háttérbe szorult. Jelenleg többnyire perifériás vérből végezzük a gyűjtést, amely a betegek számára kevésbé fájdalmas, nem invazív, több CD34+ sejtet tudunk gyűjteni és az így nyert őssejtek megtapadása is gyorsabb [65].

Az őssejtek csontvelőből a perifériás vérbe történő mobilizálása korábban csak kemoterápiás kezelést követően alkalmazott granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF) valósult meg [66]. Leggyakrabban cyclophosphamid-, etopozid- vagy cytarabin tartalmú protokollokat alkalmazunk, illetve mentőkezelésnek megfelelő kombinációs kemoterápiát [67]. MM-ben az arany standard az intermedier dóziszú (2-4 g/m<sup>2</sup>) cyclophosphamid, de egyéb protokollokat is használunk, mint pl. nagy dóziszú etopozid, cytarabin vagy kombinációk, pl. VRd-PACE (bortezomib, lenalidomid, dexamethason, cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid és etopozid) vagy EDAP (etopozid, dexamethason, cytarabin és cisplatin).

Újabban egyre gyakrabban Solo-G-CSF protokoll (önmagában G-CSF) szerinti mobilizációt végzünk. A módszer iránti igényt a COVID19 (coronavirus disease 2019) pandémia tette sürgetőbbé a kevesebb kórházban töltött nap és kisebb infekciós szövődemény ráta miatt, így használata 2020-tól jelentősen gyakoribbá vált. A protokoll a következő: 4 napon keresztül napi 10 µg/kg filgrastim (egyes centrumok a napi 2x5 µg/kg-ot preferálják) bőr alá adása, az 5. napon perifériás CD34+ szám mérése áramlási cytóméterrel [68]. Amennyiben a mért érték legalább 20 db CD34+ sejt/µL, elkezdhető a leukaferézis.

Nem megfelelő mobilizációs hajlam esetén plerixafor adható. A plerixafor a CXCR4 receptor blokkolása révén elősegíti, hogy az őssejtek a csontvelőből és a nyirokszövetekből a perifériás vérbe kerüljenek [69]. Abban az esetben alkalmazható, ha a 4. nap adott G-CSF-et követően 5-20 db CD34+ sejt/µL közötti értéket mérünk. Dózisa napi 240 µg/kg, bőr alá adott injekció formájában. Egy dózis kb. hatszorosára növeli az őssejthozamot [70]. Szükség esetén 2-4 egymást követő napon alkalmazható. Mellékhatásként gyakran hasmenést és természeténél fogva hyperleukocytosist okoz, csakúgy mint a G-CSF. Jelentős költsége miatt rutinszerűen nem, csak nem elégséges mobilizációs hajlam esetén használjuk általában.

Tehát az őssejtmobilizáció történhet kemomobilizáció (kemoterápia + G-CSF) +/- plerixafor, illetve Solo-G-CSF +/- plerixafor formájában. Amennyiben az egyik mobilizációs protokollal nem sikerül a gyűjtés, pár hét szünet után egy másikkal próbálkozunk. Több szempontból is különböznek ezen stratégiák, mint pl. az őssejtek hozamában, a biztonságosság és nem utolsósorban anyagi szempontból is [71]. Arról már kevesebb adat áll rendelkezésre, hogy hogyan befolyásolják a megtapadást, valamint vita tárgyát képezi, hogy a mobilizációs stratégiának van-e betegségmódosító hatása. Jelenleg is kutatások tárgya, hogy az indukciós terápia típusa, hossza, a terápiás vonalak száma milyen mértékben befolyásolja a mobilizációs hajlamot. Az új generációs elsővonalbeli terápiaik közül a lenalidomid és daratumumab esetén vannak adatok a szerek mobilizációs hajlamot csökkentő tulajdonságára [72]. Ismert tény, hogy a többszörösen előkezelt betegek esetén nagyobb az esély a gyengébb mobilizálásra, tehát gyakrabban kell plerixafort alkalmazni és előnyösebb a kemomobilizáció, illetve törekedni kell a mihamarabbi őssejtgyűjtésre, nem szükséges az elérhető legjobb válasz idejére időzíteni.

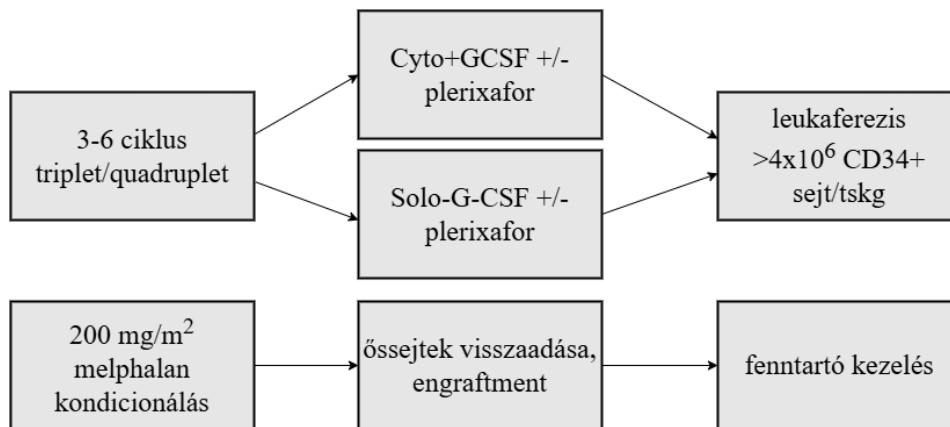
Technikailag a sejtek gyűjtése perifériás vagy centrális vénás kanülön keresztül, sejtszeparátor segítségével történik. Az IMWG ajánlása legalább  $4 \times 10^6$ /testsúlykilogramm életképes őssejt leggyűjtése és dupla ennyi, amennyiben második AHST is tervben van [67]. Az így nyert őssejtkészítmény minőségbiztosítási vizsgálatokat követően 5–10% dimetil-szulfoxiddal cryoprezerválva, folyékony nitrogénben kerül tárolásra a visszaadásig.

### **2.6.3.3 A transzplantáció**

A kondicionáló  $200 \text{ mg/m}^2$  melphalan kezelés utáni második napon megtörténik az őssejt visszaadása, ami maga a „transzplantáció” (3. ábra). Az intravénásan beadott őssejtek a csontvelői stromasejtek által kibocsátott cytokinek és adhéziós molekulák révén „hazatalálnak” a megfelelő mikro környezetbe (homing), ahol megtörténik a megtapadás (engraftment), majd az osztódás és többirányú differenciálódás. A neutrophilek regenerációját a  $>0.5 \text{ G/L}$  abszolút neutrophil szám elérése jelzi, a neutrophil engraftment körülbelül 10 nap alatt megy végbe a graft infúzió után. A vérlemezke engraftment 10–12 napot vesz igénybe, határértéke  $20 \text{ G/L}$ . Az infekciós szövődeményeket megelőzendő, a procedura idejére a beteg steril boxban tartózkodik. Ennek ellenére a súlyos neutropenia miatt mucositis, a mucosa barrier károsodása alakul ki, melynek talaján vagy egyéb mechanizmus útján az esetek felében jelentkeznek infekciók. Opportunista bakteriális-, virális- és gombafertőzésekre is számítanunk kell. A fehérvérsejtszám emelkedésével az infekciók gyakorisága csökken, azonban a teljes immunrekonstrukció 6–12 hónapot vesz igénybe. A szupportív terápia fejlődésének

köszönhetően a peritranszplantációs mortalitás jelenleg 1%, míg késői szövődményként másodlagos malignitások és terápia-indukálta hematológiai kórképek fordulhatnak elő [73].

Az AHSCT elvégzéséhez legalább (nagyon jó) parciális válasz szükséges, ezt az elért választ tudjuk konszolidálni a transzplantációval. Ezt követően fenntartó lenalidomid terápiát alkalmazunk 2 évig, de főleg magas rizikójú betegek esetén proteosoma gátlók (bortezomib, ixazomib) is alkalmazhatók. Mindezek ellenére idővel számítanunk kell a relapszus jelentkezésére, melyet követően másodvonalbeli kezelés válik szükségessé.



**3. ábra** - Az őssejt-transzplantációra alkalmas betegek teljes indukciós terápiájának sematikus ábrázolása.

Rövidítések: G-CSF: granulocytá-kolónia stimuláló faktor), tskg: testsúly kilogramm, mg: milligramm, m: méter, Solo: önmagában, Cyto: kemoterápia

### 2.6.4 Refrakter-relabáló MM (RRMM) kezelése

Az MM másod-, majd többvonalbeli kezelését több tényező együttesen határozza meg, mint a beteg általános állapota, cytogenetikai kockázati profilja, az elsővonalbeli terápia típusa, az arra adott válasz időtartama, a kezeléshez társuló toxicitás, egyes gyógyszertípusokra létrejövő refrakteritás és a szerek elérhetősége. Ennek megfelelően egységes standard terápia nem áll rendelkezésre, az optimális hatás személyre szabott, rizikóadaptált kezelési stratégiától várható, ezért megválasztásuk nagy körültekintést igényel: a korszerű gyógyszerek túl korai alkalmazása rezisztenciához vezethet, míg a nem megfelelően megválasztott kombinációk - magas költségük ellenére - szuboptimális terápiás eredményt adhatnak. Az elmúlt években számos új hatóanyagot - proteosoma gátlókat, immunmoduláns szereket, monoklonális antitesteket, valamint CAR-T sejterápiát - fogadtak el RRMM kezelésére. A terápiás paletta bővülésével korábban nehezen kezelhető betegek is megfelelő választ érhetnek el, miközben a kezelések mellékhatásprofil és társbetegségek alapján egyre inkább személyre szabhatók.

Ugyanakkor a terápiás döntéshozatalt továbbra is nehezíti az egyes gyógyszerek országonként eltérő hozzáférhetősége. Az első relapszus során daratumumab adása mindenképp kedvező. Mivel Magyarországon két új generációs szer együttes adása nem finanszírozott, kénytelenek vagyunk egy korábban már alkalmazott szerrel kombinálni az anti-CD38 kezelést, a relapszustól eltelt idő és rizikóstratifikáció figyelembe vételével. Harmad-, és többedvonalban az újabb generációs szerek kombinációja egyénre szabottan történik. Hazánkban bispecifikus és CAR-T sejtes terápia egyelőre csak klinikai tanulmány keretében, többszörösen refrakter betegek esetén érhető el. Szintén klinikai tanulmány keretében, kivételes esetekben egyedi méltányossági kérelemmel adható két újgenerációs szer együtt. A hazai finanszírozási lehetőségeket figyelembe véve a jelenleg alkalmazható kezelési protokollokat a 6. táblázat foglalja össze.

<b>Protokoll rövidítése</b>	<b>Gyógyszeres összetétel</b>
<b>DVd</b>	daratumumab-bortezomib-dexamethason
<b>DRd</b>	daratumumab-lenalidomid-dexamethason
<b>KRd</b>	carfilzomib-lenalidomid-dexamethason
<b>Kd</b>	carfilzomib-dexamethason
<b>IRd</b>	ixazomib-lenalidomid-dexamethason
<b>PVd</b>	pomalidomid-bortezomib-dexamethason
<b>DKd</b>	daratumumab-carfilzomib-dexamethason
<b>IsaKd</b>	isatuximab-carfilzomib-dexamethason
<b>DPd</b>	daratumumab-pomalidomid-dexamethason
<b>IsaPd</b>	isatuximab-pomalidomid-dexamethason
<b>Len/dex</b>	lenalidomid-dexamethason
<b>Pom/dex</b>	pomalidomid-dexamethason
Teclistamab	
Elranatamab	
Talquetamab	
Cilta-cel	
Ide-cel	

**6. táblázat** - Myeloma multiplex relapszusában alkalmazott protokollok [61]

Félkövérrel kiemelve a Magyarországon finanszírozott protokollok.

### 2.6.5 Speciális helyzetek

Pomalidomid előnyös lehet több cytogenetikai eltérés esetén is, mint pl. t(4;14) vagy del17p és/vagy TP53 pontmutáció. Szintén hatékony lehet disszeminált, extramedullaris plasmocytomában. A ritka központi idegrendszeri érintettségénél is pomalidomid, valamint daratumumab tűnik hatékonynak. Amennyiben t(11;14) transzlokáció igazolódott, a venetoclax kombinációja bortezomibbal, carfilzomibbal vagy daratumumabbal lehet alternatíva [74]. Az indukcióra nem reagáló, agresszív MM-ben mentőkezelésként és primer plasmasejtes leukémiában kombinált immuno-kemoterápia VTD- vagy VRd-PACE alkalmazható, lehetőség szerint anti-CD38 terápiával kiegészítve. Idős, többszörösen előkezelt betegeknél kis dózisú melphalan, cyclophosphamid, esetleg bendamustin tartalmú kezelés is megfontolandó.

Kivételesen, hosszú remissziós időszakot követően próbálkozhatunk a korábban már sikerrel alkalmazott indukciós protokollal is. Fiatalabb betegeknél, amennyiben AHST-t követően legalább 2 év remisszió volt elérhető, megfontolandó második AHST elvégzése. Bár az újabb technikáknak köszönhetően csökkent a periproceduralis mortalitás allogén transzplantációban (kb. 10%), MM-ben továbbra sem standard kezelés. Fiatal, nagy rizikójú betegek esetében jöhet szóba, természetesen mérlegelve a kockázat mértékét, a hosszabb remissziós idő, akár végleges gyógyulás reményében.

### 3 Célkitűzések

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

Kutatásunk másik célja a csontvelői mikrokörnyezet biomarkereinek vizsgálata volt MM-es betegek körében. Célunk volt feltárni egy keresztmetszeti, eset-kontroll tanulmány keretein belül, hogy nyolc, MM-ben potenciálisan biomarkerként használható fehérje, köztük adipokinek (adiponektin, leptin, resistin, chemerin, adiposin, thrombospondin-1 [TSP-1]), és ezekkel identikus szerepet betöltő, metabolikus és gyulladásos folyamatokat és a fehér zsírszövet funkcióját szabályozó, HDL-hez kötött antioxidáns és neutrophil granulocytá-eredetű pro-oxidáns hatású enzimek (paraoxonase-1 [PON-1] és myeloperoxidase [MPO]) szérumszintje hogyan változik a betegség klinikai-, laboratóriumi- és molekuláris markereinek függvényében. Vizsgálni terveztük emellett az adipokinek MM-ben mért szintjét egy egészséges egyénekből álló kontrollcsoporthoz viszonyítva.

## 4 Betegek és módszerek

### 4.1 Óssejtmobilizációs stratégiák összehasonlítása

#### 4.1.1 Betegek

Retrospektív módon gyűjtöttünk adatokat azokról az MM-es betegekről, akik 2018 januárja és 2022 decembere között intézetünkben, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszéken össejtmobilizációs eljáráson estek át. A plasmasejtes leukémiában, soliter plasmocytómában és amyloidosisban szenvedő betegeket kizártuk az elemzésből. A vizsgált populáció klinikai adatait az életkorra, nemre, klinikai stádiumra, korábbi kezelésekre és elért válaszokra, mobilizációs stratégiára, kórházban tartózkodás hosszára, infekciós szövődményekre és a begyűjtött össejtek mennyiségére vonatkozóan gyűjtöttük össze. A vizsgált kimenetelek a mobilizációs kudarcot, a plerixafor használat szükségességét, az aferezissel töltött napok számát, az összegyűjtött CD34+ össejtek mennyiségét, a mobilizáció során észlelt infekciós szövődmények gyakoriságát és a kórházban töltött napok számát foglalták magukban. Az ISS és az R-ISS stádiumokat az IMWG kritériumok alapján határoztuk meg, amennyiben a releváns adatok rendelkezésre álltak. A FISH vizsgálat elvégzésének módja variabilitást mutatott, mert a primer diagnosztika és kezelés nem minden esetben intézetünkben történt. Intézetünkben a rutin FISH diagnosztika részeként hyperdiploid próba, t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p) vizsgálatok, illetve az 1q- és 1p-anomáliák vizsgálata történik. A más intézetekből érkező betegek körében a 17p delécióra, a (11;14), (4;14) és (14;16) transzlokációkra, valamint az 1q amplifikációra specifikus próbák általában a készlet részét képezték. A kedvezőtlen prognózist jelző FISH eredmények a t(4;14), a t(14;16) és a del(17p) voltak. A válasz kritériumok: komplett válasz (CR), nagyon jó parciális válasz (VGPR), részleges válasz (PR), stabil betegség (SD) és progresszív betegség (PD) szintén az IMWG kritériumok alapján kerültek meghatározásra. Az össejtmobilizációs folyamat megkezdése előtt minden betegnél centrális vénás katéter került behelyezésre. A kemoterápiás kezelés magában foglalta a közepes dózisú cyclophosphamid (3–4 g/m<sup>2</sup>) vagy kombinált kezelés (PACE) alkalmazását. A 10 µg/kg/nap dózisú filgrastim stimuláció az abszolút neutrophil szám 1000/µL alá csökkenésekor indult. A perifériás CD34+ sejtek számát áramlási cytometriás módszerrel mértük, amennyiben a fehérvérsejtszám növekedni kezdett, és száma meghaladta az 5000/µL-t. A kemoterápia nélküli mobilizáció tekintetében a betegek 4 napon át 10 µg/kg/nap generikus G-CSF-et kaptak bőr alá injektálva (Solo-G-CSF). Az ötödik napon áramlási cytométerrel meghatározásra került a perifériás össejtek száma. Mindkét csoportban a betegek 24 mg/nap plerixafor-t kaptak bőr alá, ha a fehérvérsejtszám meghaladta az 5000/µL-

t, és a perifériás CD34+ sejtek száma 5–20/ $\mu$ L tartományban volt. Az őssejtgyűjtési eljárást akkor indítottuk el, ha a perifériás CD34+ őssejtszám meghaladta a 20/ $\mu$ L-t. Az összes gyűjtést a Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA) aferezis rendszer MNC programjával végeztük. A cél az volt, hogy minden AHST-hez legalább  $4 \times 10^6$  őssejtet sikerüljön gyűjteni testtömeg-kilogrammonként.

#### **4.1.2 Módszerek**

A kategorikus változókat gyakoriságuk és százalékuk alapján adtuk meg, míg a folytonos változókat mediánjuk és tartományuk alapján. Az adatok normalitásának értékeléséhez a Kolmogorov-Smirnov-tesztet használtuk. A diszkrét változókat Chi-négyzet próba segítségével hasonlítottuk össze, míg a varianciaanalízist (ANOVA) a betegek jellemzői és az eredmények közötti összefüggések mérésére használtuk. T-próbát használtunk annak értékelésére, hogy két változó átlagának különbsége eléri-e a statisztikai szignifikanciát. Bináris logisztikus regressziót és többváltozós logisztikus regressziót használtunk annak igazolására, hogy mely változók bírnak önálló prognosztikai szereppel a különböző kimenetek szempontjából. A statisztikai szignifikancia határát  $p < 0,05$ -nél szabtuk meg. A statisztikai erőt post-hoc power analízissel értékeltük. A statisztikai próbákat az SPSS 26.0 számítógépes szoftverrel (IBM Corp., Armonk, NY, USA) végeztük. Az emberi résztvevőket bevonó tanulmányokban végzett összes eljárás megfelelt az intézményi kutatásetikai bizottság normáinak, valamint az 1964-es Helsinki Nyilatkozatnak és későbbi módosításainak. A kutatási projektet a Debreceni Egyetem Regionális Etikai Bizottsága jóváhagyta (DEKK/RKEB/IKEB 6548-2023). A nemzeti jogszabályoknak és az intézményi követelményeknek megfelelően a tanulmányban való részvételhez írásbeli hozzájárulás nem volt szükséges.

### **4.2 Biomarkerek vizsgálata**

#### **4.2.1 Betegek**

Ebben az eset-kontroll, keresztmetszeti vizsgálatban 2024 novemberétől 2024 decemberéig 40, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszékén gondozott MM-es betegtől gyűjtöttünk szérummintát és elemeztük az adataikat. Az MM diagnózisát szintén az IMWG kritériumai alapján állapítottuk meg [41]. A betegek klinikai-, laboratóriumi- és epidemiológiai adatait, beleértve az életkort, a nemet, a hemoglobint, az LDH-t, a vesefunkciót (eGFR), a szérum albumint, az M-proteint, a könnyűláncok arányát, az ISS és R-ISS stádiumokat, a FISH-sel meghatározott cytogenetikai eltéréseket, a kezelésre adott válasz kategóriákat és a CRAB tüneteket az orvosi

dokumentációból gyűjtöttük össze. A rosszabb prognózist jelző FISH-rendellenességek közé a t(4;14), t(14;16) és del(17p) eltéréseket soroltuk. A kezelésre adott válasz értékelése az IMWG irányelveinek megfelelően történt, a betegeket az alábbi kategóriákba sorolva: komplett válasz (CR), nagyon jó részleges válasz (VGPR), részleges válasz (PR), stabil betegség (SD) és progresszív betegség (PD). Az összehasonlítás céljából egy 38 fős, korban és nemből illesztett, egészséges betegpopulációtól gyűjtöttünk szérumból mintákat. Minden résztvevő a Helsinkai Nyilatkozatnak megfelelően került bevonásra, és mindannyian aláírták a betegtájékoztató dokumentumot, illetve a beleegyezési nyilatkozatot. A tanulmányt a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága hagyta jóvá (DEKK/RKEB/IKEB 6548-2023).

#### 4.2.2 Módszerek

Nyolc biomarker, az adiponektin, leptin, resistin, chemerin, adiposin, TSP-1, PON-1 és MPO szérumszintjét mértük vizsgálatunk során. A szérumból MPO, PON-1, TSP-1 és chemerin szintjét szendvics típusú enzimhez kötött immunszorbens assay (ELISA) módszerrel mértük a Human Myeloperoxidase ELISA Kit (AssayGenie, érzékenység: 0,089 ng/mL, intra-assay CV: 4,2%), a Human PON1/Paraoxonase 1 ELISA Kit (AssayGenie, érzékenység: 9,375 pg/mL, intra-assay: CV<8%), a Human Thrombospondin-1 ELISA Kit (AssayGenie, érzékenység: 1,875 ng/mL, intra-assay: CV<8%) és humán chemerin ELISA Kit (AssayGenie, érzékenység: 0,094 ng/mL, intra-assay: CV<8%) segítségével, 1:100, 1:50, 1:115 és 1:40 hígításban. A szérumból adiponektin, adiposin, resistin és leptin szintjét gyöngy alapú multiplex immunoassay-val, majd áramlási cytometriás méréssel értékeltük a LEGENDplex™ Human Metabolic Panel 1 (4-plex) kit (BioLegend®, San Diego, CA, USA, katalógusszám: 740212) segítségével, Novocyte 3000 RYB áramlási cytométerrel (ACEA Biosciences, Inc.), a gyártó utasításainak megfelelően. A LEGENDplex™ Human Metabolic Panel 1 (4-plex) intra-assay pontossága az alábbiak szerint került validálásra: két, különböző koncentrációjú célfehérjével rendelkező minta került elemzésre egy assay-ben, mindegyik mintából 16 ismétléssel.

Vizsgálatunk során az analitok szintjeit összehasonlítottuk egyéb biomarkerekkel, valamint a betegség aktivitásának klinikai jellemzőivel. A szérumból LDH-szint (normál: 135–220 U/L), a B2MG-szint (normál: 1,09–2,53 mg/L), a szabad  $\kappa$  könnyűláncok koncentrációja (normál: 3,30–19,40 mg/L), a szabad  $\lambda$  könnyűláncok koncentrációja (normál: 5,71–26,30 mg/L), az albumin szint (normál: 60–72%) és a hemoglobin koncentráció (normál: 115–150 g/L nőknél és 130–165 g/L férfiaknál) mérése, illetve az eGFR (normál: >90 mL/perc/1,73 m<sup>2</sup>) meghatározása a Debreceni Egyetemen a LOINC Terminology Service with HL7® FHIR®

segítségével történt. A monoklonális komponens meghatározására immunfixációt alkalmaztunk. Az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov-teszttel vizsgáltuk. A csoportok közötti összehasonlítást (betegek vs. kontrollok; alcsoportok ISS/R-ISS, CRAB, kezelésre adott válasz szerint) T-próbával vagy Mann-Whitney-féle U-teszttel végeztük, az adatok normalitásának megfelelően. Az analitok és a laboratóriumi paraméterek (M-protein, B2MG, LDH, hemoglobin, albumin, szabad könnyűláncok, eGFR) közötti korrelációt szintén a normalitás-vizsgálat eredményének megfelelően, Pearson- vagy Spearman-korrelációval elemeztük. A többcsoportos összehasonlításokat ANOVA-val végeztük, normális eloszlású változók esetén Tukey post-hoc teszttel, egyéb esetben Kruskal-Wallis próbával és Dunn post-hoc próbával. A statisztikai szignifikanciát  $p < 0,05$ -nél határoztuk meg. A korrelációs együtthatók megbízhatóságát Benjamini–Hochberg-eljárással ellenőriztük. A statisztikai vizsgálatokat a GraphPad Prism 8.0.1 verzióval (GraphPad Software Inc., Boston, MA, USA) végeztük.

## **5 Eredmények**

### **5.1 Össejtmobilizációs stratégiák összehasonlítása**

#### **5.1.1 A betegek tulajdonságai**

Az 5 éves vizsgálati időszakban 210 betegnél történt össejtmobilizációs kísérlet. Enyhe férfi túlsúly volt megfigyelhető (51,1%), az átlagos életkor 61 év volt (32-75). 106 beteg kemoterápiás protokollt kapott az össejtmobilizációhoz (Cyto+G-CSF csoport), míg 104 beteg csak G-CSF-et (Solo-G-CSF csoport). A leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás mobilizációs protokoll a cyclophosphamid monoterápia (84,9%) volt, a többi beteg esetében PACE-alapú kombinációs protokollt (15,1%) alkalmaztunk, mely szintén tartalmaz cyclophosphamidot. A két, eltérő mobilizációs stratégiában részesülő csoport között nem volt különbség a demográfiai, az epidemiológiai, a betegséghez kapcsolódó vagy kezelési paraméterekben. A betegek főbb klinikai jellemzői és indukciós terápiái, valamint azok eredményei a 7. táblázatban szerepelnek.

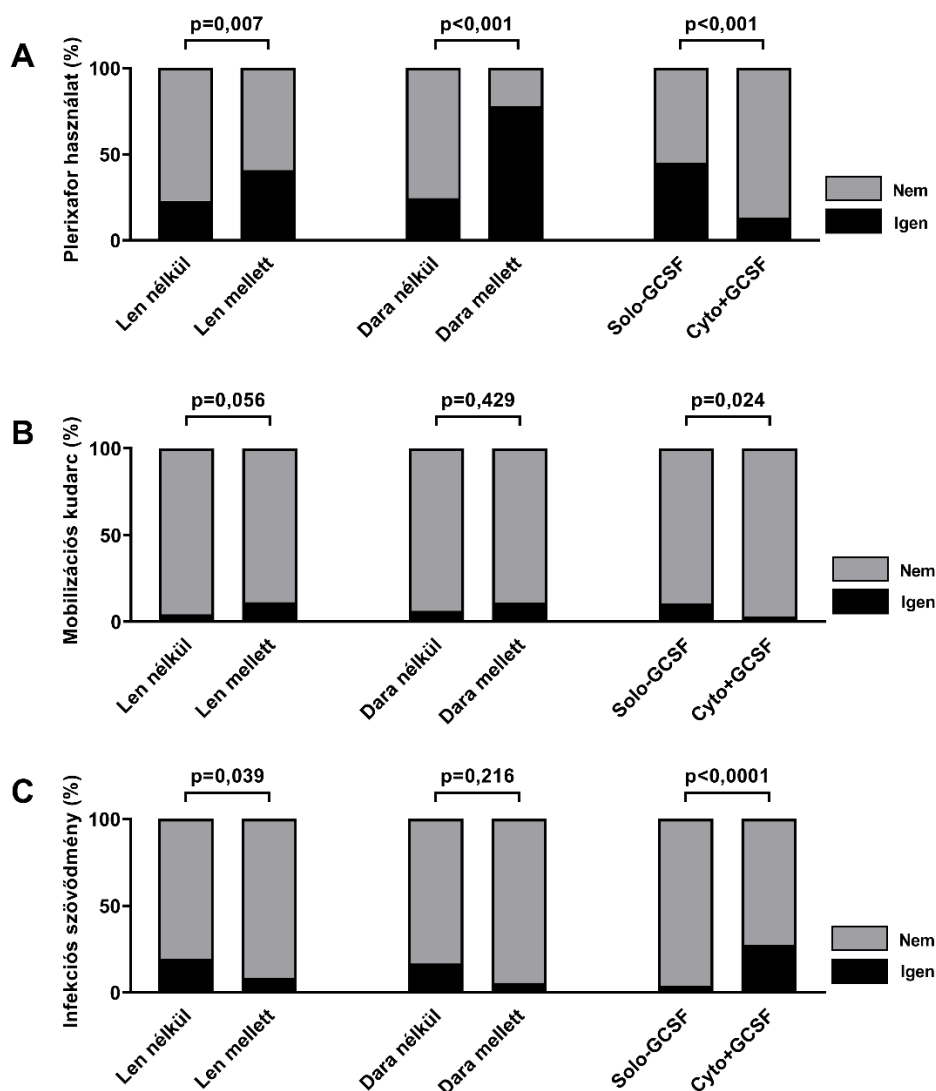
Tulajdonságok	Összes beteg (n=210)	Cyto+G-CSF csoport (n=106)	Solo-G-CSF csoport (n=104)	p-érték
<b>Kor, medián (tartomány)</b>	61 (32-75)	59 (38-75)	63 (32-75)	ns
<b>Nem, férfi/nő (%)</b>	107/103 (51/49)	55/51 (52/48)	52/52 (50/50)	ns
<b>M-protein típusa, n (%)</b>				
IgG	128 (61)	60 (58)	68 (65)	ns
IgA	39 (19)	19 (18)	20 (19)	
IgM	1 (0,5)	1 (1)	0	
IgD	2 (1)	1 (1)	1 (1)	
LCD	37 (18)	22 (21)	15 (15)	
NS	1 (0,5)	1 (1)	0	
<b>R-ISS, n (%)</b>				
I	34 (16)	17 (16)	17 (16)	ns
II	58 (27)	27 (25)	31 (30)	
III	77 (37)	38 (36)	39 (38)	
n/a	41 (20)	24 (23)	17 (16)	
<b>FISH rizikó, n (%)</b>				
standard	69 (33)	34 (32)	37 (36)	ns
magas	92 (44)	46 (43)	47 (45)	
n/a	49 (23)	26 (25)	20 (19)	
<b>Megelőző kezelési vonalak, medián (tartomány)</b>	1 (1-6)	1 (1-6)	1 (1-3)	ns
<b>Megelőző kezelési vonalak száma, n (%)</b>				
1	152 (73)	73 (69)	83 (80)	ns
2	45 (22)	27 (25)	18 (17)	
≥3	9 (5)	6 (6)	3 (3)	
<b>Elsővonalbeli terápia</b>				
VTD	119 (57)	63 (59)	56 (54)	ns
VRd	37 (18)	14 (13)	24 (23)	
VCD	42 (20)	23 (22)	19 (18)	
Egyéb	12 (5)	6 (6)	5 (5)	
<b>Megelőzően adott: n (%)</b>				
Lenalidomid	71 (34)	30 (28)	41 (39)	ns
Daratumumab	18 (9)	7 (7)	11 (11)	
Venetoclax	10 (5)	5 (5)	5 (5)	
<b>Diagnózistól mobilizációig eltelt idő, hónapok, medián, (tartomány)</b>	5,5 (2,6 – 107,2)	5,5 (0,6 – 107,2)	5,4 (2,6 – 23,2)	ns
<b>Terápiás válasz mobilizáció előtt, n (%)</b>				
CR	51 (24)	24 (23)	27 (26)	ns
VGPR	91 (43)	45 (42)	46 (44)	
PR	66 (32)	35 (33)	31 (30)	
SD	2 (1)	2 (2)	0	
<b>Karnofsky státusz AHSC előtti, %, medián</b>	90 (60-100)	90 (60-100)	90 (70-100)	ns
<b>Mobilizációs kudarc, n (%)</b>	5 (2)	3 (3)	11 (11)	0,024
<b>Plerixafor használat, n (%)</b>	61 (29)	14 (13)	47 (45)	<0,001
<b>Aferézis napok, medián (tartomány)</b>	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (1-4)	ns
<b>Összes CD34+ őssejtszám, n×10<sup>6</sup> medián (tartomány)</b>	7,8 (0,5-29)	8,9 (1,8-29)	6,8 (0,5-21)	<0,001
<b>Infekciós szövődmények, n (%)</b>	33 (16)	29 (27)	4 (4)	<0,001
<b>Kórházban töltött napok száma, medián (tartomány)</b>	11 (2-27)	14 (9-27)	6 (2-11)	<0,001

## 7. táblázat - Betegek jellemzői és a különböző mobilizációs technikák összehasonlítása

Rövidítések: Cyto+G-CSF: granulocytá-kolónia stimuláló faktor, Solo-G-CSF: granulocytá-kolónia stimuláló faktor, Ig: immunglobulin, LCD: könnyűlánc betegség, NS: non-szekretoros, R-ISS: Revised International Staging System, FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció, VTD: bortezomib, thalidomid, dexamethason, VRd: bortezomib, lenalidomid, dexamethason, VCD: bortezomib, cyclophosphamid, dexamethason, dg.: diagnózis, CR: komplett válasz, VGPR: nagyon jó parciális válasz, PR: parciális válasz, SD: stabil betegség, AHSC: autológ hemopoieticus őssejt-transzplantáció, ns: nem szignifikáns

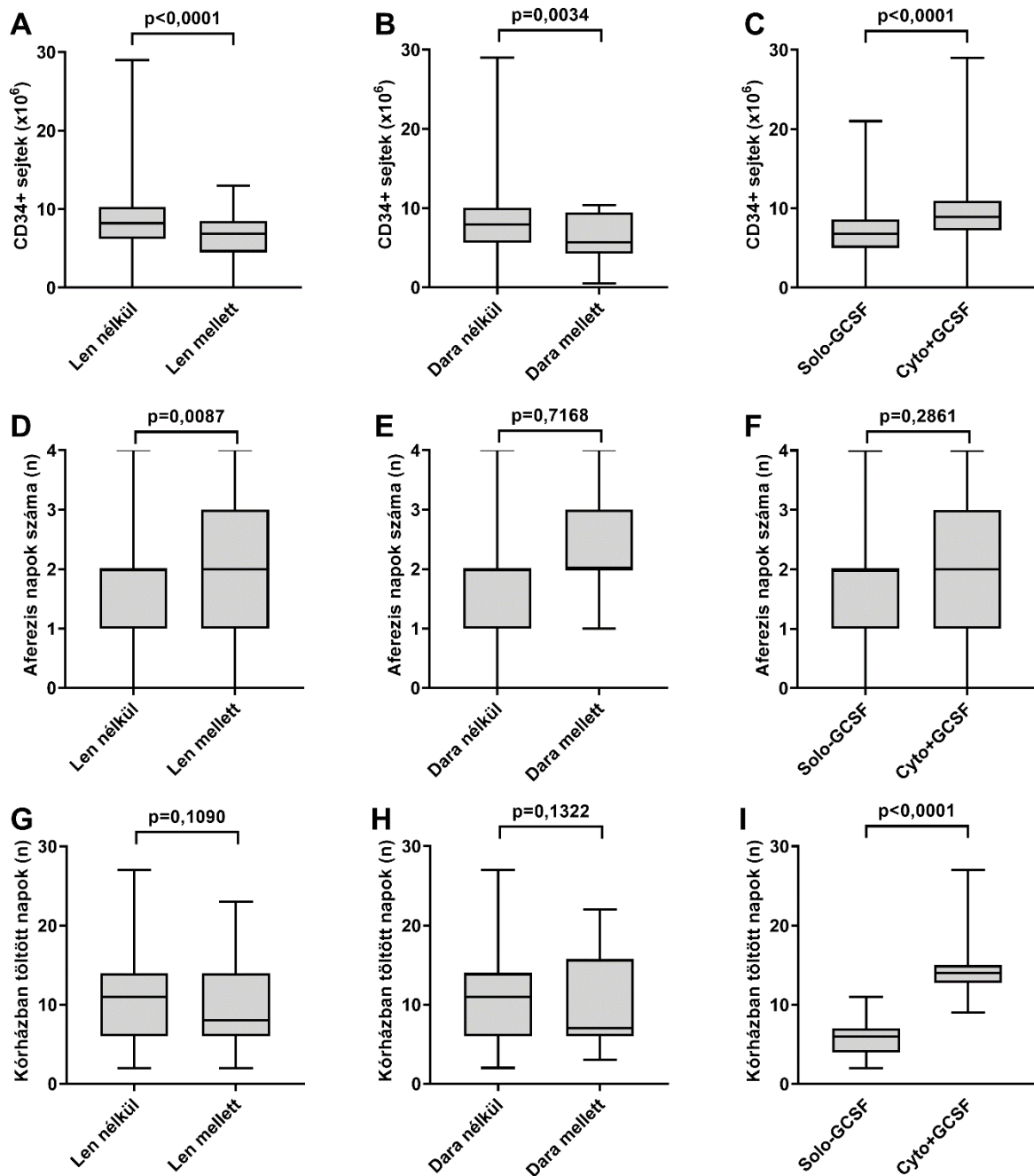
## 5.1.2 Óssejtmobilizáció hatékonysága

A Solo-G-CSF csoportban szignifikánsan többször volt szükség plerixafor használatára (45% vs. 13%,  $p < 0,001$ ) (4A. ábra) és gyakrabban volt sikertelen az őssejtmobilizáció (11% vs. 3%,  $p = 0,024$ ) (4B. ábra). A begyűjtött őssejtek átlagos mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt ( $6,9$  vs.  $9,8 \times 10^6$ /tskg,  $p < 0,001$ ) a Cyto+G-CSF csoporthoz képest (5C. ábra). Alacsonyabb volt azonban az infekciós szövődményráta (4% vs. 27%,  $p < 0,001$ ), és a kórházban töltött napok száma (6 vs. 14 nap,  $p < 0,001$ ) (4C. ábra). Az aferezis medián napjai között nem volt szignifikáns különbség (7. táblázat).



4. ábra - A LEN, a Dara és a mobilizációs stratégia hatása a plerixafor használatra (A), a mobilizációs kudarcra (B) és az infekciós szövődmények előfordulására (C).

Rövidítések: LEN: lenalidomid, Dara: daratumumab, Solo (önmagában) G-CSF: granulocytá-kolónia stimuláló faktor, Cyto+G-CSF: kemoterápia + granulocytá-kolónia stimuláló faktor



**5. ábra** - A LEN, a Dara és a mobilizációs stratégia hatása a gyűjtött csontvelői őssejtek mennyiségére (A-C), az aferézis napjainak számára (D-F) és a kórházi tartózkodás hosszára (G-I).

Rövidítések: LEN: lenalidomid, Dara: daratumumab, Solo (önmagában) G-CSF: granulocytá-kolónia stimuláló faktor, Cyto+G-CSF: kemoterápia + granulocytá-kolónia stimuláló faktor

A többváltozós elemzés a Cyto+G-CSF össejtgyűjtési protokollt találta az egyetlen és független kockázati tényezőnek a fertőzéses szövődmények tekintetében ( $p=0,001$ ) (8. táblázat). A Solo-G-CSF protokoll ( $p<0,001$ ) és a daratumumab expozíció ( $p=0,003$ ) előre jelezte a későbbi plerixafor használat szükségességét (8. táblázat). Nem találtunk független prognosztikai tényezőt a mobilizáció kudarcának vonatkozásában.

Változó	Egyváltozós analízis			Többváltozós analízis		
	OR	95% CI	p-érték	OR	95% CI	p-érték
<b>Infekciós szövődmények</b>						
Férfi nem	1,372	0,648-2,907	0,407			
Magas rizikójú FISH	1,541	0,642-3,696	0,330			
>1 terápiás vonal	2,156	0,988-4,707	0,050			
Lenalidomid használat	0,383	0,150-0,976	0,039	1,677	0,539-5,219	0,372
Daratumumab használat	0,294	0,038-2,290	0,216			
Válasz nem ér el VGPR-t	1,235	0,568-2,685	0,594			
Cyto+G-CSF	9,416	3,176-27,915	<0,001	7,392	2,366-23,090	0,001
<b>Plerixafor használat</b>						
Férfi nem	1,582	0,866-2,890	0,135			
Magas rizikójú FISH	1,061	0,546-2,062	0,862			
>1 terápiás vonal	1,473	0,761-2,854	0,249			
Lenalidomid használat	2,309	1,247-4,276	0,007	0,673	0,294-1,542	0,349
Daratumumab használat	10,798	3,389-34,406	<0,001	15,058	2,742-82,701	0,003
Válasz nem ér el VGPR-t	1,548	0,830-2,885	0,168			
Cyto+G-CSF	0,185	0,093-0,365	<0,001	0,176	0,076-0,407	<0,001
<b>Mobilizációs kudarc</b>						
Férfi nem	1,953	0,166-1,583	0,278			
Magas rizikójú FISH	1,154	0,235-3,191	1,000			
>1 terápiás vonal	1,168	0,257-2,852	0,759			
Lenalidomid használat	2,817	0,937-8,475	0,056			
Daratumumab használat	1,876	0,386-9,091	0,429			
Válasz nem ér el VGPR-t	1,212	0,366-4,014	0,753			
Cyto+G-CSF	0,246	0,067-0,910	0,024	4,55	0,850-24,357	0,077

**8. táblázat** - A fertőzéses szövődményekkel, a plerixafor alkalmazásával és a mobilizációs kudarcral kapcsolatos betegségparaméterek egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós elemzése

Rövidítések: VGPR: nagyon jó parciális válasz, FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció, CI: konfidencia intervallum, Cyto+G-CSF: kemoterápia+granulocyta-kolónia stimuláló faktor

Vizsgáltuk az indukciós kezelés hatását is az őssejtmobilizációra. A legtöbb beteg bortezomib-alapú hármas kombinációt kapott: VTD, VRd vagy VCD.

A leggyűjtött őssejtek mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akik lenalidomidot tartalmazó kezelést kaptak, azokhoz a betegekhez képest, akik lenalidomid nélküli indukciós terápiában részesültek ( $6,6$  vs.  $9,3 \times 10^6$ /tskg,  $p < 0,0001$ ) (5A. ábra). Emellett a plerixafor használat is gyakoribb volt a lenalidomidot kapott betegeknél (40,8% vs. 23%,  $p = 0,007$ ) (4A. ábra). Ezenkívül szembetűnő, de nem szignifikáns különbség volt a sikertelen mobilizációs kísérletek arányában (11,3% vs. 4,3%,  $p = 0,056$ ) (4B. ábra). A lenalidomid expozíció önmagában azonban nem volt prediszponáló tényező a plerixafor alkalmazására vagy a mobilizáció kudarcára (8. táblázat).

Tizennyolc beteg kapott daratumumabot az őssejtgyűjtést megelőzően, ami a teljes betegpopuláció viszonylag kis hányadát képezi. Mindazonáltal adataink azt mutatták, hogy a daratumumab használata nem fokozta az őssejtgyűjtési kudarc gyakoriságát, azonban ebben a betegcsoportban a plerixafor használatára gyakrabban volt szükség (77,8% vs. 24,5%,  $p < 0,001$ ) (4B. ábra és 8. táblázat).

## 5.2 Biomarkerek vizsgálata

### 5.2.1 A betegek tulajdonságai

A betegek átlagéletkora 69 év volt (39–81 év), a nemek tekintetében enyhe férfi dominancia (57,5%) volt megfigyelhető. A betegek többsége immunmoduláns szert (93%), proteosoma gátlót (95%) és dexamethasont (100%) kapott, míg hat (15%) beteg anti-CD38 monoklonális antitest terápiában részesült a mintavétel előtt. A betegek többsége remisszióban volt (CR vagy VGPR) az adatgyűjtés idején, míg hat betegnél (15%) progresszív betegség (PD) állt fenn. Az MM-es betegek alapvető jellemzőit az 9. táblázat foglalja össze.

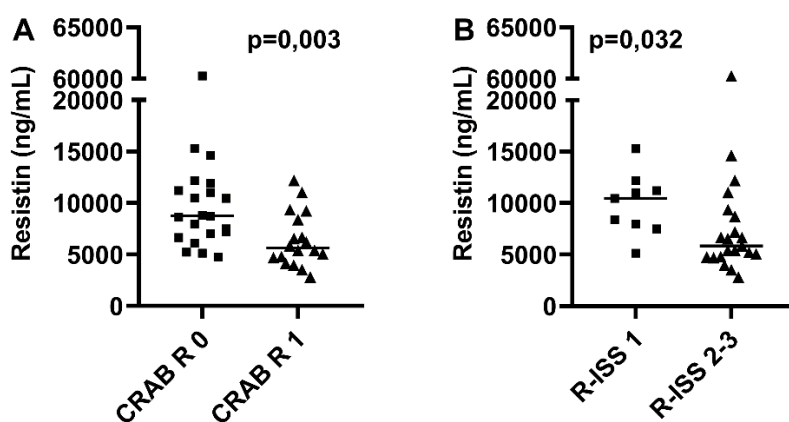
Változó	Eredmény
<b>Kor, medián év (tartomány)</b>	69 (39–81)
<b>Férfi/nő, n</b>	23/17
<b>CRAB kritériumok, n (%)</b>	
Hypercalcaemia	6 (15)
Veseelégtelenség	18 (45)
Anaemia	25 (63)
Csontlesio	27 (68)
<b>Cytogenetika, n (%)</b>	
Standard rizikó	26 (65)
Magas rizikó	5 (13)
n/a	9 (22)
<b>R-ISS stádium, n (%)</b>	
I	9 (22)
II	11 (28)
III	10 (25)
n/a	10 (25)
<b>Megelőző terápia, n (%)</b>	
Immunmoduláns	37 (93)
Proteosoma gátló	38 (95)
Dexamethason	40 (100)
Daratumumab	6 (15)
Cyclophosphamid	10 (25)
AHSCT	30 (75)
<b>Terápiás válasz, n (%)</b>	
CR	5 (13)
VGPR/PR	26 (65)
SD	3 (8)
PD	6 (15)
<b>Adipokinek</b>	
Adiponektin, medián, µg/mL (tartomány)	64 (18–222)
Leptin, medián, ng/mL (tartomány)	6850 (6535–207502)
Resistin, medián, ng/mL (tartomány)	7336 (2819–60272)
Chemerin, medián, ng/mL (tartomány)	125 (48–298)
Adipsin, medián, µg/mL (tartomány)	3,8 (2,0–12,0)
Thrombospondin-1, medián, ng/mL (tartomány)	4516 (2399–7189)
Paraoxonase-1, medián, ng/mL (tartomány)	316 (153–715)
Myeloperoxidase, medián, ng/mL (tartomány)	91 (24–304)

### 9. táblázat - Betegek tulajdonságai

Rövidítések: R-ISS: Revised International Staging System, AHSCT: autológ hemopoieticus őssejt-transzplantáció, CR: komplett válasz, VGPR: nagyon jó parciális válasz, PR: parciális válasz, SD: stabil betegség, PD: progresszív betegség, mg: milligramm, ng: nanogramm, µg: mikrogramm, mL: milliliter

## 5.2.2 Korreláció a betegek biológiai jellemzőivel és a betegség jellemzőivel

Annak céljából, hogy a szérumban lévő adipokin szintek biomarkerként való potenciális alkalmazhatóságáról információt nyerjünk, megvizsgáltuk, hogyan viszonyulnak az MM-ben már jól ismert beteg- és betegség-specifikus prognosztikai markerekhez. A mintavételkor életkor pozitív korrelációt mutatott a chemerin ( $r=0,44$ ,  $p=0,005$ ), a TSP-1 ( $r=0,39$ ,  $p=0,012$ ) és a PON-1 ( $r=0,42$ ,  $p=0,008$ ) szintjével. Ezek az összefüggések a Benjamini-Hochberg-eljárás során kontrollált hamis felfedezési arány (FDR) vizsgálatát követően is szignifikánsnak bizonyultak, ami megerősíti a vizsgált markerek szoros kapcsolatát az életkorral MM-ben. A nemek között nem igazolódott szignifikáns összefüggés a további markerek koncentrációjával, illetve a vizsgálat laboratóriumi paraméterek között sem állt fenn nemek közti különbség. A CRAB tüneteket vizsgálva azt találtuk, hogy veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a resistin szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a vesebetegségben nem szenvedő betegek esetén (8752 vs. 5624 ng/mL,  $p=0,003$ ) (6A. ábra). A resistin szintje az R-ISS I. stádiumú betegeknél magasabb volt, az előrehaladott stádiumban lévő betegekhez képest (R-ISS II-III.) (10452 vs. 5842 ng/mL,  $p=0,032$ ) (6B. ábra).



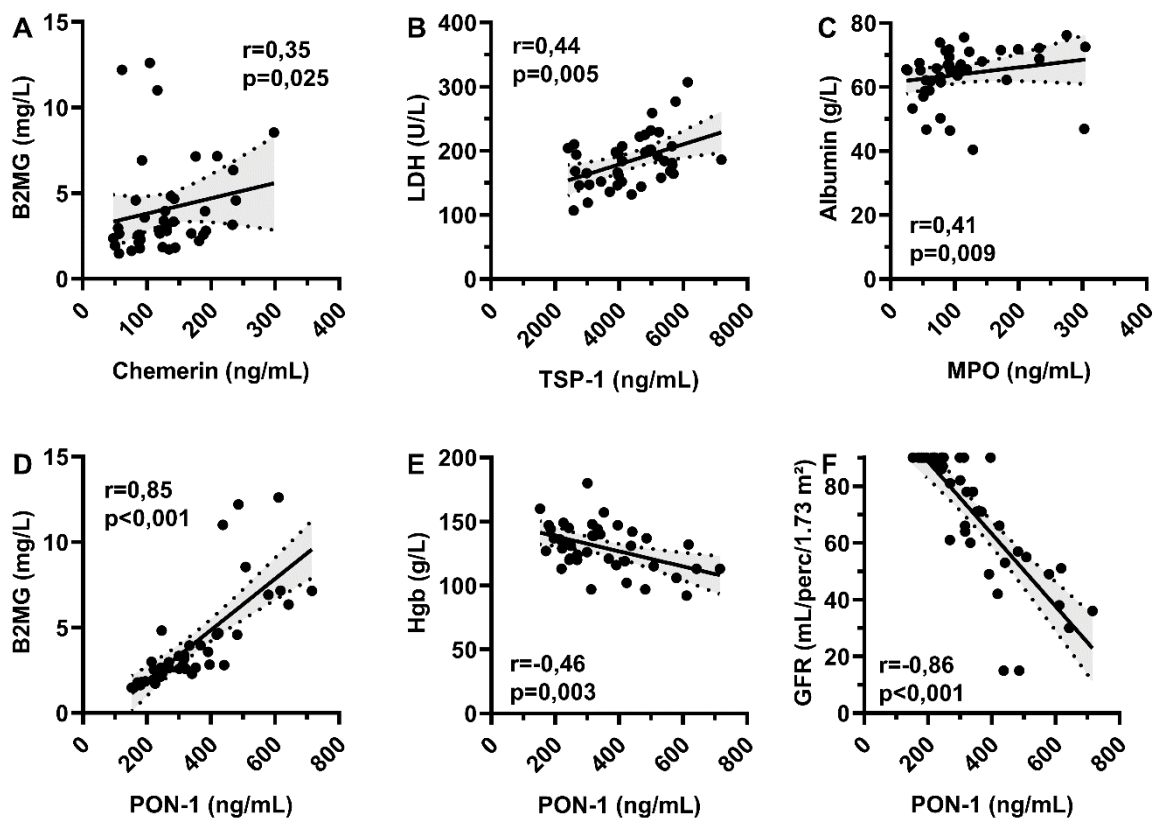
**6. ábra** - Szérumban lévő adipokin szintek CRAB kritérium szerinti veseelégtelenségben és R-ISS stádium szerinti alcsoportokban.

Rövidítések: CRAB: hypercalcaemia, veseelégtelenség, anaemia, csontlesio, R-ISS: Revised International Staging System, mL: milliliter, ng: nanogramm

Az MM különböző, előrehaladott állapotai között a resistin az alábbi hatékonysággal tudott különbséget tenni: a CRAB-kritériumokon belül a resistin magas diszkriminációs potenciállal bírt a veseelégtelenségben szenvedő és nem szenvedő betegek között (AUC 0,78, 95% CI 0,63–

0,92), hasonló pontosságot mutatva az ISS stádiumrendszer szerinti ISS I. stádiumú és ISS II-III. stádiumú betegek tekintetében (AUC 0,71, 95% CI 0,54–0,89).

A chemerin szintje pozitív korrelációt mutatott az B2MG szinttel ( $r=0,35$ ,  $p=0,025$ ) (7A. ábra), a TSP-1 pedig pozitív korrelációt mutatott az LDH-val ( $r=0,44$ ,  $p=0,005$ ) (7B. ábra). A PON-1 pozitív korrelációt mutatott az B2MG szinttel ( $r=0,85$ ,  $p<0,001$ ), valamint negatív korrelációt a hemoglobinnal ( $r=-0,46$ ,  $p=0,003$ ) és a GFR-rel ( $r=-0,86$ ,  $p<0,001$ ) (7D–F ábra). Az MPO pozitív korrelációt mutatott az M-proteinnel ( $r=0,24$ ,  $p=0,043$ ) és a szérum albumin szinttel ( $r=0,41$ ,  $p=0,009$ ) (7C. ábra). Az adiponektin, a leptin és az adiposin nem mutatott szignifikáns korrelációt az LDH, az albumin, a B2MG, a hemoglobin és a veseelégtelenség viszonyában. Egyik adipokin szintje sem mutatott szignifikáns összefüggést a hypercalcaemia vagy a csontlesiók jelenlétével.



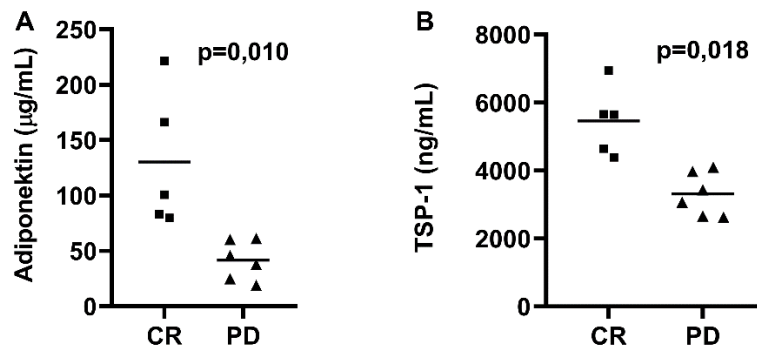
**7. ábra** – Adipokinek és a betegség aktivitás markerei közötti korrelációk

Rövidítések: B2MG: béta-2-mikroglobulin, g: gramm, mg: milligramm, ng: nanogramm, L: liter, mL: milliliter, U: unit, LDH: laktát dehidrogenáz, TSP-1: thrombospondin-1, MPO: myeloperoxidase, PON-1: paraoxonase-1, Hgb: hemoglobin, GFR: glomerularis filtrációs ráta

A FISH-sel meghatározott cytogenetikai rizikó csoportok (standard vs. magas kockázat) között nem volt szignifikáns különbség a markerek szintjeiben, bár a korlátozottan rendelkezésre álló genetikai adatok a statisztikai eltérések feltárását nehezítették.

### 5.2.2.1 Adipokinek korrelációja a terápiás válasszal

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



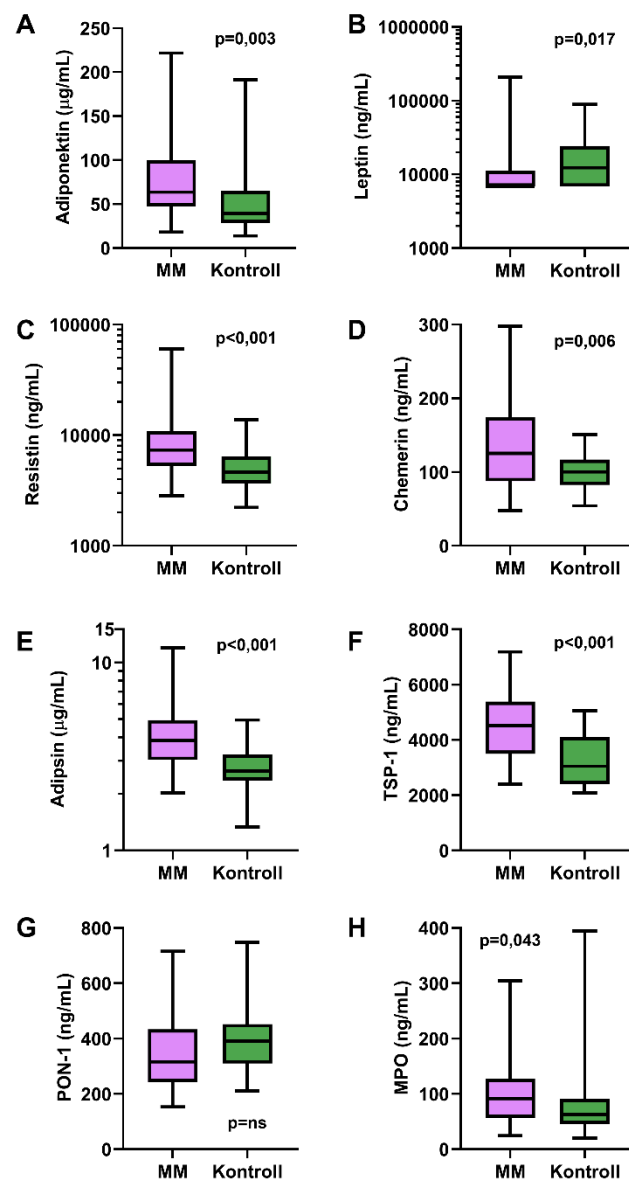
### 8. ábra - Szérum adipokin szintek terápiás válszkritériumok alcsoportokban.

Rövidítések: TSP-1: thrombospondin-1, CR: komplett válasz, PD: progresszív betegség,  $\mu\text{g}$ : mikrogramm,  $\text{mL}$ : milliliter,  $\text{ng}$ : nanogramm

### 5.2.2.2 Biomarker szintek a beteg- és kontroll csoportban

A kontroll, egészséges populációhoz képest az MM-betegeknél szignifikánsan magasabb átlagos adiponektin (77,5 vs. 52,1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p=0,003$ ), resistin (9590 vs. 5471  $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $p<0,001$ ), chemerin (131 vs. 101  $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $p=0,006$ ), adiposin (4,25 vs. 2,83  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p<0,001$ ), TSP-1 (4439 vs. 3261  $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $p<0,001$ ) és MPO (110 vs. 95  $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $p=0,043$ ) szinteket mértünk. Ezzel szemben, a leptin szintje a kontroll csoportban volt magasabb (2,69 vs. 2,56  $\text{ng}/\text{mL}$ ,  $p=0,017$ ). Mind a hét különbség szignifikáns maradt a Benjamini-Hochberg-eljárás alkalmazását követően. A betegek és a kontrollok közötti összehasonlításokat a 8. ábra szemlélteti. Összességében az MM-es betegek és a kontrollok átlagos adipokin szintjének hányadosa nem volt markánsan emelkedett (0,9–1,5) a resistin kivételével (1,8). A PON-1 esetében nem volt szignifikáns különbség a betegek és kontrollok között.

A ROC-analízis alapján az adipsin (AUC=0,78; 95% CI 0,67–0,88), a TSP-1 (AUC = 0,78; 95% CI 0,67–0,88) és a resistin (AUC=0,76; 95% CI 0,65–0,86) mutatta a legerősebb diszkriminációs potenciált az MM-es betegek és az egészséges kontrollok között. Az adiponektin (AUC=0,70; 95% CI 0,58–0,81), a leptin (AUC=0,67; 95% CI 0,55–0,80), a chemerin (AUC=0,64; 95% CI 0,52–0,77) és az MPO (AUC=0,63; 95% CI 0,51–0,76) mérsékeltebb, de az átlagot szintén jelentősen meghaladó pontossággal különítette el a csoportokat.



**9. ábra** - Adipokin szintek myeloma multiplexes betegekben és egészséges kontrollokban

Rövidítések: PON-1: paraoxonase-1, MPO: myeloperoxidase, TSP-1: thrombospondin-1, MM: myeloma multiplex, µg: mikrogramm, ng: nanogram, mL: milliliter, ns: nem szignifikáns

## 6 Megbeszélés

Az elmúlt évtizedekben a myeloma multiplex kezelésében alkalmazott új gyógyszerek segítségével jelentősen javultak a túlélési eredmények. Felmerülhet a kérdés, hogy a korszerű terápiák mellett szükséges-e az autológ őssejt-transzplantáció még fiatal és jó állapotú betegek esetében is. A legújabb tanulmányok egyértelműen igazolták, hogy a nagy dózisú melphalan kondicionálást követő AHSCT szignifikánsan javítja a progressziómentes túlélést, különösen a kedvezőtlen prognózissal bíró betegek esetén. [63]. Ezért a nemzetközi irányelvek továbbra is az AHSCT alkalmazását javasolják az arra alkalmas betegpopulációban [75]. Bár a terápiás eredmények javultak, a betegség kimenetelének pontos előrejelzését szolgáló megbízható prognosztikai markerek száma továbbra is korlátozott. A jelenleg széles körben alkalmazott stádiumbesorolási rendszerek - mint az ISS és az R-ISS - elsősorban laboratóriumi paramétereken és cytogenetikai eltéréseken alapulnak, azonban nem tükrözik teljes mértékben az MM biológiai heterogenitását. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a csontvelői mikroörményzet, különösen az adipocyták és az általuk termelt adipokinek, kulcsszerepet töltenek be a plasmasejtek túlélésében, a gyógyszerrezisztencia kialakulásában és a betegség progressziójában, így új prognosztikus megközelítések alapját képezhetik.

Vizsgálatunk első részében a myeloma multiplexben alkalmazott különböző őssejtmobilizációs stratégiák hatékonyságát elemeztük. Az őssejtmobilizáció módszere több tényezőtől függ, például a betegség aktivitásától, a tervezett transzplantációk számától és a rossz mobilizációs potenciált előre jelző kockázati tényezők jelenlététől [76]. A kemoterápián alapuló kezelések közepdózisú cyclophosphamid, etopozid, cytarabin vagy kombinált terápiák alkalmazását jelentik. A Cyto+G-CSF javasolható aktív betegségben szenvedő vagy korábban már intenzív kezelésben részesült betegek esetében, mivel így hatékonyabb mobilizáció várható. A kemoterápia kedvező hatása az alapbetegségekre az MM-ben szenvedő betegeknél végzett őssejtgyűjtés során vitatott kérdés [50]. A Solo-G-CSF mobilizáció alacsonyabb toxicitással jár, mivel kemoterápiát nem, csak kolónia stimuláló faktort, azaz filgrastim monoterápiát kapnak a betegek. A plerixafor, egy szelektív és reverzibilis CXCR4 gátló, hozzáadható a terápiához, ha az elsődleges mobilizáció hatástalannak bizonyul [77]. Egyes centrumokban nem szükségszerűen, hanem rutinszerűen („upfront”) alkalmazzák. Számos tanulmány a kemoterápián alapuló mobilizációk fölényét mutatta ki a begyűjtött őssejtmennyiség és a sikeres kísérletek száma tekintetében [78].

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

Betegeink fele kemoterápiás kezelésben is részesült, míg a másik fele csak G-CSF-et kapott. A Cyto+G-CSF csoportban a gyűjtési eljárás a gyűjtött őssejtek számát és a sikertelen kísérletek arányát tekintve hatékonyabb volt. Eredményeink azt mutatják, hogy nagyobb mennyiségű őssejtet tudunk nyerni, ha kemoterápiát is alkalmazunk G-CSF mellett. Kiemelendő azonban, hogy a szignifikáns különbség ellenére mindkét megközelítés során a szükséges, tehát az IMWG irányelvekben az AHST elvégzésének minimalis feltételül szabott őssejtmennyiséget lényegesen meghaladó őssejthez sikerült jutnunk [79]. Nem meglepő, hogy a kórházi kezelés jelentősen hosszabb volt, és a fertőzések szövődményei is gyakrabban fordultak elő a Cyto+G-CSF esetén. Az infekciós szövődmények gyakoriságát a kemoterápia által kiváltott immunszuppresszió mellett önmagában az elhúzódóbb hospitalizáció, ezáltal a nosocomialis kórokozónak való kitettség is magyarázza. Cyto+G-CSF mellett csak a betegek 13%-ánál vált szükségessé plerixafor kiegészítés, míg ez az arány a Solo-G-CSF csoportban 45% volt. Ezek az eredmények összhangban vannak a korábbi tanulmányokban közzétett adatokkal [80, 81].

A szigorú szakmai szempontok mellett a finanszírozási kérdések is figyelmet érdemelnek. Korábbi adatok a Cyto+G-CSF-hez társítottak magasabb költségterhet a hosszabb kórházi tartózkodás miatt, mely elsősorban a kezelés természetéből fakad, emellett az elhúzódó cytopeniák és infekciós szövődmények miatt a vártnál is tovább tarthat. Egy olasz tanulmány a közelmúltban 50 őssejtmobilizáción átesett beteg adatairól számolt be, és megállapította, hogy a kemoterápiát nem alkalmazó stratégia alacsonyabb költségekkel járt [82]. Ezzel szemben más munkacsoportok megállapításai szerint a kemoterápia nélküli stratégiák mellett nagyobb arányban szükségessé váló plerixafor használat és a gyakoribb mobilizációs kudarc miatt elengedhetetlen második-, azaz „mentőmobilizáció” összköltsége meghaladja a Cyto+G-CSF anyagi terhet [83]. Egy kínai munkacsoport nem talált szignifikáns különbséget a Solo-G-CSF-en és a kemoterápián alapuló mobilizációs módszerek hatékonysága között, míg a plerixafor

gyakoribb alkalmazása kemoterápia nélkül magas pénzügyi terhet jelentett [84]. Ennek kivédésére egy mexikói munkacsoport az ajánlott 240 µg/tskg plerixafor felét alkalmazta upfront Solo-G-CSF mellé, és azt találták, hogy az IMWG által előírt minimum  $2 \times 10^6$ /tskg őssejthozam a négyszeresére emelkedett [85]. Egy multicentrikus randomizált tanulmány eredménye alapján nincs különbség a fix dózisú és a testsúly alapján adagolt plerixafor használat között a gyűjtött őssejtek mennyiségének tekintetében [86]. Mindezen adatok arra utalnak, hogy az alkalmazott plerixafor mennyisége lényegesen befolyásolja a mobilizációs megközelítés anyagi terhét, ezáltal indikációs körének körültekintő megválasztása és az optimális dózis meghatározása további klinikai vizsgálatok tárgyát kell képezze.

Vizsgáltuk továbbá az őssejtgyűjtés előtt alkalmazott indukciós terápia hatásait is. A lenalidomiddal kapcsolatban részletes ismereteink vannak az őssejtmobilizációra gyakorolt negatív hatásáról [87]. Eredményeink ezzel a tapasztalattal összhangban vannak, megerősítve azt, hogy lenalidomid előzetes alkalmazását követően a gyűjtött őssejtek mennyisége elmaradt, az aferezissel töltött napok száma magasabb volt, a plerixafor használata pedig gyakoribb volt a lenalidomid naiv betegekhez képest. Többváltozós analízis során a megelőző lenalidomid kezelés azonban nem bizonyult önálló prediktív faktornak sem a gyakoribb plerixafor használat, sem a mobilizációs kudarc szempontjából.

Lényegesen kevesebb tapasztalat áll rendelkezésre a daratumumabbal kapcsolatban, mely csak a közelmúltban született szakmai ajánlások óta került be a transzplantációra alkalmas betegek elsővonalban választandó terápiái közé. Bár a daratumumab terápia egyértelműen kedvező a terápiás válasz mélysége, a progressziómentes- és teljes túlélés tekintetében, a daratumumabbal előkezelt betegek mobilizációs hajlamával kapcsolatban csak szórványos adatokkal rendelkezünk [86, 88]. Chhabra S. és munkatársai a fázis 2 MASTER és GRIFFIN tanulmányban részt vett, összesen 291 beteg plerixafor upfront vagy szükség szerű használata mellett végzett Solo-G-CSF őssejtmobilizációs adatait elemezték. Mindkét vizsgálatban szerepeltek daratumumab tartalmú quadruplettel elsővonalban kezelt betegek, akiknek körében a gyűjtött őssejtek mennyisége kevesebb volt, több aferezis kísérletre és plerixafor használatra volt szükség a daratumumab kezelésben nem részesülő betegekhez képest [89]. A nem klinikai tanulmányok keretei között vizsgált betegek többségében daratumumab kezelést követően csökkent őssejthozamot tapasztaltak, ugyanakkor két kutatócsoport azonos hatékonyságról számolt be daratumumab kezelést nem kapott betegekkel való összehasonlítás során [90]. Saját adataink azt mutatták, hogy a korábbi daratumumab-kezelés nem befolyásolja az őssejtgyűjtés sikerességét, azonban a sikerráta fenntartásához lényegesen gyakoribb plerixafor használatra

volt szükség és a gyűjtött összeitek mennyisége még így is elmaradt azokhoz a betegekhez képest, akik daratumumab-mentes kezelést kaptak. Vizsgálatunk óta elkészült egy meta-analízis az anti-CD38 kezelés összejtgűjtésre gyakorolt hatásairól, mely a klinikai tanulmányok adatai mellett két, kisebb betegszámú, real-world populáció adatait is tartalmazza. A bemutatott eredmények megegyeznek a korábban publikált tapasztalatokkal, melyek szerint a daratumumab alkalmazása gyakoribb plerixafor-használattal, alacsonyabb összejthozammal és nagyobb számú aferezis-kísérlettel asszociált [90–92]. Eredményeink amellet, hogy támogatják a megelőzően publikált adatokat, elsőként igazolták többváltozós analízis során, hogy Solo-G-CSF mobilizáció során a megelőző daratumumab kezelés a plerixafor használatának önálló prediktív faktora. A jelenség oka nem tisztázott, különböző szerzők részben az anti-CD38 kezelés hemopoieticus összejtre gyakorolt közvetlen toxicitásával, részben pedig az összejtek csontvelői mikroköznyezethez való adhéziójának („homing”) szabályozási zavarával magyarázza azt [93]. A daratumumab szerepének megítélését nehezíti, hogy a tanulmányokba bevásztott betegek az alkalmazott protokollok részeként ezzel egyidőben lenalidomid kezelésben is részesültek. Többváltozós analízisünk segítségével elsőként bizonyítottuk, hogy a daratumumab előkezelésben részesült, ezáltal immunszupprimált betegek esetén a daratumumab alkalmazása nem jelent hozzáadott rizikót az infekciós szövődmények szempontjából Cyto+G-CSF során. Tehát ezen előkezelt betegpopuláció esetében az összejtmobilizáció megválasztásánál, az infekció rizikójának mérlegelésénél a daratumumabbal való előkezeltség nem kell, hogy befolyásolja döntésünket.

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

A munkánk fő korlátja, hogy a vizsgálatban szereplő betegek összejtgűjtése egy hematológiai központból történt. Emellet a vizsgált időszak nagyobb részében a lenalidomid nem volt a standard elsővonalbeli terápia része. Kiemelhető, hogy a daratumumab kezelést kapó betegek aránya elmarad a jövőben várható trendektől, mivel a hatóanyag hazánkban jelenleg sem része az elsővonalban finanszírozott terápiáknak. Fontosnak tartjuk ugyanakkor, hogy az általunk bemutatott esetszám összemérhető a korábban vizsgált, klinikai tanulmányok résztvevőire

korlátozó ismeretekkel. Úgy véljük, hogy más központok adatainak bevonásával, ezáltal több daratumumabbal kezelt beteg adatainak feldolgozásával még pontosabb eredményeket kaphatnánk.

A másik vizsgálat során a myeloma multiplex miatt gondozott betegeink vérmintáiból mértük meg a keringő adipokinek és egyes kapcsolódó mikrokörnyezeti mediátorok koncentrációját. Feltártuk azok összefüggéseit a betegség jellemzőivel, a kezelésre adott válasszal és a klinikai-, illetve laboratóriumi markerekkel. Több molekula kinetikájával kapcsolatban sikerült igazolnunk, hogy szignifikáns összefüggésben változik különböző, MM aktivitását jelző paraméterrel. Ezek a megfigyelések megerősítik, hogy bizonyos adipokinek az MM potenciális biomarkereként funkcionálhatnak, illetve további klinikai vizsgálatok alapjául szolgálhatnak, melyek az adipokinek MM kialakulásában, valamint progressziójában betöltött szerepét tisztázhatják.

Az adiponektin MM-ben tumorszuppresszív adipokinként funkcionál, metabolikus és gyulladásszerű jelátviteli útvonalakon keresztül befolyásolja a plasmasejtek biológiáját [24]. Kísérleti adatok mellett szólnak, hogy az adiponektin anti-myelomás tulajdonságait az AKT és NF $\kappa$ B útvonalak gátlásán keresztül fejt ki [21]. Összehasonlítva az MM előfázisaiban és manifeszt MM-ben mért adiponektin szinteket, alacsonyabbnak találták őket smoldering és tünetes MM-ben, mint MGUS-ban [25]. A diagnózis előtti magasabb adiponektin szint alacsonyabb MM-kockázattal társult, különösen a túlsúlyos populációban [26]. Összességében az adiponektin védő hatásának tűnik az MM tekintetében, alacsonyabb szintje magasabb kockázattal, előrehaladott betegségprofillal és jelentősebb csontreszorpcióval társul. A korábbi epidemiológiai és preklinikai adatokkal ellentétben mi magasabb adiponektin koncentrációkat figyeltünk meg MM-es betegekben, mint az egészséges kontrollcsoportban. Ez az eltérés fakadhat az általunk vizsgált betegek stádiumbeli különbségéből, a kezelést kapott betegek terápiával összefüggő adipocytá funkció modulációjából, illetve a tumorsejtek metabolikus stresszre adott kompenzatórikus szisztémás válaszából, mely heterogenitás részben a tanulmányunk keresztmetszeti jellegének tulajdonítható. Meggyőződésünk, hogy a kezeléssel kapcsolatos módosító hatás fontos tényezője az emelkedett adiponektin szinteknek. A myeloproliferatív neoplasiák esetén dokumentált, hogy a kontrollált betegségben szenvedő betegek adiponektin szintje magasabb, mint a kezelésben nem részesülő, aktív betegségben szenvedőké [94, 95]. Hasonlóképpen, a mi betegpopulációnkban is az adiponektin szint szignifikánsan alacsonyabb volt progresszív betegségben, mint komplett remisszióban, ami összhangban áll az adiponektinnek tulajdonított tumorszuppresszív szereppel.

A leptin egy pro-inflammatorikus peptid hormon, amely szabályozza az étvágyat és az energiaegyensúlyt. Bár a legtöbb tanulmány szerint újonnan diagnosztizált MM-ben emelkedett a leptin szérum szintje, ami a JAK/STAT és PI3K/AKT aktivációval hozható összefüggésbe [27], mi alacsonyabb keringő szintet figyeltünk meg betegeinknél. Emellett nem találtunk összefüggést a leptin és a betegség egyéb markerei között. Ez az eredmény megfelel a korábbi megállapításnak, miszerint a leptin koncentrációja a kezelés után csökken, amit a metabolikus állapot megváltozása és az azt kísérő kemokinprofil változása okozhat [96]. Ezek az eredmények tükrözhetik a kezeléssel kapcsolatos testsúlycsökkenésből, a megváltozott zsírszövet-tömegeből adódó vagy az előrehaladott betegséggel összefüggő katabolikus állapotokat is, rávilágítva a szisztémás anyagcsere és az MM biológiája közötti bonyolult kölcsönhatásra. A leptin által közvetített jelátvitel komplexitását két prospektív tanulmány is alátámasztja, amelyek nem mutattak ki összefüggést a leptin szint és az MM kockázata között [24, 97].

A resistin, mely egy inzulinrezisztenciával és gyulladással összefüggő adipokin, prospektív vizsgálatok eredményei alapján összefüggésbe hozható az MM kockázatával [28]. A csontvelő zsírszövetjében túl osteoblastok és osteoclastok is expresszálják, ami arra utal, hogy szerepet játszik a csontanyagcsere és a csontátépülés szabályozásában [29]. A legnagyobb meta-analízis eredményei alapján nincs különbség MM-es betegek és egészséges egyének resistin szintje között [22]. Ez a megfigyelés azonban nincs összhangban több, alacsony esetszámú prospektív tanulmány eredményével, melyek szerint az alacsonyabb resistin szint, különösen férfiaknál, hajlamosíthat MM kialakulására, mely a csontvelő mikro környezetében fellépő szabályozatlan inflammatorikus jelátvitellel magyarázható [20]. Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy az MM-re adott kezelés a kóros plasmasejtekben a Bcl-2 és Bcl-xL expresszió jelentős csökkenését eredményezi, resistin hozzáadása pedig növeli azok expresszióját [98]. Ez a megfigyelés az anti-apoptotikus jelátviteli útvonalak resistin általi aktivációjára utal myeloma sejtekben, amelyek a miénkhez hasonló, előkezelt betegpopulációban a resistin szintjének emelkedéséhez vezethetnek. A veseelégtelenségben szenvedő és előrehaladott stádiumban lévő betegeknél megfigyelt paradox resistin-csökkenés arra utal, hogy a vese clearance és a betegség stádiuma jelentősen befolyásolja a keringő resistin szinteket. Ez a komplexitás magyarázhatja a szakirodalomban található ellentmondásokat, és korlátozza a resistin önálló biomarkerként való alkalmazhatóságát [99].

A chemerin kulcsszerepet játszik a mikro környezeti jelátvitelben az immunsejtek kemotaxisának és az adipocyták differenciálódásának szabályozásán keresztül [30]. A

chemerinre vonatkozó adatok MM-ben korlátozottak, egyetlen retrospektív elemzés áll rendelkezésre egy randomizált, fázis 3 klinikai vizsgálat adatbázisából származó plazma mintákból [31]. A betegek chemerin koncentrációja magasabb volt az egészséges kontrollokénál, és a szérumszint az R-ISS stádiummal párhuzamosan emelkedett. MM-es populációnkban a chemerin szint hasonló, szignifikáns különbséget mutatott az egészséges kontrollokhoz képest. A chemerin és a B2MG közötti korreláció megerősítése alátámasztja annak szerepét a tumortömeg, ezáltal a betegség aktivitásának markereként, és összhangban áll azzal a megfigyeléssel is, hogy mindkét molekula érzékeny markere a vesefunkció romlásának [100, 101]. Azon kívül, hogy a chemerin egy biomarker, aktívan formálhatja a tumor mikrokörnyezetét az immunsejtek mobilizálásával és a stroma jelátvitelének modulálásával; ezek a folyamatok befolyásolhatják a plasmasejtek homingját és növekedését.

Az adiposin, másik néven komplement faktor D, egy szerin proteáz, amely szerepet játszik az adipocyták sejtbioológiájában, az anyagcsere szabályozásában és az alternatív komplement út aktiválásában. Kimutatták, hogy az adipocyták aktiválhatják az autofágia mechanizmusát és növelhetik az autofágiával kapcsolatos fehérjék, például az adiposin expresszióját, ezáltal mérsékelve a kemoterápiával indukált kaspáz aktivációt és következményes apoptózist a kóros plasmasejtekben [32]. Az adiposin potenciális szerepe feltételezhető az MM-hez társuló csontérintettség kialakulásában is, azonban a betegség markereként még nem vizsgálták. Bár tanulmányunk megerősíti az adiposin emelkedett szintjét MM-ben, a funkcionális adatok továbbra is korlátozottak. Tekintettel a komplement aktivációban és a terápia rezisztenciában betöltött szerepére, további prospektív tanulmányok szükségesek annak megállapítására, hogy az adiposin közvetlenül hozzájárul-e a tumorsejtek túléléséhez vagy a csontérintettség kialakulásához *in vivo*.

A TSP-1 a TGF- $\beta$  aktiváció fő szabályozója az MM-es csontvelői mikrokörnyezetben. A TGF- $\beta$  modulációján keresztül a TSP-1 hozzájárulhat a betegség progressziójához, és biomarkerként szolgálhat. Bár egyetlen prospektív tanulmány sem foglalkozott a TSP-1 szintjével MM-ben, fokozott expressziója több más daganatos betegségben is rossz prognózissal társult [33]. Betegeink körében a TSP-1 szintje szignifikánsan magasabb volt az MM-ben szenvedő betegeknél, mint a kontrollesoportban, és pozitív korrelációt mutatott az LDH-val, mely a progresszív betegség markere. Az a megállapításunk, hogy az alacsonyabb TSP-1-szint rosszabb kezelésre adott választ jelez, tükrözheti az MM biológiájában betöltött komplex, kétirányú szerepét, ahol mind a túlzott, mind a csökkent jelátvitel hozzájárulhat az MM patogeneziséhez. Ez a megfigyelés összhangban van Wu és munkatársainak megállapításaival,

akik megerősítették a TSP-1 szintézis csökkent voltát a relabált vagy refrakter MM-ben az újonnan diagnosztizált betegekhez képest [102].

A PON-1 hozzájárul a szabad gyökök eliminációjához, befolyásolva az oxidatív stresszre való érzékenységet. A PON-1 aktivitásának csökkenését krónikus gyulladással járó állapotokban igazolták, de szerepe az MM-ben még nem ismert [34]. A PON-1 szintje egy török betegek körében folytatott tanulmány alapján az MM-es betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoportéhoz képest, míg a hemoglobin, kreatinin, calcium és albumin szintje és a PON-1 között nem találtak szignifikáns összefüggést [103]. A PON-1 plasmaszintje a kontrollcsoportéhoz képest csökkent tendenciát mutatott az MM-es betegpopulációkban, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A PON-1 és a B2MG, a hemoglobin és a vesefunkció közötti erős korreláció azonban arra utal, hogy az oxidatív stressz és a szisztémás gyulladás szorosan összefügg az MM aktivitásával. Ez alátámasztja azt a felvetést, hogy a PON-1 MM-ben a metabolikus stressz közvetett markereként szolgálhat.

Az MPO, egy myeloid sejtekben expresszálódó oxidatív enzim, hozzájárul az oxidatív stresszhez, a gyulladáshoz és a szöveti sérülésekkel való megküzdéshez, valamint a mikrokörnyezet modulálásához [35]. Az MPO fokozott aktivitása összefüggésbe hozható a tüdő- és emlőrák korai stádiumának carcinogenesisével, és szerepet játszik a solid tumorok áttéteinek kialakulásában [104, 105]. A hematológiai malignitások közül az MPO expresszió prognosztikai jelentőséggel bír B-sejtes akut lymphoblastos leukémiában, ahol a magasabb szintek összefüggésbe hozhatók a relapszusok gyakoriságával és a csökkent eseménymentes túléléssel [106]. Az MM kialakulását a myeloid sejtekből származó MPO fokozott termelése kíséri, és in vivo körülmények között a myeloid eredetű MPO emelkedett szintje hozzájárul az MM progressziójához [36]. Emellett a csontvelő mikrokörnyezetében megnövekedett MPO-aktivitás elősegíti a plasmasejtek homingját és a tumor terjedését. Ezenkívül az MPO fokozza az MM kialakulását elősegítő gének expresszióját a csontvelői stroma sejtjeiben, és in vitro gátolja a tumorspecifikus T-sejt választ. Ezen megfigyelések ellenére az MPO még nem került bevezetésre biomarkerként MM-ben. MM-es populációkban az MPO szintje magasabb volt, mint az egészséges kontrollcsoportban, és pozitív korrelációt mutatott a szérum albuminnal, illetve az M-proteinnel. Eredményeink, a rendelkezésre álló preklinikai adatokkal összhangban felvetik egy olyan mechanizmus létezését, amely szerint az MPO az oxidatív stressz elősegítésével, a tumorelles immunitás szuppressziójával és a plasmasejtek migrációjának fokozásával hozzájárulhat az MM kialakulását elősegítő niche kialakulásához. Ezek az

eredmények hozzáadnak ahhoz a folyamatosan gyarapodó ismeretanyaghoz, miszerint az MPO nem csupán passzív résztvevője, hanem aktív közreműködője az MM patogenezisének.

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

## 7 Új megállapítások

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

## 8 Összefoglalás

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

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

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

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

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

## Summary

Multiple myeloma (MM) is a clinically and biologically highly heterogeneous malignant plasma cell disorder, the development and progression of which are driven by both genetic alterations and the complex interactions within the bone marrow microenvironment. Despite significant advances in the treatment of MM over recent decades, the disease remains incurable; therefore, the identification of novel prognostic biomarkers, as well as the optimization of therapeutic strategies, continues to be of major importance.

The present thesis addressed two main objectives. On one hand, it aimed to compare the clinical efficacy of different stem cell mobilization strategies in patients with MM eligible for autologous hematopoietic stem cell transplantation. Secondly, it sought to investigate the role of novel biomarkers associated with the bone marrow microenvironment and metabolic and inflammatory processes.

In the stem cell mobilization study, the effectiveness of stem cell collection using chemotherapy-based mobilization and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) alone was analyzed. Our results demonstrated that the mobilization strategy significantly influenced the number of collected CD34+ cells, the number of apheresis procedures, the requirement for plerixafor, and overall mobilization success. At the same time, both approaches proved to be safe and clinically feasible.

In the biomarker analysis, serum levels of adipokines (adiponectin, leptin, resistin, chemerin, and adipsin), as well as other microenvironment-related proteins associated with oxidative stress and inflammation (thrombospondin-1, paraoxonase-1, and myeloperoxidase), were measured in patients with MM and in healthy control subjects. Several of the investigated biomarkers showed significant differences between the patient and control groups and were associated with biological characteristics of the disease and treatment response. The observed relationship between adipokines and the MM microenvironment highlights the pivotal role of metabolic and inflammatory mechanisms in the pathophysiology of the disease.

Overall, our findings underscore the potential prognostic relevance of biomarkers related to the bone marrow microenvironment and support the clinical rationale for a personalized approach to stem cell mobilization strategies in modern patient care.

## 9 Irodalomjegyzék

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1720. <https://doi.org/10.1038/S41375-022-01620-2>
2. Rajkumar SV (2024) Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 99:1802–1824. <https://doi.org/10.1002/AJH.27422>
3. Palumbo A, Anderson K, Battista SG (2011) Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 364:1046–1060. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1011442>
4. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al (2021) Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences* 9:3. <https://doi.org/10.3390/MEDSCI9010003>
5. Carson KR, Bates ML, Tomasson MH (2014) The skinny on obesity and plasma cell myeloma: A review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 49:1009–1015
6. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al (2009) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 113:5412–5417. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-12-194241>
7. Zanwar S, Rajkumar SV (2025) Current risk stratification and staging of multiple myeloma and related clonal plasma cell disorders. *Leukemia* 2025 39:11 39:2610–2617. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02654-y>
8. Lee DJ, El-Khour H, Tramontano AC, et al (2024) Mass spectrometry-detected MGUS is associated with obesity and other novel modifiable risk factors in a high-risk population. *Blood Adv* 8:1737–1746. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2023010843>
9. Tie W, Ma T, Yi Z, et al (2023) Obesity as a risk factor for multiple myeloma: insight on the role of adipokines. *Pathology and Oncology Research* 29:1611338. <https://doi.org/10.3389/PORE.2023.1611338/XML>
10. Ding Y, Zhang Y, Zhang X, et al (2024) Association of lipid levels, adipokines and multiple myeloma: a two-sample multivariate Mendelian randomization study. *Scientific Reports* 2024 14:1 14:25961-. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74838-y>
11. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al (2017) Multiple myeloma. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 3:1 3:17046-. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
12. Manier S, Salem KZ, Park J, et al (2017) Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 14:100–113. <https://doi.org/10.1038/NRCLINONC.2016.122>

13. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, et al (2005) Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 106:296. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2005-01-0034>
14. Hagen P, Zhang J, Barton K (2022) High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer Journal* 2022 12:5 12:83-. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00679-5>
15. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 23:2210. <https://doi.org/10.1038/LEU.2009.174>
16. Varga G, Mikala G, Váróczy L, Illés Á (2016) A myeloma multiplex megközelítése Magyarországon 2016-ban. *Orv Hetil* 157:123–137. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30341>
17. Ratta M, Fagnoni F, Curti A, et al (2002) Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6
18. Manier S, Sacco A, Leleu X, et al (2012) Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression. *J Biomed Biotechnol* 2012:. <https://doi.org/10.1155/2012/157496>
19. Falank C, Fairfield HH, Reagan MR (2016) Signaling Interplay between Bone Marrow Adipose Tissue and Multiple Myeloma cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 7:. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2016.00067>
20. Housa D, Housová J, Vernerová Z, Haluzík M (2006) Adipocytokines and cancer. *Physiol Res* 55:233–244. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.930848>
21. Samimi A, Ghanavat M, Shahrabi S, et al (2019) Role of bone marrow adipocytes in leukemia and chemotherapy challenges. *Cell Mol Life Sci* 76:2489–2497. <https://doi.org/10.1007/S00018-019-03031-6>
22. Morris E V., Edwards CM (2018) Adipokines, adiposity, and bone marrow adipocytes: Dangerous accomplices in multiple myeloma. *J Cell Physiol* 233:9159–9166. <https://doi.org/10.1002/JCP.26884>
23. Manna L, Gelsomino L, Martino EA, et al (2025) Unraveling Obesity and Multiple Myeloma: Insights from Epidemiology and Molecular Mechanisms. *Curr Obes Rep* 14:. <https://doi.org/10.1007/S13679-025-00644-W>
24. Hofmann JN, Liao LM, Pollak MN, et al (2012) A prospective study of circulating adipokine levels and risk of multiple myeloma. *Blood* 120:4418–4420. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2012-06-438606>
25. Hofmann JN, Mailankody S, Korde N, et al (2017) Circulating Adiponectin Levels Differ Between Patients with Multiple Myeloma and its Precursor Disease. *Obesity (Silver Spring)* 25:1317–1320. <https://doi.org/10.1002/OBY.21894>
26. Hofmann JN, Birmann BM, Teras LR, et al (2016) Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese

- Individuals. *Cancer Res* 76:1935–1941. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2406>
27. Yu W, Cao DD, Li Q bai, et al (2016) Adipocytes secreted leptin is a pro-tumor factor for survival of multiple myeloma under chemotherapy. *Oncotarget* 7:86075. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.13342>
  28. Santo L, Teras LR, Giles GG, et al (2017) Circulating resistin levels and risk of multiple myeloma in three prospective cohorts. *Br J Cancer* 117:1241–1245. <https://doi.org/10.1038/BJC.2017.282>
  29. Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, et al (2006) Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 99:824–834. <https://doi.org/10.1002/JCB.20915>
  30. Zabel BA, Kwitniewski M, Banas M, et al (2014) Chemerin regulation and role in host defense. *Am J Clin Exp Immunol* 3:1–19
  31. Westhrin M, Moen SH, Kristensen IB, et al (2018) Chemerin is elevated in multiple myeloma patients and is expressed by stromal cells and pre-adipocytes. *Biomark Res* 6:. <https://doi.org/10.1186/S40364-018-0134-Y>
  32. Liu Z, Xu J, He J, et al (2015) Mature adipocytes in bone marrow protect myeloma cells against chemotherapy through autophagy activation. *Oncotarget* 6:34329–34341. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.6020>
  33. Sun S, Dong H, Yan T, et al (2020) Role of TSP-1 as prognostic marker in various cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 21:139. <https://doi.org/10.1186/S12881-020-01073-3>
  34. Costa LG, Giordano G, Furlong CE (2010) Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem Pharmacol* 81:337. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2010.11.008>
  35. Klebanoff SJ (2005) Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* 77:598–625. <https://doi.org/10.1189/JLB.1204697>
  36. Williams CMD, Noll JE, Bradey AL, et al (2023) Myeloperoxidase creates a permissive microenvironmental niche for the progression of multiple myeloma. *Br J Haematol* 203:614–624. <https://doi.org/10.1111/BJH.19102>
  37. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al (2004) Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 101:2667–2674. <https://doi.org/10.1002/CNCR.20652>
  38. Raja KRM, Kovarova L, Hajek R (2010) Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders. *Br J Haematol* 149:334–351. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.2010.08121.X>
  39. Rajkumar SV (2016) Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 91:719–734. <https://doi.org/10.1002/AJH.24402>

40. Derlin T, Bannas P (2014) Imaging of multiple myeloma: Current concepts. *World J Orthop* 5:272–282. <https://doi.org/10.5312/WJO.V5.I3.272>
41. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538–e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
42. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, et al (2005) International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412–3420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.242>
43. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al (2015) Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 33:2863. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
44. Soliman AM, Das S, Teoh SL (2021) Next-Generation Biomarkers in Multiple Myeloma: Understanding the Molecular Basis for Potential Use in Diagnosis and Prognosis. *Int J Mol Sci* 22:7470. <https://doi.org/10.3390/IJMS22147470>
45. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar M V., et al (2020) Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 38:1928. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02515>
46. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, et al (2022) Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. *Blood Cancer J* 12:. <https://doi.org/10.1038/S41408-022-00645-1>
47. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al (2022) Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA* 327:464–477. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2022.0003>
48. IMWG Annual Summit 2025 | International Myeloma Foundation. <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group/imwg-annual-summit-2025>. Accessed 14 Dec 2025
49. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al (2020) A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 4:5988–5999. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2020002827>
50. Massimo G, Fortunato M, Massimo M, et al (2021) Chemotherapy-based regimens in multiple myeloma in 2020. *Panminerva Med* 63:7–12. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.04145-2>
51. Lu G, Middleton RE, Sun H, et al (2014) The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science* 343:305–309. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1244917>
52. Holstein SA, McCarthy PL (2017) Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs* 77:505–520. <https://doi.org/10.1007/S40265-017-0689-1>

53. van de Donk NWCJ, Bahlis NJ, Pawlyn C, et al (2025) The Role of CELMoD Agents in Multiple Myeloma. *Onco Targets Ther* 18:921–933. <https://doi.org/10.2147/OTT.S398118>
54. Leonardo-sousa C, Carvalho AN, Guedes RA, et al (2022) Revisiting Proteasome Inhibitors: Molecular Underpinnings of Their Development, Mechanisms of Resistance and Strategies to Overcome Anti-Cancer Drug Resistance. *Molecules* 27:. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27072201>
55. de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, et al (2011) Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 186:1840–1848. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1003032>
56. Frampton JE (2021) Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. *Target Oncol* 16:675–686. <https://doi.org/10.1007/S11523-021-00827-0>
57. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al (2008) CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 14:2775–2784. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4246>
58. Tai W;, Wahab A;, Franco D;, et al (2022) Emerging Role of Antibody-Drug Conjugates and Bispecific Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma. *Antibodies* 2022, Vol 11, Page 22 11:22. <https://doi.org/10.3390/ANTIB11020022>
59. Rasche L, Hudecek M, Einsele H (2024) CAR T-cell therapy in multiple myeloma: mission accomplished? *Blood* 143:305–310. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2023021221>
60. Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E, et al (2018) Clinical Implications of Targeting XPO1-mediated Nuclear Export in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 18:335–345. <https://doi.org/10.1016/J.CLML.2018.03.003>
61. Varga G (2024) A myeloma multiplex kezelési javaslat 2024-ben. *Hematológia–Transzfuziológia* 57:104–115. <https://doi.org/10.1556/2068.2024.20004>
62. Côté J, Kotb R, Bergstrom DJ, et al (2023) First Line Treatment of Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma: Recommendations from the Canadian Myeloma Research Group Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 23:340–354. <https://doi.org/10.1016/J.CLML.2023.01.016>
63. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al (2022) Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med* 387:132. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2204925>
64. Landgren O, Prior TJ, Masterson T, et al (2024) EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. *Blood* 144:359–367. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2024024371>
65. Saba N, Abraham R, Keating A (2000) Overview of autologous stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 36:27–48. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(00\)00087-1](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(00)00087-1)

66. Melve GK, Ersvaer E, Eide GE, et al (2018) Peripheral blood stem cell mobilization in healthy Donors by granulocyte colony-stimulating factor causes preferential mobilization of lymphocyte subsets. *Front Immunol* 9:845. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00845/FULL>
67. Mohty M, Kr N, Aljurf M, et al (2014) Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.39>
68. Kröger N, Renges H, Sonnenberg S, et al (2002) Stem cell mobilisation with 16 microg/kg vs 10 microg/kg of G-CSF for allogeneic transplantation in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 29:727–730. <https://doi.org/10.1038/SJ.BMT.1703509>
69. Bhunia N, Abu-Arja R, Stanek JR, et al (2021) A multicenter report on the safety and efficacy of plerixafor based stem cell mobilization in children with malignant disorders. *Transfusion (Paris)* 61:894–902. <https://doi.org/10.1111/TRF.16260>
70. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al (2004) Rapid Mobilization of CD34+ Cells Following Administration of the CXCR4 Antagonist AMD3100 to Patients With Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 22:1095–1102. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.131>
71. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM (2009) Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplantation* 2009 43:3 43:181–195. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.410>
72. Duan H, Jiang Q, Liu L, et al (2024) Effect of prior lenalidomide or daratumumab exposure on hematopoietic stem cell collection and reconstitution in multiple myeloma. *Ann Hematol* 103:3839–3853. <https://doi.org/10.1007/S00277-024-05683-2/FIGURES/7>
73. Ghelani D, Saliba R, De Lima M (2005) Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 56:115–126. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2005.03.014>
74. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al (2017) Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 130:2401–2409. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2017-06-788786>
75. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al (2021) Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 32:309–322. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.11.014>
76. Arora S, Majhail NS, Liu H (2019) Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma in Contemporary Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19:200–205. <https://doi.org/10.1016/J.CLML.2018.12.010>
77. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al (2009) Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 113:5720–5726. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-08-174946>

78. Hopman RK, DiPersio JF (2014) Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev* 28:31–40. <https://doi.org/10.1016/J.BLRE.2014.01.001>
79. Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al (2014) Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 49:865–872. <https://doi.org/10.1038/BMT.2014.39>
80. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, et al (2009) Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 43:619–625. <https://doi.org/10.1038/BMT.2008.369>
81. Wood WA, Whitley J, Moore D, et al (2011) Chemomobilization with Etoposide is Highly Effective in Patients with Multiple Myeloma and Overcomes the Effects of Age and Prior Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 17:141–146. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2010.06.021>
82. Laszlo D, Marcacci GP, Martino M, et al (2020) A comparison of chemo-free strategy with G-CSF plus plerixafor on demand versus intermediate-dose cyclophosphamide and G-CSF as PBSC mobilization in newly diagnosed multiple myeloma patients: An Italian explorative cost Analysis. *Transfus Apher Sci* 59:. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSCL.2020.102819>
83. Hundemer M, Engelhardt M, Bruckner T, et al (2014) Rescue stem cell mobilization with plerixafor economizes leukapheresis in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher* 29:299–304. <https://doi.org/10.1002/JCA.21323>
84. Cai Z (2022) Clinics in Oncology Application of First-Line Steady-State Mobilization vs. Conventional Chemotherapy Mobilization for Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients OPEN ACCESS Citation: Application of First-Line Steady-State Mobilization vs. Conventional Chemotherapy Mobilization for Peripheral Hematopoietic Stem Cell Mobilization in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Clin Oncol* 7:
85. Gutiérrez-Aguirre CH, Alvarado-Navarro DM, Palomares-Leal A, et al (2019) Reduced-dose plerixafor as a mobilization strategy in autologous hematopoietic cell transplantation: a proof of concept study. *Transfusion (Paris)* 59:3721–3726. <https://doi.org/10.1111/TRF.15547>
86. Kuruvilla J, Tzeng CH, Cho SG, et al (2019) A phase IV, randomized, multicenter, open-label trial comparing efficacy and systemic exposure for a standard weight-based dose versus a fixed dose of plerixafor in combination with G-CSF in patients with Non-Hodgkin's lymphoma weighing  $\leq 70$  kg. *Bone Marrow Transplant* 54:258–264. <https://doi.org/10.1038/S41409-018-0253-Y>
87. Mark T, Stern J, Furst JR, et al (2008) Stem Cell Mobilization with Cyclophosphamide Overcomes the Suppressive Effect of Lenalidomide Therapy on Stem Cell Collection in Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14:795–798. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2008.04.008>

88. Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al (2021) Addition of daratumumab to multiple myeloma backbone regimens significantly improves clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Scientific Reports* 2021 11:1 11:21916-. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01440-x>
89. Chhabra S, Callander N, Watts NL, et al (2023) Stem Cell Mobilization Yields with Daratumumab- and Lenalidomide-Containing Quadruplet Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings from the MASTER and GRIFFIN Trials. *Transplant Cell Ther* 29:174.e1-174.e10. <https://doi.org/10.1016/J.JTCT.2022.11.029>
90. Bigi F, Manzato E, Barbato S, et al (2024) Impact of Anti-CD38 Monoclonal Antibody Therapy on CD34+ Hematopoietic Stem Cell Mobilization, Collection, and Engraftment in Multiple Myeloma Patients—A Systematic Review. *Pharmaceuticals* 17:944. <https://doi.org/10.3390/PH17070944/S1>
91. Manjappa S, Fox R, Reese J, et al (2020) Impact of Daratumumab on Stem Cell Collection, Graft Composition and Engraftment Among Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplant. *Blood* 136:35–37. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2020-142115>
92. View of Anti-CD38 monoclonal antibody impairs CD34+ mobilization and affects clonogenic potential in multiple myeloma patients. <https://www.bloodtransfusion.it/bt/article/view/667/520>. Accessed 8 Dec 2025
93. Venglar O, Kapustova V, Anilkumar Sithara A, et al (2024) Insight into the mechanism of CD34+ cell mobilisation impairment in multiple myeloma patients treated with anti-CD38 therapy. *Br J Haematol* 204:1439–1449. <https://doi.org/10.1111/BJH.19141>
94. Avcu F, Ural AU, Yilmaz MI, et al (2006) Association of plasma adiponectin concentrations with chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative diseases. *Int J Hematol* 83:254–258. <https://doi.org/10.1532/IJH97.NA0411>
95. Fitter S, Vandyke K, Schultz CG, et al (2010) Plasma adiponectin levels are markedly elevated in imatinib-treated chronic myeloid leukemia (CML) patients: a mechanism for improved insulin sensitivity in type 2 diabetic CML patients? *J Clin Endocrinol Metab* 95:3763–3767. <https://doi.org/10.1210/JC.2010-0086>
96. Alexandrakis MG, Passam FH, Sfiridaki A, et al (2004) Serum levels of leptin in multiple myeloma patients and its relation to angiogenic and inflammatory cytokines. *Int J Biol Markers* 19:52–57. <https://doi.org/10.1177/172460080401900107>
97. Liu Z, Liu H, Li Y, et al (2020) Adiponectin inhibits the differentiation and maturation of osteoclasts via the mTOR pathway in multiple myeloma. *Int J Mol Med* 45:1112–1120. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2020.4475/HTML>
98. Pang J, Shi Q, Liu Z, et al (2017) Resistin induces multidrug resistance in myeloma by inhibiting cell death and upregulating ABC transporter expression. *Haematologica* 102:1273–1280. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2016.154062>
99. Liu R, Gao D, Lv Y, et al (2022) Importance of circulating adipocytokines in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis based on case-control studies. *BMC Endocr Disord* 22:. <https://doi.org/10.1186/S12902-022-00939-2>

100. Behnoush AH, Shobeiri P, Bahiraie P, et al (2023) Chemerin levels in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14:.. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1120774>
101. Acchiardo S, Kraus AP, Jennings BR (1989) Beta 2-microglobulin levels in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 13:70–74. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(89\)80119-2](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(89)80119-2)
102. Wu X, Guo J, Deng H, Chen W (2025) Serum proteome profiling identified thrombospondin-1 and lactoferrin as biomarkers of relapsed multiple myeloma. *Front Med (Lausanne)* 12:1640245. <https://doi.org/10.3389/FMED.2025.1640245/BIBTEX>
103. Ellidag HY, Eren E, Aydin O, et al (2013) Multiple Myeloma: Relationship to Antioxidant Esterases. *Medical Principles and Practice* 23:18. <https://doi.org/10.1159/000355826>
104. Panagopoulos V, Zinonos I, Leach DA, et al (2015) Uncovering a new role for peroxidase enzymes as drivers of angiogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 68:128–138. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2015.09.006>
105. Panagopoulos V, Leach DA, Zinonos I, et al (2017) Inflammatory peroxidases promote breast cancer progression in mice via regulation of the tumour microenvironment. *Int J Oncol* 50:1191–1200. <https://doi.org/10.3892/IJO.2017.3883>
106. Oberley MJ, Li S, Orgel E, et al (2017) Clinical Significance of Isolated Myeloperoxidase Expression in Pediatric B-Lymphoblastic Leukemia. *Am J Clin Pathol* 147:374–381. <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQX021>

## 10 Tárgyszavak

**Tárgyszavak:** myeloma multiplex, őssejtmobilizáció, autológ hemopoieticus őssejt-transzplantáció, adipokinek, csontvelői mikrokörnyezet, prognosztikus markerek, személyre szabott terápia

**Keywords:** multiple myeloma, stem cell mobilization, autologous hemopoietic stem cell transplantation, adipokines, bone marrow microenvironment, prognostic biomarkers, personalized treatment

## 11 Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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

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

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

## 12 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/637/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

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

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

### További közlemények

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





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

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

*Diagnostics*. 13, 1-14, 2023.

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

IF: 3

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

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

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

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

IF: 2.8

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,5**

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

**3,7**

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

Debrecen, 2025.12.11.

