

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció szerepe
onkohematológiai betegségekben**

Dr. Bicskó Réka Ráhel

Témavezető: Dr. Gergely Lajos



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

Az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció szerepe onkohematológiai betegségekben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr Bicskó Réka Ráhel okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Konzervatív orvostudományok és klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Gergely Lajos, PhD

Az értekezés bírálói: Dr. Nagy Zsolt György, PhD
Dr. Szegedi István, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, MTA doktora
tagok: Dr. Nagy Zsolt György, PhD
Dr. Szegedi István, PhD
Dr. Bedekovics Judit, PhD
Dr. Ilonczai Péter, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2025. február 25. 13:00 óra
Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet A épület tanterme

BEVEZETÉS

A malignus hematológiai betegségek gyógyításában az utóbbi 10 évben soha nem látott fejlődés figyelhető meg az immunterápiák előretörésével, melynek célkeresztjében a tumorellenes immunválasz effektorsejtjei, a T-sejtek állnak. A kiméra antigén receptorokat expresszáló T-sejtes kezelések és az immunológiai szinapszist kialakító bispecifikus antitestek sok esetben képesek az eddig nem kezelhető betegeknél is jelentős eredményeket elérni. Ez rávilágít az immunrendszer kitüntetett szerepére a hematológiai betegségek gyógyításában. A konvencionális kemoterápiás kezelések ugyanakkor még ma is gyakran hatásosak és egyes esetekben a kezelést nagy dózisú kemoterápiával és autológ hemopoetikus őssejt visszaadással (autológ őssejt-transzplantáció) egészíthetjük ki. A beavatkozás során teljes mielo- és limfoablatív hatású nagy dózisú kondicionálást alkalmazunk, mely az adaptív immunrendszer alaphelyzetbe történő visszaállítása révén az immunválaszt is modulálja. Ez jól megfigyelhető egyes autoimmun betegségekben (sclerosis multiplex, szisztémás sclerosis), ahol a limfoablatív kezelés után elvégzett autológ őssejt-transzplantáció az autoimmunitást átmenetileg vagy tartósan meg tudja szüntetni. A hematológiai kórképek esetén az önmagában alkalmazott kemoterápiával nem, de azt kiegészítve autológ őssejtátültetéssel, az elért túlélési eredmények összevethetők a modern kezelésekével. Mivel az autológ csontvelőtranszplantáció ma már egy jól ismert, széleskörben elérhető és biztonságos beavatkozás, valamint költségvonzata is lényegesen kisebb, mint az újabb immunterápiáké, az alkalmazása még sokáig indokolt lesz. A szerző az autológ csontvelőtranszplantáció szerepét vizsgálja a modern terápiaik érájában, két nagyon gyakori malignus hematológiai betegségben.

AUTOLÓG ÖSSEJT-TRANSZPLANTÁCIÓ

Az őssejt-transzplantáció során megfelelő kemo-és sugárterápiával elpusztítjuk a beteg csontvelői vérképzését, majd ezt követően egészséges mononukleáris sejteket, köztük pluripotens CD34+ őssejteket juttatunk vissza, melyek magukban hordozzák a hemopoetikus rendszer újraépítésének képességét. Ma alapvetően a graft eredete szerint három fő típust különböztetünk meg, így beszélhetünk autológ, allogén és szingén hemopoetikus őssejt-transzplantációról.

Az autológ őssejt átültetésnél a saját őssejtet visszaadva semmilyen alloimmunológiai reakció nem alakul ki, tehát az autológ transzplantáció lényege nem maga az őssejtátültetés, hanem az azt közvetlenül megelőző nagy dózisú kondicionáló kezelés, melynek célja a reziduális tumorsejtek teljes eradikációja, letális csontvelő depressziót okozva. A csontvelő kiirtásával az adaptív immunrendszer alaphelyzetbe történő visszaállítása is bekövetkezik, mely a kóros sejtek ellen kialakuló immunválasz révén szintén anti-limfóma hatással bírhat.

Az autológ őssejtátültetés folyamata három fő lépésből áll, az őssejtgyűjtésből, kondicionáló kezelésből és az őssejtek visszaadásából. Az őssejtek csontvelőből perifériára történő mobilizálása kemoterápiás kezelés után, vagy bizonyos esetekben önmagában alkalmazott granulocita kolónia stimuláló faktorral (GCSF) történhet. Elégtelen mobilizáció esetén a kemokin receptor-4 blokkoló plerixafor alkalmazása segíthet. Perifériás vagy centrális kanülön keresztül sejtseparátorral optimálisan $4-6 \times 10^6$ /testsúlykilogramm számú életképes őssejt legyűjtésére törekszünk. Az így nyert őssejtkészítmény minőségbiztosítási vizsgálatokon megy át, majd 5-10% dimetil-szulfoxiddal, folyékony nitrogénben fagyasztva tároljuk -180°C alatt a visszaadásig. Az őssejtgyűjtés után a beteg még kaphat további kezelést, a transzplantációra viszont általában csak akkor kerülhet sor, ha a beteg igazoltan tumormentessé válik. A jó terápiás választ elérése kulcsfontosságú az eredményes beavatkozáshoz. A kondicionáláshoz használt kemoterápiás protokoll intenzitása és típusa főként a diagnózistól, de a beteg életkorától és társbetegségeitől függően változik. Limfómákban leggyakrabban a BEAM (BCNU, etopozid, citozin arabinozid, melphalan) sémát alkalmazzuk szükség szerint rituximabbal kiegészítve, míg plazmasejtes mielóma esetén nagy dózisú melphalan monoterápiát.

Ezután következik a centrális vénás kanülön keresztül bejuttatott őssejtinfúzió. A beadott progenitor őssejtek feladata, hogy a csontvelői strómasejtek által kibocsátott citokinek, adhéziós molekulák révén hazataláljanak a megfelelő mikro környezetbe, ahol megtörténhet a

kitapadás (engraftment), majd az osztódás és többirányú differenciálódás. Autológ őssejtátültetés után ez a folyamat átlagosan 10-14 napot vesz igénybe. A fehérvérsejtek termelésének elősegítésére granulocita kolónia stimuláló faktor szükséges. Az engraftment folyamatának sikerességét elsőként a vérlemezkék és fehérvérsejtek számának emelkedése jelzi, előbbi határértéke 20G/L, utóbbi esetében a >0.5G/L abszolút neutrofil szám elérését tekintjük a megtapadás egyértelmű jelének.

A beavatkozás során rendkívül fontos a szupportív kezelés, mely leginkább a fertőzések kivédésére irányul, ennek ellenére a leggyakoribb korai szövődmények között infekciós eseményeket tartunk számon, amelyek kialakulásában a tartós neutropenia, a csökkent fagocita funkció és a nyálkahártya barrier károsodása fontos szerepet játszanak. A szupportív terápia fejlődésének köszönhetően az elmúlt évtizedekben jelentősen csökkent a peritranszplantációs mortalitás, ma ez kondicionáló kezelésként változó, kb. 3-4%. Késői szövődményként második malignus megbetegedések, szolid tumorok és hematológiai kórképek jelentkezhetnek. A transzplantáció után az immunrekonstrukció körülbelül fél - egy év múlva válik teljessé.

Az autológ őssejt-transzplantáció széleskörben alkalmazott eljárássá vált, mellyel potenciálisan gyógyulást érhetünk el különböző daganatos és autoimmun betegségekből. Az indikációt főként malignus hematológiai kórképek képezik. A szövődmények és mellékhatások jól ismertek, ez tehát egy biztonságos terápiás eszköz azokban a betegségekből, ahol a gyógyulást a nagy dózisú kemoterápiás kondicionáló kezelésre alapozzuk. Az utóbbi években megjelent immunterápiák, kismolekulák, sejtherápia érájában azonban felcsillant a kemoterápia mentes salvage kezelés és gyógyulás reménye, melyben megkérdőjeleződött az autológ őssejtátültetés létjogosultsága.

DIFFÚZ NAGY B-SEJTÉS LIMFÓMA

A diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) a leggyakoribb non-Hodgkin limfóma, incidenciája az életkor előrehaladtával nő, prevalenciája a terápia fejlődése és jobb túlélési eredmények miatt az elmúlt évtizedben nagymértékben nőtt. Patogenezisében genetikai eltérések, génmutációk, kromoszóma transzlokációk, és egyéb citogenetikai aberrációk egyaránt szerepet játszanak, ennek következtében rendkívüli heterogenitás jellemzi. Kezelésében a rituximab bevezetése mérföldkő volt, ma az elsővonalbeli immun-kemoterápiás kezeléssel (R-CHOP – rituximab, ciklofoszfamid, vincristin, adriablastin, prednisonon) a betegek kb 60%-ánál érünk el gyógyulást. Pontosan a genetikai sokszínűség miatt a maradék

40% azonban visszaeső vagy refrakter, rossz prognózisú betegség, melynek kezelése továbbra is nagy kihívást jelent.

Relabáló/refrakter DLBCL kezelése

A relabáló betegek másodvonalbeli kezelése viszonylag könnyen definiálható immun-kemoterápia. Transzplantációra alkalmas betegekben CG altípusban az R-DHAP (rituximab, dexamethason, nagy dózisú citarabin, cisplatin), míg ABC csoportban R-ICE (rituximab, ifoszfamid, carboplatin, etopozid) protokoll alkalmazása javasolt, melyet teljes metabolikus remisszió esetén autológ őssejtátültetés követ. Idős, esendő betegekben transzplantáció nem kivitelezhető, az ő esetükben másodvonalban polatuzumab-vedotin + rituximab + bendamustin kombináció ajánlott.

A primer kemorefrakter betegek esetén másodvonalban immun-kemoterápia helyett immunterápia javasolt. A kiméra antigén receptorokat expresszáló T-sejtes (CART) kezelés forradalmasította a salvage terápiát. A második generációs, CD19-et célzó axicabtagene ciloleucellel (axi-cel) és a lisocabtagene maraleucellel (liso-cel) másodvonalban a konvencionális kezelésekhez képest jelentősen nagyobb komplett remissziós ráta érhető el (32% vs. 65%, 33% vs. 66%). A CART terápia sikerességét azonban a megelőző kemoterápiás kezelések száma, a leukaferezis és a betanított sejtek visszaadása között eltelt viszonylag hosszú idő, és a speciális mellékhatások limitálják. Ugyancsak mérföldkő volt a kezelésben a bispecifikus antitestek bevezetése. A CD3xCD20 glofitamabbal 37%, az epcoritamabbal 39% volt relabáló/refrakter csoportban harmadvonalban a komplett remissziót elérő betegek aránya. Mellékhatásokat tekintve a bispecifikus antitesteknél is főleg neurológiai, citokin felszabadulási szindrómához (CRS) köthető eltérések jellemzők. A fenti terápiák Magyarországon csak klinikai vizsgálat keretében érhetők el második vonaltól. Relabáló/refrakter, transzplantációra nem alkalmas betegekben a CD19 ellenes tafasitamab lenalidomiddal kiegészítve 33%-os remissziós rátát eredményezett, és az antitest-toxin konjugátum loncastuximab-teserin monoterápiában is hatékonynak bizonyult. A polatuzumab-vedotin szintén magas gyógyulási aránnyal alkalmazható másod-és harmadvonali mentőkezelésként is, amennyiben az elsővonalbeli kezelés nem tartalmazta. A sikeres polatuzumab kezelés után elvégzett autológ transzplantáció további túlélési előnyt nyújt.

Autológ transzplantáció alkalmazása DLBCL-ben

Diffúz nagy B-sejtes limfómában autológ őssejtátültetést nagyrizikójú betegekben első vonalban, relabáló és refrakter esetekben pedig a mentőkezelés részeként végezhetünk. A beavatkozás korábbi egyértelmű indikációja azonban az új terápiás lehetőségek mellett csak részben világos. Primer agyi limfóma és a nagyrizikójú, nagy kiindulási IPI-vel rendelkező betegek, illetve a double hit és triple hit esetek elsővonalon történő transzplantációja javasolt. Valódi relapszus esetén arra alkalmas betegekben a mentő kemoterápiát ideális esetben szintén autológ őssejtátültetés követi. A transzplantáció sikerességéhez viszont a beavatkozást megelőzően PET/CT-vel igazolt tumor negatív állapot optimális, ami a konvencionális kezelésekkel a betegek csak mintegy negyedében érhető el. A primer kemorefrakter esetekben pedig mentőkezelésként kemoterápia helyett ma már egyértelműen immunmechanizmusú terápia javasolt, mely után a transzplantáció szükségessége kérdéses, ilyen tanulmányok nem állnak rendelkezésre. Jelenleg az irodalomban nyitott a kérdés, hogy sikeres CART kezelés után szükséges-e autológ őssejtátültetést végezni. Ugyanakkor a CART terápia csak korlátozottan elérhető, és ma Magyarországon nem reális másodvonalbeli terápiás opció.

Látható tehát, hogy az új terápiás lehetőségek bővülő palettája ellenére hazánkban a legtöbb visszaeső/refrakter DLBCL-es beteg másodvonalon továbbra is hagyományos kemo-immunoterápiás mentőkezelésben részesül, amit autológ őssejt-transzplantáció követ. Az autológ őssejtátültetés az új terápiák érájában is még mindig fontos modalitás a relabáló/refrakter esetek kezelésében, az arra alkalmas betegek kiválasztása azonban kardinális, mint ahogyan az időzítés és a transzplantáció sikerességét befolyásoló tényezők vizsgálata is.

PLAZMASEJTES MIELÓMA

A plazmasejtes mielóma a csontvelő leggyakoribb rosszindulatú megbetegedése. Elsősorban idősebb betegeket érint, előfordulása az életkor előrehaladtával párhuzamosan nő, a prevalencia a jobb túlélési eredményeknek köszönhetően folyamatosan növekszik. Klinikai megjelenési formái a plazmasejtes mielóma, a plazmocitóma és a plazmasejtes leukémia. Patogenezisében citogenetikai eltérések, génmutációk és epigenetikai módosulások egyaránt szerepet játszanak. Ezek közt kétféle alapító eltérést különböztethetünk meg, a hiperdiploiditást és az immunglobulin nehézláncát (IgH) kódoló génszakaszt érintő transzlokációt, emellett számos egyéb másodlagos, későbbi esemény ismert.

Plazmasejtes mielóma elsővonalbeli kezelése

A plazmasejtes mielóma jelenleg nem gyógyítható betegség, lefolyására remissziók és relapszusok váltakozása jellemző. Az elsővonalbeli kezeléssel a fő célunk a lehető legmélyebb terápiás választ elérni, és a relapszust késleltetni. A nagy dózisú melphalannal egybekötött autológ transzplantáció a kezelés alappillére, így ma a transzplantációra alkalmas betegekben az elsővonalbeli terápiás tervünk az indukció, őssejtgyűjtés, kondicionálás, transzplantáció és fenntartó kezelés együtteséből áll. Indukcióként triplet kezelést alkalmazunk immunmoduláns, proteaszómagátló és steroid kombinációjával.

Bár a jelenleg alkalmazott elsővonalbeli kezelés mellett a túlélési adatok jelentősen javultak, a betegség kiújulására valójában mindig számítani kell. Végleges gyógyulást az allogén őssejtátültetés jelenthetne, ennek lehetősége azonban a betegek átlagéletkora és társbetegségeik miatt korlátozott.

Refrakter/relabáló mielóma kezelése

A mielóma másodvonalbeli kezelésében nincs standard protokoll. A mentőkezelés kiválasztása körültekintést igényel, hiszen a modern szerek korai alkalmazása hamar multidrog rezisztenciához vezethet, másrészt a rosszul választott terápiás kombinációk a magas költségek ellenére szuboptimális terápiás választ eredményezhetnek.

A VRd tripletre primeren refrakter betegek kezelésében második generációs proteaszóma-inhibitorokat és alternatív immunmoduláns szereket alkalmazhatunk, így a karfilzomib alapú doubletek és tripletek, illetve a pomalidomid tartalmú kombinációk lehetnek hatékonyak. Általánosan elmondható, hogy t(4;14) transzlokáció jelenlétekor a mentő kezelésnek javasolt proteaszóma-gátlót is tartalmaznia, míg del17p és/vagy TP53 pontmutáció esetén a ciklofoszfamid tartalmú kombinációk nem javasoltak, ez utóbbi esetben a pomalidomid jelenthet megoldást. Amennyiben t(11;14) transzlokáció igazolódott, a venetoclax hozzáadása lehet alternatíva.

A VRd kezelés után kialakult relapszus kezelésében a CD38 ellenes monoklonális antitestek nagy hatékonyságúak, de a SLAMF7 gátló elotuzumab is jó eredménnyel alkalmazható. Lenalidomidra refrakter betegeknél alternatív immunmoduláns jön szóba. Harmadik vonalban újabb generációs proteaszóma inhibitorral és/vagy immunmodulánssal és egyéb monoklonális antitesttel próbálkozhatunk, így karfilzomib-lenalidomid-dexametazon

(KRd), isatuximab-karfilzomib-dexametazon vagy elotuzumab-pomalidomid-dexametazon tripletek adhatók.

A bővülő terápiás lehetőségek hosszabb teljes túlélést eredményeztek, de ezzel párhuzamosan a relapszusok és az alkalmazott terápiás vonalak száma nőtt. Kialakult a hagyományos kezelésekre nem reagáló, úgynevezett pentarefrakter betegség fogalma. Ebben a betegcsoportban új terápiás lehetőség a belantamab mafoditin, a B-sejt-érési antigén (BCMA) inhibitor konjugált citotoxikus microtubulus-inhibitor, mellyel a DREAMM-2 vizsgálatban 1 éves PFS-t igazoltak. Páratlan hatékonyságot mutattak a CART-sejtes vizsgálatok és bispecifikus antitestek a multidrog rezisztens betegségek terápiájában. A CART kezelésben a leggyakoribb sejtfelszíni célpont a BCMA. A ciltacabtagene-autoleucel hatékonyságát a CARTITUDE-1 tanulmányban vizsgálták, negyedik terápiás vonalban alkalmazva 27.7 hónapos követési időnél a PFS 54.9% volt, a KarMMA vizsgálatban pedig az idecabtagene-vicleucellel sikerült 1 éves progressziómentes túlélést elérni pentarefrakter betegeknél. Természetesen a mielóma kezelésében is érvényesek a CART kezelést a korábbi fejezetben ismertetett limitáló tényezők, a fenti eredmények biztató volta ellenére pedig látható, hogy a betegek egy része a CART kezelés után is relabál. Ezekben az esetekben a bispecifikus antitestek nagyon ígéretesek, a CD3-mal szinkron BCMA-t célzó teclistamab és elranatamab esetében kb. 12 hónapost PFS-t, a GPRC5D-t targetáló talquetamabbal pedig 70%-os ORR-t publikáltak, azonban citokin felszabadulási szindróma a betegek 67-70%-ában alakult ki. A bispecifikus antitestek elérhetősége mielómában is meglehetősen korlátozott.

Második autológ őssejt-transzplantáció szerepe plazmasejtes mielómában

A második őssejtátültetés még mindig fontos lehetőség a relabáló/refrakter betegek esetében. 2006-ban az első nagy retrospektív tanulmányban 6.9 hónapos medián PFS-t és 29 hónapos OS-t igazoltak a második ASCT után. Egy másik vizsgálatban a medián PFS 8.5 hónap, az OS 20.7 hónap volt. Később igazolták, hogy a második autológ transzplantáció elvégzése abban az esetben javasolt, ha az első után legalább 24 hónapos remissziót értünk el. Azokban a betegekben, akiknél a relapszus egy éven belül jelentkezett, a beavatkozással csak 9.8 hónapos, míg 24 hónapon túli relapszus esetén 17.3 hónapos PFS-t írtak le. Újabb tanulmány eredményei alapján a második transzplantáció előtt elért terápiás válasz szintén szignifikánsan befolyásolja a kimenetelt, legalább parciális remisszió esetén a 2 éves teljes túlélés 85.9%, míg rosszabb terápiás válasz esetén ez csak 51.3%. A Karolinska Egyetemen a

második AHSCT eredményeit hasonlították össze a proteaszómagátló és immunmoduláns szerekkel relabáló betegekben. Második autológ transzplantáció esetén 4 éves OS-t sikerült elérni, szemben a másik csoportban igazolt 3.3 évvel. Azt is igazolták, hogy a második őssejtátültetést az első transzplantáció utáni első relapszusban célszerű elvégezni, mert így javítja leginkább a PFS-t és az OS-t.

Ezek az eredmények rávilágítanak a betegek kiválasztásának és az optimális időzítés fontosságára. Második transzplantációt akkor érdemes végezni, ha az első nagy dózisú melphalan kezelés tartós remissziót eredményezett, és minél mélyebb terápiás választ érünk el a transzplantáció előtt, annál jobb túlélést várhatunk. Az immunterápia és CART sejt megalkotásával a relabáló esetekben is bővült a terápiás eszköztár, a második autológ transzplantáció háttérbe szorult. Az új terápiák rendkívüli költsége, mellékhatásprofilja és elérhetősége korlátozza az alkalmazásukat, ezzel szemben a második autológ őssejtátültetés jól ismert, biztonságos és finanszírozott kezelési lehetőség relabáló plazmasejtes mielómában.

Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük ki diffúz nagy B-sejtes limfómás betegekből

1. az autológ őssejt-transzplantáció biztonságosságát, szövődmények, második malignitások előfordulási arányának vizsgálatát,
2. a megelőző mentőkezelések számának hatását az autológ őssejt-transzplantáció kimenetelére,
3. a transzplantáció sikerességét befolyásoló laboratóriumi tényezők vizsgálatát,
4. a transzplantáció előtt végzett PET/CT prognosztikai értékének meghatározását,
5. az autológ transzplantációval elérhető gyógyulási eredmények vizsgálatát, és szerepének megítélését a modern terápiák között.

Emellett célul tűztük ki plazmasejtes mielómás betegek között, hogy vizsgáljuk

6. a második autológ transzplantáció biztonságosságát, szövődmények, második malignitások előfordulási arányát,
7. a megelőző mentőkezelések számának hatását a második autológ őssejt-transzplantáció kimenetelére,
8. az őssejtek legyűjtési idejének szerepét a transzplantáció utáni túlélésben,
9. a kondicionáló melphalan dózisének összefüggését a transzplantáció kimenetelével,
10. a második autológ transzplantáció helyét a modern terápiás lehetőségek érájában.

Betegek és módszerek

I. DLBCL-es betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálatunk során a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika Hematológiai Tanszékén autológ őssejt-transzplantáción átesett diffúz nagy B-sejtes limfómás betegek demográfiai és klinikai jellemzőit vizsgáltuk. Az adatok gyűjtése a MEDSOLUTION és UDMed számítógépes rendszerből retrospektív módon történt, és összevetettük az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság (EBMT) felé jelentett adatokkal. A DLBCL diagnózis minden esetben szövettani vizsgálaton alapult, 2015-től a Hans algoritmus szerint. A választott kezelési protokollok az aktuálisan érvényben lévő szakmai ajánlásokhoz igazodtak. A PET/CT

felvételek értékelése a Lugano klasszifikáció alapján történt. Primer refrakternek tekintettük a betegséget, ha az elsővonalbeli kezelés negyedik ciklusa után elvégzett interim PET/CT-n nem láttunk megfelelő választ, illetve, ha az EOT felvétel nem komplett metabolikus remissziót igazolt, továbbá, ha az elsővonalbeli kezelést követően 12 hónapon belül kiújult a betegség. A relapszust az elsővonalis terápia utolsó ciklus kezelésétől számított egy éven túli kiújulásként definiáltuk. Újabb szövettani mintavétel csak késői relapszus (>5év) vagy szokatlan lokalizáció esetén történt. A mentőkezeléseket a PET negatív státusz eléréséig folytattuk. A parciális remissziós eredményt csak azokban az esetekben fogadtuk el, melyeknél a rendelkezésre álló valamennyi terápiás lehetőség ellenére sem tudtunk komplett remissziót előidézni, míg stabil vagy progresszív betegség esetén nem került sor transzplantációra. A transzplantációt megelőzően és azt követően is PET/CT vizsgálatot végeztünk a betegség stádiumának megítélésére. A peritranszplantációs időszakban minden beteg teljes antimikrobás profilaxisban részesült. Hemoszupportációként szűrt és irradiált készítményeket alkalmaztunk. A transzplantáció-asszociált mortalitást a betegség progresszióán kívül egyéb okból 100 napon belül bekövetkező halálesetként definiáltuk.

Az OS-t a DLBCL szövettani diagnózisának napja vagy a transzplantáció időpontja és az utolsó klinikai adat vagy az elhalálozás napja között eltelt időben határoztuk meg. A PFS számítása a diagnózis vagy a transzplantáció ideje és a progresszió vagy relapszus igazolása között eltelt napok alapján történt. Eseménynek a progressziót vagy a beteg elhalálozását tekintettük. Az EFS esetén szintén a transzplantáció idejétől a bekövetkezett eseményig (progresszió, halálozás, második malignitás) eltelt időt vizsgáltuk hónapokban.

II. Plazmasejtes mielómás betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálatunk során a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika Hematológiai Tanszékén második második autológ őssejt-transzplantáción átesett plazmasejtes mielómás betegek demográfiai és klinikai jellemzőit vizsgáltuk. Tervezett tandem transzplantáción átesett betegeket nem vontunk be a vizsgálatba. Az adatok gyűjtése a MEDSOLUTION és UDMed számítógépes rendszerből retrospektív módon történt, és összevetettük az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság (EBMT) felé jelentett adatokkal. Második autológ transzplantáció elvégzése első transzplantáció után kialakult legalább 24 hónapos remissziót követően fellépő relapszus esetén merült fel. A relapszus definícióját az IMWG kritériumok szerint határoztuk meg. Cast-nephropathian alapuló, akár dialízis igényű veseelégtelenség nem, de egyéb súlyos szervelégtelenség kizáró tényező volt. Kondicionáló

kezelésként elsősorban 140mg/m² egyszeri dózisú melphalant alkalmaztunk, tekintettel a betegek életkorára és a megelőző expozícióra. A peritranszplantációs időszakban minden beteg teljeskörű antimikrobás profilaxisban részesült. Hemoszupportációként szűrt és irradiált készítményeket alkalmaztunk. A transzplantációra adott terápiás választ csontvelővizsgálattal és a szérum M-protein mennyisége alapján határoztuk meg 100 nappal a beavatkozás után. A transzplantáció-asszociált mortalitást a betegség progresszió kivül egyéb okból 100 napon belül bekövetkező halálesetként definiáltuk.

A túlélési időket egyrészt a betegség diagnózisától, másrészt a második transzplantáció idejétől kalkuláltuk. Az OS számítása a MM diagnózisa és a második transzplantáció napja és az utolsó klinikai adat vagy az elhalálozás napja között eltelt idő alapján történt. A PFS-t a diagnózis és a progresszió vagy relapszus igazolása között eltelt napokban határoztuk meg.

A statisztikai elemzéseket mindkét vizsgálat esetében a GraphPad Prism v9.5 (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA, USA) és SPSS v28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) szoftverek alkalmazásával végeztük. A relatív kockázat (HR) megítélésére a log-rank tesztet alkalmaztuk. A Pearson korrelációt használtuk a kiválasztott változók közötti kapcsolat vizsgálatára. Az optimális cut-off értékeket ROC analízissel határoztuk meg. A túlélési időket a Kaplan-Meier függvényvel ábrázoltuk és log-rank (Mantel-Cox) tesztekkel hasonlítottuk össze. A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikai szempontból szignifikánsnak.

A vizsgálati protokollokat a helyi etikai bizottság jóváhagyta (DE RKEB/IKEB H.0290-2021, időpont: 2021. április 30., DE RKEB/IKEB 6739/2024, időpont: 2024. január 1.), és a tanulmányokat a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük el.

DLBCL-es betegek jellemzői

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika Hematológiai Tanszékén 2010. január 1. és 2021. június 30. között 116 diffúz nagy B-sejtes limfómás beteg esett át autológ őssejtátültetésen, vizsgálatunkba valamennyi beteg beválasztásra került. A diagnóziskor a betegek medián életkora 55 év volt (17-73). Centrum germinativum szövettani altípust találtunk 19 betegnél (16.3%), non-GC-t 36 esetben (31%), míg a legnagyobb hányad (52.5%) a NOS altípusba volt sorolható. A betegek jelentős része (80.2%) előrehaladott Ann Arbor stádiumban került felfedezésre, jó általános állapotban (87.9% ECOG 0-1). Kis kiindulási IPI értéket

találtunk a betegek negyedében (25.8%), míg 40.5%-uk nagy rizikójú csoportba tartozott. 24 esetben az elsővonalbeli konszolidációként végeztük el az autológ őssejt-transzplantációt, további 39 primer refrakter és 53 relabáló beteg pedig mentőkezelés részeként esett át a beavatkozáson. Elsővonalbeli kezelésként túlnyomórészt R-CHOP immunkemoterápiás protokollt alkalmaztunk. Egyidejű szisztémás és központi idegrendszeri érintettség esetén ezt nagy dózisú metotrexáttal egészítettük ki, míg primer agyi DLBCL-ben R-MPV kezelésben részesültek a betegek. A leggyakrabban alkalmazott mentőkezelés az R-DHAP volt (62%), ezt követte az RICE 13.7%-kal. A betegek átlagosan 2.22 ciklus mentőkezelést kaptak, 42 betegnél többféle salvage protokollra is szükség volt. A betegek többségében (59.5%) komplett remisszió állapotában, míg kisebb hányaduknál (40.5%) parciális remisszióban került sor a transzplantációra. A betegek medián életkora a transzplantációkor 58 év volt (18-74). Központi idegrendszeri érintettség esetén TBC (thiotepa, buszulfán, ciklofoszfamid) kondicionáló kezelés előzte meg, egyebekben (79.3%) R-BEAM (rituximab, carmustin, etopozid, citarabin, melphalan) protokoll. Törekedtünk arra, hogy a transzplantáció során minimum 5×10^6 /tskg CD34+ viabilis őssejtet juttassunk vissza, de ez nem minden esetben valósult meg.

Plazmasejtes mielómás betegek jellemzői

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika Hematológiai Tanszékén 2008. január 1. és 2023. december 31. között 30 plazmasejtes mielómás beteg esett át két autológ őssejt átültetésen, vizsgálatunkba valamennyi beteg beválasztásra került. A betegek átlagéletkora a diagnóziskor 53.5 év volt. Leggyakrabban (50%) IgG altípusú betegség igazolódott, ezt követte az IgA (23.3%), majd a könnyűlánc betegségek (26.7%). Minden beteg bortezomib alapú indukciós kezelésben részesült. A kondicionáló kezelés döntően (97%) teljes dózisú (200mg/m²) intravénás melphalan volt. A betegek kétharmadában (66.6%) alakult ki komplett remisszió az első őssejtátültetés után. A medián követési idő 86 hónap volt a diagnózistól számítva, míg a medián teljes túlélés 118 hónap. Az első transzplantáció után a medián progressziómentes túlélés 39 hónapnak adódott.

A diagnózis és a második őssejt-transzplantáció között medián 94 hónap telt el (27-305), míg a két transzplantáció között 59.1 hónap (19-138). Így a betegek átlagéletkora a második transzplantáció idején 59 év volt (43-73). A két őssejtátültetés között egy betegnél 2-6 (medián 2) különböző mentőkezelést alkalmaztunk. A leggyakoribb protokollok a VRd (11 esetben), KRd (7 esetben), bortezomib-thalidomid-dexametazon-ciszplatin-doxorubicin-ciklofoszfamid-etopozid és bortezomib-dexametazon (6-6 esetben) voltak, míg 4 beteg részesült daratumumab alapú kezelésben (2 DRd, 2 DPd). A második transzplantációhoz 17 esetben az első

transzplantáció előtti gyűjtésből lefagyasztott őssejteket használtuk, míg 13 esetben újabb mobilizálást és aferezist végeztünk. A betegek jelentős része (22 beteg) csökkentett dózisu (140mg/m²) kondicionálást kapott, míg a többi esetben teljes (200mg/m²) dózist alkalmaztunk. 14 beteg részesült fenntartó kezelésben, ez leggyakrabban lenalidomid monoterápiát jelentett.

Eredmények

I. DLBCL-ben végzett kondszolidáló autológ transzplantáció eredményei

A 116 beteg medián követési ideje 46 hónap (8-133), a medián OS a teljes betegpopulációban 105 hónap, míg a medián EFS 75 hónap volt.

A kezdeti, diagnóziskor rögzített prognosztikai faktorok hatása a transzplantáció kimenetelére

A diagnóziskor igazolt Ann Arbor stádium nem szignifikáns meghatározója a transzplantáció utáni túlélésnek, a kezdeti kiterjedt betegség nem társult rövidebb túléléssel (EFS p=0.1, OS p=0.24). Nem találtunk szignifikáns különbséget az eltérő rizikójú IPI csoportokat vizsgálva sem. A kiinduláskor mért magasabb LDH érték szintén nem befolyásolta a transzplantáció utáni túlélési adatokat (ROC cut-off 220U/L, p=0.38). B tünetek hiányában 93 hónapos, azok fennállása esetén 25 hónapos medián EFS-t rögzítettünk (p=0.12). A primeren jobb prognózisúnak vélt CG altípus nem társult hosszabb túléléssel (EFS p=0.52, OS p=0.74). A primer és szekunder központi idegrendszeri érintettség hatása sem volt szignifikáns (p=0.12).

A transzplantáció előtti prognosztikai faktorok hatása a túlélésre

Sem az eseménymentes-, sem a teljes túlélés tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a primer refrakter és a relabáló esetek között, illetve nem befolyásolta a túlélést az sem, hogy primer konszolidációként végeztük el a beavatkozást, kemorefrakteritás vagy relapszus miatt. Az autológ őssejtátültetést megelőző kemoterápiák száma szintén nem volt érdemi hatással a túlélésre. A transzplantációt közvetlenül megelőző PET/CT eredménye jelentősen meghatározta a túlélési eredményeket. Komplet metabolikus remisszió esetén az 5-éves teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt, mint PET/CT pozitív esetekben (62.5% vs. 30%, p=0.0009). A medián teljes túlélés az utóbbi csoportban 36 hónap volt, míg a PET-negatív csoport nem érte el a mediánt (p=0.001). A medián eseménymentes túlélés parciális remisszió esetén 15 hónap volt, a komplett remisszióban lévő csoport itt sem érte el a mediánt (p=0.0015).

A csontvelői működés objektív mérői, mint fehérvérsejtszám, limfocita/monocita arány vagy hemoglobin szint, nem voltak érdemi hatással a túlélési eredményekre. A laboreredmények közül a veseműködés túlélésre gyakorolt hatása kiemelendő, mind a magasabb (ROC cut-off 90 $\mu\text{mol/L}$) szérum kreatinin érték, mind az emelkedett (ROC cut-off 4.5 mmol/L) urea érték szignifikánsan rosszabb túléléssel társult. Normál szérum kreatinin szint esetén 93 hónapos medián EFS-t találtunk szemben az emelkedett salakanyagszinttel rendelkező csoportban igazolódott 13 hónappal ($p=0.028$). Ez a különbség a teljes túlélésben is megmutatkozott ($p=0.04$). Magasabb urea szérum szint mellett a medián EFS 46 hónap, a medián OS 74 hónap volt, alacsonyabb érték esetén a mediánt nem érte el egyik túlélésben sem (EFS $p=0.018$, OS $p=0.012$).

Zajló fertőzés esetén a transzplantációt halasztottuk, azonban enyhén emelkedett CRP érték egyértelmű infekzív tünet nélkül lehetővé tette a beavatkozás elvégzését. Az emelkedett (ROC cut-off 6 mg/L) CRP szint szignifikánsan rövidebb eseménymentes-és teljes túléléssel járt. EFS tekintetében ez 105 vs. 35 hónap volt ($p=0.04$), míg normál CRP érték esetén az OS a mediánt nem érte el, magasabb CRP mellett pedig 36 hónap volt ($p=0.038$). A transzplantáció során visszaadásra került őssejt mennyiség nem volt szignifikáns meghatározója a túlélésnek. A megtapadáshoz 7-18 napra volt szükség (medián 9), a gyorsabb engraftment jobb kimenetellel társult mind az EFS-t (36 hónap vs. nem mérhető, $p=0.025$), mind az OS-t (41 hónap vs. nem mérhető, $p=0.01$) vizsgálva (ROC cut-off 9 nap). A vizsgált változókat és a hozzájuk tartozó túlélési eredményeket szignifikancia szintekkel az 1. táblázat mutatja be. 100 napon belül a kezelés toxicitása és infekció következtében 5 beteget veszítettünk el (4 esetben TBC kondicionáló kezelés, 1 esetben RBEAM), így a vizsgált populációban a transzplantáció-asszociált mortalitás 4.3%-nak adódott (TBC kondicionálás 16.7%, RBEAM kondicionálás 1%). Korai relapszust 10 esetben rögzítettünk (4 TBC kondicionálás, 6 RBEAM kondicionálás), közülük 7 beteget 100 napon belül elvesztettünk. Második szolid tumor nem alakult ki a vizsgált betegcsoportban, mielodiszplázias szindrómát egy betegnél diagnosztizáltunk.

	Univariációs analízis			
	EFS		OS	
	r érték	p érték	r érték	p érték
Tényezők a diagnóziskor				
Ann Arbor III-IV	2.254	0.1053	1.728	0.2435
IPI 3-5	1.425	0.1934	1.411	0.2412
Bulky betegség	1.385	0.4724	1.042	0.9140
B tünetek	1.922	0.0760	1.606	0.1006
CG altípus	0.765	0.5259	0.887	0.7456
Normál LDH	0.810	0.5468	0.828	0.6033
Transzplantáció előtti tényezők				
PET negativitás	0.422	0.0015	0.382	0.001
>1 mentőkezelés	1.527	0.133	1.599	0.1158
Primer refrakter betegség	1.014	0.9624	1.024	0.9566
9 napon belüli engraftment	0.531	0.0253	0.452	0.0101
> 4x10 ⁶ /kg CD34+ graft	0.684	0.2195	1.031	0.9402
Hgb >100g/L	0.89	0.7276	0.779	0.4666
ALC > 1G/L	1.078	0.8176	1.212	0.5321
Thr >100G/L	0.704	0.2103	0.491	0.0241
CRP < 6mg/L	0.558	0.0453	0.530	0.0382
Kreatinin < 90umol/L	0.504	0.0288	0.550	0.0408
Urea < 4.5mmol/L	0.437	0.0184	0.375	0.0121

1. táblázat - Az egyváltozós analízis eredményei a változók és az eseménymentes-, illetve teljes túlélés között. A változók közötti összefüggést Pearson-féle univariációs teszttel vizsgáltuk. A szignifikáns korrelációkat ($p < 0.05$) félkövér betűkkel jelöltük. Rövidítések: ALC = abszolút limfocita szám, CG = centrum germinativum, CRP = C-reaktív protein, Hgb = hemoglobin, kg = kilogramm, LDH = laktát-dehidrogenáz, Thr = thrombocyt

II. Plazmasejtes mielómás betegek körében végzett második autológ transzplantáció eredményei

A második össejt-transzplantáció után a vizsgált 30 betegben a medián követési idő 34 hónap volt (11-110). A teljes betegcsoportban 24 hónapos medián PFS-t, és 48 hónapos medián OS-t mértünk.

A megelőző mentőkezelések száma nem volt szignifikáns hatással a túlélésre. A medián PFS 32 hónap volt a kétféle salvage kezelésben részesülő betegeknél, míg kettőnél több típusú mentőkezelés esetén 24 hónap ($p=0.47$). Szintén nem befolyásolta a túlélést, hogy korábban legyűjtött őssejteket használtunk a transzplantációhoz, vagy friss mobilizálással nyertük a graftot. Előbbi csoportban a medián PFS 28 hónap volt, utóbbiban 21 hónap, 0.94-es p -érték mellett. Korábbi mobilizálás esetén a medián engraftment 9, újbóli gyűjtésnél 10 nap volt ($p=0.22$). Nem tapasztaltunk a túlélésben különbséget a kondicionáló kezelés dózisa alapján. Teljes dózisú ($200\text{mg}/\text{m}^2$) melphalan esetén 34 hónapos medián PFS-t rögzítettünk, redukált ($140\text{mg}/\text{m}^2$) dózis esetén 24 hónapot ($p=0.47$). A neutrofil megtapadáshoz medián 9 napra volt szükség (8-13), a lassabb engraftment nem társult rövidebb progressziómentes- (PFS 32 vs. 22 hónap, $p=0.27$) vagy teljes túléléssel (OS 48 vs. 39 hónap, $p=0.82$).

A transzplantáció asszociált mortalitás 3%-nak adódott, 1 beteget veszítettünk el a második transzplantáció után 32 nappal, nozokomiális pneumonia miatt. 100 nappal a beavatkozás után a betegek 60%-ánál komplett remissziót igazoltunk. Amennyiben CR vagy VGPR státuszban került sor a második transzplantációra, a PFS 32 hónap volt, míg PR esetén 14 hónap ($p=0.18$). Azon 10 betegből, akik parciális remissziós státuszban estek át a második AH SCT-n, 3 esetben nagyon jó parciális válasz, másik 3 betegnél pedig komplett remisszió alakult ki, a maradék 4 esetben azonban továbbra is parciális remisszió maradt fenn. A 100 napos csontvelő kontroll során észlelt CR és VGPR szignifikánsan hosszabb PFS-sel és OS-sel társult a csak parciális remissziót elérőkhöz képest (PFS 32 hónap vs. 8.5 hónap, $p=0.0006$, OS 58 vs. 18 hónap, $p=0.002$).

A fenntartó kezelés alkalmazása nem társult sem PFS, sem OS előnnyel. Fenntartó kezelésben részesülő betegek esetén 32 hónapos medián PFS-t igazoltunk, annak hiányában 24 hónapot ($p=0.83$). A medián teljes túlélés tekintetében pedig ez 52 és 39 hónap volt ($p=0.77$). A követési idő alatt egy esetben (3%) alakult ki második malignus betegség, tüdőtumor. Mielodiszplázias szindróma vagy akut leukémia nem került leírásra. A vizsgált paramétereket, azokhoz társuló túlélési adatokat és szignifikancia szinteket a 2. táblázat mutatja be.

Változó	Medián PFS (hónap)	p-érték	Medián OS (hónap)	p-érték
Mentőkezelések száma				
2 féle mentőkezelés	32		48	
>2 féle mentőkezelés	24	0.47	58	0.82
Graft legyűjtésének ideje				
Korábbi gyűjtés	28		48	
Friss gyűjtés	21	0.94	39	0.76
Kondicionáló melphalan dózisa				
200mg/m ²	34		34	
140mg/m ²	24	0.47	52	0.56
Engraftment ideje				
<9 nap	32		48	
>9 nap	22	0.27	39	0.82
2. transzplant előtti státusz				
CR+VGPR	32		52	
PR	14	0.18	15	0.19
2. transzplant utáni státusz				
CR+VGPR	32		58	
PR	8.5	0.0006	18	0.002
Fenntartó kezelés				
Igen	32		52	
Nem	24	0.83	39	0.77

2. táblázat – A második autológ őssejt-transzplantáció utáni túlélési eredmények a felsorolt változók függvényében, szignifikancia értékekkel. Rövidítések: CR = komplett remisszió, OS = teljes túlélés, PFS = progressziómentes túlélés, PR = parciális remisszió, VGPR = nagyon jó parciális remisszió

MEGBESZÉLÉS

Munkánk során az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció hatását vizsgáltuk diffúz nagy B-sejtes limfómás és plazmasejtes mielómás betegek között, összehasonlítva az új terápiák eredményeivel.

A relabáló/refrakter DLBCL kezelésében az autológ perifériás őssejtátültetés még mindig hatékony terápiás lehetőség, amennyiben a betegség kemoszenzitív és a mentőkezelésre reagál. Mindezek alapján vizsgálatunkban olyan klinikai paramétereket kerestünk, amelyek jelenléte vagy hiánya segíthet azonosítani a transzplantációból profitáló betegek kiválasztását, és a kimenetel javítását.

A teljes populációban 50% feletti hosszútávú túlélést igazoltunk, ami közel azonos a témában közölt eredményekkel. Az RBEAM kondicionálás jól tolerálható kezelésnek bizonyult, alacsony szövődésménnyel. Az RBEAM-ot kapó alcsoportban 1%-os transzplantáció-asszociált mortalitást rögzítettünk, ami valamelyest kevesebb, mint az eddig közölt 2-3%-os eredmény. A TBC-vel kondicionált alcsoportban a nagyobb toxicitás miatt ez az érték az irodalmi adatokkal egyezően magasabb, 16.7% volt. Bár kiemelendő, hogy ez utóbbi kategóriába tartozó esetek alacsonyabb száma (n=24) mindkét irányba torzíthatja a kapott eredményt.

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a diagnóziskor rögzített IPI-érték a transzplantáció kimenetelére nincs hatással. Ez a megfigyelésünk ellentétben áll az eddigi tanulmányokkal, melyek szerint a kisebb kiindulási IPI kedvezőbb transzplantáció utáni túléléssel társul. A sejteredet és az AH SCT utáni túlélési eredmények között nem volt szignifikáns összefüggés, mint ahogyan a betegség felismerésekor fennálló B-tünetek, illetve magasabb LDH érték vonatkozásában sem. Ezek alapján elmondhatjuk, hogy a kezdeti, kiindulási prognosztikai faktorok a transzplantáció idejére elveszítik jelentőségüket.

A transzplantációra primer konszolidációként, primer kemorefrakter és kiújuló esetekben került sor. Nem találtunk különbséget a fenti alcsoportok túlélése között, szemben az irodalomban olvasható megfigyelésekkel, melyek szerint a refrakter betegek túlélése alulmarad a relabálókéhoz képest. A transzplantáció előtt elvégzett PET/CT vizsgálat eredménye a túlélés egyértelmű meghatározója. Ez alapján nem az számít, hogy a transzplantációt megelőzően hány típusú salvage kezelésben részesült a beteg, hanem az azokkal elért terápiás válasz minősége. A fenti megfigyelések a nemzetközi publikációkkal egyezők.

Megfigyeltük, hogy a visszajuttatott őssejtek száma nem, a neutrofil megtapadáshoz szükséges idő azonban meghatározta a kimenetelt, a gyorsabb engraftment szignifikánsan hosszabb eseménymentes-és teljes túléléssel társult. Igazoltuk, hogy az egyértelmű infekciós tünet nélkül észlelt normálisnál magasabb CRP-érték, a magasabb urea és kreatinin érték is fontos meghatározói a túlélésnek.

Összefoglalva, a konszolidatív AHSTC hatékony és racionális kezelési lehetőség kemoszenzitív DLBCL-s betegek számára. A betegek gondos kiválasztásával a toxicitás és a mellékhatások előfordulási gyakorisága csökkenthető, a túlélési eredmények pedig az immunterápiákéval összevethetők.

Második autológ őssejtátültetésen átesett plazmasejtes mielómás beteg adatait elemezve a beavatkozás biztonságos és hatékony terápiás lehetőségnek bizonyult még többszörösen előkezelt betegek esetében is. Nem találtunk szignifikáns túlélésbeli különbséget a kondicionáló kezelés dózisa alapján. A transzplantáció-asszociált halálozás 3%-nak adódott. A második malignus betegségek előfordulása is alacsony volt, csupán 3%, összehasonlítva a nemzetközi irodalomban megjelent 5-7%-os gyakorisággal.

Az irodalmi adatokkal megegyezően megállapítottuk, hogy a jobb progressziómentes-és teljes túléléshez a transzplantáció előtti nagyon jó parciális remissziós, illetve a komplett remissziós státusz optimálisak, de bizonyos, parciális remisszióban transzplantált betegek is profitálhatnak a beavatkozásból. A transzplantáció után igazolt parciális remisszió jelentősen rövidebb túléléssel társul, ezért ilyen esetben további aktív mielóma ellenes kezelésre van szükség.

A második transzplantáció után rövidebb progressziómentes túlélés várható, min a mi vizsgálatunkban ez 24 hónap volt, ami valamivel jobb eredmény, mint az eddig megjelent adatok, ahol 20.4 hónapos medián PFS-t közöltek.

A mi tanulmányunkban a teljes betegcsoportra nézve az 5-éves progressziómentes túlélés 17%-nak adódott, és nem volt szignifikáns különbség a fenntartó kezelésben részesülő és nem részesülő alcsoportok között, bár ennek hátterében az egyes fenntartó kezelések kis betegszámnál történő alkalmazása állhat. A fenntartó terápia és a szekunder malignus folyamatok közötti összefüggést nem tudtuk vizsgálni, hiszen 1 esetben alakult ki második szolid tumor.

Mindezek alapján a szerző véleménye az, hogy a második autológ őssejt-transzplantáció hatékony és biztonságos terápiás lehetőség megfelelően kiválasztott plazmasejtes mielómás betegek esetében. Központi kérdés az időzítés, az első transzplantáció után kialakult 24 hónapnál rövidebb remisszió esetén nem javasolt. Törekednünk kell a kondicionálás előtti minél mélyebb terápiás válasz elérésére, és amennyiben a második transzplantáció után parciális remissziót igazolunk, további aktív kezelésre van szükség. A transzplantációhoz köthető halálozás csekély, mint ahogyan a követés alatt jelentkező szekunder malignitások aránya is.

ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

A diffúz nagy B-sejtes limfóma konszolidáló transzplantációját vizsgálva:

1. Megfigyeltük a nemzetközi irodalmi adatokkal egyezően, hazánkban elsőként, hogy diffúz nagy B-sejtes limfómában az autológ őssejt-transzplantáció biztonságos eljárás, R-BEAM kondicionálás mellett alacsony toxicitással és 1%-os transzplantáció-asszociált mortalitással jár. A második malignus megbetegedések előfordulása minimális.
2. Bebizonyítottuk, hogy a transzplantációt megelőző mentőkezelések száma nincs érdemi hatással az autológ őssejt-transzplantáció kimenetelére.
3. Igazoltuk, hogy a transzplantáció előtt mért magasabb szérum CRP, urea és kreatinin értékkel bíró betegek túlélése alulmarad a fenti laboreltérésekkel nem rendelkező betegekhez képest.
4. Igazoltuk, hogy a diagnóziskor rögzített prognosztikai tényezők jelentős részben hatásukat veszítik a kezelés során, a túlélést befolyásoló tényezők eltolódnak a transzplantáció előtti laboratóriumi és radiológiai prognosztikai tényezők irányába. Továbbá megerősítettük, hogy az autológ őssejt-transzplantáció előtt elvégzett PET/CT eredménye erős prognosztikai jelentőségű, tehát a kezelésekkkel elért terápiás válasz minősége nagymértékben meghatározza a túlélést. A parciális remissziós státusz független rizikófaktora a rövidebb eseménymentes- és teljes túlélésnek.
5. Megfigyeltük, hogy az autológ transzplantációval elérhető túlélési eredmények megfelelően szelektált betegcsoportban közel azonosak a kiméra antigén receptorokat expresszáló T-sejtes kezeléssel publikált adatokkal, tolerálható mellékhatásokkal, alacsonyabb költséggel.

Plazmasejtes mielóma második transzplantációját vizsgálva:

6. Megfigyeltük a nemzetközi irodalmi adatokkal egyezően, hazánkban elsőként, hogy plazmasejtes mielómás betegekben a második autológ transzplantáció biztonságos eljárás, alacsony toxicitással és transzplantáció asszociált mortalitással. A második malignus megbetegedések előfordulási gyakorisága is minimális.
7. Igazoltuk, hogy a második transzplantációt megelőző mentőkezelések száma és a transzplantáció kimenetele között nincs összefüggés, ellenben a kezelésekkal elért mélyebb terápiás válasz kedvezőbb túléléssel társul.
8. Bizonyítottuk, hogy a transzplantációhoz felhasznált őssejtek legyűjtési időpontja nem befolyásolja sem a megtapadási időt, sem a túlélést.
9. Igazoltuk, hogy a második őssejt-transzplantációnál redukált dózisú melphalan alkalmazása nem társul rövidebb túléléssel, a teljes dózissal ekvivalens eredmények érhetők el.
10. Megfigyeltük, hogy a második autológ transzplantációval elérhető progressziómentes és teljes túlélés szelektált betegekben összevethető a CART kezeléssel közölt adatokkal, a mellékhatások jól tolerálhatóak és a kezelési költség alacsonyabb.

ÖSSZEFOGLALÁS

A diffúz nagy B-sejtes limfóma és a plazmasejtes mielóma két nagyon gyakori malignus hematológiai kórkép. Napjainkra ugyan jól kezelhető betegségekké váltak, de a relabáló és refrakter esetek kezelése továbbra is igen nagy kihívást jelent. Ezekben az esetekben az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció az elmúlt évtizedekben fundamentális terápiás modalitás volt, de az immunterápiák megjelenésével megkérdőjeleződött a szerepe.

Munkánk során DLBCL-es betegek körében vizsgáltuk az autológ transzplantáció, és MM-s betegcsoportban a második autológ transzplantáció hatékonyságát és biztonságosságát, az immunterápiákkal elérhető eredményekkel összehasonlítva. Továbbá olyan klinikai paramétereket kerestünk, amelyek fennállása vagy hiánya befolyásolja a transzplantáció kimenetelét.

Az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció mindkét kórkép esetében biztonságos beavatkozásnak bizonyult alacsony szövődésménnyel, a második malignus megbetegedések előfordulási gyakorisága közel nulla volt. A transzplantációt megelőző mentőkezelések száma nem, de az azokkal elért terápiás válasz mélysége szignifikáns meghatározója volt a túlélésnek. A mentőkezelésre kevésbé reagáló betegek túlélése alulmaradt a komplett remissziót elérő alcsoporthoz képest. Mindkét betegségben mind a progressziómentes-, mind a teljes túlélési eredmények közel ekvivalensek a CART kezelésekkel közölt adatokkal.

Összefoglalva minden törekvés és a bővülő terápiás alternatívák ellenére a relabáló és refrakter hematológiai betegek kezelése továbbra sem megoldott. A rendelkezésre álló kezelési modalitások között a célunk a lehető legoptimálisabb terápiás válasz elérése mellett a toxicitás redukálása és az életminőség javítása, melyben az autológ őssejt-transzplantáció biztonsággal és jó hatékonysággal alkalmazható terápiás eszköz.



Nyilvántartási szám: DEENK/485/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bicskó Réka Ráhel

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Bicskó, R. R., Nyilas, R., Szász, R., Váróczy, L., Kiss, A., Udvardy, M., Illés, Á., Gergely, L.: The efficacy and safety of second salvage autologous transplantation in myeloma patients. *Pathol. Oncol. Res.* 30, 1-7, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2024.1611851>
IF: 2.3 (2023)
2. Bicskó, R. R., Antal, L., Magyar, F., Szász, R., Udvardy, M., Illés, Á., Gergely, L.: Autologous Transplantation May Still Effectively Treat Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Selected Patients. *Cancers (Basel)*. 15 (12), 1-12, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15123223>
IF: 4.5

További közlemények

3. Bicskó, R. R., Illés, Á., Hevessy, Z., Ivády, G., Kerekes, G., Méhes, G., Csépany, T., Gergely, L.: Eculizumab Treatment of Massive Hemolysis Occurring in a Rare Co-Existence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Myasthenia Gravis. *Hematol Rep.* 16 (2), 255-259, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/hematolrep16020025>
IF: 1.1 (2023)
4. Bicskó, R. R., Magyar, F., Szász, R., Illés, Á., Gergely, L.: Administration of Daratumumab in the Case of Severe Pure Red Cell Aplasia after Allogeneic Transplantation. *Ann. Hematol. Oncol.* 8 (2), 1-2, 2021.





5. Mokánszki, A., Bicskó, R. R., Gergely, L., Méhes, G.: Cell-Free Total Nucleic Acid-Based Genotyping of Aggressive Lymphoma: comprehensive Analysis of Gene Fusions and Nucleotide Variants by Next-Generation Sequencing.
Cancers (Basel). 13 (12), 1-13, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13123032>
IF: 6.575
6. Bicskó, R. R., Magyar, F., Illés, Á., Gergely, L.: Diffúz nagy B-sejtes limfóma autológ transzplantációt követő relapszusának sikeres kezelése rituximab-bendamustinvenetoclax kombinációs kezeléssel.
Hematol. Transzfuziol. 53 (4), 193-195, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2020.53.4.4>
7. Nyilas, R., Farkas, B., Bicskó, R. R., Magyar, F., Pinczés, L. I., Illés, Á., Gergely, L.: Interim PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma may facilitate identification of good-prognosis patients among IPI-stratified patients.
Int. J. Hematol. 110 (3), 331-339, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-019-02690-2>
IF: 2.245
8. Bicskó, R. R., Nyilas, R., Szabó, J., Jóna, Á., Magyar, F., Szarvas, M., Illés, Á., Gergely, L.: Multirezisztens kórokozók előfordulása hematológiai betegeinkben: a rezisztenciátrendek változása.
Hematol. Transzfuziol. 52 (1), 63-68, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2019.52.1.12>
9. Jóna, Á., Bicskó, R. R., Tresó, A., Farkas, B., Illés, Á., Gergely, L.: Primer központi idegrendszeri diffúz nagy B-sejtes lymphoma relapszus sikeres kezelése.
Hematol. Transzfuziol. 51 (2), 92-95, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2018.51.2.7>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,72

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,8

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

Debrecen, 2024.09.24.

