

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Sebestyén Enikő

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

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Onkoreumatológia: onkológiai és reumatológiai célzott terápiák (mellék)hatásai

Dr. Sebestyén Enikő

Témavezető: Dr. Szekanecz Éva



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

Tartalomjegyzék

| | |
|---|----|
| Bevezetés | 7 |
| <i>Immuno-onkológiai vonatkozások</i> | 7 |
| <i>A tumorelles immunválasz mechanizmusai</i> | 8 |
| <i>Az immunellenőrzőpontok szerepe</i> | 10 |
| <i>PD-1 és PD-L1 molekulák</i> | 10 |
| <i>Immunellenőrzőpont gátlók klinikai alkalmazása és mellékhatásai</i> | 12 |
| <i>Immunmediált mellékhatások kezelése</i> | 16 |
| <i>Cardiovascularis társbetegségek és JAK gátlók rheumatoid arthritisben</i> | 18 |
| <i>Tumorasszociált antigének, mint potenciális biomarkerek rheumatoid arthritisben</i> | 19 |
| Célkitűzések..... | 22 |
| Betegek és módszerek..... | 24 |
| 1. vizsgálat..... | 24 |
| <i>Pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt daganatos betegek retrospektív elemzése</i> | 24 |
| <i>Az immunellenőrzőpont gátlóval kezelt daganatos betegek jellemzői</i> | 24 |
| <i>Adatelemzés és statisztikai analízis</i> | 24 |
| 2. vizsgálat..... | 26 |
| <i>Tumorasszociált antigének elemzése tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegekben</i> | 26 |
| <i>A betegek jellemzői</i> | 26 |
| <i>Klinikai betegvizsgálat</i> | 27 |
| <i>Az érrendszer ultrahangos vizsgálata</i> | 27 |
| <i>Laboratóriumi mérések és betegségaktivitás</i> | 27 |
| <i>Tumorasszociált antigének és egyéb biomarkerek</i> | 27 |
| <i>Statisztikai analízis</i> | 28 |
| Eredmények | 30 |
| 1. vizsgálat..... | 30 |
| <i>Pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt daganatos betegek retrospektív elemzése</i> | 30 |
| <i>A kezelt betegek jellemzőinek feltérképezése</i> | 30 |
| <i>Az immunterápiával összefüggésbe hozható mellékhatások leíró statisztikai jellemzői</i> | 34 |
| <i>Az immunmediált mellékhatások kialakulásával összefüggő tényezők</i> | 39 |
| 2. vizsgálat..... | 42 |
| <i>Tumorasszociált antigének elemzése tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegekben</i> | 42 |
| <i>A betegek klinikai és vascularis jellemzői</i> | 42 |
| <i>Tumorasszociált antigén szintek összefüggései más paraméterekkel rheumatoid arthritisben</i> | 45 |

| | |
|---|----|
| Megbeszélés | 50 |
| Összefoglalás | 56 |
| Summary | 59 |
| Irodalomjegyzék..... | 62 |
| <i>Hivatkozott közlemények jegyzéke</i> | 62 |
| <i>Saját közlemények jegyzéke</i> | 77 |
| Tárgyszavak | 79 |
| Köszönetnyilvánítás | 80 |

Rövidítések jegyzéke

| | |
|--------------------------------|---|
| APC | Antigénprezentáló sejtek |
| BMI | Testtömeg index |
| CA19-9 | Szénhidrát antigén 19-9 (Carbohydrate antigen 19-9) |
| CA125 | Szénhidrát antigén 125 (Carbohydrate antigen 125) |
| CA72-4 | Szénhidrát antigén 72-4 (Carbohydrate antigen 72-4) |
| ccIMT | Carotis intima-media vastagság |
| cfPWV | Carotis–femorális pulzushullám terjedési sebesség |
| CCP | Ciklikus citrullinált peptid |
| CEA | Carcinoembrionalis antigén |
| CI | Konfidencia intervallum |
| CRP | C-reaktív protein |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTLA-4 | Citotoxikus T-limfocita antigén 4 |
| DAS28 | 28 ízületre vonatkozó betegségaktivitási pontszám |
| EMA | Európai Gyógyszerügynökség |
| ESR | Vörösvérsejt-süllyedés |
| FMD | Flow-mediált vasodilatatio |
| HE4 | Humán epididymis protein 4 |
| IBD | Gyulladásos bélbetegség |
| ICI | Immunellenőrzőpont-gátlók |
| IFN-γ | Interferon- γ |
| IHC | Immunhisztokémia |
| IL | Interleukin |
| IMT | Carotis intima-media vastagság |
| irAE | Immunkapcsolt mellékhatás |

| | |
|------------------|---|
| ITIM | Immunreceptor tyrosine-based inhibition motif |
| ITSM | Immunreceptor tyrosine-based activation motif |
| JAK-gátló | Janus kináz gátló |
| KS | Kortikoszteroid |
| MHC | Fő hisztokompatibilitási komplex |
| MUC | Mucin fehérje |
| NSCLC | Nem-kissejtes tüdődaganat |
| NSAID | Nem-szteroid gyulladáscsökkentő |
| PD-1 | Programozott sejthalál fehérje 1 |
| PD-L1 | Programozott sejthalál ligandum 1 |
| PECAM | Trombocita-endotél adhéziós molekula |
| PFS | Progressziómentes túlélés |
| PWV | Pulzushullám-terjedési sebesség |
| RA | Rheumatoid arthritis |
| RECIST | A tumorválasz standard értékeléséhez használt kritériumrendszer, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| RF | Reuma faktor |
| RA-ILD | RA-hez társuló interstitialis tüdőbetegség |
| TCR | T-sejt receptor |
| TMB | Daganat mutációs terhelése |
| TME | Tumor mikrokörnyezet |
| TNF | Tumor nekrosis faktor |
| TPA | Szöveti polipeptid antigén |
| TAA | Tumorasszociált antigének |
| VEGF | Vascularis endothelialis növekedési faktor |
| WHO | World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet |

Bevezetés

Immuno-onkológiai vonatkozások

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

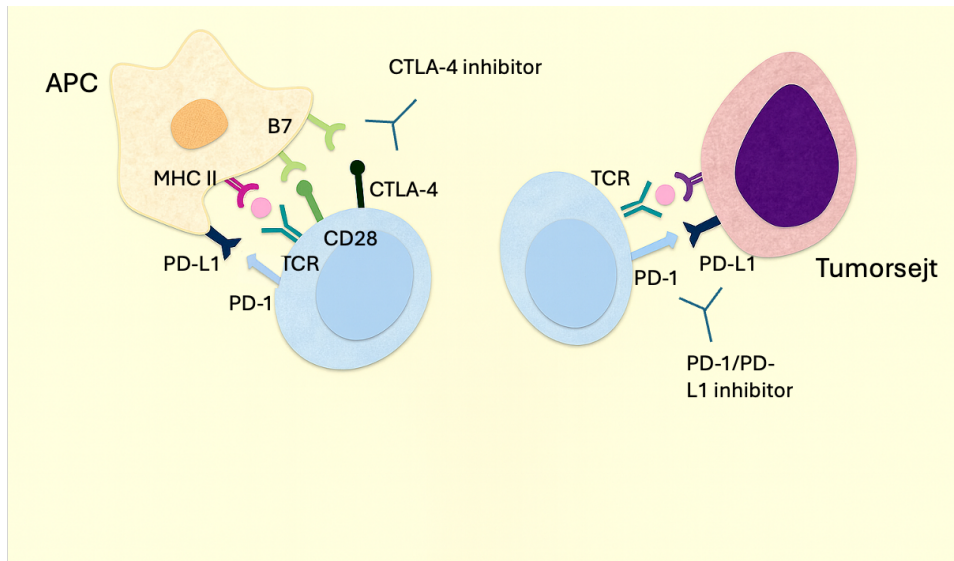
Az orvostudományi területen napjaink egyik legnagyobb áttörését az immunterápia megjelenése jelentette. Ezen kezelések folyamatos fejlődése lehetővé tette, hogy az immunrendszer aktivitásának fokozásával vagy csökkentésével tudjunk fellépni mind az autoimmun mind az onkológiai kórképek ellen. Az onkológiai immunterápiák azonban nem ritkán autoimmun mellékhatásokat váltanak ki (úgynevezett immunmediált mellékhatások (immune-related adverse events; irAE), amelyeket szükség esetén immunszuppresszív szerekkel szükséges kezelni. Ezen mellékhatások menedzselése kihívást jelent a klinikai gyakorlatban, mivel az immunrendszer aktivitásával elérni kívánt tumorelles hatás megtartása mellett szükség van a túlzott aktiváció visszaszorítására, autoimmun kórképek kialakulásának megelőzésére is.

Munkánk során bevezettük az „onkoreumatológia” fogalmát, ezzel az elnevezéssel azt a komplex kapcsolatrendszert kívánjuk leírni, amelyben a krónikus gyulladásos állapotok, az immunrendszer tartósan megváltozott működése, a daganatos folyamatok, valamint az immunterápiákhoz társuló immunmediált mellékhatások együttesen értelmezhetők.

A tumorellenes immunválasz mechanizmusai

A malignus elváltozásokban kialakult genetikai mutációk megváltoztatják az érintett gének által kódolt fehérjék egyes epitópjait, melynek hatására új, korábban az immunrendszer számára ismeretlen antigének, ú.n. neoantigének keletkeznek. Ezen neoantigének kulcsfontosságú szerepet töltenek be a célzott immunválasz kiváltásában, aktiválásában. Az immunrendszer a daganat keletkezési helyén találkozik a kóros sejtekkel, ahol az antigénprezentáló sejtek (APC) feldolgozzák a tumorsejtekből kijutó fehérjéket (tumorantigének), majd a nyirokcsomókba jutnak, ahol az MHC II (fő hisztokompatibilitási komplex) molekulákon keresztül bemutatják azokat a T-sejteknek (1-3).

Amikor az antigén-prezentáló sejtek (APC) felszínén található B7-1 molekula kötődik a T-sejtek CD28 antigénjéhez, pozitív kostimuláció indul el, és a T-limfociták aktiválódnak. Másrészt, ha az APC felszínén található B7-2 vagy a programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) molekula kötődik a citotoxikus T-limfocita antigén 4 (CTLA4) vagy a T-sejt programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1) receptorához, negatív gátló jel keletkezik (koinhibíció), ami T-limfocita anergiához vezet, és gyengíti a daganatellenes immunválaszt. Az aktiválódott T-sejtek klonális expanszióját követően azok a nyirokutakon, illetve a vérkeringésen keresztül a primer daganatba és a metasztázisokba jutnak, ahol elpusztítják a felismert tumorsejteket. Az effektor fázis során a T-sejtek és a tumorsejtek közötti kölcsönhatás a T-sejt receptor (TCR)-MHC kapcsolaton alapul: a CD8⁺ citotoxikus T-sejtek az MHC I-en bemutatott tumorantigéneket ismerik fel és pusztítják el a tumorsejteket. Azonban az előbb leírt folyamatban gátló jelek is szerepet játszanak. A tumorsejt PD-L1 liganduma a T-sejt PD-1 receptorához kötődve gátló (koinhibitoros) hatást vált ki, amely megakadályozza a T-sejtet abban, hogy elölje a daganatsejtet és megakadályozza a tumor növekedését (1-3). Korábbi közleményekben leírásra került, hogy a PD-L1 nemcsak a PD-1-hez, hanem a B7-1 molekulához is képes kötődni (4), emellett a PD-ligandnak létezik egy második típusa is, amelyet PD-L2-nek neveznek (5). Az immunellenőrzőpont-gátlók (ICI-k) blokkolják a CTLA-4 vagy PD-1-mediált gátlást, ezáltal helyreállíthatják a daganatellenes immunitást (1-3, 6) (1. ábra)



1. ábra: *Tumorelles immunválasz mechanizmusai, a CTLA-4 és a PD-1/PD-L1 útvonalak gátlása (7).*

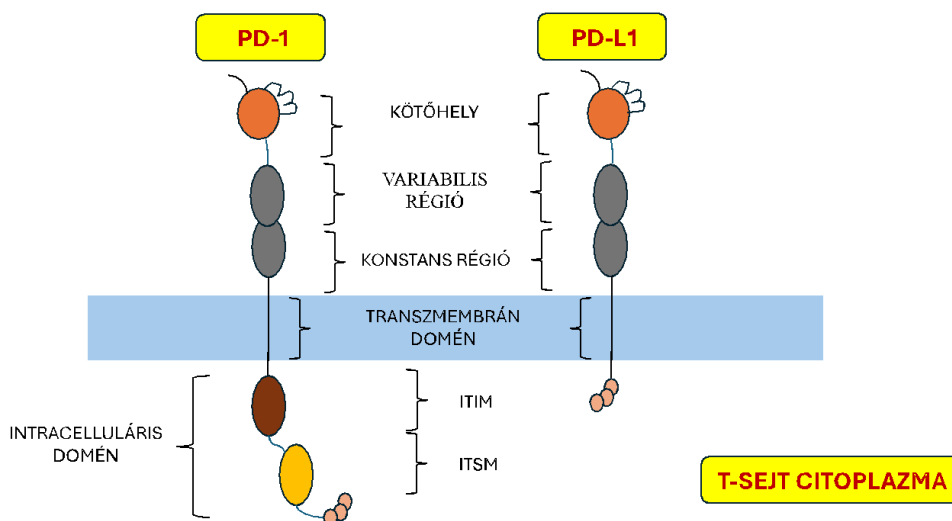
A T-sejtek tehát a tumorelles immunválasz kulcsfontosságú szereplői, amelyek aktivációs állapota az aktiváló és a gátló mechanizmusok (ellenőrzőpontok) arányától függ. Az immunterápia során ezeket a gátló és aktiváló mechanizmusokat próbáljuk befolyásolni. Fontos tudni azonban, hogy a daganat többféle mechanizmus útján megpróbál elbújni az immunrendszer elől. Egyfelől a T-sejtek működését gátló immunszuppresszív mikrokörnyezet (TME) kialakításával, melyben a hypoxia, a gyulladáscsökkentő citokinek, növekedési faktorok, reaktív oxigénradikálok, angiogén faktorok, szövetbontó enzimek jelenléte gátolja a hatásos immunválaszt. Másfelől a daganatos sejtek rezisztenciát alakíthatnak ki, amely védelmet nyújt számukra az immuneffektor sejtek citotoxikus proteázai ellen. Emellett a tumorhoz kapcsolódó makrofágok gyakran gátolják az immuneffektor sejtek működését, miközben fokozzák a tumor mikrokörnyezet (TME) hatásait. Ezáltal hozzájárulnak az immunválasz elnyomásához és elősegítik a tumor növekedését (8,9).

Az immunellenőrzőpontok szerepe

Az immunellenőrzőpontok az immunrendszer működésében szabályozó funkciót töltenek be, kiemelkedő szerepük van az egyensúly fenntartásában a kóros sejtek és kórokozók elleni küzdelemben és az autoimmun reakciók kivédésében. Az immunellenőrzőpontok befolyásolásának lényege a daganatellenes immunitás stimulálása, mely megalapozza az onkoterápia sikerességét, azonban autoimmun folyamatok kialakulását is eredményezheti, azaz egy onkológiai szempontból sikeres kezelés ezen terápiák alkalmazásával, autoimmun betegségek kialakulásával járhat együtt. Nyugalmi állapotban a kostimulációs és koinhibíciós folyamatok egyensúlyban vannak, így sem daganatképződés vagy -növekedés, sem autoimmun betegségek nem alakulnak ki. Amennyiben a pozitív kostimulációs jelek aktiválják az immunrendszert, az elősegítheti a daganatok elleni védekezést, de egyben fokozhatja az autoimmun reakciók kockázatát is. Ezzel szemben a koinhibíciós szignálok elnyomják az immunválaszt, ami a daganat progressziójához vezethet. A koinhibíciót gátló antitestek terápiás célra felhasználhatók a daganatellenes kezeléseknél, azonban növelhetik az autoimmun reakciók, irAE-k kialakulásának esélyét (1,3,10)

PD-1 és PD-L1 molekulák

A PD-1 fehérje egy glikozilált transzmembrán receptor, amelynek sejten kívüli (extracelluláris) része egy variábilis régiót tartalmaz. A sejten belüli (intracelluláris) szakasza pedig ITIM és ITSM nevű immunreceptor-motívumokat hordoz, amelyek fontosak a jelátvitel szabályozásában (2. ábra). A PD-L1 fehérje ezzel szemben egy hosszabb sejten kívüli immunglobulin-szerű résszel és egy rövidebb sejten belüli szakasszal rendelkezik (2. ábra) (11-13).



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

Azokat a sejteket, amelyek PD-L1-et termelnek – például T- és B-limfociták, makrofágok, dendritikus sejtek és egyéb sejtípusok –, az immunrendszer nem támadja meg, így csökkenti az immunválaszt (12,14). A nyirokcsomókban aktiválódó CD4+ és CD8+ T-sejtek PD-1-et expresszálnak, valamint interferon- γ (IFN- γ) citokint termelnek, melynek hatására a tumorellenes makrofágok aktiválódnak. Ez a folyamat egyrészt fokozza a daganatos sejtek PD-L1 expresszióját, mely a PD-1 receptort expresszáló citotoxikus T-limfocitákat gátolja, másrészt azonban fokozza a tumorantigének bemutatását is (12,15).

Genetikai és epigenetikai változások, jelátviteli utak hatására nem csak a korábban említett adaptív, hanem állandó PD-L1 expresszió is létrejöhet a daganatban, ez azonos intenzitással fejeződik ki a tumorgócokban (12).

Az adaptív és a konstitutív PD-L1 expresszió kombináltan is megjelenhet, ebben az esetben a perifériás tumorsejteken az expresszió a gyulladáscsökkentő citokinek hatásának köszönhetően kifejezettebb, mint centrálisan (15). A PD-1 és PD-L1 közötti kapcsolatot gátló kezelések blokkolják a T-sejten keresztüli immunaktiváció gátlását, így lehetővé téve az effektor T-limfociták célzott támadását a tumorsejtek ellen (12,15).

Irodalmi adatok alapján, a PD-L1-expresszió immunhisztokémiai (IHC) meghatározása segíthet a terápia kiválasztásában, azonban nem mindig jelzi előre pontosan a terápiás választ. Egyes daganatok esetében szükséges a PD-L1 IHC vizsgálata a gyógyszer alkalmazásához, míg más esetekben PD-L1-negatív betegek is részesülhetnek a terápiás előnyökben (16). A PD-1 nemcsak a T-sejteken, hanem a B-sejteken és a természetes ölüsejteken is kifejeződik, így a PD-1 útvonal terápiás gátlása ezeknek a sejteknek a működését is befolyásolhatja (17,18).

Immunellenőrzőpont gátlók klinikai alkalmazása és mellékhatásai

Az immunellenőrzőpont-gátlók (immune-checkpoint inhibitors, ICI) rekombináns humán vagy humanizált monoklonális antitestek. Jelenleg az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által hét PD-1-gátló (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab, retifanlimab, toripalimab, tislelizumab) és három PD-L1-ellenes (atezolizumab, avelumab, durvalumab) antitest humán klinikai alkalmazása engedélyezett (19). Az immunellenőrzőpont gátlók másik nagy csoportját a CTLA-4 gátlók képezik, azonban munkám során csak a PD-1/PD-L1 gátlókat vizsgáltuk.

Az ICI-k alkalmazása gyökeresen megváltoztatta a daganatos betegségek kezelését. Az első és későbbi kezelési vonalakban egyaránt, egyre szélesebb körben használják őket, így ma már szinte minden daganattípus terápiás lehetőségei között szerepel legalább egy ICI (1. táblázat) (20). Bár az ICI-k jelentős klinikai előnyökkel járnak, az irAE-k megjelenése miatt a kezelés gyakran felfüggesztésére kerül, ezen felül pedig gyógyszerváltásra is szükség lehet (21).

1. táblázat: *A pembrolizumab és nivolumab engedélyezett indikációi*

A pembrolizumab indikációi

| Daganat típusa | Indikáció | Megjegyzés |
|----------------------------------|---|---|
| Melanoma | Előrehaladott esetekben | Monoterápia |
| Melanoma | Adjuváns kezelés | Teljes reszekció után, IIB, IIC vagy III stádiumban |
| Nem kissejtes tüdőrák, | Elsővonalbeli | Monoterápia, PD-L1 TPS $\geq 50\%$, EGFR/ALK negatív |
| Nem kissejtes tüdőrák, | Elsővonalbeli kezelés előrehaladott esetekben | Pemetrexed + platina, EGFR/ALK negatív |
| Nem kissejtes tüdőrák, | Elsővonalbeli kezelés előrehaladott esetekben | Carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel, EGFR/ALK negatív |
| Nem kissejtes tüdőrák, | Korábbi kemoterápia után | Monoterápia, PD-L1 1% feletti, EGFR vagy ALK mutáció |
| Nem kissejtes tüdőrák, | Adjuváns | Reszekció + platina |
| Malignus pleurális mesothelioma | Elsővonalbeli kezelés | Pemetrexed + platina |
| Hodgkin-limfóma | Relabált/refrakter | Monoterápia |
| Urothelialis carcinoma | Elsővonalbeli kezelés, áttétes, inoperábilis esetek | Enfortumab vedotin |
| Urothelialis carcinoma | BCG után, illetve ha magas a terjedés kockázata | Monoterápia |
| Urothelialis carcinoma | Cisplatinra alkalmatlan, áttétes, inoperábilis esetek | Monoterápia, PD-L1 CPS ≥ 10 |
| Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma | Elsővonalbeli kezelés | Monoterápia/kemoterápia, PD-L1 CPS ≥ 1 |
| Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma | Platina után | Monoterápia, PD-L1 TPS $\geq 50\%$ |
| Vesedaganat | Elsővonalbeli kezelés előrehaladott esetekben | Axitinib vagy lenvatinib |
| Vesedaganat | Adjuváns kezelés | Nephrectomia után |
| Colorectalis carcinoma | MSI-H/dMMR | Monoterápia |
| Nyelőcső daganat | Elsővonalbeli kezelés inoperábilis esetek | Platina + 5FU, PD-L1 CPS ≥ 10 , HER2 negatív |
| Tripla negatív emlőrák | Neoadjuváns/adjuváns | Kemoterápiával |
| Tripla negatív emlőrák | Előrehaladott/metasztatikus | Kemoterápiával, PD-L1 CPS ≥ 10 |
| Endometrium daganat | Elsővonalbeli kezelés | Carboplatin + paclitaxel |
| Endometrium daganat | Platina után, MSI-H, dMMR, inoperábilis esetek | Monoterápia |
| Méhszájrák | FIGO III-IVA | Kemoradioterápiával |
| Méhszájrák | Perzisztens/recidív/metasztatikus | Kemoterápia \pm bevacizumab, PD-L1 CPS ≥ 1 |
| Gyomor/GEJ daganat | Elsővonalbeli kezelés | Kemoterápia, PD-L1 CPS ≥ 1 |
| Epeúti daganat | MSI-H/dMMR | Monoterápia |
| SCC | Előrehaladott/metasztatikus | Monoterápia |

A nivolumab indikációi

| Daganat típusa | Indikáció | Megjegyzés |
|---|--|--|
| Melanoma | Monoterápia vagy ipilimumabbal kombinálva, előrehaladott/metasztatikus esetekben | Felnőttek és 12+ éves serdülők |
| Melanoma | Adjuváns kezelés | IIB/IIC, III vagy IV. stádiumú esetekben rezekciót követően |
| Nem kissejtes tüdődaganat (metasztatikus) | Elsővonalbeli kezelés | Ipilimumab+kemoterápia kombináció, EGFR/ALK negatív |
| Nem kissejtes tüdődaganat (metasztatikus) | Monoterápia | Korábbi kemoterápia után, EGFR/ALK pozitív |
| Nem kissejtes tüdődaganat | Neoadjuváns és adjuváns kezelés, kemoterápiával | Rezekálható esetek |
| Malignus pleurális mesothelioma | Elsővonalbeli kezelés | Ipilimumabbal kombinálva |
| Vesedaganat | Kombinált terápia 4 ciklus, majd fenntartó monoterápia | Közepes vagy rossz prognózisú előrehaladott betegségben |
| Vesedaganat | Monoterápia | Korábbi TKI kezelés után, előrehaladott esetben |
| Vesedaganat | Kombinált terápia cabozantinibbel | Elsővonalban, előrehaladott esetben |
| Klasszikus Hodgkin-limfóma | Monoterápia | Autológ őssejt transzplantáció és brentuximab vedotin után, vagy legalább 3 szisztémás terápiás kezelési vonalat követően, amiből legalább egy az autológ őssejt transzplantáció |
| Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma | Monoterápia | Metasztatikus betegeknél, akik platinára progressziáltak |
| Urothelialis carcinoma | Monoterápia | Metasztatikus vagy lokálisan előrehaladott betegségben, ha platinára progressziált |
| Urothelialis carcinoma | Elsővonalbeli kezelés | Ciszpaltin+gemcitabin kombináció, inoperábilis, metastatikus betegségben |
| Urothelialis carcinoma | Adjuváns kezelés | PD-L1 $\geq 1\%$, radikális rezekció után |
| Colorectalis carcinoma (dMMR/MSI-H) | Ipilimumabbal kombinálva | Metasztatikus, inoperábilis esetben |
| Colorectalis carcinoma (dMMR/MSI-H) | Monoterápiában | Kemoterápia utáni progressziót követően |
| Nyelőcső laphámsejtes carcinoma | Elsővonalbeli | Ipilimumab vagy kemoterápia kombináció, PD-L1 $\geq 1\%$, metastatikus, inoperábilis esetekben |
| Nyelőcső laphámsejtes carcinoma | Monoterápia | Korábbi kemoterápia után, előrehaladott, inoperábilis esetben |
| Nyelőcsőrák/GEJ daganata | Adjuváns kezelés | Reziduális betegség esetén, ha korábban kapott neoadjuváns kemoradioterápiát |
| Gyomor/GEJ/nyelőcső adenocarcinoma | Elsővonalbeli | Kemoterápia komb., HER2 negatív, PD-L1 CPS ≥ 5 |
| Hepatocelluláris carcinoma | Elsővonalbeli | Ipilimumabbal kombinálva, inoperábilis vagy áttétes esetekben akár sorafenibet követően |

Rövidítések: **EGFR:** Epidermális növekedési faktor receptor, **ALK:** ALK tirozin kináz receptor, **ASCT:** Autológ őssejt transzplantáció, **HER2:** Humán epidermális növekedési faktor receptor 2

Az irAE-k a hagyományos kemoterápia okozta mellékhatásokkal ellentétben leggyakrabban autoimmun vagy autoinflammatorikus eredetűek, és jelentkezhetnek önálló toxicitásként vagy kombinációban, szinte minden szervrendszert érintően (22,23). A kemoterápia mellett megjelenő mellékhatásokkal ellentétben az irAE-k általában később jelentkeznek, hosszabb ideig fennállnak, és hatékony kezelésük az időben történő felismerésükön és beavatkozásokon múlik (21). Az ilyen terápiában részesülő betegek esetében különösen fontos a kezelés előtti és alatti tünetek pontos rögzítése, beleértve a szükséges képalkotó és laborvizsgálatok leleteit is, hogy biztosított legyen a páciensek megfelelő nyomon követése (24,25). Nem kívánatos szövődmény észlelésekor kiemelt jelentőséggel bír a pontos differenciáldiagnosztika az eltérő patomechanizmus talaján kialakuló eltérő mellékhatás ellátás helyes megválasztásának szempontjából. Az irAE-k jellemzően az ICI-terápia megkezdését követő első három hónapon belül jelentkeznek (22, 26-29).

Immunmediált szövődmények közé tartoznak az endokrin (pajzsmirigy-, agyalapi mirigy-rendellenességek, diabetes mellitus), gastrointestinalis (colitis), légzőszervi (pneumonitis), mozgásszervi (arthritis, manifeszt autoimmun reumatológiai betegségek), bőrgyógyászati (kiütések, viszketés), neurológiai (polyneuropathia, aszeptikus meningitis, demyelinisatio, Guillain-Barré szindróma) tünetek, valamint ritkábban előforduló vese (nephritis), hepatobiliaris (hepatitis, cholangitis) és szemészeti (uveitis, keratitis, retinopathia, dakryadenitis) érintettségek (3,22,26-28). Ezek az irAE-k jelentős negatív hatással lehetnek a beteg fizikai állapotára, ami a kezelés tervezésének szempontjából is fontos tényező (22,26). Az általános tünetek közül a leggyakoribb panasz a fáradtság, amely az esetek 16-37%-ában fordul elő (22,26).

Érdekességképpen elmondható, hogy a mellékhatások megjelenése és azok súlyossága összességében jobb terápiás hatékonysággal jár együtt (30). Az eredmények szerint a melanomás betegek körében gyakoribb a colitis (OR 4,2; 95% CI 1,3–14,0) és a bőrtünetek (OR 1,8; 95% CI 1,4–2,3) előfordulása, míg a pneumonitis ritkábban jelentkezik ezen betegek esetében, mint a nem-kissejtes tüdőrákban (NSCLC) szenvedő betegekben (OR 0,4; 95% CI 0,3–0,7) (31). Egyes klinikai vizsgálatok szerint az ICI terápiában részesülő betegek 90%-ánál előfordult valamilyen mellékhatás. Metaanalízis vizsgálatok azt mutatták, hogy az anti-CTLA-4 terápiában részesülő betegek 75%-a, míg az anti-PD-1 és/vagy PD-L1 kezelésben részesült betegek 30%-a tapasztalt mellékhatásokat (32,33). Továbbá kimutatták, hogy a monoterápiában adott CTLA-4

gátló kezelések és a kombinációs kezelések mellett gyakrabban jelentkezik mellékhatás, mint a monoterápiában adott PD-1/PD-L1 gátló kezelések mellett (34,35). Kombinációs kezelések mellett eddigi kutatások alapján a mellékhatás megjelenésének rizikója additívnak tekinthető, ezeknél a kezeléseknél az esetek 95%-ában jelentkezett a terápiával összefüggésbe hozható szövődmény, melyek 55%-a volt Grade 3-4 súlyosságú (36).

Az ICI kezelések okozta irAE-k monitorozására és kezelésére több ajánlás is létezik. Az anti-PD-1 antitest kezeléshez társuló irAE-k általában reverzibilisek és jól tolerálhatóak, de súlyos esetekben akár életveszélyesek is lehetnek (26,37,38). Utóbbi irodalmi adatok alapján leggyakrabban fulmináns bélbetegség vagy pneumonitis okozza, illetve ritkábban előfordulhat myocarditis, toxikus epidermális nekrolízis, encephalitis vagy akut ketoacidózissal járó 1-es típusú diabetes is. Olyan betegeknél, akik korábban ICI kezelésben részesültek és nem jelentkezett kezelés alatt mellékhatás, akár a terápiát követően is megjelenhetnek irAE-k (22,26,37). Korábbi tanulmányok alapján, nem minden esetben, de bizonyos autoimmun betegségekben szenvedő pácienseknél az ICI-terápia okozta mellékhatások kialakulásának esélye fokozott (39,40). Reumatológiai betegségek esetén ez a kockázat viszonylag alacsony. Ugyanakkor egy átfogó vizsgálat kimutatta, hogy a gyulladással járó bélbetegségben (IBD) szenvedő betegek fokozottan hajlamosak lehetnek az ICI-kezelés által kiváltott emésztőrendszeri mellékhatásokra (41).

Immunmediált mellékhatások kezelése

Klinikai szempontból az irAE-k kezelését leginkább az érintett szerv és a mellékhatás súlyossága (Grade) határozza meg, és nem az alkalmazott ICI típusa. A mellékhatások súlyosságának értékelése a *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* rendszer alapján történik. Enyhe esetekben (Grade 1) – kivéve a szív- és idegrendszeri mellékhatásokat – csak tüneti kezelés (NSAID-ok, kortikoszteroidok [KS]) szükséges, és az ICI kezelés folytatható. Mérsékelt (Grade 2) irAE-k esetén orális KS kezelés szükséges, szoros obszerváció mellett. A Grade 3 és Grade 4 irAE-k 20-25%-ban fordulhatnak elő anti-PD-1 kezelésben részesülő betegeknél, ezek leggyakrabban légzőszervi és gastrointestinalis mellékhatások. Súlyos (Grade 3) irAE-k esetén az ICI-terápia ideiglenes felfüggesztése és parenterális KS alkalmazása szükséges. A terápia akkor folytatható, ha a tünetek Grade 1 fokozatra enyhülnek. Grade 4 mellékhatások esetén a kezelés véglegesen megszakítása és nagy dózisu parenterális KS adása

szükséges, továbbá akár szintetikus vagy biológiai immunszuppresszív szereket is el lehet kezdeni (2. táblázat). Az irAE-k kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel: különböző orvosi szakterületek, szakemberek együttműködése szükséges (26,29,34,37,38,42-45).

2. táblázat: *ICI terápia során fellépő immunmediált mellékhatások (irAE-k) kezelési stratégiái*

| irAE súlyossági fokozat | Kezelés | ICI terápia folytatása |
|-----------------------------------|--|---|
| Enyhe (1. fokozat) | Tüneti kezelés (NSAID, kortikoszteroid), kivéve, ha szív- vagy idegrendszeri mellékhatás | Folytatható |
| Mérsékelt (2. fokozat) | Orális kortikoszteroid, szoros obszerváció | Átmenetileg felfüggeszhető szükség esetén |
| Súlyos (3. fokozat) | Parenterális kortikoszteroid, ICI felfüggesztése | Csak a tünetek 1. fokozatra mérséklődése után folytatható |
| Életveszélyes (4. fokozat) | Nagy dózisú parenterális kortikoszteroid, szintetikus/biológiai immunszuppresszív szerek | Véglegesen megszakítandó |

Rövidítések: **irAE:** immunmediált mellékhatás, **NSAID:** nem-szteroid gyulladáscsökkentő **ICI:** immunellenőrzőpont gátló

Az ICI-k által kiváltott irAE-k, valamint ezen terápiák magas költsége miatt folyamatos kutatások zajlanak olyan biomarkerek azonosítása céljából, melyek segítségével előre meghatározható, mely betegek profitálhatnak ténylegesen ezen terápiákból. Bár számos biomarkert vizsgáltak már, beleértve a PD-L1 expresszióját, a daganat mutációs terhelését (TMB) vagy a DNS hibajavító mechanizmusainak hibáit, de

eddig egyik sem bizonyult következetesen megbízhatónak a kezelés kimenetelének előrejelzésében (46).

Ahogy az immunterápiás kezelésekkel szerzett klinikai tapasztalatok bővülnek, egyre inkább láthatóvá válik, hogy a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,) és WHO kritériumok nem mindig tükrözik pontosan a checkpoint inhibitorok daganatra kifejtett hatását. A hagyományos kemoradioterápia mellett elért *stabil betegség* általában ugyanis csak átmeneti és nem számít jelentős klinikai javulásnak. Azonban egyes immunterápiákkal végzett kezelések azt mutatják, hogy ezen terápiák mellett elért stabil betegség hónapokig vagy akár évekig is fennállhat, sőt a daganat a terápia leállítását követően is tovább regrediálhat.

Cardiovascularis társbetegségek és JAK gátlók rheumatoid arthritisben

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

A JAK-ok tirozinkináz intracelluláris enzimek, melyek több citokin jelátviteli útvonalban (47,48), valamint a RA háttérében álló synovialis gyulladásban (49,50) is fontos szerepet töltenek be. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy az RA fokozott cardiovascularis morbiditással és mortalitással járó autoimmun reumatológiai betegség (51,53). Kezelésében négy JAK gátló, köztük a tofacitinib terápia került engedélyezésre (54). RA-ben szenvedő betegek esetén a kóros cardiovascularis patofiziológia már nagyon korai fázisban, akár preklinikai stádiumban is jelentkezhet (52,53,55,56). Az érrendszeri elváltozások kimutatására az ultrahang alapú képalkotó technikák használatosak a mindennapi gyakorlatban (57). Az arteria brachialis endothel diszfunkciójára, a carotis atherosclerosisára és a fokozott artériás merevségre utal a károsodott endothel-függő, flow-mediált vasodilatatio (FMD), a megnövekedett carotis

intima-media vastagság (ccIMT), valamint a carotis–femorális pulzushullám terjedési sebesség (cfPWV) emelkedése (52,57). A gyulladáscsökkentő terápiák, beleértve a JAK-gátlókat, csillapíthatják az artériás gyulladást és javíthatják az érrendszeri károsodást RA-ben szenvedő betegekben (58-61).

Tumorasszociált antigének, mint potenciális biomarkerek rheumatoid arthritisben

Az onkológiai terápiák hatékonyságának értékelésében, és a betegség utánkövetésében a tumormarkerek szintjének monitorozása alapvető módszer. A klinikai gyakorlatban vizsgált tumormarker többsége tumorasszociált antigén (TAA), melyek nem csak daganatokban, hanem autoimmun kórképekben, így a rheumatoid arthritis (RA) patofiziológiájában is fontos szerepet játszhatnak. A TAA-k autoimmun betegségekben való megjelenése és szérumban mért szintjének mennyiségi változása egyrészt az immunrendszer szabályozási zavarára utalhat, másrészt összefügghet krónikus gyulladással járó folyamatokkal, valamint azzal, hogy a betegségek hogyan befolyásolják az immunválaszt (62).

A TAA-k a daganatos sejteken kívül a gyulladással járó sejtek felszínén is expresszálódhatnak. Továbbá némelyikük sejtadhéziós molekulaként (CAM) is szolgál. Ezen TAA-k részt vehetnek többek között az RA-ben fennálló gyulladás fenntartásában (62,63) és más gyulladással járó reumatológiai betegségekben (62,64). A TAA-k sejtfelszínről történő leválás esetén a RA-s betegek szérumában is kimutathatóak lehetnek csakúgy, mint a daganatos betegekben (62,63).

A TAA-k közül a carcinoembrionális antigén (CEA) család tagjai, más néven CD66a-e molekulák a CAM-ok immunglobulin szupercsaládjába tartoznak. Ezek az antigének szénhidrátokat - többek között a Lewis-x-et (Le-x) és a szialil-Lewis-x-et (sLe-x) - hordoznak és kötődnek az E-szelektinhez (65-67). Korábbi vizsgálataink, valamint más kutatócsoportok eredményei is kimutatták a CEA antigének jelenlétét a RA-es synoviumban (65,67). Továbbá magasabb szérum CEA-szintet mértek számos esetben

RA-s betegekben (63,68), valamint az RA-val összefüggő intersticiális tüdőbetegséggel (RA-ILD) is összefüggésbe hozták ezen marker szérum szintjét (69,70)

A CEA családon kívül más TAA-k, pl. az emlődaganatban gyakran emelkedett, a mucin 1 fehérje (MUC1) alternatív epitópjaként is ismert, CA15-3-t és KL-6-t is összefüggésbe hozták gyulladásos betegségekkel (62,63), többek között a RA-hez társuló intersticiális tüdőbetegséggel (RA-ILD) (71-75). RA-es betegekben a synovium vizsgálata során a MUC1 expresszióját igazolták mind a synovialis béléssejtekben, mind a sublining rétegben. A MUC1 expressziója nemcsak magasabb volt RA-ben a kontrollokhöz képest, hanem korrelált az ízületi destrukciós pontszámokkal is. Ismert az is, hogy a MUC1 siRNA általi gátlása csökkentette a proinflammatorikus citokinek synovialis expresszióját és mérsékelte a synoviocyták invázióját (76).

A CA19-9 (Carbohydrate antigen 19-9) epitópja a szénhidrát antigén szialil-Lewis a (sLe(a)), mely az E-szelektin liganduma (62,63,77). Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a CA19-9 szintje emelkedett különböző gastrointestinalis rendszert érintő rosszindulatú daganatokban (63). A daganatos sejt sLe(a)-E-szelektin kölcsönhatásai részt vesznek a metasztázis képződésének szabályozásában (78). Mind az E-szelektin, mind a különféle sLE antigének szerepet játszanak a RA-hez társuló synovitis patogenezisében is (79,80). Egyes vizsgálatok során a RA-ben szenvedő betegek szérumban emelkedett CA19-9 szinteket észleltek (63,68,81). Emellett, a CA19-9 szérum szintjének változása a RA-hez társuló intersticiális tüdőbetegség (RA-ILD) kialakulásával is kapcsolatba hozható (69,74,75,82).

A CA125 (Carbohydrate antigen 125) más néven MUC16 emelkedett szérum szintje észlelhető petefészek daganatos betegekben. Utóbbi betegség esetén segíthet a diagnosztikában, a progresszió megítélésében, illetve a recidívák előrejelzésében (63). Ugyanakkor RA-es betegekben a CA125 szérum szintjének emelkedése egyrészt összefügg a tüdőparenchyma gyulladásos (ILD) és fibrotikus elváltozásaival, (74,75,82) másrészt szoros összefüggést mutatott a reumafaktor (RF) vérszintjével (84).

A CA72-4 (Carbohydrate antigen 72-4) különböző rosszindulatú daganatok, például a gastrointestinalis, petefészek-, emlő- és tüdőrák nem specifikus markere

(63,85). A CA72-4 RA-ben és RA-ILD-ben betöltött szerepéről eddig viszonylag kevés információ áll rendelkezésre. Irodalmi adatok alapján viszont ismert, hogy a CA72-4 szintje egyes esetekben kifejezetten emelkedett lehet köszvényben (86).

A humán epididymis protein 4 (HE4) az epiteliális petefészekrák, a tüdőrák és néhány egyéb rosszindulatú tumor biomarkere (87). A HE4-et a daganatos betegségek kivül különféle nem-daganatos tüdőbetegségekkel is összefüggésbe hozták már korábbi kutatások során, beleértve a RA-ILD-t és a cisztás fibrózist (69,88-91). A RA-ILD-ben a HE4 szintje összefüggésbe hozható a betegség súlyosságával, emelkedett szintje rossz prognózist jelent (91).

Végül a szöveti polipeptid antigén (TPA) a citokeratin 8, 18 és 19 keverékeként ismert. A TPA a hólyagrák specifikus markere, de más tumormarkerekkel kombinálva a proliferáció indikátora is a legtöbb szolid rosszindulatú daganatban (92,93). A RA és a TPA esetleges kapcsolatáról az irodalmi adatok korlátozottak, korábbi vizsgálataink során nem tapasztaltunk emelkedett TPA szintet RA-ban (93).

Néhány évvel ezelőtt az elsők között vizsgáltuk bizonyos TAA-k termelődését RA-ben. Mértük a szérumban CEA, CA19-9, CA125, CA15-3 és CA72-4 szinteket RA-s betegekben és egészséges kontrollokban. A kontrollokhoz képest szignifikánsan több RA-beteg mutatott rendellenesen magas CA125, CA19-9 és CA15-3 szinteket. Ezenkívül a RA-ben szenvedő betegek mintájában a CA125 és CA19-9 szérumszintje magasabb volt a kontrollokhoz képest. Továbbá a CEA szintje RA-ben szoros összefüggést mutatott a szérumban RF koncentrációval (63).

Célkitűzések

Az immunterápiák az onkológiai betegségek kezelésében forradalmi áttörést jelentettek, mivel képesek a szervezet immunrendszerének aktiválásával daganatellenes hatást elérni. Újszerű terápiás megközelítésnek számítanak, az általuk kiváltott mellékhatásokkal kapcsolatos ismereteink még korlátozottak.

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

Az onkológiai immunterápiákhoz hasonlóan az autoimmun betegségek kezelése szintén intenzív immunmodulációt igényel, ezek patho- és hatásmechanizmusa szintén aktív kutatás tárgyát képezi világszerte. A TAA-k mind az onkológiai, mind az autoimmun betegségek (RA, RA-ILD) során emelkedett értéket mutathatnak a betegek szérumában; ez a közös jellemző a pathomechanizmusok vagy a terápiás lehetőségek közös elemeire is utalhat. Ugyanakkor mind a TAA-k autoimmun folyamatokban betöltött szerepe, mind a RA kezelésében alkalmazott célzott terápiák TAA-termelésre gyakorolt hatása mai tudomásunk szerint csak részben ismert. Célunk volt, hogy az immunmoduláció hatásainak vizsgálatát az onkológiai kórképek mellett kezelt autoimmun betegeket is bevonjunk, különös tekintettel az immunterápiák és célzott terápiák által kiváltott immunválaszokra és azok szisztémás következményeire. Hét különböző TAA szint változását vizsgáltuk tofacitinibbel kezelt RA-s betegekben (2. vizsgálat).

Továbbá vizsgáltuk a TAA-termelődés esetleges kapcsolatát a betegség aktivitásával, a gyulladáshoz markerekkel, citokinekkal, angiogén növekedési faktorokkal, adhéziós molekulákkal és az érrendszerben bekövetkező kóros elváltozásokkal, amelyet

az ultrahangos technikával vizsgált ccIMT, FMD és cfPWV alapján határoztunk meg (2. vizsgálat).

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

Betegek és módszerek

1. vizsgálat

Pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt daganatos betegek retrospektív elemzése

Az immunellenőrzőpont gátlóval kezelt daganatos betegek jellemzői

2017 június és 2021 május között a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Onkológiai Klinikán és Pulmonológiai Klinikán 207 beteg részesült pembrolizumab vagy nivolumab terápiában. A betegek között 138 férfi és 69 nő volt. 157 beteg nivolumab, 50 beteg pembrolizumab terápiát kapott. A betegek jellemzőit a 3. táblázat tartalmazza (lásd Eredmények fejezet). Az átlagéletkor $64,6 \pm 8,2$ év volt, míg a terápia megkezdésekor $62,6 \pm 9,8$ év volt (lásd Eredmények fejezet, 3. táblázat). Az immunterápia alatt a betegek nem részesültek további kemoterápiában vagy sugárkezelésben. Minden beteg 2021. december 31-ig utánkövetés alatt állt.

Adatelemzés és statisztikai analízis

Az adatgyűjtés során valamennyi beteg dokumentációját retrospektív módon részletesen áttekintettük, és a szükséges adatokat egy Excel-táblázatba rögzítettük. A statisztikai elemzést az SPSS 26-os verziójával (IBM, Armonk, NY, USA) végeztük el. Az adatok folytonos változók esetében átlag \pm szórás, kategoriális változók esetében százalékos arányformában kerültek kifejezésre. A folytonos változók eloszlását Kolmogorov–Smirnov-teszttel vizsgáltuk. Mivel az adatok eloszlása nem normál eloszlást követett, így nemparaméteres tesztek alkalmaztunk. A folytonos változók összehasonlítását Mann–Whitney-próbával, míg a nominális változókét kinegyzet (χ^2) vagy Fisher-féle egzakt teszttel végeztük, az alkalmazhatóságtól függően.

Két folytonos változó közötti korrelációt Spearman-féle rangkorrelációs teszttel határoztuk meg.

Bináris logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk az immunmediált mellékhatások (irAE-k) prognosztikai tényezőinek értékeléséhez. Továbbá Forward Likelihood Ratio (LR) módszerrel a független prognosztikai tényezőket is meghatároztuk. A Receiver Operating Characteristic (ROC) görbék minden lehetséges küszöbérték esetében megmutatták az adott teszt érzékenységét és specificitását. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

2. vizsgálat

Tumorasszociált antigének elemzése tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegekben

A betegek jellemzői

Ebbe a vizsgálatba 30 aktív RA-ban szenvedő beteg került bevonásra. A betegek jellemzőit a 6. táblázat (lásd Eredmények fejezet) tartalmazza. A bevonási kritériumok között szerepelt a 2010-es Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége (EULAR) és az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) RA-osztályozási kritériumai szerinti egyértelmű RA-diagnózis (94), a kiinduláskor meghatározott közepes vagy magas betegségaktivitás (DAS28 > 3,2), valamint a célzott terápia klinikai javallata. A betegek egy része (n=16) korábban nem részesült célzott terápiában, másik része (n=14) pedig valamely biológiai terápia abbahagyása, majd megfelelő kimosási időszak lejárta után kapott tofacitinib kezelést. A kizárási kritériumok közé tartozott az RA-n kívüli gyulladásos betegségek megléte, akut vagy a közelmúltban zajlott fertőzés, a JAK-gátlás szokásos ellenjavallatai, kezeletlen szív- és érrendszeri betegség vagy magasvérnyomás betegség, krónikus vese- vagy májelégtelenség, valamint a vizsgálatot megelőző 10 éven belül diagnosztizált rosszindulatú daganatos betegség. Minden beteg napi kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinib terápiaiban részesült methotrexattal (MTX) (n=23) vagy leflunomiddal kombinációban (n=7). A betegek a MTX-ot és a leflunomidot a jelen vizsgálatot megelőző legalább egy éven keresztül stabil dózisban szedték. A vizsgálat teljes időtartama alatt ezen DMARD-ok dózisában módosítás nem történhetett. Bár a betegek többsége korábban szedett kortikoszteroidokat, a vizsgálatot megelőző legalább 3 hónapban, illetve a vizsgálat ideje alatt egyik beteg sem részesült kortikoszteroid kezelésben. A klinikai értékeléseket a kiinduláskor, illetve 6 és 12 hónap elteltével végeztük el. Négy beteg (mindkét karon 2-2 fő) a 6 hónapos követést teljesítette, de az egyéves kezelést nem fejezte be. 26 beteg fejezte be az egyéves kezelési periódust, így ők kerültek véglegesen bevonásra az adatkiértékelésbe.

Klinikai betegvizsgálat

A vizsgálat első lépéseként részletes anamnézist vettünk fel a betegektől, melyben rákérdeztünk az esetleges cardiovascularis betegségek jelenlétére a kórelőzményben, az aktuális dohányzási szokásokra, az angina pectoris jellegű mellkasi fájdalom előfordulására, a magasvérnyomásra, valamint a diabetes mellitus fennállására a vizsgálat kezdetét megelőző 2 évben (lásd Eredmények fejezet, 6. táblázat). A kiinduláskor, illetve a tofacitinib kezelés megkezdését követő 3, 6 és 12. hónapban további klinikai- és laborvizsgálatok, fizikális vizsgálat történt.

Az érrendszer ultrahangos vizsgálata

Kiinduláskor, illetve az utánkövetés során ccIMT, FMD és cfPWV ultrahangos érvizsgálatokat végeztünk el. A vizsgálatok a klinikai gyakorlatban rendszeresített útmutatók és előírások alapján kerültek elvégzésre (58). Mivel ennek a vizsgálatnak az eredményeit korábban máshol már közöltük, a jelen tanulmányban ezen eredmények kizárólag a korrelációs analízishez kerültek felhasználásra.

Laboratóriumi mérések és betegségaktivitás

A vörösvértest-süllyedés (We) standard eljárással került meghatározásra. A szérum magas érzékenységű C-reaktív fehérje (hsCRP; normálérték: ≤ 5 mg/l) és az IgM RF (normálérték: ≤ 50 IU/ml) meghatározása kvantitatív nefelometriával történt (Cobas Mira Plus, Roche Diagnostics, Bázél, Svájc), CRP és RF reagensek (mindkettő Dialab Ltd, Budapest, Magyarország) felhasználásával. A szérum mintákban lévő ACPA (anti-CCP) autoantitesteket második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszttel mutatták ki (Euro Diagnostica, Malmö, Svédország; normálérték: ≤ 25 IU/ml). Az assay-ek a gyártó utasításai szerint kerültek elvégzésre. A RA betegség aktivitása a DAS28-CRP (3 változós) pontszám alapján került kiszámításra.

Tumorasszociált antigének és egyéb biomarkerek

A szérum TAA-ek koncentrációi, beleértve a CEA-t (normálérték: $< 3,4$ $\mu\text{g/L}$), CA15-3-at (normálérték: < 25 kIU/L), CA19-9-et (normálérték: < 34 kIU/L), CA125-öt

(normálérték: <35 kIU/L), CA72-4-et (normálérték: <6,9 kIU/L), HE4-et (normálérték: <70 pmol/L) és TPA-t (normálérték: <75 U/L), valamint a tumor nekrozis faktor- α -t (TNF- α ; normálérték: <136,3 pg/ml), interleukin-6-ot (IL-6; normálérték: <3,7 pg/ml), IL-8/CXCL8-at (normálérték: <120,1 pg/ml), vascularis endothelialis növekedési faktort (VEGF; normálérték: <204,2 pg/ml) és a vérlemezke-endotélsejt adhéziós molekula-1-et (PECAM-1; normálérték: <26,9 ng/ml) áramlási citometriával, gyöngyalapú multiplex assay segítségével kerültek meghatározásra (Human Angiogenesis Panel 1, 10-plex, LEGENDplex, BioLegend, San Diego, CA, USA). Az adatok elemzése a LEGENDplex szoftverrel történt. A normálértékek normál humán szérumminták alapján kerültek meghatározásra. Az assay-k a gyártó utasításai szerint kerültek elvégzésre. A tofacitinib-kezelés keringő citokinekre és angiogén növekedési faktorok szintjére gyakorolt hatásáról külön publikáció számolt be (95), jelen tanulmányban ezek az adatok kizárólag a korrelációs analízishez kerültek felhasználásra.

Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést az SPSS 26.0 verziójú szoftverrel (IBM, Armonk, NY, USA) végeztük. Az adatokat folytonos változók esetén átlag \pm szórás, kategoriális változók esetén pedig százalékos formában adtuk meg. A folytonos változók eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel értékeltük. A folytonos változók elemzésére párosított kétmintás t-próbát és Wilcoxon-tesztet alkalmaztunk. A nominális változók csoportok közötti összehasonlítását khi-négyzet próbával vagy Fisher-féle egzakt teszttel végeztük, az alkalmazhatóságtól függően. A korrelációk Pearson-féle analízissel kerültek meghatározásra. Az önálló összefüggések vizsgálata érdekében egyváltozós és többváltozós lineáris regressziós elemzést alkalmaztunk lépésenkénti módszerrel, ahol a TAA-szintek szolgáltak függő változóként, míg az összes többi paraméter független változóként szerepelt. A β standardizált regressziós együtthatóval jellemeztük a vizsgált változók közötti lineáris kapcsolat erősségét és irányát. Általános lineáris modell (GLM) keretében végzett ismételt mérések varianciaanalízisét (RM-ANOVA) alkalmaztuk annak meghatározására, hogy a különböző biomarkerek milyen további hatással vannak a TAA-szintek 12 hónap alatti változásaira (függő változó). Az eredmények varianciaanalízisével (két utas RM-ANOVA) vizsgáltuk a TAA-szintek egy év alatti változásai és más vizsgált paraméterek egy év alatti változásai közötti összefüggéseket.

Az RM-ANOVA és a kétutas RM-ANOVA elemzések során a hatás nagyságának jellemzésére a parciális η^2 érték szolgált, ahol 0,01 kis, 0,06 közepes, míg 0,14 nagy hatást jelezte (96,97). A $p < 0,05$ értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az érrendszeri ultrahang mérések megbízhatóságát az elemek közötti korrelációval, valamint egy adott értékelőre vonatkozó osztályon belüli korrelációval (ICC) vizsgáltuk.

Eredmények

1. vizsgálat

Pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt daganatos betegek retrospektív elemzése

A kezelt betegek jellemzőinek feltérképezése

Az ebbe a vizsgálatba bevont 207 beteg közül 157 fő nivolumab-, míg 50 fő pembrolizumab terápiában részesült ($p < 0,01$; 3. táblázat). A kezelések terápiás vonala szerint 29 beteg elsővonalbeli, 159 másodvonalbeli, míg 19 fő harmad- vagy többed vonalban kapta az ICI kezelést. Az adatok lezárásának időpontjában a kezelés átlagos időtartama $2,03 \pm 0,69$ év volt, a páciensek átlagosan $16,6 \pm 13,7$ kezelési ciklust kaptak, és összesen 125 beteg kapott legalább 9 ciklus terápiát. A vizsgált időszak végén a betegek 27%-a ($n=55$) még aktív terápiában részesült, míg 73%-nál ($n=152$) a kezelés már befejeződött (3. táblázat). A terápia megszakítás okát tekintve a leggyakoribb ok a betegség progressziója volt, amely 105 esetben (69%) vezetett a kezelés leállításához. Továbbá a kezelés végét jelentette 29 betegnél (19%) az elhalálozás, 6 esetben (4%) a komplett remisszió elérése, 3 beteg (2%) saját kérésére történt a megszakítás, további 3 esetben (2%) az ok ismeretlen volt (3. táblázat). A daganattípusok megoszlását a 3. ábra szemlélteti. A leggyakoribb malignitás a tüdőrák volt ($n=127$), ezt követték a vesedaganatok ($n=34$), a tonsillo-pharyngealis daganatok ($n=14$), valamint a húgyhólyagdaganatok ($n=11$).

A nivolumab kezelési karban a férfi/nő arány 107/50 volt. A bevont betegek átlagéletkora $62,3 \pm 10,1$ évnek adódott. A vizsgálatba összesen 157 beteg került bevonásra, akik közül 4 fő elsővonalbeli, 123 fő másodvonalbeli, míg 15 beteg harmad- vagy annál későbbi vonalban kapta a kezelést. Az immunterápia átlagos időtartama $2,13 \pm 0,90$ év volt, a betegek átlagosan $18,9 \pm 19,3$ ciklus immunterápiában részesültek,

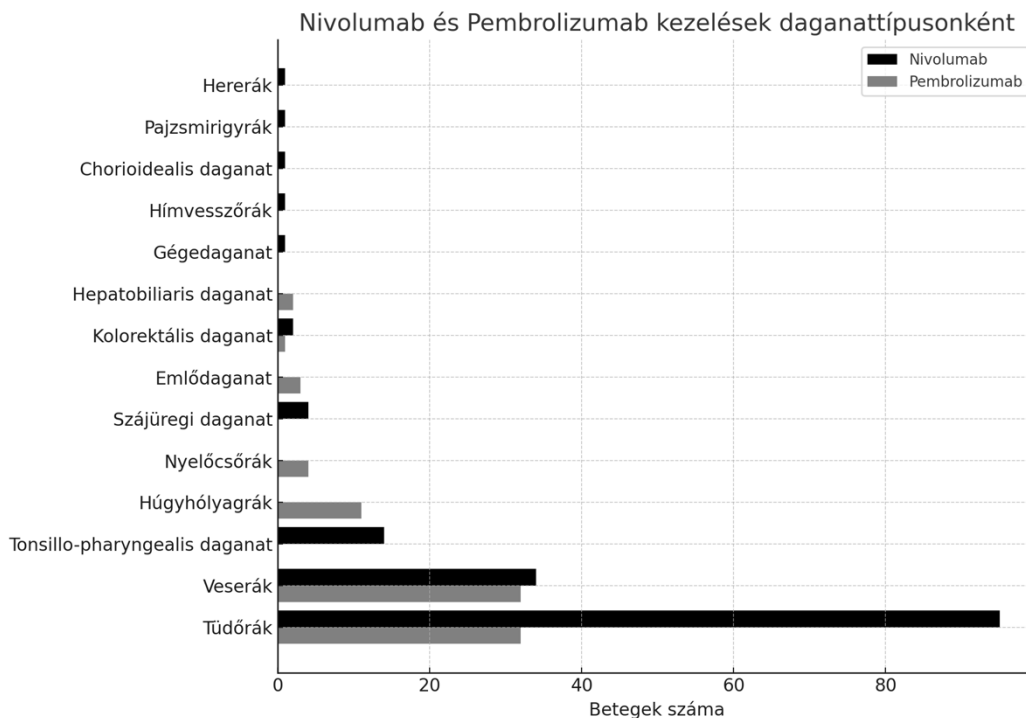
közülük 97 fő kapott legalább 9 terápiás ciklust (3. táblázat). A vizsgált időszak végén a betegek 25%-a (n=40) még aktív kezelés alatt állt, 75%-ánál (n=117) a terápia már befejeződött. A terápia megszakításának vagy módosításának leggyakoribb oka a betegség progressziója volt, amely az esetek 74%-ában (n=86) fordult elő. További okok voltak: 19 esetben (16%) halálozás, 5 esetben (4%) komplett remisszió, 3 esetben (2%) terápia indukálta szövődmény, 2-2 esetben (2-2%) a beteg saját kérése, illetve ismeretlen ok szerepelt (3. táblázat).

A nivolumab kezelésben részesülők körében a leggyakrabban előforduló malignitás a tüdődaganat volt (n=95), ezt követte a vesetumor (n=34), a tonsillopharyngealis régió malignitásai (n=14), a nyelőcsődaganat (n=4), valamint a szájüregi daganatok (n=4) (3. ábra).

A pembrolizumab terápiában részesülő betegcsoportban a férfi/nő arány 31/19 volt. A kezelés megkezdésekor a betegek átlagos életkora $65,2 \pm 11,3$ évnek adódott, míg a terápia megkezdésekor ez az érték $63,4 \pm 11,2$ év volt. Az 50 főből álló kohorszban 25 fő elsővonalban, 21 fő másodvonalban, míg 4 fő harmad- vagy további vonalbeli kezelési formaként kapta a pembrolizumab-alapú immunterápiát. Az átlagos kezelési időtartam $1,86 \pm 0,86$ év volt. A vizsgált időszak végén a betegek 30%-a (15 fő) még aktív immunterápiában részesült, míg a többségnél (35 fő, 70%) valamilyen okból a kezelés megszakítására került sor. A terápia megszakításának vagy módosításának leggyakoribb oka a betegség progressziója volt, amely 19 esetben fordult elő, azaz a betegek 54%-ánál. Ezt követte a halálozás (10 eset, 29%), a komplett remisszió elérése (1 eset, 3%), a kezeléssel összefüggésbe hozható szövődmény (3 eset, 8%), a beteg kérésére történő megszakítás (1 eset, 3%), valamint ismeretlen ok (1 eset, 3%) (3. táblázat). A betegek átlagosan $13,9 \pm 12,2$ terápiás ciklusban részesültek, és összesen 28 fő kapott legalább 9 ciklusnyi kezelést (3. táblázat). A leggyakrabban előforduló daganattípus a tüdőrák volt, ezt követte a vesedaganat, hólyagdaganat (3. ábra).

Vizsgálataink utolsó fázisában a pembrolizumabbal, illetve a nivolumabbal kezelt betegcsoportok összehasonlítását végeztük el. A mintában háromszor annyi beteg kapott nivolumab kezelést, mint pembrolizumabot. Szignifikáns statisztikai eltérés mutatkozott a kezeléseik vonalbeliségének vizsgálata során is: a nivolumabbal kezelt betegek 88%-a másodvonalbeli immunterápiában részesült, míg a pembrolizumabot kapó betegek

esetében az elsővonalbeli alkalmazás aránya 50%, a másodvonalbeli pedig 42% volt ($p < 0,01$). Egyéb vizsgált paraméterek – nem, kezelés kezdetekor fennálló életkor, a kezelés időtartama, a terápiás ciklusok száma, legalább 9 ciklusban részesülő betegek száma, valamint az aktív vagy már megszakított kezelés és annak indoka – tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (3. táblázat). A daganattípust tekintve nivolumab kezelést kapott a tüdődaganatos betegek 75%-a, vesedaganatosok közül 34 fő, tonsillo-pharyngealis daganatos betegek közül 14 fő, nyelőcsőrákos betegek közül 4 fő és szájüregi daganatos betegek közül 4 fő. Pembrolizumab kezelést kapott a tüdődaganatos betegek 25%-a, valamint az összes húgyhólyag- (11 fő) és emlőrákos (3 fő) beteg (3. ábra)



3. ábra: A nivolumab és pembrolizumab kezelésben részesült betegek daganattípusok szerint, a számok az adott daganattípusban kezelt betegek számát mutatják.

3. táblázat: **Betegjellemzők, karakterisztikák és klinikai kimenetek ICI-terápiák szerint** *Az adatok az átlag \pm SD formájában vannak kifejezve. A nivolumab és pembrolizumab csoportok közötti szignifikáns különbségeket félkövér dőlt betűvel jelöltük.

| | Összes | Kezelés | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| | | Nivolumab | Pembrolizumab | p érték |
| Betegek száma (n) | 207 | 157 | 50 | <i>p<0,01</i> |
| Nő / Férfi arány | 69 / 138 | 50 / 107 | 19 / 31 | p=0,422 |
| Életkor (évek)* | 64,6 \pm 8,2 | 64,4 \pm 9,9 | 65,2 \pm 11,3 | p=0,209 |
| Életkor a terápia kezdetekor (évek)* | 62,6 \pm 9,8 | 62,3 \pm 10,1 | 63,4 \pm 11,2 | p=0,145 |
| Kezelés időtartama (évek)* | 2,03 \pm 0,69 | 2,13 \pm 0,90 | 1,86 \pm 0,86 | p=0,051 |
| Ciklusok átlagos száma* | 16,6 \pm 13,7 | 18,9 \pm 19,3 | 13,9 \pm 12,2 | p=0,120 |
| Betegek száma, ahol a ciklusok száma \geq 9, n (%) | 125 (60) | 97 (62) | 28 (56) | p=0,466 |
| Kezelés vonalbelisége, n (%) | | | | <i>p<0,01</i> |
| Elsővonalbeli | 29 (14) | 4 (2) | 25 (50) | |
| Másodvonalbeli | 159 (77) | 138 (88) | 21 (42) | |
| Harmad- vagy többvonalbeli | 19 (9) | 15 (10) | 4 (8) | |
| Folyamatban levő vagy korábbi kezelés, n (%) | | | | |
| Folyamatban levő kezelés | 55 (27) | 40 (25) | 15 (30) | p=0,554 |
| Korábbi kezelés | 152 (73) | 117 (75) | 35 (70) | p=0,549 |
| Az első ICI terápia megszakítása vagy leváltása, n (%) | | | | |
| Progresszió | 105 (69) | 86 (74) | 19 (54) | |
| Komplett remisszió | 6 (4) | 5 (4) | 1 (3) | |
| Exitus letalis | 29 (19) | 19 (16) | 10 (29) | |
| Mellékhatás | 6 (4) | 3 (2) | 3 (8) | |
| Beteg kérésére | 3 (2) | 2 (2) | 1 (3) | |
| Nincs adat | 3 (2) | 2 (2) | 1 (3) | |
| Összesen | 152 (100) | 117 (100) | 35 (100) | p=0,078 |
| PFS ICI után (hónapok) | 16,6 \pm 16,0 | 16,7 \pm 16,4 | 16,1 \pm 14,8 | p=0,677 |

Rövidítések: ICI – immunellenőrzőpont-gátló, PFS – progressziómentes túlélés.

Az immunterápiával összefüggésbe hozható mellékhatások leíró statisztikai jellemzői

A 4. táblázat az immunterápia indukált mellékhatásokkal kapcsolatos részletes információkat tartalmazza. Az összes (n=207) beteg közül 66 főnél (32%) tapasztaltunk összesen 103 immunterápia indukálta mellékhatást. A legalább 1 mellékhatással bíró betegek 55%-ánál (n=36) egy, 35%-ánál (n=23) kettő, míg 10%-ánál (n=7) három különböző mellékhatást tapasztaltunk. A legtöbb esetben pajzsmirigy eredetű mellékhatásokat tapasztaltunk (33 eset; az irAE-t mutató betegek 50%-a), gyakoriság tekintetében ezt követte a dermatológiai érintettség (25 eset; 38%), illetve pneumonitis fordult elő 14 esetben (21%), valamint gastrointestinalis érintettség 13 esetben (20%). Emellett előfordult nephropathia (7 eset; 11%), hepatopathia (6 eset; 9%), conjunctivitis (2 eset; 3%), pancreatitis (1 eset; 1,5%), polyneuropathia (1 eset; 1,5%) és polyarthritus (1 eset; 1,5%) is (4. ábra).

Az anti-PD-1-kezelésben részesült betegeknél az irAE-k átlagosan $10,0 \pm 10,4$ kezelési ciklus után jelentkeztek. Nivolumab esetén ez az érték $12,0 \pm 11,8$ ciklus, míg pembrolizumab esetén $7,0 \pm 5,7$ ciklus volt ($p=0,034$). Amennyiben egynél több irAE alakult ki a kezelés során, abban az esetben az első mellékhatás megjelenéséig eltelt idő került rögzítésre (4. táblázat).

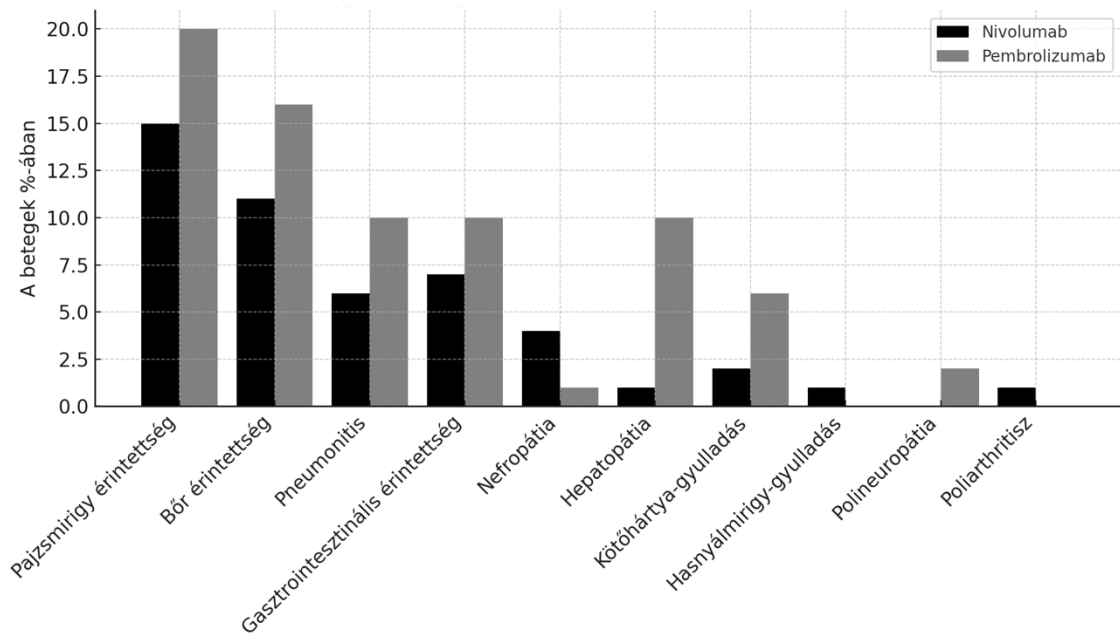
Az irAE-k súlyosságát tekintve a Grade 1, Grade 2, Grade 3 fokozatú mellékhatások aránya az összes anti-PD-1-kezelt beteg esetében 60%-35%-5%, a nivolumab esetén ez 50%-46%-4%, míg a pembrolizumab-kezelésben 80%-14%-6% volt (4. táblázat). A legtöbb irAE-t NSAID-kkel, KS-okkal vagy más immunszuppresszív szerekkel jól lehetett kontrollálni. Mindössze 6 irAE esemény (az összes beteg 3%-a) miatt kellett a kezelést felfüggeszteni, ebből 3 beteg a nivolumab és 3 beteg a pembrolizumab csoportban volt.

4. táblázat *Nivolumab és pembrolizumab immunterápia okozta mellékhatások statisztikai elemzése*

| | Összes | Kezelés | | |
|--|------------|-------------|---------------|----------------|
| | | Nivolumab | Pembrolizumab | p érték |
| Betegek száma, n | 207 | 157 | 50 | |
| Legalább egy mellékhatást elszenvedő betegek száma és összes betegen belüli aránya, n (%) | 66 (32%) | 45 (29%) | 21 (42%) | p=0,078 |
| Betegek száma és aránya a mellékhatással bíró betegeken belül | | | | |
| 1 irAE (%) | 36 (55%) | 26 (58%) | 10 (48%) | p=0,566 |
| 2 irAEs (%) | 23 (35%) | 15 (33%) | 8 (8%) | |
| 3 irAEs (%) | 7 (11%) | 4 (9%) | 3 (14%) | |
| Mellékhatások száma összesen és betegenkénti átlag, n; \bar{x} | 103; 0,497 | 68; 0,433 | 35; 0,7 | |
| Terápiás ciklusok száma az első irAE megjelenését megelőzően, n* | 10±10,4 | 12±11,8 | 7±5,7 | p=0,034 |
| Terápiás hetek száma az első irAE megjelenését megelőzően, n* | 24,20±23,3 | 26,45±25,10 | 19,38±18,85 | p=0,3498 |
| Mellékhatások súlyossági foka | | | | |
| Grade 1, n (%) | 62 (60%) | 34 (50%) | 28 (80%) | p=0,027 |
| Grade 2, n (%) | 36 (35%) | 31 (46%) | 5 (14%) | |
| Grade 3, n (%) | 5 (5%) | 3 (4%) | 2 (6%) | |
| Súlyossági fok gradusban kifejezett átlaga* | 1,53±0,63 | 2,00±0,61 | 1,35±0,65 | |

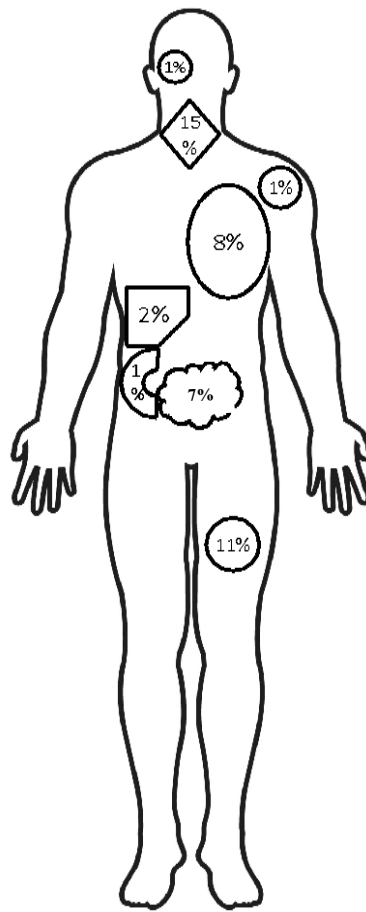
*Az adatok az átlag ± SD formájában vannak kifejezve. A nivolumab és pembrolizumab csoportok közötti szignifikáns különbségeket **félkövér dőlt** betűvel jelöltük.

Rövidítések: irAE – immunmediált mellékhatás



4. ábra: A nivolumab és pembrolizumab kezelés mellett kialakult mellékhatások gyakorisága, érintett szervrendszerekként, az adott kezelésben részesülő összes betegszámra vonatkoztatva.

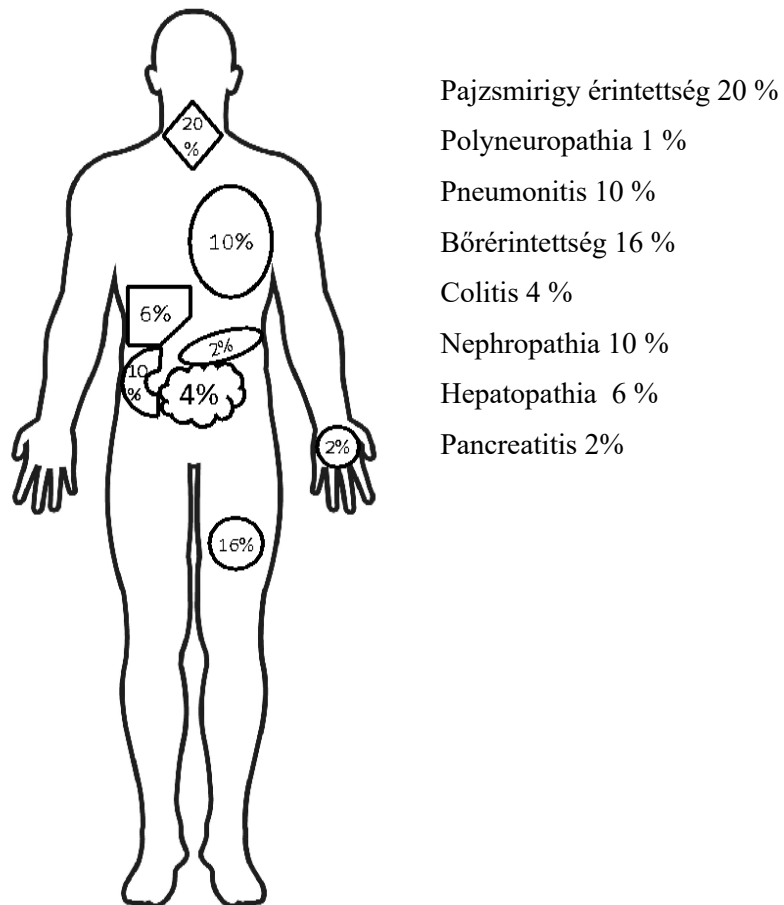
A 157 nivolumabbal kezelt beteg közül 45 főnél (a nivolumabbal kezelt betegek 29%-a) jelent meg mellékhatás (összesen 68): 26 főnél (a nivolumabbal kezelt betegek 58%-a) 1 mellékhatás, 15 főnél (33%) két mellékhatás, míg 4 főnél (9%) három vagy annál több mellékhatás jelent meg. Ebben a csoportban a leggyakoribb irAE-k a következők voltak: pajzsmirigy-érintettség (23 eset, a nivolumab-kezelésben részesült, irAE-t mutató betegek 30%-a), dermatológiai elváltozások (17 eset; 38%), gastrointesztinális tünetek (11 eset; 24%) és pneumonitis (9 eset; 20%). Emellett megfigyeltünk hepatopathiát (3 eset; 7%), nephropathiát (2 eset; 4%), conjunctivitist (2 eset; 4%) és polyarthritist (1 eset; 2%) is (5. ábra).



Pajzsmirigy érintettség 15 %
 Polyarthrit 1 %
 Conjunctivitis 1 %
 Pneumonitis 8 %
 Bőrérintettség 11 %
 Colitis 7 %
 Nephropathia 1 %
 Hepatopathia 2 %

5. ábra: *A nivolumab-terápiában részesült betegek körében megfigyelt irAE-k megoszlása egyes szervrendszerekben, %-os arányban kifejezve, az arányokat az összes nivolumab terápiában részesült betegre vonatkoztattuk.*

A pembrolizumab kezelésben részesült betegek alcsoportjában az 50 beteg közül 21-nél (42%) összesen 35 irAE jelentkezett (4. táblázat). Ezek közül 10 betegnél (a mellékhatást mutató pembrolizumabbal kezelt betegek 48%-a) egyféle, 8 betegnél (38%) kétféle, míg 3 betegnél (14%) három különböző irAE alakult ki (4. táblázat). Ebben a csoportban a leggyakoribb immunmediált mellékhatások (irAE-k) a következők voltak: pajzsmirigy-érintettség (10 eset; a szövődményt mutató pembrolizumabbal kezelt betegek 48%-a), dermatológiai elváltozások (8 eset; 38%), nephropathia (5 eset; 24%) és pneumonitis (5 eset; 24%). Emellett megfigyeltünk hepatopathiát (3 eset; 14%), gastrointestinalis toxicitást (2 eset; 10%), pancreatitist (1 eset; 5%) és polyneuropathiát (1 eset; 5%) is (6. ábra).



6. ábra: *A pembrolizumab terápiában részesült betegek körében megfigyelt immunmediált mellékhatások megoszlása egyes szervrendszerekben, %-os arányban kifejezve, az arányokat az összes pembrolizumab terápiában részesült betegre vonatkoztattuk*

A nivolumab- és pembrolizumab kezelésben részesülő betegeket összehasonlítva nem találtunk jelentős különbséget az immunmediált szövődeményeket produkáló betegek arányában ($p=0,078$), illetve a különböző típusú irAE-k relatív számában sem ($p=0,566$). Az egyes mellékhatások konkrét vizsgálatakor arra jutottunk, hogy a veseérintettség szignifikánsan gyakoribb volt a pembrolizumabbal kezelt csoportban ($p=0,010$). Ezenkívül más különbség nem volt a két csoportban a konkrét mellékhatások összehasonlítását illetően. Érdekesség, hogy a nivolumabbal kezelt betegcsoport esetében a mellékhatások szignifikánsan ($p=0,034$) későbbi ciklusokban jelentkeztek a pembrolizumab csoporthoz képest, azonban a hetekben kifejezett adatok összehasonlítása

során a különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,3498$). Ez alapján megállapítható, hogy a korábban ciklusokban észlelt különbség a két készítmény eltérő adagolási ütemezéséből adódott és nem tükröz valós időbeli eltérést. Míg a nivolumabhoz társuló irAE-k megközelítőleg egyenlő arányban jelentek meg Grade 1-es és 2-es fokozatban, addig a pembrolizumab-kezelés az esetek 80%-ában Grade 1-es fokozatú, enyhe irAE-khez vezetett ($p=0,027$) (4. táblázat).

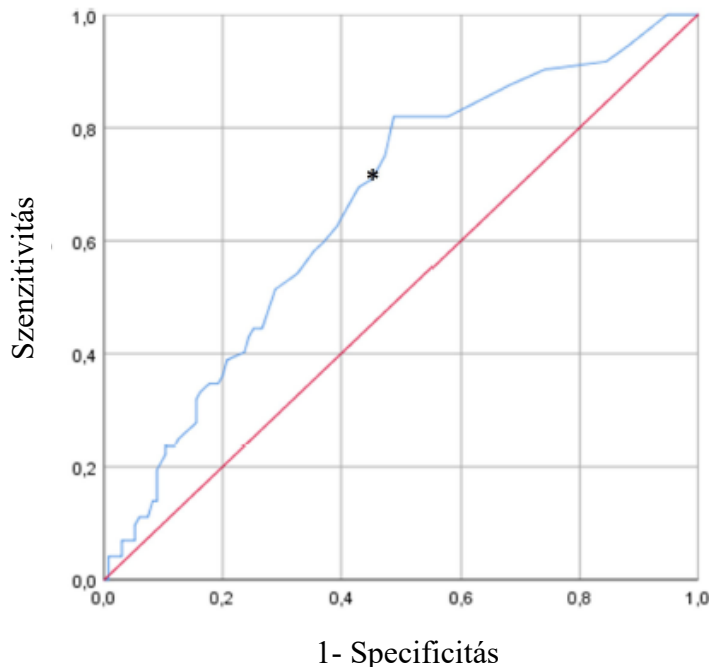
Az immunmediált mellékhatások kialakulásával összefüggő tényezők

A mellékhatást produkáló ($n=66$) és nem produkáló ($n=141$) betegcsoport összehasonlítása esetén azt tapasztaltuk, hogy azok a betegek, akiknél legalább egy mellékhatás alakult ki, szignifikánsan több terápiás ciklust kaptak ($21,8\pm 18,7$ versus $15,8\pm 17,4$; $p=0,002$) és életkoruk is alacsonyabb volt a kezelés kezdetekor ($60,7\pm 10,8$ versus $63,4\pm 10,1$ év; $p=0,042$). Az irAE-k száma korrelált a kezelési ciklusok számával az adott beteg esetében ($R=0,227$; $p=0,001$). Az egyszerű Spearman-korrelációs analízis elvégzése során az immunmediált mellékhatások kialakulása pozitív, szignifikáns összefüggést mutatott a progressziómentes túlélés (PFS) hosszával ($R=0,264$; $p<0,001$), az alkalmazott ICI-kezelési ciklusok számával ($R=0,273$; $p<0,001$), valamint a jelenlegi (folyamatban lévő) ICI-terápiával ($R=0,183$; $p=0,008$). Az irAE-k száma szintén szignifikáns összefüggést mutatott a PFS hosszával ($R=0,263$; $p<0,001$), az ICI-kezelési ciklusok számával ($R=0,276$; $p<0,001$), illetve a jelenlegi ICI-kezeléssel ($R=0,193$; $p=0,005$). Végül elmondható, hogy az első irAE kialakulását megelőzően alkalmazott ICI-ciklusok száma is szoros korrelációt mutatott a PFS hosszával ($R=0,603$; $p<0,001$) (5. táblázat).

A mellékhatások kialakulását befolyásoló lehetséges prognosztikai faktorok meghatározásához bináris regressziós analízist végeztünk. Az univariáns bináris logisztikus regressziós elemzésben nem volt szignifikáns eltérés a pembrolizumab és nivolumab kezelés mellett fellépő irAE-ek gyakoriságában (OR: 1,878 [95% CI: 0,980–3,599]; $p=0,058$). Azonban a Forward LR elemzésben a 2 készítmény mellett fellépő mellékhatások gyakoriságában vizsgált a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, az OR értéke 2,169 volt (95% CI: 1,089–4,321; $p=0,028$). Továbbá bináris logisztikus regressziós elemzés során szignifikáns eredményt adott, hogy a 9 vagy annál

több kezelési ciklus határértékként való alkalmazása megnövekedett kockázatot eredményez az immunterápia mellett megjelenő szövődmények tekintetében, az esélyhányados 3,328 volt ($p=0,004$). A Forward LR megerősítette az utóbbi eredményt, OR értéke 3,578 volt (95% CI: 1,875–6,831; $p<0,001$).

A ROC-analízis alapján 9 vagy több kezelési ciklus határértékkénti alkalmazása fokozottabb kockázatot jelentett immunmediált mellékhatások kialakulására (AUC= 0,662, [CI]: 0,58-0,738) (7. ábra).



7. ábra: *A ROC-analízis alapján 9 kezelési ciklus felett szignifikánsan megnő az immunterápia mellett fellépő mellékhatások kialakulásának valószínűsége. AUC= 0,662 Szenzitivitás: 72%, Specifitás: 54%*

A nivolumab és a pembrolizumab kezelések összehasonlítása során az irAE-k megjelenésének gyakoriságát is vizsgáltuk. A specifikus mellékhatásokat tekintve azt tapasztaltuk, hogy azok a betegek, akiknél pajzsmirigy érintettség alakult ki, több ciklus kezelést kaptak a mellékhatást egyáltalán nem produkáló csoporthoz képest ($23\pm 18,8$ versus $16,8\pm 17,7$; $p=0,04$). Azok a betegek, akiknél pneumonitis alakult ki nemkívánatos szövődményként, azok szintén több ciklus terápiában részesültek ($23,1\pm 12,0$ versus $17,3\pm 18,3$; $p=0,022$) és hosszabb ideig tartott a kezelésük ($2,5\pm 1,2$ versus $2,0\pm 0,9$ év; $p=0,032$) a pneumonitist nem tapasztaló betegekéhez képest. Nem találtunk szignifikáns

összefüggést a bőr érintettség, a gastrointestinalis mellékhatások, valamint egyéb specifikus mellékhatások és további vizsgált tényezők között.

5. táblázat: *A Spearman korrelációs vizsgálattal szignifikáns korrelációt mutató paraméterek.*

| 1. Paraméter | 2. Paraméter | R érték | P érték |
|--|----------------------------------|---------|---------|
| Mellékhatás kialakulása | PFS | 0,264 | <0,001 |
| | ICI ciklusok száma | 0,273 | <0,001 |
| | Jelenleg is fennálló ICI terápia | 0,183 | 0,008 |
| Mellékhatások száma | PFS | 0,263 | <0,001 |
| | ICI ciklusok száma | 0,276 | <0,001 |
| | Jelenleg is fennálló ICI terápia | 0,193 | 0,005 |
| Az első mellékhatás megjelenése előtti ICI ciklusok száma | PFS | 0,603 | <0,001 |

Rövidítések: *PFS: progressziómentes túlélés, ICI: immunellenőrzőpont gátló*

2. vizsgálat

Tumorasszociált antigének elemzése tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegekben

A betegek klinikai és vascularis jellemzői

A betegcsoporton végzett egyes vizsgálatok eredményei társszerző kutatók saját publikációjában korábban már közlésre kerültek (58,98). A vizsgálatunk során a 2×5 mg tofacitinib terápiában részesülő csoportból 2 beteg, valamint a 2×10 mg tofacitinib terápiában részesülő csoportból szintén 2 beteg kiesett a vizsgálatból. Így a kezdeti 30 betegből összesen 26 beteg fejezte be a vizsgálatot, az ő adataik kerültek elemzésre (58,96). Ezen 26 beteg jellemzőit a 6. táblázat (lásd Eredmények fejezet) tartalmazza.

Több publikáció alapján az egy éven át tartó tofacitinib-kezelés rendkívül hatékonynak bizonyult a RA kezelésében. Vizsgálatunkban a tofacitinib terápia szignifikánsan javította a DAS28, CRP és HAQ értékeket mind a 6., mind a 12. hónap végére (58,98). Az érrendszeri patofiziológiai paramétereket tekintve az FMD és a cfPWV értékekben nem volt kimutatható változás, míg a cIMT idő emelkedést mutatott (58). Kutatómunkánkban kizárólag a klinikai, betegségaktivitási és az érrendszeren végzett ultrahangvizsgálati adatokat használtuk fel a korábbi publikációk anyagából annak érdekében, hogy ezeket a TAA-eredményekkel összevethessük.

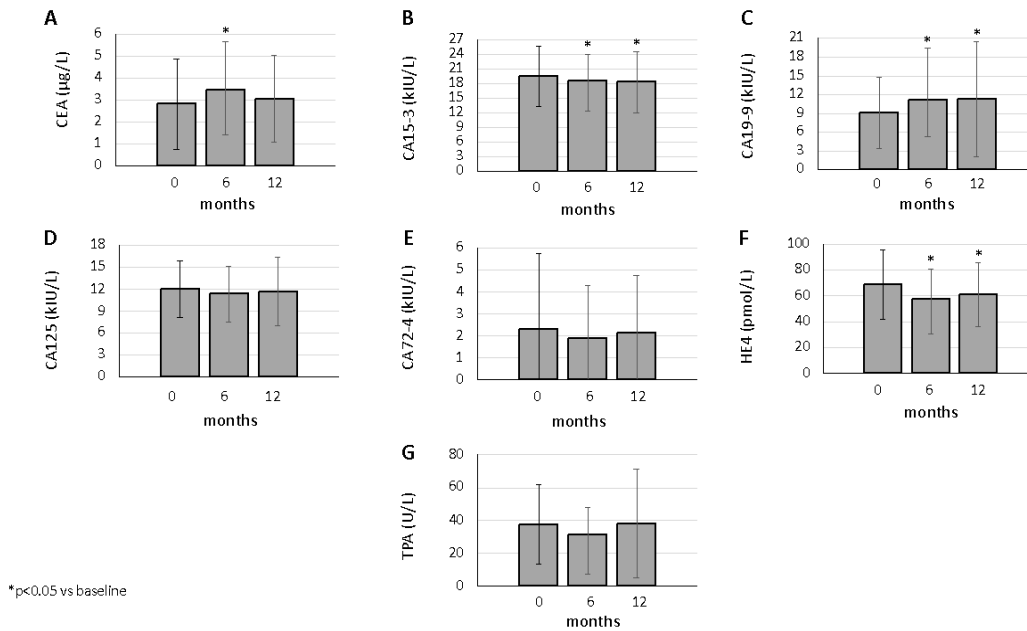
A vizsgált RA-s betegcsoportban a szérum CA15-3 szintek szignifikánsan csökkentek a kiindulási értékekhez képest (19,4±6,1 kIU/L) mind 6 hónapot (18,4±5,5 kIU/L; p=0,049), mind 12 hónapot (18,3±6,3 kIU/L; p=0,031) követő tofacitinib terápia után (8B ábra). A HE4 értékek hasonlóképpen szignifikánsan csökkentek a kiindulási értékekhez (68,7±26,6 pmol/L) képest mind 6 hónapot (57,6±22,9 pmol/L; p=0,001), mind 12 hónapot (61,1±24,5 pmol/L; p=0,014), követő tofacitinib terápia után (8F ábra). A CA19-9 szintek azonban az előzőekkel ellentétben szignifikáns emelkedést mutattak a kiindulási értékekhez (9,1±5,8 kIU/L) képest mind 6 (11,1±8,4 kIU/L; p=0,014) mind 12 hónap (11,4±9,2 kIU/L; p=0,008) terápiás időszakot követően (8C ábra). A CEA szintek

a kiindulási értékekhez ($2,82 \pm 2,06 \mu\text{g/L}$), képest átmenetileg emelkedtek 6 hónapot ($3,46 \pm 2,21 \mu\text{g/L}$; $p=0,029$) követően, azonban ez az emelkedés 12 hónapot ($3,05 \pm 1,97 \mu\text{g/L}$; $p=0,124$) követően már nem volt szignifikáns (8A ábra). A CA125, ($12,1 \pm 3,9 \text{ kIU/L}$; $11,5 \pm 3,7 \text{ kIU/L}$; $11,7 \pm 4,7 \text{ kIU/L}$; 8D ábra), CA 72-4 ($2,30 \pm 3,46 \text{ kIU/L}$; $1,90 \pm 2,42 \text{ kIU/L}$; $2,15 \pm 2,60 \text{ kIU/L}$; 8E ábra) és TPA ($37,7 \pm 24,0 \text{ U/L}$; $31,6 \pm 16,4 \text{ U/L}$; $38,2 \pm 33,2 \text{ U/L}$; 8G ábra) szintben nem tapasztaltunk szignifikáns változást a kiindulási értékekhez képest 6 és 12 hónapot követő terápia után.

6. táblázat: *A vizsgált betegpopuláció jellemzői*

| | Tofacitinib terápiaiban részesülő betegek |
|--|--|
| Betegek száma (n) | 26 |
| Nő / Férfi arány | 23 / 3 |
| Életkor (évek), átlag \pm SD (tartomány) | 51,9 \pm 9,7 (27-69) |
| BMI (kg/m²), átlag \pm SD (tartomány) | 30,3 \pm 7,4 (20,8-51,4) |
| Pozitív cardiovascularis anamnézis, n (%) | 6 (23,1) |
| Magasvérnyomás az anamnézisben, n (%) | 13 (50,0) |
| Diabetes mellitus az anamnézisben, n (%) | 2 (7,7) |
| Dohányzás jelenleg, n (%) | 7 (26,9) |
| Betegség időtartama (évek), átlag \pm SD (tartomány) | 7,5 \pm 4,8 (1-21) |
| RF pozitivitás, n (%) | 22 (84,6) |
| Anti-CCP pozitivitás n (%) | 22 (84,6) |
| DAS28 (kiindulási érték), átlag \pm SD | 5,12 \pm 0,82 |

Rövidítések: **BMI** - testtömeg index; **CCP** - ciklikus citrullinált peptid; **DAS28** - 28 ízület értékelésén alapuló betegségaktivitási index, **RF** - reuma faktor



8. ábra: *Tumormarkerek szintjei az egyéves tofacitinib-kezelés előtt (0. hónap), félidőben (6. hónap), és a kezelés végén (12. hónap): (A) CEA, (B) CA15-3, (C) CA19-9, (D) CA125, (E) CA72-4, (F) HE4, (G) TPA*

Minden esetben n=26. A * statisztikailag szignifikáns eltérést jelez a kiindulási értékhez képest (p<0,05).

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

7. táblázat: Azon RA-s betegek száma, akiknél a TAA-értékek a vizsgált időpontokban meghaladták a normál tartomány felső határát

| TAA | 0. hónap | 6. hónap | 12. hónap |
|--------|----------|----------|-----------|
| CEA | 8 | 13 | 11 |
| CA15-3 | 7 | 3 | 3 |
| CA19-9 | 0 | 0 | 0 |
| CA125 | 0 | 0 | 0 |
| CA72-4 | 2 | 1 | 1 |
| HE4 | 7 | 5 | 7 |
| TPA | 2 | 1 | 2 |

Rövidítések: TAA: tumorasszociált antigén, CEA: carcino-embriónális antigén, HE4: humán epididymis protein 4, TPA: Szöveti polipeptid antigén

Tumorasszociált antigén szintek összefüggései más paraméterekkel rheumatoid arthritisben

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

Vizsgálataink során azt is szeretnénk volna kideríteni, hogy a TAA szintek hosszabb távon befolyásolják-e az érrendszeri elváltozások kialakulását. Az egyváltozós regressziós elemzés alapján a CEA, a CA15-3, a CA125 és a HE4 különböző mértékű statisztikai korrelációt mutattak a ccIMT-vel, míg a CEA, a CA125 és a TPA eltérő mértékű összefüggésben álltak a cfPWV-vel ($p < 0,05$) (8. táblázat). A többváltozós regressziós elemzés megerősítette a CA15-3, HE4 ccIMT-vel való kapcsolatát, csakúgy, mint a TPA és cfPWV közötti összefüggést.

8. táblázat: *A TAA-k más paraméterekkel való összefüggéseinek egyváltozós és többváltozós elemzése*

| Függő változó | Független változó | Egyváltozós regressziós elemzés | | | | Többváltozós regressziós elemzés | | | |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------|---------|----------------|----------------------------------|--------|---------|----------------|
| | | β | p | B | 95% CI | β | p | B | 95% CI |
| TAA-k mint függő változók | | | | | | | | | |
| CEA-0 | TNF-0 | 0,487 | 0,012 | 0,057 | 0,014 – 0,100 | | | | |
| CEA-6 | RF-0 | 0,391 | 0,048 | 0,004 | 0 – 0,008 | | | | |
| | IMT-6 | 0,520 | 0,006 | 10,384 | 3,197 – 17,570 | 0,520 | 0,006 | 10,384 | 3,197 – 17,570 |
| CA153-0 | DAS28-0 | 0,442 | 0,023 | 4,911 | 1,222 – 7,888 | | | | |
| | IL6-0 | 0,565 | 0,003 | 0,075 | 0,029 – 0,121 | 0,565 | 0,003 | 0,075 | 0,029 – 0,121 |
| | PECAMI-0 | 0,486 | 0,012 | 0 | | | | | |
| CA153-6 | DAS28-6 | 0,530 | 0,005 | 4,584 | 1,493 – 7,676 | | | | |
| | IL6-0 | 0,631 | 0,001 | 0,075 | 0,036 – 0,113 | | | | |
| | PECAMI-6 | 0,593 | 0,001 | 0 | | 0,593 | 0,001 | 0 | |
| CA153-12 | DAS28-6 | 0,484 | 0,012 | 4,826 | 1,146 – 8,503 | | | | |
| | IL6-0 | 0,655 | <0,001 | 0,089 | 0,046 – 0,133 | | | | |
| | PECAMI-12 | 0,647 | <0,001 | 0 | 0 – 0,001 | 0,647 | <0,001 | 0 | 0 – 0,001 |
| CA199-12 | RF-0 | 0,418 | 0,034 | 0,017 | 0,001 – 0,033 | | | | |
| CA125-6 | IMT-6 | 0,466 | 0,017 | 15,477 | 3,082 – 27,871 | | | | |
| CA125-12 | PECAM-12 | 0,463 | 0,017 | 0 | | | | | |
| | IMT-12 | 0,414 | 0,035 | 17,753 | 1,330 – 34,177 | 0,442 | 0,001 | 18,937 | 4,874 – 32,999 |
| CA724-0 | DAS28-0 | 0,425 | 0,030 | 1,937 | 0,199 – 3,675 | | | | |
| | IL6-0 | 0,449 | 0,021 | 0,034 | 0,005 – 0,062 | 0,430 | 0,041 | 0,032 | 0,006 – 0,059 |
| HE4-0 | RF-0 | 0,403 | 0,041 | 0,049 | 0,002 – 0,096 | | | | |
| | TNF-0 | 0,489 | 0,011 | 0,743 | 0,185 – 1,302 | 0,480 | 0,006 | 0,730 | 0,228 – 1,232 |
| | IL8-0 | 0,429 | 0,029 | 0,392 | 0,044 – 0,739 | 0,419 | 0,015 | 0,383 | 0,081 – 0,684 |
| HE4-6 | IL8-0 | 0,426 | 0,030 | 0,334 | 0,035 – 0,634 | | | | |
| | IMT-0 | 0,530 | 0,005 | 109,8 | 35,7 – 183,8 | 0,530 | 0,005 | 109,8 | 35,7 – 183,8 |
| | IMT-6 | 0,412 | 0,037 | 79,973 | 5,353 – 154,6 | | | | |
| HE4-12 | RF-0 | 0,463 | 0,017 | 0,052 | 0,010 – 0,093 | | | | |
| | RF-6 | 0,456 | 0,019 | 0,061 | 0,011 – 0,112 | | | | |
| | RF-12 | 0,402 | 0,042 | 0,056 | 0,002 – 0,110 | | | | |
| | IL8-0 | 0,541 | 0,004 | 0,453 | 0,156 – 0,750 | 0,441 | 0,006 | 0,370 | 0,116 – 0,624 |
| | IMT-0 | 0,583 | 0,002 | 129,054 | 53,35 – 204,7 | 0,494 | 0,003 | 109,391 | 42,389 – 176,4 |
| | IMT-12 | 0,452 | 0,020 | 76,543 | 12,948 – 140,1 | | | | |
| TPA-6 | IMT-6 | 0,441 | 0,037 | 60,853 | 4,016 – 117,69 | | | | |
| TPA-12 | HAQ-12 | 0,401 | 0,042 | 19,747 | 0,752 – 38,741 | | | | |
| | ESR-0 | 0,394 | 0,047 | 0,613 | 0,010 – 1,215 | | | | |
| | ESR-12 | 0,501 | 0,009 | 0,918 | 0,250 – 1,587 | 0,435 | 0,010 | 0,797 | 0,207 – 1,387 |
| | RF-0 | 0,464 | 0,017 | 0,700 | 0,014 – 0,127 | | | | |
| | PWV-12 | 0,423 | 0,031 | 8,560 | 0,843 – 16,278 | | | | |
| TAA-k mint független változók | | | | | | | | | |
| IMT-6 | HE4-6 | 0,112 | 0,037 | 0,002 | 0 – 0,004 | | | | |
| IMT-12 | CEA-6 | 0,430 | 0,028 | 0,028 | 0,003 – 0,053 | | | | |
| | CA153-6 | 0,430 | 0,028 | 0,011 | 0,001 – 0,021 | 0,433 | 0,013 | 0,011 | 0,003 – 0,020 |
| | HE4-6 | 0,461 | 0,018 | 0,003 | 0,001 – 0,005 | 0,464 | 0,009 | 0,003 | 0,001 – 0,005 |
| | HE4-12 | 0,452 | 0,020 | 0,003 | 0 – 0,005 | | | | |
| PWV-12 | CEA-6 | 0,405 | 0,040 | 0,301 | 0,015 – 0,587 | | | | |
| | TPA-6 | 0,486 | 0,012 | 0,049 | 0,012 – 0,086 | 0,486 | 0,012 | 0,049 | 0,012 – 0,086 |
| | TPA-12 | 0,423 | 0,031 | 0,009 | 0,002 – 0,040 | | | | |

Rövidítések: CI – konfidencia intervallum; CRP – C-reaktív protein; DAS28 – 28 ízületre vonatkozó betegségaktivitási pontszám; ESR – vörösvérsejt-süllyedés; IL – interleukin; IMT – carotis intima-media vastagság; PECAM – trombocita-endothel adhéziós molekula; PWV – pulzushullám-terjedési sebesség; RF – reuma faktor; TNF – tumor nekrozis faktor

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

9. táblázat: *A TAA-szintek változásai és más biomarkerek időbeli alakulása közötti összefüggések elemzése GLM RM-ANOVA és kétutas RM-ANOVA módszerekkel*

A. GLM RM-ANOVA

| Függő változó | Hatás | F | p | Részleges η^2 |
|--------------------------------------|----------------------------|--------|--------|--------------------|
| TAA-k mint függő változók | | | | |
| <i>CEA (0-6-12)</i> | <i>betegség időtartama</i> | 4,188 | 0,037 | 0,149 |
| <i>CA19-9 (0-6-12)</i> | <i>RF-0</i> | 3,426 | 0,041 | 0,125 |
| | <i>TNF-0</i> | 12,414 | <0,001 | 0,519 |
| <i>CA72-4 (0-6-12)</i> | <i>DAS28-0</i> | 6,392 | 0,012 | 0,210 |
| | <i>IL6-0</i> | 14,273 | 0,001 | 0,373 |
| | <i>PECAM1-0</i> | 9,119 | <0,001 | 0,275 |
| TAA-k mint független változók | | | | |
| <i>IMT (0-6-12)</i> | <i>CA125-0</i> | 3,520 | 0,046 | 0,234 |

B. Kétutas RM-ANOVA

| Függő változó | Hatás | F | p | Részleges η^2 |
|-----------------------------------|-----------------------|--------|--------|--------------------|
| TAA-k, mint függő változók | | | | |
| <i>CEA (0-6-12)</i> | <i>DAS28 (0-6-12)</i> | 39,124 | <0,001 | 0,765 |
| | <i>HAQ (0-6-12)</i> | 5,568 | 0,010 | 0,317 |
| | <i>CRP (0-6-12)</i> | 9,240 | 0,001 | 0,435 |
| | <i>ESR (0-6-12)</i> | 12,539 | <0,001 | 0,511 |
| | <i>IL-6 (0-6-12)</i> | 4,351 | 0,024 | 0,266 |
| | <i>VEGF (0-6-12)</i> | 6,350 | 0,006 | 0,346 |
| <i>CA15-3 (0-6-12)</i> | <i>CRP (0-6-12)</i> | 8,348 | 0,002 | 0,410 |
| | <i>ESR (0-6-12)</i> | 10,364 | 0,001 | 0,463 |
| | <i>IL-6 (0-6-12)</i> | 3,794 | 0,037 | 0,240 |
| | <i>VEGF (0-6-12)</i> | 6,165 | 0,007 | 0,399 |
| <i>CA19-9 (0-6-12)</i> | <i>DAS28 (0-6-12)</i> | 10,029 | 0,001 | 0,455 |
| | <i>HAQ (0-6-12)</i> | 4,532 | 0,021 | 0,274 |
| | <i>CRP (0-6-12)</i> | 8,348 | 0,002 | 0,410 |
| | <i>ESR (0-6-12)</i> | 11,804 | <0,001 | 0,496 |
| | <i>IL-6 (0-6-12)</i> | 5,091 | 0,014 | 0,298 |
| <i>CA72-4 (0-6-12)</i> | <i>VEGF (0-6-12)</i> | 6,645 | 0,005 | 0,356 |
| | <i>DAS28 (0-6-12)</i> | 4,122 | 0,029 | 0,256 |
| | <i>CRP (0-6-12)</i> | 6,885 | 0,004 | 0,365 |
| | <i>ESR (0-6-12)</i> | 10,561 | 0,001 | 0,468 |
| <i>HE4 (0-6-12)</i> | <i>IL-6 (0-6-12)</i> | 4,606 | 0,020 | 0,277 |
| | <i>VEGF (0-6-12)</i> | 6,155 | 0,007 | 0,399 |
| | <i>DAS28 (0-6-12)</i> | 5,882 | 0,008 | 0,329 |
| | <i>HAQ (0-6-12)</i> | 7,288 | 0,003 | 0,378 |
| <i>IMT (0-6-12)</i> | <i>VEGF (0-6-12)</i> | 4,511 | 0,022 | 0,273 |
| | <i>IMT (0-6-12)</i> | 7,586 | 0,003 | 0,378 |

A 0, 6 és 12-es értékek a kiindulási, a 6 hónapos és a 12 hónapos értékeket jelölik.

Rövidítések: **CRP** – C-reaktív fehérje; **DAS28** – 28 ízületre vonatkozó betegségaktivitási pontszám; **ESR** – vörösvérsejt-süllyedés; **HAQ** – egészségi állapotot felmérő kérdőív; **IMT** – carotis intima-media vastagság; **IL** – interleukin; **VEGF** – vascularis endothelialis növekedési faktor.

Megbeszélés

1. vizsgálat

Pembrolizumabbal vagy nivolumabbal kezelt daganatos betegek retrospektív elemzése

Az immunterápia (ICI) megjelenése jelentős áttörést jelentett számos daganatos megbetegedés kezelésében (6,26,99,100,101). Ezen terápiás modalitások hatásmechanizmusa az immunrendszer aktiválásán alapul, ami ugyanakkor irAE-k megjelenését is maga után vonhatja, mind a kezelés alatt, mind annak befejezése után („late onset” irAE) (3,22,26-28,44,99). Az immunterápia viszonylagos újdonsága miatt a Közép-Kelet-Európai régióból – beleértve Magyarországot is – korlátozott számú adat áll rendelkezésre az immunterápia alatt esetlegesen fellépő mellékhatásokról, illetve azok kezeléséről. Kutatásunk célja az volt, hogy hazánkban elsőként összesítsük és elemezzük a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában szerzett tapasztalatokat egy viszonylag nagy betegcsoport – 207 daganatos, PD-1 gátlóval (nivolumab vagy pembrolizumab) kezelt beteg – adatai alapján.

A betegek ICI kezeléseinek utánkövetése hosszú ideig történt, pembrolizumab esetén $16,6 \pm 13,7$, nivolumab esetén $18,9 \pm 19,3$ átlagos kezelési ciklusszámot figyeltünk meg. A páciensek egyharmadánál alakult ki legalább egy irAE, mely(ek) átlagosan tíz kezelési ciklust követően jelent(ek) meg. Ezen nemkívánatos események jelentkezhetnek a kezelés során vagy akár azt követően is. A késői mellékhatások nyomon követése azonban jelentős kihívást jelent, egyrészt a rendelkezésre álló diagnosztikai és monitorozási eszközök korlátozottsága miatt, másrészt feltehetőleg még hosszabb utánkövetési időszak lesz szükséges azok megbízható vizsgálatára (28).

A mellékhatás által érintett betegek felénél egy, harmaduknál kettő, míg mindössze 10%-uknál három különböző mellékhatás jelentkezett. A leggyakoribb mellékhatásokat a pajzsmirigy-működészavarok, bőrtünetek, pneumonitis, valamint gastrointestinalis tünetek jelentették, melyek korrelálnak az irodalmi adatokkal (3,22,26-

28,44,99). Myocarditis (102) vagy kifejezett neurotoxicitás (103) nem fordult elő, egy esetben észleltünk polyneuropathiát.

Az irAE-k többsége – kb. 60%-a – enyhe (Grade 1) súlyosságú volt. A hazai és nemzetközi protokollok (26,29,34,38,42-44) alkalmazásával ezek az események jellemzően gyorsan és hatékonyan kezelhetők voltak, és a legtöbb esetben nem igényelték a terápia megszakítását (28). A nemzetközi klinikai vizsgálatok alapján a PD-1 gátlók esetén a terápia megszakításának aránya 3–8% közé tehető, illetve a PD-1 gátlókhöz társulva ritkábban jelentkeznek mellékhatások, mint a CTLA-4 gátlók esetén (28).

A két vizsgált PD-1 gátló, a nivolumab és a pembrolizumab összehasonlítása során köztük is különbséget észleltünk a mellékhatások arányában: a pembrolizumabot kapó betegek körében kétszer annyi immunmediált mellékhatást tapasztaltunk, mint a nivolumab kezelésben részesülőknél. Ugyanakkor a mellékhatások súlyossági fokozata tekintetében a nivolumab mellett enyhe súlyosságú (Grade 1) esemény kevesebbszer fordult elő, de gyakoribbak voltak a közepes súlyosságú (Grade 2) mellékhatások, mint a pembrolizumab esetében. Azaz, bár a pembrolizumabhoz társuló mellékhatások gyakrabban fordulnak elő, azok jellemzően enyhébb klinikai lefolyásúak, míg a nivolumab alkalmazása mellett ritkábban, de potenciálisan súlyosabb mellékhatások jelentkezhetnek. Vizsgálatunk során a mellékhatások miatt mindössze 6 esetben volt szükség a terápia felfüggesztésére.

A legtöbb rendszerezett irodalmi áttekintés és metaanalízis alapján a nivolumab és a pembrolizumab biztonságossági és tolerálhatósági profilja hasonló (104, 105, 106,107). Vizsgálatunkban a pembrolizumab esetén némileg gyakrabban fordultak elő immunmediált mellékhatások, mint a nivolumab esetén (42% illetve 29%), ugyanakkor ezek enyhébb lefolyásúak voltak: a pembrolizumab esetén a mellékhatások 80%-a Grade 1 súlyosságú volt. Ennek hátterében számos faktor állhat, klinikai szempontból a kezelési felhasználásban különbségként azt láttuk, hogy a pembrolizumab sokszor korábbi terápiás vonalban került felhasználásra, mint a nivolumab, illetve jelentősen eltértek a terápiás indikációk a két antitest között. Nem tisztázott még, hogy az alapbetegségként fennálló daganattípus miként befolyásolja az immunmediált mellékhatások kialakulását, súlyosságát és kimenetelét, (3,22,26,27,44,99) ebben a mi adataink sem nyújtanak további támpontot a kezelési környezet (pl. daganattípus, staging, terápiás vonal)

heterogenitása miatt. Vizsgálataink viszont alátámasztották az irodalmi adatokat, miszerint összefüggés van a mellékhatások kialakulása és az immunterápia hatékonysága között (28,30,108,109).

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

Ezen túlmenően, a pneumonitis megjelenése kedvező prognosztikai jel lehet a betegség kimenetelében PD-1 ellenes terápiában részesülő páciensek esetén (28,110). Korábbi kutatásokban leírásra került, hogy a már kezelés előtt fennálló – leginkább az aktív – autoimmun betegség kockázati tényezőként szerepel ezen pácienseknél mellékhatás kialakulásának tekintetében. Emellett a kezeléshez kapcsolódó tényezők – mint az alkalmazott ICI típusa (anti-PD-1 vagy anti-CTLA-4), illetve a kombinációban alkalmazott ICI-k – valamint belső, egyéni adottságok, például a daganat és a genetikai háttér heterogenitása, a daganattípus, a tumoros mikrokörnyezet és a mikrobiom egyaránt befolyásolhatják a irAE kialakulását (28,39,111).

Számos ajánlás létezik a mellékhatások ellátását, illetve lehetséges megelőzését illetően (26,34,36,38,42-44,112). Az általunk vizsgált betegcsoportban az irAE-k 60%-a enyhe lefolyású (Grade 1) volt, és jól kontrollálhatónak bizonyult. Csak néhány esetben volt indokolt a kezelés felfüggesztése súlyos mellékhatás miatt. A legtöbb mellékhatás relatíve hamar, átlagosan 10 kezelési ciklusnál jelentkezett. Kemoterápiához társuló mellékhatások tekintetében korábban már számos preventív stratégia került bevezetésre, beleértve a terápia előtti célzott szervi állapotfelmérés is. Ezen mellékhatások előrejelezhetősége jobb, mint az immunmediált mellékhatásoké. Ezzel szemben az irAE-k vonatkozásában jelenleg nem állnak rendelkezésre bizonyítékokon alapuló, aktív monitorozást szolgáló algoritmusok, a legtöbb irodalomban fellelhető javaslat szakértői véleményeken alapul (26,28,34,38). Az általunk vizsgált betegek közül nagyon kevesen szorultak az ICI-terápia leállítására (6 fő). A legtöbb esetben az ICI megszakítása utáni

„rechallenge” biztonságosnak bizonyult, és nem vezetett az irAE-k ismétlődéséhez (113). Tanulmányunk erősségének tekinthető, hogy ez lehet az eddigi legnagyobb betegszámmal rendelkező ICI mellett jelentkező irAE-t elemző vizsgálat Közép-Kelet Európában. Természetesen vannak korlátai is a vizsgálatnak, mint például a betegek egyetlen központból kerültek ki, valamint az, hogy a kérdéskört kizárólag klinikai szempontból vizsgáltuk.

2. vizsgálat

TAA-k elemzése tofacitinibbel kezelt rheumatoid arthritises betegekben

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

A TAA-k széles körben ismertek az onkológia területén, de egyes tanulmányokban felmerült a gyulladásos folyamatokban betöltött szerepük is (62-64,69,75). Másfelől viszont kevés információ áll rendelkezésünkre a TAA-k RA-ben betöltött szerepéről (63,79). A CEA és MUC1 a RA-es betegek synoviumában kimutatható (65,67,76). Emellett a CEA, CA15-3, CA19-9 és CA125 szintje emelkedett lehet RA-ben (63,68,81). Bizonyos TAA-k emelkedett szintje összefüggést mutatott az RA-ILD kialakulásával (69-72,74,75,82,89-91).

Egy korábbi, a Debreceni Egyetemen végzett kutatás eredményei szerint, a RA-ben szenvedő betegek körében gyakrabban fordult elő emelkedett CA15-3 szint, mint az egészséges kontroll csoportban (63). Mindazonáltal, ezen TAA-ek és más RA-hez társuló klinikai paraméterek közötti összefüggéseket, valamint az antireumatikus terápiák ezen antigénekre gyakorolt esetleges hatásait mindeddig nem vizsgálták szisztematikusan. Az általunk végzett vizsgálatban tofacitinib terápia alatt vizsgáltuk a TAA szinteket és a terápia indulása után szignifikáns csökkenést mértünk a CA15-3 és a HE4 szintekben (6.

és 12. hónapban). Ezenkívül kétszer több RA-ben szenvedő betegnél mértünk kiinduláskor a normál értéket meghaladó CA15-3 szintet, mint a 6 és 12 hónapos terápiát követően. Jelenleg még nem áll rendelkezésre több információ a CA15-3 és a HE4 RA-ben betöltött szerepéről, csak a RA-ILD kialakulását illetően (7-75,89,90).

A CA15-3 a MUC1 egyik epitópja, és ismert, hogy a MUC1 kifejeződése a RA-es synoviumban a kontrollokhhoz képest fokozott. Emellett a MUC1-et korábban már az ízületi destrukcióval is összefüggésbe hozták (76). Mindezek alapján feltételezhető, hogy a CA15-3 —mint a MUC1 része— valóban szerepet játszhat a RA-hoz társuló synovitis kialakulásában. A HE4-et illetően viszont jelenleg nem áll rendelkezésünkre információ a RA synovitisben esetlegesen betöltött szerepéről. Vizsgálataink alapján az egy éven át tartó JAK-gátló kezelés csökkentette a betegség aktivitást és a gyulladási folyamatokat RA-ben, melyhez a CA15-3 és a HE4 szintek fokozatos csökkenése társult.

A CEA szintek a tofacitinib terápia indítását követően a 6. hónap után átmeneti emelkedést mutattak, azonban 12 hónapot követően már csökkenést tapasztaltunk. Ezenfelül megfigyeltük, hogy több betegnél volt emelkedett CEA szint 6 és 12 hónap tofacitinib terápiát követően, mint a kiindulási állapotban. Korábbi vizsgálatok során fokozott CEA expresszió került kimutatásra a synoviumban (79). Ezen vizsgálatok feltételezései szerint valószínűsíthető, hogy a tofacitinib elősegíthette a CEA kiürülését a synovialis szövetből, ami a keringő CEA-szint emelkedésében nyilvánult meg.

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

A korrelációanalízis során a CA15-3 és a HE4 szintje összefüggést mutatott a betegségaktivitással, a szisztémás gyulladási markerekkel, a RF-ral, egyes citokinekkal és PECAM-1-gyel. A CEA, CA19-9 és a TPA a RF-ral, bizonyos citokinekkal és

PECAM-1-gyel mutatott korrelációt. Korábbi vizsgálatok alapján, a CEA és a CA125 pozitív összefüggést mutattak a RF-ral RA-ben (63,84). Mivel hasonló jellegű korrelációs elemzések eddig nem álltak rendelkezésre, vizsgálataink során kapott eredményeinket más kutatócsoportok adataival nem tudtuk összevetni. Eredményeink alapján azonban feltételezhetjük, hogy különböző TAA-k eltérő időpontokban a betegségaktivitás, a gyulladásos állapot, valamint különböző proinflammatorikus mediátorok termelődésének jelzői lehetnek. Az érrendszeri patofiziológiai vonatkozásokat tekintve számos TAA – a CEA, a CA125, a HE4 és a TPA – pozitív összefüggést mutatott a ccIMT-gal és a cfPWV-gel. Ez arra utalhat, hogy ezen TAA-k – amelyek sejtfelszíni adhéziós molekulaként is funkcionálhatnak – szerepet játszhatnak a RA háttérében álló érrendszeri elváltozások folyamataiban is. Nem találtunk közleményt arról, hogy a TAA-ek milyen lehetséges szerepet tölthetnek be a cardiovascularis megbetegedésekben, csak a RA-ILD-ben betöltött szerepükről (71-75,89,90). Az ANOVA vizsgálatok megerősítették, hogy a 0. és 12. hónap TAA szintjei közötti változásokat meghatározhatják a betegségaktivitás, a CRP, a We, egyes citokinek és PECAM-1 változásai, és a CA15-3 és a HE4, kölcsönös kapcsolatban állhatnak a RA bizonyos paramétereivel (CRP, We, TNF- α , IL-6, IL-8, VEGF, PECAM-1, illetve a ccIMT és cfPWV). Hasonló vizsgálatok hiányában eredményeinket nem tudtuk összevetni más vizsgálatokból származó adatokkal.

Tanulmányunk egyik erőssége, hogy ez az első olyan vizsgálat, amely a JAK-gátló hatását elemzi a TAA-szintekre, valamint vizsgálja a TAA és a különféle RA-re jellemző paraméterek és vascularis patofiziológiai markerek közötti összefüggéseket. A korlátok közé tartozik a kontrollcsoport hiánya, illetve a viszonylag alacsony betegszám is. Emellett, bár bizonyos korábbi vizsgálatok szerint a TAA-k összefüggésbe hozhatók az RA-ILD-gel, (71-75,89,90) a rendelkezésre álló adatok hiánya miatt azonban ezt a kérdést jelen betegcsoportunkban nem tudtuk vizsgálni.

Összefoglalás

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

Az első vizsgálat az ICI terápiák hatásmechanizmusát és mellékhatásait tárgyalja. Az általunk vizsgált anti-PD1 típusú ICI-k – a nivolumab és pembrolizumab – jelentős klinikai előrelépést hoztak a daganatellenes terápiában, ugyanakkor az immunrendszer fokozott aktivációja számos nemkívánt irAE-ekkel járhat. Ezek közé tartoznak a bőr- és pajzsmirigy-rendellenességek, pneumonitis, colitis, hepatitis és más autoimmun jellegű szervi toxicitások. A vizsgált időszakban 207 beteget vizsgáltunk, akik 2017 és 2021 között a Debreceni Egyetem Klinika Központban nivolumab vagy pembrolizumab terápiában részesültek szolid tumor miatt. A betegek egyharmadánál alakult ki kezeléssel összefüggő mellékhatás, mely többnyire enyhe súlyosságú (Grade 1) volt és nem igényelt terápia leállítást 6 eseten kívül. Új tudományos eredményként megállapítottuk, hogy a nivolumab és a pembrolizumab kezelések melletti mellékhatások előfordulásában különbségek lehetnek. Megfigyelhető volt továbbá, hogy a pembrolizumab mellett gyakoribb, de kevésbé súlyos, míg a nivolumab mellett ritkább, de súlyosabb immunmediált mellékhatások jelentkeztek. Ez utóbbi különbségekben számos tényező szerepet játszhat, mint például az indikációk sokfélesége, a betegszám és további faktorok különbözőségei. Megállapítottuk, hogy a hosszabban adott immunterápia és a kezelés kezdetekor fennálló fiatalabb életkor, valamint a 9 vagy több ciklus határértékkénti alkalmazása nagyobb esélyt jelent az immunmediált mellékhatások megjelenésére. Bizonyítottuk, hogy az immunmediált mellékhatások megjelenésének pozitív prediktív értéke van a terápia hatékonyságát illetően. Vizsgálataink esetleges korlátjai ellenére a közép-kelet-európai régióban gyűjtött és elemzett adatok révén további releváns információval szolgálunk az ICI-terápiához kapcsolódó mellékhatásokkal kapcsolatban a gyakorló orvosok számára. Továbbá a vizsgálat rávilágít arra, hogy az ilyen típusú mellékhatások nem csupán gyakoriak, hanem klinikailag relevánsak is, mivel befolyásolhatják a kezelés sikerességét, a beteg életminőségét és túlélését. Ebből következik, hogy a mellékhatások gondos monitorozása

és célzott kezelése elengedhetetlen az immunterápiás kezelések optimalizálásához. Jelen munkában új tudományos eredményként értékelhető továbbá, hogy ez lehet az eddigi legnagyobb betegszámmal rendelkező vizsgálat Közép-Kelet Európában, mely elemzi a nivolumab és pembrolizumab kezelés mellett megjelenő irAE-k előfordulásait. Jövőbeni kutatási céljaink között szerepel a kombinációs ICI kezelések melletti mellékhatások vizsgálata.

A második kutatás a JAK gátlás hatását vizsgálja bizonyos TAA-k szintjére, a RA-re jellemző paraméterekkel és vascularis eltérésekkel összefüggésben, tofacitinibbel kezelt betegeken. Új tudományos eredményként értékelhető, hogy az RA-s betegek szérumában mért CA15-3, HE4 szintjei szignifikánsan csökkentek az általunk vizsgált 1 éves periódus alatt. Ezenkívül kétszer több RA-ben szenvedő betegnél mértünk kiinduláskor a normál értéket meghaladó CA15-3 szintet, mint a 6 és 12 hónapos terápiát követően. A CEA szintek a tofacitinib terápia indítását követően a 6. hónap után átmeneti emelkedést mutattak, azonban 12 hónapot követően már csökkenést tapasztaltunk. Ezenfelül megfigyeltük, hogy több betegnél volt emelkedett CEA szint 6 és 12 hónap tofacitinib terápiaát követően, mint a kiindulási állapotban. Valószínűsíthető, hogy a tofacitinib elősegítette a CEA kiürülését a synovialis szövetből, ami a keringő CEA-szint emelkedésében nyilvánult meg. A korrelációanalízis során megállapítottuk, hogy a CA15-3 és a HE4 szintje összefüggést mutatott a betegségaktivitással, a szisztémás gyulladási markerekkel, a RF-ral, egyes citokinekkal és PECAM-1-gyel. A CEA, CA19-9 és a TPA a RF-ral, bizonyos citokinekkal és PECAM-1-gyel mutatott korrelációt. Eredményeink alapján feltételezhetjük, hogy különböző TAA-k eltérő időpontokban a betegségaktivitás, a gyulladási állapot, valamint különböző proinflammatorikus mediátorok termelésének jelzői lehetnek. Számos TAA –a CEA, a CA125, a HE4 és a TPA – pozitív összefüggést mutatott a ccIMT-gal és a cfPWV-gel. Ez arra utalhat, hogy ezen TAA-k szerepet játszhatnak a RA háttérben álló érrendszeri elváltozások folyamataiban is. A jövőben akár egyes TAA-k terápiás célpontként is szolgálhatnak majd az RA kezelésében. Azonban azt is fontos megemlíteni, hogy mindenképpen további vizsgálatok szükségesek annak érdekében, hogy a TAA-k szerepét pontosabban meghatározzuk az RA-ban és annak társbetegségeiben. Új tudományos eredményként értékelhető továbbá, hogy ez az első olyan vizsgálat, amely a tofacitinib hatását

részletesen elemzi a TAA-szintekre, valamint vizsgálja a TAA és a különféle RA-re jellemző paraméterek és vascularis patofiziológiai markerek közötti összefüggéseket.

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

Summary

The central focus of our investigations is the analysis of the role of immunomodulation in oncological and autoimmune diseases, presented through two studies.

The first study discusses the mechanism of action and adverse effects of immune checkpoint inhibitor (ICI) therapies. The anti-PD-1 ICIs examined—nivolumab and pembrolizumab—have brought significant clinical advances in anti-tumor treatment; however, the intensified activation of the immune system may result in numerous immune-related adverse events (irAEs). These include dermatological and thyroid disorders, pneumonitis, colitis, hepatitis, and other autoimmune toxicities. In the examined period, we analyzed 207 patients who received nivolumab or pembrolizumab therapy for solid tumors between 2017 and 2021 at the Clinical Center of the University of Debrecen. One-third of the patients developed treatment-related adverse events, which were mostly mild (Grade 1) and did not require discontinuation of therapy, apart from six cases. As a new scientific finding, we established that differences may exist in the occurrence of adverse events associated with nivolumab versus pembrolizumab therapy. Pembrolizumab was associated with more frequent but less severe, while nivolumab was associated with less frequent but more severe immune-mediated adverse events. Several factors may contribute to these differences, including heterogeneity in indications, variations in patient numbers, and additional confounding factors. We found that longer treatment duration, younger age at therapy initiation, and the use of nine or more cycles as a threshold were associated with a higher likelihood of developing immune-mediated adverse events. We demonstrated that the appearance of immune-mediated adverse events has a positive predictive value regarding treatment efficacy. Despite potential limitations, our study provides clinically relevant information on ICI-associated adverse events in the Central Eastern European region. Furthermore, it highlights that such adverse events are not only common but also clinically significant, as they may influence treatment success, patient quality of life, and survival. Accordingly, careful monitoring

and targeted management of adverse events are essential for optimizing immunotherapy. As an additional novel finding, this may represent the largest cohort study in Central Eastern Europe analyzing the incidence of irAEs during nivolumab and pembrolizumab treatment, describing potential differences between the two therapies, and identifying younger age at treatment initiation and longer therapy duration as risk factors for adverse events. Future research aims include examining adverse events associated with combination ICI therapies.

The second study investigates the effect of JAK inhibition on the levels of certain tumor-associated antigens (TAAs) in relation to RA-specific parameters and vascular alterations in patients treated with tofacitinib. As a novel scientific result, we found that serum CA15-3 and HE4 levels in RA patients decreased significantly over the one-year study period. Additionally, twice as many RA patients had elevated CA15-3 levels at baseline compared to the number observed after 6 and 12 months of therapy. CEA levels showed a transient increase at 6 month following initiation of tofacitinib, but decreased by 12 month. We also observed that elevated CEA levels were more common after 6 and 12 months of treatment than at baseline. It is possible that tofacitinib facilitated the clearance of CEA from synovial tissue, reflected by increased circulating CEA levels.

Correlation analysis revealed that CA15-3 and HE4 levels were associated with disease activity, systemic inflammatory markers, rheumatoid factor (RF), certain cytokines, and PECAM-1. CEA, CA19-9, and TPA correlated with RF, specific cytokines, and PECAM-1. Our findings suggest that different TAAs may serve as indicators of disease activity, inflammatory state, and the production of various proinflammatory mediators at different time points. Several TAAs—CEA, CA125, HE4, and TPA—showed positive associations with carotid intima-media thickness (ccIMT) and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV). These TAAs may also play a role in the vascular pathological processes underlying RA. In the future, certain TAAs may even serve as therapeutic targets in RA treatment. However, further studies are essential to more precisely define the role of TAAs in RA and its comorbidities. Another novel scientific contribution of our work is that this is the first study to examine in detail the effect of tofacitinib on TAA levels and to explore the relationships between TAAs and various RA-specific parameters and vascular pathophysiological markers.

The two analyses, although approaching the subject from different perspectives, mutually reinforce each other by demonstrating the complexity of immunomodulation. Activation of the immune system supports anti-tumor defense while increasing the risk of autoimmune reactions. In contrast, immune suppression reduces inflammation but may potentially interfere with tumor surveillance. The aim of this dissertation is to enhance our understanding of the dual nature of immune regulation and to contribute to the individualization and optimization of therapeutic strategies. It also seeks to determine how adverse events or favorable therapeutic responses might be predicted in advance.

Irodalomjegyzék

Hivatkozott közlemények jegyzéke

- (1) Szekanecz Z, Szekanecz É. Immunological and Immunooncological Role of PD-1 and PD-L1. *Immunol Q (Budapest)* (2017) 9(1):23–7.
- (2) Dai, S.; Jia, R.; Zhang, X.; Fang, Q.; Huang, L. The PD-1/PD-Ls Pathway and Autoimmune Diseases. *Cell. Immunol.* **2014**, 290 (1), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.05.006>.
- (3) Calabrese, L. H.; Calabrese, C.; Cappelli, L. C. Rheumatic Immune-Related Adverse Events from Cancer Immunotherapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, 14 (10), 569–579. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0074-9>.
- (4) Butte, M. J.; Peña-Cruz, V.; Kim, M.-J.; Freeman, G. J.; Sharpe, A. H. Interaction of Human PD-L1 and B7-1. *Mol. Immunol.* **2008**, 45 (13), 3567–3572. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.05.014>.
- (5) Rozali, E. N.; Hato, S. V.; Robinson, B. W.; Lake, R. A.; Lesterhuis, W. J. Programmed Death Ligand 2 in Cancer-Induced Immune Suppression. *Clin. Dev. Immunol.* **2012**, 2012, 656340. <https://doi.org/10.1155/2012/656340>.
- (6) Postow, M. A.; Callahan, M. K.; Wolchok, J. D. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J. Clin. Oncol.* **2015**, 33 (17), 1974–1982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358>.
- (7) Chae, Y. K.; Arya, A.; Iams, W.; Cruz, M. R.; Chandra, S.; Choi, J.; Giles, F. Current Landscape and Future of Dual Anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy in Cancer; Lessons Learned from Clinical Trials with Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J. Immunother. Cancer* **2018**, 6 (1), 39. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0349-3>.
- (8) Vinay, D. S.; Ryan, E. P.; Pawelec, G.; Talib, W. H.; Stagg, J.; Elkord, E.; Lichtor, T.; Decker, W. K.; Whelan, R. L.; Kumara, H. M. C. S.; Signori, E.; Honoki, K.; Georgakilas, A. G.; Amin, A.; Helferich, W. G.; Boosani, C. S.; Guha, G.; Ciriolo, M. R.; Chen, S.; Mohammed, S. I.; Azmi, A. S.; Keith, W. N.; Bilsland, A.; Bhakta, D.; Halicka, D.; Fujii, H.; Aquilano, K.; Ashraf, S. S.; Nowsheen, S.; Yang, X.; Choi, B. K.; Kwon, B. S. Immune Evasion in Cancer: Mechanistic Basis and Therapeutic

- Strategies. *Semin. Cancer Biol.* **2015**, *35 Suppl*, S185–S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>.
- (9) Senovilla, L.; Vacchelli, E.; Galon, J.; Adjemian, S.; Eggermont, A.; Fridman, W. H.; Sautès-Fridman, C.; Ma, Y.; Tartour, E.; Zitvogel, L.; Kroemer, G.; Galluzzi, L. Trial Watch: Prognostic and Predictive Value of the Immune Infiltrate in Cancer. *Oncoimmunology* **2012**, *1* (8), 1323–1343. <https://doi.org/10.4161/onci.22009>.
- (10) Ribas, A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366* (26), 2517–2519. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1205943>.
- (11) Okazaki, T.; Honjo, T. PD-1 and PD-1 Ligands: From Discovery to Clinical Application. *Int. Immunol.* **2007**, *19* (7), 813–824. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>.
- (12) Parvez, A.; Choudhary, F.; Mudgal, P.; Khan, R.; Qureshi, K. A.; Farooqi, H.; Aspatwar, A. PD-1 and PD-L1: Architects of Immune Symphony and Immunotherapy Breakthroughs in Cancer Treatment. *Front. Immunol.* **2023**, *14*, 1296341. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1296341>.
- (13) Escors, D.; Gato-Cañas, M.; Zuazo, M.; Arasanz, H.; García-Granda, M. J.; Vera, R.; Kochan, G. The Intracellular Signalosome of PD-L1 in Cancer Cells. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2018**, *3*, 26. <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0022-9>.
- (14) Sun, C.; Mezzadra, R.; Schumacher, T. N. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity* **2018**, *48* (3), 434–452. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.014>.
- (15) Topalian, S. L.; Taube, J. M.; Anders, R. A.; Pardoll, D. M. Mechanism-Driven Biomarkers to Guide Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Nat. Rev. Cancer* **2016**, *16* (5), 275–287. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.36>.
- (16) Akhtar, M.; Rashid, S.; Al-Bozom, I. A. PD-L1 Immunostaining: What Pathologists Need to Know. *Diagn. Pathol.* **2021**, *16* (1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01151-x>.
- (17) Dong, H.; Strome, S. E.; Salomao, D. R.; Tamura, H.; Hirano, F.; Flies, D. B.; Roche, P. C.; Lu, J.; Zhu, G.; Tamada, K.; Lennon, V. A.; Celis, E.; Chen, L. Tumor-Associated B7-H1 Promotes T-Cell Apoptosis: A Potential Mechanism of Immune Evasion. *Nat. Med.* **2002**, *8* (8), 793–800. <https://doi.org/10.1038/nm730>.
- (18) Fanoni, D.; Tavecchio, S.; Recalcati, S.; Balice, Y.; Venegoni, L.; Fiorani, R.; Crosti, C.; Berti, E. New Monoclonal Antibodies against B-Cell Antigens: Possible

- New Strategies for Diagnosis of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Immunol. Lett.* **2011**, *134* (2), 157–160. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2010.09.022>.
- (19) 22. European Medicines Agency (EMA) Honlap, Keresés a Következő ATC-Kódokra: L01FF01, 02, 04, 07, 09, 10, 11, 12, 13; L01FX20; L01FY02; L01XC11, 28, 32, 33 [Https://Tinyurl.Com/4bw6n96c](https://Tinyurl.Com/4bw6n96c).
- (20) Casagrande, S.; Sopetto, G. B.; Bertalot, G.; Bortolotti, R.; Racanelli, V.; Caffo, O.; Giometto, B.; Berti, A.; Veccia, A. Immune-Related Adverse Events Due to Cancer Immunotherapy: Immune Mechanisms and Clinical Manifestations. *Cancers* **2024**, *16* (7), 1440. <https://doi.org/10.3390/cancers16071440>.
- (21) Lin, M.-X.; Zang, D.; Liu, C.-G.; Han, X.; Chen, J. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis: Research Advances in Prediction and Management. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1266850. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1266850>.
- (22) Postow, M. A.; Sidlow, R.; Hellmann, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378* (2), 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>.
- (23) Weber, J. S.; Hodi, F. S.; Wolchok, J. D.; Topalian, S. L.; Schadendorf, D.; Larkin, J.; Sznol, M.; Long, G. V.; Li, H.; Waxman, I. M.; Jiang, J.; Robert, C. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2017**, *35* (7), 785–792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1389>.
- (24) Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol.* 2018; *29*(Suppl 4): Iv264–Iv266.
- (25) Friedman, C. F.; Proverbs-Singh, T. A.; Postow, M. A. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol.* **2016**, *2* (10), 1346–1353. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1051>.
- (26) Szekanecz É.; Szekanecz Z. Az onkológiában alkalmazott immuncheckpointgátló terápiák autoimmun mellékhatásai: patogenezis, klinikum és terápia. *Orv. Hetil.* **2019**, *160* (23), 887–895. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31392>.
- (27) Tocut, M.; Brenner, R.; Zandman-Goddard, G. Autoimmune Phenomena and Disease in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Autoimmun. Rev.* **2018**, *17* (6), 610–616. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.010>.

- (28) Martins, F.; Sofiya, L.; Sykiotis, G. P.; Lamine, F.; Maillard, M.; Fraga, M.; Shabafrouz, K.; Ribi, C.; Cairoli, A.; Guex-Crosier, Y.; Kuntzer, T.; Michielin, O.; Peters, S.; Coukos, G.; Spertini, F.; Thompson, J. A.; Obeid, M. Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2019**, *16* (9), 563–580. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>.
- (29) Haanen, J. B. A. G.; Carbonnel, F.; Robert, C.; Kerr, K. M.; Peters, S.; Larkin, J.; Jordan, K. Corrections to “Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann. Oncol.* **2018**, *29*, iv264–iv266. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy162>.
- (30) Zhou, X.; Yao, Z.; Yang, H.; Liang, N.; Zhang, X.; Zhang, F. Are Immune-Related Adverse Events Associated with the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Med.* **2020**, *18* (1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01549-2>.
- (31) Khoja, L.; Day, D.; Wei-Wu Chen, T.; Siu, L. L.; Hansen, A. R. Tumour- and Class-Specific Patterns of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **2017**, *28* (10), 2377–2385. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx286>.
- (32) Eggermont, A. M. M.; Chiarion-Sileni, V.; Grob, J.-J.; Dummer, R.; Wolchok, J. D.; Schmidt, H.; Hamid, O.; Robert, C.; Ascierto, P. A.; Richards, J. M.; Lebbé, C.; Ferraresi, V.; Smylie, M.; Weber, J. S.; Maio, M.; Bastholt, L.; Mortier, L.; Thomas, L.; Tahir, S.; Hauschild, A.; Hassel, J. C.; Hodi, F. S.; Taitt, C.; de Pril, V.; de Schaetzen, G.; Suci, S.; Testori, A. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375* (19), 1845–1855. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal611299>.
- (33) Bertrand, A.; Kostine, M.; Barnetche, T.; Truchetet, M.-E.; Schaeffer, T. Immune Related Adverse Events Associated with Anti-CTLA-4 Antibodies: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Med.* **2015**, *13*, 211. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0455-8>.
- (34) Puzanov, I.; Diab, A.; Abdallah, K.; Bingham, C. O.; Brogdon, C.; Dadu, R.; Hamad, L.; Kim, S.; Lacouture, M. E.; LeBoeuf, N. R.; Lenihan, D.; Onofrei, C.; Shannon, V.; Sharma, R.; Silk, A. W.; Skondra, D.; Suarez-Almazor, M. E.; Wang, Y.; Wiley, K.; Kaufman, H. L.; Ernstoff, M. S.; Society for Immunotherapy of Cancer

- Toxicity Management Working Group. Managing Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Consensus Recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunother. Cancer* **2017**, *5* (1), 95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>.
- (35) Boutros, C.; Tarhini, A.; Routier, E.; Lambotte, O.; Ladurie, F. L.; Carbonnel, F.; Izzeddine, H.; Marabelle, A.; Champiat, S.; Berdelou, A.; Lanoy, E.; Texier, M.; Libenciuc, C.; Eggermont, A. M. M.; Soria, J.-C.; Mateus, C.; Robert, C. Safety Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Antibodies Alone and in Combination. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2016**, *13* (8), 473–486. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.58>.
- (36) Haanen, J. B. a. G.; Carbonnel, F.; Robert, C.; Kerr, K. M.; Peters, S.; Larkin, J.; Jordan, K.; ESMO Guidelines Committee. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **2017**, *28* (suppl_4), iv119–iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>.
- (37) Steven, N. M.; Fisher, B. A. Management of Rheumatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy – an Oncological Perspective. *Rheumatology* **2019**, *58* (Supplement_7), vii29–vii39. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez536>.
- (38) Postow, M. A. Managing Immune Checkpoint-Blocking Antibody Side Effects. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* **2015**, No. 35, 76–83. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.76.
- (39) Lusa, A.; Alvarez, C.; Saxena Beem, S.; Schwartz, T. A.; Ishizawar, R. Immune-Related Adverse Events in Patients with Pre-Existing Autoimmune Rheumatologic Disease on Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *BMC Rheumatol.* **2022**, *6* (1), 64. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00297-5>.
- (40) Tison, A.; Garaud, S.; Chiche, L.; Cornec, D.; Kostine, M. Immune-Checkpoint Inhibitor Use in Patients with Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2022**, *18* (11), 641–656. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00841-0>.
- (41) Abu-Sbeih, H.; Faleck, D. M.; Ricciuti, B.; Mendelsohn, R. B.; Naqash, A. R.; Cohen, J. V.; Sellers, M. C.; Balaji, A.; Ben-Betzalel, G.; Hajir, I.; Zhang, J.; Awad, M. M.; Leonardi, G. C.; Johnson, D. B.; Pinato, D. J.; Owen, D. H.; Weiss, S. A.; Lamberti, G.; Lythgoe, M. P.; Manuzzi, L.; Arnold, C.; Qiao, W.; Naidoo, J.; Markel,

- G.; Powell, N.; Yeung, S.-C. J.; Sharon, E.; Dougan, M.; Wang, Y. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38* (6), 576–583. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01674>.
- (42) Brahmer, J. R.; Lacchetti, C.; Schneider, B. J.; Atkins, M. B.; Brassil, K. J.; Caterino, J. M.; Chau, I.; Ernstoff, M. S.; Gardner, J. M.; Ginex, P.; Hallmeyer, S.; Holter Chakrabarty, J.; Leighl, N. B.; Mammen, J. S.; McDermott, D. F.; Naing, A.; Nastoupil, L. J.; Phillips, T.; Porter, L. D.; Puzanov, I.; Reichner, C. A.; Santomaso, B. D.; Seigel, C.; Spira, A.; Suarez-Almazor, M. E.; Wang, Y.; Weber, J. S.; Wolchok, J. D.; Thompson, J. A.; in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36* (17), 1714–1768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>.
- (43) Leipe, J.; Mariette, X. Management of Rheumatic Complications of ICI Therapy: A Rheumatology Viewpoint. *Rheumatology* **2019**, *58* (Supplement_7), vii49–vii58. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez360>.
- (44) Kostine, M.; Finckh, A.; Bingham, C. O.; Visser, K.; Leipe, J.; Schulze-Koops, H.; Choy, E. H.; Benesova, K.; Radstake, T. R. D. J.; Cope, A. P.; Lambotte, O.; Gottenberg, J.-E.; Allenbach, Y.; Visser, M.; Rusthoven, C.; Thomasen, L.; Jamal, S.; Marabelle, A.; Larkin, J.; Haanen, J. B. A. G.; Calabrese, L. H.; Mariette, X.; Schaeferbeke, T. EULAR Points to Consider for the Diagnosis and Management of Rheumatic Immune-Related Adverse Events Due to Cancer Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.* **2021**, *80* (1), 36–48. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217139>.
- (45) Schneider, B. J.; Lacchetti, C.; Bollin, K. Management of the Top 10 Most Common Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JCO Oncol. Pract.* **2022**, *18* (6), 431–444. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00776>.
- (46) Butterfield, L. H.; Najjar, Y. G. Immunotherapy Combination Approaches: Mechanisms, Biomarkers and Clinical Observations. *Nat. Rev. Immunol.* **2024**, *24* (6), 399–416. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00973-8>.

- (47) O'shea, J. J. Targeting the Jak/STAT Pathway for Immunosuppression. *Ann. Rheum. Dis.* **2004**, *63 Suppl 2* (Suppl 2), ii67–ii71. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.028290>.
- (48) Villarino, A. V.; Kanno, Y.; Ferdinand, J. R.; O'Shea, J. J. Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **2015**, *194* (1), 21–27. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401867>.
- (49) Winthrop, K. L. The Emerging Safety Profile of JAK Inhibitors in Rheumatic Disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2017**, *13* (4), 234–243. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.23>.
- (50) Riese, R. J.; Krishnaswami, S.; Kremer, J. Inhibition of JAK Kinases in Patients with Rheumatoid Arthritis: Scientific Rationale and Clinical Outcomes. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2010**, *24* (4), 513–526. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.02.003>.
- (51) Nurmohamed, M. T.; Heslinga, M.; Kitas, G. D. Cardiovascular Comorbidity in Rheumatic Diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, *11* (12), 693–704. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.112>.
- (52) Kerekes, G.; Szekanecz, Z.; Dér, H.; Sándor, Z.; Lakos, G.; Muszbek, L.; Csipö, I.; Sipka, S.; Seres, I.; Paragh, G.; Kappelmayer, J.; Szomják, E.; Veres, K.; Szegedi, G.; Shoenfeld, Y.; Soltész, P. Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: A Multiparametric Analysis Using Imaging Techniques and Laboratory Markers of Inflammation and Autoimmunity. *J. Rheumatol.* **2008**, *35* (3), 398–406.
- (53) Agca, R.; Heslinga, S. C.; Rollefstad, S.; Heslinga, M.; McInnes, I. B.; Peters, M. J. L.; Kvien, T. K.; Dougados, M.; Radner, H.; Atzeni, F.; Primdahl, J.; Södergren, A.; Wallberg Jonsson, S.; van Rompay, J.; Zabalán, C.; Pedersen, T. R.; Jacobsson, L.; de Vlam, K.; Gonzalez-Gay, M. A.; Semb, A. G.; Kitas, G. D.; Smulders, Y. M.; Szekanecz, Z.; Sattar, N.; Symmons, D. P. M.; Nurmohamed, M. T. EULAR Recommendations for Cardiovascular Disease Risk Management in Patients with Rheumatoid Arthritis and Other Forms of Inflammatory Joint Disorders: 2015/2016 Update. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76* (1), 17–28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
- (54) Smolen, J. S.; Landewé, R. B. M.; Bijlsma, J. W. J.; Burmester, G. R.; Dougados, M.; Kerschbaumer, A.; McInnes, I. B.; Sepriano, A.; van Vollenhoven, R. F.; de Wit,

- M.; Aletaha, D.; Aringer, M.; Askling, J.; Balsa, A.; Boers, M.; den Broeder, A. A.; Buch, M. H.; Buttgereit, F.; Caporali, R.; Cardiel, M. H.; De Cock, D.; Codreanu, C.; Cutolo, M.; Edwards, C. J.; van Eijk-Hustings, Y.; Emery, P.; Finckh, A.; Gossec, L.; Gottenberg, J.-E.; Hetland, M. L.; Huizinga, T. W. J.; Koloumas, M.; Li, Z.; Mariette, X.; Müller-Ladner, U.; Mysler, E. F.; da Silva, J. A. P.; Poór, G.; Pope, J. E.; Rubbert-Roth, A.; Ruysen-Witrand, A.; Saag, K. G.; Strangfeld, A.; Takeuchi, T.; Voshaar, M.; Westhovens, R.; van der Heijde, D. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Ann. Rheum. Dis.* **2020**, *79* (6), 685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- (55) Bodnár, N.; Kerekes, G.; Seres, I.; Paragh, G.; Kappelmayer, J.; Némethné, Z. G.; Szegedi, G.; Shoenfeld, Y.; Sipka, S.; Soltész, P.; Szekanecz, Z.; Szántó, S. Assessment of Subclinical Vascular Disease Associated with Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol.* **2011**, *38* (4), 723–729. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100668>.
- (56) Nikiphorou, E.; de Lusignan, S.; Mallen, C. D.; Khavandi, K.; Bedarida, G.; Buckley, C. D.; Galloway, J.; Raza, K. Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Early Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Heart Br. Card. Soc.* **2020**, *106* (20), 1566–1572. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316193>.
- (57) Kerekes, G.; Soltész, P.; Nurmohamed, M. T.; Gonzalez-Gay, M. A.; Turiel, M.; Végh, E.; Shoenfeld, Y.; McInnes, I.; Szekanecz, Z. Validated Methods for Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2012**, *8* (4), 224–234. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.16>.
- (58) Soós, B.; Hamar, A.; Pusztai, A.; Czókolyová, M.; Végh, E.; Szamosi, S.; Pethő, Z.; Gulyás, K.; Kerekes, G.; Szántó, S.; Szűcs, G.; Christians, U.; Klawitter, J.; Seres, T.; Szekanecz, Z. Effects of Tofacitinib Therapy on Arginine and Methionine Metabolites in Association with Vascular Pathophysiology in Rheumatoid Arthritis: A Metabolomic Approach. *Front. Med.* **2022**, *9*, 1011734. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1011734>.
- (59) Végh, E.; Kerekes, G.; Pusztai, A.; Hamar, A.; Szamosi, S.; Vánca, A.; Bodoki, L.; Pogácsás, L.; Balázs, F.; Hodosi, K.; Domján, A.; Szántó, S.; Nagy, Z.; Szekanecz, Z.; Szűcs, G. Effects of 1-Year Anti-TNF- α Therapy on Vascular

- Function in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol. Int.* **2020**, *40* (3), 427–436. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04497-0>.
- (60) Blanken, A. B.; Agca, R.; Van Sijl, A. M.; Voskuyl, A. E.; Boellaard, R.; Smulders, Y. M.; Van Der Laken, C. J.; Nurmohamed, M. T. Arterial Wall Inflammation in Rheumatoid Arthritis Is Reduced by Anti-Inflammatory Treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* **2021**, *51* (2), 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.03.008>.
- (61) Szekanecz, Z.; Kerekes, G.; Soltész, P. Vascular Effects of Biologic Agents in RA and Spondyloarthropathies. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2009**, *5* (12), 677–684. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.219>.
- (62) Szekanecz, É.; András, C.; Sándor, Z.; Antal-Szalmás, P.; Szántó, J.; Tamási, L.; Kiss, E.; Szekanecz, Z. Malignancies and Soluble Tumor Antigens in Rheumatic Diseases. *Autoimmun. Rev.* **2006**, *6* (1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.03.007>.
- (63) Szekanecz, É.; Sándor, Z.; Antal-Szalmás, P.; Soós, L.; Lakos, G.; Besenyi, T.; Szentpétery, Á.; Simkovics, E.; Szántó, J.; Kiss, E.; Koch, A. E.; Szekanecz, Z. Increased Production of the Soluble Tumor-Associated Antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in Rheumatoid Arthritis: Potential Adhesion Molecules in Synovial Inflammation? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2007**, *1108* (1), 359–371. <https://doi.org/10.1196/annals.1422.037>.
- (64) Szekanecz, É.; Szűcs, G.; Szekanecz, Z.; Tarr, T.; Antal-Szalmás, P.; Szamosi, S.; Szántó, J.; Kiss, E. Tumor-Associated Antigens in Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus: Associations with Organ Manifestations, Immunolaboratory Markers and Disease Activity Indices. *J. Autoimmun.* **2008**, *31* (4), 372–376. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2008.08.008>.
- (65) Torsteinsdóttir, I.; Arvidson, N. G.; Hällgren, R.; Håkansson, L. Enhanced Expression of Integrins and CD66b on Peripheral Blood Neutrophils and Eosinophils in Patients with Rheumatoid Arthritis, and the Effect of Glucocorticoids. *Scand. J. Immunol.* **1999**, *50* (4), 433–439. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.1999.00602.x>.
- (66) Lance, M. P. CEA as a Cell Adhesion Molecule. *Gastroenterology* **1990**, *99* (1), 277–278. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)91261-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)91261-4).
- (67) Szekanecz, Z.; Haines, G. K.; Harlow, L. A.; Shah, M. R.; Fong, T. W.; Fu, R.; Lin, S. J.; Koch, A. E. Increased Synovial Expression of the Adhesion Molecules

- CD66a, CD66b, and CD31 in Rheumatoid and Osteoarthritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **1995**, *76* (2), 180–186. <https://doi.org/10.1006/clin.1995.1113>.
- (68) Bergamaschi, S.; Morato, E.; Bazzo, M.; Neves, F.; Fialho, S.; Castro, G.; Zimmermann, A.; Pereira, I. Tumor Markers Are Elevated in Patients with Rheumatoid Arthritis and Do Not Indicate Presence of Cancer. *Int. J. Rheum. Dis.* **2012**, *15* (2), 179–182. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01671.x>.
- (69) Guo, L.; Wang, J.; Li, J.; Yao, J.; Zhao, H. Biomarkers of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, 1455346. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1455346>.
- (70) Koch, M. C.; Pereira, I. A.; Nobre, L. F. S.; Neves, F. S. Computed Tomography of Pulmonary Changes in Rheumatoid Arthritis: Carcinoembryonic Antigen (CEA) as a Marker of Airway Disease. *Rheumatol. Int.* **2016**, *36* (4), 531–539. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3438-y>.
- (71) Kruit, A.; Gerritsen, W. B. M.; Pot, N.; Grutters, J. C.; van den Bosch, J. M. M.; Ruven, H. J. T. CA 15-3 as an Alternative Marker for KL-6 in Fibrotic Lung Diseases. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. Off. J. WASOG* **2010**, *27* (2), 138–146.
- (72) Colmenares, V.; Hedman, A.; Hesslow, A.; Wahlin, B.; Södergren, A. Cohort Study of Serological Biomarkers for Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* **2024**, *53* (6), 386–395. <https://doi.org/10.1080/03009742.2024.2413238>.
- (73) Kim, H. C.; Choi, K. H.; Jacob, J.; Song, J. W. Prognostic Role of Blood KL-6 in Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease. *PLOS ONE* **2020**, *15* (3), e0229997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229997>.
- (74) Wang, T.; Zheng, X.-J.; Ji, Y.-L.; Liang, Z.-A.; Liang, B.-M. Tumour Markers in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2016**, *34* (4), 587–591.
- (75) Sargin, G.; Köse, R.; Şentürk, T. Tumor-Associated Antigens in Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease or Malignancy? *Arch. Rheumatol.* **2018**, *33* (4), 431–437. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6691>.
- (76) Zou, Y.; Zhang, X.; Liang, J.; Peng, L.; Qin, J.; Zhou, F.; Liu, T.; Dai, L. Mucin 1 Aggravates Synovitis and Joint Damage of Rheumatoid Arthritis by Regulating Inflammation and Aggression of Fibroblast-like Synoviocytes. *Bone Jt. Res.* **2022**, *11* (9), 639–651. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.119.BJR-2021-0398.R2>.

- (77) Fabris, C.; Falletti, E.; Pirisi, M.; Soardo, G.; Toniutto, P.; Vitulli, D.; Bortolotti, N.; Gonano, F.; Bartoli, E. Non-Specific Increase of Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Patients with Liver Disease Associated with Increased Circulating Levels of Adhesion Molecules. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **1995**, *243* (1), 25–33. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(95\)06150-9](https://doi.org/10.1016/0009-8981(95)06150-9).
- (78) St Hill, C. A. Interactions between Endothelial Selectins and Cancer Cells Regulate Metastasis. *Front. Biosci. Landmark Ed.* **2011**, *16* (9), 3233–3251. <https://doi.org/10.2741/3909>.
- (79) Szekanecz, Z.; Szegedi, G.; Koch, A. E., Cellular Adhesion Molecules in Rheumatoid Arthritis: Regulation by Cytokines and Possible Clinical Importance. *J Investig Med* 1996, *44*, (4), 124-35.
- (80) Isozaki, T.; Amin, M. A.; Ruth, J. H.; Campbell, P. L.; Tsou, P.-S.; Ha, C. M.; Stinson, W. A.; Domino, S. E.; Koch, A. E. Fucosyltransferase 1 Mediates Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ* **2014**, *66* (8), 2047–2058. <https://doi.org/10.1002/art.38648>.
- (81) Shimomura, C.; Eguchi, K.; Kawakami, A.; Migita, K.; Nakao, H.; Otsubo, T.; Ueki, Y.; Tezuka, H.; Yamashita, S.; Matsunaga, M. Elevation of a Tumor Associated Antigen CA 19-9 Levels in Patients with Rheumatic Diseases. *J. Rheumatol.* **1989**, *16* (11), 1410–1415.
- (82) Zheng, M.; Lou, A.; Zhang, H.; Zhu, S.; Yang, M.; Lai, W. Serum KL-6, CA19-9, CA125 and CEA Are Diagnostic Biomarkers for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in the Chinese Population. *Rheumatol. Ther.* **2021**, *8* (1), 517–527. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00288-x>.
- (83) Huang, Z.; Tan, L.; Ling, Y.; Huang, F.; Ma, W. Association between Rheumatoid Arthritis Disease Activity and Risk of Ovarian Malignancy in Middle-Aged and Elderly Women. *BioMed Res. Int.* **2022**, *2022*, 1062703. <https://doi.org/10.1155/2022/1062703>.
- (84) Tsavaris, N.; Mavragani, C. P.; Pikazis, D. Rheumatoid Arthritis: Correlation between Rheumatoid Factor Levels and CA-125 Tumour Marker Elevation. *Ann. Rheum. Dis.* **2007**, *66* (7), 980. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.070052>.
- (85) Mariampillai, A. I.; Cruz, J. P. D.; Suh, J.; Sivapiragasam, A.; Nevins, K.; Hindenburg, A. A. Cancer Antigen 72-4 for the Monitoring of Advanced Tumors of

- the Gastrointestinal Tract, Lung, Breast and Ovaries. *Anticancer Res.* **2017**, *37* (7), 3649–3656. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11735>.
- (86) Bai, X.; Sun, M.; He, Y.; Liu, R.; Cui, L.; Wang, C.; Wan, F.; Wang, M.; Li, X.; Li, H.; Wu, X.; Li, C. Serum CA72-4 Is Specifically Elevated in Gout Patients and Predicts Flares. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **2020**, *59* (10), 2872–2880. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa046>.
- (87) Nagy, B., Jr.; Bhattoa, H. P.; Steiber, Z.; Csoban, M.; Szilasi, M.; Mehes, G.; Muller, M.; Lazar, J.; Kappelmayer, J.; Antal-Szalmas, P., Serum Human Epididymis Protein 4 (HE4) as a Tumor Marker in Men with Lung Cancer. *Clin Chem Lab Med* 2014, *52*, (11), 1639-48.
- (88) Nagy, B.; Nagy, B.; Fila, L.; Clarke, L. A.; Gönczy, F.; Bede, O.; Nagy, D.; Újhelyi, R.; Szabó, Á.; Anghelyi, A.; Major, M.; Bene, Z.; Fejes, Z.; Antal-Szalmás, P.; Bhattoa, H. P.; Balla, G.; Kappelmayer, J.; Amaral, M. D.; Macek, M.; Balogh, I. Human Epididymis Protein 4: A Novel Serum Inflammatory Biomarker in Cystic Fibrosis. *Chest* **2016**, *150* (3), 661–672. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.04.006>.
- (89) Liang, L.; Chen, J.; Di, C.; Zhan, M.; Bao, H.; Xia, C.; Fan, C.; Liu, Y. Serum Human Epididymis Protein 4 as a Novel Biomarker in Identifying Patients With Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Front. Med.* **2021**, *8*, 755268. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.755268>.
- (90) Lin, T.; Xu, S.; Wang, Y.; Nian, X.; Shan, X.; Jiang, T.; Qiu, M. Human Epididymis Protein 4 as a New Diagnostic Biomarker for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2022**, *40* (11), 2167–2174. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/zy6hbf>.
- (91) Meng, K.; Tian, M.; Gui, X.; Xie, M.; Gao, Y.; Shi, S.; Zhao, T.; Xiao, Y.; Cai, H.; Ding, J. Human Epididymis Protein 4 Is Associated with Severity and Poor Prognosis of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease with Usual Interstitial Pneumonia Pattern. *Int. Immunopharmacol.* **2022**, *108*, 108704. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108704>.
- (92) Sugiyama, Y.; Kawaguchi, Y. Tissue Polypeptide Antigen (TPA). *Nihon Rinsho* 2005, *63* (Suppl. S8), 705–707.
- (93) Orbach, H.; Zandman-Goddard, G.; Amital, H.; Barak, V.; Szekanecz, Z.; Szucs, G.; Danko, K.; Nagy, E.; Csepany, T.; Carvalho, J. F.; Doria, A.; Shoenfeld, Y. Novel Biomarkers in Autoimmune Diseases: Prolactin, Ferritin, Vitamin D, and TPA Levels

- in Autoimmune Diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2007**, *1109* (1), 385–400. <https://doi.org/10.1196/annals.1398.044>.
- (94) Aletaha, D.; Neogi, T.; Silman, A. J.; Funovits, J.; Felson, D. T.; Bingham, C. O.; Birnbaum, N. S.; Burmester, G. R.; Bykerk, V. P.; Cohen, M. D.; Combe, B.; Costenbader, K. H.; Dougados, M.; Emery, P.; Ferraccioli, G.; Hazes, J. M.; Hobbs, K.; Huizinga, T. W.; Kavanaugh, A.; Kay, J.; Kvien, T. K.; Laing, T.; Mease, P.; Ménard, H. A.; Moreland, L. W.; Naden, R. L.; Pincus, T.; Smolen, J. S.; Stanislawska-Biernat, E.; Symmons, D.; Tak, P. P.; Upchurch, K. S.; Vencovský, J.; Wolfe, F.; Hawker, G. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69* (9), 1580–1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>.
- (95) Kerekes, G.; Czokolyova, M.; Hamar, A.; Pusztai, A.; Tajti, G.; Katko, M.; Vegh, E.; Petho, Z.; Bodnar, N.; Horvath, A.; Soos, B.; Szamosi, S.; Hascsi, Z.; Harangi, M.; Hodosi, K.; Panyi, G.; Seres, T.; Szucs, G.; Szekanecz, Z., Effects of 1-Year Tofacitinib Therapy on Angiogenic Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2023**, *62*, (SI3), SI304-SI312.
- (96) Kerekes, G.; Czókolyová, M.; Hamar, A.; Pusztai, A.; Tajti, G.; Katkó, M.; Végh, E.; Pethő, Z.; Bodnár, N.; Horváth, Á.; Soós, B.; Szamosi, S.; Hascsi, Z.; Harangi, M.; Hodosi, K.; Panyi, G.; Seres, T.; Szűcs, G.; Szekanecz, Z. Effects of 1-Year Tofacitinib Therapy on Angiogenic Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* **2023**, *62* (SI3), SI304–SI312. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead502>.
- (97) Hamar, A.; Hascsi, Z.; Pusztai, A.; Czókolyová, M.; Végh, E.; Pethő, Z.; Gulyás, K.; Soós, B.; Kerekes, G.; Szekanecz, É.; Hodosi, K.; Szántó, S.; Szűcs, G.; Seres, T.; Szekanecz, Z.; Szamosi, S. Prospective, Simultaneous Assessment of Joint and Vascular Inflammation by PET/CT in Tofacitinib-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis: Associations with Vascular and Bone Status. *RMD Open* **2021**, *7* (3), e001804. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001804>.
- (98) Kerekes, G.; Czókolyová, M.; Hamar, A.; Pusztai, A.; Tajti, G.; Katkó, M.; Végh, E.; Pethő, Z.; Bodnár, N.; Horváth, Á.; Soós, B.; Szamosi, S.; Hascsi, Z.; Harangi, M.; Hodosi, K.; Panyi, G.; Seres, T.; Szűcs, G.; Szekanecz, Z. Effects of 1-Year Tofacitinib Therapy on Angiogenic Biomarkers in Rheumatoid Arthritis.

- (99) Calabrese, L.; Velcheti, V. Checkpoint Immunotherapy: Good for Cancer Therapy, Bad for Rheumatic Diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76* (1), 1–3. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209782>.
- (100) Lidar, M.; Giat, E.; Garelick, D.; Horowitz, Y.; Amital, H.; Steinberg-Silman, Y.; Schachter, J.; Shapira-Frommer, R.; Markel, G. Rheumatic Manifestations among Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Autoimmun. Rev.* **2018**, *17* (3), 284–289. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.003>.
- (101) Chinai, J. M.; Janakiram, M.; Chen, F.; Chen, W.; Kaplan, M.; Zang, X. New Immunotherapies Targeting the PD-1 Pathway. *Trends Pharmacol. Sci.* **2015**, *36* (9), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.005>.
- (102) Gong, J.; Neilan, T. G.; Zlotoff, D. A. Mediators and Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitor-associated Myocarditis: Insights from Mouse and Human. *Immunol. Rev.* **2023**, *318* (1), 70–80. <https://doi.org/10.1111/imr.13240>.
- (103) Duong, S. L.; Barbiero, F. J.; Nowak, R. J.; Baehring, J. M. Neurotoxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *J. Neurooncol.* **2021**, *152* (2), 265–277. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03695-w>.
- (104) Chen, J.; Wang, J.; Xu, H. Comparison of Atezolizumab, Durvalumab, Pembrolizumab, and Nivolumab as First-Line Treatment in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* **2021**, *100* (15), e25180. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025180>.
- (105) Ba, H.; Zhu, F.; Zhang, X.; Mei, Z.; Zhu, Y. Comparison of Efficacy and Tolerability of Adjuvant Therapy for Resected High-Risk Stage III-IV Cutaneous Melanoma: A Systemic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **2023**, *15*, 17588359221148918. <https://doi.org/10.1177/17588359221148918>.
- (106) Chen, J.-H.; Yang, J.-L.; Chou, C.-Y.; Wang, J.-Y.; Hung, C.-C. Indirect Comparison of Efficacy and Safety between Immune Checkpoint Inhibitors and Antiangiogenic Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 9686. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27994-x>.

- (107) Pillai, R. N.; Behera, M.; Owonikoko, T. K.; Kamphorst, A. O.; Pakkala, S.; Belani, C. P.; Khuri, F. R.; Ahmed, R.; Ramalingam, S. S. Comparison of the Toxicity Profile of PD-1 versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Analysis of the Literature. *Cancer* **2018**, *124* (2), 271–277. <https://doi.org/10.1002/cncr.31043>.
- (108) Sharma, P.; Allison, J. P. The Future of Immune Checkpoint Therapy. *Science* **2015**, *348* (6230), 56–61. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8172>.
- (109) Roelofsen, L. M.; Kaptein, P.; Thommen, D. S. Multimodal Predictors for Precision Immunotherapy. *Immuno-Oncol. Technol.* **2022**, *14*, 100071. <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2022.100071>.
- (110) Kim, J. H.; Kim, H. S.; Kim, B. J. Prognostic Value of Smoking Status in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-Analysis. *Oncotarget* **2017**, *8* (54), 93149–93155. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18703>.
- (111) Pizuorno Machado, A.; Shatila, M.; Liu, C.; Wang, J.; Altan, M.; Zhang, H. C.; Thomas, A.; Wang, Y. Immune-Related Adverse Events after Immune Checkpoint Inhibitor Exposure in Adult Cancer Patients with Pre-Existing Autoimmune Diseases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2023**, *149* (9), 6341–6350. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04582-9>.
- (112) Lopez-Olivo, M. A.; Duhon, G. F.; Ruiz, J. I.; Altan, M.; Tawbi, H.; Diab, A.; Bingham, C. O.; Calabrese, C.; Heredia, N. I.; Volk, R. J.; Suarez-Almazor, M. E. Physician Views on the Provision of Information on Immune Checkpoint Inhibitor Therapy to Patients with Cancer and Pre-Existing Autoimmune Disease: A Qualitative Study. *Cancers* **2023**, *15* (10), 2690. <https://doi.org/10.3390/cancers15102690>.
- (113) Allouchery, M.; Lombard, T.; Martin, M.; Rouby, F.; Sassier, M.; Bertin, C.; Atzenhoffer, M.; Miremont-Salame, G.; Perault-Pochat, M.-C.; Puyade, M.; French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge after Discontinuation for Grade ≥ 2 Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer. *J. Immunother. Cancer* **2020**, *8* (2), e001622. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001622>.

Saját közlemények jegyzéke



**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/505/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Sebestyén Enikő
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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





További közlemények

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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,3

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

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

Debrecen, 2025.09.01.



Tárgyszavak

onkoreumatológia, immunterápia, daganat, carcinogenesis, célzott terápia, immuncheckpoint gátló, pembrolizumab, nivolumab, rheumatoid arthritis, JAK gátlás, tofacitinib, tumorasszociált antigének

Keywords

oncorheumatology, immunotherapy, tumors, carcinogenicity, targeted therapy, immune-checkpoint inhibition, pembrolizumab, nivolumab, rheumatoid arthritis, JAK inhibition, tofacitinib, tumour-associated antigens

Köszönetnyilvánítás

A disszertáció elkészítése során számos ember támogatása, útmutatása és biztatása segített abban, hogy ezt a munkát sikeresen befejezhessem.

Mindenekelőtt szeretném őszinte és mély hálámat kifejezni témavezetőmnek, Dr. Szekanecz Éva egyetemi adjunktusnak, aki a kutatás teljes folyamata során folyamatos támogatásával, értékes szakmai tanácsaival és türelmes útmutatásával segített.

Köszönöm Dr. Árkosy Péter intézetvezető tanár úrnak, hogy lehetőséget biztosított számomra a kutatás elvégzésére az intézetben, és minden segítséget megadott a disszertáció megvalósításához.

Köszönettel tartozom Dr. Szekanecz Zoltán professzor úrnak, aki a kezdetektől fogva támogatta a munkámat és akinek önzetlen segítsége nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Onkológiai Klinikájának, valamint a Pulmonológiai és Reumatológiai Osztályok minden munkatársának, különösen szerzőtársaimnak, akik segítőkészen álltak rendelkezésemre, és közreműködésükkel hozzájárultak a kutatási anyag összeállításához és értékeléséhez.

Továbbá szeretném külön megköszönni Prof. Dr. Muszbek Lászlónak és Pénzes-Daku Krisztinának, hogy egyetemi tanulmányaim során — bár más tudományterületen — megszerettették velem a tudományos gondolkodást és a kutatás iránti érdeklődést. Az általuk közvetített szemlélet és motiváció máig meghatározó számomra, és hozzájárult ahhoz, hogy ezt a munkát lelkesedéssel végeztem.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni családomnak, elsősorban szüleimnek, férjemnek, Gábornak és kislányomnak Lanának a feltétlen szeretetet, türelmet és a kitaró támogatást, amelyet mindvégig érezhettem.

