

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Follicularis lymphomás betegek klinikai és biológiai prognosztikai jellemzőinek vizsgálata

Dr. Kenyeres Anna

Témavezető: Dr. Jóna Ádám



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2026

Follicularis lymphomás betegek klinikai és prognosztikai jellemzőinek vizsgálata

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban
Írta: Dr. Kenyeres Anna okleveles szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Konzervatív Orvostudományok és Klinikai Vizsgálatok programja) keretében
Témavezető: Dr. Jóna Ádám, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, MTA doktora
tagok: Dr. Bátai Bence, PhD
Dr. Janka Eszter, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati
Intézet B épület 2. emeleti tanterme
2026. augusztus 26. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Zöld Éva, PhD
Dr. Fehér Ágnes, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, MTA doktora
tagok: Dr. Zöld Éva, PhD
Dr. Fehér Ágnes, PhD
Dr. Bátai Bence, PhD
Dr. Janka Eszter, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati
Intézet A épület tanterme
2026. augusztus 26. 13 óra

1. A follicularis lymphoma irodalmi áttekintése

1.1. Epidemiológia és patogenezis

A follicularis lymphoma (FL) a második leggyakoribb B-sejtes és a leggyakoribb indolens non-Hodgkin lymphoma (NHL). Az indolens lymphomákra általánosságban jellemző a krónikus lefolyás, kezelésük során remissziók és relapszusok váltják egymást. A FL rendkívül heterogén betegcsoportot képez, és míg az anti-CD20 monoklonális antitest rituximab kezelés széleskörű elterjedése óta jelentősen nőtt a FL betegek várható túlélése, a betegek 20%-ában agresszívebb kórlefolyásra, refrakteritásra, korai relapszusra vagy hisztológiai transzformációra számíthatunk, mely kihívások elé állítja a klinikusokat.

A FL a nyirokcsomók centrum germinatívumából (CG) kiinduló hematológiai malignitás. A csontvelőben zajló VDJ rekombináció során fellépő hiba következtében t(14;18) transzlokáció alakulhat ki az éretlen B-sejtekben, az ezáltal létrejövő Bcl-2 túlműködés révén a CG-ban lévő B-sejtek szelekciós előnyhöz jutnak. A transzlokációval rendelkező – daganat prekursor – B-sejtek a CG-ba visszajutva további mutációkra tehetnek szert. A klonális evolúció végeredményeként alakulnak ki a FL sejtek, a daganat prekursor sejtek szerteágazó szerzett mutációi felelősek a későbbiekben a relapszusokért és a hisztológiai transzformációért.

1.2. Klinikai jellemzők és diagnózis

A FL betegek általában hónapok-évek óta fennálló fájdalomtalan perifériás nyirokcsomó duzzanattal jelentkeznek. Gyakori a hiláris és mediastinális érintettség is, valamint a hasi lymphadenomegalia, melyekre sok esetben rutin képalkotó vizsgálat során derül fény. Az esetek kevesebb, mint 20%-ában jelentkeznek úgynevezett B-tünetek, mint a láz, éjszakai izzadás és fogyás. Csontvelői érintettség az esetek 70-80%-ában fordul elő.

A FL diagnózisa sebészileg eltávolított teljes nyirokcsomó, vagy vastagtű biopsziás minta szövettani, morfológiai, immunhisztokémiai vizsgálatán alapszik. Morfológiai vizsgálattal eltűnik a normális nyirokcsomó struktúra, a neoplasticus sejtek a kapszulát és a környező zsírszövetet is infiltrálhatják. A neoplasticus follikulusok kerekék és homogén megjelenésűek, kis vagy közepes méretű, hasított magvú centrocytákat, valamint nagyobb, nem hasított centroblastokat tartalmaznak. A FL immunhisztokémiai vizsgálattal tipikusan BCL2⁺, BCL6⁺, CD3⁻, CD5⁻, CD10⁺, CD20⁺, CD23^{+/-}, CD43⁻, cyclinD1⁻ és Ki67⁺ immunfenotípussal jellemezhető.

A tumorsejteket körülvevő sejtes és nem sejtes komponensek összességét tumor mikrokörnyezetnek (TME) nevezzük, mely alapvető szerepet játszik a daganatok növekedésében, túlélésében, progressziójában és a terápiarezisztencia kialakulásában. A TME összetevői közé tartoznak a stromális sejtek (fibroblasztok, endotélsejtek), immunsejtek (T-sejtek, természetes ölősejtek, dendritikus sejtek, makrofágok), az extracelluláris

mátrix, valamint különböző citokinek, kemokinek és növekedési faktorok.

A tumor asszociált makrofágok (TAM-ok) a TME egyik legjelentősebb sejtes komponensei. A makrofágok működése két szélsőséges aktivációs fenotípus, az M1 (klasszikusan aktivált, gyulladásos, tumorellenes) és az M2 (alternatíván aktivált, immunszuppresszív, tumorpromotív) típusok közötti, dinamikusan változó spektrum mentén írhatók le. A TAM-ok többsége az M2-szerű fenotípus felé polarizálódik, elősegítve a daganatsejtek túlélését, valamint gátolva az effektor T-sejtes immunválaszt.

1.3. Stádiumfelmérés és prognózis

A PET/CT széleskörű elterjedése óta az FDG-avid lymphomák kiterjedésének meghatározásához a módosított Ann-Arbori klasszifikációt használjuk, valamint ez alapján történik a kezelésre adott válaszértékelés is. A PET/CT érzékenysége kiemelkedő az extranodális manifesztációk kimutatásában, továbbá a válasz értékelésénél segít elkülöníteni az élő, aktív tumorszövetet a hegszövettől, relapszus vagy progresszió esetén pedig kijelöli a rebiopszia optimális helyét.

A FL-val diagnosztizált betegek várható túlélése kedvező, a medián teljes túlélés (OS) az ismétlődő relapszusok ellenére megközelíti a 20 évet. Azonban a betegek egy csoportjában a lymphoma agresszívebb lefolyást mutat. A különböző prognosztikai faktorok vizsgálatának célja

azoknak a tényezőknek az azonosítása, melyek egymástól függetlenül kapcsolatba hozhatók a betegség várható lefolyásával és kimenetelével. A faktorok kombinálásával úgynevezett prognosztikai indexeket hozhatunk létre, melyek segítségével a nagy rizikójú betegekben növelhetjük a kezelés intenzitását, míg kedvezőbb várható kimenetel esetén elkerülhetjük a túlkezelés okozta toxicitást.

A legrégebb óta használt Follicular Lymphoma International Prognostic Indexet (FLIPI) még ma is rendszeresen alkalmazzuk a mindennapi gyakorlatban. Azonban még mindig kielégítetlen az igény egy olyan könnyen hozzáférhető, széleskörben használható prediktív rendszer iránt, mely a betegség diagnózisakor iránymutatást nyújt a terápia tervezésében.

A különböző prognosztikai indexek alapját az elsőként aggresszív lymphomákban használt International Prognostic Index (IPI) adja, melynek segítségével a beteg életkora, a betegség stádiuma, szérum LDH szint, ECOG performansz státusz és az érintett extranodális helyek száma alapján sorolták különböző túlélési görbével jellemezhető csoportokra a betegeket. A később létrehozott prognosztikai indexek megalkotásakor ezen paramétereket egészítették ki: beteg neme, B-tünetek jelenléte, hemoglobin érték, érintett nyirokcsomók száma, legnagyobb nyirokcsomó hossza, csontvelői érintettség, béta-2 mikroglobulin szint, teljes metabolikus tumor térfogat, illetve különböző gének mutációs státusza, perifériás vérben mért lymphocytszám, természetes ölüsejtek abszolút sejt száma befolyásolják az FL beteget túlélését.

1.4. Kezelés

A FL igen változatos klinikai megjelenéssel kerülhet diagnosztizálásra, így a kezelési stratégiák is nagy mértékben eltérhetnek egymástól.

Az FL betegek nagyjából 20-30%-ban nem áll fenn kezelési indikáció a diagnózis idején, náluk a figyelő várakozás stratégiát választjuk.

A betegek kevesebb, mint 20%-ában a FL lokalizált, I-II stádiumban kerül felismerésre. Ezekben az esetekben preferált megközelítés a 24-32 Gy érintett mezős sugárkezelés, mely az esetek kb. 50%-ában hosszú távú komplett remissziót biztosít. A sugárkezelés immunkemoterápiával (ICT-vel) való kombinálása jelentősen növelte a progressziómentes túlélést (PFS-t), azonban az OS-re nem volt hatással. A hatékonyság és mellékhatások egyensúlyának szempontjából optimális eredmény várható a sugárkezelés és rituximab monoterápia kombinálásával. Azokban a lokalizált, de nagy tumorteherrel járó esetekben, amikor a sugárkezelés nem megvalósítható, a kiterjedt betegségben használt szisztémás kezelés válhat indokolttá.

A betegek 70-80%-ában a FL előrehaladott (III-IV) stádiumban kerül felismerésre. Figyelembe véve a betegség lassú progresszióját, inkurabilitását, a hosszú medián túlélési időt, valamint a kezelések mellékhatását, a kis tumorteherrel bíró, tünetmentes betegek esetében a figyelő várakozás mellett szól, hogy a korai kezelés nem jár kimutatható OS előnnyel. A kezelési indikáció leggyakrabban a diagnózistól számított

első 24 hónapban bekövetkezik. Kis tumortelherrel járó esetekben alternatív lehetőség a rituximab monoterápia.

Disszeminált, tünetes betegség esetén, amennyiben teljesülnek a kezelésindítás kritériumai, a betegek kombinált ICT-ben részesülnek. Az anti-CD20 monoklonális antitest hozzáadása a kemoterápiás protokollokhoz szignifikánsan javította mind a terápiás válaszarányt, mind a PFS-t és OS-t, így annak alkalmazása, a fenntartó immunterápiával együtt gold standard a FL kezelésében. Az optimális kezelési protokoll meghatározására irányuló vizsgálatok alapján a rituximab-bendamustin (RB) és a rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednizolon (R-CHOP) protokollok biztosítják a leghosszabb PFS-t és következő kezelésig eltelt időt (TTNT), de nem járnak OS előnnyel. A két anti-CD20 monoklonális antitesttel való kezelés közül PFS tekintetében az obinutuzumab alapú kezelés a rituximabnál jobban teljesített. A hatékonyság és a toxicitás közti kompromisszumokat figyelembe véve a bendamustin alapú kezelés előnyt élvez a fiatalabb, magas rizikójú betegeknél, illetve azokban az esetekben, amikor az antraciklin alapú kezelés kardiotoxicitása miatt ellenjavallt.

A kezelésre adott válasz megfelelő képalkotó vizsgálattal, PET/CT-vel történő értékelése minden esetben indokolt a kezelés közben, illetve az ICT befejezését követően. A betegek nagyjából 20-25%-ában megmaradó tartós PET pozitivitás kedvezőtlen prognosztikai markerként értékelendő.

Mindamellett, hogy az első vonalbeli kezelésekre rendkívül jó kezdeti válaszarány érhető el a FL betegekben, életük során a betegség természeténél fogva ismételt relapszusokra számíthatunk. Az elérhető kezelésekkel a remisszió tartóssága a terápiás vonalak számával rendszerint folyamatosan csökken. Relapszus vagy progresszió esetén minden esetben indokolt újabb megerősítő nyirokcsomó biopszia elvégzése a szövettani transzformáció kizárására, lehetőleg PET/CT-vezérelten. A mentő kezelés megválasztása függ a korábbi kezelések hatékonyságától és a válasz tartósságától, valamint a betegség relapszuskor észlelt kiterjedésétől. Nagy tumorteher, bulky betegség esetén preferált kezelés a nem keresztretreiszstens alapú ICT. Kisebb tumorteherrel relabáló betegek esetében létjogosultsága van a kevésbé intenzív kezeléseknek, mint például a rituximab monoterápia vagy az immunmoduláns, illetve célzott kezelések. Jelentős válaszarány érhető el lenalidomide, Bruton tirozin kináz inhibitorok közül a zanubrutinib, valamint az EZH2 epigenetikus regulátort gátló, orális tazemeostat hozzáadásával, valamint a CD19-specifikus monoklonális antitest tafasitamab alkalmazásával.

A T-sejtes immunválaszon alapuló kezelések közül a kiméra antigén receptor (CAR) T-sejtes terápiák, valamint a bispecifikus antitestek ígéretesnek bizonyulnak a kemorefrakter B-sejtes leukémiák és lymphomák, köztük a follicularis lymphoma esetén is.

A relabáló/refrakter (R/R) FL kezelési lehetőségeinek egyre bővülő tárháza ellenére továbbra is meghatározó az autológ őssejt

transzplantáció (ASCT) szerepe. OS-beli előny hiányában az ASCT nem javasolt a FL elsővonalbeli kezelését követő konszolidációként, ugyanakkor megfontolandó abban az esetben, ha a relabáló beteg mentő kezelésével sikerül komplett metabolikus remissziót elérni. Ugyan az ASCT csökkenti a relapszus rizikóját, kuratív hatással nem lehet számolni, így alkalmazásánál figyelembe kell venni a PFS-ben nyújtott előny mellett a korai és késői szövődmények fokozott rizikóját.

Az ASCT-vel ellentétben az allogén SCT potenciálisan kuratív lehetőség a R/R FL kezelésében a graft-versus-lymphoma hatásnak köszönhetően.

2. Célkitűzések

A Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén 2004 óta gondozott follicularis lymphomás betegek:

1. klinikopatológiai jellemzőinek áttekintése és ezen paraméterek túlélést befolyásoló retrospektív analízise
2. diagnózisa és követése során végzett PET/CT vizsgálatai alapján a képalkotó eljárás prognosztikai szerepének vizsgálata a betegek túlélésében
3. laboratóriumi paraméterei közül a lymphocyta/monocyta arány prognosztikai szerepének vizsgálata.

A relabáló/refrakter follicularis lymphomás, autológ őssejt transzplantáción átesett betegek körében:

4. a betegek klinikai jellemzőinek és túlélési adatainak
5. a kor és a lymphocyta/monocyta arány prognosztikai szerepének vizsgálata.

3. Betegek és módszerek

A vizsgálat során retrospektív módon elemeztük a 2009. május 1-je és 2020. június 30-a között a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén kezelt follicularis lymphomás betegek adatait. A túlélést befolyásoló lehetséges prognosztikai faktorok közül vizsgáltuk a szövettani grádust, a betegek életkorát és nemét, a betegség stádiumát, a staging-, interim- és restaging PET/CT-n mért SUVmax-ot, a B tünetek jelenlétét, csontvelői érintettséget, ECOG státuszt, a laboratóriumi paraméterek közül a hemoglobin, LDH és B2M értékeket, valamint az abszolút lymphocyta és monocyta számot, illetve ezek arányát. A 24 hónapon belül bekövetkezett progressziót (POD24) a diagnózis időpontjától számoltuk.

A FL diagnózisa minden esetben szövettani mintavételen alapult. Staging PET/CT vizsgálatot minden betegnek végeztünk, amennyiben nem volt sürgető kezelési indikáció, vagy nem más, PET/CT hozzáféréssel nem rendelkező intézményben kezdték el a beteg kezelését. Az interim PET/CT vizsgálatra 3 ciklus kezelés után, míg a restaging PET/CT vizsgálatokra 4-6 héttel az indukciós kezelés végét követően került sor.

A betegek a mindenkori aktuális intézeti ajánlásoknak megfelelő kezelésben részesültek, amennyiben a GELF kritériumok alapján kezelési indikáció állt fenn. Más esetben figyelő várakozást alkalmaztunk. Idős, komorbid betegek rituximab monoterápiában részesültek, sugárkezelést lokalizált betegség esetén alkalmaztunk. Az 1-2-es szövettani grádusú betegség esetén a rituximab immunterápiát CVP

(ciklofoszfamid, vincristin, prednizolon) protokoll szerinti kemoterápiával, majd a bendamustin széleskörű elterjedését követően bendamustinnal kombináltuk. 3-as grádusú betegség esetén R-CHOP kezelésben részesültek a betegek. A betegség kimenetelét PFS és OS alapján határoztuk meg.

A vizsgálat folytatásaként kiemeltük azokat a follicularis lymphomás betegek, akik 2004 és 2021 között ASCT-n estek át és vizsgáltuk azon tényezőket, melyek befolyásolhatják a transzplantáció utáni PFS-t és OS-t. A következő paramétereket gyűjtöttük össze: kor, szövettani grádus, stádium, progresszióig eltelt idő, transzplantáció időpontja, kondicionáló kezelés típusa, a betegség állapota transzplantáció előtt, transzplantáció előtti SUVmax, FLIPI, csontvelői érintettség, abszolút lymphocyta és monocyta szám, Ly/Mo arány, hemoglobin, LDH és B2M érték.

A visszaeső betegek kezelését dexametazon, citarabin és ciszplatin (DHAP) kemoterápiával folytattuk, rituximabbal vagy obinutuzumabbal kombinálva. A perifériás összejt gyűjtésre a második vagy harmadik ciklus anti-CD20-DHAP kezeléssel egybekötve került sor. A legalább parciális remissziót elérő betegek esetében megtörtént az ASCT. 2009 előtt kontrasztos CT vizsgálattal, ezt követően PET/CT vizsgálattal mértük fel a betegség stádiumát a transzplantációt megelőzően. A szövettani transzformáció kizárására a legkönnyebben elérhető, legnagyobb SUVmax értékű nyirokcsomóból történt mintavétel a relapszus vagy progresszió idején.

4. Eredmények

4.1. Follicularis lymphomás betegek klinikai adatainak áttekintése

A 143 vizsgált follicularis lymphomás beteg medián életkora 54 év volt. Az esetek közel 80%-ában a diagnóziskor kiterjedt betegség igazolódott, B-tünet a betegek kevesebb, mint 40%-ában volt jelen. Az esetek kétharmadában alacsony, 1-2-es szövettani grádusú follicularis lymphoma igazolódott. Összesen 114 alkalommal történt staging PET/CT vizsgálat, melyek közül 64 esetben interim PET/CT és restaging PET/CT eredmény is rendelkezésünkre állt. Az elsővonalbeli kezelés dominálónan ICT volt, anti-CD20 monoklonális antitestet kombináltunk - CHOP, -CVP vagy bendamustin kemoterápiás regimennel.

Univariáns analízis szerint a staging, interim és restaging PET/CT-n mért SUVmax, az LDH érték, az abszolút monocyta szám, illetve a lymphocyta/monocyta arány (Ly/Mo arány) befolyásolta a PFS-t.

Ez szolgált alapjául a következő, Enter módszerrel végzett két multivariáns analízisnek. Az első modellben a staging és interim SUVmax értéket, az LDH értéket és a Ly/Mo arányt vizsgáltuk, mely során a staging és az interim SUVmax érték független prognosztikai tényező maradt a PFS-t illetően. A második modellben a staging SUVmax, Ly/Mo arány és LDH értéket vizsgáltuk, mely alapján a staging SUVmax és a Ly/Mo arány emelkedett ki a PFS független prognosztikai tényezőjeként.

4.2. PET/CT vizsgálat prognosztikai értéke

2009 májusától összesen 114 betegnek történt staging vizsgálatként PET/CT. ROC görbe alapján a SUV_{max} cut-off értéke 9,85 volt, melynél a betegek PFS-e szignifikáns különbséget mutatott. SUV_{max} >9,85 esetén a medián PFS 47 hónap volt, míg $\leq 9,85$ SUV_{max} esetén a medián PFS-t nem érték el. Az 5 éves PFS >9,85 SUV_{max} érték esetén 46,36%, $\leq 9,85$ SUV_{max}-nál 85,63% volt.

Interim PET/CT vizsgálat összesen 64 betegnél történt. ROC görbe alapján a SUV_{max} cut-off értéke 3,15-nek bizonyult. SUV_{max} >3,15 esetén a medián PFS 32 hónap volt, míg SUV_{max} $\leq 3,15$ esetén nem érték el a medián PFS-t. Az 5 éves PFS ezekben a csoportokban 34,86% illetve 82,94% volt.

Restaging PET/CT 80 betegnek készült. ROC görbe alapján a SUV_{max} cut-off értékét 2,68-nak határoztuk meg. >2,68-as restaging SUV_{max}-nál a medián PFS 42 hónap volt, míg $\leq 2,68$ értéknél nem érték el a medián PFS-t.

Az OS-t egyik időpontban végzett PET/CT-k eredménye sem befolyásolta szignifikánsan.

4.3. Lymphocyta/monocyta arány vizsgálata és prognosztikai értéke

Az orvosi adatkezelő rendszerben 128 betegnek volt elérhető vérvétele a diagnózis időpontjában. Ezek alapján határoztuk meg ROC görbe

segítségével a Ly/Mo arány cut-off értékét, mely 3,41 volt. A medián PFS-t egyik alcsoport sem érte el, az 5 éves PFS 85,30% volt Ly/Mo >3,41 és 55,73% a Ly/Mo <3,41 esetén, míg az OS-ben itt sem mutatkozott szignifikáns különbség.

4.4. Kombinált prognosztikai markerek

A különböző prognosztikai faktorok kombinálásával sikerült egy, PFS szempontjából különösen nagy rizikójú csoportot definiálni. Azokban a betegekben, akiknek a staging SUVmax >9,85 és a Ly/Mo <3,41 volt, a medián PFS 42 hónapnak bizonyult, míg a többi betegnél nem értük el a medián PFS-t. Az 5 éves PFS 37,59% volt a magas rizikójú betegekben, a többinél 86,16%. Azok a betegek, akikben a staging SUVmax >9,85 és az interim SUVmax >3,15 volt, szintén magas rizikójúként voltak definiálhatók, medián PFS-ük 21 hónap volt, míg a többi beteg nem érte el azt. Az 5 éves PFS 25,45% volt a nagy rizikójú csoportban, 81,035% a többi betegnél.

4.5. Autológ őssejt transzplantációban részesült betegek klinikai adatainak áttekintése

A vizsgált időszakban, 2004 és 2011 között 49 FL beteg részesült ASCT kezelésben a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén. A betegek medián életkora 48 év volt. A legtöbb beteg szövettani diagnózisa 2-es

vagy 3a grádusú FL volt, medián ECOG státuszuk 0, medián Karnofsky indexük 100%. A betegek döntő többsége (46 beteg) ciklofoszfamid alapú elsővonalbeli ICT-ben részesült (R-CVP vagy R-CHOP), 3 beteg RB kezelést kapott. 16 beteg kapott fenntartó rituximab kezelést. 38 beteg esetén észleltünk POD24-t. A betegek 75%-ában az első kemoszenzitív relapszust követően történt az ASCT, míg a betegek 25%-a több megelőző kezelésben részesült. A transzplantációt megelőzően az összes beteg – egy rituximab allergiás betegől eltekintve – anti-CD20-BEAM (BCNU, etopozid, citarabin, melfalán) protokoll szerinti kondicionáló kezelést kapott. A betegek 55%-a komplett remisszióban esett át a transzplantáción, míg 45%-ük parciális remisszióban volt. A betegek több, mint felének magas FLIPI értéke volt a transzplantációt megelőzően. A medián kórházban töltött idő 23 nap volt.

A medián követési idő 37 hónap volt (1-196 hónap), mely során a medián PFS 48 hónapnak adódott a transzplantációt követően és a medián OS-t nem érték el a betegek. A túlélési görbe plató fázisát 9 beteg érte el, akiknek PFS-e meghaladta a 98 hónapot, őket funkcionálisan gyógyultnak tekinthetjük. A vizsgálat retrospektív voltából adódóan nem volt ASCT-n át nem esett betegekből álló kontroll csoportunk. Azok a betegek, akik ebben az időszakban nem részesültek ASCT-ban, szignifikánsan rosszabb klinikai jellemzőkkel bírtak, így a betegségük lefolyása nem volt összehasonlítható a transzplantáción átesett betegekével.

4.6. Kor és lymphocyta/monocyta arány vizsgálata és prognosztikai értéke autológ őssejt transzplantáción átesett betegekben

A multivariáns analízis alapján a kor és a Ly/Mo arány befolyásolta a PFS-t, míg OS szempontjából csak a kor bizonyult prognosztikusnak. Mindkét változó prognosztikai értékkel bírt a transzplantáció utáni relapszus előrejelzésében. Multivariáns analízis szerint nem volt szignifikáns különbség az első kemoszenzitív relapszusban transzplantált és a több vonalbeli kezelésben részesülő betegek között sem PFS, sem OS szempontjából.

ROC görbe alapján a transzplantáció előtt mért Ly/Mo arány cut-off értéke 2,675-nek, az életkor cut-off értéke 47 évnek adódott szignifikáns PFS-beli különbség nélkül. A két változó kombinálásával azonban szignifikáns különbség mutatkozott a négy betegcsoport közti PFS-ben. A 47 évnél idősebb, $\geq 2,675$ Ly/Mo aránnyal bíró betegek túlélési eredményei a többi betegéhez viszonyítva szignifikánsan rosszabbak voltak. A PFS-ben észlelt különbség azonban nem fordítódott szignifikáns OS különbségre.

A transzplantációt megelőző kezelésekkel elért remisszió mélysége nem befolyásolta szignifikánsan a transzplantáció kimenetelét. Azoknak a betegeknek azonban, akik az elsővonalbeli kezelést követően 24 hónapon belül relabáltak, szignifikánsan rosszabb volt a transzplantációt követő PFS-e, mint a 24 hónapon túl relabálóknak. A különbség itt sem fordítódott OS előnyre.

5. Megbeszélés

Az elmúlt évtizedek során számos prognosztikai modell született, melyek a klasszikus klinikai és könnyen hozzáférhető laboratóriumi, valamint képző paraméterek mellett a FL heterogenitását demonstráló biológiai, molekuláris genetikai és egyéb tényezők vizsgálatával igyekeztek minél pontosabb előrejelzést adni a betegség lefolyásáról.

A Ly/Mo arány egy egyszerű, perifériás vérből meghatározható, ugyanakkor informatív biomarker, melynek prognosztikai jelentőségét több hematológiai daganatban, így FL-ben is egyre gyakrabban vizsgálják. Immunológiai szempontból a Ly/Mo arány a daganatellenes immunválasz és a tumornövekedést támogató gyulladásos környezet egyensúlyát tükrözi. A csökkent lymphocytaszám az adaptív immunitás csökkent működését és a T-sejt repertoár szűkülését jelezheti, míg az emelkedett monocytaszám a tumor mikro környezetében jelen lévő, gyulladást és immunszuppressziót fenntartó sejtek – pl. tumor-asszociált makrofágok (TAM) – fokozott aktivitására utalhat. Különösen az M2-polarizációjú TAM-ok ismertek arról, hogy elősegítik a daganatnövekedést, az angiogenezist és az immunelkerülést, többek között FL-ben is. Így a Ly/Mo arány a beteg immunállapotának és a mikro környezet aktivitásának kombinált mutatójaként értelmezhető.

Jelen dolgozatban a Ly/Mo arány mindkét vizsgált betegcsoportban – a frissen diagnosztizált FL populációban és az ASCT-n átesett betegek körében – független prognosztikai tényezőként jelent meg a PFS szempontjából. A diagnóziskor mért <3.41-es arány szignifikánsan

rövidebb PFS-sel társult a standard kezelésben részesült betegek körében, míg az ASCT-csoportban a transzplantációt megelőző $\geq 2,675$ -ös Ly/Mo arány a kedvezőtlenebb kimenetel előrejelzője volt. Az ellentmondásosnak tűnő eredményeket magyarázhatja, hogy a kezelés során, illetve annak hatására a TME dinamikusan változik. Ha a TAM-ok száma csökken, kevésbé érvényesül azok tumornövekedést támogató hatása, így kedvezőbb kimenetelre lehet számítani. Másfelől az abszolút lymphocytaszám értéke nem különíti el a B- és T-sejteket, melyek aránya szintén kedvezően, a tumorelles aktivitás irányába változhat a kezelés eredményeként. Az egyes lymphocytá altípusok prognosztikai szerepének vizsgálata további vizsgálatok tárgyát képezheti. Megjegyzendő, hogy vizsgálataink során a transzplantáció előtt mért Ly/Mo arány önmagában nem, csak a betegek életkorával együtt értékelve bizonyult szignifikáns prognosztikai markernek.

A PET/CT mára az FDG-avid lymphomák, így a FL stádiumfelmérésének és terápiás válaszáértékelésének sarokkövévé vált. A diagnosztikus és tumorterhelés-meghatározó szerepe mellett egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a PET/CT-ből származó metabolikus paraméterek – különösen a SUVmax érték – prognosztikai jelentőséggel is bírnak. A jelen vizsgálatban három különböző cut-off értéket azonosítottunk, amelyek szignifikáns összefüggést mutattak a PFS-sel. A három ciklus ICT-t követően végzett interim PET/CT a staging vizsgálathoz képest is erősebb prediktív értéket mutatott, ami megerősíti, hogy a korai metabolikus válasz jól tükrözi a terápiaérzékenységet. A

SUVmax mennyiségi mérőszámként való alkalmazása elősegítheti a reprodukálhatóságot és a standardizálást a klinikai gyakorlatban.

Az indukciós kezelés befejezését követően végzett restaging PET/CT szintén prediktív értékkel bírt a PFS-re vonatkozóan. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a PET/CT vizsgálat nemcsak diagnosztikus és stádiumbesorolási eszköz, hanem dinamikus prognosztikai eszközként is alkalmazható FL-ben.

A Ly/Mo arány és a PET/CT-vel mért metabolikus aktivitás együttes értékelése tovább növelte a rizikóbecslés pontosságát. Az emelkedett staging és interim SUVmax, valamint az alacsony Ly/Mo arány kombinációja különösen rossz prognózisú alcsoportot jelölt ki, szignifikánsan rosszabb 5 éves PFS-el. Ez alapján a perifériás vér biomarkereinek és a funkcionális képalkotásnak a kombinációja elősegítheti a korai rizikóbesorolást és a célzott kezelési döntések meghozatalát. Könnyű mérhetősége, alacsony költsége és jelentős prediktív értéke miatt a Ly/Mo arány a jövőben potenciálisan integrálható lehet újonnan kialakított klinikai prognosztikai modellekbe, önállóan, vagy képalkotó és molekuláris jellemzőkkel együtt alkalmazva.

A POD24 a FL-ban szenvedő betegek esetében a kedvezőtlen kimenetel egyik legjelentősebb prediktív tényezője. A POD24 azonosításának legnagyobb hátránya, hogy a definíciója kezelési kimenetelen alapul, tehát utólagosan értékelhető, és nem alkalmas a terápia megkezdése előtti rizikóbecslésre. A POD24 státusz kimagasló prognosztikai jelentőségét figyelembe véve logikus következtetésnek bizonyult, hogy a

diagnóziskor alkalmazott prognosztikai modellek végpontjaként nem a PFS-t vagy OS-t, hanem a POD24 kialakulásának rizikóját érdemes vizsgálni. A POD24 előrejelzésében a PRIMA-PI mutatta a legnagyobb pontosságot (57%), a FLIPI rendelkezett a legnagyobb pozitív prediktív értékkel (64%), míg az m7-FLIPI a legnagyobb negatív prediktív értékkel (82%). Nem publikált eredményeink szerint a kor, nem, staging és interim SUVmax értékek, valamint a szérum LDH szint szignifikánsan összefüggtek a korai progresszióval, és alkalmasak lehetnek a POD24-pozitív betegek korai azonosítására.

Az ASCT szerepe a relabáló vagy refrakter FL kezelésében az elmúlt évtizedekben jelentős figyelmet kapott, különösen a korai progressziót mutató, biológiailag agresszívebb betegcsoport esetében. Bár az ASCT nem tekinthető kuratív terápiának, hozzájárulhat a remisszió elmélyítéséhez és a progressziómentes időszak meghosszabbításához a kemoszenzitív relapszusban szenvedő betegek körében.

Jelen vizsgálatban retrospektív módon elemeztük az ASCT-n átesett FL betegek klinikai adatait, különös figyelmet fordítva az életkor, a Ly/Mo arány, a PET/CT paraméterek, valamint a POD24 státusz túlélésre gyakorolt hatására. Eredményeink alapján az életkor és a Ly/Mo arány jelentős prediktív tényezőként jelent meg a transzplantáció utáni PFS szempontjából. Az ASCT előtti $\geq 2,675$ -ös Ly/Mo arány, valamint a 47 év feletti életkor szignifikánsan rövidebb PFS-t eredményezett. Az életkor és az ASCT szoros összefüggésének alapja a komorbiditások gyakoribb

előfordulása és a kondicionáló kezeléssel szembeni csökkent tolerancia mellett az immunrendszer megváltozott regenerációs képessége.

Az ASCT-n átesett betegek esetében a PET/CT nem transzplantált betegcsoportban mutatott prognosztikai szerepével ellentétben a pretranszplantációs PET/CT-n mutatott SUV_{max} érték – mely jól tükrözi a transzplantációt megelőző terápiás válasz mélységét – nem bírt önálló prediktív értékkel az ASCT kohorszban.

A POD24 státusz vizsgálata során kimutattuk, hogy azok a betegek, akik az elsővonalbeli kezelés után 24 hónapon belül progressziót mutattak, szignifikánsan rosszabb PFS-t értek el a transzplantációt követően, mint a késői relapszusban transzplantáltak. Ugyanakkor az OS-re gyakorolt hatás nem volt szignifikáns, ami feltehetően a transzplantáció utáni mentő kezelési lehetőségek, valamint a fiatalabb, jó állapotú betegek kedvezőbb kezelhetőségével magyarázható.

Összességében eredményeink megerősítik, hogy az ASCT megfelelő kezelési opció lehet a POD24-pozitív, de kemoterápiára érzékeny betegek számára, ugyanakkor szükség van olyan prediktív faktorok azonosítására, amelyek segítenek kiválasztani azokat a betegeket, akik valóban profitálhatnak ebből a beavatkozásból. A Ly/Mo arány és az életkor kombinációja ígéretes, könnyen elérhető eszköz lehet ezen döntések támogatására.

6. Új megállapítások

1. Magyarországi betegcsoporton elsőként igazoltuk a lymphocyta/monocyta arány (Ly/Mo) prognosztikai értékét frissen diagnosztizált follicularis lymphomás betegek körében. A Ly/Mo arány a PFS független prediktorának bizonyult.
2. Kombinált rizikómodell alkalmazásával kimutattuk, hogy a Ly/Mo arány és a staging PET/CT SUVmax együttes értékelése révén pontosabban azonosíthatók a nagy kockázatú, szignifikánsan rövidebb PFS-re számító betegek.
3. A 3. ciklus után végzett, interim PET/CT-n mért SUVmax érték a retrospektív, real-world kohorszunk esetében szignifikánsan elkülönítette a PFS vonatkozásában az újonnan diagnosztizált FL-es betegeket, mely a staging PET/CT SUVmax értékének figyelembevételével még tovább pontosítható.
4. Megállapítottuk, hogy az ASCT előtti Ly/Mo arány $\geq 2,675$ és a 47 év feletti életkor együttes jelenléte a PFS szignifikáns romlásával jár együtt. Ez az összefüggés segíthet a transzplantációra történő betegkiválasztás pontosításában.
5. Az első kezelést követő POD24 státusz a transzplantált betegcsoportban is igazolhatóan kedvezőtlen prognosztikai tényezőként jelent meg, amely a PFS szignifikáns csökkenésével járt.

7. Összefoglalás

A follicularis lymphoma (FL) az indolens non-Hodgkin lymphomák leggyakoribb típusa, amelyet általánosságban kedvező prognózis, ugyanakkor heterogén betegséglefolyás jellemez. A betegek jelentős hányadánál az elsővonalbeli kezelés után 24 hónapon belül progresszió (POD24) lép fel, amely szignifikánsan rosszabb hosszútávú túléléssel jár. Mindez kiemeli a megbízható, klinikailag jól alkalmazható prognosztikai tényezők azonosításának jelentőségét.

Jelen doktori értekezés célja az volt, hogy két, retrospektív módon elemzett betegcsoport – egy elsővonalbeli FL populáció és egy ASCT-n átesett betegcsoport – adatainak segítségével meghatározza azokat a biológiai, klinikai és képalkotó paramétereket, amelyek hozzájárulhatnak a rizikóalapú terápiás döntések megalapozásához.

Az eredmények alapján a Ly/Mo arány a PFS független prognosztikai tényezője volt a frissen diagnosztizált FL betegcsoportban és a 47 évnél idősebb, ASCT-ben részesült betegeknél. A nem transzplantált betegcsoportban a staging, interim és restaging PET/CT során mért SUVmax értékek is szignifikáns prognosztikai szereppel bírtak PFS szempontjából. A Ly/Mo arány és a SUVmax egyaránt könnyen hozzáférhető, költséghatékony biomarkerek, amelyek értékes prognosztikai információval szolgálnak FL-ben. Kombinált alkalmazásuk hozzájárulhat a kockázat-alapú kezelési döntések támogatásához, beleértve az ASCT időzítését is.



Nyilvántartási szám: DEENK/205/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kenyeres Anna

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapján szolgáló közlemények

1. **Kenyeres, A.**, Kiss, E., Simon, Z., Illés, Á., Jóna, Á.: Age and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic factors for autologous transplantation in the treatment of patients with follicular lymphoma.
J. Int. Med. Res. 52 (2), 1-10, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/03000605231221012>
IF: 1.4 (2023)
2. Jóna, Á., **Kenyeres, A.**, Barna, S., Illés, Á., Simon, Z.: Clinical and biological prognostic factors in follicular lymphoma patients.
PLoS One. 17 (8), 1-14, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0272787>
IF: 3.7

További közlemények

3. Kiss, E., **Kenyeres, A.**, Illés, Á., Simon, Z., Jóna, Á.: Klinikai és biológiai prognosztikai tényezők vizsgálata follikuláris lymphomás betegek kezelése során.
Hematol. Transzfuziol. 56 (2), 66-75, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2023.00174>
4. Szabó, I. L., **Kenyeres, A.**, Szegedi, A., Szöllősi, A. G.: Heme Oxygenase and the Skin in Health and Disease.
Curr. Pharm. Design. 24 (20), 2303-2310, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180717155953>
IF: 2.412





**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

5. Szabó, I. L., Ócsai, H., Kiss, B. K., Kékedi, K., Kósa, P., Várvölgyi, T., Kun, E., **Kenyeres, A.**, Szöllősi, A. G., Remenyik, É., Emri, G.: BRAF-mutáció pozitív áttétes melanoma célzott gyógyszeres kezelése.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93 (4), 160-167, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2017.93.4.4>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,512

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,1

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

Debrecen, 2025.05.13.

