

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Lovas Szilvia**

**Daratumumab és pomalidomid kezelésekkel szerzett klinikai  
tapasztalataink mielóma multiplexben**

**DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA  
Debrecen, 2023**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Daratumumab és pomalidomid kezelésekkel szerzett klinikai  
tapasztalataink mielóma multiplexben**

**Dr. Lovas Szilvia**

**Témavezető: Dr. Váróczy László**



**DEBRECENI EGYETEM**  
**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**  
**Debrecen, 2023**

## Tartalomjegyzék

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Rövidítések jegyzéke .....                                       | 5  |
| 2. Bevezetés .....                                                  | 7  |
| 3. Irodalmi áttekintés .....                                        | 8  |
| 3.1. Patogenezis .....                                              | 8  |
| 3.2. Genetikai eltérések .....                                      | 9  |
| 3.2.1. Elsődleges genetikai eltérések .....                         | 9  |
| 3.2.2. Másodlagos és egyéb genetikai eltérések .....                | 11 |
| 3.3. A csontvelői mikrokörnyezet szerepe.....                       | 12 |
| 3.3.1. Interleukin 6 (IL-6) .....                                   | 12 |
| 3.3.2. Destrukció elkerülése .....                                  | 12 |
| 3.3.3. Oszteoklaszt-aktiváció .....                                 | 13 |
| 3.3.4. Sejtfelszíni markerek szerepe (CD28, CD38 és PD-L1) .....    | 13 |
| 3.4. Epidemiológia.....                                             | 14 |
| 3.5. Klinikai jellemzők .....                                       | 14 |
| 3.6. Diagnózis .....                                                | 14 |
| 3.7. Stádium és rizikóbesorolás .....                               | 16 |
| 3.8. Kezelés.....                                                   | 18 |
| 3.8.1. Új szerek a mielóma multiplex kezelésében.....               | 20 |
| 3.8.2. Immunmoduláns szerek (IMiDek).....                           | 20 |
| 3.8.3. Törzskönyvező vizsgálatok a pomalidomid vonatkozásában.....  | 21 |
| 3.8.4. Monoklonális és bispecifikus antitestek .....                | 22 |
| 3.8.5. Daratumumab .....                                            | 22 |
| 3.8.6. Törzskönyvező vizsgálatok a daratumumab vonatkozásában ..... | 23 |
| 3.8.7. Egyéb antitest-készítmények .....                            | 24 |
| 3.8.8. Proteaszóma-gátlók (proteaszóma-inhibitorok-PI).....         | 25 |
| 3.8.9. Egyéb jelátvitelgátló szerek.....                            | 25 |
| 3.8.10. CAR T-sejtek.....                                           | 25 |
| 4. Célkitűzés .....                                                 | 26 |
| 5. Betegek és módszerek .....                                       | 27 |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 6. Eredmények.....                                            | 29 |
| 6.1. Daratumumab kezelés során szerzett tapasztalataink.....  | 29 |
| 6.1.1. Betegek jellemzői .....                                | 29 |
| 6.1.2. Mellékhatások.....                                     | 31 |
| 6.1.3. Hatékonyság .....                                      | 31 |
| 6.2. Pomalidomid kezelés során szerzett tapasztalataink ..... | 36 |
| 6.2.1. Betegek jellemzői .....                                | 36 |
| 6.2.2. Mellékhatások.....                                     | 37 |
| 6.2.3. Hatékonyság .....                                      | 38 |
| 7. Megbeszélés .....                                          | 43 |
| 8. Összefoglalás, új eredmények .....                         | 47 |
| 9. Summary, new findings.....                                 | 48 |
| 10. Irodalomjegyzék.....                                      | 49 |
| 11. Tárgyszavak.....                                          | 58 |
| 12. Köszönetnyilvánítás .....                                 | 59 |
| 13. Függelék .....                                            | 60 |
| 14. Ábrák és táblázatok jegyzéke .....                        | 62 |

## 1. Rövidítések jegyzéke <sup>1</sup>

|       |                                                                                                                         |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AHSCT | Autológ hemopoetikus őssejttranszplantáció (autologous haemopoietic stem cell transplantation)                          |
| BMSC  | Csontvelői strómasejt (bone marrow stromal cell)                                                                        |
| CAR-T | Kiméra antigén T-sejt receptor (chimera antigen T-cell)                                                                 |
| CCND  | Cyclin D1 gén (cyclin D1 gene)                                                                                          |
| CR    | Komplett remisszió (complete remission)                                                                                 |
| CRAB  | Hiperkalcémia, veseelégtelenség, anémia, csontléziók (calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone lesions) |
| CRBN  | Cereblon                                                                                                                |
| DRd   | Daratumumab-revlimid-dexametazon                                                                                        |
| DVd   | Daratumumab-bortezomib-dexametazon                                                                                      |
| EMD   | Extramedulláris betegség (extramedullary disease)                                                                       |
| FDA   | Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (United States Food and Drug Administration)                     |
| FGFR3 | Fibroblaszt növekedési faktor receptor 3 (fibroblast growth factor receptor 3 gene)                                     |
| FISH  | Floureszcens in situ hibridizáció (fluorescence in situ hybridization)                                                  |
| IFN   | Interferon                                                                                                              |
| IgG1κ | Immunglobulin G1 kappa                                                                                                  |
| IgH   | Immunglobulin nehézlánc gén (immunglobulin heavy chain gene)                                                            |
| IL-6  | Interleukin-6                                                                                                           |
| IMiD  | Immunmoduláns szer (immunomodulatory drug)                                                                              |
| IMWG  | Nemzetközi Mielóma Munkacsoport (International Myeloma Working Group)                                                   |
| ISS   | Nemzetközi Stádium Besoroló Rendszer (International Staging System)                                                     |
| MAF   | Muszkuloaponeurotikus fibroszarkóma (musculoaponeurotic fibrosarcoma)                                                   |
| MAPK  | Mitogén-aktiválta protein kináz (mitogen-activated protein kinase)                                                      |
| MGUS  | Bizonytalan jelentőségű monoklonális gammopátia (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)                    |

---

<sup>1</sup> Az értekezés megírása során a magyaros tudományos írásmód használatára törekedtem. Zárójelben a nemzetközi irodalomban elterjedt mozaikszavak eredeti, angol nyelvű feloldása kapott helyett.

|                |                                                                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM             | Mielóma multiplex (multiple myeloma)                                                                              |
| MMSET          | Mielóma multiplex SET domén gén (Multiple Myeloma set domain gene)                                                |
| MRD            | Minimális reziduális betegség (minimal residual disease)                                                          |
| MRI            | Mágneses rezonancia vizsgálat (Magnetic Resonance Imaging)                                                        |
| NF- $\kappa$ B | Nukleáris faktor $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells)                      |
| NR             | Nincs válasz (no response)                                                                                        |
| OPG            | Oszteoprotegerin (osteoprotegerin)                                                                                |
| ORR            | Teljes válaszarány (overall response rate)                                                                        |
| OS             | Teljes túlélés (overall survival)                                                                                 |
| PD             | Progresszív betegség (progressive disease)                                                                        |
| PD-L1          | Programozott sejt halál-1 (programmed death-ligand1)                                                              |
| PET-CT         | Pozitron Emissziós Tomográfia-Komputer tomográfia (Positron Emission Tomography-Computed Tomography scan)         |
| PFS            | Progressziómentes túlélés (progression free survival)                                                             |
| PI             | Proteaszóma-gátló (proteasome-inhibitor)                                                                          |
| PR             | Parciális remisszió (partial remission)                                                                           |
| R-ISS          | Átdolgozott Nemzetközi Stádium Besoroló Rendszer (Revised International Staging System)                           |
| RANK           | Nukleáris faktor $\kappa$ B receptor aktivátor (receptor activator of nuclear factor kappa-B)                     |
| RANK-L         | Nukleáris faktor $\kappa$ B receptor aktivátorának ligandja (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) |
| RRMM           | Relabáló/refrakter mielóma multiplex (relapsed/refractory multiple myeloma)                                       |
| TC             | Transzlokációk és cyclin D                                                                                        |
| TNF            | Tumor nekrosis faktor (tumor necrosis factor)                                                                     |
| VGPR           | Nagyon jó parciális remisszió (very good partial remission)                                                       |
| WHO            | Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)                                                           |

## 2. Bevezetés

A mielóma multiplex (MM) a kórosan átalakult, klonális plazmasejtek csontvelői szaporulata. A WHO klasszifikáció szerint az érett, perifériás B-sejtes neoplazmák közé tartozik. Az MM az összes daganatos megbetegedés körülbelül két százalékát teszi ki, döntően az időskor betegsége. Az átlag életkor a diagnózis idején 65 év. Jellemző a férfi predominancia. A mielóma multiplex klinikai tünetei a plazmasejt-szaporulathoz és az általuk termelt M-proteinek (paraproteinek) kóros felhalmozódásához köthetők. Diagnózisához elengedhetetlen a csontvelővizsgálat során vett minta mikroszkópos, illetve áramlási citometriai vizsgálata. A genetikai eltérések igazolásának pedig prognosztikai jelentősége van.

A mielóma multiplex kezelése az utóbbi 20 évben óriási fejlődésen ment át, azonban a betegség továbbra is gyógyíthatatlan, a kórlefolyást remissziók és relapszusok váltakozása jellemzi.

Kezelésének fő célja a remisszió elérése, a betegségmentes periódus és a túlélés meghosszabbítása, valamint a lehető legjobb életminőség fenntartása.

Az úgynevezett hagyományos citosztatikumok, az autológ őssejttranszplantáció és az új terápiás szerek kombinálásával javult a terápia eredményessége és növekedett a várható teljes túlélés (OS).

A terápiás eszköztár bővülésével a korábban rosszul kezelhető betegek is megfelelő terápiás választ érhetnek el, valamint mellékhatásprofilok és a társbetegségek figyelembevételével a kezelés egyre inkább személyre szabható.

Az MM kezelésével kapcsolatos ismeretek a nagyszámú új gyógyszer miatt rohamosan bővülnek. A terápiás döntést a klinikai tanulmányok eredményei jelentősen befolyásolják, illetve a megfelelő terápia kiválasztását nehezíti a gyógyszerek országonként eltérő hozzáférhetősége.

Jelenleg csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre a hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott kezeléssel kapcsolatos úgynevezett 'real-world' adatok, ezért munkám során magyarországi hematológiai centrumokból retrospektív adatgyűjtés alapján vizsgáltam az epidemiológiai adatokat, klinikai megjelenést, terápiás válasza, vesefunkcióra, túlélési adatokat is.

### 3. Irodalmi áttekintés

A mielóma multiplex (MM) onkohematológiai kórkép, melyre jellemző a malignusan átalakult, klonális plazmasejtek csontvelői infiltrációja.<sup>1</sup> Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization-WHO) legújabb, 2022-ben megjelent osztályozása alapján a mielóma multiplex az érett, perifériás B-sejtes neoplazmák közé sorolandó.<sup>2</sup> (1.táblázat)

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| Plazmasejtes neoplazmák                             |
| Non-IgM MGUS                                        |
| Mielóma multiplex (plazmasejtes mielóma)            |
| Mielóma multiplex, NOS                              |
| Mielóma multiplex genetikai eltérésekkel            |
| Mielóma multiplex CCND-t érintő transzlokációval    |
| Mielóma multiplex MAF-t -t érintő transzlokációval  |
| Mielóma multiplex NSD2-t -t érintő transzlokációval |
| Mielóma multiplex hiperdiploid eltéréssel           |
| Szoliter összeális plazmacitóma                     |
| Extraoszeális plazmacitóma                          |

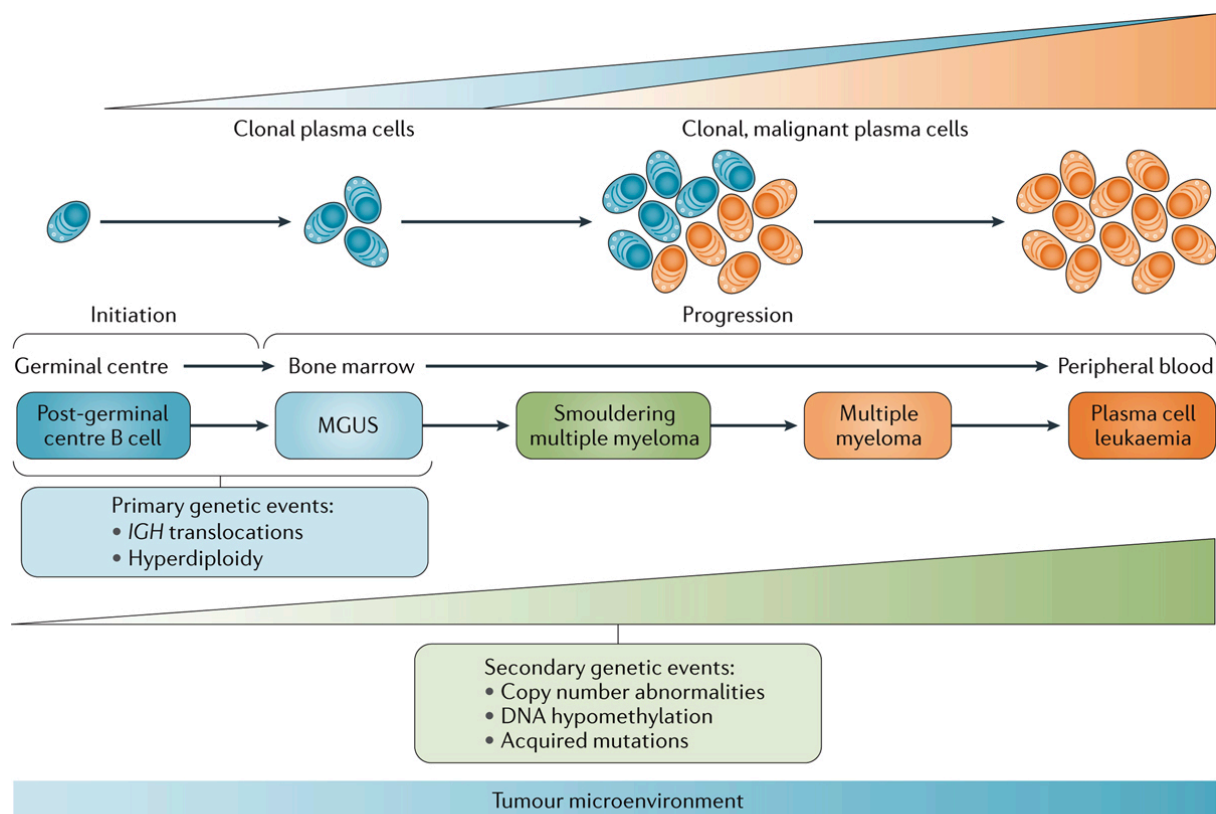
1. táblázat A mielóma multiplex legújabb felosztása, a 2022-es Egészségügyi világszervezet (WHO) általi klasszifikáció alapján

#### 3.1. Patogenezis

A mielóma multiplex kezelését jelentősen javíthatja a betegség kialakulásának pontosabb ismerete, amely napjainkban is kutatások tárgyát képezi. A molekuláris biológiai modalitások fejlődésével igazolódott, hogy a MM a klinikai megjelenés és kórlefolyás mellett, genetikailag is egy nagyon heterogén betegség.<sup>3,4</sup>

A mielóma multiplex a plazmasejtes proliferatív kórképek spektrumán helyezkedik el, mely felosztást elsőként a NCCN (Nemzeti Átfogó Rákhálózat-National Comprehensive Cancer Network) alkalmazta, ide tartozik az MGUS, a smoldering (aszimptomatikus) MM és a MM (szimptomatikus).<sup>5</sup> (1.ábra<sup>6</sup>) A betegség kialakulását minden esetben megelőzi egy MGUS-nak (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) nevezett tünetmentes fázis, mely többnyire felfedezetlen marad.<sup>7</sup> Az esetek körülbelül 10 százalékában szerepel megelőző diagnózisként MGUS.<sup>8</sup>





### 1. ábra A mielóma multiplex kialakulásának többlépcsős folyamata

Az elsődleges genetikai eltérések, mint a hiperdiploiditás vagy IgH transzlokáció, hozzájárulnak ahhoz, hogy az MGUS-ból mielóma multiplex fejlődjön ki. A másodlagos genetikai eltéréseknek (számbeli kromoszómaeltérések, mutációk) a MM progressiójában van szerepe.

Adaptálva: Kumar, S. K. et al. (2017) Multiple myeloma Nat. Rev. Dis. Primers  
doi:10.1038/nrdp.2017.46

## 3.2. Genetikai eltérések

### 3.2.1. Elsődleges genetikai eltérések

Az elsődleges genetikai eltéréseknek, más néven betegségalapító eltéréseknek két nagy formája van. A betegek 50 százalékánál hiperdiploiditás mutatható ki, melyet a páratlan (3-as, 5-ös, 7-es, 9-es, 11-es, 15-ös, 19-es és 21-es) kromoszómákat érintő triszómia jellemez. Prognózis szempontjából, a hiperdiploid csoport általában kedvezőbb túlélésre utal, a betegek jól reagálnak a legtöbb terápiás próbálkozásra.

A betegek másik felénél az immunglobulin nehézlánc (IgH) régiót érintő transzlokációk alakulnak ki, melyek a cyclin D, MMSET és MAF gének expresszióját érintik leggyakrabban<sup>9</sup>,

megjelenésükre jellemző a női predominancia. Az öt leggyakrabban kimutatott transzlokáció a következő:

3. t (11,14) a leggyakrabban előforduló (15%) IgH transzlokáció<sup>10,11</sup>, mely egy másik sejtciklust szabályozó gén, a cyclin D1 (CCND1) túlzott kifejeződéséhez vezet.<sup>12</sup> Jellemző a lambda könnyűlánc mielómával való társulás és a lassabb, kevésbé progresszív kórlefolyás.<sup>10,13</sup>
4. t (4,14) eltérés a mielómára nézve specifikus, a betegek 10 százalékánál mutatható ki. Jellegzetes az IgA mielómával való társulása és agresszív, gyors kórlefolyása, viszont kedvezően reagál a proteaszóma-inhibitor (PI) kezelésre.<sup>14,15</sup> Az átrendeződés eredményeként a 4p16 kromoszómán lévő fibroblaszt növekedési faktor receptor 3 (FGFR3) és a hiszton metilációban szereplő mielóma multiplex SET-domén fokozott expressziója jön létre.<sup>16</sup>
5. t (14,16) a MM-betegek körülbelül 3 százalékánál fordul elő és a c-MAF transzkripciós faktor fokozott expressziójával, valamint a
6. t (14,20) (1%) a MAFB túlzott megjelenésével, együttesen vezetnek a cyclin D2 (CCND2) aktivációjához.
7. t (6,14) nagyon ritka eltérés (0,8%), mely a cyclin D3 (CCND3) direkt expresszió növekedését okozza.<sup>10</sup>

A vizsgáló módszerek folyamatos fejlődése vezetett a patogenezis, progressziót irányító folyamatok, valamint a háttérben visszatérő módon megjelenő genetikai eltérések pontosabb megismeréséhez. Az ismeretek rohamos bővülése vezetett az elsődleges genetikai eltéréseken alapuló, tehát a transzlokációkat és cyclin-D- státuszt figyelembe vevő úgynevezett TC-klasszifikációhoz. (2.táblázat)<sup>17,18</sup>

| Altípusok                                          | %  | Klinikai és laboratóriumi jelek                                                                              |
|----------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hiperdiploid</b>                                | 45 | Kedvező prognózis, gyakran idősebb betegek, gyakrabban IgG kappa, általában jól reagál a kezelésekre         |
| <b>Nem-hiperdiploid</b>                            | 40 | Agresszív betegség, fiatalabb betegek, gyakrabban IgA lambda                                                 |
| <b><i>Cyclin D</i><br/><i>transzlokáció</i></b>    | 18 |                                                                                                              |
| t (11;14)<br>(q13;q32)                             | 16 | Cyclin D1 felülszabályozás, kedvező prognózis, csontléziók, GEP alapján két alcsoport                        |
| t (6;14) (p21;32)                                  | 2  | Hasonló az előbbihez                                                                                         |
| t (12;14)<br>(p13;q32)                             | <1 | Ritka                                                                                                        |
| <b><i>MMSET/FGFR3</i><br/><i>transzlokáció</i></b> | 15 |                                                                                                              |
| t (4;14) (p16;<br>q32)                             | 15 | MMSET és FGFR 3 felülszabályozás, konvencionális kezeléssel kedvezőtlen prognózis, csontléziók nem jellemzők |
| <b><i>MAF</i><br/><i>transzlokáció</i></b>         | 8  | Agresszív                                                                                                    |
| t (14;16)<br>(q32;q23)                             | 5  | Agresszív (legalább két vizsgálat alapján)                                                                   |
| t (14;20)<br>(q32;q11)                             | 2  | Agresszív (egy vizsgálat alapján)                                                                            |
| t (8;14) (q24;<br>q32)                             | 1  | Valószínűleg agresszív                                                                                       |
| <b>Nem klasszifikált</b>                           | 15 | Sok, nem jól elkülönülő alcsoport                                                                            |

2. táblázat A mielóma multiplex genetikai alcsoportjai, (TC-klasszifikáció)

### 3.2.2. Másodlagos és egyéb genetikai eltérések

A mielóma multiplex előrehaladása újabb, szerzett genetikai eltéréseket halmoz fel, mely a proliferáció fokozódásához, genetikai instabilitáshoz, terápia-rezisztens mielóma-klónok

megjelenéséhez vezet. A szekunder eltérések jelentkezhetnek DNS kópiaszámbeli vagy epigenetikai változásokként, valamint mutációk (például RAS onkogénekben) formájában is. A genomszekvenálás során számos jelátviteli útvonalat vizsgáltak, melyek mutációja lehet aktiváló vagy gátló jellegű, de közös tulajdonságuk a malignus mielóma sejt proliferációjának és túlélésének fokozása. A MAPK (mitogén-aktiválta protein kináz) jelátviteli utat aktiváló mutáció az betegek 60 százalékában fordul elő. Ide tartoznak a RAS mutációkat, melyek közül az NRAS 23-24 százalékban, a KRAS 26-33 százalékban fordul elő, míg a BRAF mutációk ettől ritkábban.<sup>19-23</sup>

### **3.3.A csontvelői mikrokörnyezet szerepe**

A csontvelői mikrokörnyezetben a plazmasejtek kölcsönhatásba lépnek a csontvelői strómasejtekkel (BMSC), oszteoklasztokkal, oszteoblasztokkal, limfocitákkal és endotél sejtekkel.<sup>24</sup> A mielóma multiplexben a csontvelői mikrokörnyezet megváltozása is hozzájárul a betegség kialakulásához.<sup>25</sup>

#### **3.3.1. Interleukin 6 (IL-6)**

Az IL-6 az IL-1 és tumor nekrozis faktor (TNF) hatására termelődik a makrofágok, endotélsejtek, fibroblasztok és más egyéb sejtek által. A mielóma sejt és a csontvelői strómasejtek közti interakció stimulálja az IL-6 felszabadulást.<sup>26</sup> Az interleukin-6 a normál B-sejt érés egyik szabályozója, elősegíti a mielóma sejt szaporodását és védi a sejteket a programozott sejthaláltól.<sup>27</sup> Mindazonáltal szerepet játszik a MM patogenezisében: 1, serkenti a mielóma sejtek növekedését; 2, a mielóma sejtek közvetlenül is termelik és expresszálják receptorát 3, anti-IL-6 antitestek alkalmazásának daganatellenes hatása van.<sup>28-30</sup>

#### **3.3.2. Destrukció elkerülése**

A MM-betegekben, a dendritikus sejteken (DC) csökken a HLA-DR-, CD40 és CD80, melyek a T-sejt receptorok megfelelő működéséhez szükségesek, így a T-sejtek aktivációja és proliferációra való képessége is károsodik. A dendritikus sejtek elégtelen működése a malignus sejtek destrukciójának elkerüléséhez vezet.<sup>31</sup>

### 3.3.3. Oszteoklaszt-aktiváció

Normál körülmények között, az úgynevezett receptor aktivátor nukleáris faktor -kappa B ligand (RANK-L) -RANK-oszteoprotegerin (OPG) tengely szigorú szabályozó rendszere tart egyensúlyt az oszteoszintézis és oszteolízis folyamatai közt.<sup>32–34</sup> Az oszteociták felszínén két fontos alkotórész van jelen:

1) RANK-L, amely az oszteoklasztok felszínén található RANK-receptorhoz kapcsolódva beindítja azok differenciálódását és aktivációját, ezáltal a csontmátrix csökkenéséhez és oszteolízishez vezet.

2) Oszteoprotegerin, amely a RANK-ligandumhoz kötődve gátolja a RANK-receptorral való kölcsönhatást, ezáltal az oszteoklaszt nem tud aktiválódni és egyensúlyban tartja a csontreszorpciót. Az OPG mellett az interferon-gamma (INF $\gamma$ ) is gátolja RANK-L aktivitását.

33,35–37

Egy összetett molekuláris folyamat során, a mielóma sejtek a VLA-4 és VCAM1 receptorokon át érintkeznek a csontvelői strómasejtekkel<sup>38,39</sup>, melynek hatására felszínükön a RANK-L, a TNF- $\alpha$  és a MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein 1 alpha) expresszálódik.<sup>40</sup> Ez a folyamat az oszteoklaszt prekursorain kifejeződő RANK szabályozási zavarához vezet, és közvetlenül elősegíti az oszteoklasztok kialakulását. Ezenkívül az oszteocitákon csökkenti az OPG kifejeződését<sup>41,42</sup>, ami szintén hozzájárul az oszteoklasztogenezishez.

### 3.3.4. Sejtfelszíni markerek szerepe (CD28, CD38 és PD-L1)

Néhány receptor rendellenessége elősegítheti a kóros plazmasejtek növekedését.

A CD8<sup>+</sup> citotoxikus T-sejtek felismerik és elpusztítják az intracelluláris patogénnel fertőzött<sup>43</sup> vagy tumoros transzformáción átesett sejteket.<sup>44</sup> A T-sejt receptor pedig az antigénprezentáló sejtek által előzetesen feldolgozott és sejtfelszínükön MHC-fehérjéhez kötött antigénfragmentumot azonosítja.<sup>45</sup>

Ez az MHC-antigén és TCR kötődés önmagában nem elegendő a citotoxikus T-sejtek aktivációjához, ezért további ko-stimuláció szükséges,<sup>46–48</sup> ami a T-sejt CD28 ko-receptora és az APC CD86 vagy CD80 felszíni markere közt jön létre. Ezek alapján feltételezhető, hogy a T-sejtfelszíni csökkent CD28 expresszió hozzájárulhat ahhoz, hogy a malignus sejtek kitérjenek az adaptív immunválasz védőmechanizmusai elől.<sup>49,50</sup>

A CD38 egy másik, plazmasejtek (és egyéb sejtek) felszínén található fehérje, ami a mielóma sejtek felszínén fokozottabban expresszálódik<sup>51,52</sup>, ezért terápiás célponttá vált a MM kezelésében; ilyen CD38 ellenes antitest például a daratumumab.<sup>53</sup>

Említést érdemel a programozott sejthalál ligand 1 (programmed cell death ligand 1- PD-L1), mely szintén közrejátszik a mielóma multiplex patogenezisében.<sup>54</sup>

A PD-L1 fokozottan expresszálódik a mielóma sejteken, míg a PD-1 liganduma a MM-betegek T-sejtjein fejeződik ki nagyobb mértékben; ez a mechanizmus is hozzájárul a mielóma sejtek immunsurveillance elkerüléséhez.<sup>55,56</sup>

### **3.4.Epidemiológia**

A mielóma multiplex az összes daganatos megbetegedés 1,7 százalékát, míg az összes onkohematológiai kórkép tíz százalékát tette ki az Amerikai Egyesült Államokban, 2017-ben.<sup>57,58</sup> A nemek eloszlását tekintve mielóma multiplexre jellemző a férfi predominancia.<sup>59</sup> Döntően az időskor betegsége, az átlagos életkor 65 év a diagnózis idején.<sup>60</sup>

### **3.5.Klinikai jellemzők**

A mielóma multiplex gyanúját a mindennapi klinikai gyakorlatban a fokozott vörösvértest-süllyedéshez társult anémia, veseelégtelenség, hiperkalcémia vetheti fel. A mielóma multiplex klinikai megjelenései a különböző szervek, csontok plazmasejtes infiltrációjához és az általuk termelt M-proteinek (paraproteinek) kóros felhalmozódásához köthetők. Az ily módon létrejött, leggyakoribb célszervi károsodásokat, mint hiperkalcémia (28%), veseelégtelenség (48%), anémia (73%) és lítikus csontléziók (58%), az úgynevezett CRAB-tünetekként is ismerjük.<sup>60,61</sup> Az irodalmi adatok szerint a betegek 60-70 százaléka csontfájdalmakkal, leggyakrabban derék- vagy hátfájással fordul orvoshoz<sup>62</sup> illetve gyakran patológiás töréseket követően igazolódik a betegség.<sup>63</sup> Más esetben a csontvelő-elégtelenség (anémia, trombocitopénia) vagy az immunszuppresszió okozta infekciók a vezető tünetek, és a csontrendszeri eltérések hiányoznak.<sup>60</sup> Az esetek tíz százalékában veseelégtelenség az első tünet, amelynek hátterében a hiperviszkozitás és a vese plazmasejtes infiltrációja áll.<sup>64</sup> A betegek 1-2 százalékánál igazolható extramedulláris megjelenés (EMD) a diagnózis idejében.<sup>65</sup>

### **3.6.Diagnózis**

Tekintettel arra, hogy a kórkép tüneteinek jelentős része nem hematológiai jellegű, a diagnózis gyakran heteket, hónapokat is késhet.<sup>66</sup>

A mielóma multiplex diagnózisához kötelező a csontvelői mintavétel (aspiráció vagy biopszia) elvégzése, valamint a May–Grünwald–Giemsa szerint megfestett kenet vizsgálata.

Hagyományosan a 10 százalék feletti plazmasejt-szaporulatot tekintjük kórosnak, de az új International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumok értelmében törekedni kell arra, hogy a plazmasejtek klonalitását bizonyítsuk.

A kóros és normális plazmasejtek elkülönítésének legkorszerűbb módszere jelenleg az áramlási citometria, mely a minimális reziduális betegség (MRD) meghatározására is alkalmas. A malignus mielóma sejtek a normális plazmasejtektől eltérő, sajátos immunfenotípussal rendelkeznek (CD38+, CD138+, CD56+, CD19-, CD45-), emellett a mielóma-sejtek érettségének, proliferációs aktivitásának megállapítására használható a CD27 és CD117 jelölés. A genetikai eltérések kimutatására, FISH vizsgálat is történik a csontvelői mintából, melynek prognosztikai jelentősége van, azonban a diagnózis felállításához nem szükséges. A még fejlettebb technikák – génexpressziós profil vizsgálat (GEP), újgenerációs szekvenálás (NGS)-Magyarországon rutinszerűen még nem elérhetőek. <sup>1</sup>

A plazmasejtek által termelt M-protein vagy szabad könnyűlánc kimutatása szérumból vagy vizeletből is történhet. MM gyanúja esetén, szűrő jelleggel agaróz gél vagy kapilláris zóna elektroforézis alkalmazandó, a kvantitatív meghatározás módszerei a nefelometria és a denzitometriás jelölés. Kis mennyiségű M-komponens kimutatására immunfixációt alkalmazunk. Mielóma multiplexben a szérum paraprotein koncentráció a legtöbbször 30g/l feletti, leggyakrabban IgG és IgA típusú, ritkább esetben IgD-, IgE-vagy IgM típus igazolódik. A hagyományos Bence-Jones-próba a vizeletben megjelenő könnyűláncok indirekt kimutatását jelenti. Az utóbbi évtizedben váltak elérhetővé az automatizált könnyűlánc assay-k, melyek a szérum abszolút szabad kappa és lambda könnyűlánc koncentrációjának, valamint a két érték hányadosának meghatározásában segítenek. <sup>1</sup>

A mielómás csontléziók, illetve plazmacitómák kimutatására számos képalkotó eljárás használható. Ezek közül a csonteltérések igazolására és követésére a legszéleskörűben hozzáférhető módszer a röntgenvizsgálat. Az újonnan diagnosztizált mielómás betegek 80 százalékánál már jelen van röntgen-vizsgálattal kimutatható csonteltérés; a leggyakrabban érintett csontok a gerincoszlop, bordák, koponya, medence és a hosszú csöves csontok. Az új ajánlások egyre inkább a röntgennél fejlettebb modalitásokat helyezik előtérbe. A CT érzékenyebb a röntgennél, ezáltal kisebb csonteltérések felismerésére, összeális és extraosszeális plazmacitómák kimutatására is alkalmas. Egy másik képalkotó eljárás, az MR-vizsgálat pontos képet ad az esetleges gerincvelői és idegi kompresszióról, a lágyrész-érintettségéről, valamint a csontvelői mielómás infiltrációról. A PET-CT az MR-hez hasonló érzékenységgű módszer a csontléziók kimutatására, azonban a csontvelői infiltráció megítélésére kevésbé használható. Ugyanakkor a kezelés során az aktivitás csökkenése jól jelzi a terápia

hatékonyságát. Ezek alapján a PET-CT javasolt a nonszekretoros MM követésére, plazmacitóma és extramedulláris betegség esetén.<sup>67</sup>

Az mielóma multiplex diagnózisának felállításához a 2014 novemberében bevezetett International Myeloma Working Group (IMWG) ajánlása használatos, aminek alapján laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokat szükséges elvégezni.<sup>61</sup>

A mielóma multiplex kritériumai az IMWG-ajánlás alapján: (1) klonális plazmasejtszaporulat a csontvelőben (arányuk eléri vagy meghaladja a 10 százalékot) vagy szoliter plazmacitóma formájában, (2) szervi károsodások [melyeket az angol CRAB mozaikszó foglal össze: hiperkalcémia (C), veseelégtelenség (R), anémia (A), csontlézio (B)], valamint (3) a legutóbbi IMWG ajánlásban megjelent három új tényező: a 60 százalék feletti csontvelői plazmasejt arány, a 100 feletti könnyűlánc arány és az egynél több mielómás lézió MRI-vel vizsgálva<sup>61</sup>.

### **3.7. Stádium és rizikóbesorolás**

A MM-s betegek túlélése napjainkban is néhány hónap és néhány évtized között változik, az új kezelési lehetőség ellenére is. A stádiumbeosztásnak a tumortömeg és egyéb klinikai jellemzők figyelembevételével, a prognózis előrejelzésében van szerepe. A gyakorlatban évtizedekig a Durie - Salmon stádiumbeosztást (1975) alkalmazták, melynek alapját a tumortömeg, az M-protein mennyisége, vese- és csontérintettség utaló laboratóriumi eltérések képezték.<sup>68</sup>

Ezt követően Greipp és munkatársai 2005-ben publikálták a máig széles körben elterjedt és egyszerűen alkalmazható prognosztikai rendszert, az International Staging System-et (ISS)<sup>69</sup>, melynek alkalmazása minden frissen diagnosztizált beteg esetében szükséges. Az ISS stádium megállapítása két paraméter alapján történik: 1. béta-2-mikroglobulin-szint a tumortömeg méretét, illetve 2. az albumin-szint a beteg fittségét jellemzi. Ezek alapján három, túlélési esélyek szempontjából lényegesen eltérő csoportba sorolhatók a MM-betegek a betegség súlyossága szerint.

Az ISS újabb, átdolgozott változatát (Revised International Staging System, R-ISS) 2014-ben publikálta az IMWG, melyben az eddigi paraméterek mellett a citogenetikai eltérések és az LDH érték is szerepelnek.<sup>70</sup> (3. táblázat) A közeljövőben az ismételten átdolgozott ISS rendszer használata várható (R2-ISS), mely a citogenetikai ismeretek bővülésével négy prognosztikai csoportba sorolja a mielómás betegeket.<sup>71</sup>



| ISS     |                                                            | R-ISS   |                                                          |
|---------|------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------|
| Stádium | Kritériumok                                                | Stádium | Kritériumok                                              |
| 1.      | Szérum béta-2 mikroglobulin<3,5g/l és szérum albumin>35g/l | 1.      | ISS1+FISH normális+ LDH normális                         |
| 2.      | Sem az 1., sem a 3. stádium kritériumainak nem felel meg   | 2.      | Sem az 1., sem a 3. stádium kritériumainak nem felel meg |
| 3.      | Szérum béta-2 mikroglobulin>5,5g/l                         | 3.      | ISS3+FISH vagy LDH kóros                                 |

3. táblázat A klinikai gyakorlatban használt ISS és R-ISS kritériumrendszerek

A molekuláris biológiai ismeretek bővülésével igazolódott, hogy a mielóma multiplex változatos klinikai megjelenése mellett igen heterogén citogenetikai eltérésekkel is rendelkezik. Ezért szükséges volt olyan egyéb rizikóstratifikáló rendszerek létrehozására, mint például a jó hírnevű, amerikai egyesült államokbeli Mayo Klinika által javasolt mSMART-rendszer (Mayo Stratification for myeloma and risk-adapted therapy), mely további, terápiás döntést befolyásoló citogenetikai eltéréseket is figyelembe vesz, mint pl. az 1p deléció, vagy az 1q21 amplifikáció. <sup>72</sup>

A rizikóstratifikációnak a prognózisbecslésben, valamint a terápiás döntésben van kiemelt jelentősége, mely alapján a betegek két csoportba oszthatók: magas (t (4; 14), t (14; 16), t (14; 20), del17p13, vagy 1q -amplifikáció, emelkedett LDH-szint; 20 százalék feletti csontvelői plazmasejt) illetve standard rizikójú (előző eltérések hiánya, illetve t (11;14), t (6;14), hiperdiploiditás) mielóma multiplex. <sup>73</sup>

A terápiás válasz és a felmerülő relapszus megítélése miatt szükség van állapot-ellenőrző vizsgálatok elvégzésére, ami a klinikai gyakorlatban az M-protein-szint időszakos meghatározását jelenti. A komplett remisszió, illetve minimális reziduális betegség (MRD) igazolására csontvelői mintavétel szükséges. Az MRD mérésére a hazai gyakorlatban az áramlási citometria használatos  $10^4$  érzékenységi szinttel, mely kissé elmarad a nemzetközi ajánlásokban javasolt  $10^6$  szenzitivitású vizsgálatoktól (érzékenyebb áramlási citometria, újgenerációs szekvenálás, tömegspektrometria). Az MRD-negativitás elérése kedvező prognózist jelez. <sup>74</sup>

### 3.8.Kezelés

A mielóma multiplex kezelése az utóbbi 20 évben nagy fejlődésen ment át.<sup>75,76</sup> 2000 előtt, az újonnan diagnosztizált MM-betegek várható medián túlélése 2,5 év volt. A mielóma multiplex jelenleg is gyógyíthatatlan betegségnek számít, a remissziók és relapszusok váltakozása jellemzi. Az első vonalbeli kezeléssel elérhető a komplett remisszió, azonban a betegség relapszusa továbbra is elkerülhetetlen. Ebből következik, hogy a mielóma multiplex kezelésének fő célja a túlélés meghosszabbítása az elérhető legjobb életminőség fenntartása mellett.

A kezelési stratégiát alapvetően a kórlefolyás és a beteg általános állapota, életkora, valamint társbetegségei határozzák meg. Elsődlegesen arról kell dönten, hogy a beteg alkalmas-e nagy dózisú kemoterápiát követő autológ őssejt-transzplantációra vagy sem.

Hazánkban az aktuálisan érvényben lévő szakmai ajánlás alapján, transzplantációra alkalmas MM-ben (70 évnél fiatalabb életkor, jelentős társbetegségek nélkül) 3-4 ciklus indukciós kezelés (döntően bortezomib-alapú hármas kombináció) után őssejtgyűjtés történik, melyet autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció követ. Ezután, a minél hosszabb remissziós fázis érdekében szükség van fenntartó kezelés alkalmazására, melyre manapság a leginkább elfogadott szer a lenalidomid.<sup>77</sup> Transzplantációra alkalmatlan betegek első vonalbeli kezelése korábban melfalán- illetve ciklofoszfamid alapú protokollok szerint történt.<sup>1</sup> Jelenleg, a legújabb európai ajánlások alapján, a transzplantációra nem alkalmas betegek esetében is VRd illetve daratumumab alapú kombinációk (DRd vagy D-VMP) alkalmazása javasolt.<sup>78</sup> Hazánkban, sajnos ez utóbbi kombinációk elsővonalon nem elérhetők.

Az utóbbi években, az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration- FDA) által a karfilzomib, ixazomib, pomalidomid, elotuzumab, daratumumab, isatuximab, selinexor, belantamab mafodotin és a kiméra antigén receptor T (CAR-T) sejtterápiát<sup>79</sup> is befogadták a relabáló mielóma multiplex esetében.<sup>75</sup> Az úgynevezett. hagyományos citosztatikumok, az autológ őssejttranszplantáció és az új terápiás szerek kombinálásával javult a terápia eredményessége és növekedett a várható teljes túlélés (OS).<sup>80</sup> A legújabb európai ajánlásban is egyre több új típusú szer jelent meg az újonnan felismert, illetve relabáló esetek kezelésében is.<sup>81</sup> A terápiás eszköztár bővülésével a korábban rosszul kezelhető betegek is megfelelő terápiás választ érhetnek el, valamint mellékhatásprofilok és a társbetegségek figyelembevételével a kezelés egyre inkább személyre szabható.

A mielóma multiplex kezelésével kapcsolatos ismeretek a nagyszámú új gyógyszerek miatt rohamosan bővülnek, azonban a terápiás döntést továbbra is nehezíti a nemzetközi ajánlásokban szereplő gyógyszerek országonként eltérő hozzáférhetősége.

A magyarországi finanszírozhatóság figyelembevételével, a jelenleg alkalmazható kezelési protokollokat a 4. *táblázat* mutatja be.

|                                                                  | <b>Protokoll rövidítése</b> | <b>Gyógyszeres összetétel</b>                      |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Transzplantációra alkalmas betegek indukciós kezelése</b>     |                             |                                                    |
|                                                                  | VRd                         | Bortezomib-lenalidomid-dexametazon                 |
|                                                                  | VTd                         | Bortezomib-talidomid-dexametazon                   |
|                                                                  | CyBorDex                    | Ciklofoszfamid-bortezomib-dexametazon              |
|                                                                  | VTd-PACE                    | VTd+ciszplatin-etoposid-ciklofoszfamid-doxorubicin |
| <b>Transzplantációra nem alkalmas betegek indukciós kezelése</b> |                             |                                                    |
|                                                                  | VRd                         | Bortezomib-lenalidomid-dexametazon                 |
|                                                                  | Rd                          | Lenalidomid-dexametazon                            |
|                                                                  | CyBorDex                    | Ciklofoszfamid-bortezomib-dexametazon              |
|                                                                  | VMP                         | Bortezomib-melfalán-prednisolon                    |
| <b>Relapszusban adható kezelések</b>                             |                             |                                                    |
|                                                                  | Len/dex                     | Lenalidomid-dexametazon                            |
|                                                                  | KRd                         | Karfilzomib-lenalidomid-dexametazon                |
|                                                                  | Kd                          | Karfilzomib-dexametazon                            |
|                                                                  | DRd                         | Daratumumab-lenalidomid-dexametazon                |
|                                                                  | DVd                         | Daratumumab-bortezomib-dexametazon                 |
|                                                                  | IRd                         | Ixazomib-lenalidomid-dexametazon                   |
|                                                                  | Pom/dex                     | Pomalidomid-dexametazon                            |
|                                                                  | PVd                         | Pomalidomid-bortezomib-dexametazon                 |

4. táblázat Kezelési protokollok mielóma multiplexben, a magyarországi finanszírozhatóság figyelembevételével

### 3.8.1. Új szerek a mielóma multiplex kezelésében

### 3.8.2. Immunmoduláns szerek (IMiDek)

Több, mint 20 évvel ezelőtt a talidomide volt az első immunmoduláns szer, melyet évekkel később a gyógyszercsoport újgenerációs képviselőiként a lenalidomid és pomalidomid követett.<sup>82</sup>

Minden IMiD-nek többszörös hatása van: közvetlen anti-mielomás daganatölő hatással és tumorellenes immunválaszokkal rendelkeznek, valamint gátolják a mielóma-sejtek növekedésének strómasejtek támogatását, az angiogenezist.<sup>82</sup> Hatásukat egy cereblon (CRBN) nevű ubiquiter fehérjéhez kötődve fejtik ki, aktiválva a CRL4CRBN E3 ligázt, mely az Ikaros (IKZF1) és Aiolos (IKZF3) nevű specifikus B-sejt transzkripció faktorok ubiquitinációját eredményezi, ezáltal beindítva számos proliferációgátló útvonalat.<sup>83</sup>

Az első generációs IMiD, a talidomid használata egészen az 1950-es évek végére nyúlik vissza, aminek használatát 1961-ben, súlyos magzatkárosító hatása miatt vonták vissza.<sup>84</sup>

Az 1990-es évek elején anti-angiogenikus tulajdonságai miatt kezdték újból vizsgálni különböző tumorokban, köztük a mielómában is. A 2000-es évektől ez a szer vált a MM bázisterápiájává, azonban mellékhatásként jelentkező súlyos neuropátiát okozó hatása miatt igény volt kedvezőbb mellékhatásprofilú IMiDek kutatására.<sup>84</sup> Az FDA 2006-ban törzskönyvezte a lenalidomidot, mely hatékonyabbnak és biztonságosabban alkalmazhatónak bizonyult, mint elődje.<sup>84</sup>

A pomalidomid egy harmadik generációs IMiD, melyet az FDA 2013-ban fogadott be a relabáló/refrakter mielóma multiplex (RRMM) kezelésében.<sup>85</sup> Hagyományos napi dózisa 4 mg, mely fokozatosan 1 mg-ra redukálható. Felezési ideje 7,5-9,5 óra. Mivel a májon és veséken át is kiválasztódik, szükséges a vesefunkcióhoz illesztett dóziscsökkentés.<sup>85</sup> Fő mellékhatásai közé tartozik a csontvelői elégtelenség, fáradékonyság és hasmenés.<sup>85</sup>

### **3.8.3. Törzskönyvező vizsgálatok a pomalidomid vonatkozásában**

Számos, nemzetközi klinikai tanulmány vizsgálta a pomalidomidot.

Az MM03 vagy más néven NIMBUS nevű klinikai vizsgálatban a pomalidomid hatékonyságát és biztonságos alkalmazását tanulmányozták kis (Pom/Dex) vagy nagydózisú (HDD) dexametazon hozzáadása mellett, olyan betegek körében, akik megelőzően bortezomib és lenalidomid kezelésében is részesültek. A vizsgálat eredményeként a Pom/Dex kezelésben részesülő betegek túlélési mutatói szignifikánsan jobbak voltak, mint a HDD-ben részesülők esetében: medián PFS 4 hónap vs. 1,9 hónap, valamint medián OS 12,7 hónap vs. 8,1 hónap. Ezen eltérések ígéretesek, de az erősen előkezelt betegcsoportban a várható túlélés továbbra is alacsony.<sup>86</sup>

Egy másik, pomalidomidot vizsgáló tanulmány, az OPTIMISMM vizsgálat célcsoportjának olyan MM-betegeket választottak be, akik megelőzően 1-3 megelőző terápiás vonalban részesültek, köztük legalább 2 ciklus lenalidomid-tartalmú kombinációban. A betegek 70 százaléka lenalidomid-refrakter volt. A betegek pomalidomid-bortezomib-dexametazon (PVd)

triplet kezelésben, vagy bortezomib-dexametazon (Vd) kombinációban részesültek. A PVd szignifikánsan növelte a progresszió mentes túlélést a lenalidomid-refrakter és nonrefrakter csoportban is, a Vd-ben részesülő alcsoporttal összehasonlítva (12,0 és 22,0 hónap vs. 5,59 és 9,53 hónap). A vizsgálatban azt észlelték, hogy azon betegeknél, akik megelőzően egy kezelési ciklusban részesültek és lenalidomid-refrakterek voltak, a PVd kezelés használatával elérték a 17,84 hónap medián progresszió mentes túlélést, szemben a Vd kezelésben részesülőkkel (9,49 hónap). A Vd-vel szemben, a PVd-kezelésben részesülő betegek esetében számos klinikai szempontból fontos alcsoportban tapasztaltak kedvezőbb túlélési eredményeket: magas rizikójú citogenetikai eltérések (medián 8,44 hónap vs. 5,32 hónap), megelőző proteaszóma-gátló kezelés (medián 10,91 hónap vs. 6,31 hónap).<sup>87</sup>

Az relabáló/refrakter mielóma multiplex (RRMM) kezelésébe bevezetett monoklonális antitestek új lehetőségeket nyitottak az új, innovatív pomalidomid-tartalmú kombinációk kialakításában.

Az ICARIA-tanulmányba olyan betegek bevonása történt, akik legalább két megelőző terápiás vonalban részesültek, melyek közt szerepelt a lenalidomid és egy proteaszóma-gátló. A betegek isatuximab-pomalidomid-dexametazon triplet kezelésben, vagy pomalidomid-dexametazon kezelésben részesültek. A 11,6 hónap Medián követési idő alatt a medián PFS 11,5 hónap volt az isatuximab+pomalidomid+dexametazon, szemben a pomalidomid+dexametazon csoportban észlelt 6,5 hónappal. Az eredmények alapján a pomalidomid és isatuximab együttes alkalmazása túlélési előnyt biztosított minden specifikus alcsoportban, beleértve a rossz prognózisú betegeket; a lenalidomid- refrakteritást; a megelőző proteaszóma-gátló (PI) vagy lenalidomid+PI kezelést.<sup>88</sup>

#### **3.8.4. Monoklonális és bispecifikus antitestek**

#### **3.8.5. Daratumumab**

A daratumumab egy immunglobulin G1 kappa (IgG1κ) humán monoklonális antitest, mely a CD38-hoz kötődve a direkt tumorellenes hatás mellett beindítja az antitest-dependens, sejt-mediált citotoxicitási (ADCC) reakciókat és a komplement-mediált tumorsejt-lízist.<sup>89</sup> Az immun-mediált daganatsejtpusztításon felül, a daratumumab a T-sejt klonalitást is fokozza, amely immunmodulátor hatások révén hozzájárul a klinikai válaszreakcióhoz. Számos tanulmány erősítette meg, hogy IMiD-ekkel, főként lenalidomiddal kombinálva a daratumumab daganatellenes hatása fokozható.<sup>90,91</sup>

Jelenleg a daratumumab az egyik leghatékonyabb szer a relabáló/refrakter mielóma multiplex kezelésében, mely erősen előkezelt betegek esetében először monoterápiában, majd az első relapszustól kezdve hármas kombinációban alkalmazható.

### 3.8.6. Törzskönyvező vizsgálatok a daratumumab vonatkozásában

A daratumumabot a GEN501 és SIRIUS tanulmányok vezették be, mint a mielóma multiplexben elsőként alkalmazott monoklonális antitestet. E két vizsgálat összesített elemzése alapján, az erősen előkezelt RRMM-betegek esetében (több mint 5 megelőző terápiás vonal) 31,1% volt a teljes válaszarány (overall response rate- ORR), 4 hónap a PFS és 20,1 hónap a teljes túlélés.<sup>92,93</sup> A későbbiekben, két kulcsfontosságú klinikai tanulmány mutatta be a daratumumab rendkívüli hatékonyságát kombinációs kezelés részeként is alkalmazva. A CASTOR-tanulmányban, RRMM-betegek esetében alkalmazott daratumumab + bortezomib+ dexametazon (DVD) tripletet hasonlították össze a kontroll karon adott bortezomib+ dexametazon kezeléssel. 19,4 hónapnyi átlagos követés után, a daratumumab-alapú kombinációban részesülő betegek teljes válaszaránya (83,8% vs. 63,2%,  $p<0,0001$ ) és progressziómentes túlélése (medián 16,7 hónap vs. 7,1 hónap,  $p<0,0001$ ) szignifikánsan kedvezőbb volt, mint a kontroll karé. A DVD-kezelésben részesülő betegek eredményei jobbnak bizonyultak a mellékhatásprofil, lenalidomid-refrakter esetek, illetve citogenetikai státusz tekintetében.<sup>94,95</sup>

A POLLUX-tanulmányban, a betegek daratumumab+lenalidomid+dexametazon (DRd) vagy lenalidomid+ dexametazon (Len/dex) kombinációban részesültek. 79,7 hónapnyi átlagos követés után, a DRd-kezelés javította a teljes túlélést, szemben a Len/dex csoporttal (medián OS 67,7 hónap vs. 51,8 hónap,  $p<0,0044$ ). A teljes válaszarány 92,2% volt a DRd-alcsoportban és 76,4% a Len/dex-ben részesülő betegek körében. A komplett remissziót DRd-kezelést megkapók 51,2 százaléka, míg a Len/dex-alcsoport 21,0 százaléka érte el ( $p<0,0001$ ).

A daratumumab-alapú kezelésben részesülő betegek alcsoportjai közt, a PFS eredmények kedvezőbbnek bizonyultak a bortezomib-refrakter esetekben, megelőző lenalidomid-kezeléskor, valamint adverz citogenetikai eltérések jelentkezésekor.<sup>96-99</sup>

A MAIA-tanulmányban, a transzplantációra alkalmatlan, újonnan diagnosztizált MM-betegek daratumumab+lenalidomid+dexametazon (DRd) vagy lenalidomid+dexametazon (Len/dex) kezelésben részesültek. 56,2 hónapnyi medián követés után, a DRd kezelés javította a PFS-t, szemben a Len/dex csoporttal (mediánt nem érte el vs. 34,4 hónap;  $p<0,0001$ ).<sup>100</sup>

Az ALCYONE-tanulmányban szintén transzplantációra alkalmatlan MM-beteket vizsgáltak, akik daratumumab+bortezomib+melfalán+prednizon (D-VMP) vagy bortezomib+melfalán+prednizon (VMP) kombinációban részesültek. 40,1 hónapnyi medián követési idő után a teljes túlélés szignifikánsan jobb volt a D-VMP csoportban.<sup>101</sup>

A CASSIOPEIA-tanulmányban 111 európai hematológiai központ újonnan diagnosztizált, transzplantációra alkalmas MM-betegeit választották be, melyben a betegek daratumumab+

bortezomib+talidomid+dexametazon (D-VTd) vagy bortezomib+talidomid+dexametazon (VTd) kezelésben részesültek. A teljes válaszarány 29% volt a D-VTd csoportban, és 20% a VTd kezelésben részesülők körében.<sup>102</sup>

Az APPOLLO-tanulmányban a daratumumabot alkalmazták különböző kombinációkban: a betegek CD 38 ellenes monoklonális antitest kezelés mellé pomalidomidot kaptak. A beválasztási kritériumok a következők voltak: MRD-pozitív RRMM-betegek; azok, akik legalább egy megelőző terápiás vonalban lenalidomid+PI kombinációt kaptak; azok, akik 1 vagy több megelőző vonalban legalább részleges választ értek el, és azok, akik lenalidomid-refrakterek voltak legalább egy terápiás vonalat követően. A betegeket egy része daratumumab+pomalidomid+dexametazon kezelésben vagy pomalidomid+dexametazon kombinációban részesültek, és a terápiás vonalak száma (1 vs. 2-3 vs.  $\geq 4$ ) valamint az ISS stádiumbeosztás alapján (I. vs. II. vs III.) további alcsoportokat alakítottak ki. A 16,9 hónapos Medián követési idő alatt a daratumumab+pomalidomid+dexametazon csoportban a progresszió mentes túlélés javulását tapasztaltuk a pomalidomid+dexametazon kezelésben részesülőkkel szemben (medián 12,4 hónap [95% CI 8,3-19,3] vs. 6,9 hónap [5,5-9,3]; hazard ratio 0,63 [95% CI 0,47-0,85]  $p=0,0018$ ).<sup>103</sup>

### 3.8.7. Egyéb antitest-készítmények

A daratumumab mellett megjelent egy újabb CD38 ellenes monoklonális antitest, az isatuximab.<sup>104</sup>

Elotuzumab szintén egy IgG1 $\kappa$  humán monoklonális antitest, mely a SLAMF-7 (Signaling lymphocytic activation molecule family 7) molekulához kötődve fejti ki mielóma-ellenes hatását.<sup>105</sup>

A belantamab-mafadotin egy antitest–toxin konjugátum, melynek célpontja a BCMA (B-cell maturation antigene) molekula, de az antigén–antitest kötődéssel egy időben egy mikrotubulusokat gátló sejtméreg is felszabadul.

Más onkohematológiai kórképekhez hasonlóan a mielóma multiplex terápiás palettáján is megjelentek a bispecifikus antitestek (például teclistamab, elrantamab, talquetamab), melyek jelenleg még csak a klinikai vizsgálatok fázisában tartanak. Komplex hatásmechanizmusuk során a tumorantigén mellett az effektor T-sejtek CD3 molekuláihoz is kötődnek, és az így létrejött „immunológiai szinapszis” hatékonyabb celluláris immunválaszt vált ki.<sup>106</sup>



### **3.8.8. Proteaszóma-gátlók (proteaszóma-inhibitorok-PI)**

A mielóma-ellenes szerek egyik alappillérenek számító proteaszóma-gátlók az NF kappaB jelátviteli útvonalon át fejtik ki hatásukat, a proteaszómák gátlásán át csökkentik a mielóma-sejtek túlélését, proliferációját, ezáltal előidézve a kóros sejtek apoptózisát. A gyógyszercsoport első képviselője a bortezomib, melyet az FDA 2005-ben fogadott be a mielóma multiplex elsővonalbeli kezelésére.

A karfilzomib egy második generációs, szelektív, irreverzibilis PI, melyet a relabáló/refrakter mielóma multiplex kezelésében törzskönyveztek. Az újgenerációs ixazomib egy orálisan alkalmazható PI, mely lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva adható másod- és többvonalbeli kezelésként. A mellékhatásokat tekintve, a bortezomib esetében a súlyos, szenzomotoros neuropátia, a karfilzomib esetében a kardiotoxicitás, míg ixazomib esetén gasztrointesztinális tünetek megjelenésével lehet számolni.<sup>107</sup>

### **3.8.9. Egyéb jelátvitelgátló szerek**

A venetoclax egy BCL-2 gátló szer, melyet elsőként a krónikus limfoid leukémia kezelésében engedélyeztek. A mielóma multiplex vonatkozásában, a t (11;14) eltérést hordozó mielómás betegek kezelésében mutatták ki hatékonyságát.<sup>78</sup>

A selinexor egy nukleáris transzportfehérje-gátló (exportin-1 –XPO1), melyet az FDA 2019-ben fogadott be a relabáló/refrakter mielóma multiplex terápiás szereik közé.<sup>108</sup>

Az immunellenőrzőpont-gátlók közül a PD-1-gátló nivolumabbal és pembrolizumabbal, valamint a PD-L1-gátló durvalumabbal folynak kutatások a MM-betegek vonatkozásában.<sup>109</sup>

### **3.8.10. CAR T-sejtek**

Az onkohematológia területén, jelenleg az egyik legnagyobb innovációnak tekinthető a kiméra antigénreceptort expresszáló T-sejt ún. CAR T-sejt kezelés bevezetése, mely a tumorelles immunválasz serkentésén át fejt ki hatását, és egyre több limfoproliferatív kórkép kezelésében eredményes, mint például akut limfoid leukémia, diffúz nagy B-sejtes limfóma. A relabáló/refrakter mielóma multiplex vonatkozásában, főként a BCMA antigént megcélozva használhatók eredményesen,<sup>110</sup> azonban hazánkban alkalmazása még nem elérhető.

#### **4. Célkitűzés**

**Jelenleg nem állnak rendelkezésre a hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott kezeléssel kapcsolatos átfogó, országos adatok. Célunk volt a mielóma multiplex-szel kezelt betegek úgynevezett ‘real-world’ adatainak elemzése. A magyarországi hematológiai centrumokból gyűjtött adatok vizsgálatának szempontjai a mielóma multiplex vonatkozásában a következők voltak:**

1. Megvizsgálni a relabáló/refrakter mielóma multiplex-szel kezelt betegek körében alkalmazott daratumumab-alapú kezelések hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát.
2. Megvizsgálni a relabáló/refrakter mielóma multiplex-szel kezelt betegek körében alkalmazott pomalidomid-alapú kezelések hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát.
3. Összefüggések keresése az epidemiológiai adatokra, klinikai megjelenésre, betegség súlyosságára, terápiás válaszra, vesefunkcióra, túlélési adatokra vonatkozóan.

## 5. Betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálataink során országosan, tíz illetve hat hematológiai centrumból gyűjtött adatok alapján elemeztük a mielóma multiplex miatt gondozott, daratumumab illetve pomalidomid terápiában részesülő betegek klinikai jellemzőit.

Az adatok gyűjtése során vizsgáltuk a kor, nem, klinikai állapot, vesefunkció, terápiás válasz és túlélési adatok összefüggéseit. Az ISS stádium megállapítása az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumrendszere alapján történt. A FISH-vizsgálat kivitelezése a vizsgálatban résztvevő centrumokba nem volt egységes, de a del17p, t (11;14), t (4;14), t (14;16) és az 1q 21 amplifikáció eltérés kimutatása általában részét képezte a vizsgálatnak. A FISH-eredményeket a t (4;14), t (14;16), del17p és a 1q21 amplifikáció igazolása esetén tekintettük kedvezőtlennek.

A betegek 16 mg/kg daratumumabot kaptak intravénásan, heti egy alkalommal az első 8 hétben, majd 16 mg/kg-t kéthetente (lenalidomid kar) vagy 16 mg/kg háromhetente (bortezomib kar) 12 héten át, végül havonta 16 mg/kg-t. 20 mg dexametazont kaptak per os (p.o.) vagy intravénásan az 1.,2.,4.,5.,8.,9., 11. és 12. napon. A bortezomibot 1-1,3 mg/m<sup>2</sup> dózisban alkalmaztuk az 1.,4.,8. és 11. napon, míg a lenalidomidot 10-25 mg dózisban alkalmaztuk a 1.-21. napig.

A pomalidomidot 4 mg dózisban alkalmaztuk p.o. az 1-21.napig, heti 40 mg dexametazonnal kombinálva dupletként, vagy harmadik szer hozzáadásával, tripletként alkalmazva. A kontraindikált esetek kivételével, antikoaguláns profilaxist alkalmaztunk a betegek rizikótényezőit, társbetegségeit is figyelembe véve: aszpirin, kismolekulasúlyú heparin, K-vitamin antagonisták.

A kezelésre adott válasz értékelése [komplett válasz (CR), nagyon jó parciális válasz (VGPR), parciális válasz (PR), hiányzó válasz (NR), illetve progresszív betegség (PD)] és a túlélési értékek [progressziómentes túlélés (PFS), teljes túlélés (OS)] az IMWG legfrissebb ajánlásai alapján történt.

A teljes túlélést (OS) a mielóma multiplex diagnózisának napja és az utolsó klinikai adat vagy a halálozás napja között eltelt időben határoztuk meg. A progressziómentes túlélés (PFS) számítása a diagnózis és a relapszus vagy progresszió igazolása között eltelt idő alapján történt.

A statisztikai számításokat az SPSS 22.0 és 25.0 verziójú szoftverekkel végeztük. A túlélési időket Kaplan-Meier-analízissel és log-rank teszttel hasonlítottuk össze. A különbséget  $p < 0,05$  esetén vettük szignifikánsnak.

## **6. Eredmények**

### **6.1. Daratumumab kezelés során szerzett tapasztalataink**

#### **6.1.1. Betegek jellemzői**

A daratumumab terápia alkalmazásának vizsgálatához, tíz magyarországi hematológiai centrumban 2016. szeptember és 2018. december között kezelt betegek adatait dolgoztuk fel. A 99 vizsgált beteg a nemek arányát tekintve kiegyenlített volt, 51,1 százalékuk férfi volt. Az átlag életkor  $60,3 \pm 10,7$  (medián: 62; tartomány: 28-84). A betegek erősen előkezeltek voltak, a megelőző terápiás vonalak helyzeti középértéke 3 volt (tartomány: 1-12). Kezelést tekintve a betegek többsége részesült bortezomib terápiaiban (97%), nagy részüknél lenalidomidot (77,8%) és talidomidot (82,8%) is alkalmaztak. 61 beteg esetében (62,6%) történt autológ hemopoetikus őssejttranszplantáció (AH SCT). 63 beteg esetén történt FISH-vizsgálat a daratumumab kezelést megelőzően, melyek közül 36 esetben (57,1%) igazolódott kedvezőtlen citogenetikai eltérés jelenléte. A betegek többsége ISS szerint magas rizikójú volt. A kezelést általában a progresszióig, súlyos toxicitási tünetekig vagy halálozásig folytattuk. A megelőzően alkalmazott kezelési ciklusok helyzeti középértéke 5 volt. Beszűkült vesefunkciót 11 esetben találtunk, melyek közül hat esetben hemodialízis is történt. A vizsgált időszakban rögzített klinikai paramétereket az 5. táblázat mutatja be.

|                                                           |              |
|-----------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Betegek jellemzői</b>                                  |              |
| <b>Kor a diagnózis idején (év)</b>                        |              |
| <b>Medián (tartomány)</b>                                 | 62 (28-84)   |
| <b>Felosztás, n</b>                                       |              |
| <b>&lt;65</b>                                             | 62           |
| <b>65-74</b>                                              | 31           |
| <b>75≤</b>                                                | 6            |
| <b>Medián idő a diagnózistól, év (tartomány)</b>          | 4 (0-27)     |
| <b>M-protein típusa, n (%)</b>                            |              |
| <b>IgG</b>                                                | 53 (53.5)    |
| <b>IgA</b>                                                | 19 (19.2)    |
| <b>Csak könnyűlánc</b>                                    | 27 (27.3)    |
| <b>ISS-stádium, n (%)</b>                                 |              |
| <b>I</b>                                                  | 20 (20.2)    |
| <b>II</b>                                                 | 19 (19.2)    |
| <b>III</b>                                                | 60 (60.6)    |
| <b>Megelőző terápiás vonalak (%)</b>                      |              |
| <b>Medián (tartomány)</b>                                 | 3 (1-12)     |
| <b>1-3</b>                                                | 43 (43.4)    |
| <b>&gt;3</b>                                              | 56 (56.6)    |
| <b>Előző kezelés, n (%)</b>                               |              |
| <b>Bortezomib</b>                                         | 96 (97)      |
| <b>Talidomid</b>                                          | 82 (82.8)    |
| <b>Lenalidomid</b>                                        | 77 (77.8)    |
| <b>ASCT, n (%)</b>                                        | 61 (62.6)    |
| <b>Daratumumab előtti citogenetikai eltérés, n (%)</b>    |              |
| <b>Standard rizikó</b>                                    | 17/63(27)    |
| <b>Adverz rizikó</b>                                      | 36/63 (57,1) |
| <b>del17p</b>                                             | 7/63 (11,1)  |
| <b>t (4,14)</b>                                           | 8/63 (12,7)  |
| <b>t (14,16)</b>                                          | 2/63 (3,2)   |
| <b>Egyéb</b>                                              | 10/63 (15,9) |
| <b>Vesefunkció, n (%)</b>                                 |              |
| <b>Normál vagy jelzetten csökkent (GFR&gt; 30 ml/min)</b> | 88 (88.8)    |
| <b>Beszűkült (GFR&lt;30 ml/min)</b>                       | 11 (11.1)    |

5. táblázat Daratumumab kezelésben részesült betegeink klinikai jellemzői

### 6.1.2. Mellékhatások

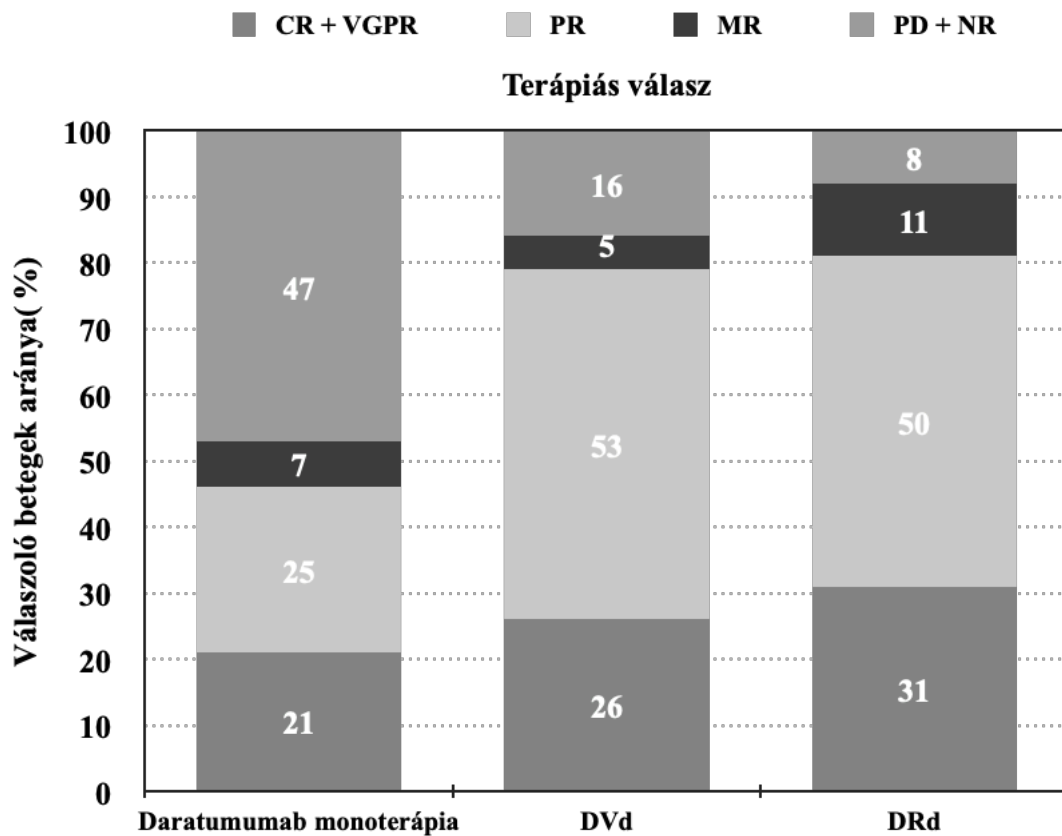
A rögzített mellékhatások mennyisége alapján, a daratumumab alkalmazása jól tolerálható volt. Súlyos mellékhatások ritkán jelentkeztek. A leggyakrabban előforduló nemkívánatos események az infúzióhoz kapcsolódó reakciók, hematológiai toxicitások (főként neutropénia) és infekciók voltak. (6.táblázat)

|                      | Grade 1-2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|----------------------|-----------|---------|---------|---------|
| Allergiás reakció    | 15        |         | 1       |         |
| Neutropénia          | 5         | 2       |         |         |
| Anémia               | 1         | 2       |         |         |
| Trombocitopénia      |           | 2       | 1       |         |
| Infekció             | 3         | 4       | 1       | 10      |
| Kardiovaszkuláris    | 1         |         |         |         |
| Gasztrointesztinális | 2         |         |         |         |
| Neurológiai          |           | 1       | 1       |         |
| Összesen             | 27        | 11      | 4       | 10      |

6. táblázat Daratumumab-kezelés során tapasztalt mellékhatások

### 6.1.3. Hatékonyság

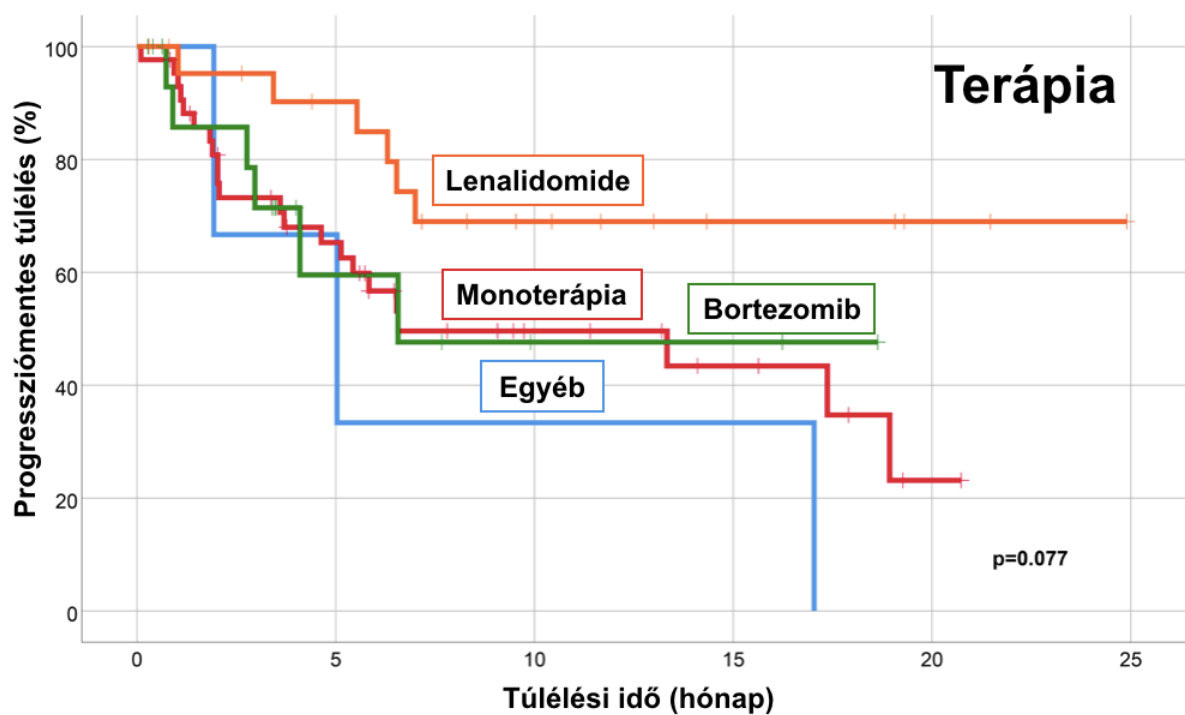
A betegek többsége (48 eset, 48,9 %) daratumumab monoterápiában részesült. A daratumumabot 19 esetben (19,3%) bortezomibbal, és 29 esetben lenalidomiddal kombináltuk. Három esetben a daratumumabot egyéb hatóanyaggal kombináltuk (karfilzomib, ciklofoszfamid). Azon betegeknél, akik csak daratumumab- monoterápiában részesültek, átlagosan több megelőző terápiás vonalat alkalmaztunk, mint a lenalidomid- dexametazon (DRd) vagy bortezomib-dexametazon (DVd) tripletek használatakor. Retrospektíven vizsgálva, az átlagosan alkalmazott megelőző terápiás vonalak megoszlása a következőképpen alakult: Dd:  $4,13 \pm 2,017$ ; DRd:  $3,58 \pm 2,23$ ; DVd:  $2,77 \pm 0,869$ . A terápiás válaszok értékelhetősége 88 beteg esetén volt lehetséges: 12 komplett (CR), 10 nagyon jó parciális (VGPR), 34 parciális (PR), 7 minor (MR) válasz, és 25 esetben mutatkozott progresszió. 9 beteg esetében korai halálozás, illetve a rövid követési idő miatt nem volt lehetőség a terápiás válasz értékelésére. Azon betegek, akik bortezomibbal vagy lenalidomiddal kombinált terápiában részesültek, szignifikánsan jobban reagáltak a kezelésre, mint a monoterápiában részesülők ( $p < 0,001$ ). (2.ábra)



2. ábra Daratumumab-kezelés során tapasztalt terápiás válaszarány

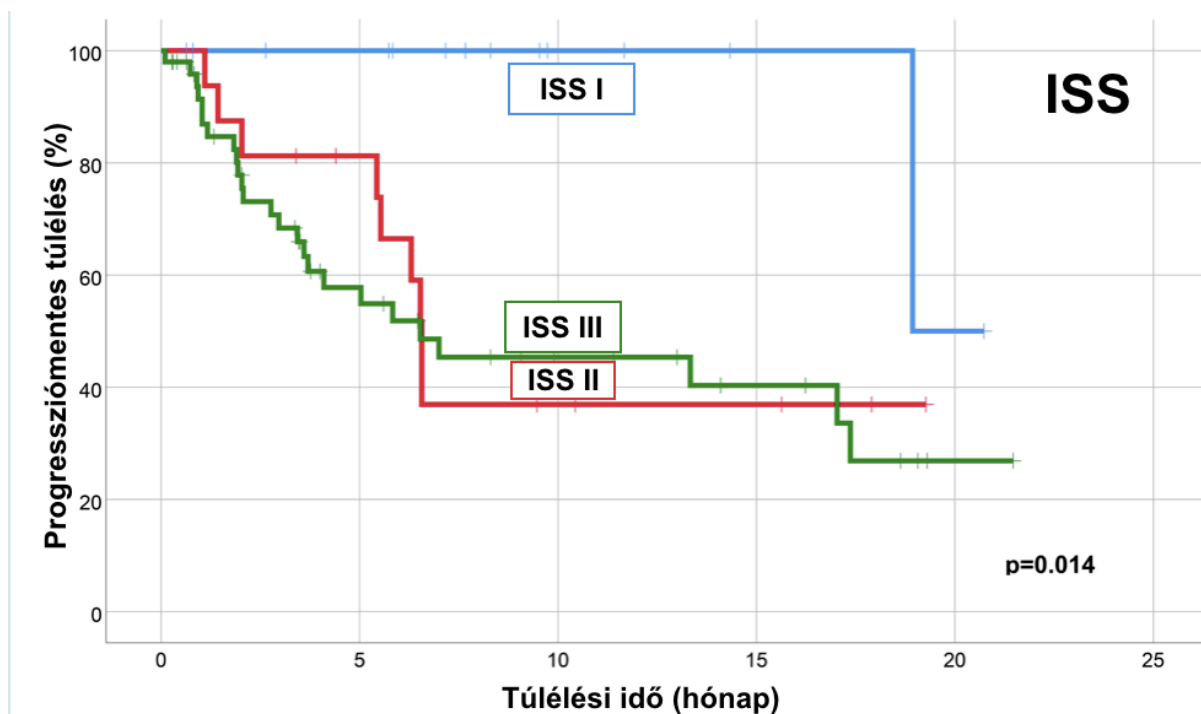
A klinikai követés 2018.december 31-ig tartott. A medián követési idő 18,6 (tartomány:1-27,5) hónap volt, a medián progressziómentes túlélés (PFS) 17,0 hónap volt. A lenalidomid-kombinációban részesülő betegek medián PFS értéke kedvezőbb volt, mint a bortezomibbal kombinált csoporté, valamint a monoterápiában részesülőké (6,6 hónap). (3.ábra)





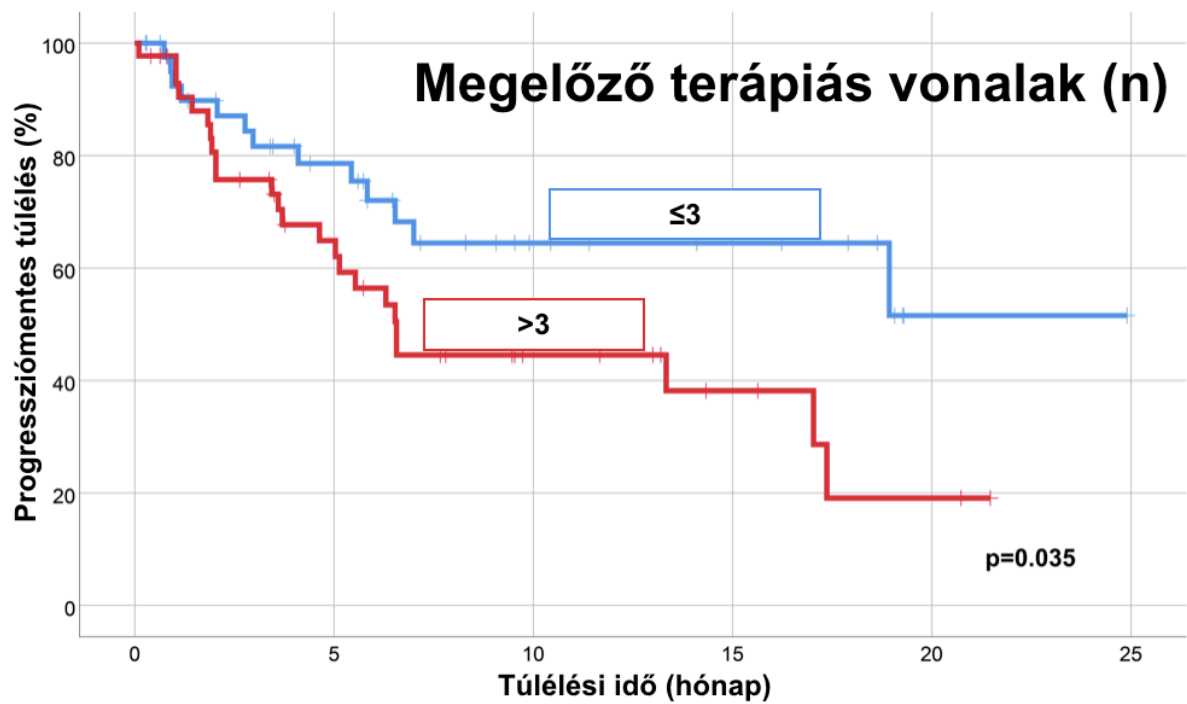
3. ábra Progressziómentes túlélési eredmények daratumumab-kombinációs kezelések esetén

A korai stádiumú betegek (ISS1) túlélési értékei szignifikánsan jobbak voltak, mint a súlyosabb stádiumú betegeké (ISS2, ISS3). (4.ábra)



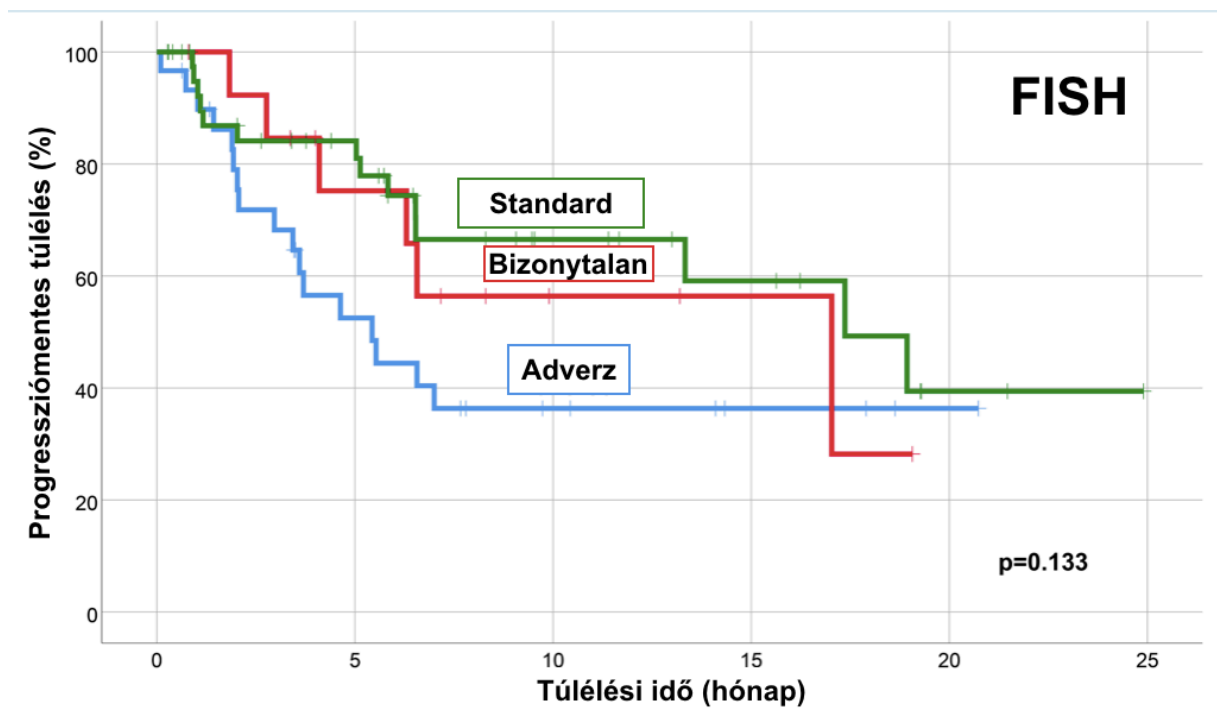
4. ábra Progressziómentes túlélési eredmények ISS-stádiumok függvényében

A megelőző terápiás vonalak száma szintén nagy prognosztikai jelentőséggel bír: az erősen előkezelt betegek - akik több mint három terápiás vonalban részesültek - rosszabb PFS értékeket mutattak. (5.ábra)



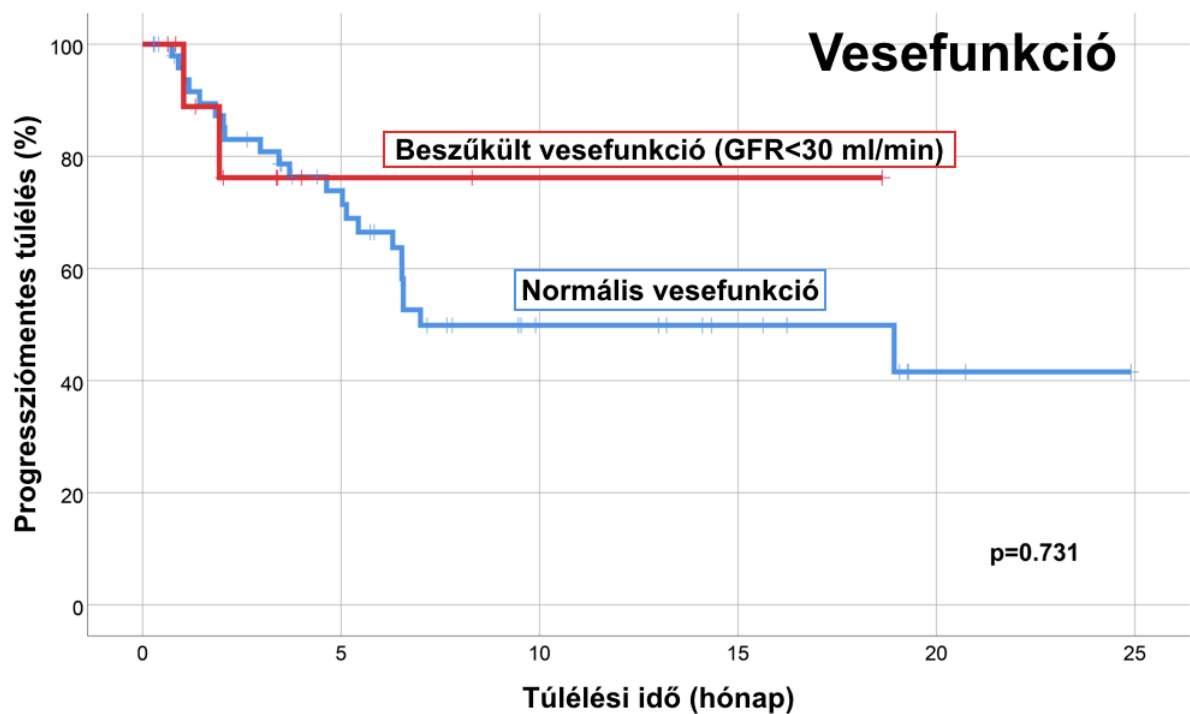
5. ábra Progressziómentes túlélési eredmények megelőző terápiás vonalak számának függvényében

A FISH eredményeket összehasonlítva, az adverz genetikai eltérésekkel rendelkező betegek rosszabb túlélési eredményeket mutattak a standard eltérésekkel rendelkezőkkel szemben (post ad hoc analízis,  $p=0,133$ ). (6.ábra)



6. ábra Progressziómentes túlélési eredmények FISH-eredmények tükrében

A vesefunkciós paramétereket vizsgálva, a beszűkült vesefunkcióval rendelkező betegek túlélési adatai nem maradtak el azon betegektől, akiknek a vesefunkciója normális volt. (7.ábra)



7. ábra Progressziómentes túlélési eredmények vesefunkció függvényében

## **6.2.Pomalidomid kezelés során szerzett tapasztalataink**

### **6.2.1. Betegek jellemzői**

A pomalidomid-terápia alkalmazásának vizsgálatához, hat magyarországi hematológiai centrumban 2018. július és 2021. december között kezelt betegek adatait dolgoztuk fel. A 86 vizsgált beteg a nemek arányát tekintve kiegyenlített volt, 55,8 százalékuk férfi volt. Az átlag életkor a pomalidomid-kezelés indításakor  $62,16 \pm 8,7$  (medián: 62; tartomány: 42-83). A betegek erősen előkezelték voltak, a megelőző terápiás vonalak medián értéke 4 volt (tartomány: 2-12). Kezelést tekintve minden beteg részesült bortezomib- illetve lenalidomid-kezelésben. Más megelőző terápiás szerek a következők voltak: daratumumab (57%), karfilzomib (39%), ixazomib (28%). Emellett néhány beteg esetében új, innovatív szerek alkalmazására is lehetőség volt (isatuximab, venetoclax, selinexor, belantamab-mafodotin). A betegek 62,7% történt autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció (AHSCT). 78 beteg esetén történt FISH-vizsgálat a pomalidomid kezelést megelőzően, melyek közül 53 esetben (61,6%) igazolódott kedvezőtlen citogenetikai eltérés jelenléte. A betegek többsége ISS szerint magas rizikójú volt. Beszűkült vesefunkciót 22 esetben találtunk. 27 betegnek extramedulláris érintettsége volt a pomalidomid kezelés indulásakor. Az extramedulláris érintettség igazolására az esetek többségében CT vagy MRI történt, amíg 8 esetben PET-CT-t alkalmaztunk. A vizsgált időszakban rögzített klinikai paramétereket a 7. táblázat mutatja be.

| <b>Betegek jellemzői</b>                                         |                |
|------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Kor a diagnóziskor, év</b>                                    |                |
| Medián (tartomány)                                               | 62 (42-83)     |
| <b>Felosztás, n</b>                                              |                |
| <65                                                              | 50             |
| 65-74                                                            | 27             |
| 75≤                                                              | 9              |
| <b>M-protein típusa, n (%)</b>                                   |                |
| IgG                                                              | 47 (54,65)     |
| IgA                                                              | 20 (23,25)     |
| Csak könnyűlánc                                                  | 19 (22,1)      |
| <b>ISS stádium, n</b>                                            |                |
| I                                                                | 32             |
| II                                                               | 30             |
| III                                                              | 24             |
| <b>Megelőző terápiás vonalak száma</b>                           |                |
| Medián (tartomány)                                               | 2 (1-6)        |
| <b>Előző kezelések, n (%)</b>                                    |                |
| Bortezomib                                                       | 86 (100)       |
| Talidomid                                                        | 75 (87,2)      |
| Lenalidomid                                                      | 85 (98,83)     |
| ASCT, n (%)                                                      | 56 (65,11)     |
| <b>Pomalidomid-kezelés előtti citogenetikai eltérések, n (%)</b> |                |
| Standard rizikó                                                  | 25/86 (29,07%) |
| Adverz rizikó                                                    | 52/86 (60,46%) |
| Nem ismert                                                       | 9/86 (10,47%)  |

7. táblázat Pomalidomid -kezelésben részesült betegek demográfiai és klinikai jellemzői

### 6.2.2. Mellékhatások

A rögzített mellékhatások megjelenési gyakorisága alapján, a pomalidomid alkalmazása jól tolerálható volt. Súlyos mellékhatások viszonylag ritkábban jelentkeztek (38%). A leggyakrabban előforduló nemkívánatos események a hematológiai toxicitások (főként neutropénia) és a gasztrointesztinális mellékhatások (hasmenés) voltak.

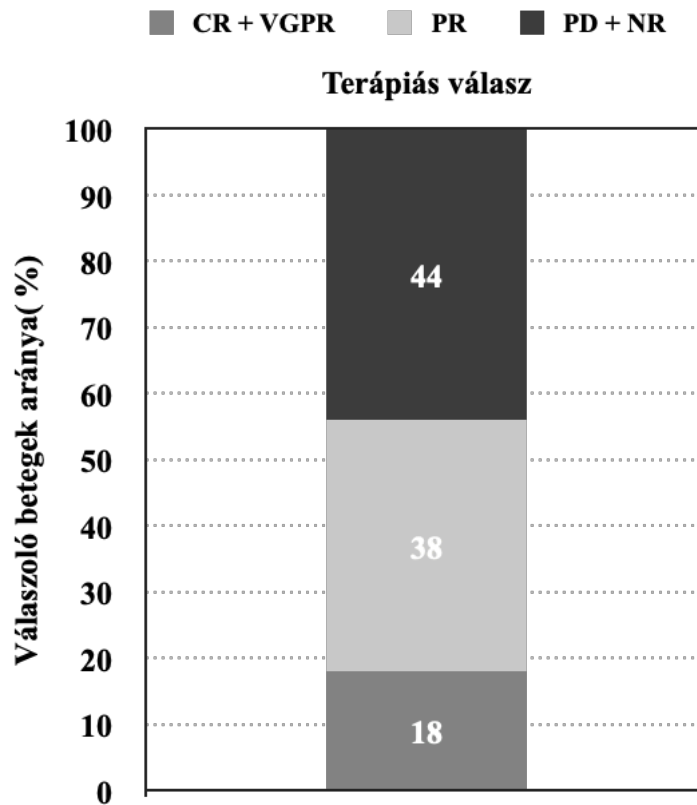
Tíz végzetes kimenetelű eseményt észleltek, amelyek közül nyolc esetben pneumonia és ehhez társuló szepszis, két esetben súlyos vérzés lépett fel. COVID- infekció 10 beteg esetében igazolódott, ami két esetben halálos kimenetellel végződött. (8.táblázat)

|                     | Grade 1-2  | Grade 3   | Grade 4  | Grade 5   |
|---------------------|------------|-----------|----------|-----------|
| Neutropénia         | 41         | 6         | 1        |           |
| Trombocitopénia     | 34         | 8         | 1        |           |
| Anémia              | 43         | 1         |          |           |
| Infekciók           | 12         | 2         | 1        | 8         |
| pneumonia           |            | 2         | 1        | 8         |
| COVID               | 6          | 1         | 1        | 2         |
| Gastrointesztinális | 32         | 1         |          |           |
| Vérzés              |            |           | 1        | 2         |
| <b>Összesen</b>     | <b>162</b> | <b>18</b> | <b>5</b> | <b>10</b> |

8. táblázat Pomalidomid-kezelés során tapasztalt mellékhatások

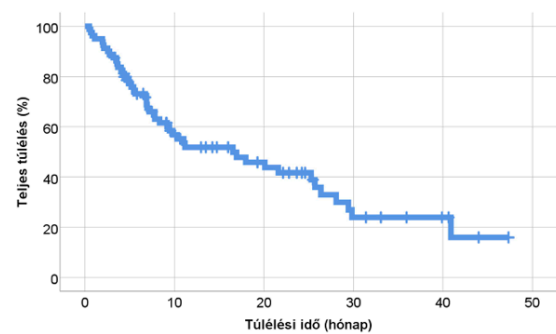
### 6.2.3. Hatékonyság

A betegek többségénél (45 eset, 52,39 %) a pomalidomid mellé csak dexametazont alkalmaztuk. 38 esetben (44,1%) a pomalidomidot proteaszóma-gátlóval (bortezomib, karfilzomib, ixazomib) kombináltuk. Három esetben a pomalidomidot egyéb hatóanyaggal egészítettük ki (daratumumab, venetoclax vagy pembrolizumab). A kezelést általában a progresszióig, súlyos toxicitási tünetekig vagy halálozásig folytattuk. Súlyos és közép súlyos mellékhatások miatt, összesen 21 esetben volt szükséges a kiindulási dózisok redukálása. A megelőzően alkalmazott kezelési ciklusok helyzeti középértéke 4 volt (tartomány: 2-12). A terápiás válaszok mértéke minden beteg esetében lehetséges volt: 18 százalékuk komplett (CR) vagy nagyon jó parciális (VGPR) választ, 38 százalékuk parciális (PR) választ ért el. A pomalidomid-kezelésben részesülő betegek többségénél (44%) csak minor (MR) választ vagy teljes válaszhiányt (no response-NR) tapasztaltunk. (8.ábra)

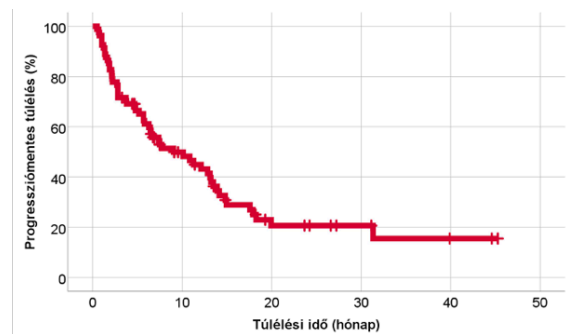


8. ábra Pomalidomid- kezelés során tapasztalt terápiás válaszarány

A klinikai követés 2021.december 31-ig tartott. A medián követési idő 18,6 (tartomány:1-30) hónap volt. A medián progressziómentes túlélés (PFS) 9,03 hónap, míg a medián teljes túlélés 16,53 hónap volt. (9.ábra)



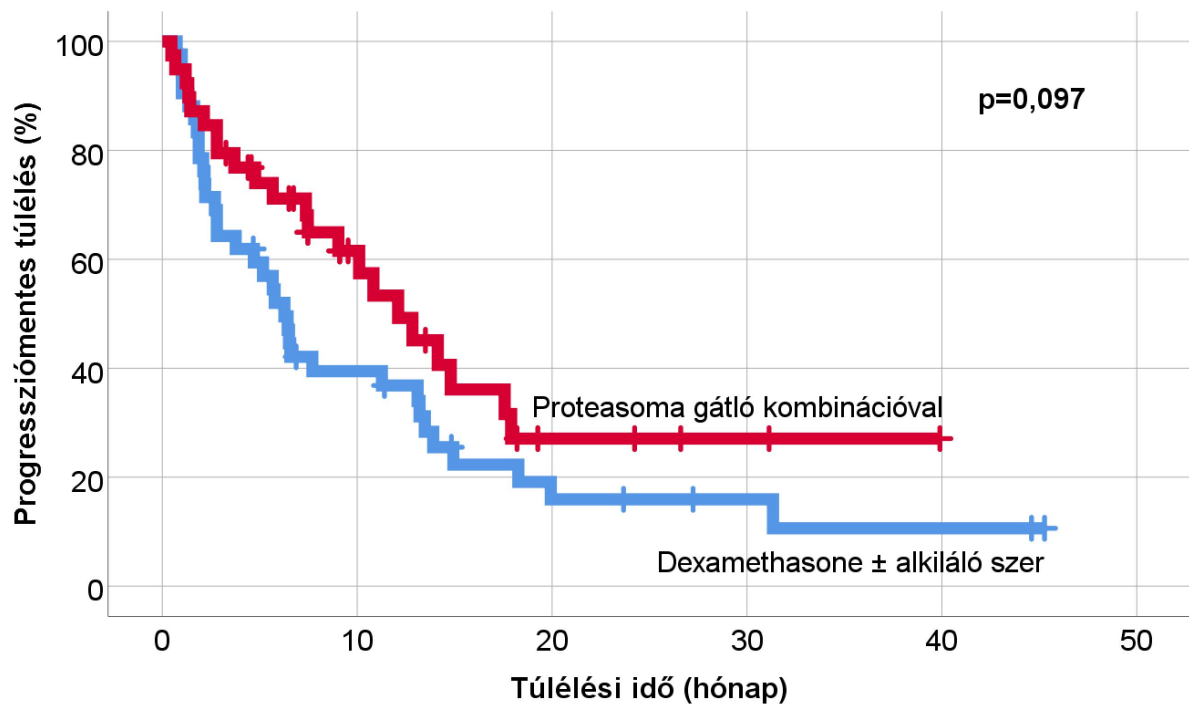
**Medián teljes túlélés 16,5 hónap**



**Medián PFS 9,04 hónap**

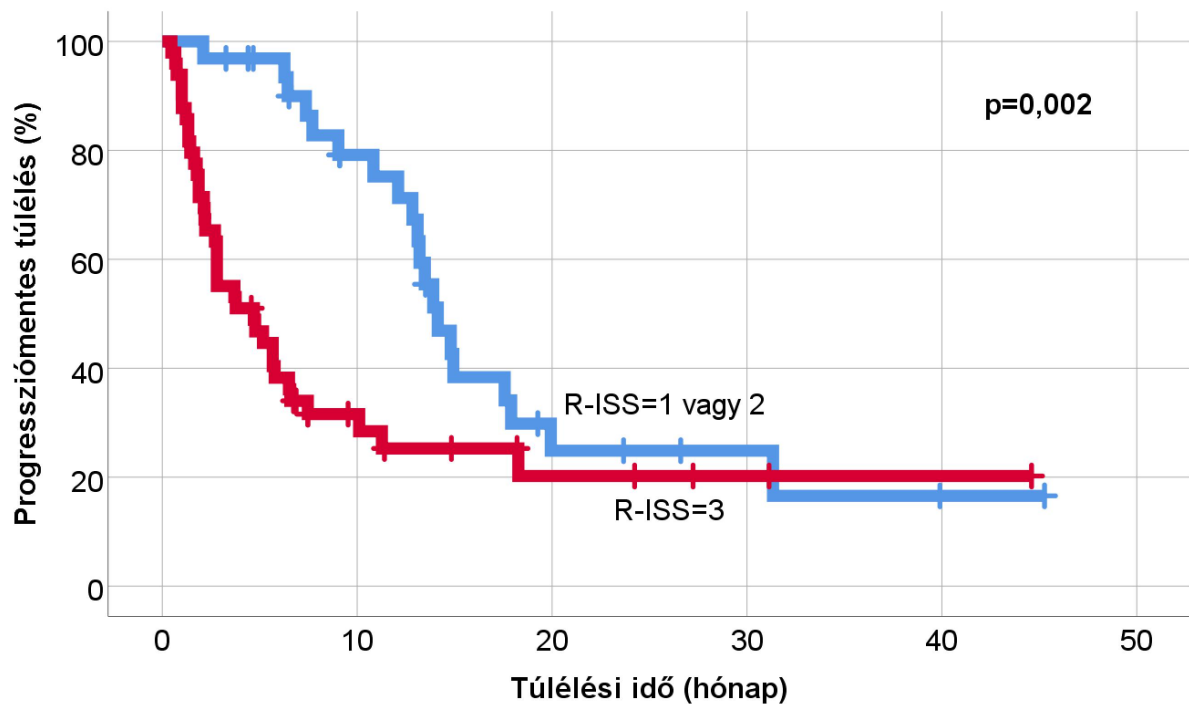
9. ábra Pomalidomid-kezelésben részesült betegek medián teljes túlélése és progressziómentes túlélése

Eredményeink alapján, a proteaszóma-gátló kombinációban részesülő betegek medián PFS értéke kedvezőbb volt. (10.ábra)



10. ábra Progressziómentes túlélési eredmények pomalidomid-kombinációs kezelések esetében

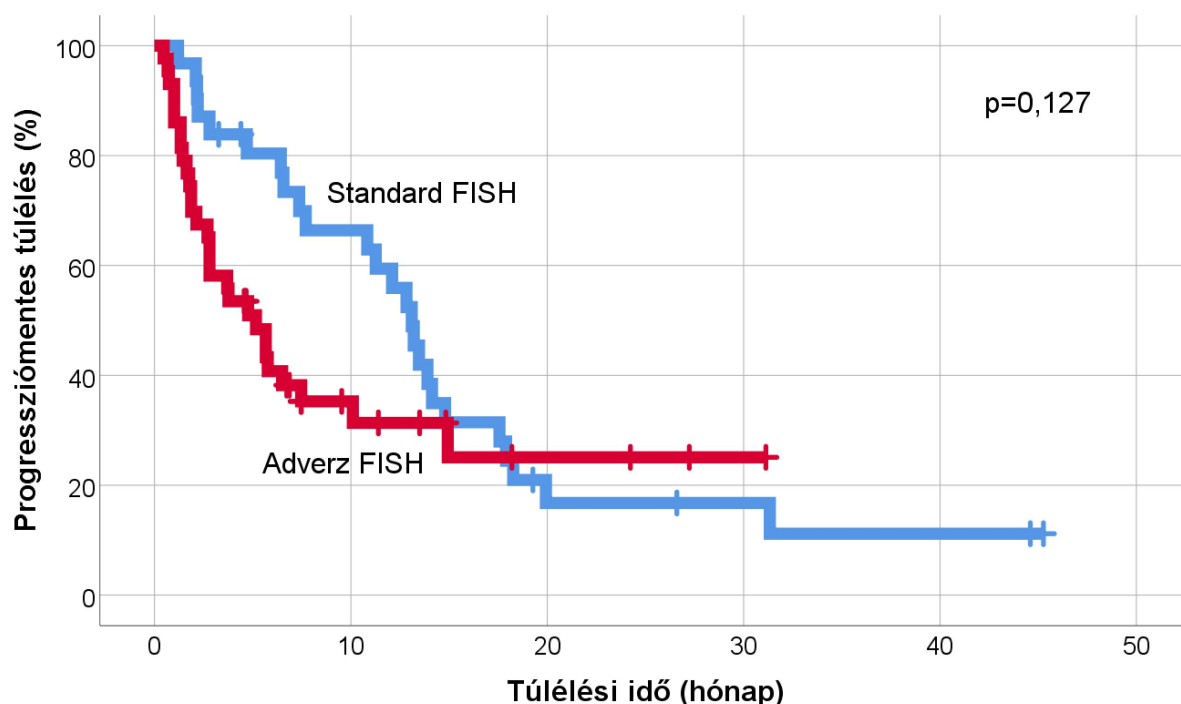
A korai stádiumú betegek (ISS1, ISS2) túlélési értékei szignifikánsan jobbak voltak, mint a súlyosabb stádiumú betegeké (ISS3). (11.ábra)



11. ábra Progressziómentes túlélési eredmények az ISS-stádiumok függvényében

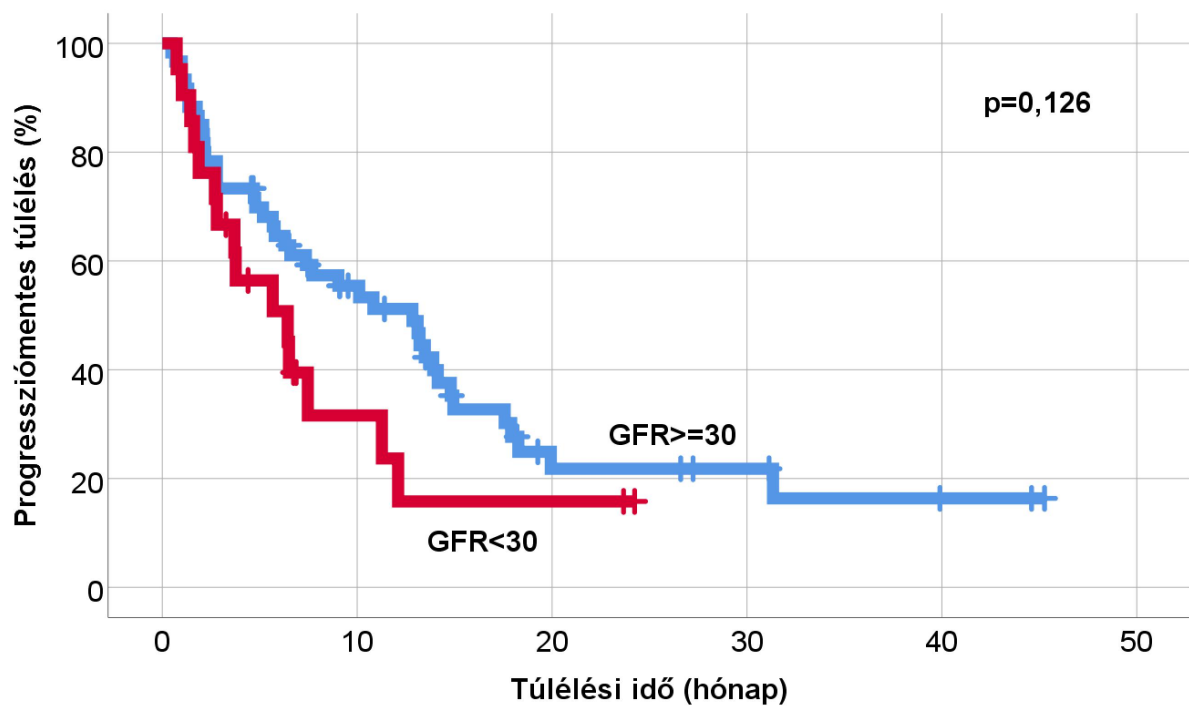


Jelen vizsgálatunkban, a megelőző terápiás vonalak számát tekintve nem volt szignifikáns különbség a lenalidomid-refrakter és az úgynevezett nonrefrakter esetek között. A FISH eredményeket összehasonlítva, az adverz genetikai eltérésekkel rendelkező betegek némileg vagy jelzetten rosszabb túlélési eredményeket mutattak a standard eltérésekkel rendelkezőkkel szemben (post ad hoc analízis,  $p=0,127$ ) (12.ábra)



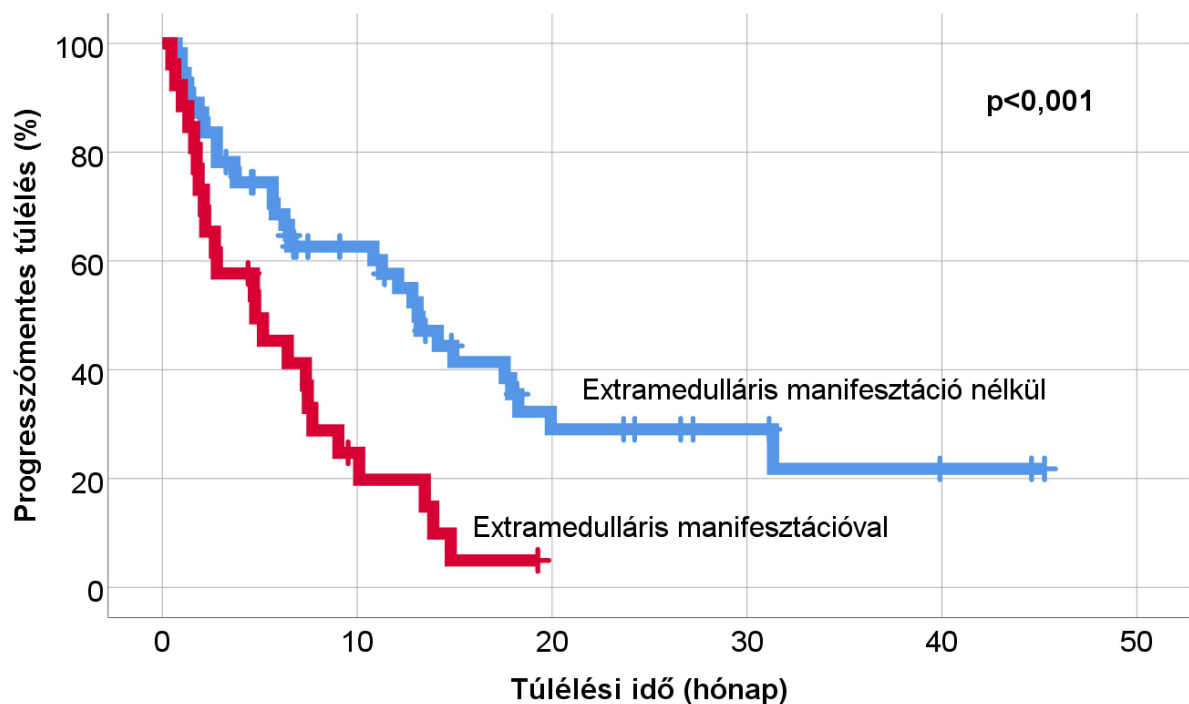
12. ábra Progressziómentes túlélési eredmények FISH-eltérések tükrében

A vesefunkciós paramétereket vizsgálva, a beszűkült vesefunkcióval rendelkező betegek túlélési adatai nem maradtak el jelentősen azon betegektől, akiknek a vesefunkciója normális volt. (13.ábra)



13. ábra Progressziómentes túlélési eredmények vesefunkció tükrében

Azon betegeknél, akiknél extramedulláris manifesztáció igazolódott, szignifikánsan rosszabb túlélési eredményeket észleltünk. (14. ábra)



14. ábra Progressziómentes túlélési eredmények az extramedulláris manifesztáció esetében

## 7. Megbeszélés

A mielóma multiplex jelenleg is gyógyíthatatlan betegségnek számít, a remissziók és relapszusok váltakozása jellemzi. Az első vonalbeli kezeléssel elérhető a komplett remisszió, azonban a betegség relapszusa továbbra is elkerülhetetlen. Kezelésének fő célja a remisszió elérése, a betegségmentes periódus és a túlélés meghosszabbítása, valamint a lehető legjobb életminőség fenntartása.

A MM kezelése az utóbbi évtizedekben rohamos nagy fejlődésen ment át. Az úgynevezett hagyományos citosztatikumok, az autológ őssejttranszplantáció és az új terápiás szerek kombinálásával javult a terápia eredményessége és növekedett a várható teljes túlélés (OS).<sup>80</sup> A terápiás eszköztár bővülésével a korábban rosszul kezelhető betegek is megfelelő terápiás választ érhetnek el, valamint mellékhatásprofilok és a társbetegségek figyelembevételével a kezelés egyre inkább személyre szabható.

Az MM kezelésével kapcsolatos ismeretek a nagyszámú új gyógyszer miatt rohamosan bővülnek. A terápiás döntést a klinikai tanulmányok eredményei jelentősen befolyásolják, illetve a megfelelő terápia kiválasztását nehezíti a gyógyszerek országonként eltérő hozzáférhetősége.

Jelenleg csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre a hazai klinikai gyakorlatban alkalmazott kezeléssel kapcsolatos úgynevezett 'real-world' adatok, ezért munkánk során célunk volt a mielóma multiplexben szenvedő betegek daratumumab- illetve pomalidomid-kezelésre vonatkozó adatgyűjtése, vizsgálva az epidemiológiai adatokat, klinikai megjelenést, terápiás választ, vesefunkcióra, túlélési adatokat is.

A szakirodalomban csekély számú közlemény érhető el, amely a daratumumab kezelést a valós, mindennapi klinikai gyakorlatban tárgyalja. Minarik és munkatársa (mtsai) 14, erősen előkezelt, daratumumab monoterápiában részesülő (medián 4,5 megelőző terápiás vonal) RRMM beteg eredményeit mutatták be. A teljes válaszarány 38% volt. A medián PFS 4,6 hónapnak bizonyult, a medián teljes túlélés nem volt mérhető. Mellékhatásokat tekintve, többnyire enyhébb eltérések jelentkeztek.<sup>111</sup>

Egy francia munkacsoport közölt le 41, klinikai tanulmányon kívüli, valós klinikai körülmények között alkalmazott daratumumab monoterápiát RRMM betegek körében. A betegek medián 4 megelőző terápiás vonalban részesültek, melyek közül minden beteg kapott korábban PI és IMid kezelést, illetve minden beteg refrakter volt a daratumumab előtt

közvetlenül kapott terápiás szerre. A teljes válaszarány 24 % volt; azonban 6,5 hónapnyi követés után, minden betegnél relapszus jelentkezett, a medián PFS csupán 1,9 hónap volt.<sup>112</sup> Magyarországon 2018 decemberéig összesen 99 RRMM beteg részesült daratumumab-kezelésben.

Terápiás döntésünket jelentősen befolyásolta a NEAK általi finanszírozás: 2017 júniusáig a daratumumab használata csak az erősen előkezelt (több mint három terápiás vonal) beteg esetén monoterápia formájában volt engedélyezett, majd ezt követően két megelőző terápiás vonalat követően, kombinált kezelésként is finanszírozottá vált.

Vizsgálatunkban, betegeink többsége erősen előkezelt volt, és csak daratumumab-monoterápiában részesültek, terápiás válaszuk, valamint túlélési mutatóik pedig összevethetők voltak a SIRIUS tanulmányban közölt eredményekkel. Habár, betegeink részesültek bortezomib, illetve lenalidomid-kombinációs kezelésben, a terápiára adott válaszok és a túlélési eredmények elmaradtak a CASTOR és POLLUX-vizsgálatokban közltekől. Az eltérések azzal magyarázhatók, hogy betegeink a 'való világból' jöttek, így a megtervezett klinikai vizsgálatoktól eltérően, a daratumumab-kezelés elindítását nem kötöttük szigorú kritériumokhoz (ECOG státusz, vesefunkció, vérkép). Ezenfelül, a POLLUX és CASTOR-tanulmányokkal összevetve, vizsgálatunkban kevesebb 2. illetve 3. vonalbeli terápiában részesülő betegek kezeltünk.<sup>113</sup> Az egyes alcsoportokat elemezve, a túlélési mutatók tekintetében, az ISS és a megelőző terápiás vonalak száma bizonyult a legfontosabb prediktív tényezőnek. Az adverb citogenetikai eltérésekkel rendelkező betegek túlélési eredményei nem szignifikánsan, de elmaradtak a standard eltérésekkel rendelkezőkétől. A vesefunkciós paramétereket vizsgálva, a beszűkült vesefunkciójú betegek túlélési mutatói érdekes módon nem tértek el a normál GFR-rel rendelkezőkétől.

Tekintettel arra, hogy a POLLUX és CASTOR-tanulmányokban nem használhatták beszűkült vesefunkció esetén, így ezen hazai vizsgálatunk volt az első, melynek eredményei alapján a daratumumab biztonságosan alkalmazható a fenti alcsoportban.

A törzskönyvező vizsgálatoktól eltérően, gyakrabban, összesen 14 esetben (14,1%) észleltünk súlyos mellékhatásokat, beleértve az elhalálozást is. Szerencsére, a betegeink nagy részénél csak enyhe mellékhatások jelentkeztek, vagy szövődmények nélkül kapták meg a kezelést.

Vizsgálatunk alapján elmondható, hogy a daratumumab, mint az első, relabáló/refrakter mielóma multiplexben törzskönyvezett monoklonális antitest, hatékony és biztonságosan alkalmazható kezelési lehetőség lehet a mindennapi klinikai gyakorlatban, annak ellenére, hogy nem meglepő módon, túlélési adataink és terápiás eredményeink elmaradnak a hivatalos klinikai vizsgálatok válogatott beteganyagának eredményeitől. Vizsgálatunk volt az első hazai

felmérés, amely valós idejű eredményeket közölt daratumumab- monoterápia, illetve kombinált kezelések vonatkozásában és bemutatta, hogy a daratumumab veseelégtelenség esetén is biztonságosan alkalmazható.

Számos nemzetközi tanulmány vizsgálta a pomalidomid hatékonyságát, ugyanakkor csak viszonylag kis számú ‘való világból’ származó adatokat publikáló közlemény látott napvilágot. Egy japán munkacsoport 14, pomalidomid kezelésben részesülő RRMM beteg adatait vizsgálta, mely során sajnos az erősen előkezelt betegek nem jól tolerálták a pomalidomidot és csak a betegek 21,4 százaléka tudta folytatni a kezelést egy évig.<sup>114</sup>

Egy olasz munkacsoport 121, medián 4. vonalban Pom/Dex kezelésben részesülő MM beteg adatait elemezte. A teljes válaszarány 43,3% volt és a medián PFS és medián OS 8,5 és 14 hónap volt.<sup>115</sup>

Maciocia és munkatársai öt brit hematológiai centrumból származó adatgyűjtés során hetven, 2013 és 2016 között kezelt, pomalidomid kezelésben részesülő MM beteg adatait dolgozta fel. A betegek 96,5 százaléka immunmoduláns szerre, 72,9 százaléka IMiD-re és bortezomibra, valamint 92,2 százaléka legutóbbi kezelési vonalra is refrakter volt. A 28 napos kezelési ciklus pomalidomidot (1-21.napon naponta), dexametazont (1., 8., 15. és 22.napon) és plusz/mínusz egy harmadik terápiás szert tartalmazott. A teljes válaszarány 52,9% volt. A medián 13,2 hónapos követési idő alatt, a medián PFS 5,2 hónap és a medián teljes túlélés 13,7 hónap volt. Nem volt szignifikáns különbség a terápiás válasz, túlélés, vesefunkció, kor és citogenetikai eltérések tekintetében.<sup>116</sup>

A lengyel Charlinski és munkatársai 50, pomalidomid+dexametazon+bortezomib vagy pomalidomid+dexametazon kezelésben részesülő RRMM betegeit vizsgálták. A vizsgálat során a teljes válaszarány 39,1% volt. A medián PFS és OS 10,0 és 14,0 hónap volt. Az eredményeket tekintve, nem volt összefüggés a megelőző IMiD, bortezomib kezelés vagy őssejttranszplantáció között.<sup>117</sup>

A spanyol PETHEMA-GEM munkacsoport a pomalidomid+ciklofoszfamid+dexametazon hatékonyságát vizsgálta RRMM betegek körében. Az adatgyűjtés során 100 beteg túlélési adatait elemezve, a medián PFS és OS 7,6 hónap, illetve 12,6 hónap volt, mely kedvezőnek bizonyult más tripletekkel összehasonlítva.<sup>118</sup>

Egy újabb közleményben, amerikai onkológusok másodvonalban, megelőző lenalidomid-alapú kezelést követően vizsgálták a pomalidomid hatékonyságát. 300 RRMM adatai alapján, melyből 126-an pomalidomid-alapú és 174-en nem pomalidomid-alapú másodvonalbeli kezelésben részesültek. A pomalidomid- és nem pomalidomid-alapú kezelésben részesülő csoportok esetében, a teljes terápiásválaszarány 78,6%, illetve 51,7 % volt ( $p < 0.0001$ ). A

pomalidomid-kezelésben részesülők terápiás válaszára 4,5-szer jobbnak bizonyult. A medián PFS a pomalidomid-csoportban nem volt mérhető, míg a nem-pomalidomid alapú csoportban 16,7 hónap volt (log-rank  $p < 0.01$ ).<sup>119</sup>

Magyarországon 2021 decemberéig összesen 86 RRMM beteg részesült pomalidomid-kezelésben. Terápiás döntésünket jelentősen befolyásolta a NEAK általi finanszírozás, ezért betegeink többsége erősen előkezelt volt, és elsősorban pomalidomid+dexametazon +/- alkiláló szer kezelésben részesültek.

Érdekes módon, a terápiás válaszok és túlélési eredmények tekintetében eredményeink kedvezőbbek voltak, mint az MM03-tanulmányban, és hasonlóak voltak az OPTIMISMM tanulmány és a lengyel munkacsoport eredményeihez. A proteaszóma inhibitor-alapú kombinációban részesülő betegcsoportban kedvezőbb PFS eredményeket tapasztaltunk.

Eredményeink alapján, túlélés szempontjából az R-ISS és az extramedulláris manifesztáció voltak a legfontosabb prediktív faktorok. Az adverz genetikai eltérésekkel rendelkező betegek esetében jelzetten rosszabb túlélési mutatókat tapasztaltunk a standard genetikai eltérésű csoporttal szemben.

Eredményeink alapján nem volt szignifikáns összefüggés a terápiás vonalak számát, a lenalidomid-refrakteritást, és progresszió mentes túlélési eredményeket vizsgálva. Továbbá, a vesefunkciós paramétereket vizsgálva, a beszűkült vesefunkciójú betegek túlélési mutatói érdekes módon nem maradtak el a normál GFR-rel rendelkezőkétől. Mivel, ezt a betegpopulációt a legtöbb klinikai tanulmányból kizárták, beleértve az OPTIMISMM, ICARIA és APOLLO-tanulmányokat, vizsgálatunk volt az első, melynek eredményei alapján a pomalidomid biztonságosan alkalmazható a beszűkült vesefunkciójú csoportban. A törzskönyvező vizsgálatokhoz hasonlóan, összesen 8 esetben (9,3 %) észleltünk súlyos mellékhatásokat, beleértve az elhalálozást is. Szerencsére, a betegeink nagy részénél csak enyhe mellékhatások jelentkeztek, vagy szövődmények nélkül kapták meg a kezelést.

Vizsgálataink limitáló tényezőjeként az adatok retrospektív, multicentrikus gyűjtése emelhető ki, ami bizonyos betegek kórtörténetének hiányos ismeretét feltételezi.

Két, országos adatgyűjtésünk során a betegek demográfiai és klinikai jellemzői a nemzetközi szakirodalomnak megfelelőek voltak. Mindezek alapján beteganyagunk jól tükrözi a mindennapi betegellátás valós, 'real-world, tapasztalatait, és kiegészíti a klinikai vizsgálatok válogatott betegpopulációjának eredményeit, ezáltal jelen munkánk legfontosabb értékének tekinthető.

## 8. Összefoglalás, új eredmények

Munkánk eredményeit, és az új megállapításokat a következőkben foglalom össze:

1. Az új innovatív szerek, mint az első CD-38 ellenes monoklonális antitest daratumumab és az immunmoduláns pomalidomid is hatékonyan alkalmazható a mindennapi klinikai gyakorlatban, a relabáló/refrakter mielóma multiplex vonatkozásában.
2. Az úgynevezett 'real-world' adatelemzéseink során, a daratumumab és pomalidomid is kedvező mellékhatásprofillal rendelkezett, a súlyos mellékhatások nagyon ritkák voltak.
3. Mindkét szer biztonságosan alkalmazható normális, illetve beszűkült vesefunkciójú betegek esetében is.
4. Vizsgálataink alapján, a megelőző terápiás vonalak száma, a magasabb rizikócsoporthoz (ISS3) és az adverz citogenetikai eltérések prognosztikai jelentőséggel bírtak.

## **9. Summary, new findings**

We summarised the results of our work and new findings below:

1. Innovative agents, like the first anti-CD-38 monoclonal antibody daratumumab and the immunomodulatory pomalidomide, can be effectively used in clinical practice in relapsed/refractory MM.
2. In our 'real-world' data analyses, daratumumab and pomalidomide had a favourable side effect profile, with serious side effects being infrequent.
3. Both agents can be used safely in patients with normal or impaired renal function.
4. Our analyses showed that the number of prior lines of therapy, higher risk group (ISS3) and adverse cytogenetic variation were of prognostic significance.



## 10. Irodalomjegyzék

1. Varga G, Mikala G, Váróczy L, Illés Á. A myeloma multiplex megközelítése Magyarországon 2016-ban. *Orv Hetil.* 2016;157(4):123–137.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 36:7. 2022;36(7):1720–1748.
3. Manier S, Salem KZ, Park J, et al. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(2):100–113.
4. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(5):335–348.
5. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35(36):e418–e423.
6. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 3:1. 2017;3(1):1–20.
7. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel).* 2021;9(1):3.
8. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018;378(3):241–249.
9. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol.* 2013;97(3):313–323.
10. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23(12):2210–2221.
11. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 2019;10:.
12. Chesi M, Bergsagel PL, Brents LA, et al. Dysregulation of Cyclin D1 by Translocation Into an IgH Gamma Switch Region in Two Multiple Myeloma Cell Lines. *Blood.* 1996;88(2):674–681.
13. Manier S, Salem KZ, Park J, et al. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(2):100–113.
14. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood.* 2013;121(6):884–892.

15. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630–4634.
16. Chesi M, Nardini E, Lim RSC, et al. The t(4;14) Translocation in Myeloma Dysregulates Both FGFR3 and a Novel Gene, MMSET, Resulting in IgH/MMSET Hybrid Transcripts. *Blood*. 1998;92(9):3025–3034.
17. Zhan F, Huang Y, Colla S, et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(6):2020–2028.
18. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6333–6338.
19. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*. 2014;25(1):91.
20. Egan JB, Shi CX, Tembe W, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood*. 2012;120(5):1060–1066.
21. Broyl A, Hose D, Lokhorst H, et al. Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients. *Blood*. 2010;116(14):2543–2553.
22. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al. Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3911–3920.
23. Lionetti M, Barbieri M, Todoerti K, et al. Molecular spectrum of BRAF, NRAS and KRAS gene mutations in plasma cell dyscrasias: implication for MEK-ERK pathway activation. *Oncotarget*. 2015;6(27):24205.
24. Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia*. 2009;23(1):10–24.
25. Manier S, Sacco A, Leleu X, Ghobrial IM, Roccaro AM. Bone marrow microenvironment in multiple myeloma progression. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:.
26. Lauta VM. Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data. *Cytokine*. 2001;16(3):79–86.
27. Yoshizaki K, NTFK et al. Isolation and characterization of B cell differentiation factor (BCDF) secreted from a human B lymphoblastoid cell line. *J Immunol*. 1984;132:2948–54.
28. Gadó K, Domján G, Hegyesi H, Falus A. Role of interleukin-6 in the pathogenesis of multiple myeloma. *Cell Biol Int*. 2000;24(4):195–209.

29. Klein B, Zhang X, Jourdan M, et al. Paracrine Rather Than Autocrine Regulation of Myeloma-Cell Growth and Differentiation by Interleukin-6. *Blood*. 1989;73(2):517–526.
30. Zhang XG, Bataille R, Widjenes J, Klein B. Interleukin-6 Dependence of Advanced Malignant Plasma Cell Dyscrasias Collection of Bone Marrow and Peripheral Blood and Isolation of Cells Bone marrow and peripheral blood samples were obtained from patients with MM, and from those with. 1992;6:.
31. Ratta M, Fagnoni F, Curti A, et al. Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6. *Blood*. 2002;100(1):230–237.
32. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165–176.
33. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(7):3540–3545.
34. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309–319.
35. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med*. 2011;17(10):1231–1234.
36. Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med*. 2011;17(10):1235–1241.
37. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med*. 1998;188(5):997–1001.
38. Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(20):11581–11586.
39. Roux S, Meignin V, Quillard J, et al. RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANKL expression in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2002;117(1):86–92.
40. Colombo M, Thümmel K, Mirandola L, et al. Notch signaling drives multiple myeloma induced osteoclastogenesis. *Oncotarget*. 2014;5(21):10393–10406.
41. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood*. 2001;98(13):3527–3533.

42. Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, et al. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood*. 2001;98(7):2269–2271.
43. Nagata T, Koide Y. Induction of Specific CD8<sup>+</sup> T Cells against Intracellular Bacteria by CD8<sup>+</sup> T-Cell-Oriented Immunization Approaches. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:11.
44. Tsukishiro T, Donnenberg AD, Whiteside TL. Rapid turnover of the CD8(+)CD28(-) T-cell subset of effector cells in the circulation of patients with head and neck cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2003;52(10):599–607.
45. Arosa FA. CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T cells: certainties and uncertainties of a prevalent human T-cell subset. *Immunol Cell Biol*. 2002;80(1):1–13.
46. Bernard A, Lamy L, Alberti I. The two-signal model of T-cell activation after 30 years. *Transplantation*. 2002;73(1 Suppl):
47. Vallejo AN. CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence. *Immunol Rev*. 2005;205:158–169.
48. Boesteanu AC, Katsikis PD. Memory T cells need CD28 costimulation to remember. *Semin Immunol*. 2009;21(2):69.
49. Urbaniak-Kujda D, Kapelko-Słowik K, Wołowicz D, et al. Increased percentage of CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas. *Postepy Hig Med Dosw*. 2009;63:355–359.
50. Frassanito MA, Silvestris F, Cafforio P, Dammacco F. CD8<sup>+</sup>/CD57 cells and apoptosis suppress T-cell functions in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1998;100(3):469–477.
51. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(4):482–488.
52. Morandi F, Horenstein AL, Costa F, et al. CD38: A target for immunotherapeutic approaches in multiple myeloma. *Front Immunol*. 2018;9(NOV):
53. de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol*. 2011;186(3):1840–1848.
54. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000;192(7):1027–1034.
55. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793–800.

56. Parry R v., Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005;25(21):9543–9553.
57. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 3:1. 2017;3(1):1–20.
58. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal* 2020 10:9. 2020;10(9):1–10.
59. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia* 2009 23:10. 2009;23(10):1691–1697.
60. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21–33.
61. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548.
62. Shapiro YN, Peppercorn JM, Yee AJ, et al. Lifestyle considerations in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* 2021 11:10. 2021;11(10):1–9.
63. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer.* 2004;101(11):2667–2674.
64. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4976–4984.
65. Short KD, Rajkumar S v., Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia.* 2011;25(6):906–908.
66. Varga G, Mikala G, Andrikovics H, Masszi T. How long does a myeloma patient currently wait for the diagnosis in Hungary? *Orv Hetil.* 2014;155(39):1538–1543.
67. Guha A, Vijan A, Agarwal U, et al. Imaging for Plasma Cell Dyscrasias: What, When, and How? *Front Oncol.* 2022;12:783.
68. Durie BGM, Salmon SE. A CLINICAL STAGING SYSTEM FOR MULTIPLE MYELOMA Correlation of Measured Myeloma Cell M a s s with Presenting Clinical Features, Response to Treatment, and Survival.
69. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412–3420.

70. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–2869.
71. Cairns DA, José Lahuerta J, Wester R, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 2022;40:3406–3418.
72. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):360–376.
73. Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev*. 2015;29(6):387–403.
74. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328–e346.
75. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management HHS Public Access. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086–1107.
76. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122–1128.
77. Ludwig H, Zojer N. Fixed duration vs continuous therapy in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):212–222.
78. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086.
79. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022;33(3):259–275.
80. van de Donk NW, Lokhorst HM. New developments in the management and treatment of newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(12):1569–1573.
81. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Corrigendum to “Corrigendum to ‘Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment

- and follow-up””: [Ann Oncol Volume 33, Issue 1, January 2022, Page 117]. *Ann Oncol.* 2022;33(9):988.
82. Abe Y, Ishida T. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(8):695–702.
  83. Charliński G, Vesole DH, Jurczyszyn A. Rapid Progress in the Use of Immunomodulatory Drugs and Cereblon E3 Ligase Modulators in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers* 2021, Vol. 13, Page 4666. 2021;13(18):4666.
  84. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Drugs.* 2017;77(5):505.
  85. Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, et al. Absorption, metabolism and excretion of [14C]pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(2):489–501.
  86. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055–1066.
  87. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781–794.
  88. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096–2107.
  89. de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol.* 2011;186(3):1840–1848.
  90. van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. *Haematologica.* 2011;96(2):284–290.
  91. Nijhof IS, Groen RWJ, Noort WA, et al. Preclinical Evidence for the Therapeutic Potential of CD38-Targeted Immuno-Chemotherapy in Multiple Myeloma Patients Refractory to Lenalidomide and Bortezomib. *Clin Cancer Res.* 2015;21(12):2802–2810.

92. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551–1560.
93. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):34–44.
94. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):754–766.
95. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079–2087.
96. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(14):1319–1331.
97. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018;103(12):2088–2096.
98. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, et al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1139–1149.
99. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;JCO2200940.
100. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1582–1596.
101. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132–141.



102. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29–38.
103. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801–812.
104. Frampton JE. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. *Target Oncol*. 2021;16(5):675–686.
105. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2775–2784.
106. Tai W, Wahab A, Franco D, et al. Emerging Role of Antibody-Drug Conjugates and Bispecific Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma. *Antibodies*. 2022;11(2):.
107. Leonardo-sousa C, Carvalho AN, Guedes RA, et al. Revisiting Proteasome Inhibitors: Molecular Underpinnings of Their Development, Mechanisms of Resistance and Strategies to Overcome Anti-Cancer Drug Resistance. *Molecules*. 2022;27(7):.
108. Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E, et al. Clinical Implications of Targeting XPO1-mediated Nuclear Export in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(5):335–345.
109. Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood*. 2015;125(22):3393–3400.
110. Keller AL, Sherbenou DW, Forsberg PA, Mark TM. Harnessing the T Cell to Treat Multiple Myeloma: Dawn of a New Therapeutic Paradigm. *Front Oncol*. 2022;12:2953.
111. Minarik J, Pour L, Maisnar V, et al. Single agent daratumumab in advanced multiple myeloma possesses significant efficacy even in an unselected “real-world” population. <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2018.064.html>. 2019;163(3):279–283.
112. Jullien M, Trudel S, Tessoulin B, et al. Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study. *Ann Hematol*. 2019;98(6):.
113. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J*. 2018;8(11):.

114. Usami E, Kimura M, Takenaka S, et al. Tolerability and safety of real-world use of pomalidomide in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Mol Clin Oncol*. 2019;10(2):293.
115. del Giudice ML, Gozzetti A, Antonioli E, et al. Real-Life Experience with Pomalidomide plus Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Retrospective and Prospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):.
116. Maciocia N, Melville A, Cheesman S, et al. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience. *Br J Haematol*. 2017;176(6):908–917.
117. Charlinski G, Grzasko N, Jurczynszyn A, et al. The efficacy and safety of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma in a “real-world” study: Polish Myeloma Group experience. *Eur J Haematol*. 2018;101(3):354–361.
118. Rodriguez-Otero P, Sirvent M, González-Rodríguez AP, et al. Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Analysis of the Pethema-GEM Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(6):413–420.
119. Mark T, Falkenstein A, Kish J. Real-world outcomes of pomalidomide therapy after lenalidomide induction in relapsed/refractory multiple myeloma. *Future Oncol*. 2021;18(5):553–564.

## 11. Tárgyszavak

**Kulcsszavak:** mielóma multiplex, relapszus, innovatív szerek, terápiás válasz, progressziómentes túlélés, teljes túlélés, multicentrikus, toxicitás

**Keywords:** multiple myeloma, relapsus, innovate agents, therapy response, progression free survival, overall survival, multicentric, toxicity

## 12. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönettel tartozom témavezetőmnek, Váróczy László Tanár Úrnak, aki kezdetben hematológiai gyakorlatom során osztályvezetőként, majd a PhD-képzésem során témavezetőként is segítette szakmai fejlődésemet, tanácsaival, ötleteivel, építő jellegű kritikáival. Példaértékű munkájának köszönhetem, hogy szakmai érdeklődésem a hematológia, ezen belül is az onkohematológia irányába terelődött, amelyért kifejezetten hálás vagyok.

Kiemelt köszönet illeti Illés Árpád Professzor Urat, aki lehetővé tette, hogy a Belgyógyászati Intézet Hematológiai Tanszékének tagja legyek. Köszönöm Professzor Úrnak, hogy kellő határozottsággal, de mindig következetesen igyekszik irányt mutatni; többre, jobbra sarkallni.

Köszönöm továbbá Palatka Károly Tanár Úrnak és Galuska László Professzor Úrnak is, hogy még orvostanhallgatóként bevezettek a tudományos gondolkodás világába.

Szeretném megköszönni Hodosi Katalinnak a statisztikai számításokban és ábrák elkészítésében nyújtott segítségét, biztatását.

Köszönöm folyóiratcikkeim, előadásaim társszerzőinek a közös munkát, együttműködést.

Köszönöm Kollégáimnak és a Hematológiai Tanszékünk minden munkatársának a segítséget, támogatást.

Köszönöm szépen Szüleimnek, Testvéremnek és Családomnak, hogy szeretetükkel erőt adnak és megértéssel támogatnak.

## 13. Függelék



**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/204/2023.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

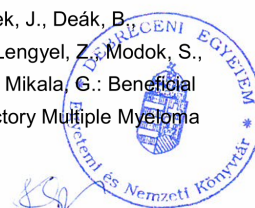
Jelölt: Lovas Szilvia  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10064325

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **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: 2.874 (2021)
2. **Lovas, S.**, Varga, G., Farkas, P., Masszi, T., Wohner, N., Bereczki, Á., Adamkovich, N., Borbényi, Z., Szomor, Á., Alizadeh, H., Szaleczky, E., Wolf, K., Schneider, T., Plander, M., Szendrei, T., Csacsovski, O., Csukly, Z., Rajnics, P., Egyed, M., Nagy, Z., Rejtő, L., Illés, Á., Mikala, G., Váróczy, L.: Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients.  
*Int. J. Hematol.* 110 (5), 559-565, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-019-02715-w>  
IF: 2.245

### További közlemények

3. Varga, G., Tóth, A., Virág, R. S., Csukly, Z., Hardi, A., Gaál-Weisinger, J., Nagy, Z., Altai, E., Rencsik, A., Plander, M., Szendrei, T., Kórád, K., Radványi, G., Rottek, J., Deák, B., Szaleczky, E., Schneider, T., Kohl, Z., Kosztolányi, S., Alizadeh, H., Lengyel, Z., Modok, S., Borbényi, Z., **Lovas, S.**, Váróczy, L., Illés, Á., Rajnics, P., Masszi, T., Mikala, G.: Beneficial Effect of Lenalidomide-Dexamethason Treatment in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients: results of Real-Life Data From 11 Hungarian Centers.  
*Pathol. Oncol. Res.* 27, 1-6, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2021.613264>  
IF: 2.874





4. Bálint, A., Rutka, M., Kolar, M., Bortlik, M., Duricova, D., Hrubá, V., Lukas, M., Mitrova, K., Malickova, K., Lukas, M., Szepes, Z., Nagy, F., Palatka, K., **Lovas, S.**, Végh, Z., Kürti, Z., Csontos, Á. A., Miheller, P., Nyári, T., Bor, R., Milassin, Á., Fábíán, A., Szántó, K., Lakatos, P., Molnár, T., Farkas, K.: Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis: results from multicenter observational cohort. *Expert Opin. Biol. Ther.* 18 (11), 1181-1187, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2018.1530758>  
IF: 3.585
5. Palatka, K., Kacska, S., **Lovas, S.**, Garai, I., Varga, J., Galuska, L.: The potential role of FDG PET-CT in the characterization of the activity of Crohn's disease, staging follow-up and prognosis estimation: a pilot study. *Scand. J. Gastroenterol.* 53 (1), 24-30, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2017.1390600>  
IF: 2.152
6. Rencz, F., Lakatos, P., Gulácsi, L., Brodszky, V., Kürti, Z., **Lovas, S.**, Banai, J., Herszényi, L., Cserni, T., Molnár, T., Péntek, M., Palatka, K.: Validity of the EQ-5D-5L and EQ-5D-3L in patients with Crohn's disease. *Qual. Life Res.* 28 (1), 141-152, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-2003-4>  
IF: 2.488

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,218

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):  
5,119

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

Debrecen, 2023.06.02.



## 14. Ábrák és táblázatok jegyzéke

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. ábra A mielóma multiplex kialakulásának többlépcsős folyamata .....                                                               | 9  |
| 2. ábra Daratumumab-kezelés során tapasztalt terápiás válaszarány .....                                                              | 32 |
| 3. ábra Progressziómentes túlélési eredmények daratumumab-kombinációs kezelések esetén .....                                         | 33 |
| 4. ábra Progressziómentes túlélési eredmények ISS-stádiumok függvényében.....                                                        | 33 |
| 5. ábra Progressziómentes túlélési eredmények megelőző terápiás vonalak számának függvényében.....                                   | 34 |
| 6. ábra Progressziómentes túlélési eredmények FISH-eredmények tükrében.....                                                          | 35 |
| 7. ábra Progressziómentes túlélési eredmények vesefunkció függvényében .....                                                         | 35 |
| 8. ábra Pomalidomid- kezelés során tapasztalt terápiás válaszarány.....                                                              | 39 |
| 9. ábra Pomalidomid-kezelésben részesült betegek medián teljes túlélése és progressziómentes túlélése .....                          | 39 |
| 10. ábra Progressziómentes túlélési eredmények pomalidomid-kombinációs kezelések esetében .....                                      | 40 |
| 11. ábra Progressziómentes túlélési eredmények az ISS-stádiumok függvényében .....                                                   | 40 |
| 12. ábra Progressziómentes túlélési eredmények FISH-eltérések tükrében .....                                                         | 41 |
| 13. ábra Progressziómentes túlélési eredmények vesefunkció tükrében.....                                                             | 42 |
| 14. ábra Progressziómentes túlélési eredmények az extramedulláris manifesztáció esetében.....                                        | 42 |
|                                                                                                                                      |    |
| 1. táblázat A mielóma multiplex legújabb felosztása, a 2022-es Egészségügyi világszervezet (WHO) általi klasszifikáció alapján ..... | 8  |
| 2. táblázat A mielóma multiplex genetikai alcsoportjai, (TC-klasszifikáció) .....                                                    | 11 |
| 3. táblázat A klinikai gyakorlatban használt ISS és R-ISS kritériumrendszerek.....                                                   | 17 |
| 4. táblázat Kezelési protokollok mielóma multiplexben, a magyarországi finanszírozhatóság figyelembevételével.....                   | 20 |
| 5. táblázat Daratumumab kezelésben részesült betegeink klinikai jellemzői.....                                                       | 30 |
| 6. táblázat Daratumumab-kezelés során tapasztalt mellékhatások.....                                                                  | 31 |
| 7. táblázat Pomalidomid -kezelésben részesült betegeink demográfiai és klinikai jellemzői ..                                         | 37 |
| 8. táblázat Pomalidomid-kezelés során tapasztalt mellékhatások .....                                                                 | 38 |