

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Dr. Bicskó Réka Ráhel

DEBRECENI ÉGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Dr. Bicskó Réka Ráhel

Témavezető: Dr. Gergely Lajos



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	3
Rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés.....	9
2. Irodalmi áttekintés.....	11
2.1. Autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció.....	11
2.2. Diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL).....	16
2.2.1. A diffúz nagy B-sejtes limfóma elsővonalbeli kezelése.....	19
2.2.2. Relabáló/refrakter diffúz nagy B-sejtes limfóma kezelése.....	20
2.2.3. Az autológ őssejt-transzplantáció szerepe diffúz nagy B-sejtes limfómában.....	24
2.3. Plazmasejtes mielóma.....	26
2.3.1. A plazmasejtes mielóma elsővonalbeli kezelése.....	29
2.3.2. Relabáló/refrakter plazmasejtes mielóma kezelése.....	31
2.3.3. Az autológ őssejt-transzplantáció szerepe plazmasejtes mielómában.....	33
3. Célkitűzések.....	35
4. Betegek és módszerek.....	36
4.1. Diffúz nagy B-sejtes limfómás betegek és módszerek, betegek jellemzői.....	36
4.2. Plazmasejtes mielómás betegek és módszerek, betegek jellemzői.....	40
5. Eredmények.....	45
5.1. DLBCL-ben végzett konszolidáló autológ transzplantáció eredményei.....	45
5.1.1. A kezdeti, diagnóziskor rögzített prognosztikai faktorok hatása a transzplantáció kimenetelére.....	45
5.1.2. A transzplantáció előtti prognosztikai faktorok hatása a túlélésre	45
5.2. Plazmasejtes mielómás betegek második autológ transzplantációval elért eredményei	51
6. Megbeszélés.....	55
7. Új megállapítások.....	62
8. Összefoglalás.....	64
9. Summary.....	65
10. Irodalomjegyzék.....	66

11. Tárgyszavak.....	78
12. Köszönetnyilvánítás.....	79
13. Közlemények.....	80

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Rövidítés	Definíció
¹⁸ FDG-PET/CT	18-fluoro-deoxyglükóz pozitron emissziós és komputer tomográfia
ABC	aktivált B-sejtes
AHSCT	autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció
ALC	abszolút limfocita szám
bcl-2	B-sejt limfóma-2 fehérje
BCMA	B-sejt érési antigén
BCNU	karmustin
BEAM	karmustin, etopozid, citozin arabinozid, melphalan tartalmú kemoterápia
BeEAM	bendamustin, etopozid, citozin arabinozid, melphalan tartalmú kemoterápia
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Vírus Onkogén Homológ B
CART	kiméra antigén receptort expresszáló T-sejt
CMV	cytomegalovírus
CR	komplett remisszió
CRAB	C = hypercalcaemia, R = veseelégtelenség, A = anaemia, B = csontlézciók
CRP	C-reaktív protein
CRS	citokin felszabadulási szindróma
CVID	közönséges variábilis immunhiány
CXCR4	kemokin receptor-4
DLBCL	diffúz nagy B-sejtes limfóma
DNS	deoxiribonukleinsav
EMBT	Európai Csontvelő Transzplantációs Társaság
EBV	Epstein-Barr vírus

ECOG	Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport
EOT	kezelés végi
FcRH5	Fc-receptor homológ 5
FISH	fluoreszcens in situ hibridizáció
GC	germinalis centrum
GCSF	granulocita kolónia stimuláló faktor
GPRC5D	G-fehérje kapcsolt receptor, C osztály, 5-ös csoport, D fehérje
HEPA	nagy hatékonyságú levegőrészecske szűrő
Hgb	hemoglobin
HLA	humán leukocita antigén
HSV	herpes simplex vírus
ICANS	immuneffektorsejt-asszociált neurotoxicitási szindróma
IgH	immunglobulin nehézlánc
IKZF1	Ikaros Fehérjecsald 1-es cink ujj protein
IKZF3	Ikaros Fehérjecsald 3-as cink ujj protein
IMWG	Nemzetközi Mielóma Munkacsoport
IPI	nemzetközi prognosztikai index
IRF4	interferon szabályozó faktor 4
ISS	nemzetközi stádium-besorolási rendszer
KRAS	Kirsten rat sarcoma protoonkogén
LDH	laktát dehidrogenáz enzim
MGUS	nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopathia
MM	mielóma multiplex
MMAF	monometil auristatin F

MR	mágneses rezonancia
MRD	mérhető reziduális betegség
NCCN	Egyesült Államokbeli Nemzeti Rák Egységsszervezet
NF κ B	nukleáris faktor kappá B
NGS	újgenerációs genomszekvenálás
NK-sejt	természetes ölósejt
NOS	másként nem meghatározott
NRAS	neuroblastoma rat sarcoma protoonkogén
ORR	teljes válaszadási arány
OS	teljes túlélés
PCNSL	primer központi idegrendszeri limfóma
PFS	progressziómentes túlélés
PMBCL	primer mediasztinális B-sejtes limfóma
PR	parciális remisszió
RB	rituximab + bendamustin tartalmú immun-kemoterápia
RCHOP	rituximab, ciklofoszfamid, adriablastin, vincristin, prednisolon tartalmú immun-kemoterápia
RDHAP	rituximab, dexametazon, citozin arabinozid, ciszplatin tartalmú immun-kemoterápia
REAL	átdolgozott európai és amerikai limfóma klasszifikáció
RICE	rituximab, ifoszfamid, carboplatin, etopozid tartalmú immun-kemoterápia
R-ISS	átdolgozott nemzetközi stádium-besorolási rendszer
RMPV	rituximab, metotrexát, procarbazin, vincristin tartalmú immun-kemoterápia
SLAMF7	jeladó limfocita aktivációs molekulacsald 7-es proteinje

TBC	tiotepa, busulfan, ciklofoszfamid tartalmú kemoterápia
Thr	vérlemezke
TP53	tumor protein 53
tskg	testsúlykilogramm
VIPOR	venetoclax, ibrutinib, prednisolon, obinutuzumab, lenalidomid tartalmú kezelés
VRd	bortezomib, lenalidomid, dexametazon tartalmú kezelés
VGPR	nagyon jó parciális remisszió
VTd	bortezomib, thalidomid, dexametazon tartalmú kezelés
WHO	Egészségügyi Világszervezet
XPO1	exportin-1 fehérje

1. Bevezetés

Az autológ őssejt-transzplantáció évtizedek óta fundamentális terápiás modalitás a malignus hematológiai betegségek gyógyításában. A beavatkozást többnyire konvencionális kemoterápiás kezelés előzi meg, majd az őssejtek visszaadása előtt teljes mielo- és limfoablatív hatású nagy dózisú kondicionálást alkalmazunk. Ennek célja a reziduális tumorsejtek kiirtásán túl az adaptív immunrendszer alaphelyzetbe történő visszaállítása révén az immunválasz modulációja. Ez a hatás 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 betegségek kezelésében mind elsővonalon, mind relabáló/refrakter betegek mentőkezeléseként széleskörben alkalmazzuk. A diffúz nagy-B sejt limfóma visszaeső esetei gyakorlatilag csak ezzel gyógyultak meg és minden fiatalabb (75 év alatti életkorú) plazmasejt mielomás beteg kezelésének is része. Az Európai Csontvelő Transzplantációs Társaság (EMBT) által regisztrált adatok szerint évente kb 24000 autológ őssejt átültetést végeznek, s a nagy esetszámból adódó tapasztalatnak és a szupportív terápiák fejlődésének köszönhetően rendkívül biztonságos, rutin eljárássá vált néhány százalékos mortalitással.

Az utóbbi 10 évben azonban a hematológiai betegségek kezelésében soha nem látott fejlődést tapasztaltunk az immunterápiák előretörésével, melynek célkeresztjében a tumorellenes immunválasz effektor sejtjei, a T-sejtek állnak. A kiméra antigén receptorokat expresszáló T-sejt kezelésekkel és az immunológiai szinapszist kialakító bispecifikus antitestekkel sok esetben az eddig nem kezelhető, többszörösen refrakter betegeknél is jelentős eredmények érhetők el. Szintén ígéretesek a célzott kezelések között a kismolekulák, melyek kombinációjával egyes betegségekben felcsillant a kemoterápia mentes gyógyulás lehetősége. Ezek a változások egy új terápiás érat hoztak létre, melyben megkérdőjeleződött az autológ őssejt-transzplantáció szerepe.

A diffúz nagy B-sejt limfóma a leggyakoribb non-Hodgkin limfóma, Magyarországon évente kb 600-650 új esettel számolhatunk. Az EBMT adatai szerint az évente végzett autológ transzplantációk 24%-a történik non-Hodgkin limfóma indikációval, melyek 80%-a, azaz évi 4800 átültetés DLBCL miatt történik. Megfigyelhető trend, hogy a korábban jellemző emelkedő esetszámok elsősorban az új terápiák, CAR-T sejt kezelések megjelenésével párhuzamosan csökkenni kezdtek. A diffúz nagy B-sejt limfóma esetében a visszaeső betegeknél az új mentőkezelések után nem végzünk autológ őssejt-transzplantációt. Ugyanakkor a korábban jól bevált terápiás modalitás megfelelő alkalmazásával, ha a beteg megfelelően reagált a salvage

kemoterápiára, a gyógyulási esély még mindig magasabb, mint CAR-T sejtes kezeléssel. Ezért nagyon fontos az új kezelések tükrében az autológ transzplantáció megfelelő elhelyezése.

A plazmasejtes mielóma a csontvelő leggyakoribb rosszindulatú megbetegedése, hazánkban évi 500-600 új esettel, ami kb 3500 mielómás beteg gondozását jelenti. Az EBMT által jelentett adatok szerint ez a betegcsoport alkotja az autológ transzplantációk 57%-át, ami több mint 13500 eset évente. Megfigyelhető, hogy az esetszámok évről évre nőnek, egy kisebb megtorpanás volt a CAR-T sejtes kezelések megjelenése kapcsán. Ugyanakkor a második autológ transzplantáció adatai külön nem érhetőek el, az irodalmi közlések alapján az új terápia háttérbe szorították több országban.

A diffúz nagy B-sejtes limfóma és a plazmasejtes mielóma a rendelkezésre álló terápiai lehetőségek bővülésével ugyan jól kezelhető betegségeké váltak, de a relabáló és refrakter esetek kezelése továbbra is igen nagy kihívást jelent. A sejterápia és a bispecifikus antitestek megalkotása valóban forradalmasította az onkohematológiai betegségek kezelését, Magyarországon azonban a modern szerek elérhetősége meglehetősen korlátozott, így a valóságban a legtöbb visszaeső/refrakter beteg másodvonalban továbbra is hagyományos kemo-immunterápiás mentőkezelésben részesül. Diffúz nagy B-sejtes limfóma esetében a standard mentőkezelés után a konszolidáció részeként autológ őssejtátültetés következik, relabáló mielómás betegekben pedig egy második autológ transzplantáció elvégzése hosszabb remissziót eredményezhet. Mindezek alapján az autológ őssejt átültetés még mindig az egyik legfontosabb modalitás a fenti betegségek kezelési algoritmusában, sok esetben az elért túlélési eredmények összevethetők a modern kezeléseivel. Az immunterápiák alkalmazását az elérhetőségükön és a költségeken túl számos egyéb tényező limitálja, mint a sejtek előállításáig szükséges áthidaló kezelés, a kevésbé ismert, gyakran súlyos mellékhatások, vagy a kevésbé feltérképezett hosszútávú mellékhatás profil. Mivel az autológ csontvelő transzplantáció 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 két nagyon gyakori malignus onkohematológiai betegségben vizsgálja az autológ csontvelő transzplantáció szerepét a modern terápiaik érájában, illetve a transzplantáció kimenetelét befolyásoló tényezőket.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció

A csontvelő pótlására a második világháború atomtámadásaiban elszenvedett letális csontvelői sugárkárosodás kapcsán merült fel az égető igény. Az első őssejtátültetés E. Donnall Thomas nevéhez fűződik, aki 1957-ben egy leukémiás betegen végzett teljes test besugárzást követően ikerdonoros transzplantációt, később ezért Nobel-díjban is részesült. Néhány évvel később rájöttek, hogy saját őssejtekkel is kivitelezhető a beavatkozás, amennyiben azokat a toxikus ágens előtt kinyerik a még működő csontvelőből. Ezt követően robbanásszerű fejlődés következett be a hemopoetikus őssejtátültetés területén. A szövet-összeférhetőségi kutatások és a major hisztokompatibilitási antigének felfedezése, a cryopreserváció megalkotása, a különböző őssejtforrások azonosítása és a szupportív terápia fejlődése mind óriási mérföldkövek voltak a beavatkozás finomításában és sikerességének növelésében (1. ábra) (1). Ma alapvetően a graft eredete szerint három fő típust különböztetünk meg, így beszélhetünk autológ, allogén és szingén hemopoetikus őssejt-transzplantációról. Mindhárom altípus lényege, hogy megfelelő kemo-és sugárterápiával elpusztítjuk a beteg csontvelői vérképzését, majd ezt követően egészséges mononuclearis sejteket, köztük pluripotens CD34+ őssejteket juttatunk vissza, melyek magukban hordozzák a hemopoetikus rendszer újraépítésének képességét (2).

Év	Esemény
1949-1955	Hemopoetikus őssejtek jelentőségének vizsgálata letális csontvelő sugárzás után
1957	Első humán csontvelő transzplantáció (allogén)
1958	Major hisztokompatibilitási komplex, HLA antigén felfedezése
1958-1969	Fontosabb kondicionáló kezelések megalkotása (TBI, busulfan, ciklofoszamid)
1976	Első autológ őssejtátültetés
1981	Kondicionáló kezelések fejlesztése nem-malignus betegségek transzplantációjához
1981	Aciklovir felfedezése HSV és VZV profilaxisra
1995	Perifériás őssejt mobilizáció GCSF-fel
1997	Köldökzsínór, mint alternatív őssejtforrás felfedezése
2005-2012	Új antibiotikumok és antifungális szerekkel javuló transzplantációs túlélések

1. ábra – Mérföldkövek az őssejtátültetés fejlődésében

Az őssejt átültetések jelentős hányada, kb 50-60%-a autológ típusú, melyben az őssejtforrás a beteg saját maga. A saját őssejttel történő transzplantációnál értelemszerűen semmilyen alloimmunológiai reakció nem alakul ki, hiszen ugyanazok a sejtek kerülnek visszaadásra, melyek az eredeti kóros sejtklón nem tudták elpusztítani. Így az autológ transzplantáció

lényege nem maga az őssejtátültetés, hanem az azt közvetlenül megelőző nagy dózisú kemo-és sugárterápia, az úgynevezett 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 szintén anti-limfóma hatással bírhat -kialakulhat immunválasz a kóros sejtek ellen-, ezen alapul az autoimmun betegségekben történő alkalmazás is (3,4)

Az autológ őssejtátültetés folyamata három fő lépésből áll, az őssejtgyűjtésből, kondicionáló kezeléssel és az őssejtek visszaadásából, mely utóbbi a szó szoros értelmében vett transzplantáció. Technikailag korábban csípőlapátból többszöri aspirációkkal történt a gyűjtés, de mára ez háttérbe szorult, és döntően perifériás vérből végezzük, mely kevésbé fájdalmas eljárás és az így legyűjtött őssejtek megtapadási ideje is rövidebb (5). Az őssejtek csontvelőből perifériára történő mobilizálása általában kemoterápiás kezelés után, vagy bizonyos esetekben önmagában alkalmazott granulocita kolónia stimuláló faktorral (GCSF) történhet (6). Leggyakrabban ciklofoszfamid vagy etopozid tartalmú protokollokat használunk, vagy az adott betegség salvage kezelésének megfelelő kombinációs kemoterápiát (7). Többszörösen előkezelt csontvelő, illetve idősebb betegek esetén a klasszikus módszerrel elégtelen lehet a mobilizáció, ilyenkor plerixafor alkalmazása segíthet, mely hatására a CXCR4 receptor blokkolásával az őssejtek a csontvelőből és a nyirokszövetekből a perifériás vérbe kerülnek (8). Perifériás vagy centrális kanülön keresztül sejtszeparátorral optimálisan $5-6 \times 10^6$ /testsúlykilogramm számú életképes őssejt legyűjtésére törekszünk (7). 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 képző és laboratóriumi vizsgálattal igazolva tumormentessé válik. Ez alól kivételt képez a Hodgkin-kór, ahol a beavatkozás akkor is javasolható, ha a megelőző kezelésekkel a beteg nem került komplett remisszióba, bár az újabb, hatásos kezelésekkel elérhető eredmény alapján ez már háttérbe szorult. Tehát fontos, hogy a betegség kemoszenzitív legyen, sikerüljön egy megfelelő jó terápiás választ elérni, mert csak ezen esetekben lesz valóban eredményes a beavatkozás.

A kondicionáláshoz használt kemoterápiás protokoll lehet limfo-vagy mieloablatív, intenzitása és típusa főként a diagnózistól, de a beteg életkorától, társbetegségeitől függően változik. Limfómákban leggyakrabban a BEAM (BCNU, etopozid, citozin arabinozid, melphalan) vagy BeEAM (bendamustin, etopozid, citozin arabinozid, melphalan) sémát alkalmazzuk szükség szerint rituximabbal kiegészítve. Agyi érintettség esetén a TBC (tiotepa,

busulfan, ciklofoszfamid) protokoll alkalmazása javasolt. Plazmasejtes mielóma esetén nagy dózisú melphalan monoterápiát kap a beteg (9,10).

Ezután következik az őssejt infúzió, melyet centrális vénás kanülön keresztül juttatunk vissza a betegbe. Az intravénásan beadott progenitor őssejtek feladata, hogy a csontvelői stromasejtek által kibocsátott citokinek, adhézions molekulák révén mintegy hazataláljanak a megfelelő mikrokozonyzetbe, ahol megtörténhet a kitapadás (engraftment), majd az osztódás és többirányú differenciálódás. Autológ őssejtátültetés után ez a folyamat átlagosan 10-14 napot vesz igénybe.

Ebben az időszakban rendkívül fontos a szupportáció, mely leginkább a fertőzések kivédésére szolgál. A fertőzések kockázatának csökkentése érdekében a transzplantáció előtt a betegek góckutató szűrővizsgálatokon mennek át. Az őssejtátültetés során a betegeket védő izoláció keretén belül egyágyas kórtermekben helyezzük el, melyekben speciálisan irányított légáramoltatás van kialakítva és HEPA filterrel felszereltek (11). Ez biztosítja a teljes csíramentes környezetet. Az ellátó személyzet számára kötelező a védőfelszerelések használata és a kórterembe lépés előtt a zsilipelés. Mindezen rendkívül szigorú előírások betartása minimalizálja a betegek infekcióit. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy egyes országokban, anyagi megfontolásból az autológ átültetést már ambulánsan végzik, de ott a rendkívül képzett személyzet ehhez rendelkezésre áll. A betegek étrendje is szigorú szabályokat követ, a neutropeniának megfelelően nyers húsok, földdel szennyezett gyümölcsök és zöldségek fogyasztása tilos. Antibiotikus, antivirális és antifungális gyógyszeres profilaxist alkalmazunk, emellett a rendszeresen, pre-emptíve végzett tenyésztési vizsgálatok is indokoltak. A fehérvérsejtek termelésének elősegítésére granulocita kolónia stimuláló faktor szükséges (12). A transzplantált betegeknél minden esetben szűrt és irradiált vérkészítményeket alkalmazunk (13).

Az engraftment folyamatának sikerességét elsőként a vérlemezkek és fehérvérsejtek számának emelkedése jelzi, előbbi határértéke 20G/L, utóbbi esetében a >0.5G/L abszolút neutrofil szám elérését tekintjük a megtapadás egyértelmű jelének. Ritka esetben lázzal, többszervi elégtelenséggel és tüdőödémával járó úgynevezett engraftment szindróma kíséri (14).

A leggyakoribb korai szövődmények között leginkább mucositist és infekciós eseményeket tartunk számon. A mieloablatív kondicionálás szövődményeként súlyos oralis és/vagy enterális mucositis a betegek mintegy felében alakul ki. A fertőzések fő rizikófaktorai az idősebb életkor,

a többszörösen előkezelt, lassan regenerálódó csontvelő, az invazív eszközök jelenléte és a mikrobiom diverzifikációk csökkenése. Az infekciók alapjául a tartós neutropénia, a csökkent fagocita funkció és a nyálkahártya barrier károsodása szolgálnak, és mind a pre-, mind a post-engraftment időszakban jelen lehetnek (15). A lázas neutropéniás epizódok jelentős hányadában (kb. 70%) nem sikerül kórokozót azonosítani. A véráramfertőzések hátterében nagyrészt Gram-pozitív baktériumok igazolódnak. Vírusok közül főleg a CMV, EBV és HSV, míg gombák közt a Candida és az Aspergillus a leggyakoribb kórokozók (16). A fehérvérsejtszám emelkedésével csökken az infekciók előfordulása, mind a veleszületett, mind a szerzett sejtes immunválasz fokozatosan helyreáll, de teljessé az immunrekonstrukció a transzplantáció után csak körülbelül fél - egy év múlva válik (17). A szupportív terápia fejlődésének köszönhetően az elmúlt évtizedekben jelentősen csökkent a peritranszplantációs mortalitás, ma ez kondicionáló kezelésként változó, megközelítőleg 3-4% (18,19). Késői szövődményként második malignus megbetegedések, szolid tumorok, illetve a csontvelői toxikus hatások következtében hematológiai kórképek, mint mielodiszplázias szindróma, akut mieloid leukémia jelentkezhettek (20).

Az autológ őssejt-transzplantáció széleskörben alkalmazott eljárássá vált, mellyel potenciálisan gyógyulást érhetünk el különböző daganatos és autoimmun betegségekben (2. ábra). Jelenleg évente a világon több, mint 30 ezer beavatkozást végeznek, melyek döntő többségénél az indikációt malignus hematológiai kórképek képezik, leggyakrabban plazmasejtes mielóma és B-sejtes limfómák. Az elmúlt 50 év nagy esetszámainak és az ebből adódó tapasztalatnak köszönhetően a szövődmények és mellékhatások jól ismertek, így a felső életkori határ is kitolódott, megfelelő biológiai korú betegeknél 75-80 év is lehet. Ez tehát egy biztonságos és unikális terápiás eszköz azokban a betegségekben, ahol a gyógyulást a nagy dózisú kemoterápiás kondicionáló kezelésre alapozzuk. Az utóbbi években megjelent immunterápiák, kismolekulák, sejterápia érájában azonban felcsillant a kemoterápia mentes salvage kezelés és gyógyulás reménye, melyben megkérdőjeleződik az autológ őssejtátültetés létjogosultsága.

Malignus hematológiai betegségek

Plazmasejtes mielóma
Non-Hodgkin limfómák
Hodgkin limfóma
Akut mieloid leukémia
Akut limfoid leukémia

Malignus szolid tumorok

Neuroblastoma
Csírasejtes tumorok

Autoimmun betegségek

Sclerosis multiplex
Szisztémás sclerosis
Rheumatoid arthritis
Crohn betegség

2. ábra – *Az autológ őssejtátültetést indikáló diagnózisok. Kezdetben malignus hematológiai betegségekben alkalmazták, majd az indikáció bővült malignus szolid tumorokkal, és újabban autoimmun betegségekkel.*

2.2. Diffúz nagy B-sejtes limfóma

A diffúz nagy B-sejtes limfóma a leggyakoribb non-Hodgkin limfóma, az összes eset mintegy 30-50%-a (21). Incidenciája az életkor előrehaladtával nő, Európában 4/100.000 lakos/év, a betegek medián életkora a hetedik évtizedre esik, enyhe férfi dominancia jellemzi. Prevalenciája a terápia fejlődése és jobb túlélési eredmények miatt az elmúlt évtizedben nagymértékben nőtt (22) (23). Az esetek túlnyomó részében primer betegség, ritkán azonban indolens limfómákból transzformálódik (24). Az extranodalis érintettség gyakori, kb. 40%-ban van jelen s valójában bármely szervet involválhatja. Ennek megfelelően a tünetek változatosak lehetnek, a fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodástól neurológiai tüneteken át az érintett szerv diszfunkciójáig. Patogenezisében többszörös genetikai eltérések, génmutációk, kromoszóma transzlokációk, és egyéb citogenetikai aberrációk egyaránt szerepet játszanak. Ezek molekuláris szinten a B-sejt receptor fokozott aktivitásához vezetnek, mely beindítja a sejtplazma bruton tirozin kináz és foszfatidil-inozitol-3-kináz, valamint a sejtmag NFκB útvonalaait. Előbbi a tumorsejtek és mikroörményzet interakcióját befolyásolja, utóbbi által pedig a bcl-2 fokozott expressziója és apoptózis gátlás jön létre, az IRF4, illetve az Ikaros (IKZF1) és Aiolos (IKZF3) hemopoietikus transzkripciós faktorok nagymértékű aktivitásával (25).

A diagnózis szövettani vizsgálaton alapul, a citológia nem elégséges. A DLBCL-re jellemző sejtek tipikus morfológiával bíró nagy B-sejtek, viszonylag nagy laza kromatinszerkezetű maggal és jól körülírt, világos citoplazmával. A felszíni CD antigének közül az LCA, CD19, CD20, CD79A és CD22 mutatnak pozitívást a legtöbb esetben. A sejteredet megállapítására a Hans algoritmust használjuk, melyben további markerek, a CD10, BCL6 és MUM1 proteinek expressziója alapján két fő csoportot különítünk el, a jobb prognózisú centrum germinativum-, és a rövidebb túléléssel járó non-centrum geminativum (aktivált B-sejtes) altípust (26)(27). Centrum germinativum altípusban mindenképp indokolt a bcl-2, bcl-6 és c-myc mutációk vizsgálata is, melyek jelenléte és kombinációi alapján úgynevezett high grade (korábban double/triple-hit és double/triple-expresszor) eseteket azonosíthatunk, amelyek szintén rosszabb prognózissal társulnak (28).


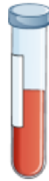
1994-ben a REAL klasszifikációban (29) jelent meg először a DLBCL önálló entitásként. Azonban hamar kiderült, hogy a viszonylag egyszerű felosztással szemben a betegek klinikuma és prognózisa rendkívül különbözik, így az első, 2001-ben megjelent WHO beosztásban már a DLBCL csoporton belül több kategóriát jelöltek meg. Jelenleg a WHO által 2022-ben kiadott osztályozást használjuk (30), melyben jól tükrözi a betegség sokszínűségét, hogy etiológia és megjelenés szerint számos újabb alcsoport került elkülönítésre.

Vírusfertőzéssel társult, krónikus gyulladáshoz asszociált altípusok, szervspecifikus megjelenési formák mellett azonban a legtöbb eset még mindig a nem osztályozható (NOS) csoportba tartozik.

A betegség felismerésekor kötelező a ^{18}F FDG-PET/CT vizsgálat, mely alapján a kiindulási Ann Arbor stádium meghatározásra kerül. A prognózis becslésére a már jól bevált R-IPI (Revised International Prognostic Index) és NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index) szolgálnak, melyek klinikai jellemzőket vesznek alapul, úgymint a beteg életkora, performance státusza (ECOG), a betegség kiterjedtsége, extranodalis érintettség és a szérumban a laktát-dehidrogenáz szint. Ezek mellett a rizikó stratifikációra a PET/CT-vel detektált teljes metabolikus tumorvolumen és a teljes lézió glikolízis számítása lehet alkalmas, bár ezek használata a klinikumban még nem elterjedt. A legfontosabb prognosztikai tényező azonban az, hogy a betegség hogyan reagál a kezelésre, aminek fontos mérője a negyedik kezelési ciklus után végzett úgynevezett interim PET/CT vizsgálat. Az interim felvétel prognosztikai értékéről szóló tanulmányok ellentmondásosak, mind szenzitivitása, mind specificitása tág határok között mozgott (31) (32) (33,34) (35), melynek fő okaként az egységes értékelés hiányát jelölték meg, így ma már ez standardizált módon, a jelenleg érvényben lévő Lugano-klasszifikáció és Deauville 5 pontos skála alapján történik (36). A kezelés végén az end of treatment (EOT) PET/CT vizsgálatot végezzük, az értékelés itt is a Lugano kritériumok alapján történik. Jelentős prognosztikai szereppel bír a diagnózist követően a 24 hónapos progressziómentes túlélés (PFS24) elérése, hiszen ezekben az esetekben a betegek túlélése megközelíti a nemben és korban illesztett populációét (37).

Az elsővonalbeli kezelésre adott eltérő terápiás válaszok hátterében a betegségre jellemző rendkívüli molekuláris heterogenitás áll, amit az is jól bizonyít, hogy a kedvezőbbnek vélt GC altípusú betegek közül sem reagál mindenki megfelelően a kezelésre. A rosszul reagáló betegek korai azonosítása rendkívül fontos lenne, emiatt a diagnosztikában a cél egyértelműen a pontosabb prognózisbecslés és a prediktív osztályozás megteremtése. Az újgenerációs genomszekvenálással (NGS) lehetőségünk nyílt betegségenként akár 50-80 gén vizsgálatára, mellyel jelentősen bővültek az ismereteink. Egy harvardi munkacsoport 2018-ban teljes exon- és RNS szekvenálással a mutációs státusz alapján 5 különböző alcsoportot azonosított DLBCL-ben, és mind az ABC, mind a CG csoporton belüli további kedvező és kedvezőtlen prognózissal járó típusokat különítették el (38). A cambridge-i egyetem munkacsoportja által 2020-ban publikált vizsgálatban rossz prognózisú a MYD88-, míg kedvező túléléssel társul a BCL2, SOCS1/SGK1, TET2/SGK1 mutációk jelenléte (39). Ezt követően 2020-ban a National Cancer

Institute hozott létre egy bővített osztályozási rendszert, a Lymph Gen-t (40), mellyel a nem osztályozható esetek aránya jelentősen csökkent, de még így is 20-30%-át teszi ki a betegpopulációnak. A fent említett kategória besorolások reprodukálhatósága relabáló és refrakter esetekben megkérdőjelezhető, a terápia során bekövetkező klonális változások sem követhetők. Ezekre a problémákra a folyadékbiopsziás vizsgálatok nyújthatnak megoldást, mellyel a korábbi hagyományos sejtanalízisen túl, a daganatos sejtekből aktív és passzív úton felszabaduló keringő szabad DNS és RNS vizsgálata is elérhetővé vált. A folyadékbiopsziás vizsgálatokkal a limfómák térbeli heterogenitásának és szubklonális mutációknak a detektálása is lehetséges, illetve olyan daganatok molekuláris karakterizálására is lehetőséget ad, melyekből anatómiai okokból nehezen juthatunk megfelelő minőségű szövetmintához (3. ábra). Kimutatták, hogy a keringő szabad nukleinsavak hordozzák a daganatra specifikus mutációkat (41,42), esetenként a nyirokcsomó biopátumhoz képest többtinformációt is tartalmaznak (43), mennyiségük összefüggést mutat a daganat kiterjedésével, mennyiségi változásuk pedig prognosztikai szereppel bír. Továbbá lehetőségünk nyílt a mérhető reziduális betegség (MRD) meghatározására, MRD pozitivitás esetén pedig rövid időn belül a betegség kiújulása várható (44), így az MRD negativitás elérése a leukémiák után a limfómák kezelésében is fontos terápiás céllá válik a közeli jövőben.

	Előnyök	Hátrányok
Szövetbiopszia 	Gold standard	Invazív
	Nagymennyiségű DNS nyerhető	Követésre nem alkalmas
		Térbeli heterogenitás vizsgálatában korlátozott értékű
	Minimálisan invazív	Gyakran kevés DNS nyerhető
Folyadékbiopszia 	Könnyen ismételhető	Keveredik az egészséges sejtekből felszabaduló keringő DNS-sel
	Monitorozásra kiválóan alkalmas	Nem tumoros állapotok befolyásolhatják (gyulladás, trauma)
	Térbeli heterogenitás vizsgálatára is megfelelő	
	Nehezen hozzáférhető tumorok esetében is használható	

3. ábra – A hagyományos szövetbiopszia és a folyadékbiopszia előnyeinek és hátrányainak összehasonlítása

Mindeddig az intenzív molekuláris genetikai kutatási eredmények tükrében sem veszítettek jelentőségükből a hagyományos klinikai prognosztikai jellemzők, de a jövőben várható, hogy a DLBCL taxonómiája az új eredmények alapján változik majd, és egy komplex, integrált, klinikai és molekuláris faktorokat is figyelembe vevő rizikóbecslő rendszer áll majd a rendelkezésünkre.

2.2.1. A DLBCL elsővonalbeli kezelése

A diffúz nagy B-sejtes limfóma kezelésének célja a beteg teljes gyógyulása. A rituximab bevezetése mérföldkő volt a DLBCL terápiájában, hiszen 15%-kal javította a gyógyulási eredményeket a hagyományos kemoterápiás szerekhez képest (45). Ma az elsővonalbeli immun-kemoterápiás kezeléssel (R-CHOP – rituximab, ciklofoszfamid, vincristin, adriablastin, prednisolon) a betegek kb 60%-ánál érünk el gyógyulást, a maradék 40% azonban visszaeső vagy refrakter, rossz prognózisú betegség. Tekintettel arra, hogy ez utóbbi csoport túlélési esélyei jelentősen elmaradnak az első vonalban meggyógyulókéhoz képest, a célunk az lenne, hogy az elsővonalbeli kezeléssel minél nagyobb gyógyulási arányt érjünk el. Az R-CHOP sikerrátáját javítandó számtalan terápiás próbálkozással találkozhatunk a szakirodalomban. Kezdetben az R-CHOP protokoll modifikálásával kísérleteztek, például a dózis intenzitás növelésével, mely során 21 nap helyett 14 naponként kapták a betegek - 8%-kal nőtt a remissziós arány (46). Ezzel ellentétes irányú törekvésként a dózisredukcióval is próbálkoztak (GOYA vizsgálat), mellyel a szerzők célja a toxicitás csökkentése volt (47). Az elmúlt években pedig a standard kezelésre kevésbé jól reagáló aktivált B-sejt eredetű esetekben a célzott szintetikus kismolekulájú kezelés hozzáadásának jelentőségét vizsgálták. Az egyik ilyen szer a lenalidomid, ami egy immunmodulátor, a cereblon nevű fehérjéhez kötődik, ezáltal antiproliferatív és anti-angiogenetikus hatást fejt ki. Ide sorolható még a B-sejt receptor jelátviteli útvonalában fontos bruton tirozin kinázt gátló ibrutinib, a bcl-2 inhibitor venetoclax és proteaszómagátló bortezomib. Bár a fázis I-II eredmények biztatóak voltak, egyetlen fázis III tanulmányban sem sikerült igazolni a túlélési előnyt a standard kezeléshez képest a teljes vizsgálati populációban (48–51). Jóllehet a teljes betegcsoportra nézve nem, de bizonyos genetikai alcsoportokban mégis javítottak a túlélési arányon. Az R-CHOP lenalidomiddal történő kiegészítése a c-myc transzlokációt hordozó betegekben 15%-kal növelte a gyógyulási arányt (52). A bruton tirozin kináz gátló ibrutinib hozzáadása pedig MYD88 és NOTCH mutációk esetében közel 100%-os tartós remissziót eredményezett, bár idős betegekben a gyakori kardiovaszkuláris mellékhatások, pitvarfibrilláció miatt korlátozottan alkalmazható (53). A biológiai terápiát tekintve a rituximab használata óta a CD79-és tubulingátló hatású

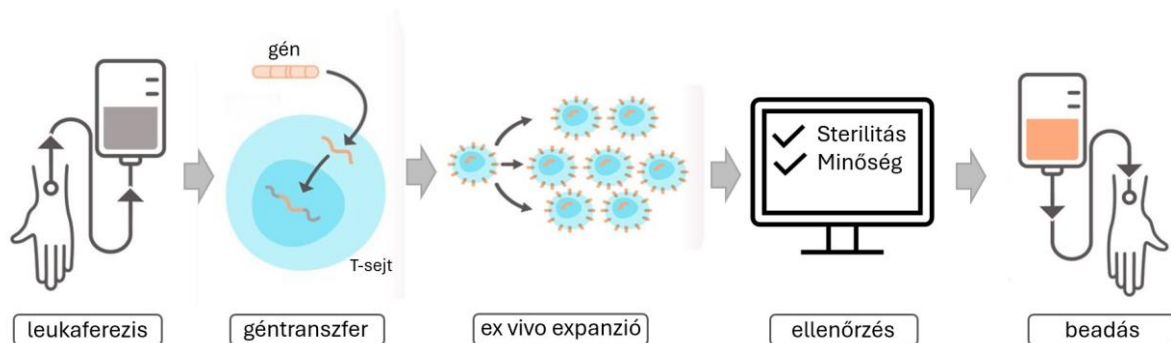
toxin konjugátum, a polatuzumab-vedotin elsővonalbeli kezelésként való bevezetésével sikerült a teljes betegpopuláción 7%-kal javítani a progressziómentes túlélési eredményeket (54). Bispecifikus antitestek közül pedig az epcoritamabbal vannak zajló, ígéretes elsővonalbeli tanulmányok R-CHOP-hoz hozzáadva. Primer mediasztinális B-sejtes limfómában standard kezelésként az R-CHOP14, míg primer agyi DLBCL-ben a R-MPV (rituximab, methotrexat, procarbazin, vincristin) vagy a MATRIX (rituximab, methotrexat, citozin arabinozid, tiotepa) protokoll ajánlott.

2.2.2. Relabáló/refrakter DLBCL kezelése

Az elsővonalbeli kezelésre nem reagáló, vagy 12 hónapon belül visszaeső betegeket primer kemorefrakternek tekintjük, míg valódi relapsusról akkor beszélünk, ha az a remissziót követő egy éven túl jelentkezett. Ez utóbbi betegcsoport másodvonalbeli kezelése viszonylag könnyen definiálható kemo-immunterápia. A CORAL vizsgálat alapján autológ transzplantációra alkalmas betegeknél CG altípusban az R-DHAP (rituximab, dexamethason, nagy dózisú citozin arabinozid, cisplatin), míg ABC csoportban R-ICE (rituximab, ifoszfamid, carboplatin, etopozid) protokoll alkalmazása javasolt, melyet teljes metabolikus remisszió esetén autológ őssejtátültetés követ (55). A komplett remisszió elérése kulcsfontosságú feltétel a sikeres transzplantációhoz, a fenti kezelésekkel azonban a betegek csak mintegy negyedénél teljesül, a többi esetben további, harmadvonalbeli kezelésre van szükség. Ez az adat világosan jelzi a jelenlegi mentőkezelések helyett alternatív terápiás megoldások égető szükségét. Idős, esendő betegeknél transzplantáció nem kivitelezhető, az ő esetükben másodvonalban polatuzumab-vedotin + RB (rituximab, bendamustin) terápia ajánlott. (56)

A primer kemorefrakter betegek esetén másodvonalban immun-kemoterápia helyett immunterápia javasolt. Mivel a T-sejtek a tumorellenes immunválasz effektorsejtjei, jelenleg az immunmoduláció egyik fő célpontjaivá váltak a daganatterápiában. Így született meg a kiméra antigén receptorokat expresszáló T-sejt (CART) kezelés. Az eljárás során első lépésként a beteg saját legyűjtött T-sejtjeit génmanipulálják, mely által a T-sejt-receptorok egy meghatározott célpont ellen módosulnak és további co-stimulatorikus szignált is közvetítenek. Így egy tumorspecifikus CART-sejt jön létre, mely ötvözi a T-sejtek effektor működését és a B-sejtek antigénfelismerő képességét, melynek eredményeként az antigén specificitás és a citotoxikus hatás kombinációjával pusztíthatók a daganatsejtek (4. ábra). Ezután következik a sejtek ex vivo tisztítása és felszaporítása, ideális esetben $1-5 \times 10^8$ darab felhasználható sejtet kapunk. A

CART-készítmény visszaadása előtt limfodeplációs kezelésben részesül a beteg, jelenleg a leggyakrabban használt protokoll ciklofoszfamid és fludarabin kombinációjából áll, egyelőre egységes dozírozás nincs.



4. ábra – A CART-sejtek előállításának sematikus ábrája. Első lépésként a beteg saját T-sejtjeinek gyűjtése történik meg leukaferezis útján. Ezt követően vírusvektorral juttatják a kívánt génszakaszt a T-sejtbe, s az így létrejött CART-t expresszáló sejtek ex vivo felszaporítása következik. Az ellenőrző vizsgálatok után pedig a sejt készítményt visszajuttatják a betegbe.

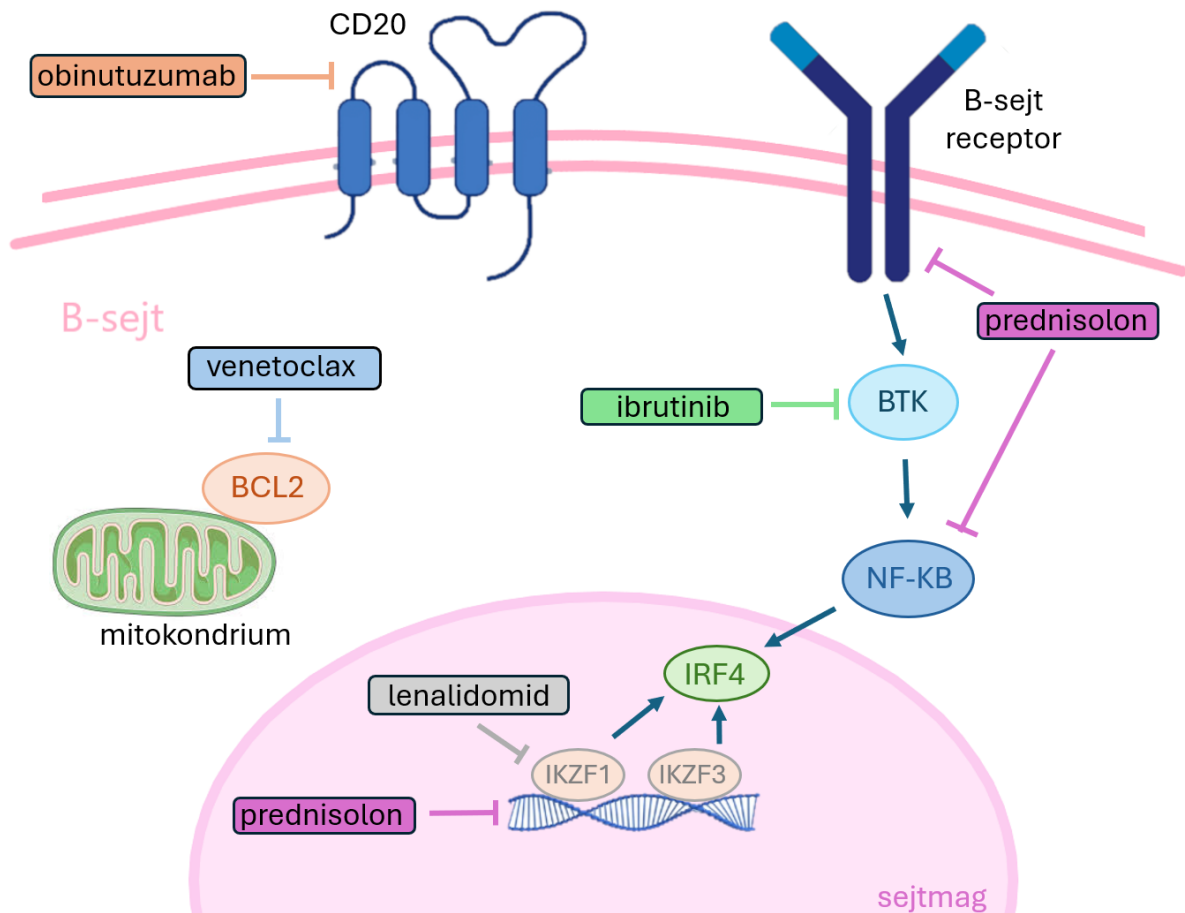
Ma a második generációs, CD19-et célzó CART-sejteket használjuk, melyek a tisagenlecleucel (tisa-cel), az axicabtagene ciloleucel (axi-cel) és a lisocabtagene maraleucel (liso-cel). A nemzetközi irodalomban másodvonalon nagyon biztató eredmények születtek az axi-cel (57) és a liso-cel (58) kezelésekkkel, előbbivel a ZUMA vizsgálatban 65% volt a komplett remissziót elérő betegek aránya, míg a TRANSFORM vizsgálatban a liso-celt kapó betegek 66%-a került komplett remisszióba szemben a standard kezeléssel elért 32% és 36%-hoz képest. A CART terápia sikerességét azonban számos tényező limitálhatja. A megelőző kemoterápiás kezelések száma befolyásolja a kinyerhető T-sejtek mennyiségét és stimulálhatóságát, viszonylag hosszú a leukaferezis és a betanított sejtek visszaadása között eltelt idő, így áthidaló terápia szükséges, illetve speciális mellékhatások fordulhatnak elő, mint citokin felszabadulási szindróma (CRS) és immuneffektorsejt-asszociált neurotoxicitás (ICANS) (59). Ezek felismerése és kezelése tapasztalatot és intenzív osztályos háttérrel igényel, hiszen esetenként súlyos, fatális kimenetelűek lehetnek. Éppen ezért csak jó általános állapotú, komorbiditásokkal nem terhelt betegekben alkalmazhatók biztonsággal. A bővülő irodalmi adatok alapján kiderült, hogy nagy tumortömeg esetén lényegesen kisebb tumorelles hatást tudunk elérni a CART-sejtes kezeléssel, míg a mellékhatások ilyenkor súlyosabb formában jelentkezhetnek. Kétséget keltő jelenség a CART kezelést követő szekunder malignitások kialakulása, mely a vírusvektorok

tumorgenezist aktiváló promoterek hordozásával és genomba történő integrációjával magyarázható. A kezelést követő B-sejt depléció súlyosan csökkent immunglobulin termelést, iatrogén CVID kialakulását eredményezheti, mely tartós intravénás immunglobulin pótlást igényel. Nyitott a kérdés, hogy a sikeres CART terápia után szükséges-e autológ őssejt-transzplantáció. Az eddigi publikációk szerint csak megfelelő állapotban, komplett remisszióban célszerű elvégezni a beavatkozást, mert csak így növeli a tartós remisszió arányát. A CART kezelés alkalmazásában a legnagyobb problémát a súlyos mellékhatások mellett a rendkívüli költségek jelentik, így Magyarországon jelenleg csak klinikai vizsgálat keretein belül érhető el harmadik vagy negyedik vonalbeli kezelésként.

Ugyancsak a T-sejtek tumorsejtekhez való irányítására jöttek létre az elmúlt évtizedben megjelent bispecifikus antitestek, melyek egyik célpontja a T-sejtek felszínén expresszáldó CD3 receptor, másik pedig egy B-sejt felszíni antigén, ami lehet CD19 vagy CD20. A CD3xCD20 targetú antitestek közül a glofitamab és epcoritamab már rendelkeznek törzskönyvi indikációval, relabáló/refrakter csoportban harmadvonalban előbbivel 37%, míg utóbbival 39% volt a komplett remissziót elérő betegek aránya (60,61). A mosunetuzumab agresszív limfómákban nem hozta meg a várt sikert. Szintén bispecifikus antitest a killer T-sejtek mellett a CD19-et célzó blinatumomab, mellyel 37%-os komplett remissziós arányt sikerült elérni a DLBCL-ben a szövettani altípustól függetlenül (62). Mellékhatásokat tekintve a bispecifikus antitesteknél is főleg neurológiai, citokin felszabadulási szindrómához köthető eltérések jellemzők. A bispecifikus antitestek monoterápiában, harmadvonalban alkalmazhatók, és CART kezelést követő relapszusban is leírt hatásosságuk miatt rendkívül ígéretes gyógyszerek, bár hazánkban még ezek is csak fázis három klinikai vizsgálatban érhetőek el.

További immunterápiás lehetőségként a B-sejteken ható monoklonális antitestek közül a CD19 ellenes tafasitamabot vizsgálták, mely önmagában nem, de lenalidomiddal kiegészítve autológ transzplantációra nem alkalmas relabáló/refrakter esetekben 33%-os remissziós rátát eredményezett (63). Az antitest-toxin konjugátumok között a szintén anti-CD19 hatású alkiláló citosztatikum, a loncastuximab-teserin monoterápiában is hatékonynak bizonyult transzplantációra nem alkalmas, idős betegekben (64). A korábban már említett polatuzumab-vedotin úgyszintén 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.

A célzott terápiák kombinációjaként megalkotott VIPOR (venetoclax, ibrutinib, prednisolon, obinutuzumab, lenalidomid) séma egyenként célozza a DLBCL patomechanizmusában szerepet játszó legfontosabb jelátviteli útvonalakat (5. ábra).



5. ábra – A VIPOR protokoll összetevőinek hatásmechanizmusa és a gátolt jelátviteli útvonalak a B-sejtben. Rövidítések: BCL2 = B-sejt limfóma-2 fehérje, BTK = bruton tirozin kináz, IKZF1/IKZF3 = Ikaros fehérjecsald 1-es és 3-as cinkujj proteinje, IRF4 = interferon szabályozó fehérje 4, NFκB = nukleáris faktor kappa B

Relabáló/refrakter betegekben alkalmazva a PFS24 34%, míg az OS24 36% volt. A kemoimmunoterápiára egyébként is rosszabul reagáló, myc és bcl-2 transzlokációkat hordozó GC altípusokban különösen hatékonyak bizonyult ez a protokoll. A leggyakoribb mellékhatások, mint trombocitopénia, neutropénia és anémia, a kombinált kezelés által előidézett csontvelő depresszióhoz köthetők (65). A célzott terápiák együttes alkalmazása azonban meglehetősen drága, és bár jelenleg valamennyi komponense törzskönyvezett különböző hematológiai betegségekben, DLBCL-ben még egyik sem, ez pedig komoly gátat szab az on-label

alkalmazásnak. A VIPOR protokoll időzítése a mentőkezelésben még nem teljesen tisztázott, egyelőre harmadik vonalban vizsgálják, azonban rendkívül ígéretes kombináció, hiszen magában hordozza a nagyrizikójú DLBCL-es betegeknél akár a kemoterápia-mentes elsővonalbeli kezelés megteremtésének lehetőségét.

2.2.3. Autológ transzplantáció alkalmazása DLBCL-ben

Diffúz nagy B-sejtes limfómában autológ őssejtátültetést nagyrizikójú betegeknél 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 elsővonalbeli transzplantációja thiotepa tartalmú kondicionáló kezeléssel vitathatatlanul ajánlott (66,67). Nagyrizikójú, nagy kiindulási IPI-vel rendelkező betegek, illetve a double hit és triple hit esetek elsővonalban történő transzplantációja megfontolandó (68,69), egyes tanulmányok szerint hosszabb túlélést eredményez, ha az elsővonalbeli sikeres kemoterápiás kezelést autológ transzplantációval konszolidáljuk. Valódi relapszus esetén arra alkalmas betegeknél a mentő kemoterápiát ideális esetben szintén autológ őssejtátültetés követi. Árnyalja a képet, hogy a relapszusok jelentős hányada továbbra sem reagál az immunkemoterápiára, és ezeknél a betegeknél a hagyományos kezelésekkal nem tudunk tumormentes állapotot elérni. A transzplantáció sikerességéhez viszont a beavatkozást megelőzően PET/CT-vel igazolt tumor negatív állapot, Deauville 1-2-3 optimális. Amennyiben sikerül a mentőkezeléssel komplett remissziót elérni, a transzplantáció elvégzése mindenképp túlélésbeli előnyt jelent. Ha ez nem valósul meg, a beavatkozás eredményessége csökken, és jelentősen nő a korai relapszus rizikója. 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. Az új immunterápiák zászlóshajójaként a CART sejtes kezelés forradalmasította a másodvonalbeli kezelést, hiszen a standard kemoterápiához képest jelentősen javult a komplett remissziót elérő betegek aránya (66% vs. 36%). Az ígéretes eredmények ellenére a tartós remisszió és hosszútávú túlélés azonban közel sem teljes (70). 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. A bispecifikus antitestek szintén inkább a transzplantáció után visszaeső betegek kezelésében állnak rendelkezésre.

A modern, célzott kezelésekkel megjelent eredmények biztatóak, de látható, hogy az új terápiás lehetőségek bővülő palettája ellenére a relabáló és refrakter DLBCL-es betegek kezelése még mindig nagy kihívás a klinikusok számára, és a valódi terápiás siker továbbra is várat magára. A sejtherápia és a bispecifikus antitestek megalkotása forradalmasította a másodvonalbeli kezelést, megingatva az autológ transzplantáció szerepét. Magyarországon azonban a modern szerek elérhetősége korlátozott, így a valóságban a legtöbb visszaeső/refrakter DLBCL-es beteg másodvonalban továbbra is hagyományos kemo-immunterápiás mentőkezelésben részesül - meghagyva a CART-sejt kezelést harmadik-negyedik vonalbeli lehetőségnek -, ahol a standard mentőkezelés után a konszolidáció részeként autológ őssejtátültetés következik. A jelenlegi álláspont a harmad/negyedvonalbeli immunkezelések esetében is az, hogy mind relabáló, mind refrakter betegeknél az első komplett remisszió állapotában autológ transzplantáció javasolt. Egyelőre a transzplantációval jóval nagyobb tapasztalatunk van, szélesebb körben alkalmazható, az immunterápiák magas költsége korlátozza az elérésüket, és további limitáló tényező a kevésbé feltérképezett hosszú távú mellékhatás profil. Ebből kifolyólag az autológ őssejtátültetés az új terápiák érájában is még mindig az egyik legfontosabb alappillére a relabáló/refrakter diffúz nagy B-sejtes limfóma kezelésének. A transzplantált betegek kb 50%-ában eredményez tartós remissziót és gyógyulást, mellyel összevethetők a modern kemoterápia mentes kezelésekkel elért adatok (71). Az arra alkalmas betegek kiválasztása azonban kardinális, mint ahogyan az időzítés és a transzplantáció sikerességét befolyásoló tényezők vizsgálata is.

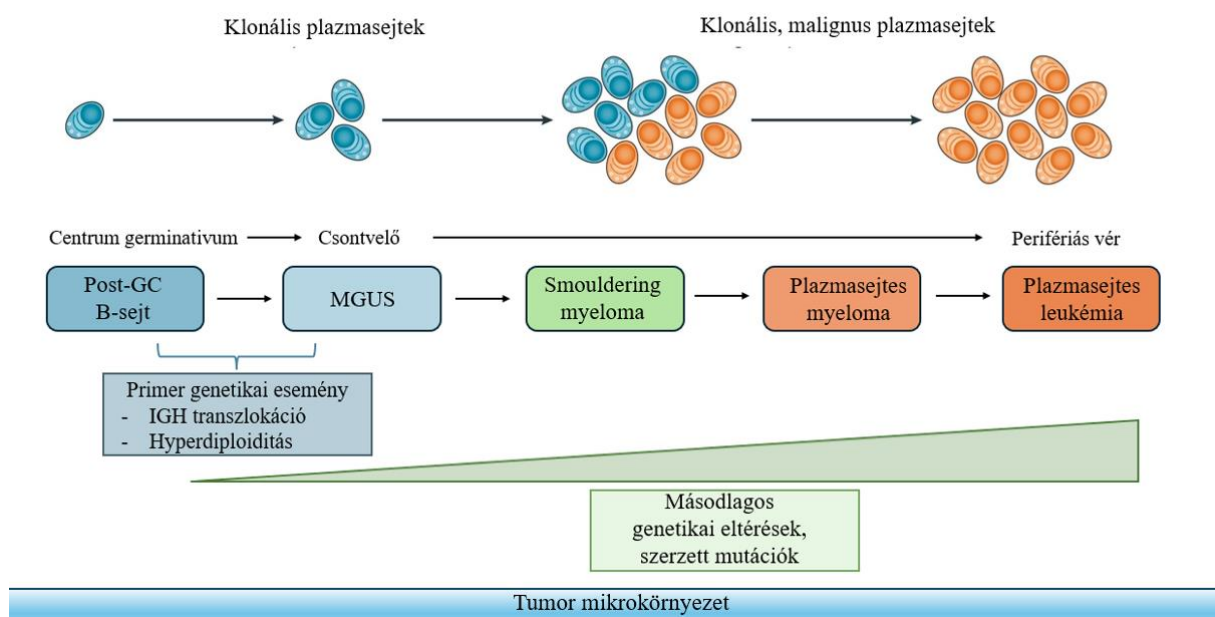
2.3. Plazmasejtes mielóma

A plazmasejtes mielóma egy B-sejtes neoplazma, mely monoklonális immunglobulin szintézisére képes abnormális plazmasejtek proliferációjaként definiálható. A csontvelő leggyakoribb rosszindulatú megbetegedése, a hematológiai malignitások 13%-át teszi ki. Elsősorban idősebb betegeket érint, előfordulása az életkor előrehaladtával párhuzamosan nő, a diagnóziskor az átlagéletkor 65 év, egyértelmű férfi dominancia jellemzi (72). Európában a betegség incidenciája 5-6/100.000 lakos/év, a prevalencia a jobb túlélési eredményeknek köszönhetően folyamatosan növekszik. A betegség pontos etiológiája ismeretlen, öröklött hajlam és környezeti tényezők együttesen játszhatnak szerepet a kialakulásában.

Klinikai megjelenési formái a plazmasejtes mielóma, a plazmocitóma és a plazmasejtes leukémia (73). Kialakulását szinte minden esetben megelőzi egy előfázisnak mondható premalignus, tünetmentes állapot, a monoklonális gammopathia (MGUS) (74). Ezekben az esetekben a csontvelői plazmasejtek aránya és a monoklonális fehérje mennyisége nem éri el a diagnózishoz szükséges mértéket és szervkárosodás sincs jelen. Amennyiben a laboratóriumi diagnosztikus kritériumok teljesülnek, de szervi érintettség továbbra sem társul, parázsló (smouldering) mielómáról beszélünk (75). Tünetek hiányában gyakran nem kerül felismerésre. A fenti entitások progressziójával alakul ki a definitív mielóma, mely ugyan már tünetképző, de nem specifikus eltérések jellemzők, ami megnehezíti a betegség felismerését, gyakran hónapok telnek el az első tünetek megjelenése és a diagnózis megszületése között. A leggyakoribb tünetek a plazmasejtek kóros fehérjetermelésével és fokozott osteoclast aktivitással magyarázhatók, és az ún. CRAB kritériumokkal foglalhatók össze: C – hypercalcaemia, R – veseérintettség, A – anaemia, B – litikus csontléziók. Ezek közül legtöbbször a csontfájdalom és patológiás csonttörések fordulnak elő, de gyakori tünetek a csontvelő érintettség következtében kialakult vérszegénység, alacsony vérlemezkeszám és a normális immunglobulinok hiányában fellépő visszatérő infekciók. Az esetek 10%-ban veseelégtelenség háttérében igazolódik (76).

Patogenezisében citogenetikai eltérések, génmutációk és epigenetikai módosulások egyaránt szerepet játszanak, amelyek a klonális plazmasejt szaporulathoz és kóros fehérjetermeléshez vezetnek. Ezek közt kétféle alapító eltérést különböztethetünk meg, a hiperdiploiditást és az immunglobulin nehézláncát (IgH) kódoló génszakaszt érintő transzlokációkat, melyek kb 50-50%-ban fordulnak elő. Előbbi során a páratlan kromoszómák triszómiája alakul ki, és kedvezőbb prognózissal társul. Az IgH gén áthelyeződés általában 5 gyakran fellelhető altípusban manifesztálódik: a leggyakoribb a t(11;14), ami magas cyclin-D1

expresszióval és jobb túléléssel jár, ezt követi a t(4;14), és viszonylag ritkább típusok, mint a t(6;14), t(14;16) és t(14;20) eltérések, mely utóbbi kettő döntően rosszabb kimenetelű. Mindkét mechanizmus a cyclin D szabályozási zavarához vezet, ami így vélhetőleg egy korai patogenetikai esemény a mielóma kialakulásában (77). A fenti alapító eltérések mellett számos egyéb másodlagos, későbbi esemény ismert, mint 13q14 deléció, 17p13 deléció vagy az 1q21 amplifikáció, ezek szintén rossz prognosztikai értékűek. Pontmutációk közül jelentősek a KRAS, NRAS és BRAF proto-onkogéneket érintő aktiváló mutációk (78). A rendkívül változatos genetikai eltérések jól tükrözik a betegség sokszínűségét. Az alábbi sematikus ábrán (6. ábra) a plazmasejtes mielóma kialakulását szemléltetjük.



6. ábra – A plazmasejtes mielóma kialakulásának sematikus ábrája. Rövidítések: GC = *germinalis centrum*, IGH = *immunglobulin nehézlánc*, MGUS = *nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopathia*

A diagnózis korábban a betegséggel összefüggő szervkárosodások (CRAB) kimutatásán alapult, de fennállt az igény egy olyan szempontrendszerre, amellyel még a szervkárosodások kialakulása előtt lehetőségünk van a betegség felismerésére és a progresszió lassítására. A ma érvényben lévő, 2016-os Nemzetközi Mielóma Munkacsoport kritériumrendszere szerint a CRAB tünetek mellett a klonális plazmasejtszaporulat kimutatása, a 60% feletti csontvelői plazmasejt arány, 100 feletti szérum szabad könnyűlánc-arány és MR vizsgálattal detektált egynél több fokális mielómás lézió jelentik a diagnózis alapját (79). A csontvelői minta származhat aspirációból és biopsziából is. A mintában lévő plazmasejtek elkülönítésére az

áramlási citometria módszer a legalkalmasabb. A plazmasejtek sajátos sejtfelszíni markere a CD138, emellett változó intenzitású CD38 expresszió is jelen van. A normális plazmasejtek CD19-pozitív, de CD56-negatív fenotípusúak, míg malignus változatuk CD19-negatív és CD56-pozitív. A CD27 és CD117 markerek a sejtek érettségének és proliferációs aktivitásának megítélésére szolgálnak. FISH vizsgálattal elengedhetetlen legalább a rossz prognózisú t(4;14), t(14;16) és del(17p) kromoszóma eltérések analízise. A plazmasejtek által termelt monoklonális fehérjék kimutatása történhet szérumból és vizeletből egyaránt, melyre a hagyományos immunfixációs módszerhez képest az újabban alkalmazott tömegspektrometria jóval érzékenyebb. A szérum M-protein leggyakrabban IgG és IgA típusú, míg az IgD, IgE és IgM típusok előfordulása kivételes, a valódi nonszekretoros esetek aránya pedig mindössze 1% körül van. Kiegészítő diagnosztikus laborvizsgálatként teljes vérkép, vörösvérsejt süllyedés, szérum calcium szint, LDH, albumin és béta-2-microglobulin meghatározása szükséges. A lítikus csontléziók detektálására fontos a predilekciós csontok (koponya, gerinc, medence) röntgen vizsgálata, a jóval magasabb szenzitivitású low-dose CT vagy teljes test MRI kisebb csontléziók kimutatására is alkalmas. A lágyszöveti eltérések esetében MR vizsgálat, esetleg PET/CT segíthet (80).

A stádium megállapítására és prognózis becslésére évtizedekig a klasszikus Durie-Salmon osztályozást használtuk, ezt 2005-ben váltotta fel a Nemzetközi Besorolási rendszer, az ISS (International Staging System). Ebben két könnyen reprodukálható laboratóriumi paraméter, a szérum albumin és béta-2-microglobulin szint alapján három eltérő rizikójú csoportba sorolhatók a betegek, melyben az egyes csoportok túlélése élesen elkülönült. A legfrissebb, 2014-ben kiadott ajánlás az ISS módosított változata, az R-ISS (Revised International Staging System), mely kiegészült a nagyrizikójú citogenetikai eltérésekkel és az LDH szinttel. Szintén prognosztikai értékű a terápiára adott válasz minősége, melyet a csontvelőben detektálható reziduális plazmasejtek, illetve a szérumban és vizeletben mért M-protein mennyisége alapján objektívizálhatunk (81). Az elmúlt években a mielómában is lehetővé vált a minimális reziduális betegség mérése, az MRD negativitás elérése kedvező kimenetelt jelez (82).

A plazmasejtes mielóma jelenleg nem gyógyítható betegség, lefolyására remissziók és relapszusok váltakozása jellemző. A terápiás célunk a relapszusok közötti remissziós periódusok elnyújtása, de a kezelést a rendkívüli genetikai sokszínűség és a betegek általában idősebb életkora nehezíti. Kezdetben mielotoxikus kemoterápiás, főleg antraciklin és alkiláló szerekből álló sémák jelentették a terápiát. Mérföldkő volt a kezelésben a nagy dózisú

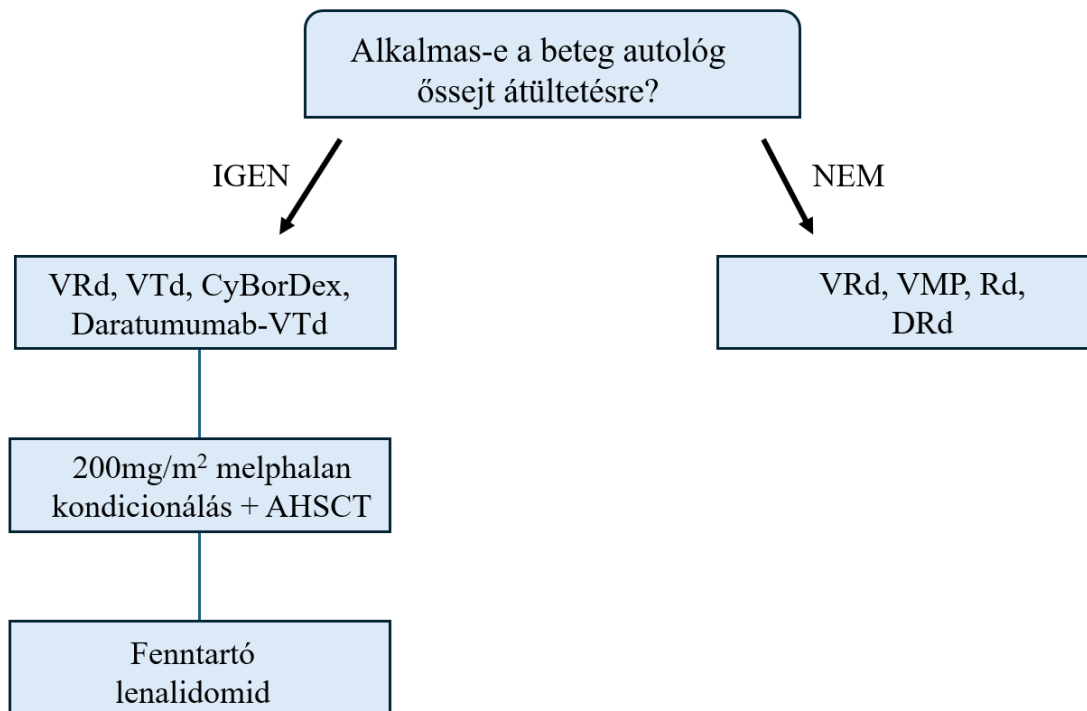
melphalan alapú autológ őssejtátültetés bevezetése, mellyel mind a progressziómentes-, mind a teljes túlélés jelentősen javult, 80%-os 3-éves teljes túlélést eredményezve. Jelenleg ez a plazmasejtes mielóma kezelésének arany standardja az arra alkalmas betegekben. Áttörő sikert jelentett az új hatásmechanizmusú, nem csontvelőtoxikus szerek kifejlesztése. Az egyik ilyen gyógyszercsoport az immunmoduláló szerek, amelyek angiogenezist gátló, közvetlen apoptózist indukáló és T-és NK-sejtekre gyakorolt hatásuk miatt jelentős mielómaellenes hatással bírnak. Ma a legfontosabb képviselője a lenalidomid, illetve a harmadik generációs pomalidomid, mely kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkezik. Ezután kerültek bevezetésre a proteaszóma-inhibitorok, amelyek az NFκB útvonalon fejtik ki a kóros sejtek apoptózisát elősegítő hatásukat. A bortezomib után a karfilzomibot törzskönyvezték a plazmasejtes mielóma kezelésében. Legújabb szer pedig az ixazomib, mely szájon át szedhető gyógyszer. A fent említett új hatásmechanizmusú szerek steroiddal kiegészítve a mielóma kezelésének alappilléreivé váltak, kiváltva a kemoterápia-alapú, magas toxicitással járó protokollokat. Az immunterápia fejlődésével a mielóma kezelésében is megjelentek a monoklonális antitestek. Az első képviselője az anti-CD38 hatású daratumumab komplement-mediált tumorsejt lízist és antitest dependens citotoxikus hatást fejt ki.

2.3.1. Plazmasejtes mielóma elsővonalbeli kezelése

A mielóma kezelésének alapelve a gyors klonális evolúció megelőzésére, hogy legalább hármas kombinációjú terápiát alkalmazzunk. Az elsővonalbeli kezeléssel a fő célunk a lehető legmélyebb terápiás választ elérni, és a relapszust késleltetni. Ma az első vonalbeli terápiát alapvetően meghatározza a beteg általános állapota, és autológ csontvelő átültetésre való alkalmassága. Ennek objektívizálására többféle pontrendszer áll rendelkezésünkre (83,84). A törékeny betegek korai azonosítása fontos, hiszen az ő esetükben súlyosabb toxicitással kell számolnunk, gyakrabban kényszerülünk a terápia megszakítására és magasabb a halálozási arány is. Amennyiben a beteg alkalmas nagy dózisú melphalannal egybekötött autológ transzplantációra, a terápiás tervünk az indukció, őssejtgyűjtés, kondicionálás, transzplantáció és fenntartó kezelés együtteséből áll, melyek egy terápiás vonal részelemei. Ilyen esetekben indukcióként kombinációs, ún. triplet kezelést alkalmazunk. Immunmodulánst, proteaszómagátlót és steroidot minden protokollnak tartalmaznia kell, illetve ez kiegészíthető monoklonális antitestekkel. Az elsővonalbeli ajánlás korábban a VTD (bortezomib, thalidomid, dexametazon) és újabban a VRD (bortezomib, lenalidomid, dexametazon) kombináció, nagy rizikójú citogenetikai eltéréssel rendelkező beteg esetében daratumumab hozzáadásával. A

triplet kezelésből általában 4-6 ciklust alkalmazunk, s a kezelések közben szükséges az őssejtek legyűjtése. Minél mélyebb a transzplantáció előtt elért terápiás válasz, annál jobb túlélés várható. A kondicionálás és őssejtátültetés után fenntartó lenalidomid kezelés javasolt. A nagyrizikójú betegeknél megfontolható egy korai, 3-6 hónapon belüli tandem transzplantáció elvégzése, ami bár az OS-t javítja, de az irodalmi adatok alapján PFS-beli előnnyel nem jár.

Idős, komorbiditásokkal terhelt, rossz általános állapotú betegeknél a transzplantáció nem kivitelezhető. Ilyen esetben elsővonalon standard rizikó esetén lenalidomid és dexametazon kombinációját javasoljuk, mely kiegészíthető daratumumabbal. Amennyiben lenalidomid nem alkalmazható, VMP kezelés javasolt. Nagy rizikójú betegeknél VRD és daratumumab együttesen szükséges (85,86). A plazmasejtes mielóma elsővonalbeli kezelésének algoritmusát az 7. ábra szemlélteti.

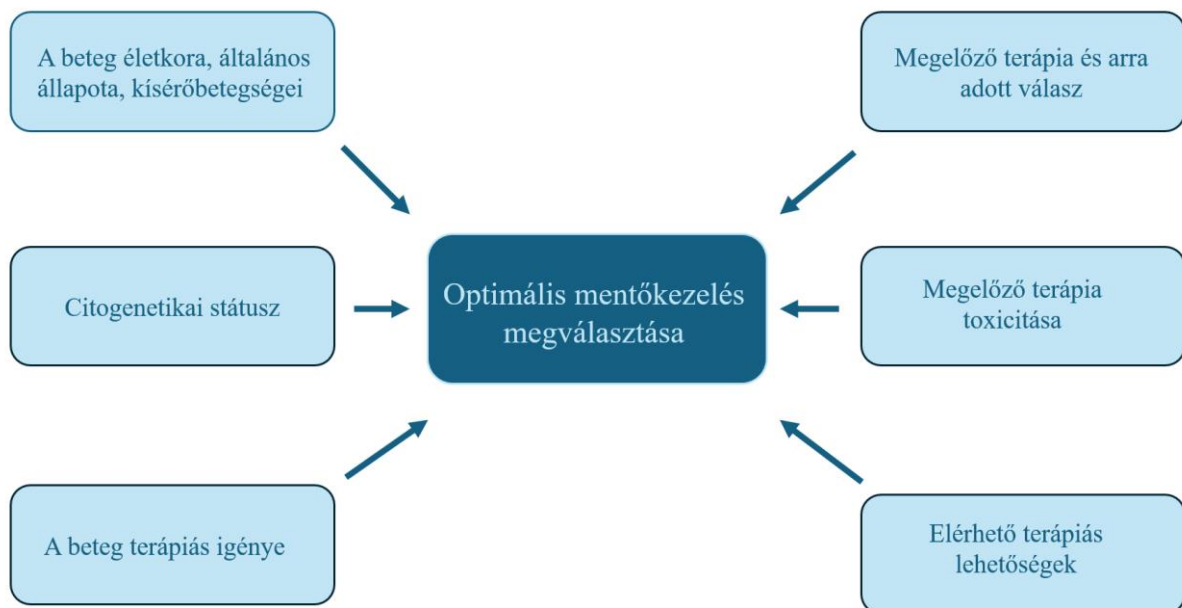


7. ábra – Az EHA-ESMO irányelvei a plazmasejtes mielóma elsővonalbeli kezelését illetően. Rövidítések: AHSCT = autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció, CyBorDex = ciklofoszfamid-bortezomib-dexametazon, DRd = daratumumab-lenalidomid-dexametazon, Rd = lenalidomid-dexametazon, VMP = bortezomib-lenalidomid-prednisolon, VRd = bortezomib-lenalidomid-dexametazon, VTd = bortezomib-thalidomid-dexametazon

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, társbetegségei és a HLA-identikus donorok elérhetősége miatt korlátozott.

2.3.2. Refrakter/relabáló plazmasejtes mielóma kezelése

Ma a mielóma másodvonalbeli kezelését számos tényező együttesen határozza meg (8. ábra). Fontos szempont a beteg általános állapota, a citogenetikai státusza, az elsővonalbeli kezelés típusa és az arra adott válasz időtartama, valamint annak toxicitása. Ennélfogva nincs standard kezelés, a megfelelő terápiás hatás a személyre szabott, rizikóadaptált kezeléstől várható. A másod-harmadvonalbeli kezelések helyes megválasztása nagy körültekintést igényel. Egyrészt a modern szerek korai alkalmazása hamar multidrog rezisztenciához vezethet, másrészt a rosszul választott terápiás kombinációk a magas költségek ellenére szuboptimális terápiás választ eredményezhetnek.



8. ábra – A relabáló/refrakter plazmasejtes mielóma terápiaválasztásának összetett algoritmusa

A VRd tripletre primeren refrakter betegek kezelése nagy kihívás. A dupla refrakter betegek esetében a bispecifikus antitestek és a CART kezelés jelenthetnének megoldást, de ebben az indikációban ezek még nincsenek törzskönyvezve. A valóságban ilyenkor 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 feltétlenül kell 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 bortezomibbal vagy karfilzomibbal, esetleg daratumumabbal történő kombinációja lehet alternatíva (87,88).

A VRd kezelés után kialakult relapszus kezelésében a CD38 ellenes monoklonális antitestek nagy hatékonyságúak. Amennyiben a betegség lenalidomidra érzékeny, másodvonalon a daratumumab-lenalidomid-dexametazon triplet a leggyakrabban alkalmazott protokoll, de az a szintén CD38-ellenes isatuximab és a SLAMF7 gátló elotuzumab is jó eredménnyel alkalmazható (89,90). A TOURMALINE vizsgálat igazolta, hogy a folyamatos proteaszómagátlás és immunmoduláció a nagyrizikójú betegekben is tartós progressziómentes túlélést eredményez, így a tisztán per os szedhető készítményekből álló ixazomib-lenalidomid-dexametazon kiváló mellékhatásprofiljával szintén jól alkalmazható második vonalon (91). Bár kettős kombinációkat alapvetően nem preferáljuk a mielóma kezelésében, törekeny betegnél másodvonalon a lenalidomid-dexametazon párosítás megfontolható.

Lenalidomidra refrakter betegeknél alternatív immunmoduláns jön szóba. Amennyiben a betegnél a korábbi bortezomib kezelés nem okozott súlyos polyneuropathiat, másodvonalon is adható bortezomib tartalmú triplet, pomalidomiddal és dexametazonnal kiegészítve, míg neuropathia esetén daratumumab-pomalidomid-dexametazon, mellyel az APOLLO vizsgálatban 12.4 hónapos medián progressziómentes túlélést és 9%-ben MRD-negativitást írtak le (92). Harmadik vonalon leggyakrabban újabb generációs proteaszóma inhibitorral és/vagy immunmodulánssal és egyéb monoklonális antitesttel próbálkozhatunk, így karfilzomib-lenalidomid-dexametazon, 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 az úgynevezett pentarefrakter betegség fogalma, melynek kezelésében a hagyományos hatásmechanizmusú gyógyszerek már nem hatékonyak, és ilyenkor jelentősen csökken a várható túlélés. Ebben a betegcsoportban új terápiás lehetőség a belantamab mafodotin, (BCMA [B-sejt-érési antigén] inhibitor konjugált citotoxikus microtubulus-inhibitor [MMAF]), mellyel

a DREAMM-2 vizsgálatban 1 éves PFS-t igazoltak. A szelektív XPO1-inhibitor selinexor hatását pentarefrakteritás esetén a STORM vizsgálatban igazolták, bár a trombocitopénia és vérzéses események nagy arányban fordultak elő (93). A rezisztenciáért felelős proteinek degradációját elősegítő iberdomid szintén ígéretes. Páratlan hatékonyságot mutattak a CART-sejtes vizsgálatok és bispecifikus antitestek a multidrog rezisztens betegségek terápiájában. A CART kezelésben a leggyakoribb sejtfelszíni célpont a BCMA (idecabtagene vicleucel [ide-cel], ciltacabtagene autoleucel [cilta-cel]), míg BCMA-negatív betegség esetén a CD138, CS1 és GPRC5D antigéneket célzó CAR jelenthet alternatívát. A cilta-cel hatékonyságát a CARTITUDE-1 tanulmányban vizsgálták. Negyedik terápiás vonalban alkalmazva 27.7 hónapos követési időnél a PFS 54.9% volt, ami jelentősen meghaladta az addig publikált túlélési eredményeket (94). A KarMMA vizsgálatban pedig az ide-cellel sikerült 1 éves progressziómentes túlélést elérni pentarefrakter betegeknek (95). Természetesen a mielóma kezelésében is érvényesek a CART kezelést a korábbi fejezetben részletesen ismertetett limitáló tényezők, a fenti eredmények biztató volta ellenére pedig látható, hogy a betegek egy része a CART kezelés után is visszaesik. Ezekben az esetekben a bispecifikus antitestek nagyon ígéretesek, kifejezetten fontos szerepük lehet sürgős kezelési indikáció esetén, amikor nincs idő a limfocita ferezist és a CART előállítását megvárni. 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. Az impozáns eredmények mellett azonban a mellékhatások nagy számban fordultak elő, CRS a betegek 67-70%-ában alakult ki (96–98). Az FcRH5 antigént célzó cevostamabbal még folyamatban vannak a vizsgálatok. A bispecifikus antitestek elérhetősége azonban meglehetősen korlátozott.

2.3.3. Autológ őssejt-transzplantáció szerepe plazmasejtes mielómában

A plazmasejtes mielóma jelenleg sem gyógyítható betegség, de a bővülő terápiás lehetőségek mellett egyre hosszabb teljes túlélés várható. Az alkalmazott kezelésekkel a progressziómentes túlélés növelésén túl az életminőség javítása a célunk. A modern terápiás lehetőségek ellenére az autológ őssejtátültetés továbbra is sarokkö a kezelésben. Egyrészt, a mielóma elsővonalbeli kezelésének megingathatatlan eleme arra alkalmas betegekben. A Total Therapy III tanulmány eredményeit nemrég publikálták, melyben a nagy dózisú melphalan terápiával egybekötött autológ transzplantációval a vizsgált betegekben a PFS 5.6 év volt, míg 15 év után a betegek 27.9%-a még remisszióban volt (99). A beavatkozás mortalitása is jelentősen csökkent az évtizedek alatt, jelenleg 1% körül mozog. A tervezett tandem

transzplantáció iránt szintén fennmaradt az érdeklődés, amelyet a viszonylag alacsonyabb költségek mellett elérhető nagyobb remissziós arány magyaráz. A második össejtátültetés pedig még mindig fontos lehetőség a relabáló/refrakter betegek esetében.

A második, nem tandem autológ össejtátültetés gondolata a 2000-s évek elején fogalmazódott meg. A relabáló betegség sikeres kezelése után mintegy ismételt konszolidációként értelmezhető a beavatkozás. Hatékonyságát számos publikáció igazolta. 2006-ban az első nagy retrospektív tanulmányban 6.9 hónapos medián PFS-t és 29 hónapos OS-t igazoltak a második ASCT után (100). Egy másik vizsgálatban a medián PFS 8.5 hónap, az OS 20.7 hónap volt (101). 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 két éven belül jelentkezett, a beavatkozással csak 9.8 hónapos, míg 24 hónapon túli relapszus esetén 17.3 hónapos PFS-t írtak le. A különbség megmutatkozott a teljes túlélésben is (medián OS 28.47 vs. 71.3 hónap) (102). 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% (103). A Karolinska Egyetemen a második AHST eredményeit hasonlították össze a proteaszóma gátlókkal és immunmodulátorokkal relabáló betegekben. Második autológ transzplantáció esetén 4 éves medián OS-t sikerült elérni, szemben a másik csoportban igazolt 3.3 évvel. Azt is igazolták, hogy a második össejtátültetést az első transzplantáció utáni első relapszusban célszerű elvégezni, mert így javítja leginkább a PFS-t és az OS-t (104).

Ezek az eredmények rávilágítanak a betegek kiválasztásának és az optimális időzítésnek a 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, ezek képezik az intenzív kutatások tárgyát, míg a második autológ transzplantáció háttérbe szorult, az elmúlt években nem született tudományos publikáció. Azonban az új terápiák rendkívüli költsége, mellékhatásprofilja és elérhetősége korlátozza az alkalmazásukat, ezzel szemben a második autológ össejtátültetés jól ismert, biztonságos és finanszírozott kezelési lehetőség relabáló plazmasejtes mielómában.

3. Célkitűzések

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

1. az autológ őssejt-transzplantáció biztonságosságának, 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.

A plazmasejtes mielómás betegek második transzplantációja kapcsán vizsgáltuk

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.

4. Betegek és módszerek

4.1. Diffúz nagy B-sejtes limfómás 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. Minden, 2010. január 1. és 2021. június 30. között DLBCL miatt transzplantált beteg beválasztásra került. 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 diagnózisa minden esetben szövettani vizsgálaton alapult, 2015-től a Hans algoritmus szerint. A választott kezelési protokollok, mind elsővonalban, mind a mentőkezeléseket illetően, a diagnóziskor aktuálisan érvényben lévő szakmai ajánlásokhoz igazodtak. A PET/CT felvételek értékelése az érvényben lévő 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 (legalább parciális remisszió), 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 elsővonali kezelés utolsó ciklus kezelésétől számított egy éven túli kiújulásként definiáltuk. Újabb szövettani mintavétel rutinszerűen nem történt, csak késői relapszus (>5év) vagy szokatlan lokalizáció esetén. A mentőkezeléseket a PET negatív státusz eléréséig folytattuk. A PET pozitivitást csak azokban az esetekben fogadtuk el, melyeknél a rendelkezésre álló valamennyi terápiás lehetőség ellenére sem tudtunk komplett remissziót előidézni, tehát elértük a lehető legjobb terápiás választ. Ezekben az esetekben legalább parciális remisszió alakult ki, 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, antivirális, antifungális és antibiotikus kezelést is alkalmaztunk. Amennyiben szükség volt hemoszupportációra, szűrt és irradiált készítményeket alkalmaztunk. A transzplantáció-asszociált mortalitást a betegség progresszió kivül 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 elhalálózását tekintettük. Az EFS esetén szintén a transzplantáció idejétől a bekövetkezett eseményig (progresszió, halálozás, második malignitás, új terápia indítása) eltelt időt vizsgáltuk hónapokban.

A statisztikai elemzéseket 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 ábráztuk és log-rank (Mantel-Cox) tesztekkel hasonlítottuk össze. A $p < 0.05$ értéket tekintettük statisztikai szempontból szignifikánsnak.

A vizsgálati protokollt a helyi etikai bizottság jóváhagyta (DE RKEB/IKEB H.0290-2021, időpont: 2021. április 30.), a tanulmányt a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően végeztük el.

Diffúz nagy B-sejtes limfómás 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 őssejt átültetésen, vizsgálatunkba valamennyi beteg beválasztásra került. A legfontosabb jellemzőket az 1. táblázatban foglaltuk össze. A diagnóziskor a betegek medián életkora 55 év volt (17-73), a DLBCL-re jellemző módon többségük (54.3%) férfi volt. 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, döntő többségükben központi idegrendszeri érintettség miatt (11 esetben primer agyi DLBCL, 8 esetben szisztémás és agyi érintettség, 4 esetben PMBCL). További 39 primer refrakter és 53 relabáló beteg pedig mentőkezelés részeként esett át a beavatkozáson. Elsővonalbeli kezelésként túlnyomórészt RCHOP immunkemoterápiás protokollt alkalmaztunk. Egyidejű szisztémás és központi idegrendszeri érintettség esetén ezt nagy dózisú metotrexáttal egészítettük ki, míg primer agyi DLBCL-ben RMPV kezelésben részesültek a betegek. A leggyakrabban alkalmazott mentőkezelés az RDHAP 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 transzplantáció előtt 2 beteg részesült sugárkezelésben, 4 betegnél pedig a konszolidáció részeként az őssejtátültetés után alkalmaztunk radioterápiát. 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.

Vizsgálat időtartama		2010-2021
Betegszám		116
Nem	Férfi	63 (54.3%)
	Nő	53 (45.7%)
Életkor a diagnóziskor	Medián	55
	Intervallum	17-73
DLBCL szövettani altípus	GC	19 (16.3%)
	non-GC	36 (31%)
	NOS	61 (52.5%)
PCNSL		11 (9%)
B-tünet	Van	43 (37%)
	Nincs	73 (63%)
Ann Arbor stádium a diagnóziskor	I-II	23 (19.8%)
	III-IV	93 (80.2%)
IPI a diagnóziskor	0-1	30 (25.8%)
	2	39 (33.6%)
	3-5	47 (40.5%)
ECOG PS	0-1	102 (88%)
	2	14 (12%)
Életkor az AHSCT idején	Medián	58
	Intervallum	18-74
Megelőző terápiák száma	1	16 (13.8%)
	2	58 (50%)
	3	40 (34.5%)
	4	2 (1.7%)
AHSCT előtti válasz a PET/CT-n	Parciális remisszió	47 (40.5%)
	Komplett remisszió	69 (59.5%)
Kondicionáló kezelés	R-BEAM	92 (79.4%)
	TBC	24 (20.6%)
Beadott őssejtek száma	Intervallum (x10 ⁶ /tskg)	2.68-9.69
Engraftment ideje	Intervallum (napok)	7-18
	Átlag (napok)	9.4

1.táblázat – A betegek legfontosabb demográfiai és klinikai jellemzői a diagnóziskor és a transzplantáció kapcsán. Rövidítések: AHSCT = autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció, DLBCL = diffúz nagy B-sejtes limfóma, GC = centrum germinativum, NOS = not otherwise specified, PCNSL = primer központi idegrendszeri limfóma, IPI = International Prognostic Index, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, tskg = testsúlykilogramm

4.2. Plazmasejtes mielómás betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálatunk során a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinika Hematológiai Tanszékén második autológ őssejt-transzplantáción átesett plazmasejtes mielómás betegek demográfiai és klinikai jellemzőit vizsgáltuk. Minden, 2008. január 1 és 2023. december 31 között MM miatt két AHSCT-ben részesült beteg beválasztásra került. 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 definíciója az IMWG kritériumok alapján az M-protein újbóli kimutathatósága a szérumban vagy vizeletben, >5%-os plazmasejt emelkedés a csontvelőben, vagy egyéb jelei a progressziónak. A második transzplantáció felső életkori határa 75 év volt, amennyiben a beteg megfelelő Karnofsky és ECOG státusszal rendelkezett és a várható túlélés legalább 6 hónap volt. A súlyos szívelégtelenség, krónikus obstruktív tüdőbetegség és májelégtelenség kizáró tényezők voltak. Cast-nephropathian alapuló, akár dialízis igényű veseelégtelenség lehetővé tette a beavatkozást. A kondicionáló kezelés minden esetben nagy dózisú melphalan volt. Elsősorban 140mg/m² dózist alkalmaztunk, tekintettel a betegek életkorára és a megelőző expozícióra. Az őssejtek visszaadására a kondicionálást követően 48 órával került sor. A peritranszplantációs időszakban minden beteg teljes antimikrobás profilaxisban részesült, antivirális, antifungális és antibiotikus kezelést is alkalmaztunk. Amennyiben szükség volt hemoszupportációra, szűrt és irradiált készítményeket alkalmaztunk. A transzplantációra adott terápiás választ csontvelővizsgálattal és a szérumban M-protein mennyisége alapján határoztuk meg 100 nappal a beavatkozás után. A komplett remisszió akkor volt kimondható, ha a szérumban immunfixáció negatív eredményű lett, és a csontvelőben <5% kóros plazmasejt volt látható. Az igen jó terápiás választ a szérumban M-protein legalább 90%-os csökkenésével, és a <100mg/nap vizelet M-komponens szinttel definiáltuk. Parciális remisszió esetén a szérumban legalább 50%-os, míg a vizeletben legalább 90%-os M-komponens csökkenés következett be. A transzplantáció-asszociált mortalitást a betegség progresszió kivételével 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 második transzplantáció napja valamint a progresszió vagy relapszus igazolása között eltelt hónapokban határoztuk meg.

A statisztikai elemzésekhez a GraphPad Prism v9.5 (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA, USA) és SPSS v28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) szoftvereket alkalmaztuk. A túlélési időket a Kaplan-Meier függvényvel ábráztuk és log-rank (Mantel-Cox) tesztekkel hasonlítottuk össze. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikai szempontból szignifikánsnak.

A vizsgálati protokollt a helyi etikai bizottság jóváhagyta (DE RKEB/IKEB 6739/2024, időpont: 2024. január 1.), és a tanulmányt a Helsinkai Nyilatkozatnak megfelelően végeztük el.

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 őssejtátültetésen, vizsgálatunkba valamennyi beteg beválasztásra került. A betegek legfontosabb demográfiai és klinikai jellemzőit a 2. táblázatban foglaltuk össze. A betegek közt egyenlő arányban fordultak elő nők és férfiak, átlagéletkoruk a diagnóziskor 53.5 év volt. Leggyakrabban (50%) IgG altípusú betegség igazolódott, ezt követte az IgA (23.3%), majd a könnyűlánc betegségek (26.7%). A legkorábban diagnosztizált betegek esetében citogenetikai vizsgálat nem történt, hiszen akkor még nem számított rutin eljárásnak a diagnózisban. Minden beteg bortezomib alapú indukciós kezelésben részesült, és az első transzplantáció előtt 1-4 (medián 1) különböző protokollt alkalmaztunk. Medián 49 hónap (5-129) telt el a diagnózis és az első autológ őssejtátültetés között. 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 betegek klinikai jellemzőit a második autológ őssejtátültetés kapcsán a 3. táblázatban foglaltuk össze. 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, míg betegsége második transzplantációra alkalmas állapotba került. A leggyakrabban alkalmazott 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 daratumumab-lenalidomid-dexametazon, 2 daratumumab-pomalidomid-dexametazon). A második transzplantációhoz minden esetben perifériáról gyűjtött őssejt készítményt használtunk, 17 esetben az első transzplantáció előtti gyűjtésből, míg 13 esetben újabb mobilizálást és aferezist végeztünk. A betegek jelentős része (22 beteg) életkora és a korábbi expozícióra való tekintettel csökkentett dózisú (140mg/m²) kondicionálást kapott, míg a többi esetben teljes (200mg/m²) dózisú melphalant alkalmaztunk. 14 beteg részesült fenntartó kezelésben, ez leggyakrabban lenalidomid monoterápiát jelentett.

<i>Változó</i>	<i>Érték</i>
Nem	15 férfi, 15 nő
Életkor a diagnóziskor	53.5 év (37-68)
M-protein típusa	
IgG	15 (50%)
IgA	7 (23.3%)
kappa könnyű lánc	4 (13.3%)
lambda könnyű lánc	4 (13.3%)
Diagnózis és 1. transzplantáció között eltelt idő	49 hónap (5-129)
Betegség státusz az 1. transzplantáció előtt	
komplett remisszió	11 (37%)
nagyon jó parciális remisszió	12 (40%)
parciális remisszió	7 (23%)
Kondicionáló kezelés	
Teljes dózisú melphalan (200mg/m ²)	29 (97%)
Redukált dózisú melphalan (140mg/m ²)	1 (3%)
Az 1. transzplantáció után készült csontvelő vizsgálat eredménye	
komplett remisszió	20 (66.7%)
nagyon jó parciális remisszió	8 (26.7%)
parciális remisszió	2 (6.6%)

2.táblázat – *A betegek legfontosabb demográfiai és klinikai jellemzői a diagnóziskor és az első őssejt-transzplantáció kapcsán*

<i>Változó</i>	<i>Érték</i>
Életkor a második transzplantáció idején	59 év (43-73)
A diagnózis és a 2. transzplantáció között eltelt idő	94 hónap (27-305)
Második transzplantációt megelőző terápiás vonalak száma	
2	17 (56.7%)
3	4 (13.3%)
4	4 (13.3%)
5	3 (10%)
6	2 (6.7%)
Betegség státusza a 2. transzplantáció előtt	
komplett remisszió	11 (36.7%)
nagyon jó parciális remisszió	9 (30%)
parciális remisszió	10 (33.3%)
Kondicionáló kezelés	
Teljes dóziszú melphalan 200mg/m ²	8 (26.7%)
Redukált dóziszú melphalan (140mg/m ²)	22 (73.3%)
Transzplantáció asszociált mortalitás	1 (3%)
2. transzplantáció után 100 nappal készült csontvelő eredménye	
komplett remisszió	18 (60%)
nagyon jó parciális remisszió	8 (26.7%)
parciális remisszió	4 (13.3%)
Fenntartó kezelés	
	n = 14
lenalidomid	11
ixazomib	2
lenalidomid + bortezomib + dexametazon	1

3. táblázat – *A betegek legfontosabb demográfiai és klinikai jellemzői a második autológ őssejtátültetés kapcsán.*

5. Eredmények

5.1. DLBCL-ben végzett konszolidáló 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.

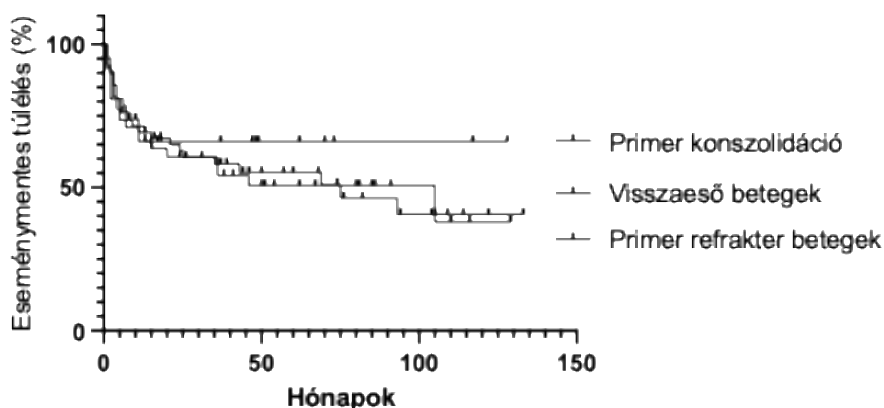
5.1.1. A kezdeti, diagnóziskor rögzített prognosztikai faktorok hatása a transzplantáció kimenetelére

A diagnóziskor rögzített Ann Arbor stádium nem szignifikáns meghatározója a transzplantáció utáni túlélési eredményeknek, a kezdeti kiterjedt betegség nem társult rövidebb túléléssel (EFS $p=0.1$, OS $p=0.24$). A nagy tumortömeg jelenléte, bulky betegség szintén nem okozott túlélésbeli eltérést (EFS $p=0.47$, OS $p=0.91$). Nem találtunk szignifikáns különbséget az eltérő rizikójú IPI csoportokat vizsgálva. A medián EFS 92 hónap volt az alacsony (IPI 0-2), és 43 hónap a nagyrizikójú alcsoportban ($p=0.19$). 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, de a különbség nem volt szignifikáns ($p=0.12$), előbbi csoport az OS mediánját nem érte el, utóbbiban 41 hónap volt ($p=0.88$). A Hans algoritmus szerint meghatározott CG és non-CG szövettani altípusokat vizsgálva nem találtunk szignifikáns differenciát. 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. Egyidejű szisztémás és idegrendszeri érintettség esetén rosszabb, 26.5 hónapos EFS-t tapasztaltunk, míg primer központi idegrendszeri limfómánál az EFS a mediánt nem érte el, de itt sem tudtunk szignifikáns eltérést igazolni ($p=0.12$).

5.1.2. 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. Előbbi csoportban 75, utóbbiban 105 hónapos medián EFS-t igazoltunk ($p=0.96$). Illetve nem befolyásolta a túlélést az sem, hogy primer konszolidációként végeztük el a beavatkozást, primer kemorefrakteritás vagy relapszus miatt (medián EFS nem mérhető vs. 75 hónap vs. 105 hónap, $p=0.72$) (9. ábra).

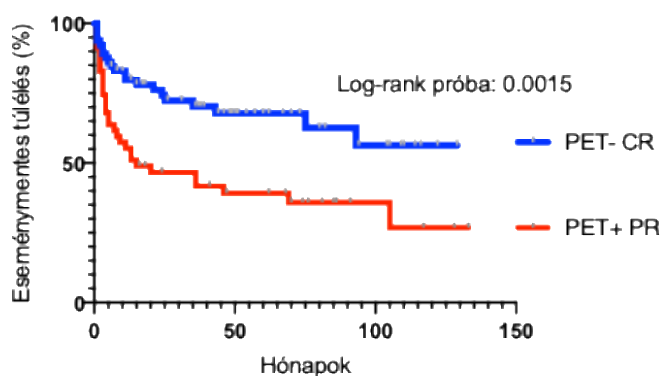
Eseménymentes túlélés a transzplantáció után a különböző betegcsoportokban



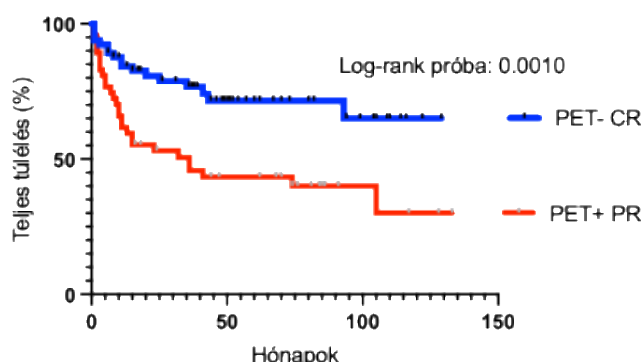
9. ábra – Eseménymentes túlélés aszerint, hogy a transzplantációt primer konszolidációként, relapszus vagy refrakter betegség miatt végeztük el, Kaplan-Meier görbékkel ábrázolva. Az x tengelyen a transzplantáció után eltelt hónapok, y tengelyen a túlélési valószínűség százalékban megadva. A medián EFS primer konszolidációt kapó betegekben nem mérhető, visszaeső betegekbenél 105 hónap, míg a primer refrakter alcsoportban 75 hónap volt ($p=0.72$).

Az autológ őssejtátültetést megelőző kemoterápiák száma szintén nem volt érdemi hatással a túlélésre, egyféle mentőkezelés esetében a medián EFS 93 hónap volt, míg kettő vagy több típusú salvage kezelésnél 21 hónap ($p=0.13$). A transzplantációt közvetlenül megelőző ^{18}F FDG PET/CT eredménye jelentősen meghatározta a túlélési eredményeket. Kompletts 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 ($p=0.0015$) (10. ábra).

Eseménymentes túlélés a transzplantáció után a transzplantáció előtti betegségstatus alapján



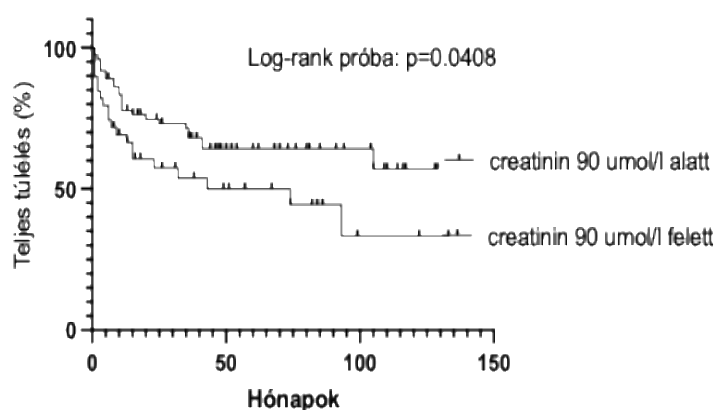
**Teljes túlélés a transzplantáció után a
transzplantáció előtti betegségstatus alapján**



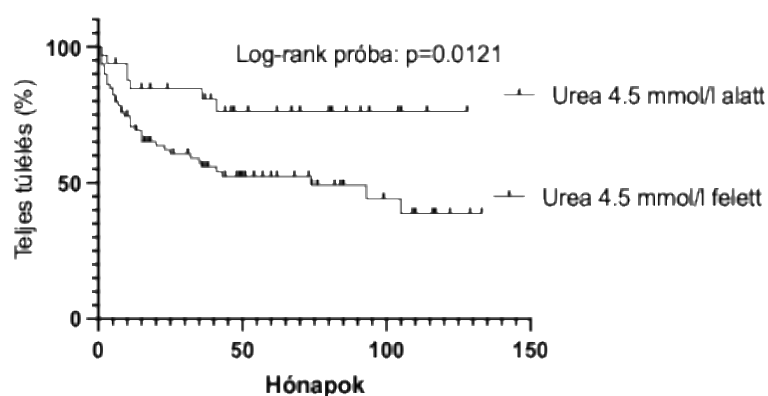
10. ábra – Eseménymentes és teljes túlélési adatok a transzplantációt megelőző PET/CT felvétel eredménye alapján Kaplan-Meier görbékkel ábrázolva. Az x tengelyen a transzplantáció után eltelt hónapok, y tengelyen a túlélési valószínűség százalékban megadva. A medián eseménymentes túlélés a komplett metabolikus remissziós státuszban transzplantált betegeknél nem mérhető, parciális remisszió esetén 15 hónap ($p=0.0015$). A PET-negatív alcsoportban 93 hónapnál alakul ki plató 56.3%-os túlélés mellett. A medián teljes túlélés nem mérhető a komplett metabolikus remissziót elért betegeknél, PET-pozitív esetben 36 hónap. A PET-negatív csoportban a görbe 93 hónapnál éri el a platót 65%-os teljes túléléssel.

A csontvelői működés objektív mérői, mint fehérvérsejtszám vagy hemoglobin szint, nem voltak érdemi hatással a túlélési eredményekre. Normális fehérvérsejtszámmal rendelkező betegcsoportban 75 hónapos medián EFS igazolódott, alacsony fehérvérsejtszám esetén a mediánt nem érte el ($p=0.5$). Sem az abszolút limfocita (ROC cut-off 1 G/L, EFS 69 hónap vs. nem mérhető, $p=0.62$) és monocita (cut-off 0.5G/L, 46 vs. 96 hónap, $p=0.9$) szám, sem a limfocita/monocita arány (ROC cut-off 1.5, EFS 75 hónap vs. nem mérhető, $p=0.93$) nem befolyásolta a túlélést. 100g/L feletti hemoglobin értéknél a medián EFS 105 hónap volt, míg ez alatti érték esetén 46 hónap ($p=0.73$). A laboreredmények közül a veseműködés túlélésre gyakorolt hatása kiemelendő, mind a magasabb (cut-off 90 $\mu\text{mol/L}$) szérum kreatinin érték, mind az emelkedett (cut-off 4.5 mmol/L) urea érték szignifikánsan rosszabb túléléssel társult. Normális 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 $p=0.012$) (11. ábra).

Teljes túlélés a transzplantáció után a kreatinin érték alapján



Teljes túlélés a transzplantáció után az urea érték alapján



11. ábra – A transzplantáció előtt mért szérum kreatinin és urea érték teljes túlélésre gyakorolt hatása Kaplan-Meier görbékkel ábrázolva. Az x tengelyen a transzplantáció után eltelt hónapok, y tengelyen a túlélési valószínűség százalékban megadva. A magasabb salakanyag szint szignifikánsan rosszabb túléléssel társult. A medián OS 90 $\mu\text{mol/L}$ alatti kreatinin érték esetén nem mérhető, magasabb szérum kreatinin szint mellett 43 hónap ($p=0.04$). A 4.5 mmol/L feletti urea érték 74 hónapos medián OS-sel társult, míg ettől alacsonyabb urea szintnél a medián nem volt mérhető ($p=0.01$).

Zajló fertőzés esetén a transzplantációt halasztottuk, azonban enyhén emelkedett CRP érték egyértelmű infekció tünete nélkül lehetővé tette a beavatkozás elvégzését. Az emelkedett (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 normális CRP érték esetén az OS a mediánt nem érte el, magasabb CRP mellett pedig 36 hónap volt ($p=0.038$). A transzplantáció során visszajuttatott élő CD34+ őssejtek száma 2.68 és 9.69 millió/testsúlykilogramm között változott (medián 5.84). A visszaadásra került őssejt mennyiség nem volt szignifikáns meghatározója a

túlélésnek. ROC analízissel meghatározott 4×10^6 /tskg cut-off érték alatt az EFS nem mérhető, ettől több beadott össejt esetén 69 hónap volt ($p=0.22$). 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 (cut-off 9 nap). 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 az általunk analizált betegcsoportban, egy betegnél mielodiszpláziás szindrómát diagnosztizáltunk.

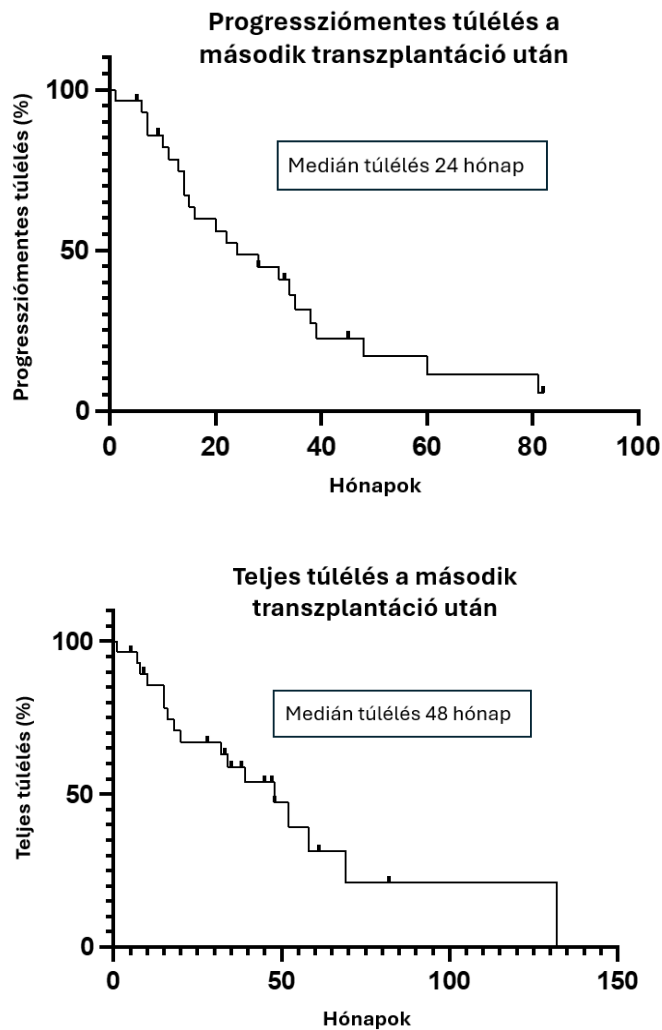
A vizsgált változókat és a hozzájuk tartozó túlélési eredményeket szignifikancia szintekkel a 4. táblázat mutatja be.

	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

4. 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 = thrombocyta

5.2. Plazmasejtes mielómás betegek eredményei

A második őssejt-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 (12. ábra).



12. ábra – A második transzplantáció után a vizsgált betegpopulációban 24 hónapos medián progressziómentes, és 48 hónapos medián teljes túlélést igazoltunk. Az x tengelyen a transzplantáció után eltelt hónapok, y tengelyen a túlélési valószínűség százalékban megadva

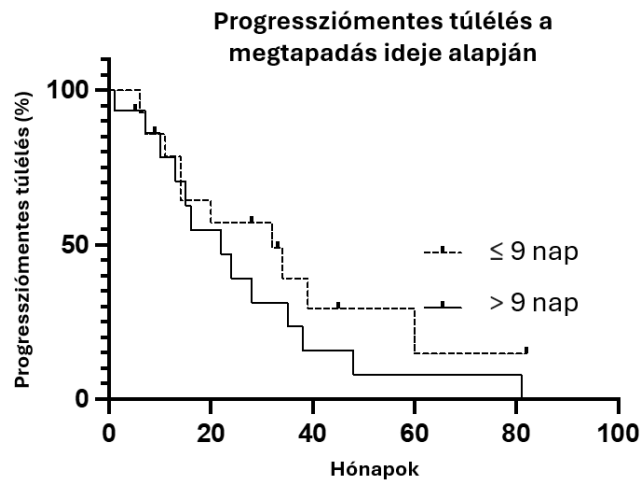
A vizsgált paramétereket, azokhoz társuló túlélési adatokat és szignifikancia szinteket az 5. táblázat mutatja be.

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

5. 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

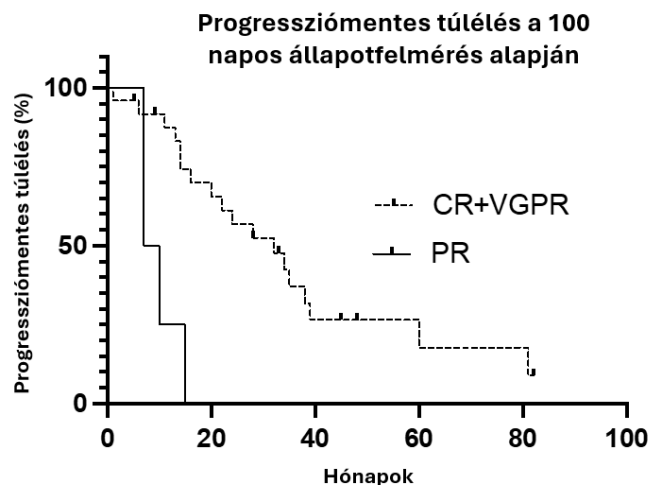
A megelőző mentőkezelések száma nem volt szignifikáns hatással a túlélésre. A medián PFS 32 hónap volt a kétféle salvage kezelésben részesülő betegeknél, míg kettőnél több típusú mentőkezelés esetén 24 hónap (p=0.47). Szintén nem befolyásolta a túlélést, hogy korábban legyűjtött őssejteket használtunk 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 (200mg/m²) melphalan esetén 34 hónapos medián PFS-t rögzítettünk, redukált (140mg/m²) 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, $p=0.82$) (13. ábra).



13. ábra – Progressziómentes túlélés a második transzplantáció után a megtapadásig eltelt idő alapján, Kaplan-Meier görbékkel ábrázolva. Az x tengelyen a transzplantáció után eltelt hónapok, y tengelyen a túlélési valószínűség százalékban megadva. A neutrofil megtapadáshoz medián 9 napra volt szükség, a gyorsabb engraftment nem társult szignifikánsan hosszabb progressziómentes túléléssel ($p=0.27$).

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 AHSCT-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 második transzplantáció utáni 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, $p=0.002$) (14. ábra).



14. ábra – A progressziómentes túlélés és a második transzplantáció után 100 nappal készült állapotfelmérés eredményének összefüggése Kaplan-Meier görbékkel ábrázolva. Az x tengelyen a transzplantáció után eltelt hónapok, y tengelyen a túlélési valószínűség százalékban megadva. A komplett remissziót és nagyon jó parciális remissziót elérő betegek túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint parciális remisszió esetén ($p=0.0006$).

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.

6. Megbeszélés

Az elmúlt évtizedben az onkohematológiában robbanásszerű fejlődést tapasztalhattunk mind a diagnosztikát, mind a terápiát tekintve. A molekuláris biológiai technikák innovációival lehetővé vált a tumoreredetű DNS-fragmentumok analízise, mely során a daganatra specifikus genetikai eltérések, mutációk, fúziók, metilációs mintázatok detektálhatók, sok esetben minimálinvazív módon. A folyadékbiopsziás vizsgálatok a szolid tumorok után a hematológiai kórképekben is vitathatatlan jelentőségűek, lehetőséget teremtve a pontosabb prognózisbecslésre, a célozható molekuláris eltérések azonosítására, a terápiás válasz és a mérhető reziduális betegség precízebb megítélésére, valamint a betegség kiújulásának korai felismerésére. Mindezek pedig a jól ismert hagyományos rizikóbecslő rendszerekkel együtt megalapozták a napjainkban alkalmazott egyénre szabott, rizikó-és válaszadaptált kezelést. Ez kiváltképp fontos azokban a betegségekben, amelyekre nagyfokú genetikai heterogenitás jellemző – mint a diffúz nagy B-sejtes limfóma és a plazmasejtes mielóma –, hiszen általában ez a terápiás kudarc kulcsa.

Ezzel párhuzamosan egyértelművé vált az immunrendszer kitüntetett szerepe a daganatos betegségekben, és az újszerű immunterápiák középpontjában már a T-sejteket moduláló kezelések állnak. A T-sejtek effektor működését és a B-sejtek antigénfelismerő képességét ötvöző CART kezelés során az antigén specificitás és a citotoxikus hatás kombinációjával eliminálhatók a daganatos sejtek. A bispecifikus antitestek kettős targettel rendelkeznek, mely során a B-sejt felszíni antigének és a CD3 T-sejt marker között létrejött immunológiai szinapszis révén fejtik ki hatásukat. A fenti terápiás modalitások bevezetésével esély nyílt a többszörösen visszaeső, nehezen kezelhető betegek gyógyítására, bár az új terápiák mellett új problémákkal is szembe kell néznünk, mint eddig nem ismert korai mellékhatások, késői szövődmények és rendkívüli költségek. Ugyanakkor a konvencionális kemoterápia nagy dózisú kondicionáló kezeléssel és autológ őssejtátültetéssel kiegészítve továbbra is gyakran hatásos a rezisztens betegségek esetében is. Ennek egyik magyarázata a szintén az immunrendszert moduláló hatás, hiszen a csontvelő kiirtásával az adaptív immunválaszt alaphelyzetbe állítjuk vissza, annak újbóli felépítésével pedig lehetőség nyílik a daganatos sejtek felismerésére és természetes eliminálására.

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

Bár az elsővonalbeli terápiával a diffúz nagy B-sejtes limfómás betegek kb. 60%-a meggyógyul, a másik 40%-ot nehezen kezelhető relabáló és refrakter esetek alkotják, az elsővonalban gyógyulókhöz képest jóval kedvezőtlenebb túléléssel. Az autológ perifériás őssejtátültetés még mindig hatékony terápiás lehetőség ezekben az esetekben, amennyiben a betegség kemoszenzitív és a mentőkezelésre reagál (105). Mindezek alapján vizsgálatunkban olyan klinikai paramétereket kerestünk, amelyek jelenléte vagy hiánya segíthet azonosítani a transzplantációból profitáló betegek kiválasztását, és a kimenetel javítását.

Munkánk során 116 DLBCL-es autológ transzplantáción átesett beteg adatait elemeztük. A teljes populációban 50% feletti hosszútávú túlélést igazoltunk, ami közel azonos a témában közölt eredményekkel (106). Betegeink többsége (n=92, 79%) az érvényben lévő ajánlásnak megfelelően RBEAM kondicionálásban részesült, ami jól tolerálható kezelésnek bizonyult, alacsony szövődmenyrátával. A peritranszplantációs időszakban neutropeniás szepszis következtében 1 beteget veszítettünk el, így az RBEAM-ot kapó alcsoportban 1%-os transzplantáció-asszociált mortalitást rögzítettünk, ami valamelyest kevesebb, mint az eddig közölt eredmények. 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.

A jelenleg rendelkezésünkre álló, döntően klinikai jellemzőkön alapuló prognosztikai rendszerek a diagnóziskor valóban jól megbecsülik a várható túlélést, de nem világos, hogy ezek a faktorok a transzplantáció idején is prognosztikai szereppel bírnak-e még. Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a diagnóziskor rögzített IPI-érték a transzplantáció kimenetelére nincs hatással, ugyanis nem volt szignifikáns túlélésbeli különbség az eltérő IPI-vel bíró alcsoportok között. Ez a megfigyelésünk ellentétben áll az eddigi tanulmányokkal, melyek szerint a kisebb kiindulási IPI kedvezőbb transzplantáció utáni túléléssel társul (107). A diagnóziskor fontos prognosztikai tényező a sejteredet, a non-GC esetekben rövidebb túlélés várható. Az általunk vizsgált betegpopulációban a sejteredet és az AHSCT 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 (n=24), primer kemorefrakter (n=39) és kiújuló (n=53) esetekben került sor. A túlélésben azonban nem találtunk különbséget a fenti

alcsoporthoz, szemben az irodalomban olvasható megfigyelésekkel, melyek szerint a refrakter betegek túlélése alulmarad a relabálókéhoz képest (108). Nem találtunk korrelációt az összejtátültetés előtt alkalmazott mentőkezelések számát és a túlélés kapcsolatát vizsgálva. Azonban a transzplantáció előtt elvégzett PET/CT vizsgálat eredménye, tehát a mentőkezelésre adott válasz a túlélés egyértelmű meghatározója. A komplett metabolikus remissziót elérő csoportban szignifikánsan hosszabb eseménymentes és teljes túlélést igazoltunk, míg a parciális remissziós státusz független rizikótényezője a rövidebb túlélésnek. 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. Ugyanakkor azt gondoljuk, hogy rosszabb terápiás válasz, parciális remisszió esetén is profitálhatnak a betegek a beavatkozásból. Nyitott a kérdés, hogy az új immunterápiákat még az AHST előtt a remisszió mélyítésére használjuk, vagy hagyjuk meg egy esetleges transzplantáció utáni relapszus kezelésére.

Igazoltuk, hogy a transzplantáció előtt megfigyelt csontvelő működés nem volt érdemi hatással a beavatkozás kimenetelére. Sem a hemoglobinszint, sem a fehérvérsejt szám, sem pedig a limfocita/monocita arány nem korrelált a túléléssel, bár ez utóbbi a diagnóziskor prognosztikai szereppel bír (109). A 100G/L feletti vérlemezke szám azonban szignifikáns teljes túlélési előnnyel társult, noha ez az eseménymentes túlélésben nem mutatkozott meg.

Megfigyeltük, hogy a visszajuttatott őssejtek száma nem bizonyult prognosztikai értékűnek, a javasolt 5×10^6 /tskg-nál kevesebb beadott őssejt esetén nem tapasztaltunk rosszabb túlélést. 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.

A CART mentőkezeléssel elért hosszútávú eredmények biztatóak. Schuster és munkatársai tanulmányában a teljes válaszadási arány 53% volt, komplett remissziót a kezelt betegek 39%-ánál dokumentáltak (110). A fenti vizsgálatban a teljes betegpopulációt kemoszenzitív, transzplantált betegek alkották, ami feltehetően felfelé torzítja az elért eredményeket, és azt is fontos megjegyezni, hogy a kezelni tervezett (intention-to-treat) populációban az ORR már csak 39.5% volt. A ZUMA-1 vizsgálatban közölték az axi-cel terápia újabb eredményeit, melyben a transzplantációhoz képest jelentősen jobb, 20%-os 2-éves teljes túlélési előnyt igazoltak (111,112). A CART kezelés egyik legfőbb hátránya azonban a sejtek előállításához szükséges idő, melyet áthidalandó, további kezelést igényel a beteg.

Összefoglalva, a konszolidatív AHST hatékony és racionális kezelési lehetőség komoszenzitív DLBCL-s betegek számára, amennyiben a CAR-T kezelés nem elérhető, és a beteg reagál a mentő immuno-kemoterápiára. A betegek gondos kiválasztásával a toxicitás és a nem kívánatos mellékhatások előfordulási gyakorisága csökkenthető, a túlélési eredmények pedig az immunterápiákéval összevethetők. A későbbiekben az új immunterápiás lehetőségek, mint CART és bispecifikus antitestek széleskörűbb alkalmazása várható, amikor is további vizsgálatok lesznek szükségesek, hogy definiáljuk az autológ transzplantáció szerepét a terápiás eszköztárban. Jelenleg azonban a realitás az, hogy a kemoterápiamentes lehetőségek csak későbbi vonalban érhetők el, s a legtöbb mentőkezelésre szoruló beteg konvencionális kezelésben részesül. Eredményeink alátámasztják azokat a tanulmányokat, amelyek szerint a teljes metabolikus remissziós státuszban transzplantált betegek túlélési eredményei a CAR-T terápiával elért eredményekkel összemérhetők. Adataink arra a fontos tényre is rávilágítanak, hogy a dokumentált komplett remisszióval nem rendelkező betegeknél is előnyös lehet a transzplantáció. A diagnóziskor meglévő prognosztikai markerek jelentős részben hatásukat veszítik az össejtátültetés időpontjára, valamint a betegség klinikai viselkedése, különösképp a mentőkezelésre adott válasz, mint biológiai prognosztikai faktor, felülírja a diagnóziskor ismert kórjóslatot.

A plazmasejtes mielóma döntően idősebb, komorbiditásokkal terhelt betegeket érint. Az új terápiák megjelenésével és a szupportív kezelések fejlődésével azonban egyre hosszabb túléléssel számolhatunk a mielómás betegekben. Emiatt a terápiválasztásnál a hatékonyság mellett a toxicitások minimalizálására és az életminőség javítására törekszünk. Így tehát nagyon fontos az effektív és egyben jól tolerálható kezelési modalitások alkalmazása. Összesen 30, második autológ össejtátültetésen átesett plazmasejtes mielómás beteg adatait elemezve a második AHST biztonságos és hatékony terápiás lehetőségnek bizonyult még többszörösen előkezelt betegek esetében is. A betegek jelentős része (n=22, 73%) a korábbi expozícióra tekintettel redukált dózisú (140mg/m²) kondicionáló kezelésben részesült a második transzplantáció előtt. Nem találtunk szignifikáns túlélésbeli különbséget a kondicionáló kezelés dózisa alapján. Ez különösen fontos eredmény, hiszen ebben a betegpopulációban a teljes dózisú kondicionáló kezelésre nincs lehetőség, a modern immunterápiák elérhetősége pedig jelentősen korlátozott. Szintén a beavatkozás biztonságosságát tükrözi, hogy mindössze 1 beteget veszítettünk el 100 napon belül, tehát 3%-os transzplantáció-asszociált halálozással

számolhatunk. A második malignus betegségek előfordulása is alacsony volt, csupán 3%, összehasonlítva a nemzetközi irodalomban megjelent 5-7%-os gyakorisággal.

A terápiás sikerhez nagyon fontos az alkalmas betegek kiválasztása, akik valódi túlélésbeli előnyre tehetnek szert a beavatkozással. Tekintettel arra, hogy a mielóma nem gyógyítható betegség, itt valójában az előny a remissziós időszakok megnyújtását jelenti. 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 tanulmányunkban szereplő 10 PR-ben transzplantált betegből 6-nál VGPR-t vagy CR-t sikerült elérnünk a második AH SCT-vel, így náluk is sikeresnek mondható a beavatkozás. 4 betegnél nem javított a transzplantáció a remissziós státuszon, ők valamennyien 3 vagy 4 különböző típusa mentőkezelésben részesültek. A rosszabb reagálás oka lehet, hogy a többféle korábbi terápia szelekciós nyomása érvényesült a perzisztáló mielóma sejteken, és a már agresszívebb, rezisztens szubklónok domináltak. A transzplantáció után igazolt parciális remisszió jelentősen rövidebb túléléssel társul, tehát ez nem elfogadható eredmény, ilyen esetben további aktív mielóma ellenes kezelésre van szükség.

A korábbi tanulmányokkal összhangban megfigyeltük, hogy a második transzplantáció után rövidebb progressziómentes túlélés várható, mint az első AH SCT után, a mi vizsgálatunkban ez 24 vs. 39 hónap volt, ami valamivel jobb eredmény, mint az eddig megjelent adatok, ahol 20.4 hónapos medián PFS-t közöltek (113).

A jelenlegi ajánlás szerint az első transzplantáció után egyértelműen lenalidomid fenntartó kezelés javasolt (85). A második össejtátültetés utáni fenntartó terápia alkalmazásával kapcsolatban ellentétesek a közlések. A Nemzetközi Vér-és Csontvelő Transzplantációs Kutatóközpontban 92 centrum 522 betegén igazolták, hogy fenntartó kezelés esetén kedvezőbb a progressziómentes túlélés, 27.8%-os 5-éves PFS-t, és 9.8%-os OS-t eredményezve (114). Gössi és munkatársai, valamint Modi és munkatársai arról számoltak be, hogy a lenalidomid a második AH SCT után is hosszabb progressziómentes túléléssel társul egyéb fenntartó kezelésekhez vagy annak hiányához képest (115,116). Azt is leírták azonban, hogy mind a második szolid, mind a hematológiai malignus betegségek kialakulásának rizikója nagyobb lenalidomid fenntartó terápia esetén, mint proteaszómagátló kezelés alkalmazásával (117). Az általunk vizsgált betegcsoportban a fenntartó terápia nem javította a túlélést. 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 háttérében 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, ami statisztikailag nem értelmezhető.

A második autológ őssejt-transzplantáció alkalmazásáról és időzítéséről több tanulmány jelent meg, eltérő eredményekkel. A 2000-es évek elején Quazilbash munkacsoportja közölte, hogy az első transzplantáció után kialakult relapszus esetén mind újabb autológ, mind pedig allogén transzplantáció elvégzése lehetséges (100). Egy másik, francia tanulmányban a második autológ transzplantáció nem járt kedvezőbb túléléssel a hagyományos kemoterápiához képest, előbbi csoportban 25.3 hónapos, utóbbiban 18.7 hónapos OS-t írtak le ($p=0.07$) (118). 2006-ban egy olasz munkacsoport írta le, hogy két autológ AHST-vel szignifikánsan hosszabb túlélés érhető el, mint egy transzplantáció esetén (EFS 23 vs. 35 hónap, $p=0.001$) (119). 2009-ből Olin tollából származik az a megállapítás, hogy 5-nél több megelőző terápiás vonal esetén a második AHST nem javítja a túlélést (120). Egy tunéziai munkacsoport közölte, hogy egy autológ őssejtátültetés és azt követően alkalmazott thalidomid fenntartó kezelés hosszabb PFS-t és OS-t eredményez (90-90%), mint két AHST fenntartó kezelés nélkül (OS 65%, PFS 57%). Az általunk bemutatott túlélési eredmények összevethetők a modern immunterápiákkal elért adatokkal. A CART-kezelés ígéretes lehetőség, de egy frissen megjelent francia real-world analízis alapján az ide-cel refrakter mielómás betegekben 12.5 hónapos PFS-t és 20.8 hónapos OS-t eredményezett (121), ami közel ekvivalens a mi adatainkkal. Ez a következtetés nagyon fontos az új terápiák érájában, ahol a többnyire idős, többszörösen előkezelt, előrehaladott stádiumú betegek számára az optimális kezelés kiválasztásához a hatékonyságot, a toxicitást és a kezelési költséget együttesen kell figyelembe vennünk.

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.

Tanulmányaink legfőbb limitáló tényezőjeként az adatgyűjtés retrospektív volta jelölhető meg, mely miatt egyes betegek kórtörténete hiányos. Másik jelentős korlátja a hosszú vizsgálati periódus, mely során mind a diagnosztikus kritériumok, mind a terápiás lehetőségek és protokollok változtak. Továbbá fontos kiemelni a viszonylag kis esetszámon belüli heterogenitást, illetve azt, hogy a betegek bevonása életkorra, kiindulási stádiumra és egyéb rizikótényezőkre való tekintet nélkül történt, ami sokkal inkább reprezentálja a mindennapi betegellátás nehézségeit és valós tapasztalatait a klinikai vizsgálatokban szereplő szigorú kritériumok által megválasztott, tisztított betegcsoportokhoz képest.

7. Új megállapítások

7.1. 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 kezeléstről publikált adatokkal, tolerálható mellékhatásokkal, alacsonyabb költséggel.

7.2. 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 második transzplantáció után rögzített 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 érhetőek 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.

8. Összefoglalás

A diffúz nagy B-sejtes limfóma és a plazmasejtes mielóma két nagyon gyakori malignus hematológiai kórkép. Patogenezisükben genetikai predispozíció és környezeti tényezők együttes hatása áll. Prevalenciájuk folyamatosan nő, ami a diagnosztika és a terápiás lehetőségek fejlődésének köszönhető javuló túlélési eredményekkel magyarázható. 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 a konszolidáló 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 szövődményrátaival, 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 alcsoportokhoz 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 lehetőségek ellenére a relabáló és refrakter hematológiai betegek kezelése továbbra sem megoldott. A rendelkezésre álló terápiás 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.

9. Summary

Diffuse large B-cell lymphoma and plasma cell myeloma are two very common hematologic malignancies. The pathogenesis is a multistep process entailing the accumulation of multiple genetic lesions due to genetic predisposition and environmental factors. The prevalence is constantly increasing, which is due to the improved survival results due to the development of diagnostics and therapeutic options. Nowadays, DLBCL have become a highly curable, and multiple myeloma have become a well-treatable disease, but the management of relapsed and refractory cases still remains a challenge. In these cases, autologous hematopoietic stem cell transplantation has been a fundamental therapeutic modality in recent decades, but its role has been questioned with the introduction of novel immunotherapies.

Our study aimed to define the efficacy and safety of autologous transplantation among DLBCL patients and of the second autologous transplantation in the MM patient group, comparing them with the results achieved with immunotherapies. Furthermore, we aimed to identify clinical parameters whose presence or absence affects the outcome after the transplant.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation proved to be a well-tolerated and effective treatment option with low toxicity even in a heavily pretreated cohort. The frequency of second malignant diseases was insignificant. The number of salvage treatments before transplantation was not, but the depth of therapeutic response achieved with them, was a significant determinant of survival. The survival of patients less responsive to salvage treatment was inferior compared to the subgroups that achieved complete remission. In both diseases, both the progression-free and overall survival results are nearly equivalent to the data reported with CART treatments.

In summary, despite all efforts and expanding therapeutic options, the treatment of relapsed and refractory hematology patients is still challenging. Among the available therapeutic modalities, our goal is to achieve the best therapeutic response, reduce toxicity and improve the quality of life, in which autologous stem cell transplantation appears to be a safe and effective therapeutic tool.

10. Irodalomjegyzék

1. Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: Challenges and progress. Vol. 105, *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2020. p. 2716–29.
2. Gatti RA, Storb R. Primary Immunodeficiency Disorders: A Historic and Scientific Perspective History of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2014.
3. Abrahamsson S, Muraro PA. Immune re-education following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmunity*. 2008;41(8):577–84.
4. Brinkman DMC, Jol-van Der Zijde CM, Ten Dam MM, Te Boekhorst PAW, Ten Cate R, Wulffraat NM, et al. Resetting the adaptive immune system after autologous stem cell transplantation: Lessons from responses to vaccines. *J Clin Immunol*. 2007 Nov;27(6):647–58.
5. Saba N, Abraham R, Keating A. Overview of autologous stem cell transplantation [Internet]. Vol. 36, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2000. Available from: www.elsevier.com/locate/critrevonc
6. Arslan Ö, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. *Transfusion and Apheresis Science*. 2007 Oct;37(2):179–85.
7. Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Vol. 49, *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group; 2014. p. 865–72.
8. Kouroukis CT, Varela NP, Bredeson C, Kuruvilla J, Xenocostas A. Plerixafor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients in Ontario. *Current Oncology*. 2016;23(4):e409–30.
9. Ali MO, Al Hadidi S. High dose (conditioning) regimens used prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Vol. 28, *Transplantation and Cellular Therapy*. Elsevier B.V.; 2022. p. 572–80.
10. Reid RM, Baran A, Friedberg JW, Phillips GL, Liesveld JL, Becker MW, et al. Outpatient administration of BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for lymphoma is safe, feasible, and cost-effective. *Cancer Med*. 2016 Nov 1;5(11):3059–67.
11. Dadd G, McMinn P, Monterosso L. Protective isolation in hemopoietic stem cell transplants: A review of the literature and single institution experience. Vol. 20, *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2003. p. 293–300.

12. Klumpp TR, Mangan KF, Goldberg SL, Pearlman ES, Macdonald JS. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Accelerates Neutrophil Engraftment Following Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation: A Prospective, Randomized Trial. 1995.
13. Adkins BD, Jacobs JW, Booth GS, Savani BN, Stephens LD. Transfusion Support in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Contemporary Narrative Review. Vol. 6, *Clinical Hematology International*. Saabron Press; 2024. p. 128–40.
14. Maqbool S, Nadeem M, Shahroz A, Naimat K, Khan I, Tahir H, et al. Engraftment syndrome following Hematopoietic stem cell transplantation: a systematic approach toward diagnosis and management. Vol. 40, *Medical Oncology*. Springer; 2023.
15. Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases. *Ann Hematol* [Internet]. 2021;100:321–36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04297-8>
16. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Overview of Infection Risks and Epidemiology. Vol. 25, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2011. p. 101–16.
17. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *Journal of Experimental Medicine*. 2005 Mar 7;201(5):805–16.
18. Carlsten M, Jädersten M, Hellström A, Littmann K, Melén CM, Junlén HR, et al. The Karolinska experience of autologous stem-cell transplantation for lymphoma: A population-based study of all 433 patients 1994-2016. *Exp Hematol Oncol*. 2019 Mar 18;8(1).
19. Abid MB, Mughal M, Babbra R, Abid MA, Blesing N, Anwer S. Small centers with big ventures: Autologous stem cell transplantation survival data. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(4):987–90.
20. Ghelani D, Saliba R, De Lima M. Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 56, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2005. p. 115–26.
21. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265–76.

22. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015 Sep 1;26:vii78–82.
23. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Arnason JEA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(1):54–63.
24. Shaikh F, Janjua A, Van Gestel F, Ahmad A. Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography–Computed Tomography and Molecular Diagnostics. *Cureus* [Internet]. 2017;9(1):e968. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28191372><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5298911><http://www.cureus.com/articles/5550-richter-transformation-of-chronic-lymphocytic-leukemia-a-review-of-fluorodeoxyglucose-positron-emissio>
25. Melani C, Lakhotia R, Pittaluga S, Phelan JD, Huang DW, Wright G, et al. Combination Targeted Therapy in Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Jun 20;390(23):2143–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2401532>
26. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Neoplasia*. 2004;103(1):275–82.
27. Friedberg JW. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2008;22(5):941–52.
28. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, Collinge B, Grande BM, Ben-Neriah S, et al. Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Internet]. Vol. 37, *J Clin Oncol*. 2018. Available from: <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/old/3.4.1>
29. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification - From controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO classification of lymphoid neoplasms. In: *Annals of Oncology*. Springer Netherlands; 2000.
30. Kurz KS, Ott M, Kalmbach S, Steinlein S, Kalla C, Horn H, et al. Large B-Cell Lymphomas in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms—Updated Classification and New Concepts. Vol. 15, *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
31. Zinzani PL, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Fanti S, Pellegrini C, et al. Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2011;117(5):1010–8.

32. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med.* 2009;50(4):527–33.
33. Sun N, Zhao J, Qiao W, Wang T. Predictive value of interim PET/CT in DLBCL treated with R-CHOP: Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015(March 2014).
34. Kim J, Lee JO, Paik JH, Lee WW, Kim SE, Song YS. Different predictive values of interim 18F-FDG PET/CT in germinal center like and non-germinal center like diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Nucl Med.* 2016;31(1):1–11.
35. Nyilas R, Farkas B, Bicsko RR, Magyari F, Pinczes LI, Illes A, et al. Interim PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma may facilitate identification of good-prognosis patients among IPI-stratified patients. *Int J Hematol.* 2019 Sep 20;110(3):331–9.
36. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(27):3059–67.
37. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Annals of Oncology.* 2018 Aug 1;29(8):1822–7.
38. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018 May 1;24(5):679–90.
39. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, Painter D, Smith AG, Roman E, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report [Internet]. 2020. Available from: <https://www.hmrn.org>
40. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell.* 2020 Apr 13;37(4):551-568.e14.
41. Arzuaga-Mendez J, Prieto-Fernández E, Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, García-Ruiz JC, García-Orad A. Cell-free DNA as a biomarker in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review. Vol. 139, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 7–15.
42. Melani C, Wilson WH, Roschewski M. Liquid biopsy in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019 Jun 1;37(S1):70–4.

43. Mokánszki A, Bicskó 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)*. 2021 Jun 2;13(12).
44. Kumar A, Westin JR, Schuster SJ, Nowakowski GS, Lossos IS, Copley D, et al. A Prospective Multicenter Study of Minimal Residual Disease Assessment Using a Next-Generation Immunosequencing Assay and CT Monitoring for Surveillance after Frontline Treatment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2021 Nov 23;138(Supplement 1):52.
45. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncology*. 2006;7(5):379–91.
46. Rueda A, Sabin P, Rifá J, Llanos M, Gómez-Codina J, Lobo F, et al. R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma younger than 70 years: A multicentre, prospective study. *Hematol Oncol*. 2008 Mar;26(1):27–32.
47. Kostakoglu L, Martelli M, Sehn LH, Davies A, Trněný M, Herold M, et al. A comparison of the prognostic performance of the Lugano 2014 and RECIL 2017 response criteria in patients with NHL from the phase III GOYA and GALLIUM trials. *EJHaem*. 2023 Nov;4(4):1042–51.
48. Nowakowski GS, Chiappella A, Witzig TE, Spina M, Gascoyne RD, Zhang L, et al. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncology*. 2016 Jul 1;12(13):1553–63.
49. Zelenetz AD, Salles G, Mason KD, Casulo C, Le Gouill S, Sehn LH, et al. Venetoclax plus R-or G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma: results from the CAVALLI phase 1b trial [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/18/1964/1553253/blood880526.pdf>
50. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Luigi Zinzani P, Hong X, Zhu J, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Internet]. Vol. 37, *J Clin Oncol*. 2019. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15.15>
51. Davies A, Cummin TE, Barrans S, Maishman T, Mamot C, Novak U, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May 1;20(5):649–62.
52. de Jonge AV, van Werkhoven E, Dinmohamed AG, Nijland M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, et al. A non-randomized risk-adjusted comparison of lenalidomide + R-

- CHOP versus R-CHOP for MYC-rearranged DLBCL patients. *Blood Cancer J.* 2023 Dec 1;13(1).
53. Wilson WH, Wright GW, Huang DW, Hodgkinson B, Balasubramanian S, Fan Y, et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell.* 2021 Dec 13;39(12):1643-1653.e3.
 54. Song Y, Hervé H, Tilly H, Rai S, Zhang H, Jin J, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated DLBCL: an Asia subpopulation analysis from the phase 3 POLARIX trial [Internet]. Vol. 14. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/141/16/1971/2087783/blood_bld-2022-017734-main.pdf
 55. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Sep 20;28(27):4184–90.
 56. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, Mcmillan ; Andrew, Hertzberg ; Mark, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;38:155–65. Available from: <https://doi>.
 57. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2022 Feb 17;386(7):640–54.
 58. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study [Internet]. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/141/14/1675/2087507/blood_bld-2022-018730-main.pdf
 59. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy [Internet]. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/141/20/2430/2051666/blood_bld-2022-017414-c-main.pdf
 60. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Fritz ;, Offner C, et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *communications J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39:1959–70. Available from: <https://doi>.
 61. van der Horst HJ, de Jonge AV, Hiemstra IH, Gelderloos AT, Berry DRAI, Hijmering NJ, et al. Epcoritamab induces potent anti-tumor activity against malignant B-cells from patients with DLBCL, FL and MCL, irrespective of prior CD20 monoclonal antibody treatment. *Blood Cancer J.* 2021 Feb 1;11(2).

62. Burt R, Warcel D, Fielding AK. Blinatumomab, a bispecific B-cell and T-cell engaging antibody, in the treatment of B-cell malignancies. *Hum Vaccin Immunother.* 2019 Mar 4;15(3):594–602.
63. Salles G, Długosz-Danecka M, Ghesquières H, Jurczak W. Tafasitamab for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(4):455–63.
64. Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C, Caimi PF, Reid E, O’connor OA, et al. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [Internet]. 2021. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/137/19/2634/1807247/bloodbld2020007512.pdf>
65. Goldstein JS, Alizadeh AA. ViPOR’s Venom — Rationally Targeting DLBCL with Precision. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Jun 20;390(23):2209–11. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2405437>
66. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017 Nov 1;4(11):e510–23.
67. Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, Schäfer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica.* 2008 Jan;93(1):147–8.
68. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2020 Jul 1;26(7):1247–56.
69. Puvvada SD, Stiff PJ, Leblanc M, Cook JR, Couban S, Leonard JP, et al. Outcomes of MYC-associated lymphomas after R-CHOP with and without consolidative autologous stem cell transplant: subset analysis of randomized trial intergroup SWOG S9704. *Br J Haematol.* 2016 Sep 1;174(5):686–91.
70. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. Vol. 20, *Nature Reviews Clinical Oncology.* Springer Nature; 2023. p. 359–71.
71. Lemoine J, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Gastinne T, Blasi R Di, et al. Nonrelapse mortality after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: a LYSA study from the DESCAR-T registry. *Blood Adv.* 2023;7(21):6589–98.

72. Palumbo A, Anderson K, Battista SG. Medical Progress Multiple Myeloma.
73. Sher T, Miller KC, Deeb G, Lee K, Chanan-Khan A. Plasma cell leukaemia and other aggressive plasma cell malignancies. Vol. 150, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 418–27.
74. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412–7.
75. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma Abstract [Internet]. 2007. Available from: www.nejm.org
76. Varga G, Mikala G, Váróczy L, Illés Á. Management of multiple myeloma in Hungary in 2016. *Orv Hetil*. 2016 Jan 1;157(4):123–37.
77. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: An early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*. 2005 Jul 1;106(1):296–303.
78. Klein B, Seckinger A, Moehler T, Hose D. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: Chromosomal aberrations, changes in gene expression, cytokine networks, and the bone marrow microenvironment. *Recent Results in Cancer Research*. 2011;183:39–86.
79. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Jul 1;91(7):719–34.
80. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal Radiol*. 2009 Mar;38(3):225–36.
81. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863–9.
82. Medina-Herrera A, Sarasquete ME, Jiménez C, Puig N, García-Sanz R. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Past, Present, and Future. Vol. 15, *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
83. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, Belch A, Mohty M, Chen WM, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia*. 2020 Jan 1;34(1):224–33.

84. Bonello F, Cani L, D'Agostino M. Risk Stratification Before and During Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: From Clinical Trials to the Real-World Setting. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
85. Goel U, Usmani S, Kumar S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma. Vol. 97, *American Journal of Hematology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. S3–25.
86. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD, Baljevic M, Baz R, et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023 Dec 1;21(12):1281–301.
87. Szita VR, Mikala G, Kozma A, Fábíán J, Hardi A, Alizadeh H, et al. Targeted Venetoclax Therapy in t(11;14) Multiple Myeloma: Real World Data From Seven Hungarian Centers. *Pathology and Oncology Research*. 2022 Feb 28;28.
88. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma Key Points. 2017;11. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/130/22/2401/1403484/blood788786.pdf>
89. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Adv*. 2023 Jul 25;7(14):3739–48.
90. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2096–107.
91. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [Internet]. Vol. 39, *J Clin Oncol*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.>
92. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial [Internet]. 2021. Available from: www.thelancet.com/oncology
93. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 22;381(8):727–38.
94. Martin T, Saad ;, Usmani Z, Berdeja JG, Agha ; Mounzer, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen

- Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up [Internet]. Vol. 41, *J Clin Oncol*. 2022. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15.2711>.
95. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8):705–16.
 96. Zhao J, Ren Q, Liu X, Guo X, Song Y. Bispecific antibodies targeting BCMA, GPRC5D, and FcRH5 for multiple myeloma therapy: latest updates from ASCO 2023 Annual Meeting. Vol. 16, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd; 2023.
 97. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell–Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Dec 15;387(24):2232–44.
 98. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *The Lancet*. 2021 Aug 21;398(10301):665–74.
 99. Al Hadidi S, Ababneh OE, Schinke CD, Thanendrarajan S, Bailey C, Smith R, et al. Three years of maintenance with VRD in multiple myeloma: results of total therapy IIIB with a 15-year follow-up. *Blood Adv*. 2024 Feb 13;8(3):703–7.
 100. Qazilbash MH, Saliba R, De Lima M, Hosing C, Couriel D, Aleman A, et al. Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1084–9.
 101. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, Luger SM, Schuster SJ, Tsai DE, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(5):417–22.
 102. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Multiple Myeloma: Impact on Progression-Free and Overall Survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012 May;18(5):773–9.
 103. Auner HW, Szydlo R, Rone A, Chaidos A, Giles C, Kanfer E, et al. Salvage autologous stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after up-front autologous transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2013 Oct;54(10):2200–4.
 104. Grövdal M, Nahi H, Gahrton G, Liwing J, Waage A, Abildgaard N, et al. Autologous stem cell transplantation versus novel drugs or conventional chemotherapy for patients with relapsed multiple myeloma after previous ASCT. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jun 4;50(6):808–12.

105. Haeno T, Rai S, Miyake Y, Inoue M, Fujimoto K, Fujii A, et al. Long-term effectiveness and safety of high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in daily practice in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2023;63(2):99–107.
106. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation in First Relapse for Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Rituximab Era: An Analysis Based on Data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012 May 1;18(5):788–93.
107. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Sep 20;28(27):4184–90.
108. Wullenkord R, Berning P, Niemann AL, Wethmar K, Bergmann S, Lutz M, et al. The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol*. 2021 Nov 1;100(11):2733–44.
109. Vajavaara H, Leivonen S, Jørgensen J, Holte H, Leppä S. Low lymphocyte-to-monocyte ratio predicts poor outcome in high-risk aggressive large B-cell lymphoma. *EJHaem*. 2022 Aug;3(3):681–7.
110. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Oct 1;22(10):1403–15.
111. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021 Oct 26;5(20):4149–55.
112. Tian L, Li C, Sun J, Zhai Y, Wang J, Liu S, et al. Efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy and autologous stem cell transplant in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
113. Dhakal B, D’Souza A, Kleman A, Chhabra S, Mohan M, Hari P. Salvage second transplantation in relapsed multiple myeloma. *Leukemia*. 2021 Apr 1;35(4):1214–7.
114. Pasvolsky O, Yeshurun M, Fraser R, Estrada-Merly N, Rozovski U, Shargian-Alon L, et al. Maintenance therapy after second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jan 1;57(1):31–7.
115. Gössi U, Jeker B, Mansouri Taleghani B, Bacher U, Novak U, Betticher D, et al. Prolonged survival after second autologous transplantation and lenalidomide

- maintenance for salvage treatment of myeloma patients at first relapse after prior autograft. *Hematol Oncol*. 2018 Apr 1;36(2):436–44.
116. Modi D, Chi J, Kim S, Ayash L, Alavi A, Kin A, et al. Lenalidomide maintenance after second autologous stem cell transplant improves overall survival in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Jul 2;61(8):1877–84.
 117. Mccarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma *Abstract*. Vol. 366, *N Engl J Med*. 2012.
 118. Femand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: Long-term results of a randomized control trial from the group myelome-autogreffe. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9227–33.
 119. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Jun 10;25(17):2434–41.
 120. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, Luger SM, Schuster SJ, Tsai DE, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(5):417–22.
 121. Ferment B, Lambert J, Caillot D, Lafon I, Karlin L, Lazareth A, et al. French early nationwide idecabtagene vicleucel chimeric antigen receptor T-cell therapy experience in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (FENIX): A real-world IFM study from the DESCAR-T registry. *Br J Haematol*. 2024;

11. Tárgyszavak

Tárgyszavak: diffúz nagy B-sejtes limfóma, plazmasejtes mielóma, autológ őssejt-transzplantáció, második autológ őssejt-transzplantáció, eseménymentes túlélés, progressziómentes túlélés, teljes túlélés

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, multiple myeloma, autologous transplantation, second autologous hematopoietic stem cell transplantation, event-free survival, progression-free survival, overall survival

12. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Gergely Lajos Tanár Úrnak, hogy már hallgató koromban megfertőzött a hematológia szeretetével, mely azóta is töretlenül fennáll. Köszönöm, hogy segítségére és iránymutatására szüntelenül számíthatok mind a szakmai környezetben, mind az élet fontos kérdéseiben.

Köszönet illeti Illés Árpád Professzor Urat, aki a Hematológia Tanszéken biztos háttérrel nyújtott tudományos munkámnak.

Hálásan köszönöm Magyar Ferenc adjunktus, és Pinczés László tanársegéd Uraknak, hogy tanácsukra, segítségükre mindig számíthattam, és hogy a betegek iránti megingathatlan elkötelezettségükkel követendő példát mutattak.

Köszönettel tartozom minden Kollégámnak és Társszerzőmnek a közös munkáért és az eddigi segítségért.

Végezetül hálás vagyok a családomnak és barátaimnak, hogy nem múló támogatással, türelemmel és megértéssel kísérik utamon.

13. Közlemények



**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/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-bendamustinvenetoclox 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 tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.09.24.

