

EGYETEMI DOKTORI (PHD) ÉRTEKEZÉS

ÚJ PROGNOZTIKAI MARKEREK VIZSGÁLATA B-SEJTES  
LYMPHOPROLIFERATÍV KÓRKÉPEKBEN

DR. PÁL ILDIKÓ

TÉMAVEZETŐ: DR. VÁRÓCZY LÁSZLÓ



KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN

2020

## TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
2. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	7
2.1 Epidemiológia.....	8
2.1.1. DLBCL epidemiológiája.....	8
2.1.2. Myeloma multiplex epidemiológiája.....	8
2.2 Klinikai megjelenés.....	9
2.2.1. DLBCL klinikai megjelenése.....	9
2.2.2. Myeloma multiplex klinikai megjelenése.....	9
2.3 Patológia.....	10
2.3.1. DLBCL patológiája.....	10
2.3.2. Myeloma multiplex patológiája.....	11
2.4 Diagnózis.....	14
2.4.1. DLBCL diagnózisa.....	14
2.4.2. Myeloma multiplex diagnózisa.....	16
2.5 Kezelés .....	18
2.5.1. DLBCL kezelése.....	18
2.5.2. DLBCL kezelését befolyásoló tényezők.....	19
2.5.3. Myeloma multiplex kezelése.....	20
2.5.4. Myeloma multiplex kezelését befolyásoló tényezők.....	21
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	24
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	25
5. EREDMÉNYEK.....	27
6. MEGBESZÉLÉS.....	40
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	47
8. SUMMARY.....	48
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	49
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	62
11. KULCSSZAVAK, KEYWORDS.....	63
12. FÜGGELÉK.....	64

## 1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABC: aktivált B-sejt (activated B-cell)

AHSCT: autológ őssejt-transzplantáció

AL: könnyű lánc amyloidosis (amyloid light chain)

ALK: anaplasztikus lymphoma kináz

APC: aktivált protein C

ATM: ataxia teleangiectasia mutált

ATR: ataxia teleangiectasia- és Rad3-függő (ataxia teleangiectasia and Rad3 related)

bcl: B-sejtes lymphoma (B-cell lymphoma)

cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát

CAR-T: kiméra antigén T-sejt receptor

CARD11: kaszpáz toborzó domént tartalmazó protein-11 (caspase recruitment domain-containing protein 11)

CCND1: ciklin D1

CD: differenciációs klaszter

CDKN1A: ciklin-függő kináz inhibitor-1A

CR: komplett remisszió

CRAB: hyperkalcaemia, veseelégtelenség, anaemia, csontléziók

CRBN: cereblon

CREBP: CREB-kötő fehérje

CRL: Cullin-RING E3 ubiquitin ligáz

CT: komputer tomográfia

CTD: cyclophosphamide-thalidomid-dexamethason

CTNNB1: béta-katenin gén

CyBorDex: cyclophosphamid-bortezomib-dexamethason

CYP450: citokróm P450

DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma

DNS: dezoxiribonukleinsav

DRD: daratumumab-revlimid-dexamethason

DVD: daratumumab-bortezomib-dexamethason

EBV: Epstein-Barr vírus

ECOG: Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group)

EZH2: zest homológ enhanszer-2

FGFR3: fibroblaszt növekedési faktor receptor-3

FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció

GC: germinális centrum

GEP: génexpressziós profil

GSK: glikogén szintáz kináz

GSTP1: glutathion-S-transzferáz

HIV: humán immundeficiencia vírus

IgG: immunglobulin G

IgM: immunglobulin M

IKZF1: Ikaros család cink-ujj protein-1

IMWG: Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group)

IPI: Nemzetközi Prognosztikai Index (International Prognostic Index)

IRF4: interferon reguláló faktor-4

ISS: Nemzetközi Osztályozási Rendszer (International Staging System)

KMT2D: hiszton-lizin N-metiltranszferáz-2D

KRD: carfilzomib-revlimid-dexamethason

LDH: laktát-dehidrogenáz

LGL: nagy granuláris lymphocyta (large granular lymphocyte)

LRP: alacsony denzitású lipoprotein receptor-függő protein (low density lipoprotein receptor-related protein)

MAF: muszkuloaponeurotikus fibrosarcoma

MALT: mukóza-asszociált lymphoid szövet

MAPK: mitogén-aktivált protein kináz

MGUS: nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopathia (monoclonal gammopathy of undetermined significance)

MM: myeloma multiplex

MMSET: myeloma multiplex set domén

MPT: melphalan-prednisolon-thalidomid

MPV: melphalan-prednisolon-bortezomib

MRI: mágneses rezonancia képalkotás

MRD: minimális reziduális betegség

NA: nem alkalmazható

NAT: N-acil-transzferáz

NF: nukleáris faktor

NS: nem szignifikáns

NTP: nukleozid-trifoszfát

NOS: másképpen nem meghatározott (not otherwise specified)

OS: teljes túlélés (overall survival)

PAD: bortezomib-adriamycin-dexamethason

PCLO: Piccolo preszinaptikus citomátrix protein

PCR: polimeráz lánreakció

PD: progresszív betegség

PD-1: programozott sejt halál-1

PDE4B: foszfodiészteráz-4B

PET: pozitron emissziós tomográfia

PFS: progressziómentes túlélés

POEMS: polyneuropathia, organomegalia, endocrinopathia, monoklonális fehérje jelenléte, bőreltérések

PR: parciális remisszió

PTLD: poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség

RA: rheumatoid arthritis

RB: retinoblastoma

R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison

R-CODOX-M/IVAC: rituximab, cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin, nagy dózisú metotrexát alternálva ifosfammiddal, etoposiddal és cytarabinnal

R-hyper-CVAD: rituximab, cyclophosphamide, vincristin, doxorubicin, dexamethason

R-da-EPOCH: rituximab, etoposid, doxorubicin, vincristin, cyclophosphamid, prednison

R-DHAP: rituximab, dexamethason, nagy dózisú cytarabin, cisplatin

R-ESHAP: rituximab, etoposid, metylprednisolon, cytarabin, cisplatin

R-GemOx: rituximab, gemcitabin, oxaliplatin

SLAMF: jeladó lymphocita aktiváló molekula receptor (signaling lymphocytic activation molecule receptor)

SNP: single nukleotid polimorfizmus

SUV: standardizált felvételi érték (standardized uptake value)

TC: transzlokációk és cyclin D

TRAF5: TNF-receptor-asszociált faktor-5

UNG: uracil-DNS-glikoziláz

UTP: uridin-trifoszfát

VAD: vincristin-doxorubicin-dexamethason

VGPR: nagyon jó parciális remisszió

VTD: bortezomib-thalidomid-dexamethason

VCD: bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason

VDT-PACE: bortezomib-dexamethason-thalidomid-cisplatin-adriamycin-cyclophosphamid-etoposid

VRD: bortezomib-revlimid-dexamethason

WHO: Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

## 2. Bevezetés, irodalmi áttekintés

A lymphomák a malignus betegségek heterogén csoportját alkotják, melyek a lymphoid sejtekből indulnak ki a B-, T-, vagy NK-sejtek klonális expanziója által. A B-sejtes lymphomák a normál B-sejt fejlődés bármely szakaszából kiindulhatnak. A normál B-sejt fejlődés 3 szakaszból áll. Az első, vagyis pre-germinális centrum szakaszban, korai B-sejtek fejlődése megy végbe a csontvelőben, mely azt eredményezi, hogy a pre- és pro-B-sejtek érett sejtekké transzformálódnak. Az érett B-sejtek immunglobulin nehézlánc génátrendeződésen esnek át, és IgM antitestet jelenítenek meg a felszínükön. A csontvelőből kikerülve az antigén-naív érett B-sejtek antigénekkal találkoznak a másodlagos lymphoid szövetekben, például nyirokcsomókban, lépben. Ezt követően a B-sejtek a centrum germinatívumba vándorolnak, kis hányada az antigén-naív sejteknek a perifériás vérben cirkulál, majd más nyirokszervbe vándorolnak, amíg nem találkoznak antigénnel. Ha a találkozás elmarad, elpusztulnak. A második, centrum germinatívum szakaszban az érett, antigén expozícióon átesett B-sejtek egy primer folliculus központjában proliferálnak a follicularis dendritikus sejtekkel, és centrum germinatívumot hoznak létre. Ezek a centroblastok centrocytákká alakulnak. A B-sejtek itt szomatikus hipermutációon esnek át. Elsőként az immunglobulin nehézláncának, majd könnyűláncának átrendeződése megy végbe. A centroblastok a centrum germinatívum típusú diffúz nagy B-sejtes lymphomára jellemzőek. A harmadik post-centrum germinatívum szakaszban a B-sejtek memória B-sejtekké vagy plazmablastokká alakulnak, melyek majd plazmasejtekké fejlődnek. A plazmablastok az aktivált B-sejtes diffúz nagy B-sejtes lymphomára jellemzőek, míg a plazmasejtek a myeloma multiplexre (1-6).

Ahogy más daganatos kórképekben is megfigyelhető, lymphomák esetén is onkogéneket és tumorszuppresszor géneket érintő komplex mechanizmus vezet a lymphomagenesishez. A genetikai eltérések mellett a nyirokcsomó mikro környezetének is jelentős szerep jut a lymphomák kialakulásában. A fluoreszcens in situ hibridizáció és genom szekvenálás segít a különböző kromoszóma eltérések és transzlokációk megismerésében. Így ismertük meg a B-sejt receptor mutációk és NF-kappaB útvonal mutációinak szerepét DLBCL-ben (2,3). Tumorszuppresszor gének közül kiemelhető a p53, amely nemcsak szolid tumorok, hanem lymphomák kialakulásában is fontos szerepet tölt be (4). A lymphomagenesisért kiegyensúlyozott és nem kiegyensúlyozott kromoszóma aberrációk is felelősek, így például a

del6q is, mely kedvezőtlen prognózist jelent (5). Onkogén vírusok is kapcsolatba hozhatóak a lymphomagenesisssel, melyek közül az Epstein-Barr vírus, humán T-sejtes lymphotrop vírus és humán herpesvírus-8 emelendő ki, melyek a genomba integrálódnak és kimutathatóak a lymphoma sejtekben. A HIV fertőzés pedig immunszuppresszív hatásai révén növeli a lymphoma rizikót (6).

A különböző lymphoproliferatív kórképek elkülönítésében segít a World Health Organization (WHO) osztályozása a lymphoid neoplasmáknak, ugyanis a lymphomák, mint valódi entitások szerepelnek az osztályozásban a tumorsejtek morfológiai tulajdonságai, immunfenótipusa, genótipusa, valamint a lymphoid daganat viselkedése alapján (7). Az 1. táblázat foglalja össze a WHO osztályozáson belül a főbb lymphoma alcsoportokat, melyekbe összesen 83 lymphoma sorolható.

1. táblázat: A lymphomák osztályozása a 2016-os WHO osztályozás alapján (8)

1. Érett B-sejtes neoplasmák
2. Érett T- és NK-sejtes neoplasmák
3. Hodgkin-lymphoma
4. Transzplantációt követő lymphoproliferatív kórképek (PTLD)
5. Histiocytás és dendritikus sejtes neoplasmák

A B-sejtes neoplasmák közül a diffúz nagy B-sejtes lymphoma és a myeloma multiplex tartozik PhD dolgozatom kiemelt témái közé, így a továbbiakban az említett két kórkép jellegzetességeit foglalnám össze.

## **2.1 Epidemiológia**

### **2.1.1. DLBCL epidemiológiája**

A DLBCL a leggyakoribb lymphoma, az összes non-Hodgkin-lymphoma legalább 25-40%-át teszi ki, az Egyesült Államokban és Angliában incidenciája 7 eset/100 000 fő/év (9), Európában incidenciája 4,92 eset/100 000 fő/évre tehető (10). Férfi dominancia jellemzi, incidenciája az életkorral növekszik, a diagnóziskori medián életkor 64 év.

### **2.1.2. Myeloma multiplex epidemiológiája**

A myeloma multiplex az összes malignus betegség 1-2%-át, míg az összes hematológiai kórkép 17%-át teszi ki az Egyesült Államokban (11-12), incidenciája 4-5

eset/100 000 főre tehető (13). Az időskor betegsége, a median életkor a diagnóziskor 66 év, csak 2%-a a betegeknek 40 évnél fiatalabb, illetve 10%-a 50 évnél (13-14). Az esetek kis hányada familiáris, az MM kialakulásának rizikója 3,7x nagyobb egy elsőfokú myelomás rokon esetén (15).

## **2.2 Klinikai megjelenés**

### **2.2.1. DLBCL klinikai megjelenése**

A DLBCL típusos esetben gyorsan kialakuló nyirokcsomó megnagyobbodással jár, mely az esetek többségében a nyakon vagy a hasban jelenik meg vagy mediastinalis lymphoma esetén a mediastinumban, de extranodális érintettség is előfordulhat. A jellegzetes B-tünetek csak az esetek 30%-ában jelentkeznek, láz, éjszakai izzadás és fogyás képében (16). A betegek felében emelkedett LDH érték is társul a tünetekhez.

Extranodalis érintettség esetén a gyomor-bél traktusban jelentkezik leggyakrabban a betegség primeren, de előfordulhat bármely szövetben, így például herében, csontban, pajzsmirigyben, nyálmirigyben, mandulában, bőrben, májban, emlőben, vesében, orrüregben, központi idegrendszerben is. Továbbá a primer nodalis betegség is involválhatja a májat, veséket, tüdőt, csontvelőt és központi idegrendszert. Invazívan növekvő DLBCL-es tumortömeg érkepletek kompressziója által vena cava superior szindrómát, légutak érintettsége esetén légúti szűkületet is okozhat (17-28).

### **2.2.2. Myeloma multiplex klinikai megjelenése**

MM esetén a tüneteket a különböző szervek, csontok plazmasejtes infiltrációja és a monoklonális fehérjék felhalmozódása okozza. A legfőbb tünetek közé soroljuk az úgynevezett CRAB tüneteket, melyek a hyperkalcaemiát, veseelégtelenséget, anaemiát és csontléziókat jelentik. Normochrom normocyter anaemia jelenik meg a betegek 60%-ában már a diagnózis idején, melynek hátterében a csontvelői plazmasejtes infiltráció és a veseelégtelenség állhat (12). A csontfájdalom leginkább a gerincet érinti, a végtagokban ritkán jelentkezik, illetve gyakran patológiás törés képében jelenik meg a betegség (12). A szérum kreatinin szint a betegek közel felében emelkedett, melynek hátterében részben a könnyűlánc okozta nephropathia, részben pedig a hypercalcaemia áll, de felelőssé tehető még a vesekárosodásért a könnyűlánc amyloidosis és a gyógyszerhatás is (12). A hypercalcaemia

közel 30%-os előfordulása, amennyiben tünetet okoz, úgy leginkább neurológiai eltérések, zavartság, veseelégtelenség képében jelentkezik (12). Az MM diagnózisához szükséges CRAB tünetek mellett egyéb eltérések is jelen lehetnek, így például előfordulhat neuropathia, melynek megjelenése feltehetően paraneoplaziás mechanizmuson alapul. A neuropathián kívül más idegrendszeri tünetek is jelentkezhetnek, így radiculopathia, gerincvelői kompresszió és központi idegrendszeri eltérések is megjelenhetnek extramedullaris plasmocytoma okozta kompresszió révén. Myelomás betegekben gyakrabban jelentkeznek infekciók az immundeficiencia következtében (12).

## **2.3 Patológia**

### **2.3.1. DLBCL patológiája**

A DLBCL-es tumortömeg döntően nagy transzformált B-sejtekből áll, melyeket prominens nucleolus és basophil citoplazma jellemez. A sejtek gyakran hasonlítanak centroblastokra vagy immunoblastokra. A centroblastok nagyméretű sejtek kerek vagy ovális maggal, vesicularis kromatinnal, gyakran több perifériás magvacskával és keskeny basophil citoplazmával. Az immunoblast nagyobb sejt prominens maggal és bőséges citoplazmával, gyakran plazmocytoid megjelenéssel. Néhány lymphoma centroblastos és immunoblastos jellegzetességeket is hordoz. A DLBCL immunfenotípusa hisztokémiai módszerekkel vagy áramlási citometriával határozható meg. A tumorsejtek DLBCL-ben pan-B-markereket fejeznek ki a felszínükön, így CD19, CD20, CD22, CD79a és CD45 expressziót mutatnak. 50-75%-a a sejteknek felszíni vagy citoplazmatikus monoklonális immunglobulint fejez ki, leggyakrabban IgM izotípust. Az immunglobulin variabilis régiója szomatikus mutáción megy át, így a különböző sejtklónok eltérő izotípussal rendelkezhetnek. CD30 expresszió az esetek negyedében jellemző, jelenléte kedvezőtlenebb prognózist mutat. A CD5 marker szintén ritkán mutatható ki DLBCL-ben, de előrejelzi az agresszív, nehezen kezelhető betegséget (29-34).

Változó arányban bcl-2, illetve bcl-6 kifejeződés jellemzi a sejteket, valamint CD10 és MUM1/IRF4 expresszió. A bcl-6 és MUM1 koexpresszió normál B-sejteken nem jellemző, így kimutatásuk a DLBCL diagnosztikájában is segítségünkre lehet. A sejtek proliferációs képessége a Ki-67 index segítségével jellemezhető (35). A DLBCL kialakulásához minden esetben valamilyen genetikai eltérés vezet, de nem tudunk meghatározni egyetlen olyan

eltérést, mely típusos vagy diagnosztikus értékű lenne. A legtöbb daganatos sejtre jellemző az immunglobulin nehéz- vagy könnyűlánc gének átrendeződése és szomatikus mutációja (36-37).

A 3. kromozómán elhelyezkedő bcl-6 gén átrendeződése vagy mutációja megfigyelhető az esetek egy részében, a bcl-6 mutáció és az immunglobulin nehéz- vagy könnyűlánc gének átrendeződésének jelenléte segít a betegség típusának meghatározásában, ugyanis jelenlétük a centrum germinatívum altípusra jellemző (38, 39). A myc-gén átrendeződése 5-15%-ban jellemző. A myc, bcl-2 és bcl-6 génátrendeződés jelenléte alapján különböztetünk meg „double hit” és „triple hit” lymphomákat (40). A bcl-6 overexpressziója a bcl-6 target gének down regulációjához vezet, így a p53 tumorszuppresszor gén inaktivációja által a bcl-6 megvédi a lymphoma sejteket az apoptosistól (41). A p53 gén mutációja kedvezőtlen prognózist jelent a DLBCL-es beteg számára (42). A p53 fehérje a CDKN1A gén expresszióját fokozza, mely p21 ciklin dependens kinázt kódol, mely utóbbinak szerepe van az R-CHOP kezelés hatékonyságában, ugyanis expressziója kedvezőbb eseménymentes túlélést jelent a beteg számára (43).

A bcl-2 olyan onkogén, mely a programozott sejt halál gátlásával a sejtek túlélést növeli, és gyakran t(14,18) transzlokáció révén jön létre. A myc overexpresszió 5-15%-ban mutatható ki DLBCL-es betegekben, jelenléte kedvezőtlen kimenetelt jósol (44).

Az esetek 30%-ában mutatható ki a t(14,18) transzlokáció, mely leginkább follicularis lymphomára jellemző, de előfordul primer follicularis lymphomából transzformálódott DLBCL-ben is (45), és leginkább kiterjedt betegséggel hozható összefüggésbe. Egy átfogó tanulmány 363 DLBCL-es esetet vizsgált, és a betegek 87%-ában tudott valamilyen kariotípus eltérést igazolni, melyek leggyakrabban a következő régiókat érintették: 14q33, 18q21, 1q21, 3q27, 1q36, 8q 24, 3p21, 6q21, 1p22, 22q1 (46).

Genom szekvenálás során igazolták, hogy a legtöbb mutáció olyan géneket érint, amelyek hiszton modifikáló enzimet kódolnak, így például a hiszton-acetiltransferáz P300 és CREBP és hiszton-lizin-N-metiltransferáz KMT2D enzimeket, melyek a bcl-6 upregulációjában is fontosak (47).

A DLBCL génexpressziós profil szempontjából igen heterogén, több alcsoportra osztható. A már említett centrum germinatívum típusban az immunglobulin gén szomatikus mutációja jellemző, gyakran társul hozzá t(14,18) transzlokáció. Az aktivált B-sejt típusban 6-os

kromoszóma vesztés, 3-as triszómia fordul elő. A 6. kromoszómán leggyakrabban a PRDM1 tumorszuppresszor gén régiója érintett, mely az érett B-sejtek plazmasejtté történő differenciációját segítené elő. ABC típusban a PDE4B expressziója is kifejezett, mely megelőzi a cAMP apoptózist triggerelő hatását. Az ABC DLBCL az NF-kappaB útvonal pozitív reguláló génjei közül többet is expresszál, így a CARD11, TRAF2, TRAF5 géneket (48-53). Összességében a GC altípus az epigenetikus regulátor faktorok mutációjával -EZH2, GNA13- és bcl-2 mutációjával jellemezhető, míg az ABC típusban a B-sejt receptor és NF-kappaB útvonal mutációit találhatjuk meg (54).

### **2.3.2. Myeloma multiplex patológiája**

Myeloma multiplex esetén a csontvelő plazmasejtes infiltrációja jellemző. A plazmasejtek jelentős basophil cytoplazmával rendelkező ovális sejtek, viszont nemcsak érett, hanem éretlen sejtek is előfordulhatnak (55). Ahogyan a normál plazmasejtek, myeloma sejtek is expresszálnak CD79a, CD38 és CD138 markereket a felszínükön, viszont a CD19 expresszió nem gyakori ellentétben a normál plazmasejtekkel. A CD45 előfordulása ritka, illetve az esetek 70%-ában jellemző a CD56 előfordulása (55). Ritkán CD10 és CD43 is jelen lehet.

MM esetén nem tudunk egyetlen citogenetikai eltérést megjelölni, mely típusos lenne a betegségre. Az esetek több, mint kétharmadában tudunk FISH vizsgálattal valamilyen genetikai eltérést kimutatni. A kariotípus eltérések felelősek a myelomás transzformáció kialakulásáért, melyek vagy hiperdiploiditás vagy az immunglobulin nehézláncot érintő transzlokációk képében jelentkezhetnek (56-58). A mindennapi gyakorlatban azokat az eltéréseket vizsgáljuk, melyeknek bizonyítottan van prognosztikai jelentősége. Kariotípus eltérések alapján a myeloma multiplex több szubtípusra osztható, melyet a TC-klasszifikáció foglal össze (59-63) (2. táblázat).

2. táblázat: Myeloma Multiplex TC-klasszifikációja

Alcsoport	Genetikai esemény	Előfordulás	Klinikai és laboratóriumi jelek
<b>Hiperdiploid</b>	Páratlan kromoszómák triszómiája	45-50%	Kedvező prognózis, gyakran idősebb betegek, gyakrabban IgG kappa, általában jól reagál a kezelésre
<b>Cyclin D-transzlokáció</b>	t(11;14)(q13;q32)	15-20%	CCND1 upreguláció, kedvező prognózis, csontlaesiók, GEP alapján két további alcsoport
	t(6;14q)(p21;32)	2%	Hasonló az előzőhöz
	t(12;14)(p13;q32)	<1%	Ritka
<b>MAF-transzlokáció</b>	t(14;16)(q32;q23)	2%	Agresszív
	t(14;20)(q32;q11)	2%	Agresszív
	t(8;14)(q24;q32)	1%	Valószínűleg agresszív
<b>MMSET/FGFR 3 transzlokáció</b>	t(4;14)(p16;q32)	15%	MMSET- és FGFR3-upreguláció, konvencionális kezeléssel kedvezőtlen prognózis, csontlaesiók nem jellemzőek
<b>Cyclin D-expresszió nem fokozott</b>	Hiányzó RB-expresszió	2%	
<b>Nem klasszifikált</b>		10-15%	Sok, nem jól elkülönülő csoport

A hiperdiploiditás a páratlan kromoszómák számbeli felszaporodását jelenti, az esetek többségében a 3-as, 5-ös, 7-es, 9-es, 11-es, 15-ös, 19-es és 21-es kromoszómák érintettek, meglétük kedvezőbb terápiás hatékonyságot és prognózist jelez a klinikus számára. Az immunglobulin nehéz láncot érintő eltérések közül a táblázatban is részletezett 5 eltérés gyakoribb. Az esetek többségében t(11,14)(IgH/cyclinD1) jelenik meg, mely igen nagy cyclinD1 kifejeződéssel jár és kedvező kimenetelt jelent. Előfordulási gyakoriságban a t(4,14)(IgH/MMSET) transzlokáció következik, mely rossz prognózissal társul, viszont a betegség érzékeny proteaszóma-inhibitor kezelésre, mely a rizikót intermedierré változtathatja. Ritkán detektálhatjuk a táblázatban részletezett, kedvezőtlen prognózissal bíró t(6,14)(IgH/cyclinD3), t(14,16)(IgH/MAF), t(14,20)(IGH/MAFB) transzlokációkat. Utóbbiakban a cyclinD3 nagyobb mértékben szintetizálódik, mely cyclinD2 produkcióhoz vezet (64,65). A TC-klasszifikációban részletezett eltéréseken kívül meg kell említeni a szerzett genetikai eltéréseket, így a 1q21-amplifikációt és a 13q14- és 17p13-régiókat érintő deléciókat. 1q21 amplifikáció esetén a monoterápia általában nem elég hatékony, helyette tripletekkel tudunk kedvezőbb terápiás választ elérni. A del17p a p53 tumorszuppresszor gén

egyik kópiájának delécióját jelenti, így rossz prognózissal társul hasonlóan a del13q-hoz. A genomszekvenálás során számos útvonalat vizsgáltak, melyek közül kiemelendő a MAPK (mitogénaktivált protein kináz) útvonal. A MAPK szignálutat aktiváló mutációk az esetek 60%-ában fordulnak elő. Ide soroljuk a RAS mutációkat, melyek közül az NRAS 23-24%-ban, a KRAS 26-33%-ban fordul elő, míg a BRAF mutációk ettől ritkábban (66-70). Az NF-kappaB-útvonal mutációi kb. 17%-os gyakorisággal jelennek meg. A többszörösen kezelt betegek körében a mutációk jelenléte gyakoribb. Összességében a 9 leggyakrabban érintett gén myelomában a KRAS, NRAS, TP53, FAM46C, BRAF, DIS3, TRAF3, SP140, IRF4. Ritkábban fordul elő a CRBN és IKZF1 gén mutációja, melyek az immunmoduláns kezelés hatékonyságát befolyásolják. Számos gént tanulmányoztak még myelomában, melyek jelentősége nem bizonyított, így például a FAT1, FAT3, FAT4, DNAH9, DNAH11, PCLO (71-73). A DNS repair mechanizmusban szerepet játszó gének közül az ATM, ATR, BRCA2 mutációját mutatták ki. A myelomás betegben többféle genetikai eltéréssel jellemezhető szubklón lehet jelen, melyek eltérően reagálnak a kezelésre, ami a klonális „ár-apály” előfordulását okozza. Ez a jelenség azt jelenti, hogy a kezelésre érzékeny klónok száma csökken, de a kevésbé érzékeny klónok kiszelektálódnak és rezisztenssé válnak a terápiára (69). A myelomás esetek többségében a malignus plazmasejtek monoklonális (M) proteint termelnek, mely szérumban vagy vizelet elektroforezissel kimutatható. A plazmasejtek immunglobulin nehéz- és könnyűláncot is termelhetnek. Nehézlánc közül az IgG a leggyakoribb, ezt követi az IgA, IgD, IgM, könnyűláncok közül a kappa domináns, könnyűlánc myeloma az esetek 16%-ában fordul elő (68). 1-5 %-a a myelomás betegeknek non-secretoros, vagyis nem mutatható ki M-protein sem a szérumban, sem pedig a vizeletben (74).

## **2.4 Diagnózis**

### **2.4.1. DLBCL diagnózisa**

A DLBCL gyanúját a fizikális vizsgálat veti fel, amikor fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodás jelentkezik, melyhez gyakran társulnak a jellegzetes B-tünetek. A DLBCL diagnózisa szövettani mintavételen alapul. A szövettani minta leggyakrabban nyirokcsomóból származik, de perifériás biopsziára alkalmas nyirokcsomó hiányában vagy extranodalis betegség esetén máshonnan, akár pleurális folyadékból is származhat (75). A patológiai diagnózis a már részletezett morfológiai és immunfenotípusos jellemzőkön alapul, de

molekuláris genetikai vizsgálatok is segítik a pontos diagnózist. A szövettani diagnózis mellett a laboratóriumi eltérések is fontosak, ugyanis emelkedett LDH és  $\beta$ 2-microglobulin szintet észlelhetünk, mely mellé még csontvelői érintettség esetén pancyopenia is társulhat. A betegség kiterjedésének vizsgálatára és a stádium meghatározásra képalkotó vizsgálatokat végzünk. Habár a nyirokcsomók és a hasi régió ultrahang vizsgálata, valamint mellkas röntgen végzése csak tájékoztató jellegű vizsgálatnak számít, elsőként ezeket a vizsgálatokat alkalmazzuk a kiterjedés megítélésére. Ezt követően CT, valamint MR vizsgálatok segítenek bennünket a stádium meghatározásában. A képalkotók közül a PET-CT a legérzékenyebb módszer, melyet a betegség kezdetén, valamint a kezelés hatékonyságának megítélésére alkalmazunk. A PET-CT nemcsak anatómiai, hanem funkcionális információkat is nyújt számunkra. A 2, illetve 4 ciklus kezelés után végzett interim PET-CT hasznosságáról megoszlanak a vélemények. A legtöbb tanulmány szerint az interim PET-CT-nek leginkább negatív prediktív értéke van, ugyanis ha az interim PET-CT alapján nem aktív a betegség, akkor jó prognózissal kell számolnunk. A Deauville-score és a SUVmax érték azonban független prognosztikai tényezőnek tekinthető, ugyanis 75%-ot meghaladó  $\Delta$ SUVmax szignifikánsan kedvezőbb teljes és eseménymentes túlélést jelent a beteg számára (76-78).

A klinikai stádium megállapítása Ann Arbor-i stádium meghatározáson alapul, melyet 2014-ben a Lugano-klasszifikáció módosított, ugyanis a stádium meghatározásban már a PET-CT is hivatalosan szerepel (3. táblázat). A betegség prognózisának megítélésére leginkább az International Prognostic Index (IPI) használatos, mely kezdetben 5 prognosztikai markert vett figyelembe, így az életkort, Ann Arbor stádiumot, LDH szintet, ECOG skálát és extranodális érintettséget. Az életkor prognosztikai szerepének felismerésével elterjedt az életkorhoz adaptált IPI, a rituximab elterjedésével pedig a revised IPI használata (78).

3. táblázat: Revideált stádium megállapító rendszer primer nodalis lymphomák esetén (78)

Stádium	Érintett régió	Extranodalis
<b>Kezdeti</b>		
<b>I. stádium</b>	1 nyirokcsomó vagy nyirokcsomó régió	egy extranodális lézió nyirokcsomó érintettség nélkül
<b>II. stádium</b>	2 vagy több nyirokcsomó régió a rekesz egyik oldalán	I. vagy II. stádium lokalizált extranodális érintettséggel
<b>II. stádium bulky</b>	II. stádium bulky tumorra	NA
<b>Előrehaladott</b>		
<b>III. stádium</b>	nyirokcsomók a rekesz mindkét oldalán	
<b>nyirokcsomók a rekesz felett + lépérintettség</b>	NA	
<b>IV. stádium</b>	további extralymphatikus érintettség nem közvetlen ráterjedésből	NA

A tonsillák, a Waldeyer-gyűrű és a lép nodális szövetnek tekintendő, a betegség kiterjedésének meghatározása FDG-avid limfóma esetén PET-CT-vel, nem FDG-avid limfóma esetén CT-vel történik. A II. stádiumú bulky betegség kezelését a hisztológiai és a prognosztikai markerek száma határozza meg. NA: nem alkalmazható

#### 2.4.2. Myeloma multiplex diagnózisa

Myeloma multiplex esetén a betegség gyanúját a fokozott vörösvértest süllyedés veheti fel, mely mellé az anaemia, veseelégtelenség, hypercalcaemia laboratóriumi eltérései társulhatnak. Emelkedett szérum total protein szint és hypalbuminaemia jellemző, valamint előfordulhat magasabb LDH, húgysav és  $\beta$ 2-microglobulin szint. A szérum- és vizelelektroforézis segít a monoklonális fehérje jelenlétének igazolásában és típusának meghatározásában. Vizeletvizsgálat történhet egyszeri vagy 24 órás gyűjtött mintából. A perifériás kenetben gyakori a pénztekercs képződés. A diagnózishoz elengedhetetlen a csontvelői mintavétel, melynek mikroszkópos elemzése történik meg, illetve a mintából áramlási citometria és FISH vizsgálat történik. Képkötő vizsgálatok közül első körben röntgenvizsgálatot végzünk a csontokról lyticus csontlaesiók és plasmocytomák kimutatására. A diagnóziskor már a betegek 80%-ában jelen van valamilyen csontlaesio, leginkább a gerinc, koponya, bordák, medence és humerus érintettek (13,60). A röntgenvizsgálatoknál érzékenyebb a CT, melynek alacsony dóziszú változata alkalmas a teljes test leképezésére. Az MRI leginkább a gerinc és gerincvelő eltéréseinek kimutatására szolgál, és képes kimutatni a még nem lyticus csonteltéréseket, még mielőtt a corticalis károsodott volna (79,80). A PET-CT sokkal szenzitívebb, mint a röntgen vagy CT vizsgálat, és érzékenyebb az extramedullaris betegség kimutatásában is (79). Az IMWG ajánlása alapján a PET-CT leginkább a

plasmocytoma követésére alkalmas és az MRD negativitás megítélésére is alkalmazható (79). A myeloma diagnózisához elengedhetetlen a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok elvégzése. A myeloma multiplex diagnosztikai kritériumait az IMWG 2014-es ajánlása foglalja össze az alábbiak szerint: (81)

- I. Klonális plazmasejt szaporulat a csontvelőben (arányuk eléri vagy meghaladja a 10%-ot) vagy primer plasmocytoma formájában
- II. Szervi károsodások, melyeket az angol CRAB mozaikszó foglal össze: hypercalcaemia (C), veseelégtelenség (R), anaemia (A), csontlaesiók (B)
- III. Az alábbi három biológiai tényező közül valamelyik:
  - 60%-nál nagyobb csontvelői plazmasejt arány
  - 100 feletti szérumszabadszabadd könnyűlánc arány
  - egynél több fokális myelomás lézió MRI-vel vizsgálva

A CRAB kritériumok esetén az anaemia a 100 g/l alatti hemoglobin szintet jelenti, a hypercalcaemia a 2,75 mmol/liter feletti kalcium szintet, a veseelégtelenség a 40 ml/min alatti GFR értéket, a csontlaesio pedig a röntgen vagy CT által igazolt 5 mm-nél nagyobb eltéréseket jelenti. Az ISS stádium megállapításához a szérumszabadszabadd béta-2-microglobulin és albumin szintjére van szükség, melyek alapján 3 stádiumba sorolhatóak a myelomás betegek. Az ISS újabb változata az R-ISS, mely már a FISH vizsgálat eredményét és LDH értéket is figyelembe veszi (82) (4. táblázat).

4. táblázat: Az ISS- és R-ISS-kritériumrendszer

ISS			R-ISS		
Stádium	Kritérium	5 éves PFS és OS	Stádium	Kritérium	5 éves PFS és OS
1.	szérumszabadszabadd béta-2-microglobulin <3,5 g/l és szérumszabadszabadd albumin >35 g/l	49% és 77%	1.	ISS1 + FISH normális + LDH normális	55% és 82%
2.	Sem az 1., sem a 3. stádium kritériumainak nem felel meg	36% és 62%	2.	Sem az 1., sem a 3. stádium kritériumainak nem felel meg	36% és 62%
3.	Szérumszabadszabadd béta-2-microglobulin >5,5 g/l	30% és 47%	3.	ISS3 + FISH vagy LDH kóros	24% és 40%

Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos elkülöníteni számos kórképtől, így például az MGUS-tól, mely ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathiát jelent, smouldering myeloma multiplex-től, Waldenström–macroglobulinaemiától, soliter plasmocytomától, AL

amyloidosistól és POEMS-szindrómától. MGUS-ban a szérumban a szérumban M-protein szint 3g/l alatti, a csontvelői plazmasejt arány 10%-nál alacsonyabb és nincsenek jelen a CRAB kritériumnak megfelelő tünetek. Smouldering myelomában az M-protein szint már magasabb 3g/l-nél, de nem találjuk az MM-re specifikus tüneteket. A Waldenström macroglobulinaemia egy lymphoplasmocytás lymphoma IgM monoklonális gammopathiával. A soliter plasmocytoma egy plazmasejtekből álló daganat, mely esetén nem látható a csontvelő plazmasejtes infiltrációja és nem felel meg a CRAB kritériumoknak sem a betegség. Az AL amyloidosis amyloid könnyűlánc lerakódásával jár különböző szervekben, így a szívben, májban, vesében, melyekből vett minta szövettani vizsgálata igazolja a diagnózist. A POEMS-szindróma olyan eltérések együttese, mint a polyneuropathia, organomegalia, endocrinopathia, monoklonális fehérje jelenléte, valamint bőreltérések jelentkezése (83-86).

## **2.5 Kezelés**

### **2.5.1. DLBCL kezelése**

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma agresszív lymphoma révén mielőbbi kezelést igényel. A kezelés elkezdése előtt meg kell határozni, hogy a betegség korai vagy előrehaladott stádiumban van-e. A limitált stádium az Ann Arbor I-II. stádiumnak felel meg, melynek kezelése 3-4 ciklus szisztémás anti-CD20 antitest alapú immunkemoterápiából és sugárterápiából áll. Alternatív megoldásként önmagában 6-8 ciklus immunkemoterápiás ciklust is alkalmazhatunk irradiáció nélkül. Az előrehaladott, Ann Arbor III-IV. stádiumban elsődlegesen anti-CD20 antitest, azaz rituximab alapú immunkemoterápiát alkalmazunk. Az R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison) kezelés az arany standard kemoterápia DLBCL esetén. A rituximab hozzáadása a kemoterápiához javította mind az eseménymentes, mind a teljes túlélést a DLBCL-es betegek körében. Tanulmányok szerint az R-CHOP kezelés hatékonyabb a GC, mint az ABC vagy double hit esetekben. GC típusban nemcsak R-CHOP, hanem R-CEOP kezelés is választható, mely epirubicint tartalmaz doxorubicin helyett, alkalmazása leginkább idősebbek és szívbetegek esetén jellemző. ABC esetén az R-CHOP kiegészítése lenalidomiddal hatékonyabbá teszi a kezelést, double hit lymphoma esetén pedig az ún. R-da-EPOCH (rituximab, etoposid, doxorubicin, vincristin, cyclophosphamid, prednison) kezelést javasolt alkalmazni. Nagy rizikójú betegek esetén további terápiás lehetőség még az R-hyper-CVAD (rituximab, cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin, dexamethason) és R-CODOX-M/IVAC (rituximab, cyclophosphamid,

vincristin, doxorubicin, nagy dózisú metotrexát alternálva ifosfamiddal, etoposiddal és cytarabinnal) kezelés vagy Magrath protokoll alkalmazása. Amennyiben az interim PET-CT kedvező terápiás választ mutat, úgy az adott kezelésből 6 ciklust alkalmazunk, ha nem, akkor más terápiára váltunk (87-90).

Primer refrakter vagy relabáló DLBCL esetén salvage kezelést követően a beteg autológ őssejt-transzplantációra való alkalmasságát kell eldönteni. GC típus esetén salvage kezelésként R-ICE (rituximab, ifosamid, cyclophosphamid, etoposid), R-DHAP (rituximab, dexamethason, nagy dózisú cytarabin, cisplatin), R-ESHAP (rituximab, etoposid, metylprednisolon, cytarabin, cisplatin) és R-GemOx (rituximab, gemcitabin, oxaliplatin) adható. A protokollok mindegyike tartalmaz rituximabot, alternatív anti-CD20 antitestek, mint például ofatumumab kedvezőbb hatásáról nincs tapasztalat (91). A refrakter esetekben megpróbálható még a bcl-2-gátló venetoclax, valamint a PD-1-gátlók alkalmazása (92-93).

A CAR-T-sejtek (kiméra antigén receptor T-sejt terápia) alkalmazása, melyek a beteg saját T-lymphocytáinak genetikailag módosított változatai, igen kedvező lehetőség, ugyanis a betegek fele komplett remisszióba kerül a CAR-T-sejtek alkalmazását követően (94-95). Amennyiben a CAR-T-sejtek nem elérhetőek, úgy allogén őssejt-transzplantáció megkísérelhető, ha a beteg alkalmas rá. Újabb immunterápiás lehetőségek is rendelkezésre állnak. Így például a brentuximab vedotin, mely egy anti-CD30 immunotoxin, és a refrakter esetek 44%-ában képes valamilyen terápiás választ elérni. A blinatumomab egy bispecifikus T-sejt antitest, amely a brentuximab vedotinhoz hasonló hatékonyságúnak bizonyult tanulmányok szerint (96-97).

ABC típusban refrakter betegség esetén a kezelés ibrutinibbel vagy lenalidomiddal történő kiegészítése segíthet, valamint a CAR-T-sejt terápia is hatékony lehet (98).

### **2.5.2. DLBCL kezelését befolyásoló tényezők**

A kezelés hatékonyságát gyógyszermetabolizmus gén polimorfizmusok is befolyásolják, amelyek nemcsak a gyógyszerek, hanem carcinogének lebontásában is szerepet játszanak. A metabolizmusban részt vevő enzimek közül kiemelendő a citokróm P450 (CYP), glutathion-S-transzferáz (GST), N-acil-transzferáz (NAT) enzim. A CYP enzimek oxidáció indukciója révén segítik elő a szervezetre káros anyagok eliminálását. A GST pedig glutationnal történő konjugáció révén fejt ki hatását (99-102).

### 2.5.3. Myeloma multiplex kezelése

Myeloma multiplexben kezelés előtt elsőként azt kell meghatározni, hogy a beteg autológ őssejt-transzplantációra alkalmas-e. Autológ transzplantációra jelölt betegeknel indukciós kezelésként proteozóma-gátló alapú tripletet alkalmazunk, melyet legalább 4-6 cikluson keresztül adunk remisszió elérése céljából, ezt követően elvégezzük az őssejtgyűjtést és lehetőség szerint az autológ őssejt-transzplantációt (82). A nagy dózisu kondicionáló kemoterápia és autológ őssejt-szupportáció után, válogatott esetekben (magas rizikójú betegek) konszolidáló terápiát adunk, és ma már szinte minden beteg részesül fenntartó kezelésben. Tandem autológ vagy allogén őssejt-transzplantáció fiatal, nagy rizikójú betegen tervezhető. Ha a beteg nem alkalmas transzplantációra, akkor első vonalban alkalmazhatunk proteozóma-gátló vagy immunmoduláns szer alapú kezelést. A proteozóma-inhibitorok közé a bortezomib, carfilzomib és ixazomib sorolható. A bortezomib Európában alap gyógyszer a myeloma elsővonalbeli kezelésében, ám hosszú távú alkalmazása súlyos polyneuropathia kialakulásához vezet. A carfilzomib irreverzibilisen gátolja a proteozómát, nagyon hatékony szer, azonban kardialis mellékhatásai miatt alkalmazása körültekintést igényel. A proteozóma-gátlók orálisan adható formája az ixazomib. Az utóbbi két szer alkalmazása egyenlőre még csak a myeloma relapszusa esetén engedélyezett (103-106).

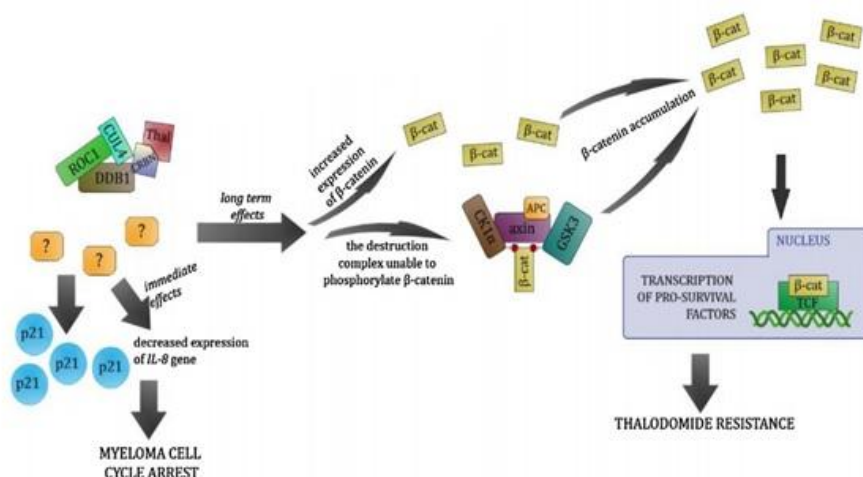
Az immunmoduláns szerek az úgynevezett imidek, melyek első tagja a thalidomid. A thalidomid kedvezőtlen mellékhatás profillal bír, ugyanis neuropathiát és mélyvénás thrombosit okozhat. Az imidekhez tartozik még a lenalidomid és pomalidomid. A lenalidomid monoterápiában fenntartó kezelésként, míg kombinációban második vonalbeli kombinációk részeként adható. A pomalidomid lenalidomid refrakter esetekben is sikerrel alkalmazható. A konvencionális kemoterápiás szerek közé tartozik a dexamethason, adriamycin, cyclophosphamid, cisplatin, etoposid. A fentiekén túl újabb gyógyszeres kezelések is rendelkezésre állnak, így például az anti-CD38 antitest, daratumumab, illetve a SLAMF7-gátló elotuzumab (107-108). A hiszton-deacetiláz-gátló panobinostat is hatékonynak bizonyult tanulmányokban bortezomibbal kombinálva. Az autológ transzplantációra alkalmas betegeknel első vonalban Magyarországon leginkább VTD (bortezomib-thalidomid-dexamethason), VCD (bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason), PAD (bortezomib-adriamycin-dexamethason), VDT-PACE (bortezomib-dexamethason-thalidomid-cisplatin-adriamycin-cyclophosphamid-etoposid), CyBorDex (cyclophosphamid-bortezomib-dexamethason) kezelést alkalmazunk. Transzplantációra nem alkalmas betegek esetén melphalan, valamint cyclophosphamid alapú protokollok jönnek szóba, így például az

MPT (melphalan-prednisolon-thalidomid), MPV (melphalan-prednisolon-bortezomib), CTD (cyclophosphamid-thalidomid-dexamethason) protokollok (60, 109-111). Külföldön kedvező tapasztalatok vannak a lenalidomid-dexamethason protokollal is, de ez hazánkban egyenlőre nem engedélyezett. Első relapszus esetén lenalidomid-dexamethason, (bortezomib-revlimid-dexamethason), KRD (carfilzomib-revlimid-dexamethason), DVD (daratumumab-bortezomib-dexamethason), DRD (daratumumab-revlimid-dexamethason) vagy pedig ixazomib RD-vel kiegészítve, vagy pomalidomid-dexamethason-bortezomib kombináció adható (104,112). A második, illetve az azt követő relapszusok kezelése egyre nagyobb nehézséget jelent, mert a tumorsejtek egyre több szerrel szemben válnak ellenállóbbakká. Próbálkozni kell új, hatékony kombinációk alkalmazásával illetve szóba jön a betegek klinikai tanulmányba történő beválogatása is.

A kísérleti szerek közül a bcl-2-gátló venetoclax t(11,14) esetén igen hatékony lehet. A check point inhibitorok közül a PD-1-gátló pembrolizumab hatását lenalidomid-dexamethason kombinációval tanulmányozzák. Az isatuximab egy új CD38 ellenes monoklonális antitest, míg a belantamab-mafadotin a BCMA antigént megcélzó konjugátum. A CAR-T-sejt terápia refrakter-relabáló myelomában is ígéretes eredményekkel kecsegtet (113).

#### **2.5.4. MM kezelését befolyásoló tényezők**

MM-ben a terápia hatékonyságát számos tényező befolyásolja. Az imidek a cereblon-béta-katenin-útvonalon keresztül hatnak. A thalidomid cereblonhoz kötődik a szervezetben. A cereblon több malignus sejt felszínén is expresszálódik, és része a CRL4 komplexnek, melynek fontos szerepe van az IKZF1 és IKZF3 transzkripciós faktorok ubiquitinálásában. A cereblon-thalidomid komplex az E3 ubiquitin ligáz funkcióját gátolja, a myeloma sejtekre pleiotrop hatást fejt ki, mely folyamat a p21 up- és interleukin-8 down-regulációján keresztül a G0/G1 átmenet felfüggesztéséhez vezet (114-117). A myeloma sejtek képesek rezisztenssé válni az imidekkel szemben, melynek módja teljesen nem tisztázott. A lenalidomid esetén írták le tanulmányok a rezisztencia feltételezett mechanizmusát, melyben a béta-kateninnek szerepe van. A béta-katenin kulcsfontosságú szerepet játszik a Wnt útvonalban. A béta-katenin egy Axin/CK1a/APC/GSK3 komplex által foszforilálódik, majd a magba transzportálódik és ezáltal a tumorsejtek túlélési esélye növekszik. Lenalidomid és thalidomid növeli a béta-katenin intracellularis koncentrációját, illetve a c-myc és más antiapoptotikus faktorok szintjét is növeli, ezáltal pedig a terápia hatástalanságát eredményezi (118-119) (1. ábra).



1. ábra: Imidek hatásmechanizmusa és az imidekkel szembeni rezisztencia kialakulása

A thalidomid cereblonhoz kötődik, a cereblon-thalidomid komplex a myeloma sejtekre pleiotrop hatást fejt ki, mely folyamat a p21 up- és interleukin-8 down-regulációján keresztül a G0/G1 átmenet felfüggesztéséhez vezet. A myeloma sejtek képesek rezisztenssé válni az imidekkel szemben, melyben a béta-kateninnek szerepe van. Hosszú távon a béta-katenin egy Axin/CK1a/APC/GSK3 komplex által foszforilálódik, majd a magba transzportálódik és ezáltal a tumorsejtek túlélési esélye növekszik.

Forrás: Aleksandra Butryma, et al. Polymorphisms within beta-catenin encoding gene affect multiple myeloma development and treatment. *Leukaemia Research* 39 (2015) 1462-66

A cereblont (CRBN) és béta-katenint (CTNNB1) kódoló gén a 3-as kromoszómán helyezkedik el. A 13-as intronban létrejövő adenin-guanin csere felelős a CTNNB1 gén rs4135385 polimorfizmusáért, míg az rs4533622 polimorfizmus adenin-citozin szubsztitúciót eredményez (114-115). A CTNNB1 (rs4533622) polimorfizmus a betegség klinikai viselkedésében játszik szerepet, míg az rs4135385 polimorfizmus a betegségre prediszponáló faktor is lehet. Tanulmányokban azt találták, hogy a cyclophosphamid-thalidomid-dexamethason kezelés hatékonyabb az rs4135385 AA homozigóta betegekben. A CTNNB1 (rs4533622) AA genotípus esetén a betegek kedvezőbben reagáltak az első vonalban alkalmazott thalidomid-tartalmú kezelésre (120-121). Más gyógyszermetabolizmusban szerepet játszó gének is felelősek lehetnek a terápia hatékonyságáért myeloma multiplexben. Példaként említhetjük a már DLBCL kezelése kapcsán felmerült glutathion-S-transzferáz enzimet. A GST metabolizálja a konvencionális kemoterápiás szerek egy részét, így a melphalant, cyclophosphamidot, vincristint, doxorubicint, cisplatint, etoposidot és

chlorambucil (122). Az enzim működését befolyásolhatja egy Ile105Val és Ala114Val aminosav csere (123). GSTP 105 variáns enzim esetén a gyógyszermetabolizmus csökkent hatékonyságú, így a kemoterápia hatékonyabbnak bizonyult. GSTP1 105Ile homozigóta formájában mind az eseménymentes, mind pedig a teljes túlélés kedvezőbben alakult myelomás betegekben (124).

### 3. Célkitűzések

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet B Épület Hematológiai Tanszékén végzett kutatásunk céljai a diffúz nagy B-sejtes lymphomás és myeloma multiplexes betegek vonatkozásában a következők voltak:

1. Hogyan befolyásolja a különböző gyógyszermetabolizmus gének (CYP2E1, GSTP1, NAT1 és NAT2) polimorfizmusa a diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegek terápiára adott válaszát és túlélését R-CHOP kezelés mellett

2. A CRBN, CTNNB1 és GSTP1 gén polimorfizmusok hatásának vizsgálata myeloma multiplexes betegek terápiára adott válaszára és túlélésére thalidomid és lenalidomid vagy cyclophosphamid, adriamycin, melphalan kezelés mellett

3. A fiatalkori, 40 éves vagy annál fiatalabb myeloma multiplexes betegek túlélési adatainak, betegség lefolyásának és jellegzetességeinek összehasonlítása az időskori betegség jellemzőivel

## 4. Betegek és módszerek

1. A DLBCL-es betegek vizsgálatokor ötvenegy DLBCL-es beteget vontunk be a vizsgálatba, akiknél 2011. február és 2016. november között diagnosztizáltunk DLBCL-t. A DLBCL-es betegek klinikai jellemzőit illetően a betegek korát, nemét, IPI értékét, terápiás választ és túlélését elemeztük. A teljes túlélés (OS) számításánál a beteg bármilyen okból bekövetkezett haláláig eltelt időt vettük figyelembe. Az eseménymentes túlélés meghatározásánál a relapszusig, a beteg haláláig vagy bármilyen esemény bekövetkezéséig eltelt időt számítottuk. A gyógyszermetabolizáló enzim gének polimorfizmusának meghatározása PCR (polymerase chain reaction) módszerrel történt. Perifériás vérmintából történt a DNS kivonása QiaAmp DNA Mini Kit segítségével (Qiagen GmbH, Germany). A genotípus meghatározás Real-Time PCR segítségével történt, mely gyorsabb eljárás a hagyományos restrikciós enzimes emésztésen alapuló formáknál. Az SNP-k meghatározása allél diszkriminációs assay felhasználásával valósult meg. Az Applied Biosystem szolgáltatta a polimorfizmusokra specifikus PCR primereket és TaqMan próbát (Foster City, CA). A Real-Time PCR kivitelezése egy Corbett Rotor-Gene RG-3000 berendezésben történt. A reakció egy 20 microliteres közegben ment végbe, mely tartalmazta a következő komponenseket: TaqMan Universal Master Mix (2x, 4331182, Applied Biosystems), TaqMan Genotyping Assay (20x) és genomiális DNS. Az Universal Master Mix pedig a következőket tartalmazta: AmpliTaq Gold DNS polimeráz, AmpErase UNG, dNTP dUTP-vel, passzív referencia és puffer komponensek. A reakciókat duplán raktuk fel. Az optimális AmpErase UNG aktivitás és AmpliTaq Gold DNS polimeráz aktiváció érdekében a ciklus egy 95 Celsius fokos 10 perces inkubációval indult. A bevezető lépés után 40 PCR ciklus futott. Mindegyik PCR reakció 15 másodpercig tartó 92 Celsius fokra melegítésből és 60 fokra történő hűtésből állt, melynek célja a lágyítás és kinyerés.

2. A myeloma multiplexes betegek esetén a cereblon-béta-katenin polimorfizmusok vizsgálatokor 97 myeloma multiplexes beteg adatát dolgoztuk fel, akiknél 2012. január és 2016. december között diagnosztizáltuk a betegséget. A klinikai jellemzők vonatkozásában a betegek életkorát, nemét, a betegség stádiumát, a betegek terápiára adott választ és túlélését vizsgáltuk. Az ISS stádium megállapítása az IMWG kritériumok alapján történt, a FISH eredményeket pedig t(4;14), t(14,16) és del(17p) esetén tekintettük kedvezőtlennek. A teljes

túlélés meghatározásánál a bármilyen okból bekövetkezett halálozásig eltelt időt vettük számításba, míg a progressziómentes túlélés esetén a relapszusig eltelt időszakot.

A DNS mintákat perifériás vérmintából nyertük ki QiaAmp DNA Blood Mini Kit segítségével (Qiagen GmbH, Germany). LightSNip assay-eket alkalmaztunk a CRBN (rs121918368 C>T), CTNNA1 (rs4135385 A>G, rs4533622 A>C) és GSTP1 105 (rs1695 A>G) és GSTP1 114 (rs1138272 C>T) (TIB-MolBiol, Berlin, Germany) polimorfizmusok meghatározásához, mely egy LightCycler 480 RealTime PCR készülékben történt (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Az eljárások a gyártó ajánlása alapján történtek. A PCR reakció 20 microliteres közegben ment végbe, mely Light Cycler Fast Start DNA Master HybProbe–ot tartalmazott (Roche Diagnostics).

**3.** A fiatalkori myeloma multiplexes betegek sajátosságainak vizsgálata során a 40 éves vagy annál fiatalabb betegek adatait tekintettük át. A betegeknél az MM diagnózisa 2006. január 01. és 2015. december 31. között született. A diagnózis felállítása az IMWG kritériumoknak megfelelően történt. Azon betegek, akiknél MGUS, smouldering myeloma vagy szoliter plasmocytoma igazolódott, nem vettek részt a tanulmányban. A citogenetikai eltérések vizsgálata fluoreszcens in situ hibridizáció segítségével történt. A betegek kezelése a legújabb ajánlások szerint történt.

### **Statisztikai elemzés**

Az adatok elemzéséhez SPSS22 statisztikai programot használtunk. A kategorikus változók gyakoriságát khi-négyzet, illetve Fischer-féle exact-teszttel vizsgáltuk. A folyamatos változók eloszlását Kolmogorov-Szmirnov-teszttel ellenőriztük, normális eloszlás esetén független mintás t-próbát, egyébként Mann-Whitney-tesztet használtunk a csoportok összehasonlításánál. A túlélések meghatározása Kaplan-Meier-módszerrel, az összehasonlítás logrank teszttel történt. A különbséget  $p < 0,05$  esetén vettük szignifikánsnak.

## 5. Eredmények

1. Ötvenegy DLBCL-es beteg, 32 férfi és 19 nő esetét vizsgáltuk. A betegek átlagéletkora 53,1 év volt. A betegek 1-8 ciklus (átlagosan 6,2 ciklus) R-CHOP14 vagy R-CHOP21 kemoterápiát kaptak. A tanulmányt 2016 májusával bezárólag végeztük, az átlagos követési idő 3,78 év volt. Az esetek 42%-ában non-GC típusú betegséget diagnosztizáltunk, 24%-ban centrum germinatívum típust, a fennmaradó hányad esetén pedig nem történt osztályozás. A terápiás választ és túlélési adatokat a CYP2E1, GSTP1, NAT1 és NAT2 polimorfizmusok vonatkozásában vizsgáltuk (5. táblázat).

5. táblázat: A vizsgált gének jellemzői

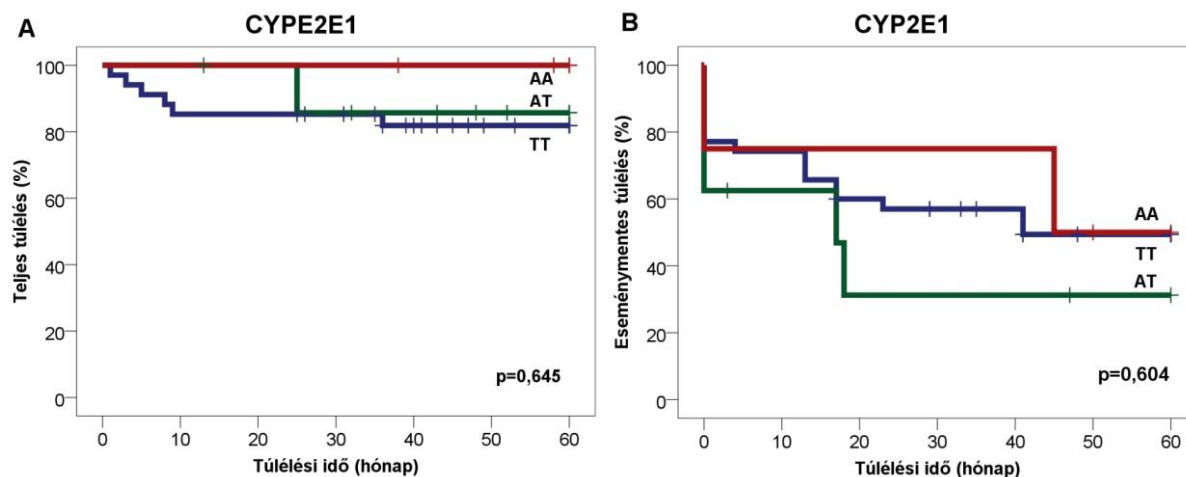
Gén	SNP száma	Allélok	Genotípusok
CYP2E1	rs2070673	A/T	TT, AT, AA
GSTP1	rs1695	G/A	AA, AG, GG
NAT1	rs4986782	A/G	GG, AG, AA
NAT2	rs1208	A/G	AA, AG, GG

A CYP2E1 gén esetén, amely a citokróm P450 rendszer egyik fontos tagját kódolja, a TT genotípust találtuk dominánsnak betegeink körében. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a klinikai jellemzők és terápiás válasz tekintetében az AA, AT és TT genotípusú betegek között (6. táblázat).

6. táblázat: CYP2E1 polimorfizmusok és összefüggéseik

CYP2E1				
CYP2E1 genotípus	AA	AT	TT	p
Betegek száma (%)	6 (12)	9 (18)	36 (70)	-
Nő/férfi arány	2/4	3/6	14/22	NS
Átlagéletkor (év)	62,5 (37-70)	49,82 (19-83)	53,5 (25-86)	NS
Átlagos IPI score	1,8	2,1	1,7	NS
Komplett remisszió (CR) (%)	4 (66)	6 (66)	28 (77)	NS
Parciális remisszió (PR) (%)	1 (17)	2 (22)	2 (6)	NS
Non-responder (%)	1 (17)	1 (12)	6 (17)	NS
CR+PR (%)	5 (83)	8 (88)	30 (83)	NS

A betegek eseménymentes túlélésének vonatkozásában azt találtuk, hogy a túlélés AA genotípusú betegekben kedvezőbb az AT és TT genotípushoz viszonyítva, habár az eredmény nem volt szignifikáns ( $p=0,604$ ) (2B ábra). A teljes túlélés vonatkozásában hasonló összefüggést találtunk, ugyanis az AA csoportban kaptunk jobb eredményeket ( $p=0,645$ ) (2A ábra).



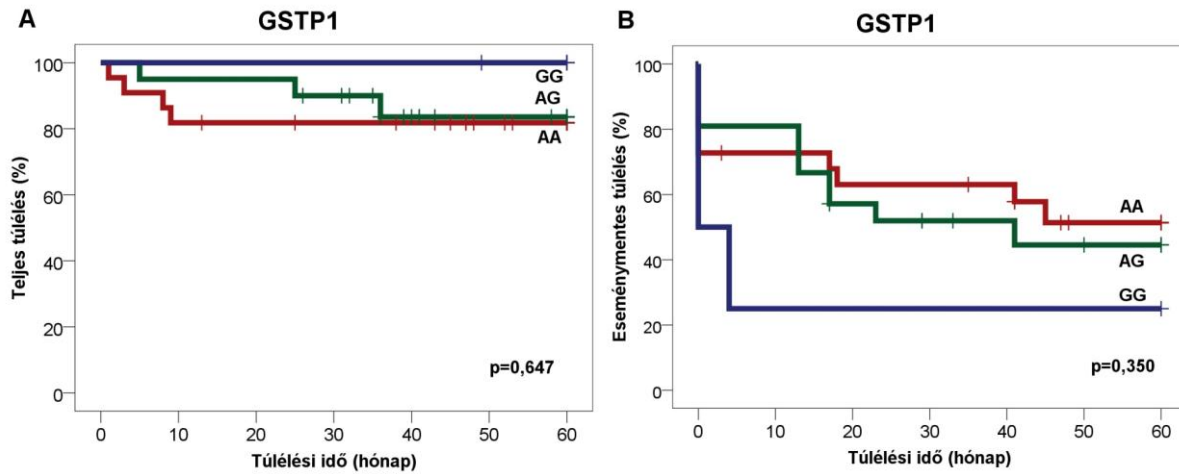
2A és B ábra: Teljes és eseménymentes túlélés CYP2E1 polimorfizmus esetén

A GSTP1 gén esetén a homozigóta AA genotípus bizonyult gyakoribbnak a vizsgált populációban, csupán 5 beteg hordozott kettő G allélt. A klinikai jellemzők és terápiás válaszok hasonlóan alakultak a különböző genotípusú csoportokban (7. táblázat).

7. táblázat: GSTP1 polimorfizmusok és összefüggéseik

GSTP1				
GSTP1 genotípus	AA	AG	GG	p
Betegek száma (%)	24 (47)	22 (43)	5 (10)	-
Nő/férfi arány	8/16	9/13	2/3	NS
Átlagéletkor (év)	61,4 (39-83)	43,5 (19-63)	56,5 (25-66)	NS
Átlagos IPI score	1,9	2	1,7	NS
Komplett remisszió (CR) (%)	19 (80)	16 (72)	4 (80)	NS
Parciális remisszió (PR) (%)	1 (4)	2 (9)	0	NS
Non-responder (%)	4 (16)	4 (19)	1 (20)	NS
CR+PR (%)	20 (84)	18 (81)	4 (80)	NS

A teljes túlélés vizsgálatokor a G allélt hordozókban alakult kedvezőbben a túlélés ( $p=0,647$ ), míg eseménymentes túlélés esetén az A allélt hordozókban ( $p=0,350$ ), habár az eredmények nem voltak szignifikánsak (3A és B ábra).



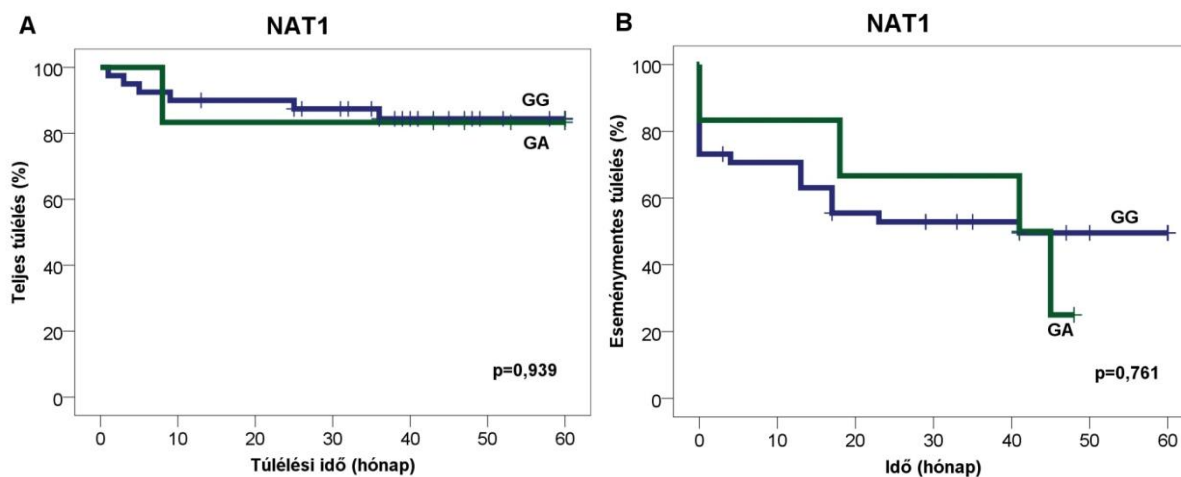
3A és B ábra: Teljes és eseménymentes túlélés GSTP1 polimorfizmus esetén

NAT1 gén esetén AA homozigóta beteg nem fordult elő. Valamilyen kedvező választ, így parciális vagy komplett remissziót leginkább az AG heterozigóta csoportban tudtunk elérni (8. táblázat).

8. táblázat: NAT1 gén polimorfizmusok és összefüggéseik

NAT1				
NAT1 genotípus	AA	AG	GG	p
Betegek száma (%)	0	7 (14)	44 (86)	-
Nő/férfi arány	-	2/5	17/27	NS
Átlagéletkor (év)	-	47,82 (19-83)	52,4 (28-86)	NS
Átlagos IPI score	-	1,9	2,2	NS
Komplett remisszió (CR) (%)	-	5 (72)	30 (68)	NS
Parciális remisszió (PR) (%)	-	1 (14)	5 (11)	NS
Non-responder (%)	-	1 (14)	9 (21)	NS
CR+PR (%)	-	6 (86)	35 (79)	NS

A NAT1 gén polimorfizmusai és a betegek eseménymentes és teljes túlélése között nem találtunk egyértelmű összefüggést ( $p=0,939$ ,  $p=0,761$ ) (4A és B ábra).



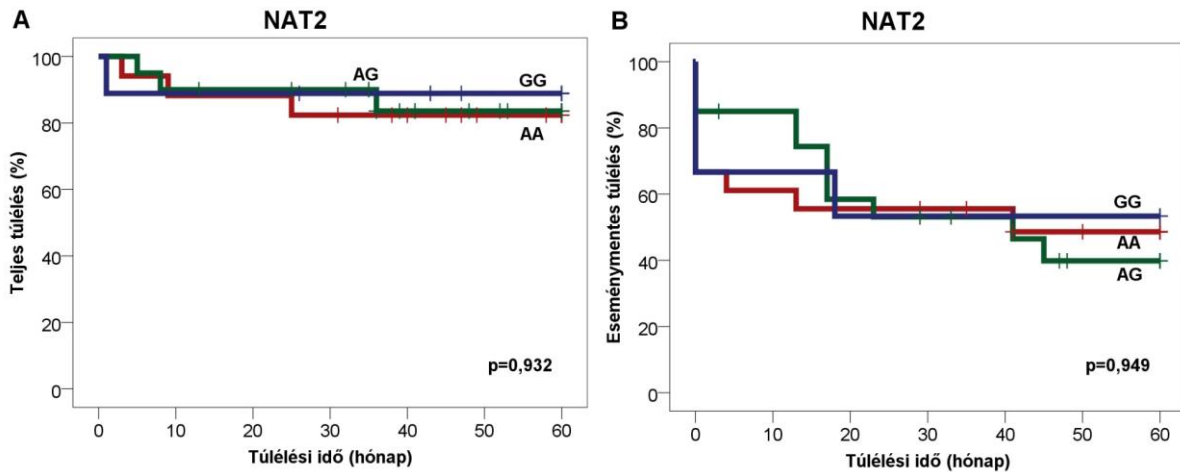
4A és B ábra: Teljes és eseménymentes túlélés NAT1 polimorfizmus esetén

A NAT2 gént illetően a betegek többsége heterozigótának bizonyult. A terápiás válasz a GG homozigóta populációban volt kedvezőbb (9. táblázat).

9. táblázat: NAT2 gén polimorfizmusok és összefüggéseik

NAT2				
NAT2 genotípus	AA	AG	GG	p
Betegek száma (%)	19 (37)	22 (43)	10 (20)	-
Nő/férfi arány	7/12	7/15	5/5	NS
Átlagéletkor (év)	57,5 (23-70)	49,82 (19-83)	53,5 (25-86)	NS
Átlagos IPI score	1,9	2	1,7	NS
Komplett remisszió (CR) (%)	13 (68)	15 (68)	7 (70)	NS
Parciális remisszió (PR) (%)	3 (16)	2 (9)	2 (20)	NS
Non-responder (%)	3 (16)	5 (23)	1 (10)	NS
CR+PR (%)	16 (84)	17 (77)	9 (90)	NS

Nemcsak a terápiás válasz, hanem a teljes és eseménymentes túlélés vizsgálata során is a GG homozigóta csoport adatai alakultak kedvezőbbben ( $p=0,932$ ,  $p=0,949$ ) (5A és B ábra).



5A és B ábra: Teljes és eseménymentes túlélés NAT2 polimorfizmus esetén

**2.** A cereblon-béta-katenin gén polimorfizmusainak vizsgálatához kilencvenhét 2012. január és 2016. december között diagnosztizált myeloma multiplexes beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 62,47 év volt, a férfi:nő arány 43:54-nek adódott. Az ISS stádiumok megoszlása a következőképpen alakult: ISS1 27,8%, ISS2 42,3%, ISS3 29,9%. 67 beteg esetén történt FISH vizsgálat, melyek közül 42 esetben (62,7%) kedvezőtlen prognosztikai marker jelenléte igazolódott. A betegek thalidomid-alapú (59 eset), lenalidomid-bázisú (18 eset) vagy alkiláló szert tartalmazó (57 eset) kemoterápiás kezelésben részesültek. 38 beteg másod- vagy harmadvonalbeli kezelést is kapott.

A vizsgált populációban a CTNNB1 (rs4135385) AA, AG és GG genotípusok megoszlása 48,5%, 47,4% és 4,1% volt. Az AA genotípusú betegek idősebbnek bizonyultak a G allélt hordozó csoporthoz viszonyítva (64,5 év vs 61 év,  $p=0,05$ ). Az ISS stádium és FISH eredmények alakulását beteginkben a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmusa nem befolyásolta (10. táblázat).

10. táblázat: A CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus összefüggései a klinikai jellemzőkkel és a terápia hatékonyságával

	AA	G allél hordozó	p
<b>Betegek száma (%)</b>	48 (49,5)	49 (50,5)	
<b>Férfi/nő arány</b>	18:30	25:24	0,180
<b>Median életkor a diagnóziskor</b>	64,5	61,0	<b>0,040</b>
<b>ISS stádium (%)</b>			
<b>I</b>	11 (23)	16 (33)	0,406
<b>II</b>	20 (42)	21 (43)	
<b>III</b>	17 (35)	12 (24)	
<b>FISH eredmény: (%)</b>			
<b>standard</b>	13 (27)	12 (24)	0,592
<b>kedvezőtlen</b>	19 (40)	23 (47)	
<b>Imid-bázisú terápiaiban részesültek száma (%)</b>	28 (58)	48 (98)	
<b>Terápiás válasz: (imid-bázisú terápia esetén) (%)</b>			<b>0,040</b>
<b>CR+VGPR</b>	16 (57)	21 (44)	
<b>PR</b>	11 (39)	15 (31)	
<b>NR</b>	1 (4)	12 (25)	
<b>Imid terápia mellékhatásai: (%)</b>			
<b>polyneuropathia</b>	4 (14)	4 (8)	0,72
<b>neutropenia</b>	1 (4)	8 (17)	1,0
<b>anaemia</b>	1 (4)	7 (15)	1,0

Az rs4533622 polimorfizmust illetően betegeink leginkább heterozigóták voltak (AC 50,5%), kisebb hányaduk CC (31%) és AC (18,5%) genotípusú volt. A C allélra nézve homozigóta csoportban a betegség szignifikánsan fiatalabb életkorban jelentkezett (59,1 év vs 65,7 év,  $p=0,015$ ). Továbbá a nőbetegek leginkább AA genotípusúnak adódtak (11. táblázat). A béta-katenin előző polimorfizmusához hasonlóan az rs4533622 polimorfizmus sem befolyásolta az ISS alakulását és a FISH vizsgálatok eredményét.

11. táblázat: A CTNNB1 (rs4533622) polimorfizmus összefüggései a klinikai jellemzőkkel és a terápia hatékonyságával

	AA	AC	CC	p
<b>Betegek száma (%)</b>	18 (18,5)	49 (50,5)	30 (31)	
<b>Férfi/nő arány</b>	2:16	27:22	14:16	<b>0,005</b>
<b>Median életkor a diagnóziskor (év)</b>	68	64	59	<b>0,015</b>
<b>ISS stádium (%)</b>				
<b>I</b>	4 (22)	16 (33)	7 (23)	0,417
<b>II</b>	6 (33)	11 (22)	16 (54)	
<b>III</b>	8 (45)	22 (45)	7 (23)	
<b>FISH eredmény: (%)</b>				
<b>standard</b>	5 (28)	10 (20)	10 (33)	0,479
<b>kedvezőtlen</b>	9 (50)	22 (45)	11 (37)	
<b>Imid-bázisú terápiaiban részesültek száma (%)</b>	11 (61)	36 (73)	29 (97)	
<b>Terápiás válasz: (imid-bázisú terápia esetén) (%)</b>				0,438
<b>CR+VGPR</b>	5 (45)	21 (58)	7 (24)	
<b>PR</b>	5 (45)	9 (25)	4 (14)	
<b>NR</b>	1 (10)	6 (17)	3 (10)	
<b>Imid terápia mellékhatásai: (%)</b>				
<b>polyneuropathia</b>	1 (9)	2 (5)	5 (17)	0,22
<b>neutropenia</b>	1 (9)	3 (8)	5 (17)	0,88
<b>anaemia</b>	1 (9)	3 (8)	4 (14)	0,93

A CRBN (rs121918368) polimorfizmusának vizsgálatakor minden betegünk CC genotípusú volt, így ezen polimorfizmus összefüggéseit a betegség klinikai lefolyásával, a betegek terápiára adott válaszával, valamint a betegek túlélési adataival nem vizsgáltuk.

A GSTP 105 polimorfizmus vizsgálatakor 54 beteg (55,7%) volt AA (Ile/Ile) homozigóta, 33 beteg (34%) AG (Ile/Val), míg 10 beteg (10,3%) GG (Val/Val) genotípusú. Nemcsak a GSTP1 105, hanem a GSTP1 114 polimorfizmust is vizsgáltuk, a betegek megoszlása a következőképpen alakult: CC (Ala/Ala) 85 eset (87,6%), CT (Ala/Val) 12 eset (12,4%). Egyik GSTP polimorfizmus esetén sem találtunk összefüggést betegeink körében a klinikai jellemzőkkel, terápiás válasszal vagy túléléssel.

A már említett CTNNB1, CRBN és GSTP1 polimorfizmusok függvényében vizsgáltuk a betegek terápiára adott válaszát és progressziómentes túlélését is. A CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus esetén AA genotípusú betegekben az imid-alapú kemoterápia hatékonyabbnak bizonyult ( $p < 0,05$ ) és a betegek progressziómentes túlélése ( $p = 0,032$ ) is kedvezőbb volt (10. táblázat, 6. ábra). Az egyváltozós Cox analízis (HR: 2,371 [1,026-5,477],  $p = 0,043$ ) és

többváltozós analízisek alapján (HR: 2,544 [1,099-5,933], p=0,029) a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmusa független prognosztikai tényező lehet az ISS stádium és FISH eredmények vonatkozásában (12-13. táblázat).

12. táblázat: Egyváltozós Cox regressziós analízis PFS-re az ISS stádium, FISH eredmény és a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus függvényében

	<b>HR (95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>ISS I vs II stádium</b>	1,177 (0,541-2,696)	0,701
<b>ISS III vs I</b>	2,780 (1,056-7,321)	<b>0,038</b>
<b>kedvezőtlen FISH eredmény</b>	2,927 (1,088-7,872)	<b>0,033</b>
<b>rs4135385 G hordozó vs AA</b>	2,371 (1,026-5,477)	<b>0,043</b>

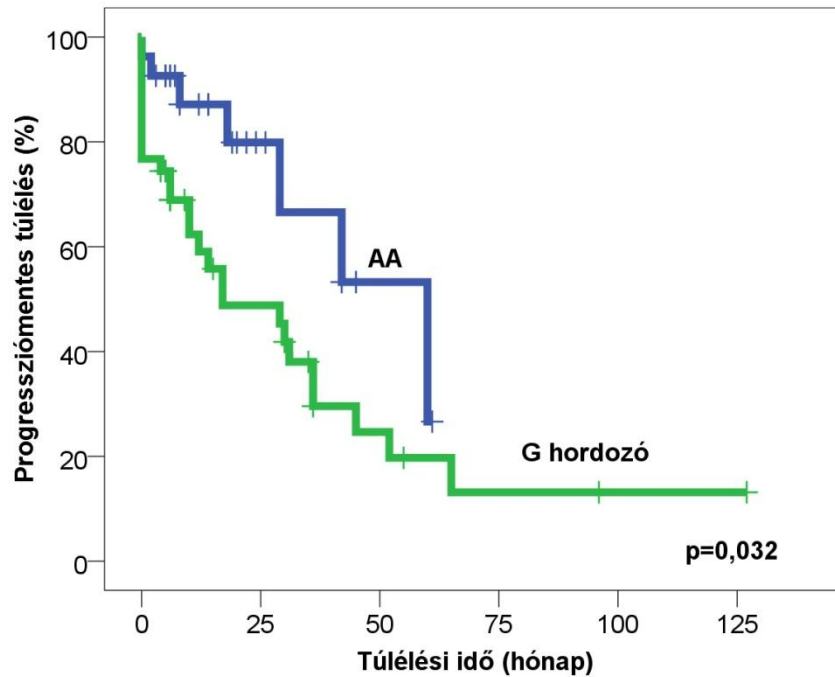
13. táblázat: Többváltozós Cox regressziós analízis PFS-re az ISS stádium és a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus függvényében

	<b>HR (95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>ISS II vs I stádium</b>	1,239 (0,540-2,839)	0,513
<b>ISS III vs I</b>	3,179 (1,176-8,590)	<b>0,023</b>
<b>rs4135385 G hordozó vs AA</b>	2,554 (1,099-5,933)	<b>0,029</b>

II. vagy III. stádiumú betegekben a G allélt hordozókban kedvezőtlenebb volt a túlélés az AA csoporthoz viszonyítva (14. táblázat).

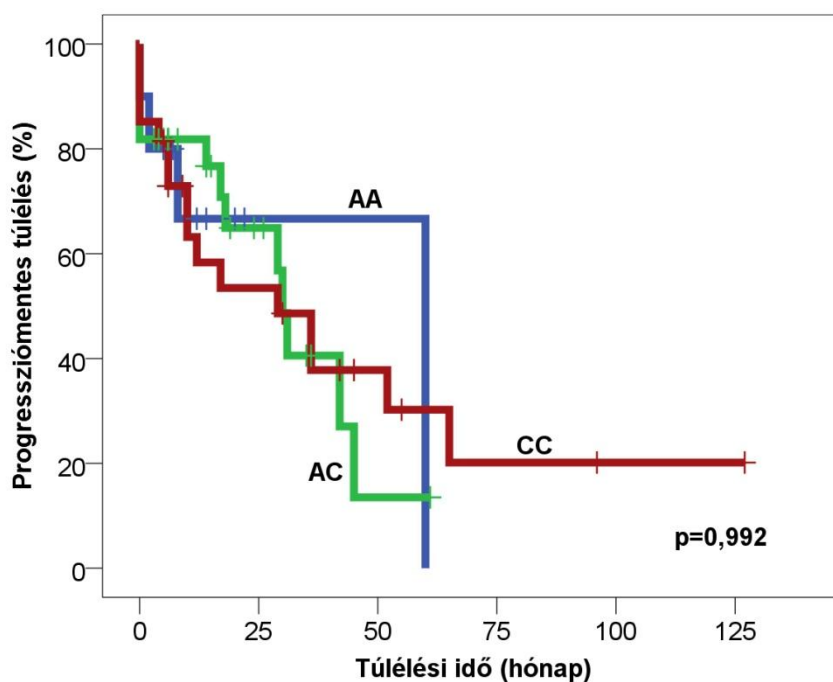
14. táblázat: Becsült PFS különböző ISS stádiumokban a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmusok esetén

	<b>Becsült túlélési idő (hónap)</b>	
	G hordozó	AA
<b>ISS I</b>	50,5 (17,4-83,6)	40,2 (18,6-61,8)
<b>ISS II</b>	30,1 (18,0-42,2)	49,5 (35,1-63,9)
<b>ISS III</b>	7,4 (2,2-12,5)	26,1 (6,6-45,6)



6. ábra: Progressziómentes túlélés Imid terápiát követően CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus esetén

Ezzel ellentétesen a CTNNB1 másik polimorfizmusa nem befolyásolta szignifikánsan a thalidomid vagy lenalidomid alapú kezelés hatékonyságát (11. táblázat). A progressziómentes túlélés kedvezőbben alakult az AA genotípusú csoportban, de a túlélési görbék nem térnek el egymástól jelentős mértékben (7. ábra). Nem találtunk szignifikáns összefüggést a béta-katenin polimorfizmusok és az imid-terápia mellékhatásai között. A GSTP1 polimorfizmusok vonatkozásában nem találtunk szignifikáns összefüggést a terápia hatékonyságában és a betegek túlélési adataiban.



7. ábra: Progressziómentes túlélés Imid terápiát követően CTNNB1 rs(4533622) polimorfizmus esetén

3. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet Hematológiai Tanszékén gondozott 312 myeloma multiplexes beteg közül mindösszesen 16 (5,1%) beteg, 10 férfi és 6 nő bizonyult 40 évesnek vagy annál fiatalabbnak a diagnóziskor. 8 betegnek IgG, 3 betegnek IgA, 3 betegnek könnyűlánc, 2 betegnek pedig non-szekretoros myeloma multiplexe volt. FISH vizsgálat 11 esetben történt, 6 esetben hiperdiploiditást igazoltunk, t(4;14) transzlokációt három, del(17p) eltérést pedig 2 esetben találtunk. CRAB eltérések közül leggyakrabban, 14 betegnél csonteltérés igazolódott, ezt követte 3 esetben a hypercalcaemia, majd az anaemia 2 betegben, végül pedig a veseelégtelenség 2 esetben. 5 beteg legalább kettő eltéréssel rendelkezett a CRAB kritériumok közül. Az ISS stádiumok megoszlása a következőképpen alakult: 7 páciens ISS1, 5 ISS2 és 4 ISS3 stádiumú volt. Indukciós kezelésként 12 esetben alkalmaztunk bortezomib tartalmú kombinációkat, így VTD (bortezomib-thalidomid-dexamethason), PAD (bortezomib-doxorubicin-dexamethason), CyBorDex (cyclophosphamid-bortezomib-dexamethason) vagy VTD-PACE kezelést (bortezomib-thalidomid-dexamethason-cisplatin-doxorubicin-etoposid-cyclophosphamid), 2 betegnek thalidomid-dexamethason kezelést és 2 betegnek VAD (vincristin-doxorubicin-dexamethason) kezelést indítottunk. 2 beteg progresszió miatt még az indukciós kezelés időszaka alatt elhunyt, egyikük esetén plazmasejtes leukaemia igazolódott. 14 esetben autológ őssejt-transzplantációt végeztünk nagy dózisu (200 mg/m<sup>2</sup>) melphalan kondicionáló kezelést

követően. 10 páciens esetén konszolidáló vagy fenntartó kezelésre is szükség volt AHSCT után, mely kezelések vagy bortezomib-alapú kombinációkat jelentettek vagy monoterápiában alkalmazott thalidomid vagy interferon kezelést (15. táblázat).

15. táblázat: Fiatal betegek jellegzetességei

Beteg	Nem	Diagnózis-kori életkor	Diagnózis ideje	M-protein	FISH	ISS	CRAB	Indukciós kezelés	AHSCT
1.	nő	40	2006. január	kappa könnyűlánc	nem történt	1	csont	VAD	igen
2.	férfi	40	2006. március	IgG kappa	nem történt	2	csont	VAD	igen
3.	nő	34	2008. március	IgG kappa	nem történt	1	csont	Thal/Dex	nem
4.	nő	39	2009. március	IgA lambda	nem történt	1	csont	PAD	igen
5.	férfi	31	2009. szeptember	IgG lambda	nem történt	2	csont	Thal/Dex	igen
6.	nő	37	2010. március	IgA lambda	hiperdiploid	2	csont, anaemia	VTD	igen
7.	nő	40	2012. július	IgA kappa	del(17p)	2	csont	VTD	igen
8.	férfi	38	2013. július	lambda könnyűlánc	hiperdiploid	3	vese	VTD	igen
9.	férfi	38	2013. augusztus	kappa könnyűlánc	hiperdiploid	3	csont, vese, hypercalcaemia	VTD	igen
10.	férfi	40	2013. december	IgG kappa	del(17p)	1	csont	VTD	igen
11.	férfi	34	2014. december	IgG lambda	t(4;14)	2	csont	VTD	igen
12.	férfi	40	2015. február	IgG lambda	t(4;14)	3	csont, hypercalcaemia	VTD	igen
13.	nő	37	2015. augusztus	non-szekretoros	hiperdiploid	1	csont	VTD	igen
14.	férfi	39	2015. november	non-szekretoros	hiperdiploid	1	csont	VTD	igen
15.	férfi	40	2015. december	IgG kappa	t(4;14)	3	vese	VTD-PACE	nem
16.	férfi	40	2015. december	IgG kappa	hiperdiploid	1	csont, anaemia, hypercalcaemia	VTD	igen

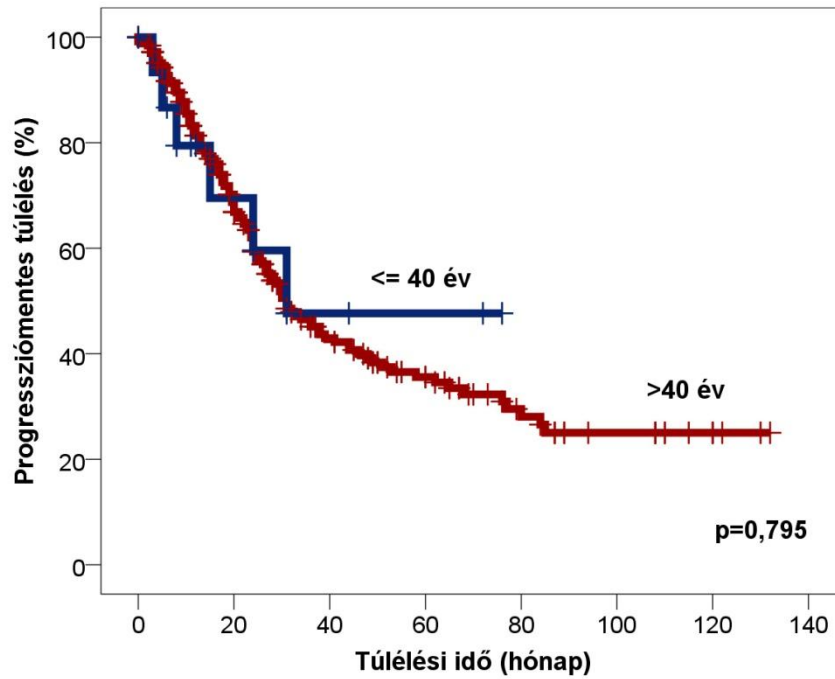
Beteg	Terápiás válasz	PFS AHSCT után (hónap)	Konszolidáló kezelés	Fenntartó kezelés	Relapszusok száma	További kezelés	OS (hónap)	Élő
1.	VGPR	57	nem	thalidomid	3	Vel/Dex carfilzomib lenalidomid	143	igen
2.	VGPR	23	nem	thalidomid	2	Vel/Dex carfilzomib	135	nem
3.	PD	0	-	-	0	-	17	nem
4.	PR	24	Vel/Dex	nem	2	Vel/Dex lenalidomid	105	igen
5.	CR	72	VTD	interferon	0	nem	99	igen
6.	PR	8	nem	bortezomib	1	carfilzomib, lenalidomid	46	nem
7.	VGPR	27	VTD	thalidomid	0	nem	65	igen
8.	PD	0	-	-	0	-	6	nem
9.	VGPR	32	Vel/Dex	nem	0	nem	52	igen
10.	VGPR	17	Vel/Dex	nem	2	carfilzomib, lenalidomid, daratumumab	48	igen
11.	VGPR	24	nem	thalidomid	0	nem	36	igen
12.	VGPR	16	nem	interferon	0	nem	34	igen
13.	CR	13	nem	nem	0	nem	28	igen
14.	VGPR	13	nem	nem	0	nem	25	igen
15.	PD	0	-	-	0	-	1	nem
16.	PR	4	nem	nem	1	lenalidomid	12	igen

Összességében mintegy 294 beteg autológ őssejt-transzplantációját végeztük el Tanszékünkön. 132 beteg (45%) esetén más kórházban történt a diagnózis felállítása. Összehasonlítottuk a fiatal betegek kezelési eredményeit azon betegekével, akik autológ őssejt-transzplantációban részesültek, de 40 évnél idősebbek voltak a diagnózis felállítása idején (16. táblázat).

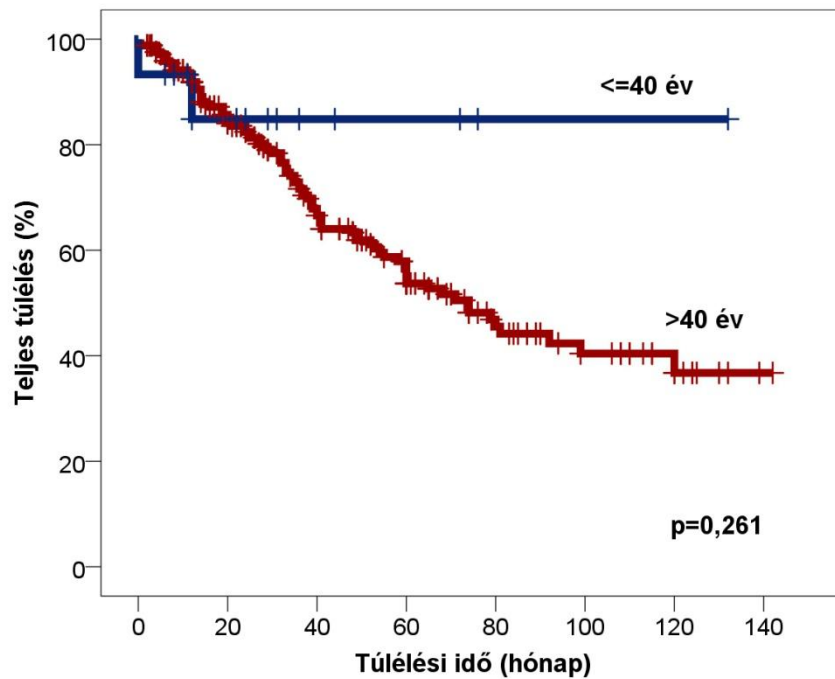
16. táblázat: A 40 éves vagy annál fiatalabb és 40 évnél idősebb AHST-n átesett betegek eredményeinek összehasonlítása

	életkor ≤40 év (n=14)	életkor>40 év (n=278)	p
<b>férfi (%)</b>	9 (64)	147 (53)	0,453
<b>nő (%)</b>	5 (36)	131 (47)	
<b>terápiás válasz (%)</b>			0,270
<b>CR+VGPR</b>	10 (72)	182 (65)	
<b>PR</b>	3 (21)	67 (24)	
<b>PD</b>	1 (7)	29 (11)	
<b>AHST-t követő terápia (fenntartó, konszolidáló) (%)</b>	10 (72)	56 (20)	<b>0,006</b>
<b>2 éven belüli progresszió AHST után (%)</b>			0,386
<b>igen</b>	4 (28)	126 (45)	
<b>nem</b>	10 (72)	133 (48)	
<b>elhunyt (%)</b>	3 (21)	97 (35)	0,260
<b>él (%)</b>	11 (79)	163 (59)	
<b>5 éves PFS</b>	48%	35%	0,795
<b>5 éves OS</b>	83%	53%	0,047

Terápiás hatékonyság vonatkozásában nem találtunk szignifikáns eltérést a fiatal és 40 éven felüli korcsoport között, habár a fiatalok gyakrabban részesültek fenntartó vagy konszolidáló terápiában. Összehasonlítottuk a két csoport túlélési adatait is. Az 5 éves teljes túlélés a 40 éves és 40 év alatti csoportban 83% volt, míg a 40 év feletti csoportban 35%-nak adódott. Az 5 éves progressziómentes túlélés 48% és 35% volt (8-9.ábra).



8. ábra: Progressziómentes túlélés alakulása 40 éves vagy annál fiatalabb és 40 évnél idősebb betegeknél



9. ábra: Teljes túlélés alakulása 40 éves vagy annál fiatalabb és 40 évnél idősebb betegeknél

## 6. Megbeszélés

A B-sejtes lymphoproliferatív kórképek prognózisát számos tényező befolyásolja, melyek közül egyre többet ismerünk meg. Egyre nagyobb figyelem irányul a genetikai vizsgálatokra, így a különböző gyógyszermetabolizáló gének polimorfizmusának vizsgálatára, és egyéb, a betegség kimenetelét befolyásoló faktorok keresésére, melyek segítségével lehetőség szerint a betegek kezelése hatékonyabbá válhat, ezáltal az eseménymentes és teljes túlélés ideje is növelhető.

Munkánk során a diffúz nagy B-sejtes lymphoma és myeloma multiplex prognosztikai faktorainak vizsgálatával foglalkoztunk, ugyanis a betegség kimenetelét meghatározó tényezők figyelembe vételével és vizsgálatával személyre szabott orvoslásra is lehetőségünk nyílik.

A dolgozatom alapjául szolgáló tanulmányok egyikében a DLBCL-es betegek R-CHOP terápiára adott válaszát és túlélését vizsgáltuk gyógyszermetabolizáló gén polimorfizmusok függvényében. A DLBCL a non-Hodgkin-lymphomák közel 30%-áért felelős és az agresszív lymphomák 80%-át teszi ki. A betegség prognózisát a már említett IPI score határozza meg, mely magában foglalja a beteg életkorát, a betegség stádiumát, a szérum LDH szintjét, a beteg ECOG státuszát és az extranodalis érintettséget (125-126). Számos egyéb tényezőt azonosítottak, melyek hatással lehetnek a betegség kimenetelére. Ide sorolható az interim PET-CT, melynek negativitása esetén kedvező prognózisra számíthatunk (127-128). A DLBCL kialakulásában számos tényező részt vesz, így például genetikai eltérések, infekciók, immunológiai eltérések, toxinok, permetezőszerek, hajfestékek, valamint a dohányzás is. Számos enzim felelős a patomechanizmus szempontjából fontos toxikus anyagok eliminálásáért, így például a CYP, GSTP és NAT enzimek. Az említett enzimek hibás működése felelős lehet a lymphomageneziséért, de mivel a gyógyszerek metabolizmusában is fontos szerepük van, így a terápia hatékonyságát és ezáltal a betegek túlélését is befolyásolják. A citokróm P450 enzimek a detoxifikálás első fázisában vesznek részt, míg a glutathione-S-transzferáz enzimek a második szakaszban a glutathionnal történő konjugációért felelősek (97-100). Tanulmányunkban a CYP2E1 (rs2070673), GSTP1 (rs1695), NAT1 (rs4986782) és NAT2 (rs1208) gének polimorfizmusait vizsgáltuk 51 diffúz nagy B-sejtes lymphomás beteg esetén. A CYP2E1 a CYP enzim család olyan tagja, mely leginkább a májban expresszálódik, és szerepet játszik a nitrózaminok és a szervezetbe jutó

kis méretű toxikus molekulák metabolizmusában. A CYP2E1 polimorfizmusa befolyásolja a DLBCL kialakulását és az alkalmazott R-CHOP kezelés hatékonyságára is hatással van, ugyanis a cyclophosphamid és rituximab lebontásában is szerepel (129). A vizsgált beteganyagunkban azt találtuk, hogy a T allélra nézve homozigóta betegek terápiára adott válasza és eseménymentes túlélése kedvezőbben alakult, viszont a teljes túlélés esetén nem találtunk különbséget a 3 csoport között. Utóbbi oka lehet az is, hogy a betegek teljes túlélését számos egyéb, a betegségtől, kezeléstől független tényező is befolyásolja.

A glutathion-S-transzferáznak is fontos szerepe van a gyógyszerek lebontásában, így a prednisolon és vincristin metabolizmusában, ezáltal a DLBCL-ben alkalmazott R-CHOP kezelés hatékonyságában és a terápia során fellépő mellékhatások jelentkezésében (130-133). Hee Nam Kim és munkatársai azt találták, hogy a GSTP1 AG genotípus esetén kisebb a non-Hodgkin-lymphoma kialakulásának rizikója (134). Noha Y Ibrahim és munkatársai is hasonló eredményt közöltek, ugyanis az általuk vizsgált betegcsoportban a G allél jelenléte esetén kisebb volt a non-Hodgkin-lymphoma prevalenciája. Betegeink körében csupán 5 esetben találtunk GG genotípust, a betegek többsége AA homozigóta volt. Nem találtunk számottevő különbséget a különböző genotípusú csoportokban a klinikai adatok, terápiás válasz és túlélési adatok vonatkozásában. G allél jelenléte esetén a kemoterápia okozta myelotoxicitás és gasztrointestinalis toxicitás kifejezettebb (135).

A NAT1 és NAT2 enzim szintén fontos szerepet tölt be a toxikus ágensek eliminálásában. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a NAT1 az előzőeken kívül fontos szereppel bír a sejtnövekedésben és az etoposid rezisztencia kialakulásában (136). Han X és munkatársai a NAT1 tumorprogresszióban betöltött szerepét és a daganatos betegek prognózisát befolyásoló szerepét hangsúlyozták (129). Saját tanulmányunkban a betegek jelentős része GG genotípusú volt. Vizsgálataink alapján az A allél hordozása kedvezőbb túlélést jelentett a betegek számára, illetve AG heterozigóta betegekben R-CHOP kezelést követően nem szignifikánsan, de nagyobb arányban értünk el komplett remissziót. A NAT2 enzim vonatkozásában is hasonló eredményt kaptunk, ugyanis az A allél jelenléte hosszabb túléléssel társult.

Vizsgálataink felvetették a CYP2E1, GSTP1, NAT1 és NAT2 gének polimorfizmusainak szerepét a DLBCL-es betegek terápiára adott válaszában és túlélésében, viszont eredményeink tekintettel a kis betegszámra, nem voltak szignifikánsak.

Dolgozatom másik fő része a myeloma multiplex volt, részben a fiatalkori myeloma multiplexes betegek jellegzetességeit vizsgáltuk meg, illetve a cereblon-béta-katenin gén polimorfizmusok hatását tanulmányoztuk MM-es betegeinkben.

A myeloma multiplex felelős a hematológiai kórképek 10%-áért és az összes daganatos betegség 1%-át teszi ki. Az esetek többségében az idősebb korosztályt érinti, ugyanis a diagnóziskori átlagéletkor 65 év. A CRAB tünetek megléte jellemzi, illetve remissziók és relapszusok váltakozása. Habár az MM gyógyíthatatlan betegség, köszönhetően a bővülő terápiás eszközöknek, a proteozóma-gátlóknak, immunmoduláns szereknek, monoklonális antitesteknek, valamint az autológ őssejt-transzplantációnak, az MM miatt kezelt betegek túlélése javult az utóbbi években (137-138,61). Napjainkban az 5 éves teljes túlélés 40 és 85% között váltakozik, míg az progressziómentes túlélés 24 és 55% között (137,138). A betegség prognózisát számos tényező befolyásolja, melyek részben beteg-, részben pedig betegségfüggő faktorok. A betegfüggő faktorok közül kiemelendő az életkor szerepe. Az idősebb betegek például kevésbé tolerálják a terápia mellékhatásait és társbetegségeik negatívan befolyásolhatják a kezelés eredményeit (139).

Vizsgálatunk célja az volt, hogy megnézzük a 40 éves és annál fiatalabb korban diagnosztizált betegek jellegzetességeit és összehasonlítsuk a túlélési adataikat az idősebb betegek túlélésével. A 40 évnél fiatalabb betegek aránya 2 %-ra tehető (140). 10 éves követési idő alatt 16 fiatal beteget találtunk betegeink között, mely az adott megfigyelési időszak alatt az összes beteg 5,1%-át jelentette, mely magasabb más centrumok adatainál. Számos centrum vizsgálatai igazolták, hogy a fiatalabb életkorban jelentkező betegségben gyakoribbak a csonteltérések, plasmocytomák, mely megfigyelést Jurczynyn és munkatársai is megerősítettek 173 fiatal beteg vizsgálata kapcsán (141-142). Ugyanez a kutatócsoport 52 esetben diagnosztizált myeloma multiplexet 30 éves kor előtt, mely betegeken 22% volt a könnyűlánc betegség gyakorisága (143), illetve a Mayo Klinika vizsgálatában ebben a korcsoportban a plazmasejtes leukaemia és a myelomához társuló veseelégtelenség magasabb arányban jelent meg. Saját betegcsoportunkban a CRAB tünetek közül a csonteltérések voltak jellemzőek, habár az alacsony betegszám miatt szignifikanciát nem tudtunk számítani. Csupán 1 esetben fordult elő plazmasejtes leukaemia. Ludwig és munkatársai vizsgálták először a fiatalabb korú myelomás betegek citogenetikai eltéréseit és hasonlították össze az idősebb páciensek jellemzőivel, de nem találtak szignifikáns eltérést a két csoport között (144). Vizsgálatunk során 10 beteg esetén történt citogenetikai vizsgálat, és mind standard, mind pedig magas rizikójú betegséget is találtunk. Minden betegünk autológ őssejt-transzplantáció

várományosa volt, 2 esetben azonban nem tudtuk elvégezni a gyors lefolyás, primer refrakter betegség miatt. Az alkalmazott terápia megfelelt az IMWG ajánlásainak, 2007 előtt VAD protokollt alkalmaztunk, majd azt követően thalidomid és bortezomib alapú kezelések kerültek előtérbe. Egy tanulmány azt is vizsgálta, hogy konvencionális kemoterápiát követően végzett AHSCT során hogyan alakult a betegek túlélése az idősebb korcsoporthoz viszonyítva, és eredményeik szerint a két populáció között érdemi eltérés nem igazolható, habár a progressziómentes és teljes túlélés kedvezőbben alakult a 40 éves és 40 éven aluli csoportban (144-145). A Mayo Klinika munkatársai viszont nem találtak eltérést a két korcsoport túlélési adataiban (146). Jurczynyn és munkatársai a terápiára adott válasz tekintetében nem tudtak különbséget kimutatni a fiatal és idős betegek között, viszont az 5 és 10 éves teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt a fiatal betegekben (83% és 67%, valamint 56% és 39%).

A myeloma multiplexes betegek kezelési eredményei és túlélési adatai jelentősen javultak, köszönhetően az újabb kezelési módszerek, így proteozoma inhibitorok, immunmoduláns szerek és monoklonális antitestek bevezetésének. Az újabb, hatékonyabb kezelési lehetőségek ellenére a myeloma multiplex még mindig gyógyíthatatlan hematológiai betegség. Habár számos terápiás szer áll rendelkezésre, a fiatal betegek, különösen a magas rizikójú betegek kezelésére nincsen egyértelmű ajánlás (104,147). A fiatal betegek esetén mindenképpen az autológ őssejt-transzplantáció elvégzése a cél. A transzplantációt követő konszolidáló és fenntartó kezelés alkalmazása is indokoltnak tűnik. Napjainkban a leginkább elfogadott fenntartó kezelés a lenalidomid terápia (148). Betegeink közül 7 esetben alkalmaztunk valamilyen fenntartó terápiát AHSCT után, így bortezomib, lenalidomid, thalidomid, interferon kezelést. MM esetén az allogén őssejt-transzplantáció lehet az egyedüli kuratív megoldás, viszont erről a tényről megoszlanak a vélemények, ugyanis az allogén transzplantáció magas halálozási aránya miatt leginkább a relabáló/refrakter esetekben ajánlott. Mir és munkatársai azt találták, hogy allogén őssejt-transzplantáció után a betegek medián túlélése 24 hónap volt, a 10 éves teljes túlélés pedig mindössze 8% (149), habár az allogén AHSCT-n átesett betegek túlélése kedvezőbben alakult a tandem autológ AHSCT-n átesett betegekhez képest (150). A fiatal betegek körében nem alkalmaztunk allogén transzplantációt, mivel a betegek állapota nem tette ezt lehetővé. Az allogén transzplantáció bevezetését viszont tervezzük olyan fiatal betegekben, akik az autológ AHSCT után hamar relabálnak. Tanulmányunk nehézségét az alacsony betegszám jelenti, de vizsgálatunk rávilágított arra, hogy fontos lenne a fiatal betegek számára is terápiás ajánlás bevezetése.

További tanulmányunkban 97 MM miatt gondozott beteg esetén cereblon-béta-katenin és glutathion-S-transzferáz polimorfizmusok szerepét vizsgáltuk a terápiás válasz és túlélés tekintetében. Napjainkban egyre nagyobb szerep jut a személyre szabott kezelésnek, melynek alkalmazásával a terápia hatásossága növelhető (151). Számos tanulmány vizsgálta a cereblon szerepét myeloma multiplexben. A CRBN alacsony expressziója esetén a thalidomid vagy lenalidomid kezelés szignifikánsan kevésbé hatékony, illetve magasabb az imid rezisztencia kialakulásának esélye is. A CRBN expresszió alacsonyabb a high risk t(4;14) myeloma esetén, míg magasabb hiperdiploid myelomában. A betegek mindannyian CC genotípusúak voltak a CRBN gén vonatkozásában, így további vizsgálatokat nem végeztünk (152).

A béta-katenin útvonal szintén fontos szereplője a myeloma multiplex kialakulásának és kezelhetőségének. A cereblonnal együtt a béta-katenin gén is a 3. kromoszómán helyezkedik el. A 13-as intronban létrejövő adenin-guanin csere felelős a CTNNB1 gén rs4135385 polimorfizmusáért, míg az rs4533622 polimorfizmus adenin-citozin szubsztitúciót eredményez (114-115). A CTNNB1 (rs4533622) polimorfizmus a betegség klinikai viselkedésében játszik szerepet, míg az rs4135385 polimorfizmus a betegségre predisponáló faktor is lehet. Betegek esetén azt találtuk, hogy a CTNNB1 (rs4533622) kapcsán az A allélt hordozó betegekben fiatalabb életkorban jelentkezett a betegség, illetve a férfiak kevésbé hordoznak A allélt. Ezeket az összefüggéseket ezidáig még nem írták le myeloma multiplexben. Tanulmányok szerint a CTNNB1 (rs4533622) AA genotípus esetén a betegek kedvezőbben reagáltak az első vonalban alkalmazott thalidomid-tartalmú kezelésre (120). A CTNNB1 (rs4533622) polimorfizmus a betegség ISS stádiumát is befolyásolja, ugyanis A allél jelenléte esetén magasabb ISS stádiumba volt sorolható a betegség. Butrym és munkatársai azt találták, hogy AA homozigóta betegekben kedvezőbben alakult a terápiás válasz, viszont nagyobb arányban alakult ki neutropenia is ezekben a betegekben (120). A mi kohorszunkban nem tudtuk a betegség stádiuma, valamint a kezelésre adott válasz és a különböző génpolimorfizmusok között szignifikáns összefüggést találni.

Számos tanulmány vizsgálta a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmusnak a szerepét a malignus betegségek kialakulásában. A Wnt/béta-katenin útvonal szereplői részt vesznek a sejtek proliferációjában, differenciációjában, illetve az apoptózis indukcióban, valamint a szövetspecifikus őssejtek differenciálódásában, így például a colon epithelium, bőr, csontvelői őssejtek kialakulásában. A Wnt útvonal funkciójának csökkenése esetén a carcinogenesis rizikója emelkedik, így nagyobb a lehetőség a különböző gasztrointestinalis tumorok, pancreas daganat, tüdőtumor, melanoma, prosztatata daganat, emlőcarcinoma, valamint hematológiai

kórképek, így a myeloma multiplex és akut myeloid leukaemia kialakulására. A Wnt/béta-katenin polimorfizmusok szerepére myelomában a csonteltérések kialakulása kapcsán jöttek rá. A béta-katenin felelős ugyanis az osteoclast/osteoblast egyensúly fenntartásáért, amennyiben a béta-katenin funkciója károsodik, úgy csontléziók alakulnak ki, melyek jelenléte rosszabb prognózist jelent. Amennyiben a Wnt/béta-katenin útvonal nem aktív, nincs jelen aktiváló szignál, a béta-katenin egy citoszólikus destruktív komplex által degradálódik, mely a következő komponensekből áll: Axin1, APC, GSK3, CK1. Ez a destruktív komplex a béta-katenint szerin és treonin oldalláncokon foszforilálja, előkészítve ezáltal az ubiquitinációra és a proteozómában történő lebontásra. Ha a Wnt útvonal aktiválódik szubsztrátja által, akkor az a hét transzmembrán fehérjén és LRP5 és LRP6 koreceptorokon keresztül fejt ki hatását. Ez a folyamat Axin1 és GSK3 aktivációhoz vezet, mely a citoszólikus degradációs komplexet lebontja. Ennek hatására a béta-katenin nem foszforilálódik és nem bomlik le proteozómákban. Ezt követően a béta-katenin a magba transzportálódik, ahol különböző apoptózist gátló géneket, így például a myc és CCND1 géneket aktivál, így a myeloma sejtek túlélése növekszik. Így tehát a béta-katenin nemcsak a terápia hatékonyságát, hanem a myeloma kialakulását is befolyásolja (153). Egy kínai betegcsoportban vizsgálták a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus szerepét gyomorrák létrejöttében és azt találták, hogy A allél jelenléte prediszpozíciót jelent a betegségre (154). Az emlőrák leginkább AG genotípus esetén fordult elő nagyobb arányban (154). Egy tanulmány viszont nem tudta igazolni a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus myeloma multiplexre hajlamosító voltát, viszont a terápiára kifejtett hatását sikerült igazolni, ugyanis a CTD kezelés hatékonyabb volt AA genotípus esetén (120). Eredményeink megerősítették az előbbi feltevést, ugyanis betegeink között is az AA homozigóta betegeknél alakult kedvezőbben az Imid kezelést követő terápiás válasz és progressziómentes túlélés is. A CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus független prognosztikai tényezőnek is tekinthető az ISS stádiumon és FISH eredményen kívül. Kohorszunkban nem találtunk szignifikáns összefüggést az imid kezelés mellékhatásai és a CTNNB1 polimorfizmusok között.

A glutathion-S-transzferáz is fontos szerepet játszik a carcinogenesisben és a kemoterápia hatékonyságában. A GSTP1 105 variáns esetén az enzim detoxifikáló funkciója csökken, így a citosztatikus enzimek hatékonysága növekszik. Azokban a betegeknél, akik GSTP1 105 Ile homozigóták, mind a progressziómentes, mind pedig a teljes túlélés is kedvezőbben alakul alkiláló vagy antraciklin-alapú kezelés esetén (124). Vizsgálati anyagunkban nem tudtuk a

GSTP1 105 és GSTP1 114 polimorfizmus hatását igazolni a terápiás válasz és túlélés tekintetében.

A személyre szabott kezelés nemcsak a terápia hatásosságát segítheti, hanem szerepe lehet súlyos mellékhatások elkerülésében is. Elegendő, ha csak az imatinib kezelés bevezetését említjük CML-ben, ugyanis az imatinib, mint célzott kezelés, a kezdeti 5%-os 5 éves túlélést 95%-ra növelte. A génexpressziós vizsgálatok terjedésével egyre több betegség patomechanizmusát megismerhetjük, felfedezhetjük a betegségekre prediszponáló gén polimorfizmusokat, így egyrészt a kórképek megelőzése is lehetséges, másrészt a kezelés is effektívebbé válhat. A személyre szabott kezelés nemcsak daganatos betegségekben, hanem gyulladásos kórképekben, autoimmun betegségekben, neurológiai problémákban is segítségünkre lehet (156). A személyre szabott kezelés gondolata kedvezett a biobankok elterjedésének, melyek nemcsak biológiai minták, hanem klinikai adatok tárolására is alkalmasak. Erre példa a rheumatoid arthritises biobank, mely 204 RA-s beteg klinikai adatait és genetikai jellemzőit tartalmazza (157).

Vizsgálataink azt mutatják, hogy mind diffúz nagy B-sejtes lymphomában, mind pedig myeloma multiplexben a személyre szabott orvoslásnak nagy szerepe lenne, ugyanis a munkám során részletezett polimorfizmus vizsgálatok segítségével hatékonyabbá válhatna a betegek kezelése és javítható lenne a túlélésük is.

## 7. Összefoglalás, új eredmények

Tudományos munkáink legfontosabb eredményei:

1. Vizsgálataink felvetették a CYP2E1, GSTP1, NAT1 és NAT2 gének polimorfizmusainak szerepét a DLBCL-es betegek R-CHOP terápiára adott válaszában és túlélésében, viszont eredményeink tekintettel a kis betegszámra, nem voltak szignifikánsak.

2. A cereblon-béta-katenin útvonal gének polimorfizmusai befolyásolják a myeloma multiplexes betegek túlélését, ugyanis a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus esetén AA genotípusú betegeknél idősebb korban jelentkezik a betegség, ugyanakkor szignifikánsan hatékonyabb a thalidomid és lenalidomid kezelés, és kedvezőbb az eseménymentes túlélés. A CTNNB1 (rs4533622) polimorfizmus esetén A allél hordozásakor idősebb korban diagnosztizáljuk a betegséget és férfiakban gyakoribb a C allél előfordulása.

3. Fiatal, azaz 40 éves vagy annál fiatalabb korban igen ritkán diagnosztizálunk myeloma multiplexet, de szükség van minél innovatívabb terápiák bevezetésére, a fiatal betegek számára terápiás ajánlás készítésére. Eredményeink alapján a fiatal betegek több alkalommal kaptak konszolidáló/fenntartó kezelést, illetve a medián teljes túlélésük kedvezőbben alakult a 40 évnél idősebb betegekhez viszonyítva.

## 8. Summary, new results

1. Our results could not confirm that genetic polymorphism in metabolic pathways has any predictive role in diffuse large B-cell lymphoma but other studies reported on the importance of genetic polymorphism in metabolic pathways in DLBCL and these studies showed the role of genomic tests in lymphoma treatment.
2. Our results highlighted that beta-catenin gene rs4135385 gene polymorphism may influence the clinical features of multiple myeloma patients and have some impact on the treatment results and survival data after Imid-based therapies. In terms of CTNNB1 (rs4135385) polymorphism AA genotype, the disease is diagnosed in older age and thalidomid or lenalidomid treatment is significantly more effective which improve patients' event-free survival. According to CTNNB1 (rs4533622) polymorphism, A allele is more frequent in older age and it is not typical in men.
3. However, our results may highlight that though the ratio of young cases is small, there is an unmet need for new therapies that provide complete cure or at least long-term remission for fit multiple myeloma patients. Young patients were more likely to receive maintenance or consolidation therapies and their overall survival was more favourable.

## 9. Referenciák jegyzéke

1. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 362:1417-29
2. Offit K, Wong G, Filippa DA, et al. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: clinical correlations. *Blood* 1991; 77:1508-15
3. Compagno M, Lim WK, Grunhagen A, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2009; 459:717-721
4. Quesada V, Conde L, Villamor N, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* 2011; 44:47-52
5. Gaidano G, Hauptschein RS, Parsa NZ, et al. Deletions involving two distinct regions of 6q in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1992; 80:1781-7
6. Lyons SE, Liebowitz DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol* 1998; 25:461-75
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathol* 2000; 36:69-87
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 27:2375-90
9. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265-76
10. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724-34
11. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7-34
12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer* 2004; 101:2667-74
13. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003; 78:21-33

14. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 116:5501-6
15. Shirley MH, Sayeed S, Bames I, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-2007. *Br J Haematol* 2013; 163:465-77
16. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial difference in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 2011; 117:2530-2540
17. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Large bowel lymphoma: an analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *J Surg Oncol* 2002; 80:111-5
18. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2740-6
19. Hui D, Proctor B, Donaldson J, et al. Prognostic implication of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, and prednisone. *Leuk. Lymphoma* 2010; 51:1658-67
20. Ferruci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136:521-38
21. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, et al. Primary diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001; 2:109-115
22. Oliver KR, Brown PD, Stafford SL, et al. Efficacy and treatment-related toxicity of radiotherapy for early-stage primary non-Hodgkin lymphoma of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1510-4
23. Laskar S, Bahl G, Muckaden MA, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the tonsil: is a higher radiotherapy dose required? *Cancer* 2007; 110:816-23
24. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001; 19:3602-10
25. Page RD, Romaguera JE, Osborne B, et al. Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001; 92:2023-9
26. Ribrag V, Bibeau F, EI Weshi A, et al. Primary breast lymphoma: a report of 20 cases. *Br J Haematol* 2001; 115:253-6
27. Shikama N, Ikeda H, Nakamura S, et al. Localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: a survey by the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1228-33

28. Monnard V, Sun A, Epelbaum R, et al. Primary spinal epidural lymphoma: patient's profile, outcome, and prognostic factors: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:817-23
29. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, et al. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *Br J Haematol* 2014; 167:608-17
30. Stein H, Lennert K, Feller AC, et al. Immunohistological analysis of human lymphoma: correlation of histological and immunological categories. *Adv Cancer Res* 1984; 42:67-147
31. Dogget RS, Wood GS, Horning S, et al. The immunologic characterization of 95 nodal and extranodal diffuse large cell lymphomas in 89 patients. *Am J Pathol* 1984; 115:245-52
32. Katzenberger T, Lohr A, Schwarz S, et al. Genetic analysis of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas suggests an origin from a somatically mutated CD5+ progenitor B cell. *Blood* 2003; 101:699-702
33. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituxmab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* 2013; 121:2715-24
34. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002; 99:815-21
35. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, et al. Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum Pathol* 1999; 30:803-8
36. Klein U, Goossens T, Fischer M, et al. Somatic hypermutation in normal and transformed human B cells. *Immunol Rev* 1998; 162:261-80
37. Küppers R, Rajewsky K, Hansmann MK. Diffuse large cell lymphomas are derived from mature B cells carrying V region genes with a high load of somatic mutation and evidence of selection for antibody expression. *Eur J Immunol* 1997; 27:1398-405
38. Vitolo U, Gaidano G, Botto B, et al. Rearrangements of bcl-6, bcl-2, c-myc and 6q deletion in B-diffuse large-cell lymphoma: clinical relevance in 71 patients. *Ann Oncol* 1998; 9:55-61
39. Shen HM, Peters A, Baron B, et al. Mutations of BCL-6 gene in normal B cells by the process of somatic hypermutation of Ig genes. *Science* 1998; 280:1750-2

40. Kramer MH, Herman J, Wijburg E, et al. Clinical relevance of BCL-2, BCL-6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1998; 92:3152-62
41. Migliazza A, Martinotti S, Chen W, et al. Frequent somatic hypermutation of the 5' noncoding region of the BCL6 gene in B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12520-24
42. Young KH, Leroy K, Moller MB, et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: an international collaborative study. *Blood* 2008; 112:3088-3098
43. Winter JN, Li S, Aurora V, et al. Expression of p21 protein predicts clinical outcome in DLBCL patients older than 60 years treated with R-CHOP but not CHOP: a prospective ECOG and Southwest Oncology Group correlative study on E4494. *Clin Cancer Res* 2010; 16:2435-42
44. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010; 28:3360-5
45. Huang JZ, Sanger WG, Greiner TC, et al. The t(14,18) defines a unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. *Blood* 2002; 99:2285-90
46. Rao PH, Houldsworth J, Dyomina K, et al. Chromosomal and gene amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1998; 93:234-40
47. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* 2011; 476:298-303
48. Bea S, Zettl A, Wright G, et al. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood* 2005; 106:3183-90
49. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet* 2010; 42:181-5
50. Tam W, Gomez M, Chadburn A, et al. Mutational analysis of PRDM1 indicates a tumorsuppressor role in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2006; 107:4090-100
51. Smith PG, Wang F, Wilkinson KN, et al. The phosphodiesterase PDE4B limits cAMP-associated PI3K/AKT-dependent apoptosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2005; 105:308-16

52. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, et al. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B-cell like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med* 2001; 194:1861-74
53. Compagno M, Lim WK, Grunn A, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2009; 459:717-21
54. Morin RD, Mungall K, Pleasance E, et al. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing. *Blood* 2013; 122:1256-65
55. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition. IARC, Lyon 2017.
56. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-60
57. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:335-48
58. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood* 2015; 125:1870-6
59. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99:232-242
60. Varga G, Mikala G, Váróczy L, et al. A myeloma multiplex megközelítése Magyarországon 2016-ban. *Orvosi hetilap* 2016; 157:123-137
61. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: 538-548
62. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78:21-33
63. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23: 2210-2221
64. Klein B, Seckinger A, Moehler T, et al. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: chromosomal aberrations, changes in gene expression, cytokine networks and the bone marrow microenvironment. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 183:39-86.
65. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, et al. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:296-303
66. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genomic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell* 2014; 25:91-101

67. Egan JB, Shi CX, Tembe W, et al. Whole genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution and clonal tides. *Blood* 2012; 120:1060-66
68. Bruyl A, Hose D, Lokhorst H, et al. Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients. *Blood* 2010, 116:2543-2553
69. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al. Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: Results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2015; 33:3911-3920
70. Lionetti M, Barbieri M, Todoerti K, et al. Molecular spectrum of BRAF, NRAS and KRAS gene mutations in plasma cell dyscrasias: implication of MEK-ERK pathway activation. *Oncotarget*, 2015; 6:24205-24217
71. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun* 2014; 5:2997. doi: 10.1038
72. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al. Mutational spectrum, copy number changes, and outcome: results of a sequencing study of patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2015; 33:3911-20
73. Lohr JG, Stojanov P, Lawrence MS, et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:3879-84
74. Drayson M, Tang LX, Drew R, et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97:2900-2902
75. Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffe ES. Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1995; 75:370-380
76. Li X, Sun X, Li J, et al. Interim PET/CT based on visual and semiquantitative analysis predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2019; 8: 5012-5022
77. Carbone PP, Kaplan HS, Mushoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease Staging. *Cancer Res* 1971; 31:1860-61
78. Paksi Melinda, Demeter Judit, Szabó Péter. A PET-CT szerepe diffúz nagy B-sejtes limfómás betegek kezelésében. *Magyar Onkológia* 2016; 60:108-117
79. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR AM J Roentgenol* 2009; 184:1199-204

80. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25:1121-8
81. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: 538-48
82. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33:2863-2869
83. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347- 9
84. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-9
85. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis and differentiation from Waldenström's macroglobulinaemia. *Am J Hematol* 2010; 85:853-5
86. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82:1501-5
87. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42
88. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2019; 33:251-7
89. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015; 170:504-14
90. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol* 2017; 35:2260-67
91. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28:4184-90

92. Zelenetz AD, Salles G, Mason KD, et al. Venetoclax plus R- or G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma: results from the CAVALLI phase 1b trial. *Blood* 2019; 133:1964-1976
93. Zhang J, Medeiros LF, Young KH. Cancer Immunotherapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol* 2018; 8:351
94. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-CELL Therapy in Refractory Large B-cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377:2531-44
95. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 2017; 377:2545- 54
96. Goebeler ME, Knop S, Viardot A, et al. Bispecific T-Cell-Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:1104-11
97. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. Phase 2 study of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2016; 127:1410-6
98. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015; 21:922-6
99. De Roos AJ, Gold LS, Wang S, et al. Metabolic gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1647-1653
100. Morton LM, Schenk M, Hein DW, et al. Genetic variation in N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16:537-545
101. Chiou BC, Kollar C, Gapstur SM, et al. Association of NAT and GST polymorphisms with non-Hodgkin's lymphoma: A population-based case-control study. *Br J Haematol* 2002; 118:477-481
102. Kerridge I, Lincz L, Scorgie F, et al. Association between xenobiotic gene polymorphisms and non-Hodgkin's lymphoma risk. *Br J Haematol* 2002; 118:477-481
103. Moreau P, Richardson PG, Cavo M, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2012; 120:947-959
104. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog.* 2017; 1:508-517

105. Varga G, Mikala G, Andrikovics H, et al. NFKB1-94 ins/del ATTG polymorphism is a novel prognostic marker in first line treated multiple myeloma. *Br J Haematol* 2015; 168:679-688
106. Zimmerman TM, Griffith KA, Jasielec J. Phase II MMRC trial of extended treatment with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone plus autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl), abstr. 8510
107. Lokhorst HM, Laubach J, Nahi H. Dose-dependent efficacy of daratumumab (DARA) as monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. (RR MM) *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl.) abstr. 8513
108. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A: ELOQUENT-2: A phase III randomized, open-label study of lenalidomide/dexamethasone with/without elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl.) abstr. 8508
109. Rosinol R, Oriol A, Teruel AI. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120:1589-96
110. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23:1337-1341
111. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:2946-2955
112. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukaemia* 2018; 32:252-262
113. Musto P, Anderson KC, Attal M, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol* 2017; 28:228-45
114. Nollet F, Berx G, Molemans F, et al. Genomic organization of the human beta-catenin gene (CTNNB1). *Genomics* 1996; 32:413-24
115. Lin Y, Huang X, He X, et al. A novel effect of thalidomide and its analogs: suppression of cereblon ubiquitin ligase function. *Faseb Journal* 2015; 9:4829-4839
116. Chang XB, Stewart AK. What is the functional role of thalidomid binding protein cereblon? *Int J Biochem Mol Biol* 2011; 2:287-294

117. Qiang YW, Rudikoff S. Wnt signaling pathways in multiple myeloma, in: M. Georgiev. E. Bachev (Eds). *Multiple Myeloma: Symptoms, Diagnosis and Treatment*, Nova Science Publisher, New York pp. 51-75
118. Tian J, He H, Lei G. Wnt/Beta-catenin pathway in bone cancers. *Tumor Biol* 2014; 35:9439-9445
119. Bjorklund C, Ma W, Wang ZQ, et al. Polymorphisms within beta-catenin encoding gene affect multiple myeloma development and treatment. *Leukemia Research* 2015; 39:1462-1466
120. Huang SY, Lin CW, Lin HH, et al. Expression of cereblon protein assessed by immunohistochemical staining in myeloma cells is associated with superior response of thalidomide- and lenalidomide-based treatment, but not bortezomib-based treatment in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2014; 93:1371-1380
121. Srivastava SK, Watkins SC, Schuetz E, et al. Role of glutathione conjugate efflux in cellular protection against benzo (a) pyrene-7,8diol-9,10-epoxide-induced DNA damage. *Mol carcinog* 2002; 33:156-162
122. Johansson AS, Stenberg G, Widersten M, et al. Structure-activity relationships and thermal stability of human glutathione transferase P1-1 governed by the H-site residue. *J Mol Biol* 1998; 278:687-698
123. Dasgupta RK, Adamson PJ, Davies FE, et al. Polymorphic variation in GSTP1 modulates outcome following therapy for multiple myeloma. *Blood* 2003; 102:2345-50
124. Chang X, Xu Q, Hou Y, et al. Mouse monoclonal antibodies generated from full length human cereblon: detection of cereblon protein in patients with multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1999, doi 103390
125. Cho HJ, Eom HS, Kim HK, et al. Glutathione-S-transferase genotypes influence the risk of chemotherapy-related toxicities and prognosis in Korean patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2010; 198:40-46
126. Sehn LH, Berrx B, Chanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109:1857-1861
127. Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351:2159-2169

128. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:1937-1947
129. Han X, Zheng T, Foss M, et al. Genetic metabolism in the metabolic pathway and non-Hodgkin lymphoma survival. *Am J Hematol* 2010; 85:51-56
130. Rosazza JP, Duffel MW, Marakby S, et al. Metabolism of the Catharantus alkaloids: from *Streptomyces griseus* to monoamine oxidase. *B. J Natural Prod* 1992; 55:269-84
131. Depeille P, Cuq P, Mary S, et al. Glutathione-S-transferase M1 and multidrug resistance protein 1 act on synergy to protect melanoma cells from vincristine effects. *Mol Pharmacol* 2004; 65:897-905
132. Homma H, Maruyama H, Niitsu Y, et al. A subclass of glutathione-S-transferases as intracellular high-capacity and high-affinity steroid-binding proteins. *Biochem* 1986; 235:763-8
133. Listowsky I, Meissner B, Stanull M. High capacity binding by glutathione-S-transferases and glucocorticoid resistance. Boca Raton: CRC Press 1993 pp 199-209
134. Kim HN, Kim NY, Yu L, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2009; 84:821-825
135. Zhong S, Huang M, Yang X, et al. Relationship of glutathione-S-transferase genotypes with side-effects of pulsed cyclophosphamide therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:457-72
136. Adam PJ, Berry J, Loader JA, et al. Aryamine N-acetyltransferase-1 is highly expressed in breast cancers and convey enhanced growth and resistance to etoposide in vitro. *Mol Cancer Res* 2003; 1:826-835
137. Kazandijan D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. *Semin Oncol* 2016; 43:676-681
138. Kumar S. Emerging options in multiple myeloma: targeted, immune and epigenetic therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 1:518-524
139. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim Cs, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28:269-277
140. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1072 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21-33
141. Geetha N, Jayaparkash M, Rekhenair A, et al. Plasma cell neoplasms in young. *Br J Radiol* 1999; 72:1012-1015

142. Jurczyszyn A, Nahi H, Avivi I, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21-40 years versus 41-60 years: a multi-institutional case-control study. *Br J Haematol* 2016; 175:884-891
143. Jurczyszyn A, Davila J, Kortüm KM, et al. Multiple myeloma in patients up to 30 years of age: a multicenter retrospective study of 52 cases. *Leuk Lymphoma* 2018; 22:1-6
144. Ludwig H, Durie BGM, Bolejack, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10,549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111:4039-4047
145. Blade J, Kyle RA, Griep PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996; 93:345-351
146. Cheema PK, Zadeh S, Kukreti V, et al. Age 40 years and under does not confer superior prognosis in patients with multiple myeloma undergoing upfront autologous stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:686-693
147. Chan HSH, Chen CI, Reece DE. Current review on high-risk myeloma. *Curr Hematol Mal Rep* 2017; 12:96-108
148. Ludwig H, Zojer H. Fixed duration vs continuous therapy in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 1:212-222
149. Mir MA, Kapoor P, Kumar S, et al. Trends and outcomes in allogeneic hematopoietic stem cell transplant for multiple myeloma at Mayo Clinic. *Clin Lymphoma Myeloma & Leuk* 2015; 15:349-357
150. Htut M, DI Souza A, Krishnan A, et al. Autologous/Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant versus tandem autologous transplantation for multiple myeloma: comparison of long-term post-relapse survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:478-485
151. Raza S, Safyan RA, Rosenbaum E, et al. Optimizing current and emerging therapies in multiple myeloma: a guide for the haematologist. *Ther Adv Hematol* 2017; 8:55-70
152. Steven RS, Martin K, Yuan XZ, et al. The clinical significance of cereblon expression in multiple myeloma. *Leuk Res* 2014; 38:23-28
153. Spaan A, Raymakers RA, Stolpe A, et al. Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential. *Hematology & Oncology* 2018; 11:67-83
154. Wang S, Tian Y, Wu D, et al. Genetic variation of CTNNB1 gene is associated with susceptibility and prognosis of gastric cancer in a Chinese population. *Mutagenesis* 2012; 27:623-630

155. Alanazi MS, Parine NR, Shaik JP, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in Wnt signaling pathway genes with breast cancer in Saudi patients. *PLoS One*. 2013; 8:e59555
156. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized Medicine. Part I: Evolution and Development into Theranostics. *P & M* 2010; 35:560-567
157. Pál I, Pusztai A, Csomor P, et al. Experience with a rheumatoid arthritis biobank: analysis of biological samples and clinical data of 204 patients. *Orvosi Hetilap* 2017; 158:270-77

## 10. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni mindazoknak a segítségét, akik hozzásegítettek doktori értekezésem megírásához.

Elsősorban hálával tartozom témavezetőmnek, Váróczy László Tanár Úrnak, aki már harmadéves orvostanhallgató korom óta támogatja tudományos munkámat. Kezdetben tudományos diákköri munkámat, majd PhD munkámat is segítette tanácsaival, ötleteivel, építő jellegű kritikáival, és azzal, hogy mind a mai napig ösztönzött arra, hogy nemcsak a tudományos tevékenység, hanem a mindennapi orvosi munka során is képezem magam. Első osztályvezetőmként az orvosi munka megkezdéséhez is hozzásegített, illetve neki köszönhetően keltette fel a hematológia az érdeklődésemet.

Köszönettel tartozom Illés Árpád Professor Úrnak, aki lehetővé tette, hogy a Belgyógyászati Intézet B Épületének Hematológiai Tanszékéhez tartozzak. Professor Úrnak köszönhetően végezhetem itt nemcsak az orvosi, hanem tudományos munkámat is. Tevékenységemet mindig figyelemmel kísérte, tanácsaival, ötleteivel hozzásegített ahhoz, hogy közleményeim, előadásaim létrejöhessenek.

A munkám létrejöttéhez nélkülözhetetlen polimorfizmus vizsgálatokat köszönöm Nagy Béla Adjunktus Úrnak és Zilahi Erika Adjunktus Nőnek, akik nemcsak a laboratóriumi vizsgálatok elvégzésével járultak hozzá dolgozatom elkészüléséhez, hanem azzal is, hogy a közlemények megírása kapcsán is tanácsokkal láttak el.

Köszönettel tartozom a statisztikai számítások és ábrák elkészítéséért Hodosi Katalinnak.

Köszönöm továbbá közleményeim társszerzőinek, hogy hozzájárultak közleményeim megírásához. Köszönetet mondok munkatársaimnak, akik a mindennapi munkámat segítették.

Hálával tartozom családtagjaimnak, hogy szeretetükkel mindvégig mellettem álltak és kitartásra ösztönöztek mind a mindennapi munkám, mind pedig a tudományos tevékenységem végzése során.

## 10. Kulcsszavak, Keywords

Kulcsszavak:

diffúz nagy B-sejtes lymphoma, gyógyszermetabolizmus gén polimorfizmusok, myeloma multiplex, fiatalkori myeloma multiplex, cereblon-béta-katenin útvonal

Keywords:

diffuse large B cell lymphoma, polymorphisms of drug metabolising genes, multiple myeloma multiple myeloma of the young, cereblon-beta-catenin pathway

## 11. Függelék

Közlemények listája:



**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/2/2020.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pál Ildikó  
Neptun kód: VFILOV  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Pál, I.**, Szilágyi, B., Nagy, B. J., Pál, T., Hódosi, K., Illés, Á., Váróczy, L.: The Impact of Beta-Catenin and glutathione-S-transferase Gene Polymorphisms on the Treatment Results and Survival of Multiple Myeloma Patients.  
*Pathol. Oncol. Res. [Epub ahead of print]*, 1-6, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-019-00747-5>  
IF: 2.433 (2018)
2. **Pál, I.**, Illés, Á., Váróczy, L.: Multiple Myeloma of the Young: a Single Center Experience Highlights Future Directions.  
*Pathol. Oncol. Res. [Epub ahead of print]*, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-018-0526-1>  
IF: 2.433
3. **Pál, I.**, Illés, Á., Gergely, L., Pál, T., Radnay, Z., Szekanecz, Z., Zilahi, E., Váróczy, L.: The Impact of Drug Metabolism Gene Polymorphisms on Therapeutic Response and Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients.  
*Isr. Med. Assoc. J.* 20 (4), 217-221, 2018.  
IF: 0.828

### További közlemények

4. **Pál, I.**, Illés, Á., Nagy, B. J., Szilágyi, B., Váróczy, L.:  $\beta$ -katenin és glutathion-S-transzferáz génpolimorfizmusok vizsgálata myeloma multiplexben.  
*Hematol. Transzfuziol.* 51 (2), 77-85, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2018.51.2.5>





5. Kovács, Z., Simon, Á., Szabó, Z., Nagy, Z., Váróczy, L., **Pál, I.**, Csánky, E., Guttman, A.: Capillary electrophoresis analysis of N-glycosylation changes of serum paraproteins in multiple myeloma.  
*Electrophoresis*. 38 (17), 2115-2123, 2017.  
IF: 2.569
6. **Pál, I.**, Szamosi, S., Hódosi, K., Szekanecz, Z., Váróczy, L.: Effect of Fc[gamma]-receptor 3a (FCGR3A) gene polymorphisms on rituximab therapy in Hungarian patients with rheumatoid arthritis.  
*RMD Open*. 3 (2), 1-4, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000485>
7. **Pál, I.**, Pusztai, A., Csomor, P., Szekanecz, Z.: Rheumatoid arthritises biobankkal szerzett tapasztalataink: 204 beteg biológiai mintáinak és klinikai adatainak összevetése.  
*Orvosi Hetilap*. 158 (7), 279-286, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30.650>  
IF: 0.322
8. Radnay, Z., Udvardy, M., Papp, M., Hársfalvi, J., Rejtő, L., **Pál, I.**, Illés, Á., Kiss, A.: Evaluation of Mannose-Binding Lectin is a Useful Approach to Predict the Risk of Infectious Complications Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation.  
*Transplant. Proc.* 48, 3397-3405, 2016.  
IF: 0.908
9. **Pál, I.**, Illés, Á., Pál, T., Váróczy, L.: Refrakter-relabáló plazmasejtes myeloma kezelésével szerzett tapasztalataink.  
*Hematol. Transzfuziol.* 48, 96-101, 2015.
10. **Pál, I.**, Zilahi, E., Illés, Á., Gergely, L., Radnay, Z., Váróczy, L.: Gyógyszermetabolizmus-gének polimorfizmusának vizsgálata diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegeinknél.  
*LAM*. 24 (12), 577-583, 2014.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,493**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,694**

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

Debrecen, 2020.01.06.



Táblázatok, ábrák, értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. táblázat: A lymphomák osztályozása a 2016-os WHO osztályozás alapján: 8. oldal
2. táblázat: Myeloma Multiplex TC-klasszifikációja: 13. oldal
3. táblázat: Revideált stádium megállapító rendszer primer nodalis lymphomák esetén: 16. oldal
4. táblázat: Az ISS- és R-ISS-kritériumrendszer: 17. oldal
5. táblázat: A vizsgált gének jellemzői: 27. oldal
6. táblázat: CYP2E1 polimorfizmusok és összefüggéseik: 27. oldal
7. táblázat: GSTP1 polimorfizmusok és összefüggéseik: 28. oldal
8. táblázat: NAT1 gén polimorfizmusok és összefüggéseik: 29. oldal
9. táblázat: NAT2 gén polimorfizmusok és összefüggéseik: 30. oldal
10. táblázat: A CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus összefüggései a klinikai jellemzőkkel és a terápia hatékonyságával: 32. oldal
11. táblázat: A CTNNB1 (rs4533622) polimorfizmus összefüggései a klinikai jellemzőkkel és a terápia hatékonyságával: 33. táblázat
12. táblázat: Egyváltozós Cox regressziós analízis PFS-re az ISS stádium, FISH eredmény és a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus függvényében: 34. oldal
13. táblázat: Többváltozós Cox regressziós analízis PFS-re az ISS stádium és a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus függvényében: 34. oldal
14. táblázat: Becsült PFS különböző ISS stádiumokban a CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmusok esetén: 34. oldal
15. táblázat: Fiatal betegek jellegzetességei: 37. oldal
16. táblázat: A 40 éves vagy annál fiatalabb és 40 évnél idősebb AHSCT-n átesett betegek eredményeinek összehasonlítása: 38. oldal

1. ábra: Imidek hatásmechanizmusa és az imidekel szembeni rezisztencia kialakulása: 22. oldal
2. A és B ábra: Teljes és eseménymentes túlélés CYP2E1 polimorfizmus esetén: 28. oldal
3. A és B ábra: Teljes és eseménymentes túlélés GSTP1 polimorfizmus esetén: 29. oldal
4. A és B ábra: Teljes és eseménymentes túlélés NAT1 polimorfizmus esetén: 30. oldal

5. A és B ábra: Teljes és eseménymentes túlélés NAT2 polimorfizmus esetén: 31. oldal
6. ábra: Progressziómentes túlélés Imid terápiát követően CTNNB1 (rs4135385) polimorfizmus esetén: 35. oldal
7. ábra: Progressziómentes túlélés Imid terápiát követően CTNNB1 rs(4533622) polimorfizmus esetén: 36. oldal
8. ábra: Progressziómentes túlélés alakulása 40 éves vagy annál fiatalabb és 40 évnél idősebb betegekben: 39. oldal
9. ábra: Teljes túlélés alakulása 40 éves vagy annál fiatalabb és 40 évnél idősebb betegekben: 39. oldal