

Különböző klinikai és genetikai tényezők hatása a myeloma kialakulására és a betegek túlélésére

Doktori értekezés

Dr. Varga Gergely

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Masszi Tamás, PhD, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Bödör Csaba, PhD, tudományos főmunkatárs
Dr. Plander Márk, PhD, adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Demeter Judit, az MTA doktora,
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Domján Gyula, PhD, egyetemi
magántanár
Dr. Szaleczky Erika, PhD, főorvos

Budapest
2015

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
Rövidítések jegyzéke	5
1. Bevezetés	8
1.1. A myeloma előfordulása.....	9
1.2. A myeloma tünetei	9
1.3. A myeloma biológiája	10
1.3.1 Genetikai alcsoportok	11
1.4. Diagnózis	12
1.4.1. Az International Staging System (ISS).....	13
1.4.2. Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH)	14
1.4.3. Képkötő vizsgálatok	14
1.5. Kezelés.....	14
1.5.1. Az új szerek	15
1.5.2. Transzplantáció.....	16
1.6. A gyulladáscsökkentő citokinek és a nukleáris faktor kappa B szerepe myelomában ...	16
1.7. Az interleukin 6 rendszer.....	16
1.8. Az NFkB rendszer	18
1.9. Az NFkB és a tumorigenezis	21
1.10. Az NFkB rendszer aktiválása és kontrollja	23
1.10.1. A kanonikus út.....	23
1.10.2. A nem kanonikus út.....	24
1.10.3. Az atípusos út	24
1.10.4. Az NFkB út gátlása.....	24
1.11. Az NFkB út gyógyszeres befolyásolása: a bortezomib	24

1.12. Az IL6 és NFkB rendszer polimorfizmusai.....	26
1.12.1. Az IL6 és receptorának polimorfizmusai	26
1.12.2. NFkB1 -94inz/delATTG (rs28362491)	27
2. Célkitűzések	30
3. Módszerek	32
3.1. Vizsgált személyek	32
3.1.1. Kontroll csoport az IL6 vizsgálatban.....	32
3.1.2. Kontroll csoport az NFkB vizsgálatban.....	32
3.1.3. MM betegek az IL6 vizsgálatban	32
3.1.4. MM betegek az NFkB vizsgálatban	33
3.1.5. MM betegek a prezentációs tünetekkel és vártakozással kapcsolatos vizsgálatban	33
3.1.6. Kezelési protokollok.....	33
3.1.7. Definíciók	34
3.1.8. Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH).....	36
3.2. Molekuláris genetikai vizsgálatok	36
3.2.1. Az IL6 receptor gén Asp358Ala SNP vizsgálata	36
3.2.2. Az IL6 gén promoter -174G>C SNP vizsgálata.....	37
3.2.3. NFkB1 -94inz/delATTG polimorfizmus vizsgálata	37
3.3. Statisztikai analízis	38
3.4. Etikai engedélyek	38
4. Eredmények	39
4.1. Populációgenetikai vizsgálat	39
4.1.1. IL6 polimorfizmus vizsgálatok.....	39
4.1.2.NFkB -94inz/delATTG polimorfizmus	40
4.2. Az NFkB hatása a terápia kimenetelére.....	41
4.3. Túlélés, a konvencionális prognosztikai faktorok hatása a túlélésre.....	44
4.4. Az NFkB1 -94inz/delATTG polimorfizmus hatása a terápiás válasz minőségére	47

4.5. Az NFkB1 -94inz/delATTG polimorfizmus hatása a túlélésre	48
4.6. Az NFkB1 -94inz/delATTG polimorfizmus hatása a túlélésre: alcsoport analízis	53
4.7. A tünetek jelentkezésétől a diagnózisig eltelt idő vizsgálata	57
5. Megbeszélés	62
5.1. Hajlamosít-e a vizsgált IL6, IL6R és NFkB1 polimorfizmus myeloma multiplexre?.....	62
5.2. Kemoterápiára adott válasz és túlélés.....	64
5.2.1. A bortezomibbal kezelt betegek	64
5.2.2. A hagyományos prognosztikus tényezők a két genotípusban	65
5.2.3. Az alcsoportok analízise, multivariancia.....	65
5.2.4. Az NFkB1 polimorfizmus különböző bortezomib bázisú terápias alcsoportokban.....	66
5.2.5. A nem bortezomibbal kezelt csoport.....	67
5.2.6. Miért nem találtunk OS különbséget?	67
5.2.7. Az NFkB1 polimorfizmus és a bortezomib-érzékenység lehetséges összefüggései	68
5.3. A betegek várakozása a diagnózisig.....	69
5.3.1. Hogyan lehetne rövidíteni a várakozási időt?.....	72
6. Következtetések, új megállapítások	74
7. Összefoglalás	76
8. Summary.....	77
9. Irodalomjegyzék	78
10. Saját publikációk listája.....	97
Köszönetnyilvánítások	99

Rövidítések jegyzéke

AF	allél frekvencia
Ala	alanin
ASCT	autologous stem cell transplantation, autológ őssejt-transzplantáció
Asp	aszparaginsav
BCL	B-cell leukaemia/lymphoma
CD	cluster of differentiation
CI±95%	95% confidence interval, 95%-os konfidencia intervallum
CML	krónikus myeloid leukaemia
CR	complete response, komplett válasz
CT	komputertomográfia
DNS	dezoxiribonukleinsav
del	(az ábrákon D) deléción
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FGFR3	fibroblast growth factor receptor-3
FISH	fluorescence in situ hybridisation, fluoreszcens in situ hibridizáció
FLC	szabad könnyűlánc
GEP	génexpressziós profil
HR	hazard ratio, rizikó
IFN	interferon-alfa
Ig	immunglobulin
IKB-alfa	inhibitor kappa-B alfa (NFKBIA)
IKK	IκB kináz komplex
IL	interleukin
IL6R	interleukin 6 receptor
IMWG	International Myeloma Working Group, Nemzetközi Myeloma Munkacsoport
inz	(az ábrákon I) inzerció
ISS	International Staging System
JAK	Janus kináz

Len	lenalidomid
LPS	lipopoliszacharid
MAF	musculoaponeuroticus fibrosarcoma
MGUS	monoclonal gammopathy of unknown significance, ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathia
MM	myeloma multiplex
MMSET	multiple myeloma SET domain
MP	melphalan, prednisolon
MPV	melphalan, prednisolon, bortezomib
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat
MRD	minimális reziduális betegség
MYC	myelocytomatosis oncogene
NFKB	nukleáris faktor kappa B
NGS	next generation sequencing, újgenerációs szekvenálás
NR	no response, hiányzó válasz
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OS	overall survival, teljes túlélés
PAD	bortezomib, doxorubicin, dexamethason
PCL	plazmasejtes leukaemia
PCR	polymerase chain reaction, polimeráz láncreakció
PD	progressive disease, progresszív betegség
PET	pozitronemissziós tomográfia
PFS	progression free survival, progressziómentes túlélés
PI	proteaszóma inhibitor
PR	partial response, parciális válasz
Rel	reticuloendotheliosis
RFLP	restrikciós fragment hosszúság polimorfizmus
RHD	Rel homology domain
RNS	ribonukleinsav
SNP	single nucleotide polymorphism, egyponyos nukleotid-polimorfizmus (egyedi nukleotid-polimorfizmus, egyszerű nukleotid-polimorfizmus)
STAT	signal transducer and activator of transcription

t(4;14)	4-14 transzlokáció
TAM	tumor-asszociált makrofágok
TF	tissue factor, szöveti faktor
Thal	thalidomid
TLR	toll like receptor
TNF	tumornekrózis faktor
TNFR	tumornekrózis faktor receptor
TRAF3	TNF receptor-associated factor 3
Ub	ubiquitin
UTR	untranslated region, nem átíródó génrégió
VAD	vincristin, doxorubicin, dexamethason
VD	bortezomib, dexamethason
VEGF	vascular endothelial growth factor, ér-endothel növekedési faktor
VGPR	very good partial response, nagyon jó parciális válasz
VTD	bortezomib, thalidomid, dexamethason

1. Bevezetés

A myeloma multiplex (MM) rosszindulatú hematológiai megbetegedés, melyet malignusan átalakult, klonális plazmasejtek csontvelői burjánzása jellemez. A WHO osztályozása szerint érett (perifériás) B-sejtes neoplazma (1. táblázat; Swerdlow és mtsai, 2008).

A myeloma multiplex mint önálló diagnózis 1873-ban jelent meg. Nevét *Von Rustizky* orosz orvostól kapta, aki egy mintavétel során a csontvelőben (myelum) több (multiplex), jól elkülönült tumort talált. A betegség kutatásának több magyar vonatkozása is van, itt csak a Kolozsvárról származó magyar *Marschalkó Tamás* nevét említjük, aki először írta le a plazmasejteket 1896-ban (Gadó és mtsai, 2001; Szállási, 1975). Ekkor még nem találtak összefüggést a korábban *Henry Bence-Jones* által észlelt, vizeletben található kóros fehérjével (Jones, 1848). A kórt azért nevezik a mai napig sokan Kahler-betegségnek, mert *Otto Kahler* prágai orvos állapította meg a csont érintettségének, a Bence-Jones fehérje vizeletnek és a *Marschalkó* által leírt plazmasejtek csontvelői felszaporodásának összefüggését (Kahler, 1889). A Kahler által megfigyelt hármass – a csontvelő infiltrációja, a csontrendszer károsodása és a szérum-, illetve vizeletfehérje-eltérések – igazolása napjainkban is a betegség diagnózisának és követésének alapja.

1. táblázat: A plazmasejtes betegségek WHO klasszifikációja (Campo és mtsai, 2011 alapján)

Plazmasejtes myeloma

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

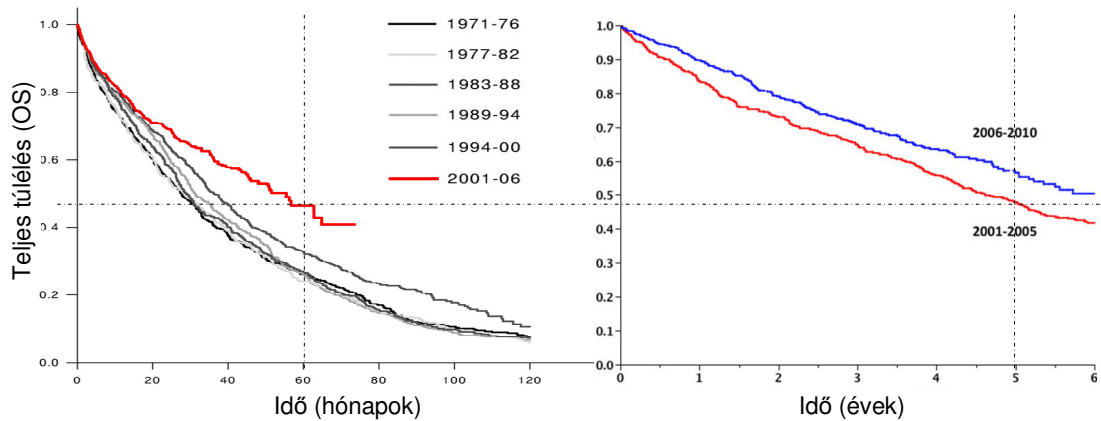
Szoliter csont-plasmocytoma

Extraossealis plasmocytoma

Monoklonális immunglobulin-depozíciós betegségek

A várható túlélés az utóbbi évtizedekben megjelent számos új, potens kezelési lehetőség eredményeképpen sokat javult, a jó prognosztikai csoportban csontvelő-átültetéssel

kezelve eléri a tíz évet (Engelhard és mtsai, 2014). Ez az áttörés különösen jelentős, ha összevetjük azzal, hogy a megelőző évtizedekben csak nagyon csekély előrelépés volt tapasztalható (1. ábra).



1. ábra: A myeloma túlélése különböző időszakokban a Mayo Clinic anyagában – jelentős javulás 2000 után az „új szerek” újabb generációinak megjelenésével, majd további javulás a 2006 utáni időszakban (Kumar és mtsai, 2008 és Kumar és mtsai, 2014 alapján)

1.1. A myeloma előfordulása

Magyarországon évente mintegy 350–400 új myelomás beteg jelentkezésével lehet számolni. Ha feltételezzük, hogy ma átlagosan kb. 5 évig él egy myelomás beteg, akkor ez kb. 1500 gondozottat jelenthet. Évente 120–150 autológ transzplantáció történik MM-ben Magyarországon, jellemzően első vonalban (Radványi és mtsai, 2006).

Előfordulása a férfiak között valamivel gyakoribb, 40 éves kor alatt ritkán fordul elő, ezután a korról párhuzamosan nő a gyakorisága. Az átlagos életkor 65 év diagnóziskor.

1.2. A myeloma tünetei

A betegek 55–60%-a csontfájdalmakkal, leggyakrabban derék- vagy hátfájással fordul orvoshoz. Nemritkán patológiás fractura az első tünet, és a stabilizációs műtét során vett szövettani minta adja a diagnózist. Más esetben a csontvelő-elégtelenség (anaemia, thrombocytopenia) vagy az immunszuppresszió okozta infekciók a vezető tünetek, és a

csontrendszeri eltérések hiányoznak (Kyle és mtsai, 2003). Az esetek 10%-ában veseelégtelenség az első tünet, amiben a könnyűláncok kicsapódása miatti cylinder nephropathia mellett a fokozott osteoclast tevékenység okozta hypercalcaemiának is szerepe lehet.

1.3. A myeloma biológiája

A MM kialakulásával kapcsolatban az utóbbi években rengeteg új információt kaptunk, de még messze vagyunk attól, hogy ez egy egységes képbe állna össze. Szemben például az akut leukaemiákkal, a genetikai információknak egyelőre csak limitált kihatása van az egyes betegek kezelésére.

A MM klinikailag rendkívül sokszínű betegség, ami nagymértékben az alapjául szolgáló genetikai eltérések heterogenitásából következik. Az utóbbi évek számos újabb technikával [egyponos nukleotid-polimorfizmus (SNP) array, génexpressziós profil (GEP), újgenerációs szekvenálás (NGS)] gazdagították eszköztárunkat, melyek alapján több, biológiailag és klinikailag jól elkülönülő alcsoport különböztethető meg (2. táblázat).

2. táblázat: A myeloma genetikai alcsoportjai (Fonseca és mtsai, 2009 alapján)

Altípusok	(%)	Klinikai és laboratóriumi jelek
Hyperdiploid	45	Kedvező prognózis, gyakran idősebb betegek, gyakrabban IgG kappa, általában jól reagál a kezelésekre
Nem-hyperdiploid	40	Agresszív betegség, fiatalabb betegek, gyakrabban IgA lambda
<i>Cyclin D transzlokáció</i>	18	
t(11;14)(q13;q32)	16	Cyclin D1 upreguláció, kedvező prognózis, csontléziók, GEP alapján két alcsoport
t(6;14q)(p21;32)	2	Hasonló az előbbihez
t(12;14)(p13;q32)	<1	Ritka
<i>MMSET/FGFR3 transzlokáció</i>	15	
t(4;14)(p16;q32)	15	MMSET és FGFR3 upreguláció, konvencionális kezeléssel kedvezőtlen prognózis, csontléziók nem jellemzők
<i>MAF transzlokáció</i>	8	Agresszív
t(14;16)(q32;q23)	5	Agresszív (legalább két vizsgálat alapján)
t(14;20)(q32;q11)	2	Agresszív (egy vizsgálat alapján)
t(8;14)(q24;q32)	1	Valószínűleg agresszív
Nem klasszifikált	15	Sok, nem jól elkülönülő alcsoport

FGFR3: fibroblast growth factor receptor-3; MAF: musculoaponeuroticus fibrosarcoma; MMSET: multiple myeloma SET domain

1.3.1 Genetikai alcsoportok

A két nagy betegségalapító eltérés a hyperdiploiditás [melyet a 3-as, 5-ös, 7-es, 9-es, 11-es, 15-ös, 19-es és 21-es kromoszómákat érintő triploiditás jellemez, 48–75 (általában 49–56) kromoszómával] és az Ig nehézlánc régiót érintő transzlokációk (melyek a cyclin D, MMSET és MAF gének expresszióját érintik leggyakrabban). Eltérő mechanizmussal, de mindkét csoportra jellemző a cyclin D gén aktivációja: a normális plazmasejtekkel összehasonlítva mind MGUS-ban, mind MM-ben fokozott a cyclin D1, D2 vagy D3 valamelyikének expressziója (Chesi és mtsai, 2013).

A hyperdiploid csoportot általában jó prognózis jellemzi, a legtöbb terápiás kísérletre jól reagálnak, jellemző, hogy imidekre kifejezetten érzékenyek. A legutóbbi időkig

egységes csoportnak tekintették, de az utóbbi időben megfigyelték, hogy számít, hogy mely kromoszómák érintettek: pl. a 21-es kromoszóma triszómiája igen rossz prognózissal jár, míg a 3-as és az 5-ös valóban jó prognózist jelent (Corre és mtsai, 2015; Kumar és mtsai, 2012; Chng és mtsai, 2007).

Az MMSET/FGFR3 myeloma agresszív, gyorsabb lefolyású, gyakran társul hozzá 13-as kromoszóma érintettség, 1q amplifikáció. Több klinikai vizsgálat jelezte, hogy bortezomib adása mellett negatív prognosztikai szerepe kisebb (Bergsagel és mtsai, 2013).

A MAF csoportot fokozott mutációs aktivitás és ennek következtében létrejött genetikai instabilitás és halmozott genetikai eltérések jellemzik. A prognózis kifejezetten rossz, még a legkorszerűbb kezelési stratégia mellett is (Roberts és mtsai, 2013; Walker és mtsai, 2014).

A cyclin D transzlokációs csoporton belül a GEP két alcsoportot különít el, az egyiket CD20 expresszió jellemzi, ez lassan kerül remisszióba, de az sokáig stabil marad. A másik csoport nem fejez ki CD20-at, és ugyan gyorsan reagál, de jellemzően hamar vissza is esik (Bergsagel és mtsai, 2013).

A betegség előrehaladása során újabb és újabb genetikai eltéréseket halmoz fel, ennek során függetleníti magát a környezetétől, proliferációja fokozódik, genetikailag mind instabilabbá válik. A GEP alapján definiált proliferatív alcsoport lényegében transzformált myelomának felel meg, melynek magas a proliferációs indexe és rossz a prognózisa (Hose és mtsai, 2011; Walker és mtsai, 2011).

A progressziót jelző genetikai eltérések, melyek másodlagosan jelennek meg a betegség előrehaladása során, egyben prognosztikai markerek is. Ilyen a del(17p), az 1q amplifikáció és a del(1p).

1.4. Diagnózis

A nemzetközi ajánlásokat az utóbbi években többször frissítették, a legutóbbi diagnózissal kapcsolatos IMWG ajánlás tavaly jelent meg, több fundamentális változással (Rajkumar és mtsai, 2014). Az ennek alapján módosított diagnosztikus kritériumokat a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: A monoklonális paraproteinaemiák elkülönítése a legújabb IMWG ajánlás szerint (Rajkumar és mtsai, 2014 alapján, módosítva)

	MGUS	Smouldering myeloma	Myeloma multiplex
Paraprotein típusa	IgG, IgA, IgM	IgG, IgA*	IgG, IgA*
Paraprotein mennyisége	< 30 g/l	> 30 g/l	
Csontvelői plazmasejt arány	< 10%	> 10%	> 10%
(C) Hypercalcaemia	Nincs	Nincs	Lehet**
(R) Veseelégtelenség	Nincs	Nincs	Lehet**
(A)naemia	Hb > 100 g/l	Hb > 100 g/l	Lehet, általában van**
(B) Lyticus csontléziók	Nincsenek	Nincsenek	Lehetnek, általában vannak**
Ha nincs CRAB			Csontvelői plazmasejt > 60%** FLC arány > 100%** MRI léziók száma > 1**

*Ritkán IgD, IgM, IgE

**Valamelyik fennáll

MRI: mágneses rezonancia vizsgálat; FLC: szérumszulfát

A myeloma multiplex kritériumai tehát: (1) klonális plazmasejtszaporulat a csontvelőben (arányuk eléri vagy meghaladja a 10%-ot) vagy szoliter plasmocytoma formájában, (2) szervi károsodások [melyeket az angol CRAB mozaikszó foglal össze: hypercalcaemia (C), veseelégtelenség (R), anaemia (A), csontléziók (B)], valamint (3) a legutóbbi IMWG ajánlásban megjelent három új tényező: a 60% feletti csontvelői plazmasejt arány, a 100 feletti szulfát arány és az egynél több myelomás lézió MRI-vel vizsgálva (Rajkumar és mtsai, 2014).

1.4.1. Az *International Staging System (ISS)*

Eredetileg 2005-ben publikálták Greipp és mtsai (Greipp és mtsai, 2005) a legegyszerűbben alkalmazható és legszélesebb körben elterjedt prognosztikai rendszert, az ISS-t, melynek meghatározása minden újonnan diagnosztizált betegnél szükséges. Az ISS pontszám a szérumszulfát és béta-2-mikroglobulin szint alapján kalkulálható, és a betegeket három jól elkülöníthető prognosztikai csoportba sorolja (4. táblázat).

4. táblázat: Az ISS kritériumrendszer (Greipp és mtsai, 2005 alapján)

Stádium	Kritérium
1.	Szérum béta-2-mikroglobulin < 3,5 mg/l és szérum albumin > 35 g/l
2.	Sem az 1., sem a 3. stádium kritériumainak nem felel meg
3.	Szérum béta-2-mikroglobulin > 5,5 mg/l

1.4.2. Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH)

A betegség biológiájának tárgyalásakor már szó esett a genetikai eltérések prognosztikai jelentőségéről. Ennek vizsgálatára a gyakorlatban a FISH technika használható.

Számos prognosztikai pontrendszert fejlesztettek ki, amelyek a jelenleg hozzáférhető faktorokat kombinálják, ezek egyikét tavaly publikálták *Moreau* és mtsai, ez a t(4;14)-et, del17p-t, az ISS-t és az LDH-t kombinálja, és kisselektál egy nagyon jó prognózisú csoportot, amit 75% körüli 10 éves OS jellemez (*Moreau* és mtsai, 2014).

1.4.3. Képkeltő vizsgálatok

A myelomás csontléziók és plasmocytomák kimutatására többféle technika áll rendelkezésre. A csonteltérések detektálásának és követésének standard módszere még jelenleg is a konvencionális röntgenvizsgálat, de az új ajánlások mindinkább a röntgennél fejlettebb képkeltő metodikák (low dose CT, MRI, PET) felé mozdulnak el (*Derlin* és *Bannas*, 2014; *Dimopoulos* és mtsai, 2014).

1.5. Kezelés

A myeloma kezelésének célja a lehető leghosszabb túlélés elérése úgy, hogy a beteg életminősége eközben a lehető legjobb legyen. Cél tehát egyrészt a myeloma szövődményeinek (csonttörések, veseelégtelenség) megelőzése, másrészt a kezeléssel járó mellékhatások csökkentése. A megfelelő kezelésről való döntés mindig az adott beteg klinikai állapotától és személyes preferenciáitól függ, de a lehetőségeknek jelenleg Magyarországon leginkább határt szabó tényező az, hogy az OEP mit finanszíroz.

Az utóbbi évtizedekben számos új gyógyszer csoport jelent meg, és ezeknek sok képviselője már a gyakorlatban is elérhető, fokozatosan kiváltva a korábbi évekre jellemző kemoterápia alapú kezelést. Ennek haszna a kezelés eredményességének növekedése és a toxicitás csökkenése. Ezeket a készítményeket általában „új szerek” néven emlegeti a szakirodalom.

1.5.1. Az új szerek

Az első új szer a thalidomid volt, az imidek (más néven immunmoduláns szerek) csoportjának első tagja. Nem valódi új szer, eredetileg az ötvenes évek végén jelent meg Nyugat-Németországban, mint recept nélkül kapható nyugtató. 1961-ben visszavonták, mivel felismerték, hogy súlyos magzati károsodásokat okozott. Hosszú szünet után a 90-es évek kezdetén anti-angiogénikus tulajdonságai miatt kezdték vizsgálni különböző tumorokban, köztük myelomában. A 2000-es évek elejétől ez a szer vált a myeloma kezelésének bázisává, kiszorítva a korábbi VAD kezelést (Denz és mtsai, 2006).

Tekintettel súlyos neuropathiát okozó tulajdonságára, azonnal megindult a második generációs imidek kutatása. Az FDA 2006-ban, az EMA 2007-ben törzskönyvezte a lenalidomidot, mely nem csak hatékonyabb, mint a thalidomid, hanem kedvezőbb mellékhatás-profiljal is bír. Sajnos Magyarországon mind a mai napig nincs rá finanszírozás. Ezenközben 2013-ban az FDA már befogadta a következő, kicsivel még hatékonyabb utódot, a pomalidomidot, és az európai befogadás sem fog sokat várni magára.

A bortezomib az első proteaszóma inhibitor (PI), 2005-ben törzskönyvezték myelomában. Kezdetben iv. monoterápiában alkalmazták, de az idők folyamán finomodott az ajánlás, jelenleg általában hármas kombinációk részeként, kortikoszteroiddal, sc. formában adjuk (Harousseau és mtsai, 2010; Richardson és mtsai, 2003; San Miguel és mtsai, 2008; Moreau és mtsai, 2011). A magyar gyakorlatban a myeloma kezelésének gerince; az első magyar betegekkel elért eredményeket Mikala és mtsai 2007-ben publikálták (Mikala és mtsai, 2007).

A bortezomib sikerét számos új PI megjelenése követte, ezek közül a carfilzomib kiváló mellékhatás-profiljával és rendkívüli hatékonyságával válik ki, az USA-ban első vonalban használják, de Európában még nem törzskönyvezték. Az ixazonib az első orálisan alkalmazható PI, ígéretes szer, mely könnyű alkalmazhatósága és kedvező mellékhatás-profilja miatt fenntartó kezelésként is alkalmazható lesz.

1.5.2. Transzplantáció

65–70 éves kor alatt a 80-as, 90-es évek óta standard kezelés a csontvelő-transzplantáció. Ebből az időből származnak azok a vizsgálatok, melyek a nagy dózisú melphalan ASCT létjogosultságát megalapozták, és ekkor sikerült először legalább a fiatalabb myelomás betegek túlélésében jelentős javulást elérni (Attal és mtsai, 1996; Femand és mtsai, 2005). Sokan, főleg amerikai centrumokban, megkérdőjelezik az első vonalban végzett ASCT létjogosultságát az új szerek korában (Kumar és mtsai, 2009), az ezzel kapcsolatos nagy, randomizált vizsgálatok eredményeit pár éven belül fogják várhatóan publikálni (Gay, 2014). A jelenleg elérhető egyetlen modern indukció mellett végzett vizsgálat eredményei az első vonalban végzett transzplantációt támogatják, mindezek alapján az európai álláspont és egyben a magyar konszenzus is az, hogy lehetőleg minden arra alkalmas beteg esetében több új szert tartalmazó, kombinált indukció és első vonalban végzett ASCT javasolt (Palumbo és mtsai, 2014a).

1.6. A gyulladáshoz vezető citokinek és a nukleáris faktor kappa B szerepe myelomában

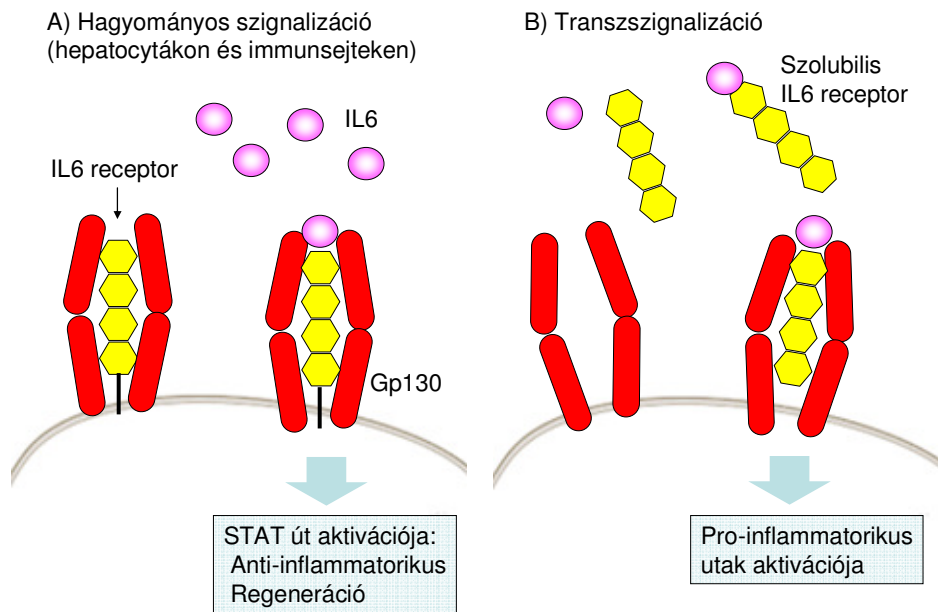
1.7. Az interleukin 6 rendszer

Az interleukin 6 (IL6) a szervezet egyik pleiotróp hatású citokinje, több eltérő típusú sejt és szövet funkciójára van hatással. Termeléséért elsősorban a makrofágok és a T-sejtek, ezek mellett a fibroblastok és az endothelsejtek felelősek, de termelik pl. az osteoblastok is. Fontos szerepe van a gyulladáshoz vezető folyamatokban, az akut fázis válaszban, a láz kiváltásában, a haemopoiesisben és a B-sejtek differenciációjában, de ezen felül stimulálja az osteoclastok fejlődését is, aminek myelomában nagy jelentősége van (Hirano, 1998).

Az IL6 gén expressziójának legfontosabb stimulátora a később részletesen tárgyalt NF κ B út, az IL6 promotere egyike a kappa B kötőhelyeknek (Liebermann és mtsai, 1990; Tuyt és mtsai, 1999).

Receptora az IL6R, mely a ligandkötésért felelős IL6R-alfa láncból és a szignáltranszducer komponens gp130-ból (CD130) áll. A ligand-receptor kötés hatására a gp130 aktiválódik, és beindítja a Janus kináz/signal transducer and activator of

transcription (JAK/STAT) aktivációs utat (Murray, 2007). Míg a gp130 gyakorlatilag a szervezet minden sejtjén expresszálódik, addig a ligandkötésért felelős IL6R-alfa csak hepatocytákon, neutrophileken, monocytákon, makrofágokon és lymphocytákon fejeződik ki.



2. ábra: Hagyományos IL6 receptor aktiváció és transzszignalizáció (Peters és mtsai, 1998 alapján)

IL: interleukin; STAT: signal transducer and activator of transcription

Nagy jelentősége van annak, hogy a receptor szolubilis formában is jelen van a plazmában. A szolubilis forma forrása egyrészt alternatív splicing, másrészt a membránhoz kötött fehérje limitált proteolízise. Amikor a szolubilis IL6R IL6-ot köt, az így kapcsolódni tud a sejteken univerzálisan jelenlévő gp130-hoz, aktiválva azt (Rose-John és mtsai, 2006). Ezt a folyamatot transzszignalizációnak nevezzük (2. ábra). Jelentősége nagy, mivel befolyásolja az IL6 szervezeten belüli hatását. Míg a transzszignalizáció fokozza a gyulladást, addig a membránhoz kötött IL6R-en keresztül megvalósuló szignáltranszdukciónak anti-inflammatorikus hatása van (Rose-John, 2012).

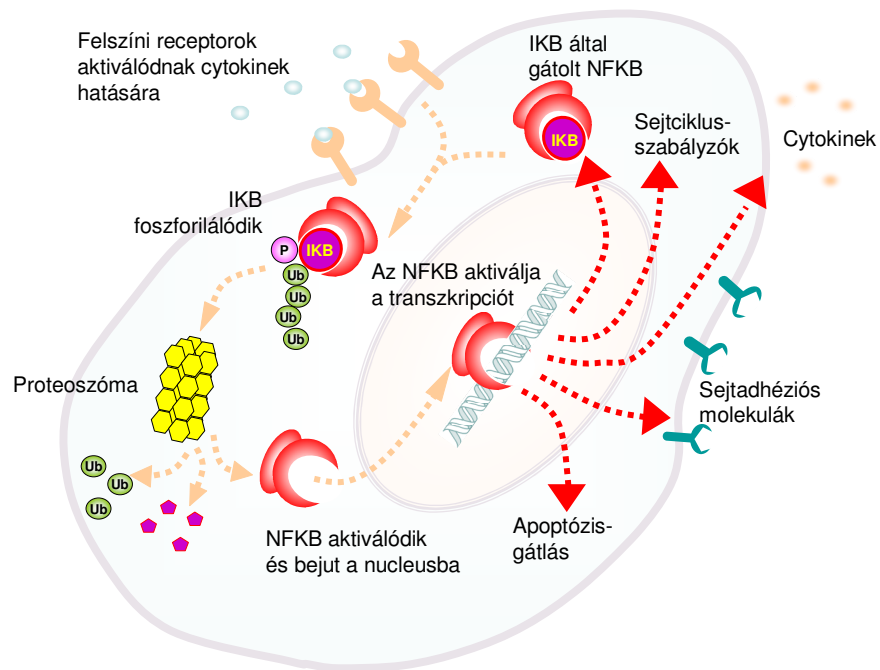
Már ezekből következik, hogy az IL6-nak óriási szerepe lehet a myeloma kialakulásának minden lépésében a plazmasejt-proliferációtól kezdve az

immunszuppresszió át a csontléziók megjelenéséig (Hussein, 2002). Kísérletes adatok is támogatják, hogy az IL6 valóban „myeloma-cytokin”: Zhang és mtsai már 1989-ben leírták, hogy növekedési faktorként támogatja a myelomasejteket (Zhang és mtsai, 1989), csökkenti spontán és gyógyszer-indukálta apoptózisukat, valószínű, hogy autokrin visszacsatoló körként serkenti a myelomasejtek aktivitását is (Stephens és mtsai, 2012). Szérumszintje MM-ben összefüggést mutat a tumortömegeggel, és a magas szint rossz prognózist jelent (Sfiridaki és mtsai, 2005).

Túl ezen az IL6 részt vesz a makrofágok tumor-indukálta M2 átalakulásának kiváltásában (Heusinkveld és mtsai, 2011). Ez, ahogy a következő részben tárgyaljuk, az NFkB aktivációján keresztül valósul meg, és szerepe van a tumorpropagációban.

1.8. Az NFkB rendszer

A nukleáris faktor kappa B (NFkB) rendszernek kitüntetett jelentősége van a legtöbb B-sejtes malignitásban, köztük myelómában. 1986-ban fedezték fel, elnevezését onnan kapta, hogy az aktivált B-sejtek kappa könnyűlánc régiójához kapcsolódva írták le először (Hoesel és mtsai, 2013). Eleinte az volt az elképzelés, hogy csak az immunsejtekben van szerepe, éspedig a veleszületett immunválasz elindításában, azóta viszont nyilvánvalóvá vált, hogy a legtöbb sejtben képes fertőzés hatására aktiválódni, és bizonyos, a fertőzés kivédésében fontos programokat beindítani. Példák erre az epithelsejtek és a gastrointestinalis mucosa barrier. Aktiválódásának hatására a sejtek stressztűrő képessége, túlélése fokozódik, ellenállóbbakká válnak. Ez a választ rendkívül konzervatív, a fertőzés hatására létrejövő NFkB aktiváció már a legegyszerűbb többsejtű élőlényekben, pl. a medúzákban is megfigyelhető (3. ábra). A legtöbb tumortípusban leírták már konstitutív aktivációját, aktivitása antiapoptotikus, túlélést segítő hatású, ilyen módon daganatsejtek esetében segíti azok túlélését és fokozza kemorezisztenciájukat (Aggarwal és Sung, 2011).



3. ábra: Az NF κ B rendszer sémás ábrázolása. Részletes magyarázat a szövegben (Montagut és mtsai, 2005 alapján)

IKB: inhibitor kappá B; NF κ B: nukleáris faktor kappá B; P: foszfát csoport; Ub: ubiquitin csoport

Az aktív NF κ B dimer olyan gének promoteréhez köt, melyek az immunválasz, a gyulladás, a sejtproliferáció és az apoptózis szabályozásában játszanak szerepet; ezeket együttesen kappá B kötőhelyeknek nevezik (Hoffmann és mtsai, 2006). Hatása összességében a sejt túlélésnek kedvez, tumorsejtekben az NF κ B aktivitása elősegíti a proliferációt, a transzformációt és a metasztázisképzést: egyike azon szignál kaszkádoknak, amelyek konstitutív aktivációja felelős a MM sejtek fokozott burjánzásáért és apoptózis-rezisztenciájáért (Aggarwal és Sung, 2011). A diszregulált NF κ B olyan target gének aberráns expressziójához vezet, mint a cyclin D1, a cyclin D2, a c-myc és a BCL2, amelyek a proliferációt és a túlélést szabályozzák, valamint olyan cytokinek expresszióját fokozza, mint az IL2, IL6 és CD40-ligand, amelyek a lymphoid sejtek proliferációját stimulálják (Chaturvedi és mtsai, 2011). Ez hozzájárul a myelomasejtek csontvelői mikrokozonyozattól való függetlenné válásához (Demchenko és mtsai, 2010).

Az NFKB út különböző módszerekkel befolyásolható, melyeket kiterjedten vizsgálnak számos daganatféleségben (Sorolla és mtsai, 2012).

Az NFKB a reticuloendotheliosis (Rel) proteincsaládba tartozik, melynek öt tagját írták le. Ide tartozik az NFKB1 (p50, prekursor: p105), az NFKB2 (p52, prekursor: p100), a RelA (p65), a RelB és a c-Rel, amelyek mind a sejtciklus szabályozásában szerepet játszó fehérjék expresszióját befolyásolják. A fehérjékben közös, hogy mind homo-, mind heterodimer formában aktívak, és közös a Rel homology domain (RHD) struktúrájuk is, amely rendkívül konzervatív, a dimerizálódáshoz és a specifikus DNS-kötéshez szükséges (Hoesel és mtsai, 2013). Az RHD két immunglobulinszerű doménből áll, melyek a DNS-hez való specifikus kötésben vesznek részt, az aminos terminális domén felel a specificitásért, míg a karboxi-terminális stabilizálja a DNS kötést és segíti a dimerizációt.

Fiziológiásan 12 NFKB heterodimer variáció fordul elő, de általában a p50 és p65 alegységek által képzett heterodimer formájában van jelen a cytosolban, ahol IKB-alfa (inhibitor kappa B alfa) családba tartozó fehérjék kapcsolódnak hozzá, és ezáltal egyrészt inaktív állapotban tartják, másrészt megakadályozzák a magba való bejutását (Fusco és mtsai, 2009). Érdekes, hogy a p50 és p52 előalakjai, a p105 és p100 szintén tartalmazzák az ismétlődő ankyrin szekvenciát, ami az inhibitorokra jellemző, ilyen módon képesek magukat is gátolni, mígnem ez a szekvencia proteozomálisan lehasad az érés folyamán (Hoesel és mtsai, 2013).

Az NFKB rendszert számos stimulus aktiválhatja, köztük a TNF-alfa, az IL1-béta, növekedési faktorok, B- vagy T-sejt-aktiváció, lymphokinek, szabadgyökök, virális és bakteriális géntermékek, ultraibolya fény, sugárterápia és egyéb fiziológiás és patológias stimulusok (Sun és Zhang, 2007).

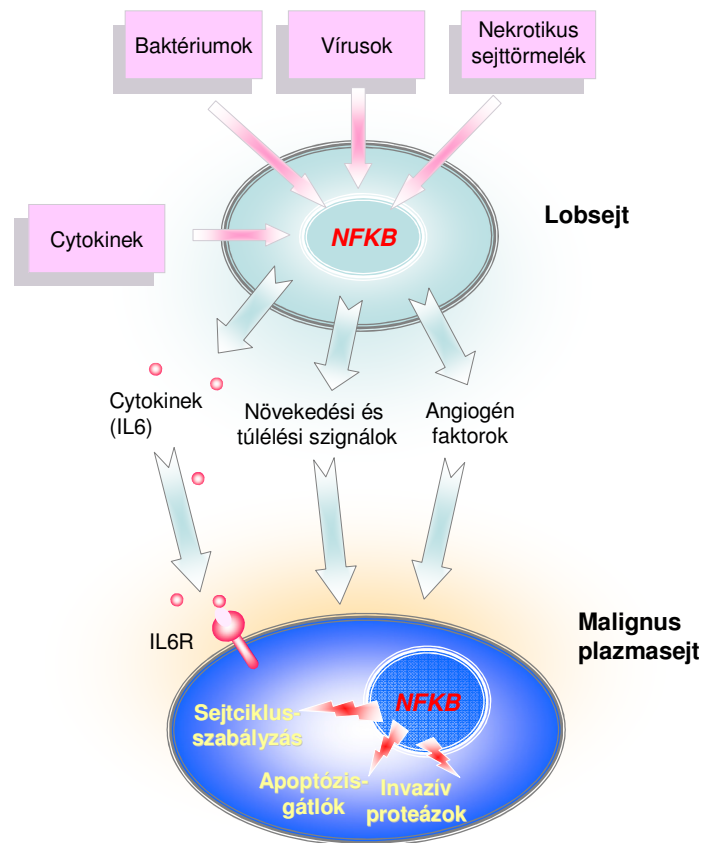
A rendszer bonyolultságát jellemzi, hogy a különböző dimer formák változó preferenciával kötődnek a különböző DNS szekvenciákhoz, és más-más hatást fejtenek ki rajtuk (Fusco és mtsai, 2009; Wong és mtsai, 2011), ráadásul a molekulák (különösen a RelA) foszforilációja, acetilációja és egyéb poszttranszlációs kovalens modifikációi is befolyásolják az aktivitást, lehetőséget teremtve más szignáltranszdukciós utakkal való kommunikációra és a DNS kötőhelyek még specifikusabb szelekciójára (Smale, 2011; Oeckinghaus és mtsai, 2011).

1.9. Az NFkB és a tumorigenezis

Az NFkB rendszernek jelentős szerepe van a gyulladásban, és a daganatsejtek sokszor kihasználják a környezetükben lévő gyulladás által generált visszacsatoló mechanizmusokat, köztük a TNF- α -t, az IL1-et és az IL6-ot (Aggarwal, 2011; Markovina és mtsai, 2010). A gyulladás és a tumorigenezis közötti kapcsolat egyik legfontosabb közvetítője az NFkB rendszer (4. ábra). A gyulladás által aktivált NFkB serkenti a sejtproliferációt és az érépződést, miközben gátolja az apoptózist (Karin, 2006).

A gyulladás kétélű kard a tumorigenezisben. Egyrészt az immunrendszer kontrollálhatja a tumornövekedést, és sok esetben képes is eliminálni a tumorosan átalakult sejteket (Disis, 2010). Ezt mutatja például a tény, hogy immunszuppresszált személyek (pl. transzplantáció után álló vagy humán immundeficiencia vírus fertőzésben szenvedő betegek) hajlamosabbak daganatokra. Ugyanakkor a gyulladásnak ez az első, akut szakasza a gyakorlatban sokszor nem képes eliminálni a daganatot, és a folyamat átlép egy krónikus fázisba, amit először egyfajta egyensúly, majd a daganat túlnövése jellemez. A krónikus gyulladás és a daganatok kapcsolatát jelzi, hogy krónikus inflammatív kórképek mellett gyakran lépnek fel daganatok, amit *Virchow* már 1863-ban megfigyelt és leírt (Virchow, 1863). Erre példák a hepatitis B-asszociált májdaganat, a *Helicobacter pylori*-asszociált gyomorcarcinoma és a Sjögren-szindróma kapcsolata a lymphomákkal.

A tumorok NFkB aktivációja lehet intrinsic vagy extrinsic. Az előbbit az NFkB aktivációs út mutációi jelentik elsősorban, ezek lymphomákban, különösen Hodgkin-lymphomában jelentősek, de MM esetében is leírtak számos mutációt, melyek az NFkB rendszer aktivációját okozzák valamilyen módon (Ben-Neriah és mtsai, 2011). A p100 I κ B-hez hasonló inhibitor doménjének mutációja, ami az alternatív út aktiválásához vezet, például egyike a lymphoid malignitásokban leírt gyakoribb NFkB mutációknak (Neri és mtsai, 1991).



4. ábra: A gyulladás és a tumorigenezis összefüggése – az NFKB aktiváció és az IL6 szerepe (Karin, 2006 alapján)

IL6: interleukin 6; IL6R: interleukin 6 receptor

Az extrinsic utat a mikro környezet, elsősorban a makrofágok termelte cytokinek mediálják. A TNF-alfa és IL1 kanonikus NFKB aktivációt okoz, a krónikus gyulladás pedig pl. az IL6-on keresztül aktiválja az NFKB rendszert. Ez utóbbi mechanizmusnak nagy szerepe van pl. a colitis-asszociált vastagbélrák kialakulásában. Érdekes, hogy az NFKB ilyenkor mind a mikro környezetben, mind pedig a tumorsejtben aktiválódik. A mikro környezetben a gyulladásos reakciót mediálja, ami cytokintermelődéshez vezet, a cytokinek pedig a tumorsejtben aktiválják az NFKB utat, ami elősegíti a tumorpropagációt (4. ábra). A profilaktikus kisdózisú aspirin-kezelés klinikai vizsgálatokban felére csökkentette a vastagbél-, hasnyálmirigy- és tüdődaganat rizikóját, feltételezések szerint ebben antiinflammációs hatásának van szerepe (Garcia-Albeniz és mtsai, 2011).

Az NFkB az érképződés szabályzásán át is hozzájárulhat a tumor előrehaladásához, mivel fokozza mind a vascular endothelial growth factor (VEGF), mind pedig receptorának kifejeződését.

Szintén ide tartozik, hogy a gyulladás kapcsán a neutrophil granulocyták által a környezetbe juttatott reaktív oxigénradikálok is genotoxikusak, ezen keresztül részt vehetnek a daganatos folyamat előrehaladásában, az extracelluláris mátrix fellazulása pedig az invázióhoz, a metasztatizáláshoz járulhat hozzá.

Ezen felül az NFkB-nek szerepe van a makrofágok M1–M2 átalakulásában is. A szokásos gyulladási makrofág választ (M1), melyet TNF- α és IL1 szekréció jellemez, és tumorellenes hatása van, tumorokban a krónikus aktiváció hatására a tumor-asszociált makrofágokra jellemző M2 válasz váltja fel, ami inkább a tolerancia irányába mozdítja el a reakciót. Az M2 makrofágoknak a gyulladás végső, rezolúciós fázisában van szerepük, aminek része a gyulladás csökkentése, az elpusztult szövet újraképzése és az érújdonképződés, ennek mediálásában az NFkB-nek és az IL6-nak szintén szerepük van (Aggarwal és Sung, 2011). Lévén hogy a folyamat proliferációt indukál és apoptózist gátol, szintén elősegítheti a szövetek tumoros átalakulását. Ezt a kifacsarodott gyulladási választ szokás úgy is interpretálni, hogy a szervezet a tumorra, mint egy nem gyógyuló sebre reagál, amivel ezért megpróbál együtt élni (Dvorak, 1986). Az M1–M2 átalakulásban szerepe van az NFkB aktiválásának (Hoesel és mtsai, 2013), és kísérletekben az NFkB út gátlásával lehetséges volt az M2 makrofágok M1 fenotípusúra való visszaalakítása (Hagemann és mtsai, 2008)

A mikrokörnyezet fontos szereplői a daganat-asszociált fibroblastok. Az NFkB útnak itt is fontos szerepe van olyan, a tumorfejlődés szempontjából kritikus funkciók mediálásában, mint az érképződés és a makrofág-aktiváció (Ben Neriah és Karin, 2011).

1.10. Az NFkB rendszer aktiválása és kontrollja

1.10.1. A kanonikus út

A klasszikus vagy kanonikus utat a 3. ábra mutatja be. Az út aktiválása történhet a Toll like receptor (TLR), az interleukin 1 receptor (IL1R), az IL6R vagy a tumornekrózis faktor receptor (TNFR) hatására. Az egyik legpotensebb NFkB stimuláns, a tumornekrózis faktor (TNF) α hatására az I κ B- α (NFkBIA) az I κ B kináz komplex

(IKK) által foszforilálódik, majd ubiquitinálódik és a proteoszómákban lebomlik, így az NFKB képes belépni a magba és kapcsolódni a megfelelő gén promoterekhez, elindítva ezzel a kanonikus NFKB aktivációt (Hideshima és mtsai, 2009).

1.10.2. A nem kanonikus út

Az alternatív vagy nem kanonikus utat szintén többféle receptor aktiválhatja. A folyamat lényege az önmagát gátló előalak, a p100 proteoszómafüggő hasítása és ezen keresztüli aktiválása (Sun és mtsai, 2007). Ez az út független az IKK rendszertől, de elképzelhető, hogy a proteoszóma inhibitorok ezt az utat is képesek gátolni (Keats és mtsai, 2007).

1.10.3. Az atípusos út

Van egy harmadik, néha atípusosnak nevezett út is, ami a magból indul pl. genotoxikus stressz hatására (Hoesel és mtsai, 2013).

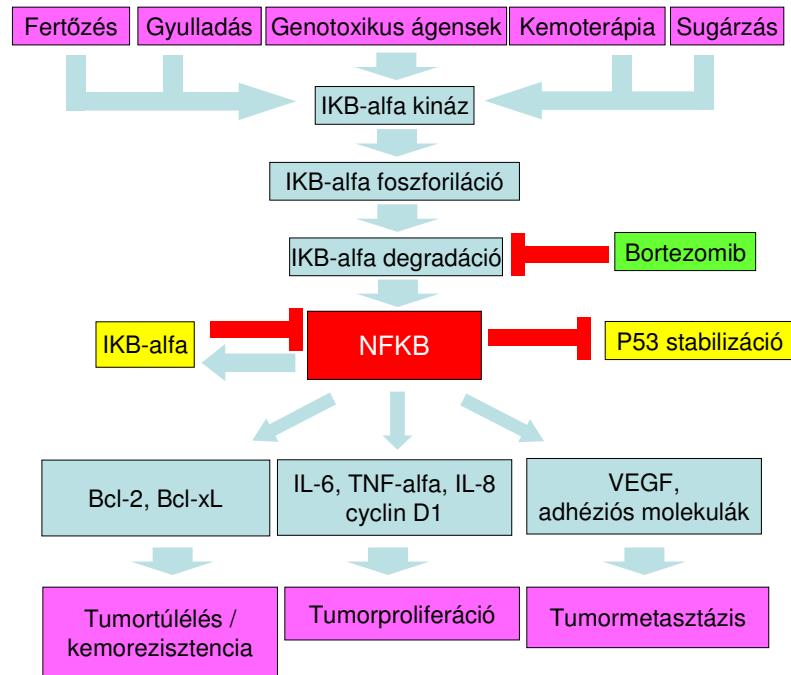
1.10.4. Az NFKB út gátlása

Az NFKB aktiváció egy fontos aspektusa, hogy átmeneti, mivel az NFKB aktiválja saját inhibitorait is, köztük az IKB-alfát. Az újonnan képzett IKB-alfa kb. fél óra után belép a nucleusbba, kapcsolódik az NFKB-hez, leválasztja a DNS-ről, és visszaszállítja a cytosolba (Baltimore, 2011). Akut gyulladásban ezek a feedback körök végül leállítják az NFKB-t, míg krónikus gyulladásban a folyamatos NFKB stimuláció erősebb, mint gátlói (Hoesel és mtsai, 2013).

1.11. Az NFKB út gyógyszeres befolyásolása: a bortezomib

Az NFKB gyógyszeres gátlása többféle módon lehetséges (5. ábra). Az IKK-t direkt gátló gyógyszerek egyelőre kísérletes fázisban vannak (Tiedemann és mtsai, 2009). A másik lehetőség az ubiquitin–proteoszóma út gátlása, ami gátolva az IKB-alfa lebontását, indirekt módon stabilizálja az NFKB gátlását. Az utóbbi csoport első tagja a bortezomib (Velcade, korábban PS-341; Millennium Pharmaceuticals, Cambridge), egy dipeptid boronsav, ami szelektíven, reverzibilis módon gátolja a proteoszómák 26S alegységének kimotripszin-szerű aktivitását, ami az ubiquitinált fehérjék sejtől való eltávolításáért felel (Hideshima és mtsai, 2001; Orłowski és mtsai, 2002; Raab és mtsai,

2009). A proteoszómáknak ez az aktivitása központi jelentőségű a sejt protein-homeosztázisában: egyrészt megszabadítja a sejtet a felhalmozódott sérült, hibás szerkezetű fehérjéktől, de egyszersmind gondoskodik a már feleslegessé vált sejtciklusszabályzó fehérjék gyors eltávolításáról is (Obeng és mtsai, 2006).



5. ábra: Az NFκB aktivációja tumorban, és gátlásának lehetséges módjai (Aggarwal és Sung, 2011 alapján)

Bcl: B-cell leukemia/lymphoma; IκB-alfa: inhibitor kappa-B alfa; IL: interleukin, NFκB: nukleáris faktor kappa B; TNF-alfa: tumornekrózis faktor alfa; VEGF: vascular endothelial growth factor, ér-endothel növekedési faktor

Érdekes, hogy miközben a bortezomib az utóbbi tíz évben a legszélesebb körben használt MM gyógyszerre vált, pontos hatásmódja továbbra is tisztázatlan. A klasszikus elképzelés az volt, hogy a bortezomib gátolja az IκB-alfa proteaszómális lebontását és ezen keresztül az NFκB utat. Az ezt a modellt megalapozó vizsgálatokat perifériás vér mononukleáris sejteken végezték (Hideshima és mtsai, 2001). Azonban az utóbbi években különböző daganatfélésekben – köztük MM-ben – megismételve a méréseket, azok éppen ellentétes eredményeket mutattak. Erre példa az endometrium-carcinoma (Dolcet és mtsai, 2006), a MM (Hideshima és mtsai, 2009) és a GIST

(gastrointestinal stromal tumor) (Bauer és mtsai, 2010), ahol a bortezomibnak ugyan volt kimutatható citotoxikus hatása, de a kanonikus NF κ B utat éppen hogy aktiválta, nem pedig gátolta. Az a megfigyelés, hogy a bortezomib hatékonyabb és kifejezettebb hatása van a sejtproliferációra, mint a specifikus IKK inhibitor PS-1145-nek, szintén arra utal, hogy a kanonikus NF κ B aktiváció gátlása nem az egyetlen mechanizmus, amin keresztül a bortezomib hatást gyakorol a tumorsejtekre (Hideshima és mtsai, 2002). Elképzelhető, hogy a bortezomib a proteoszóma gátlásával a nem kanonikus utat is képes gátolni, akadályozva a p100–p52 átalakulást (Keats és mtsai, 2007).

1.12. Az IL6 és NF κ B rendszer polimorfizmusai

1.12.1. Az IL6 és receptorának polimorfizmusai

Az IL6 promoter -174G>C polimorfizmus (rs1800795) egy bázist érintő egy pontos nukleotid-polimorfizmus (SNP). Kaukázusiakban polimorf, míg afrikai és ázsiai populációkban monomorf a G allélra. Szerepét több szerző vizsgálta gyulladásos folyamatokban. A C allél hordozóiban LPS stimuláció hatására elmaradt az IL6 expresszió fokozódása, míg ez kifejezett volt a G allél hordozóiban (Fishman és mtsai, 1998; Olivieri és mtsai, 2002; Müller-Steinhardt és mtsai, 2007).

A CC genotípus protektívnek tűnik juvenilis reumatoid arthritisszel szemben (Fishman és mtsai, 1998), és a C allél protektív akut koronária szindrómában (Antonicelli és mtsai, 2005) míg G allél hordozás mellett gyakoribb a 2-es típusú diabétesz (Bongardt és mtsai, 2014).

Daganatok előfordulása, klinikai megjelenése és prognózisa szempontjából szintén szerepe lehet az IL6 promoter -174G>C polimorfizmusnak (Shi és mtsai, 2015). Liu és mtsai hepatocelluláris carcinómában találtak fokozott rizikót a G allél hordozóinál (Liu és mtsai, 2014), míg Gaur és mtsai szerint a C allél protektív dohányzás-asszociált daganatokban (Gaur és mtsai, 2011). Foster és mtsai szerint a GG homozigóta genotípus fokozza a Kaposi-sarcoma kialakulásának valószínűségét humán immundeficiencia vírus pozitív egyéneknél (Foster és mtsai, 2000). Más tumorokban az adatok ellentmondásosak (Wilkening és mtsai, 2008). Shi és mtsai myelómában vizsgálták különböző polimorfizmusok esetleges szerepét, és azt találták, hogy az IL6

promoter -174G>C polimorfizmus összefügg a tünetek súlyosságával (Shi és mtsai, 2015).

Az IL6R Asp358Ala (rs2228145) szintén egy SNP, a C allél (Ala) jelenlétében megnő az IL6R szolubilis formájának a szintje. Ennek magyarázata nem világos, de legvalószínűbb, hogy fokozódik az IL6R limitált proteolízis következtében való leválása a sejtfelszínről (Garbers és mtsai, 2014). Ennek jelentős hatása van az IL6 rendszer működésére, ugyanis a megnövekedett szolubilis IL6R fokozza a transzszignalizációt, aminek pro-inflammatorikus hatása lehet (4. ábra; Rose-John, 2012). Valószínűleg ezzel vannak összefüggésben azok a megfigyelések, amelyek különböző gyulladásos megbetegedések asszociációját észlelték a polimorfizmussal. A minor C allél [Ala(358)] súlyosabb lefolyással asszociálódik asztma esetében (Hawkins és mtsai, 2012), és hajlamosít atopiás dermatitisre (Esparza-Gordillo és mtsai, 2013). A polimorfizmus és daganatgyakoriság összefüggésével kapcsolatban kevesebb adat van; *Stephens* és mtsai myelomában vizsgálták az IL6R Asp358Ala polimorfizmust, és azt találták, hogy a C allél összefüggést mutatott a prognózissal (*Stephens* és mtsai, 2012).

1.12.2. NFKB1 -94inz/delATTG (rs28362491)

Amilyen kiterjedt és összetett az NFKB út, nem meglepő, hogy számos, azt valamilyen módon érintő polimorfizmust leírtak. *Du* és mtsai (*Du* és mtsai, 2011) 26 polimorfizmust vizsgáltak, és többel kapcsolatban kimutatták vagy azt, hogy fokozott myeloma-rizikót jelent [TNF receptor-associated factor 3 (TRAF3) rs12147254], vagy azt, hogy asszociálódik a bortezomib-kezelést követő PFS hosszával (TRAF3 rs11160707; NFKB2 rs12769316; NFKB2 rs1056890). *Spink* és mtsai az NFKB1A gén polimorfizmusait vizsgálva találtak szignifikáns asszociációkat myelomával (*Spink* és mtsai, 2007).

Az NFKB1 -94inz/delATTG (rs28362491) négy bázist érintő inzerció/deléción polimorfizmus az NFKB1 gén promoter régióján. A delécións allélról azt gondoljuk, hogy kevésbé aktív, promoteréhez kevésbé tudnak a transzkripciós faktorok kapcsolódni, luciferáz riporter rendszerrel tesztelve alacsonyabb géntanszkripciót produkál. Következésképpen a hordozókban pl. lipopoliszacharid stimulációra alacsonyabb NFKB válasz jelenik meg (Karban és mtsai, 2004; Vangsted és mtsai, 2009).

Az NFkB1 -94inz/delATTG azért kiemelkedően érdekes, mert egyrészt az NFkB1 gén promoter aktivitását érinti, másrészt az „új szerek” korában nem vizsgálták még MM-ben. A korábbi időszakban is csak egyetlen vizsgálat történt, ami azt mutatta, hogy a homozigóta vad típus (kettős inzerció, inz/inz) hordozói jelentősen jobb választ értek el interferon-alfa (IFN) kezeléssel. A szerzők úgy spekuláltak, hogy ez azzal függhetett össze, hogy deléciók mellett az NFkB kevésbé reagál stimulusokra, és így interferonnal is kevésbé stimulálható az immunválasz (Vangsted és mtsai, 2009).

A myeloma kontextusán kívül rengeteg adat van a polimorfizmus jelentőségéről. *Karban* és mtsai a tárgyalt polimorfizmus és a gyulladásos bélbetegségek kapcsolatát elemezve jutottak arra a megállapításra, hogy a del allél hordozóiban csökkent az LPS-re adott NFkB aktiváció (*Karban* és mtsai, 2004). Ez meglepő eredmény volt, mert gyulladásos bélbetegségekben fokozott NFkB aktivitást írtak le korábban, míg itt épp a del allél hordozóiban tűnt gyakoribbnak a colitis ulcerosa, ami a fentiek alapján éppen hogy csökkenti az NFkB aktivitást. A szerzők által feltételezett magyarázat erre az, hogy a csökkent funkciójú veleszületett immunitás megengedi, hogy a baktériumok kijussanak a béllumenből, ami folyamatos gyulladást tart fenn, ez pedig hozzájárulhat mind a colitis, mind a béldaganatok kialakulásához (*Karban* és mtsai, 2004).

Más vizsgálatok Crohn-betegség gyakoribb előfordulását írták le a del allél mellett (*Borm* és mtsai, 2005) és a psoriasis rizikó fokozódását az inz/inz genotípusban (*Li* és mtsai, 2008). Túl ezen a del allélről kimutatták, hogy fokozott tumorrizikót jelent vastagbél- (*Lewander* és mtsai, 2007) és kissejtes tüdőrák (*Oltulu* és mtsai, 2014) vonatkozásában. Itt megint csak egyszerűbb lenne megmagyarázni a fokozott NFkB aktivitás, a következményes nagyobb mértékű gyulladásos aktivitás és a fokozott tumorrizikó kapcsolatát, de mint a gyulladásos bélbetegségeknél láttuk, a legtöbb szerző egyetért abban, hogy az inz/inz genotípusban nagyobb a reaktivitás.

A tumorgenezis szempontjából is sokan vizsgálták az NFkB1 -94inz/delATTG polimorfizmust, és találtak fokozott rizikót az inz/del és del/del genotípusban colontumorban (*Lewander* és mtsai, 2007), kissejtes tüdőrákban (*Oltulu* és mtsai, 2014), hólyagtumorban (*Li* és mtsai, 2013) és prosztatatarákban (*Zhang* és mtsai, 2009). Érdekes módon nasopharyngealis rákban *Zhou* és mtsai az inz/inz csoportban találtak fokozott rizikót (*Zhou* és mtsai, 2009). Más kutatók a del allél és a kezelésre való rosszabb válasz összefüggését észlelték colorectalis carcinomában (*Ungerback* és mtsai, 2012).

Mind az IL6, mind az NFkB rendszer rendkívül fontos szerepet játszik myelomában. Az itt bemutatott polimorfizmusok aktívabb variánsa az IL6 és NFkB1 rendszerek fokozott reaktivitását okozza. Hipotézisünk az volt, hogy az aktívabb génvariánsok elősegíthetnék a MM kialakulását, illetve befolyásolhatják klinikai viselkedését, kezelésre adott válaszát, akár azon keresztül, hogy a plazmasejteken belül tolják el az egyensúlyt a sejttúlélés és proliferáció felé, akár úgy, hogy a környező sejtekben aktiválnak olyan utakat, melyek elősegítik a myeloma számára kedvező mikrokörnyezet létrejöttét.

2. Célkitűzések

Számos marker ismert, ami több-kevesebb sikerrel előrevetíti a myeloma várható lefolyását. Ezek közül néhányat a Bevezetés Diagnosztika részében már tárgyaltunk (ISS, FISH), mások egyelőre még nem terjedtek el, részben bonyolultságuk, részben költségességük miatt (GEP, SNP array). Ezzel együtt még ma is nagy probléma egy konkrét beteg esetében a várható prognózis és a tervezett kezelésre várható válasz megbecsülése, illetve az, hogy a rendelkezésre álló eszközökkel kiválasszuk az adott beteg számára legmegfelelőbb kezelést.

Munkacsoportunk célkitűzése az volt, hogy további, a myeloma kialakulását, lefolyását, kezelésre adott válaszát befolyásoló tényezőket azonosítson, melyek segíthetnek a prognózis becslésében, esetleg támpontként szolgálhatnak a megfelelő terápia megválasztásában.

1. Tekintve, hogy az IL6 mennyire központi jelentőségű cytokin myelomában, és hogy az IL6 promotor -174G>C és az IL6 receptor Asp358Ala polimorfizmusoknak jelentős hatása van az IL6 indukálhatóságára és a sejteken kifejtett hatására, meg kívántuk vizsgálni a két polimorfizmus hatását a myeloma előfordulására.

Ehhez MM-ben szenvedő és egy abban nem szenvedő kontroll csoport genetikai vizsgálatát terveztük.

2. Az NFKB rendszer szintén központi jelentőségű myelomában, és figyelembe véve, hogy az NFKB1 -94inz/delATTG polimorfizmus sok, többek között tumoros betegségben is klinikailag relevánsnak tűnik, úgy gondoltuk, hogy érdemes megvizsgálni a szerepüket myelomában.

A vizsgálati terv az volt, hogy egy nagy, homogén, klinikai adatokkal jól jellemzett betegpopuláción vizsgáljuk a NFKB1 -94inz/delATTG polimorfizmus betegségre hajlamosító szerepét.

3. Szintén meg kívántuk vizsgálni, hogy az NFKB1 polimorfizmus összefüggést mutat-e a kezelés eredményességével, illetve a betegek túlélésével.

4. Valamint arra, hogy hogyan hat az NFkB1 polimorfizmus az egyes alcsoportokban.
5. Másrészt mivel a feltételezések szerint a bortezomib hatásmechanizmusában az NFkB rendszer kitüntetett jelentőségű, szeretnénk volna megvizsgálni a különböző (bortezomib bázisú és nem bortezomib bázisú) kezelések hatását a genetikai variánsokban.
- 6 Mivel minden myelomával foglalkozó orvos közös tapasztalata, hogy ebben a betegségben nemritka a hosszú várakozási idő az első tünetektől a diagnózisig, és ezzel kapcsolatos vizsgálat Magyarországon eddig nem történt, szeretnénk volna azt is vizsgálni, hogy a betegek milyen klinikai tünetekkel jelentkeztek, illetve mennyi idő telt el a klinikai tünetek jelentkezésétől a diagnózisig. Szeretnénk volna azt is ellenőrizni, hogy a hosszabb várakozás hatással van-e a kezelés eredményességére. Ehhez az előbbi betegpopuláción alapuló csoporton végeztünk további elemzéseket.

3. Módszerek

3.1. Vizsgált személyek

3.1.1. Kontroll csoport az IL6 vizsgálatban

Az IL6 vizsgálatban a kontroll csoport kórházban kezelt, MM-ben nem szenvedő, életkorban egyeztetett betegekből állt. A férfiak és nők aránya 45/55, az átlagéletkor 68 (37–91) év volt. A betegek a következők okok miatt kerültek kórházba: ischaemiás szívbetegség (n=17), 2-es típusú diabetes mellitus (n=17), obstruktív tüdőbetegség (n=4), obliteratív arteriosclerosis (n=10), Parkinson-betegség (n=6), gastrointestinalis megbetegedések (reflux, gastrointestinalis vérzés, epeúti gyulladás) (n=7), szívritmuszavar (n=11), hypertonia (n=14), mélyvénás thrombosis (n=2), alkohollal kapcsolatos problémák (n=8), hiányanaemia (n=3). Immunpatológiai kórképek és daganatok kizáró okot képeztek.

3.1.2. Kontroll csoport az NFkB vizsgálatban

Az NFkB vizsgálat esetében az egészséges kontroll csoport 149, egy korábbi vizsgálatban jellemzett, egészséges, budapesti és szegedi véradóból állt. A férfiak és nők aránya 72/77, az átlagéletkor 38 (19–65) év volt (Szamosi és mtsai, 2009).

3.1.3. MM betegek az IL6 vizsgálatban

Az IL6 vizsgálatban száz, a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikája Haematológiai részlegén 2000. február és 2004. december között diagnosztizált MM beteg adatait dolgoztuk fel. A diagnózist a bevezetőben leírtaknak megfelelően állapítottuk meg (3. táblázat). Írásos beleegyezést követően összegyűjtöttük a betegek prezentációkori klinikai adatait a kórház elektronikus és írott dokumentációjának felhasználásával. A férfiak és nők aránya 35/65, az átlagéletkor 65 (34–90) év volt. A második lépésben a diagnóziskor szeparált és tárolt DNS mintákon végeztünk genetikai vizsgálatokat.

3.1.4. MM betegek az NFKB vizsgálatban

Az NFKB vizsgálatban 295, a budapesti Szent László Kórházban 2004. január és 2013. szeptember között diagnosztizált, és ott elsővonalbeli kezelésben részesült MM beteg adatait vizsgáltuk. Első lépésben írásos beleegyezést követően a betegek klinikai adatait (prezentációs paraméterek, kezelésre adott válasz, túlélés) gyűjtöttük össze a kórház elektronikus és írott dokumentációjának felhasználásával. A férfiak és nők aránya 148/147, az átlagéletkor 60 (27–84) év volt. Második lépésben a diagnózisok szeparált és tárolt DNS mintákon végeztünk genetikai vizsgálatokat.

3.1.5. MM betegek a prezentációs tünetekkel és várakozással kapcsolatos vizsgálatban

Ebben a vizsgálatban 193, a budapesti Szent László Kórházban 2004. január és 2013. szeptember között kezelt MM beteg adatait vizsgáltuk. Olyan betegeket választottunk be, akiknek a kórlapja alapján tisztázható volt, hogy milyen tünetekkel fordultak először orvoshoz és mennyi idő telt el a tünetek kezdetétől a diagnózisig. Összegyűjtöttük a betegek klinikai adatait (prezentációs paraméterek, kezelésre adott válasz, túlélés) a kórház elektronikus és írott dokumentációjának felhasználásával. A férfiak és nők aránya 96/97, az átlagéletkor 60 (28–84) év volt.

3.1.6. Kezelési protokollok

A következő kezelési protokollokat alkalmaztuk: A bortezomibbal kezelt csoporton belül az ASCT kandidátus betegek legtöbbször bortezomib-thalidomid-dexamethason (VTD) (Cavo és mtsai, 2012) kezelést kapott, míg melphalan-prednisolon-bortezomib (MPV) (Palumbo és mtsai, 2010) volt a standard kezelés az idősebb betegek esetében. Egy kisebb csoport bortezomib-doxorubicin-dexamethason (PAD) (Oakervee és mtsai, 2005), illetve bortezomib-dexamethason (VD) (Richardson és mtsai, 2005) kezelést kapott a kezelő hematológus döntése alapján. A következő nem bortezomib alapú kezelési sémákat használtuk még: cyclophosphamid-thalidomid-dexamethason (Morgan és mtsai, 2011), vincristin-doxorubicin-dexamethason (VAD) (Monconduit és mtsai, 1986), lenalidomid-dexamethason (Rajkumar és mtsai, 2010) és melphalan-prednisolon (MP).

Amennyiben a beteg szuboptimális választ mutatott (plató fázis még a PR elérése előtt), sok esetben egy második kezelési vonalat is alkalmaztunk a válasz mélyítésének

céljából. A vizsgálat szempontjából, ha nem volt megszakítás, ezt egy kezelési vonalnak tekintettük.

3.1.7. Definíciók

A diagnózist a bevezetésben leírtaknak megfelelően állapítottuk meg. A vizsgálatban csak tünetes, kezelést igénylő betegek vettek részt, a smouldering myelomákat kizártuk (a definíciókat lásd a 3. táblázatban).

A kezelésre adott választ általában a paraproteinszint csökkenése jelezte, könnyűlánc myelomában a szérum könnyűlánc szint változása (Jenner, 2014). Ezeket a vizsgálatokat minden ciklus után elvégeztük. Non-szekretoros myelomában a csontvelő vizsgálatára, extramedullaris myelomában a képzőanyagokra kellett hagyatkoznunk. Ezek alapján lehet a beteg válaszát a komplett válasz (CR), szigorú komplett válasz (sCR), nagyon jó parciális válasz (VGPR), parciális válasz (PR), hiányzó válasz (NR), illetve progresszív betegség (PD) kategóriák valamelyikébe besorolni (Durie és mtsai, 2006). A válasz lemérésére a tervezett kezelési program végén került sor, tehát ASCT esetében azt követően, egyébként a legjobb válasz elérésekor. Az értékeléshez az International Myeloma Working Group (IMWG) legfrissebb ajánlását alkalmaztuk (5. táblázat). A CR elérését az előírásoknak megfelelően csontvelő-vizsgálattal erősítettük meg, ilyenkor morfológiai vizsgálat, immunhisztokémia, flow cytometria és FISH vizsgálat történt. Tizenegy beteg esetében a válasz nem volt értékelhető korai halál miatt.

5. táblázat: Válaszkritériumok az IMWG szerint (Durie és mtsai, 2006)

Válasz	IMWG kritérium
Szigorú komplett válasz (sCR)	CR, ezen felül normális szabad könnyűlánc (FLC) arány és a klonális plazmasejtek hiánya csontvelő flow cytometriával vagy immunhisztokémiával vizsgálva
Komplett válasz (CR)	Negatív szérum és vizelet immunfixáció, a korábbi lágyrész plasmocytomák eltűnése és 5% alatti csontvelői plazmasejt arány
Nagyon jó parciális válasz (VGPR)	Csak immunfixációval észlelhető M-protein, vagy a vizelet M-protein 90%-nál nagyobb vagy 100 mg/24h alá csökkenése
Parciális válasz (PR)	Az M-protein mennyiségének legalább 50%-os csökkenése a szérumban és legalább 90%-os vagy 200 mg/24h alá való csökkenése 24 órás gyűjtött vizeletben Ha a szérum M-protein nem használható: legalább 50% csökkenés az érintett és nem érintett FLC-k különbségében Ha sem a szérum M-protein, sem az FLC mérése nem használható, akkor legalább 50% csökkenés a csontvelői plazmasejt arányban Az előbbieket mellett, ha jelen volt, legalább 50% csökkenés a plasmocytomák méretében
Hiányzó válasz (NR)	Nem felel meg az egyéb kritériumoknak
Progresszív betegség (PD)	25%-nál nagyobb emelkedés a legjobb mért válaszhoz képest az alábbiakban: <ul style="list-style-type: none"> • Szérum M-protein (legalább 5 g/l abszolút emelkedés) • Vizelet M-protein (legalább 200 mg/24h abszolút emelkedés) • Ha ez előbbieket nem mérhetőek: FLC emelkedés (legalább 100 mg/l abszolút emelkedés) • Csontvelői plazmasejt arány 10% feletti növekedése • Egyértelmű új csontléziók megjelenése, vagy a korábbiak növekedése • Mással nem magyarázható hypercalcaemia megjelenése (2,65 mmol/l feletti)

A túlélést a nemzetközi szakirodalomban szokásos módon mértük a *6. táblázatban* leírtaknak megfelelően (Rajkumar és mtsai, 2011). A kezelés végeztével 4-6 hetente követtük a betegeket, ilyenkor betegvizsgálat, valamint a szokásos laboratóriumi vizsgálatok mellett szérum és vizelet M-protein, FLC vizsgálat, illetve panaszok esetén célzott képalkotók és más specifikus vizsgálatok történtek.

6. táblázat: A vizsgálatban használt túlélés-paraméterek definíciója az IMWG konszenzus panel javaslata alapján (Rajkumar és mtsai, 2011)

Túlélés	Definíció
Progressziómentes túlélés (PFS)	A kezelés kezdetétől a progresszív betegség megjelenéséig, vagy halálig eltelt idő
Teljes túlélés (OS)	A diagnózistól a halálig eltelt időszak

3.1.8. Fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH)

A FISH vizsgálathoz nem szelektált csontvelői sejteket használtunk, és a következő próbákat alkalmaztuk: 13q és 17p deléció, 11;14, 4;14 és 14;16 transzlokáció és 1q amplifikáció. A 295 betegből 275 esetben volt elérhető a FISH eredmény. Más vizsgálatokkal összehangban a statisztikai analízishez a betegeket két csoportra bontottuk: nagy rizikójúnak tekintettük a t(4;14), t(14;16), 1q amp és del(17p) hordozókat, a többi beteget pedig standard rizikójúnak. A korábban nagyrizikójúnak gondolt del(13q)-ről nagy vizsgálatok kimutatták, hogy önmagában nincs prognosztikai relevanciája, ezért ezt nem vettük figyelembe (Avet-Loiseau és mtsai, 2007; Palumbo és mtsai, 2014b). A vizsgálatok a Szt. László Kórház patológiai laboratóriumában történtek.

3.2. Molekuláris genetikai vizsgálatok

A betegek véréből vagy csontvelőjéből genomikus DNS-t izoláltunk Gentra Puragene Blood kittel (Qiagen) a gyártó előírásának megfelelően, amit -20°C-on tároltunk felhasználásig. A DNS izolálás a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriumában, a Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézetben, valamint az Országos Vérellátó Szolgálat Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában történt.

3.2.1. Az *IL6* receptor gén *Asp358Ala* SNP vizsgálata

Az *IL6* receptor gén *Asp358Ala* (48865A>C, rs8192284) polimorfizmust fluoreszcens 5'nukleáz (TaqMan) módszerrel vizsgáltuk. A genotipizálást TaqMan SNP

Genotipizáló rendszerrel (Applied Biosystems), TaqMan Univerzális PCR Master Mixszel végeztük a gyártó leírása alapján. A PCR-hez 10 ng genomiális DNS-t használtunk fel a következő PCR körülményekkel: 10 perc denaturáció 95°C-on, majd 40 ciklus amplifikáció (15 sec 92°C-on, 60 sec 60°C-on), majd végső elongáció (5 perc 72°C-on) ABI PRISM 7000 készüléken. A polimorfizmus vizsgálata a Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézetének laboratóriumában történt.

3.2.2. Az IL6 gén promoter -174G>C SNP vizsgálata

Az IL6 gén promoter -174G>C (rs1800795) polimorfizmusát a polimeráz láncreakciót követő restrikciós hosszúság polimorfizmus (PCR-RFLP) módszerrel vizsgáltuk. Az IL6 gén promoter variánsát tartalmazó génszakaszokat PCR-rel amplifikáltuk az irodalomban ismertett primerszekvenciákkal (Zheng és mtsai, 2000). A PCR-hez 50 ng genomiális DNS-t használtunk fel a következő PCR körülményekkel: 5 perc denaturáció 95°C-on, majd 40 ciklus amplifikáció (30 sec 94°C-on, 40 sec 56°C-on; 30 sec 72°C-on), majd végső elongáció (5 perc 72°C-on). A 300 bázispár (bp) hosszúságú PCR terméket NlaIII restrikciós enzimmel emésztettük, a keletkező fragmentumokat agaróz gélelektroforézissel (2%) választottuk el. A fragmensek mérete C allél esetén 135, 111 és 54 bp, míg G allél esetén 246 és 54 bp volt. A polimorfizmus vizsgálata a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika Kutólaboratóriumában történt.

3.2.3. NFKB1 -94inz/delATTG polimorfizmus vizsgálata

Az NFKB1 promoter variánst (rs28362491) az IL6 gén promoter polimorfizmusához hasonlóan PCR-RFLP módszerrel vizsgáltuk (Karban és mtsai, 2004). Az NFKB1 -94inz/delATTG polimorfizmus meghatározására egy 289 bp hosszú PCR fragmentumot amplifikáltunk, amelyet Van91I-el restrikciós enzimmel emésztettünk. A restrikciós hasítás eredményeként -94delATTG jelenlétében két fragmens (254 és 35 bp), míg -94inzATTG esetében 3 fragmens (206, 48 és 35 bp) keletkezett. A kapott fragmenseket 2,5%-os agaróz gélen szeparáltuk. A vizsgálat az Országos Vérellátó Szolgálat Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában történt.

3.3. Statisztikai analízis

A kontroll és a betegcsoportok esetében megfigyelhető allélfrekvenciákat és 95% konfidencia intervallumokat ($AF \pm 95\%CI$), valamint genotípus eloszlásokat Fisher exact teszttel és χ^2 próbával hasonlítottuk össze. A kétértékű változók esetében az eloszlás különbségeit Fisher exact teszttel vizsgáltuk. Folyamatos változók esetén a nyers adatokat átlag (tartomány) \pm szórás, medián (tartomány kvartilis) formában adtuk meg, és összehasonlításához Mann-Whitney–tesztet alkalmaztunk. A Kaplan-Meier túlélés analíziseknél log-rank tesztet használtunk. A multivariancia analízisekbe azok a tényezők kerültek beválasztásra, melyek az univariancia analízisben $p < 0,1$ értéket adtak, emellett egyes előzetesen kiválasztott tényezők (pl. életkor) is bevonásra kerültek. Amennyiben nincs külön más kritérium jelezve, a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak, ezeket az ábrákon és a táblázatokban kiemeltük. A számításokhoz az SPSS statisztikai program 20. verzióját használtuk.

3.4. Etikai engedélyek

A fenti vizsgálatokat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának és a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük. Az IL6 vizsgálatra az ETT TUKEB 12236-45/2004-1018EKU számú etikai engedély, az NFKB1 vizsgálatra az ETT TUKEB 45108-3/2012/EKU számú etikai engedély alapján került sor.

4. Eredmények

4.1. Populációgenetikai vizsgálat

4.1.1. IL6 polimorfizmus vizsgálatok

Közel száz MM beteg esetében végeztük el az IL6 gén promoter -174G>C és az IL6 receptor gén Asp358Ala polimorfizmus vizsgálatát. Sem az allélfrekvenciák (AF±95%CI), sem a genotípus-eloszlások nem tértek el az egészséges kontroll csoporttól (6. táblázat). Az IL6 receptor Asp358Ala esetében 34 (37%) esetben találtunk homozigóta AA, 46 (50%) esetben AC és 12 (13%) esetben homozigóta CC genotípust. Az IL6 promoter -174G>C esetében 37 (38,1%) esetben találtunk homozigóta GG, 43 (44,3%) esetben GC és 17 (17,5%) esetben homozigóta CC genotípust.

7. táblázat: Allélfrekvenciák (AF±95%CI) és genotípus-eloszlások az MM és az egészséges kontroll csoportban.

Csoport	n	AF± 95%CI	p ^{AF}	n	(%)	n	(%)	n	(%)	p ^{GENO}			
				IL6R Asp858Ala			AA			AC		CC	
Kontroll	97	33,0 ± 6,8%		43	(44,3)	44	(45,4)	10	(10,3)				
MM	92	38,0 ± 7,2%	0,33	34	(37,0)	46	(50,0)	12	(13,0)	0,56			
				IL6 -174G>C			GG			GC		CC	
Kontroll	99	38,9 ± 6,9%		36	(36,4)	49	(49,5)	14	(14,1)				
MM	97	39,7 ± 7,0%	0,92	37	(38,1)	43	(44,3)	17	(17,5)	0,71			
				NFKB1 -94inz/delATTG			inz/inz			inz/del		del/del	
Kontroll	149	38,6 ± 5,6%		58	(38,9)	67	(45,0)	24	(16,1)				
MM	295	39,2 ± 4,0%	0,88	99	(33,6)	161	(54,6)	35	(11,9)	0,14			

p^{AF}: mutáns és normál allélgyakoriságok összehasonlítása χ^2 -próbával (2x2).

p^{GENO}: három genotípus gyakoriságának összehasonlítása χ^2 -próbával (3x2) a MM és kontroll csoportban

4.1.2.NFKB -94inz/delATTG polimorfizmus

Kétszázkilencvenöt MM beteg esetében végeztük el az NFKB1 -94inz/delATTG polimorfizmus vizsgálatát. Kilencvenkilenc (33,6%) esetben találtunk homozigóta inz/inz, 161 (54,6%) esetben heterozigóta inz/del és 35 betegnél (11,9%) homozigóta del/del genotípust (7. táblázat). Az allélfrekvenciák (AF±95%CI) sem a teljes MM betegcsoportban (39,2 ± 4,0%), sem az életkor, ISS, FISH, kezelési protokoll alapján kijelölt alcsoportokban nem különböztek az egészséges kontrolloktól (38,6 ± 5,6%) (8. táblázat). Az alacsony del/del esetszám miatt a del allélt hordozókat (del/del és inz/del) összevontuk, hasonlóan más hivatkozott publikációkhoz.

8. táblázat: NFKB1 -94inz/delATTG allélfrekvenciák myelómában és egészséges kontrolloknál

	n	AF ±	95%CI	p ^{AF}	inz/inz n (%)	inz/del&del/del n (%)	p ^{DOMIN}
Kontroll	149	38,6 ±	5,6%		58 (38,9)	91 (61,1)	
MM összes	295	39,2 ±	4,0%	0,884	99 (33,6)	196 (66,4)	0,293
MM < 65 év	188	41,2 ±	5,1%	0,526	55 (29,3)	133 (70,7)	0,064
MM < 55 év	69	42,8 ±	8,4%	0,462	18 (26,1)	51 (73,9)	0,069
MM férfi	148	37,2 ±	5,6%	0,736	52 (35,1)	96 (64,9)	0,549
MM nő	147	41,2 ±	5,7%	0,557	47 (32,0)	100 (68,0)	0,226
ISS1+2	158	39,9 ±	5,5%	0,804	51 (32,3)	107 (67,7)	0,235
ISS3	112	37,9 ±	6,5%	0,928	39 (34,8)	73 (65,2)	0,519
FISH alacsony rizikó	201	39,3 ±	4,9%	0,876	67 (33,3)	134 (66,7)	0,311
FISH magas rizikó	74	39,2 ±	8,0%	0,918	24 (32,4)	50 (67,6)	0,379
Bortezomib alapú	174	35,9 ±	5,1%	0,514	64 (36,8)	110 (63,2)	0,730
Nem bortezomib alapú	121	43,8 ±	6,4%	0,253	35 (28,9)	86 (71,1)	0,095

p^{DOMIN}: a homozigóta vad típus (inz/inz) a del hordozók gyakoriságát hasonlítva össze MM-ben és a kontrollokban

p^{AF}: az inz és del allélok gyakoriságát hasonlítva össze a két csoportban

4.2. Az NFkB hatása a terápia kimenetelére

Bár egyik polimorfizmus sem hajlamosít MM kialakulására, megvizsgáltuk, hogy az NFkB1 polimorfizmus befolyásolta-e a betegek elsővonalbeli myeloma-kezelésének a kimenetelét. A deléció hordozó és nem hordozó betegek klinikai paraméterei nem tértek el, ezeket az 5. táblázatban mutatjuk be. A 295 beteg között a férfiak és nők aránya kiegyensúlyozott volt: 148 férfi és 147 nő. A medián életkor 60 (27–84) év volt, az inz/inz betegek kissé, még éppen szignifikánsan idősebbek voltak a másik alcsoportnál [63 (32–84) és 60 (27–84) év; $p = 0,049$]. A betegek túlnyomó többsége az IgG (58%) és IgA (20%) típusba tartozott, 17%-nak volt könnyűlánc myelomája. A fennmaradó 14 (5%) betegből 3 IgD, 2 IgM, 1 IgE és 8 valódi non-szekretoros beteg volt. A két genetikai csoport közötti eloszlás egyenletes volt az alcsoportokban.

Az ISS-t minden esetben a diagnóziskor állapítottuk meg, a betegek 32, 26 és 42%-a került az ISS 1, 2 és 3 csoportba. A kis esetszámok miatt az ISS 1 és 2 csoportokat a további számításokhoz összevontuk, így 158 beteg (58,5%) került az ISS 1+2 csoportba és 112 (41,5%) az ISS 3 csoportba. A két genetikai csoport közötti eloszlás egyenletes volt az alcsoportokban: az inz/inz csoportban 56,7 és 43,3% került az ISS 1+2 és ISS 3 csoportokba, míg az inz/del&del/del csoportban 59,4 és 40,6% ($p = 0,695$).

A különböző FISH eltérések gyakorisága megfelelt az irodalmi adatoknak. A korábban definiált FISH rizikócsoportokat tekintve 74 beteg (27%) volt magas és 201 (73%) standard rizikójú, a két genetikai csoport közötti eloszlás egyenletes volt az alcsoportokban.

9. táblázat: Betegkarakterisztika az NFkB1 -94inz/delATTG genotípusok szerint

	Minden beteg	NFkB1 -94inz/delATTG		p
		inz/inz	inz/del&del/del	
n (%)	295	99	196	
Nem				
Férfi	148 (50,2)	52 (52,5)	96 (49,0)	0,622
Nő	147 (49,8)	47 (47,5)	100 (51,0)	
Medián életkor (min-max)	60 (27–84)	63 (32–84)	60 (27–84)	0,049
Paraprotein				
IgG	170 (57,6)	53 (53,5)	117 (59,5)	0,321
IgA	59 (20,0)	19 (19,2)	40 (20,4)	0,878
LC	51 (17,3)	20 (20,2)	31 (15,8)	0,415
Egyéb (NS, IgD, IgM)	15 (5,1)	7 (7,1)	8 (4,1)	0,274
ISS				
1.	87 (32,2)	24 (26,7)	63 (35,0)	0,215
2.	71 (26,3)	27 (30)	44 (24,4)	0,379
3.	112 (41,5)	39 (43,3)	73 (40,6)	0,794
FISH				
standard rizikó	201 (73,1)	67 (73,6)	134 (72,8)	1,000
magas rizikó	74 (26,9)	24 (26,4)	50 (27,2)	
FISH				
Negatív FISH	76 (27,6)	26 (28,6)	50 (27,2)	0,886
Hyperdiploid	68 (24,7)	26 (28,6)	42 (22,8)	0,303
t(11;14)	42 (15,3)	16 (17,6)	26 (14,1)	0,479
t(4;14)	42 (15,3)	11 (12,1)	31 (16,8)	0,374
t(14,16)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,6)	0,553
Izolált del 13	29 (10,5)	5 (5,5)	24 (13,0)	0,062
Minden del 13	93 (33,8)	25 (27,5)	68 (37)	0,137
del 17p	6 (2,2)	1 (1,1)	5 (2,7)	0,667
1q ampl	31 (11,3)	14 (15,4)	17 (9,2)	0,156
Komplex kariotípus	6 (2,2)	3 (3,3)	3 (1,6)	0,401
Hiányzó	12 (4,2)	5 (5,2)	7 (3,7)	0,543
Más rossz prognosztikai jegyek				
PCL	5 (1,7)	2 (2,0)	3 (1,5)	1,0
Extramedullaris MM	8 (2,7)	2 (2,0)	6 (3,1)	0,722
Amyloidosis	5 (1,7)	2 (2,0)	3 (1,5)	1,0
Kreatinin > 180 µmol/l	52 (17,6)	18 (18,2)	34 (17,3)	0,872

Protokoll (n,%)				
VTD	88 (29,8)	33 (33,3)	55 (28,1)	0,350
PAD	33 (11,2)	11 (11,1)	22 (11,2)	1,000
MPV	45 (15,3)	19 (19,2)	26 (13,3)	0,230
VD	8 (2,7)	1 (1,0)	7 (3,6)	0,275
Thalidomid	54 (18,3)	16 (16,2)	38 (19,4)	0,528
Lenalidomid	4 (1,4)	1 (1,0)	3 (1,5)	1,0
VAD	43 (14,6)	11 (11,1)	32 (16,3)	0,295
MP	20 (6,8)	7 (7,1)	13 (6,6)	1,0
ASCT				
Igen	157 (53,2)	52 (52,5)	105 (53,6)	0,902
Nem	138 (46,8)	47 (47,5)	91 (46,4)	

ASCT: autológ őssejt-transzplantáció; del: deléció; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; inz: inzerció; ISS: International Staging System; MP: melphalan, prednisolon; MPV: melphalan, prednisolon, bortezomib; NFkB: nukleáris faktor kappab; PAD: bortezomib, doxorubicin, dexamethason; PCL: plazmasejtes leukaemia; VAD: vincristin, doxorubicin, dexamethason; VD: bortezomib, dexamethason; VTD: bortezomib, thalidomid, dexamethason

A betegek között szerepeltek plazmasejtes leukaemiában (PCL), extramedullaris myelomában, a myelomához kapcsolódó amyloidosisban szenvedők is, illetve egy jelentős csoport veseelégtelenséggel jelentkezett. Ezek a tényezők ismert módon rontják a prognózist. Ezeknek a faktoroknak az eloszlása is egyenletes volt a két genotípus csoporton belül.

A betegek nagyobbik része, 174 beteg [90 férfi és 84 nő; medián életkor: 60 (28–84) év] kapott bortezomib bázisú kezelést, és 121 [58 férfi és 63 nő; medián életkor: 60 (27–84) év] egyéb, nem bortezomib alapú protokollokat. A kezeléssel a mindenkori kezelőorvos döntött a beteg általános állapota, életkora és személyes preferenciái alapján.

A bortezomibbal kezelt csoportban 88 beteg kapott VTD, 33 PAD, 45 MPV és 8 VD kezelést. A VTD és PAD csoporton belül a kezelési terv mindig ASCT konszolidáció volt, amit a betegek többsége (83%-a) meg is kapott. A nem bortezomibbal kezelt csoportban 54 beteg kapott thalidomid bázisú kezelést, míg 43-an VAD protokollt.

Ebben a csoportban a betegek kb. fele (a thalidomiddal kezelték 48%-a és a VAD-kezelték 46%-a) kapott ASCT konszolidációt. A vizsgált populáción belül mindössze 4 beteg kapott lenalidomid bázisú kezelést, 20 beteg pedig MP-t.

A kezelés minden esetben a legjobb válasz eléréséig vagy jeletős toxicitásig folytatódott. Ezt követően a transzplantációs korú betegek esetében nagy dózisú cyclophosphamid alapú mobilizációra és őssejtgyűjtésre került sor, majd a várólista alapján pár hónapon belül megtörtént az ASCT. A bortezomibbal kezelték 63%-a kapott ASCT-t, míg ez az arány alacsonyabb (39%) volt a nem bortezomibbal kezelték között, tükrözve azt a stratégiát, hogy 2008 után a VTD vált a preferált transzplantáció előtti indukcióvá, míg a nem bortezomib alapú orális protokollok sokszor jobban alkalmazhatók voltak idősebb, elesettebb betegeknél. A transzplantált és nem transzplantált betegek medián életkora 57 és 67 év volt ($p < 0,001$).

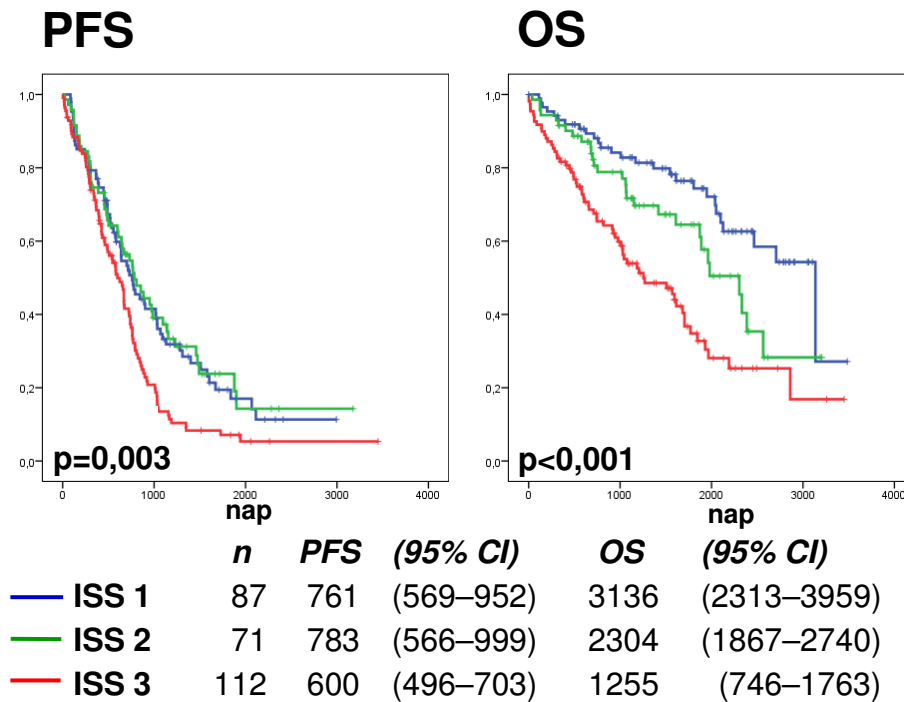
A betegek a kezelőorvos megítélése alapján kaptak szupportív kezelést, ami a legtöbb esetben magában foglalta a biszfoszfonát-, kalcium- és D-vitamin-kezelést, az amoxicillin antibakteriális profilaxist, illetve bortezomib-kezelés mellett acyclovirt, mint herpes zoster profilaxist.

A medián követési idő 1184 nap volt (1019 a bortezomibbal kezelt és 1626 a nem bortezomibbal kezelt csoportokban).

4.3. Túlélés, a konvencionális prognosztikai faktorok hatása a túlélésre

A betegek első kemoterápiát követő progressziómentes és teljes túlélését, illetve a hagyományos rizikófaktorok hatását a teljes túlélésre a 6.–8. ábrán mutatjuk be.

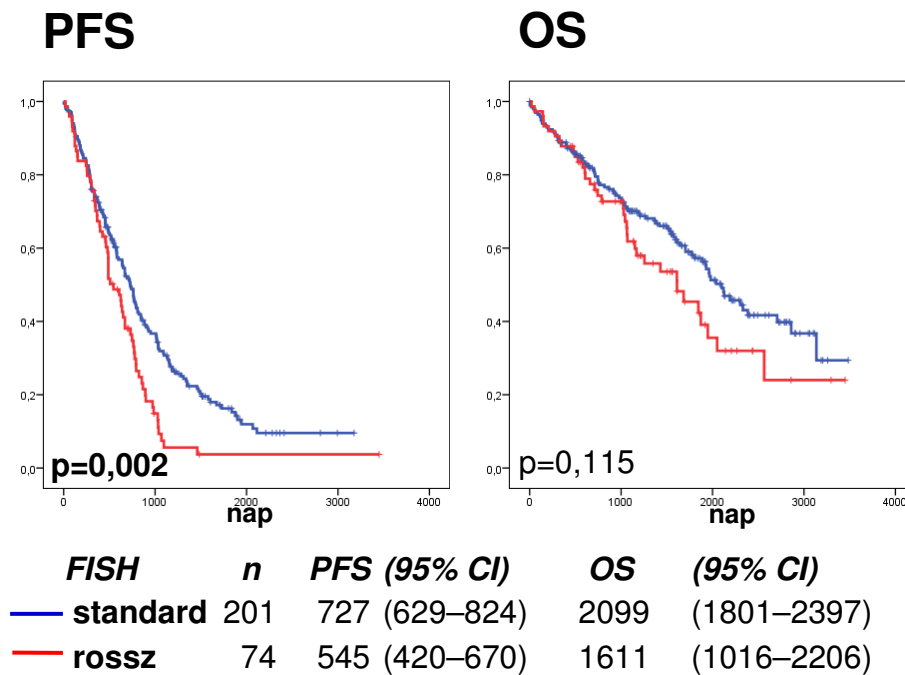
A teljes kohorsz ($n = 295$) medián PFS-e és OS-e $670 \pm 43,6$ és $1966 \pm 108,9$ nap (azaz 22 és 65 hónap) volt. Az életkor, ahogy várható, szignifikánsan befolyásolta a túlélést, a 60 év alatti és feletti betegek PFS-e 768 és 582 nap ($p = 0,009$), a medián OS pedig 2304 és 1888 nap ($p = 0,016$) volt a két csoportban. Ha a 70 évet használtuk választóvonalként, akkor is szignifikánsak voltak a különbségek: a PFS 739 és 458 nap ($p < 0,001$), az OS 2120 és 1029 nap volt ($p < 0,001$). Az ISS szintén szignifikáns hatással volt a túlélésre, a PFS az ISS 1, 2 és 3 betegeknél 761, 783, 600 nap ($p = 0,003$), az OS pedig 3136, 2304 és 1255 nap ($p < 0,001$) volt (6. ábra).



6. ábra: PFS és OS az ISS függvényében

ISS: International Staging System; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

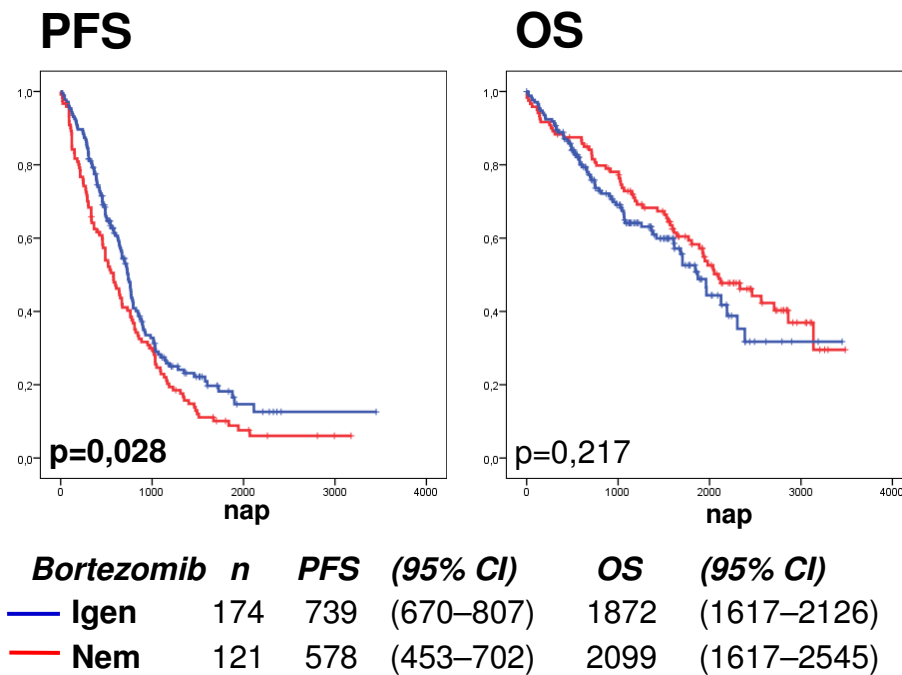
A vizsgált FISH eltérések közül a del(17p) és t(4;14) szignifikánsan befolyásolta a PFS-t. A del(17p) betegek (n = 6) medián PFS-e mindössze 136 nap volt, összevetve a deléció nélküli betegek 670 napjával (p < 0,001), az OS pedig 603 és 1962 nap volt a deléciót hordozó és nem hordozó csoportokban (p = 0,054). A t(4;14) hordozókban (n = 42) a medián PFS 488 nap volt, összevetve a többi beteg 701 napos PFS-ével (p = 0,026), noha OS tekintetében itt nem volt szignifikáns különbség (1683 nap és 1966 nap, p = 0,643). Túl ezen, az 1q amp betegeknél látható volt egy trend a rövidebb PFS (p = 0,068) és OS (p = 0,089) felé. Az előre definiált összevont FISH rizikó stratifikáció szerinti két csoport között szignifikáns PFS különbség volt [545 nap a nagy- és 727 nap a standard rizikóban (p = 0,002)], de az OS különbség nem volt szignifikáns [1611 és 2099 nap a két csoportban (p = 0,115)]. Más faktorok, mint a nem és az immunglobulin altípus, nem voltak szignifikáns hatással sem a PFS-re, sem az OS-re (7. ábra).



7. ábra: PFS és OS FISH rizikócsoportok szerint

FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

Ahogy várható volt, a bortezomib bázisú kezelést kapó betegek PFS-e szignifikánsan jobbnak bizonyult (739 vs. 578 nap, $p = 0,028$), az OS tekintetében nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,217$) (8. ábra). Hasonlóképpen nem váratlan, hogy a transzplantált betegek túlélése jobb volt, itt a PFS 893 és 365 nap ($p < 0,001$), az OS 2386 és 1530 nap ($p < 0,002$) volt ASCT-vel vagy anélkül.



8. ábra: PFS és OS a bortezomib-terápia függvényében

OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

4.4. Az *NFKB1* -94~~in~~/~~del~~ATTG polimorfizmus hatása a terápiás válasz minőségére

A kezelést követő legjobb válaszok minősége szempontjából nem volt különbség az *NFKB1* -94~~in~~/~~del~~ATTG alcsoportok között: a CR-ek, VGPR-ok, PR-ok és NR/PD-ek aránya 37,5%, 16,7%, 36,5%, 9,4% volt az ~~in~~/~~in~~ csoportban, és 39,9%, 18,1%, 28,2%, 13,8% az ~~in~~/~~del~~&~~del~~/~~del~~ csoportban, szignifikáns különbségek nélkül. A bortezomibbal kezelt betegek ugyanakkor szignifikánsan mélyebb válaszokat mutattak, mint az anélkül kezelték: CR 53,5 vs. 17,5% ($p < 0,001$), VGPR 19,4 vs. 14,9% ($p = 0,346$), PR 24,1 vs. 41,2% ($p = 0,003$) és NR/PD 2,9 vs. 26,3% ($p < 0,001$) arányban fordult elő a két csoportban.

10. táblázat: A legjobb elért válaszok az összes bortezomibbal kezelt betegben és a két NFKB1 genotípusban, valamint az átlagos bortezomib ciklusszám, ami ennek eléréséhez szükséges volt (4 beteg válasza nem volt mérhető korai halál miatt)

Legjobb elért válasz	Összes			inz/inz			inz/del & del/del			p*
	n	%	Ciklus	n	%	Ciklus	n	%	Ciklus	
CR	91	53,5%	4,08	35	55,6%	3,71	56	52,3%	4,30	0,012
VGPR	33	19,4%	3,94	10	15,9%	3,80	23	21,5%	4,00	0,305
PR	41	24,1%	4,27	17	27,0%	3,76	24	22,4%	4,63	0,243
NR, PD	5	2,9%	4,80	1	1,6%	6,0	4	3,7%	4,50	0,400
Összes	170	100,0%	4,12	63	100,0%	3,78	107	100,0%	4,32	0,008

CR: komplett válasz; NR: hiányzó válasz; PD: progresszív betegség; PR: parciális válasz; VGPR: nagyon jó parciális válasz

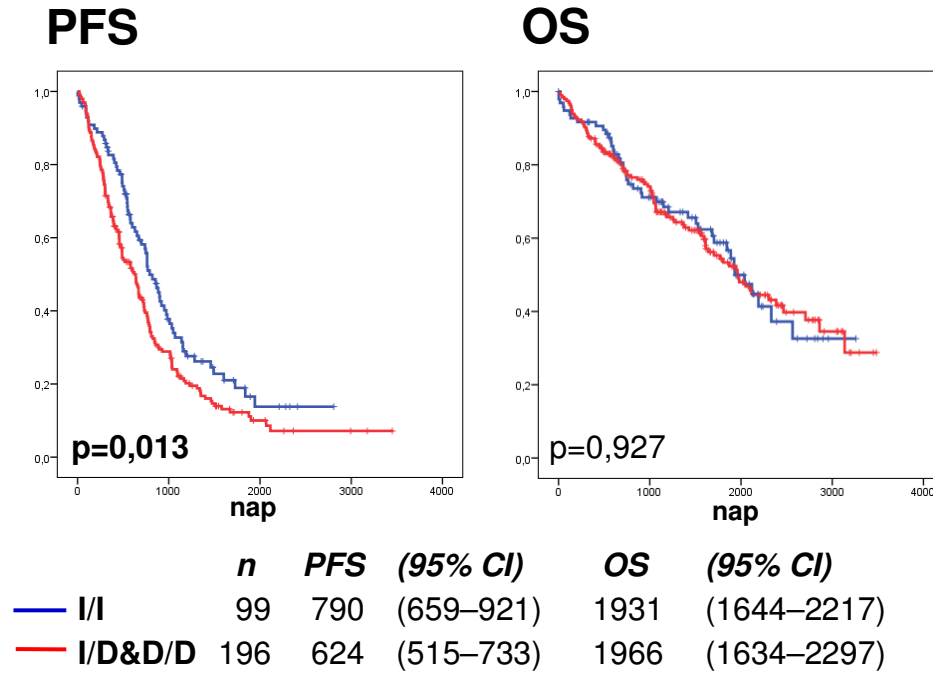
*A két genetikai csoportban alkalmazott bortezomib ciklusok számának összehasonlítása Mann-Whitney-tesztel

A bortezomibbal kezelt betegekben a négy válaszkategórián belül egyenletesen oszlottak el az NFKB1 variánsok (10. táblázat), de megfigyelhető volt, hogy az inz/del&del/del betegeknek szignifikánsan több ciklus kezelésre van szükségük, hogy elérjék a legjobb választ. Míg a homozigóta inz genotípusú betegek átlagosan 3,78 ciklust kaptak, a delécióhordozóknak 4,32 ciklusra volt szükségük ($p = 0,008$). Ez a különbség látható a CR alcsoporton belül is ($p = 0,012$).

4.5. Az NFKB1 -94inz/delATTG polimorfizmus hatása a túlélésre

Amikor az NFKB1 -94inz/delATTG polimorfizmus túlélésre gyakorolt hatását vizsgáltuk, azt találtuk, hogy azok a betegek, akiknél legalább egy del allél jelen van, akár heterozigóta (inz/del), akár homozigóta (del/del) formában, az első kemoterápiás kezelést követően szignifikánsan hamarabb progrediálnak. A medián PFS 670 nap volt a teljes csoportban, 790 nap az inz/inz és 624 nap az inz/del&del/del csoportokban ($p = 0,013$). OS tekintetében a különbség nem volt szignifikáns, az OS 1931 és 1966 nap volt

az inz/inz és az inz/del&del/del csoportokban ($p = 0,927$) és 1966 a teljes kohorszon (9. ábra és 11. táblázat).



9. ábra: PFS és OS az NFKB1 genotípus függvényében

I: inzerció; D: delécio; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

11. táblázat: Progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) NFKB1-94inz/delATTG genotípus szerinti univariancia analízise a különböző alcsoportokban

		Medián PFS (napok, 95,0% CI)				
		n=	Összes	inz/inz	inz/del&del/del	p
Összes beteg		295	670 (584–756)	790 (659–921)	624 (515–733)	0,013
ISS	1+2	158	769 (613–925)	1140 (803–1477)	639 (454–824)	0,001
	3	112	600 (496–704)	580 (408–752)	650 (458–842)	0,991
FISH rizikó	alacsony	201	727 (629–825)	920 (659–1181)	642 (476–808)	0,011
	magas	74	545 (420–670)	670 (381–959)	480 (380–580)	0,142
Bortezomib	igen	174	739 (670–808)	902 (703–1101)	659 (487–831)	0,003
	nem	121	578 (453–703)	580 (343–817)	488 (323–653)	0,928
		Medián OS (napok, 95,0% CI)				
		n=	Összes	inz/inz	inz/del&del/del	p
Összes beteg		295	1966 (1753–2179)	1931 (1644–2217)	1966 (1635–2297)	0,927
ISS	1+2	158	2465 (2081–2849)	2565 (1988–3142)	2465 (1761–3169)	0,646
	3	112	1255 (747–1763)	1075 (203–1947)	1269 (640–1898)	0,395
FISH rizikó	alacsony	201	2099 (1801–2397)	2120 (1817–2423)	1979 (1482–2476)	0,585
	magas	74	1611 (1016–2206)	1683 (976–2390)	1610 (1042–2178)	0,903
Bortezomib	igen	174	1872 (1618–2126)	2191 (1472–2910)	1704 (1188–2220)	0,191
	nem	121	2099 (1652–2546)	1931 (1324–2538)	2465 (1749–3181)	0,246

CI: konfidencia intervallum; del: deléció; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; inz: inzerció; ISS: International Staging System; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

Multivariancia analízisben (Cox-modell) – az életkorral, ISS-sel, FISH-sel és bortezomib-expozícióval vizsgálva – az NFKB1 inz/del&del/del független szignifikáns rizikófaktornak bizonyult a PFS szempontjából. A bortezomib-használat ugyanakkor

független szignifikáns védőfaktor volt (12. táblázat). OS tekintetében csak az életkor és az ISS volt statisztikailag független rizikótényező, a FISH és az NFKB1 nem.

12. táblázat: Multivariancia analízis progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) alapján a teljes, a bortezomibbal kezelt és a bortezomib nélkül kezelt csoportokban

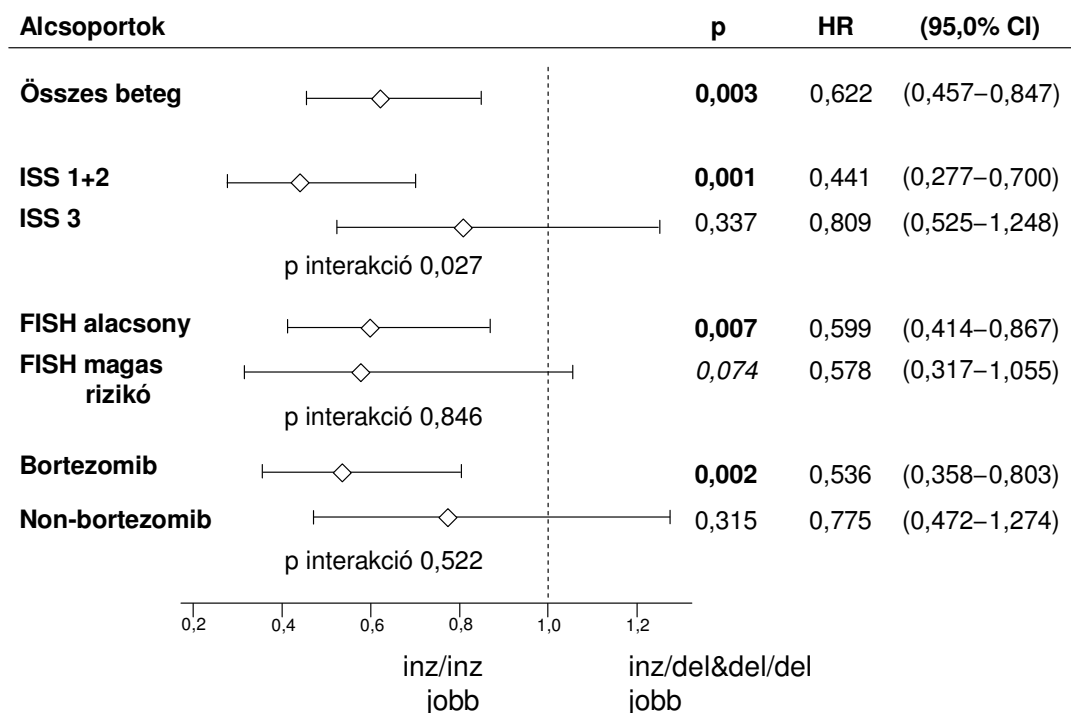
Összes beteg (n=295)	PFS			OS		
	HR	(95,0% CI)	p	HR	(95,0% CI)	p
Bortezomib (igen/nem)	0,704	(0,524– 0,946)	0,020	1,106	(0,741– 1,651)	0,621
Életkor (+1 év)	1,022	(1,006– 1,037)	0,005	1,030	(1,011– 1,049)	0,001
ISS (1+2 vs. 3)	0,653	(0,489– 0,871)	0,004	0,426	(0,289– 0,629)	<0,001
FISH (alacsony vs. nagy rizikó)	0,588	(0,424– 0,815)	0,001	0,721	(0,476– 1,093)	0,124
NFKB1 (inz/inz vs. inz/del&del/del)	0,622	(0,457– 0,847)	0,003	0,909	(0,607– 1,360)	0,641

Bortezomibbal kezelték (n=174)	PFS			OS		
	HR	(95,0% CI)	p	HR	(,% CI)	p
Életkor (+1 év)	1,041	(1,019– 1,063)	<0,001	1,041	(1,013– 1,070)	0,003
ISS(1+2 vs. 3)	0,641	(0,431– 0,953)	0,028	0,531	(0,312– 0,906)	0,020
FISH (alacsony vs. nagy rizikó)	0,639	(0,421– 0,968)	0,035	0,685	(0,401– 1,171)	0,167
NFKB1 (inz/inz vs. inz/del&del/del)	0,536	(0,358– 0,803)	0,002	0,640	(0,369– 1,110)	0,112

Bortezomibbal nélkül kezelték (n=121)	PFS			OS		
	HR	(95,0% CI)	p	HR	(95,0% CI)	p
Életkor (+1 év)	0,999	(0,975– 1,022)	0,905	1,021	(0,995– 1,048)	0,114
ISS(1+2 vs. 3)	0,644	(0,408– 1,017)	0,059	0,377	(0,202– 0,701)	0,002
FISH (alacsony vs. nagy rizikó)	0,501	(0,285– 0,881)	0,016	0,629	(0,302– 1,309)	0,215
NFKB1 (inz/inz vs. inz/del&del/del)	0,775	(0,472– 1,274)	0,315	1,318	(0,713– 2,434)	0,378

CI: konfidencia intervallum; del: deléció; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; HR: hazard ratio; inz: inzerció; ISS: International Staging System; NFKB: nukleáris faktor kappa B; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

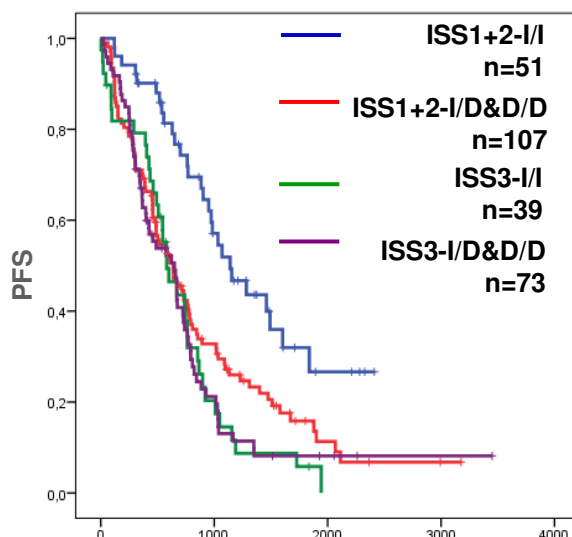
Mielőtt továbbmentünk volna az alcsoport analízisekkel, statisztikai interakció analízist végeztünk az előbbi faktorokkal a PFS és az NFKB genotípus szempontjából. Az alcsoportok közül ez az ISS esetében bizonyította a statisztikai interakciót az NFKB genotípussal, a FISH és a bortezomib-kezelés esetében nem (10. ábra).



10. ábra: Multivariancia analízis, az NFKB1 genotípus hatása az egyes alcsoportok túlélésére, a statisztikai interakció p értékei megadva az egyes alcsoportokra

CI: konfidencia intervallum; del: deléció; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; HR: hazard ratio; inz: inzerció; ISS: International Staging System

4.6. Az NFKB1 -94 $inz/delATTG$ polimorfizmus hatása a túlélésre: alcsoport analízis



ISS1+2 - I/I	1140 (803–1477)	} p=0.001	} p<0,001
ISS1+2 - I/D&D/D	639 (454–824)		
ISS3 - I/I	580 (408–752)	} p=0.991	
ISS3 - I/D&D/D	650 (458–842)		

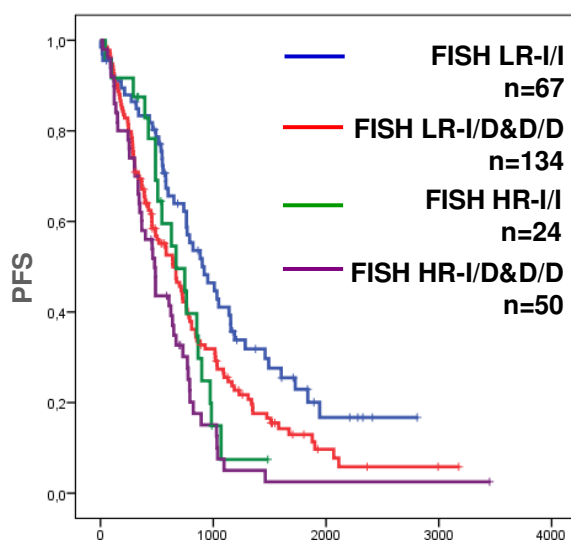
11. ábra: Az ISS alcsoportok és az NFKB1 genotípus összefüggése, a p értékek páronként kiszámolva

I: inzerció; ISS: International Staging System; D: deléción; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

Az alcsoport analízisek eredményeit azzal lehet röviden összefoglalni, hogy az NFKB1 inz/inz betegek PFS-e jobbnak bizonyult a del allél hordozóknál a jobb prognosztikai alcsoportokban, míg ez a különbség nem volt látható a rossz prognosztikai csoportokban. Az ISS 1+2 csoportban a medián PFS az inz/inz és az $inz/del&del/del$ betegeknél 1140 és 639 nap volt ($p = 0,001$), miközben nem különbözött szignifikánsan az ISS 3 csoportban [580 vs. 650 nap ($p = 0,991$)] (11. ábra). OS tekintetében nem

voltak szignifikánsak a különbségek, az ISS 1+2-ben 2565 és 2465 nap volt a két genotípusban ($p=0,646$), ISS 3-ban pedig 1075 és 1269 nap ($p = 0,395$) (11. táblázat).

Hasonlóképpen, az alacsony rizikójú FISH alcsoportban a két genotípus között szignifikáns különbség volt (inz/inz 920 vs. inz/del&del/del 642 nap, $p = 0,011$), miközben a nagyrizikójú alcsoportban ez nem volt kimutatható (670 vs. 480 nap, $p = 0,142$) (12. ábra). Az OS különbségek nem voltak szignifikánsak (11. táblázat).

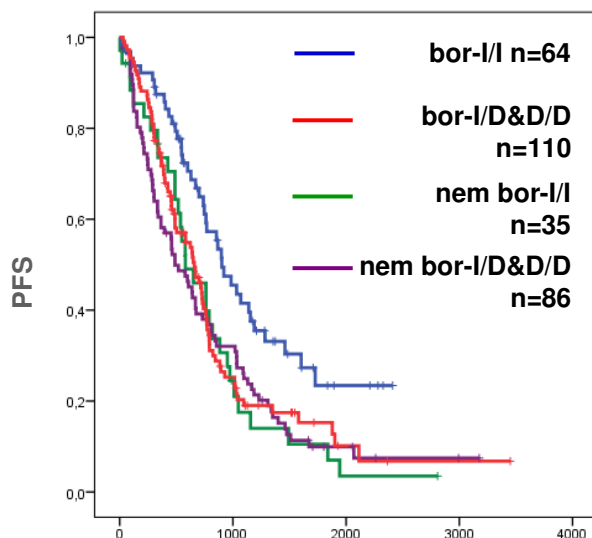


FISH LR - I/I	920 (659–1180)	} $p=0,011$	} $p=0,023$
FISH LR - I/D&D/D	642 (476–808)		
FISH HR - I/I	670 (381–959)	} $p=0,142$	
FISH HR - I/D&D/D	480 (380–580)		

12. ábra: Az FISH alcsoportok és az NFKB1 genotípus összefüggése, a p értékek páronként kiszámolva

D: deléció; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; HR: magas rizikó; I: inzerció; LR: alacsony rizikó; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

A bortezomibbal kezelt kohorszban belül a különbség a két genotípus PFS-e között magasan szignifikáns volt, a PFS 902 nap volt az inz/inz csoportban és 659 az inz/del&del/del csoportban ($p = 0,003$) (13. ábra). A nem bortezomibbal kezelt betegekben nem volt szignifikáns különbség kimutatható, illetve az OS-t vizsgálva sem voltak szignifikáns különbségek egyik alcsoportban sem (11. táblázat).

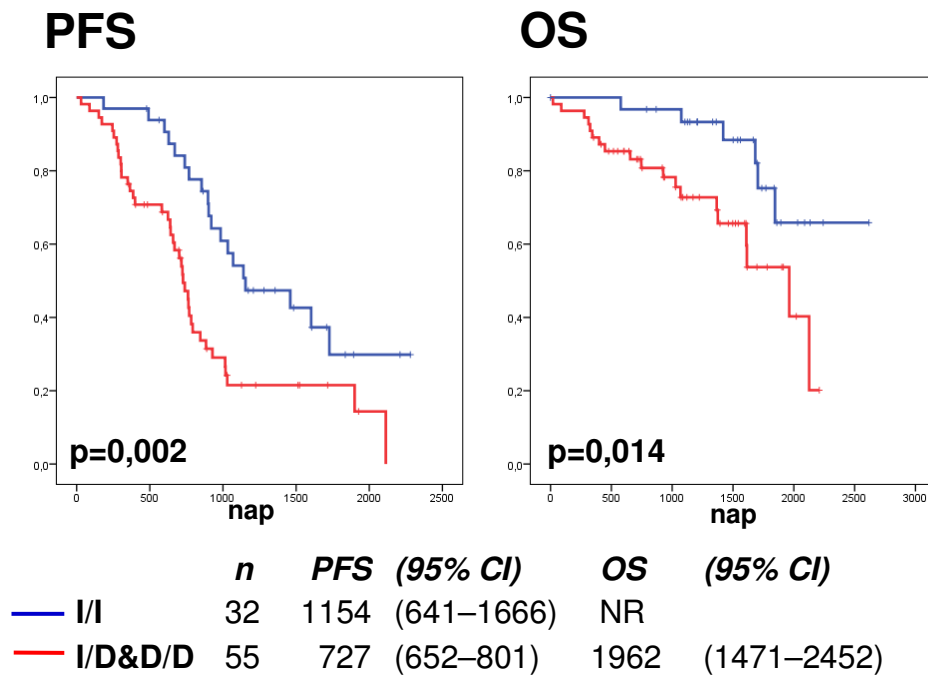


bor - I/I	902 (703–1101)	} p=0,003	} p=0,008
bor - I/D&D/D	659 (487–831)		
nem bor - I/I	580 (343–817)	} p=0,928	} p=0,531
nem bor - I/D&D/D	488 (323–653)		

13. ábra: A bortezomib-terápia szerinti alcsoportok és az NFkB1 genotípus összefüggése, a p értékek páronként kiszámolva

Bor: bortezomibbal kezelt; D: deléció; I: inzerció; OS: teljes túlélés; PFS: progressziómentes túlélés

Túl az előbbi felosztáson (azaz bortezomib bázisú vagy anélküli protokoll), a kezelés szempontjából nehéz volt statisztikailag jelentős alcsoportokat alkotni, mivel a legnagyobb, domináló VTD csoporthoz képest a többi hét alcsoport csak kevés esetet tartalmazott (9. táblázat), ami azt eredményezte, hogy nem lehetett statisztikailag jelentős összehasonlításokat tenni abban a tekintetben, hogy a két genotípus túlélése különbözik-e az alcsoportok között. A legnagyobb csoport a VTD-vel kezelt betegeké (n = 88; 78 esetben ASCT is történt), itt a PFS 1154 nap volt az inz/inz és 727 nap az inz/del&del/del csoportokban (p = 0,002), és a medián OS tekintetében is szignifikáns különbség volt kimutatható: az inz/inz csoport nem érte el a medián túlélését, mely 2617 nap után 65,8% volt, míg az inz/del&del/del csoportban az OS 1962 nap volt (p = 0,014) (14. ábra).



14. ábra: A bortezomib-thalidomid-dexamethasonnal (VTD) kezelt betegek progressziómentes túlélése (PFS) és teljes túlélése (OS) az NFkB1 genotípus függvényében

A VTD-vel kezelt betegek esetében mind a PFS, mind az OS tekintetében szignifikáns különbséget tapasztaltunk.

CI: konfidencia intervallum; D: deléció; I: inzerció; NR: not reached, nem érte el a mediánt

Amikor ugyanezeket a csoportokat a másik irányból közelítettük, azaz előbb az inz/inz csoportban vizsgáltuk az ISS, a FISH, illetve a bortezomib-kezelés hatását, majd ugyanezt megtettük az inz/del&del/del csoportban is, érdekes módon azt tapasztaltuk, hogy míg ezek a hagyományosan erős prognosztikai markerek az inz/inz csoportban a vártak megfelelően nagyon magas szignifikanciával szétválasztották a jó és a rossz prognózisú csoportot, addig az inz/del&del/del csoportokban mindegy volt, hogy a jó vagy a rossz prognózisú csoportba tartozik (illetve hogy kap-e bortezomibot) a beteg, a görbék együtt futottak (11.–13. ábra, jobb oldali p értékek).

4.7. A tünetek jelentkezésétől a diagnózisig eltelt idő vizsgálata

Ezek a vizsgálatok szintén a Szent László Kórházban kezelt csoporton történtek, a betegek közül 193 esetben volt a kórlap alapján egyértelműen tisztázható a panaszok kezdete és típusa. Ennek a csoportnak az adatai az 13. táblázatban kerültek bemutatásra. A medián életkor 60 (28–84) év, a betegek fele férfi és fele nő volt. Kb. felük bortezomib-kezelést, a többi beteg thalidomidot, vincristin-doxorubicin-dexamethasont (VAD) vagy melphalan-prednisolont (MP) kapott. A betegek fele került őssejtátültetésre.

13. táblázat: Betegkaraszterisztika a várakozással kapcsolatos vizsgálatban

Nem (férfi/nő %)	96/97
Medián életkor (év)	60 (28–84)
Paraprotein IgG/IgA/LC/NS (%)	50,8/18,1/23,3/3,1
ISS 1/2/3 (%)	27,5/23,8/39,9
FISH LR/HR* (%)	68,9/25,4
Kezelés VTD/PAD/MPV	24,4/7,3/13,5
Thal/VAD/MP (%)	20,5/14,5/10,4
ASCT igen/nem	48,2/51,8

ASCT: autológ őssejt-transzplantáció; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; inz: inzerció; ISS: International Staging System; MP: melphalan, prednisolon; MPV: melphalan, prednisolon, bortezomib; NFkB: nukleáris faktor kappá B; PAD: bortezomib, doxorubicin, dexamethason; Thal: thalidomid; VAD: vincristin, doxorubicin, dexamethason; VTD: bortezomib, thalidomid, dexamethason

Az átlagos és medián várakozás a tünetek kezdetétől a diagnózisig 6,3 és 4,1 hónap, (0–35,4 hónap), az első kezelésig eltelt idő átlagosan 7,4 hónap, a medián 5,2 hónap (0–35,4 hónap) volt. A jellemző tüneteket és gyakoriságukat, valamint azt, hogy a kezdeti tünettől függően mennyi idő telt el a diagnózisig a 14. táblázatban tüntettük fel.

14. táblázat: A myeloma tünetei, az első tünet és a medián várakozási idő összefüggése

Kezdeti probléma	n	Várakozási idő (hónap)			p*
		Átlag	Medián	Min-max	
Csontrendszeri	122	6,2	4,8	0,6–35,5	0,547
Anaemia	17	5,1	2,5	1–20,3	0,055
Veseelégtelenség	14	6,4	3,0	0,9–30,5	0,442
Növekvő terime	7	8,5	4,1	1,6–23,3	0,762
Általános tünetek	16	6,0	4,1	0–25,4	0,863
Tumorkeresés	7	7,2	6,6	2,5–15,2	0,212
Egyéb	10	6,5	4,7	0–17,3	0,652
Összes	193	6,3	4,1	0–35,4	

*Az adott tünettől jelentkező, és az azt nem mutató betegek várakozási idejének összehasonlítása Mann-Whitney-tesztel

A legtöbb beteg csontfájdalommal fordult orvoshoz, náluk a medián várakozási idő 4,8 hónap volt, ennél kevesebbet vártak az anaemiával és veseelégtelenséggel jelentkező betegek (medián 2,5, illetve 3,0 hónap). A hét beteg, akiket hosszan vizsgáltak belgyógyászati osztályon multiplex csontáttét miatt, 6,6 hónapot várt a diagnózisra. Amyloidosisban (5 beteg) az átlagos várakozás 14,2 hónap, a medián 8 hónap (3–30,5 hónap) volt.

Mivel vizsgálatunkban azt az egyetlen tünetet rögzítettük a kórlapok alapján, amit a vizsgáló orvos megjelölt, mint kezdeti tünetet, azt nem volt módunk elemezni, hogy milyen tünetkombinációk fordultak elő.

Vizsgáltuk még, hogy a kezdeti paraméterek, úgymint immunglobulin altípus, ISS, FISH, befolyásolták-e a diagnózisig eltelt időt (15. táblázat).

15. táblázat: A prognosztikai paraméterek és a várakozási idő összefüggése. A szignifikáns p értékek kiemelve.

Paraprotein	n	Várakozási idő (hónap)		p*
		Medián	Min–max	
IgG	98	4,3	0,6–35,5	0,505
IgA	42	3,4	0,0–25,4	0,148
Könnyűlánc	45	5,0	1,0–27,3	0,444
Non-szekretoros	6	8,1	1,9–21,9	0,152
ISS				
1.	53	5,9	0,6–21,8	0,031
2.	46	4,0	0,9–35,5	0,301
3.	77	3,7	0,9–30,5	0,411
Csontlézió				
Nincs	14	3,0	0,0–21,9	0,232
Osteoporosis	21	4,2	1,0–25,4	0,716
Lyticus léziók	109	4,3	0,6–35,5	0,240
Kiterjedt törések	39	4,4	0,9–15,2	0,662
FISH				
Normális	57	5,4	0,9–27,4	0,016
Hyperdiploid	44	4,7	0,0–35,5	0,675
Del 13	36	3,1	0,6–30,5	0,163
t(11;14)	28	3,7	1,0–19,0	0,648
t(4;14)	25	3,0	0,9–19,3	0,013
t(14;16)	3	2,1	2,1–3,7	0,162
del17p	2	8,1	3,1–13,2	0,665
1q amplifikáció	25	3,6	0,9–19,0	0,474

Del: deléció; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; ISS: International Staging System; t: transzlokáció

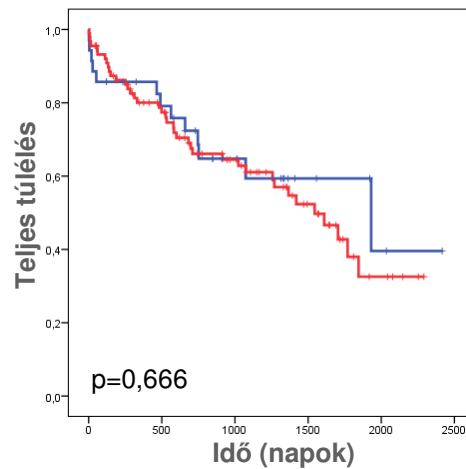
*Az adott csoportba tartozó és a többi beteg várakozási idejének összehasonlítása Mann-Whitney–teszttel

Az immunglobulin altípus nem volt szignifikáns hatással a várakozási időre, de sejthető egy trend, hogy a non-szekretoros betegek többet várnak. A három ISS stádium közül az ISS 1 csoportba tartozó betegek szignifikánsan többet várnak, mint a másik

két csoportban ($p = 0,031$). Vizsgáltuk, hogy a FISH altípus és a várakozási idő összefügg-e, és két szignifikáns eltérést igazoltunk. Egyrészt a jellemzően agresszív lefolyású $t(4;14)$ myelomás betegek szignifikánsan hamarabb jutnak diagnózishoz, másrészt a normál kariotípusú, kisebb rizikójú betegek többet várnak. Más nagyrizikójú csoportokban [$t(14;16)$ és $1q$ amplifikáció] is rövidebb volt a várakozás, de ez nem volt szignifikáns, ami valószínűsíthetően a kis esetszámmal függött össze.

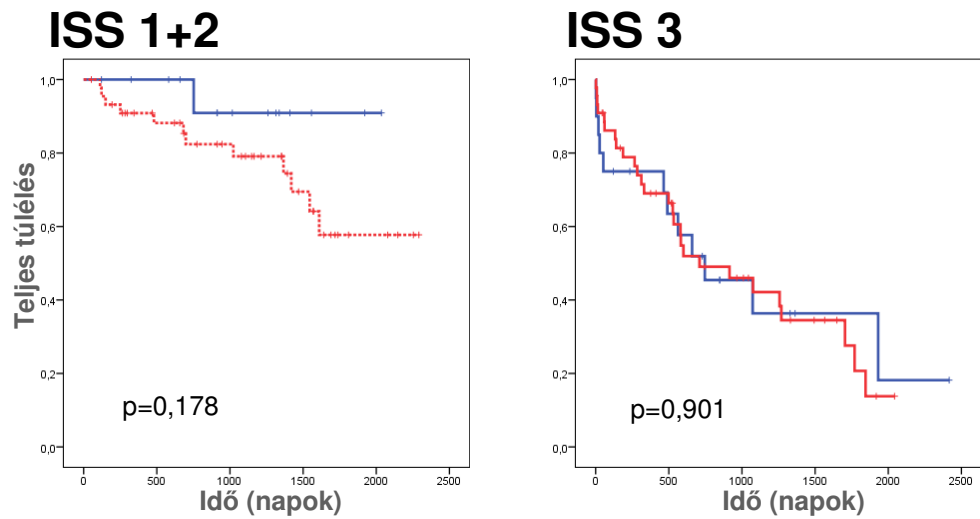
A nem és az életkor nem mutatott összefüggést a várakozási idővel ($p = 0,455$ és $0,721$), hasonlóképpen nem volt kapcsolat a várakozási idő és a diagnóziskori vesefunkció, valamint aközött, hogy milyen kemoterápiát alkalmaztak, illetve hogy kaptak-e a betegek transzplantációt.

Sem a PFS, sem az OS tekintetében nem volt szignifikáns különbség a 3 hónapnál többet, illetve kevesebbet várakozó csoportok között (PFS $p = 0,399$, OS $p = 0,666$; 15. ábra). Ha ISS szerint szétválasztottuk a csoportokat, akkor az ISS 1+2 csoporton vizsgálva az OS-t, továbbra sem érte el a szignifikancia határt (16. ábra).



	<i>n</i>	OS (hónap)	(95% CI)
— < 3 hónap	35	64,4	(15,5–113,5)
— > 3 hónap	89	51,5	(38,4–64,5)

15. ábra: A betegek teljes túlélése (OS) a diagnózis idejétől függően, 3 hónap alatti és feletti várakozási idő szerint szétválasztva



	<i>n</i>	<i>OS</i>	3 éves OS	<i>n</i>	<i>OS (hónap) (95% CI)</i>
— < 3 hónap	15	NR	90,9% (± 8,7)	20	24,8 (6,3–43,4)
— > 3 hónap	45	NR	79,1% (± 6,7)	44	23,6 (6,7–40,6)

16. ábra: A betegek teljes túlélése (OS) a diagnózis idejétől függően, 3 hónap alatti és feletti várakozási idő szerint szétválasztva az ISS 1+2 és ISS 3 csoportokban

5. Megbeszélés

5.1. *Hajlamosít-e a vizsgált IL6, IL6R és NFkB1 polimorfizmus myeloma multiplexre?*

Vizsgálatunk populációgenetikai részében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget sem az IL6 promoter -174G>C, sem az IL6 receptor Asp358Ala, sem pedig az NFkB1 -94inz/delATTG allélfrekvenciák tekintetében a MM betegek és a kontroll személyek között, ami arra utal, hogy – legalábbis ebben a kohorszban – ezek a polimorfizmusok nem hajlamosítanak myelomára.

Vizsgálatunkban nem mértük a betegek IL6 vérszintjét, tehát nem egyértelmű, hogy a genotípus okozott-e különbséget ennek tekintetében. Egy korábbi publikációban vizsgálták a kérdést, ahol azt igazolták, hogy myelomás betegekben a GC genotípus magasabb IL6 szinttel és kiterjedtebb betegséggel asszociálódott (Chakraborty és mtsai, 2014).

Mind az IL6 promoter -174G>C, mind az IL6R Asp358Ala polimorfizmus befolyásolja a myelomában központi jelentőségű IL6 cytokin út aktivitását. Az IL6 promoter -174C variáns esetén elmarad a gén expressziójának stimuláció hatására való fokozódása, az IL6R Asp358Ala C allél (Ala) esetén fokozza a szolubilis IL6R mennyiségét, ami a transzszignalizáció erősödéséhez vezet.

Az IL6 promoter -174G>C polimorfizmus és a daganatgyakoriság, illetve a daganatok viselkedése közötti összefüggésre sok adat van. Liu és mtsai hepatocelluláris carcinómában találtak fokozott rizikót a G allél hordozóinál (Liu és mtsai, 2014), míg Gaur és mtsai szerint a C allél protektív dohányzás-asszociált daganatokban (Gaur és mtsai, 2011). Foster és mtsai szerint a GG homozigóta genotípus fokozza a Kaposi-sarcoma kialakulásának valószínűségét humán immundeficiencia vírus pozitív egyéneknél (Foster és mtsai, 2000). Iacopetta és mtsai szerint a CC genotípus agresszívabb lefolyással jár emlődaganatban (Iacopetta és mtsai, 2004).

Chakraborty és mtsai, Cozen és mtsai, Dring és mtsai, Duch és mtsai, valamint Zheng és mtsai myelomában vizsgálták a polimorfizmus előfordulását egy indiai, egy USA-beli, egy brit, egy brazil és egy svéd populáción, és hozzánk hasonlóan nem találtak

eltérést a kontrolloktól (Chakraborty és mtsai, 2014; Cozen és mtsai, 2006; Dring és mtsai, 2001; Duch és mtsai, 2007; Zheng és mtsai, 2000). Chakraborty a CG genotípusban azt találta, hogy súlyosabbak voltak a tünetek, összevetve a CC és GG genotípusokkal.

Az IL6R Asp358Ala polimorfizmus és a daganatgyakoróság összefüggésével kapcsolatban kevesebb adat van, tudomásunk szerint egyedül Stephens és mtsai vizsgálták myelomában 626 beteg bevonásával az arkansasi Total Therapy vizsgálatok résztvevőinél, és hozzánk hasonlóan nem találtak különbséget a variánsok eloszlásában a kontrollhoz képest, viszont azt találták, hogy a C allél hordozóinál magasabb volt a szolubilis IL6R szint és összefüggést mutatott a prognózissal is (Stephens és mtsai, 2012). Arról több adat van, hogy a szolubilis IL6R szintnek prognosztikai jelentősége van myelomában, de nem bizonyított egyértelműen, hogy a plazmasejtek volnának ennek forrásai (Kyrtonis és mtsai, 1996).

Az NFkB1 -94inz/delATTG négy bázist érintő inzerció/delécio polimorfizmus az NFkB1 gén promoter régióján. Az irodalom alapján a delécio allérről azt feltételezzük, hogy promoteréhez kevésbé tudnak transzkripció faktorok kapcsolódni, következményesen kevésbé aktív, alacsonyabb géntranszkripciót produkál, és ezért a hordozókban stimulációra (pl. LPS) alacsonyabb NFkB válasz jelenik csak meg (Karban és mtsai, 2004; Vangsted és mtsai, 2009). Elképzelhető, hogy mivel ilyenkor a veleszületett immunitás nem képes hatékonyan gátolni a különböző patogének invázióját, ez krónikus immunstimulációhoz és következményes daganatképződéshez vezet. Ezzel függhetne össze a del allél hordozóiban leírt gyakoribb coloncarcinoma (Lewander és mtsai, 2007), kissejtes tüdőrák (Oltulu és mtsai, 2014), hólyag- (Li és mtsai, 2013) és prosztatadaganat (Zhang és mtsai, 2009), bár Zhou és mtsai az inz/inz csoportban találtak gyakoribb nasopharyngealis carcinomát (Zhou és mtsai, 2009). Az eredmények ellentmondásosságának hátterében többek között az etnikai variációk is felmerülnek. Nemrégiben Zou és mtsai felvették, hogy a del allél ázsiaiak között protektív, míg kaukázusiakban fokozza a tumorizikót (Zou és mtsai, 2011).

Megjegyzendő, hogy itt azokat a vizsgálatokat emeltük ki, amelyek szignifikáns összefüggéseket mutattak, de az adatok interpretációjakor nem hagyható figyelmen kívül, hogy sok más vizsgálat is létezik, amelyek nem találtak összefüggést; a kérdést

részletesen tárgyalják Sun és mtsai (Sun és mtsai, 2007). Tudomásunk szerint munkacsoportunk az első, aki ezt a kérdést myeloma multiplexben vizsgálta.

5.2. Kemoterápiára adott válasz és túlélés

Vizsgálatunk legfontosabb következtetése, hogy az NFKB1 -94~~in~~/~~z~~ATTG ~~in~~/~~z~~ hordozókban jelentősen hosszabb progressziómentes túlélés volt megfigyelhető, összehasonlítva az ~~in~~/~~z~~/~~del~~ betegekkel. Ez a különbség még kifejezettebb és magasán szignifikáns volt a kedvezőbb prognózisú alcsoportokban. Fontos megemlíteni, hogy annak ellenére volt jobb az ~~in~~/~~z~~ betegek túlélése, hogy ez a csoport szignifikánsan idősebb volt (9. táblázat).

5.2.1. A bortezomibbal kezelt betegek

A különbség még tovább nőtt, ha a bortezomibbal kezelt betegekre fókuszáltunk, különösen, ha kiemeltük a VTD-vel kezelt betegeket, akik egyébként általában ASCT-ben is részesültek, az ő esetükben a teljes túlélés is szignifikánsan hosszabb volt az ~~in~~/~~z~~ csoportban az ~~in~~/~~z~~/~~del~~ betegekkel összevetve.

Érdekes megfigyelés – és talán részben magyarázhatja a fentieket –, hogy a 174, bortezomibbal kezelt beteg esetében korreláció volt az NFKB1 genotípus és aközött, hogy hány ciklus kemoterápiára volt szükségük ahhoz, hogy elérjék a legjobb választ (10. táblázat). Noha arányaiban ugyanannyi beteg ért el CR-t és VGPR-t a két genetikai csoportban, az ~~in~~/~~z~~ betegeknek általában kevesebb, mint négy ciklus elég volt, míg az ~~in~~/~~z~~/~~del~~ betegek többet igényeltek, ami arra utal, hogy lassabban reagáltak. Tekintve a relatíve nagy CR arányt, biztosra vehető, hogy a CR-ben lévő betegek nem képeztek homogén csoportot. Számos vizsgálat kutatta a minimális reziduális betegség (MRD) szerepét myelomában, és világos, hogy a CR csoporton belül jobban járnak azok, akiknél a malignus klónt sikerül alaposabban eradikálni (Barlogie és mtsai, 2014; Lonial és mtsai, 2014).

Esetünkben nem volt mód ennek retrospektív tisztázására, de valószínű, hogy a gyors válasz egyben mélyebb választ is jelentett, azaz több volt az a beteg, akinél sikerült a minimális reziduális betegséget is eradikálni. A nem bortezomibbal kezelt csoportban nem volt megfigyelhető hasonló összefüggés a ciklusszám és az NFKB1 genotípus között. Ez, azt gondolom, elsősorban a protokollok különbségéből adódhatott, mert míg

a bortezomibbal kezelt betegek esetében legtöbbször a cél a legjobb válasz elérése, majd, ha lehet, transzplantáció, addig az imideknél, illetve a hagyományos (MP típusú) protokolloknál a stratégia más: a kezelés elnyúlóbb, melyet nem szükségképpen hagyunk abba a plató fázis elérésekor.

5.2.2. A hagyományos prognosztikus tényezők a két genotípusban

Fontos megfigyelés, hogy míg az inz/inz genotípuson belül az ISS és a FISH jól szétválasztotta a jó és rossz prognózisú betegeket, illetve a bortezomibbal kezelt betegek esetében is szignifikáns PFS előny volt észlelhető, addig az inz/del&del/del betegek esetében a prognózis rossz volt, akármit mutatott az ISS és a FISH, és ezen a bortezomib-kezelés sem változtatott. Ez hangsúlyozza az NFKB1 polimorfizmus prognosztikai jelentőségét, hiszen a jelenlegi standard módszerrel jó prognózisúnak tűnő betegekről mutatja ki, hogy még a leghatékonyabbnak tartott bortezomib bázisú kezeléssel sem fog jól alakulni a sorsuk.

5.2.3. Az alcsoportok analízise, multivariancia

Multivariancia analízissel az NFKB1 inz/inz genotípus és a bortezomib-kezelés egyaránt szignifikáns független protektív faktornak bizonyult, habár statisztikailag nem sikerült szignifikáns interakciót igazolni. Ugyanakkor univariancia analízissel az látható, hogy a bortezomib csoportban az inz/inz betegek 8 hónapos, szignifikáns PFS előnnyel bírtak, míg a del hordozó csoportban nem volt ilyen különbség bizonyítható.

Azt gondoljuk, hogy ez a nyolc hónap különbség klinikailag jelentős. Elemezve, hogy milyen tényezők lehetnek amögött, hogy nem sikerült statisztikai interakciót igazolni, a következő okok merülnek fel: (1) egyes alcsoportokban az esetszám alacsonyabb volt, (2) a követési idő rövidebb volt a bortezomibbal kezelt betegek esetében, és a legfontosabb (3), hogy lévén ez egy retrospektív, nem randomizált vizsgálat, a bortezomib és nem-bortezomib kezelés közti választást olyan tényezők befolyásolták, melyek nem függetlenek a betegek várható túlélésétől, ez pedig torzította a csoportok összetételét. Az egyik oldalon a bortezomibot, mivel injekció, komplikáltabb alkalmazni idősebb, rosszabb Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) státuszú, rosszul közlekedő embereknél, illetve komorbiditások esetében, ami ilyenkor inkább egy tablettás protokoll felé tolhatja a választást. A másik szempont, hogy a bortezomibot általában hatékonyabbnak tartjuk agresszívabb, nagyobb rizikójú

betegségben, ezért ilyen beteg esetén az orvos hajlamosabb azt választani. Ez utóbbit mutatja, hogy a bortezomib csoportban több volt a magasabb ISS és FISH rizikójú beteg.

5.2.4. Az NFkB1 polimorfizmus különböző bortezomib bázisú terápias alcsoportokban

A tény, hogy az *inz/inz* genotípus kedvező hatása vizsgálatunkban a VTD-vel kezelt betegekben volt a legerősebb, felvet bizonyos kérdéseket. Egyrészt nem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy itt is, mint minden retrospektív vizsgálatban, a kezelésről való döntés nem független egyéb, a prognózis szempontjából releváns faktoroktól (szemben a prospektív, randomizált vizsgálatokkal). A VTD kezelést 2008 után alkalmaztuk, olyan betegeknek, akiket transzplantációra szántunk. Tehát összevetve a többi csoporttal, ezek a betegek fiatalabbak, és túl ezen, vélhetően (vélhetően, mivel ezeket az adatokat a kórlapokban nem rögzítettük) fittebbek is voltak, hiszen ez a fő szempont a transzplantációról való döntésnél. Elképzelhető tehát, hogy a tény, hogy eredményeink csak a bortezomibbal kezelt csoportnál mutatkoztak meg, részben arra reflektál, hogy ez egy fiatalabb, jobb túlélésű csoport, ahol nagyobb esélye van annak, hogy egy gyengébb prognosztikai faktor megmutatkozzon.

Másrészt azon felül, hogy ezek a betegek fiatalabbak voltak, és jellemzően transzplantációval zárták a kezelésüket, a VTD kezelésben részesülők még a thalidomid immunmoduláns hatásából is profitáltak. Ugyan az NFkB rendszert elsősorban a proteoszóma inhibícióval kapcsolatban szokták emlegetni, jelentős irodalma van a thalidomid NFkB-gátló hatásának is, ezzel magyarázzák immunmoduláns, érzéketlenséget gátló hatását (Majumdar és mtsai, 2002). Ha a csak thalidomiddal kezelt, illetve a transzplantált, de bortezomibot nem kapott csoportokat analizáltuk, azokban nem találtunk szignifikáns különbséget a két NFkB1 genotípus között. Ezzel együtt, ugyan hipotézisünk az, hogy az NFkB1 polimorfizmus túlélésre való hatása a tumorsejtek bortezomibbal szembeni érzékenységgel van összefüggésben, nem lehet kizárni, hogy nem önmagában a bortezomib, hanem a bortezomib, thalidomid, ASCT kombináció az, ami az *inz/inz* csoport jobb prognózisáért felelős.

Meg kell említeni, hogy szemben a VTD csoporttal, a másik nagyobb, bortezomib alapú kezelést kapott, MPV-vel kezelt csoporton belül a két NFkB1 genotípus túlélése nem volt szignifikánsan különböző. Ennek magyarázata azonban legvalószínűbben egyéb tényezők két csoport közötti különbségeiben keresendő: a medián életkor a VTD és

MPV csoportban 58 és 73 év volt, és az MPV csoportban az inz/inz betegek idősebbek voltak, mint az inz/del&del/del hordozók (74 vs. 72 év). Minthogy az életkor a rövid túlélés egyik legerősebb prediktora, azt gondoljuk, hogy a túlélési különbség hiánya az MPV csoportban annak tudható be, hogy az életkor, mint erős faktor, elnyomta az NFKB1 polimorfizmus hatását.

Ezek a bizonytalanságok minden retrospektív vizsgálat sajátjai, és csak egy prospektív, randomizált vizsgálat tudná egyértelműen tisztázni őket.

5.2.5. A nem bortezomibbal kezelt csoport

A nem bortezomibbal kezelt csoportban nem volt kimutatható túlélési előny egyik NFKB1 genotípusnál sem. Korábban Vangsted és mtsai egy retrospektív analízisben olyan MM betegeken vizsgálták az NFKB1 -94inz/delATTG polimorfizmus hatását, akiket VAD indukcióval, majd ASCT-vel kezeltek, és utána randomizáltan vagy kaptak IFN fenntartó kezelést, vagy nem. A legfőbb eredmény az volt, hogy az IFN karon jelentős túlélési előny volt megfigyelhető az inz/inz csoportnál mind PFS [49,9 hónap (inz/inz) vs. 34,4 hónap (inz/del&del/del), $p = 0,09$], mind pedig OS tekintetében (az inz/inz csoport 120 hónap után sem érte el a mediánt, míg az inz/del&del/del csoportban 74,4 hónap volt, $p = 0,002$). A nem IFN-nel kezelt kontroll karon ugyanakkor ez nem volt megfigyelhető (az inz/inz betegek túlélése inkább kicsit, bár nem szignifikánsan rosszabbnak tűnt) (Lenhoff és mtsai, 2000; Vangsted és mtsai, 2009), ennek alapján a szerzők úgy spekuláltak, hogy ez azzal függhetett össze, hogy deléciók mellett a veleszületett immunrendszer kevésbé reagál stimulusokra, és az IFN hatásához szükség van az NFKB rendszer hatékony stimulálhatóságára (Vangsted és mtsai, 2009). A jelen vizsgálat résztvevőinél nem alkalmaztunk IFN fenntartó kezelést.

5.2.6. Miért nem találtunk OS különbséget?

Myelomában, mint más gyógyíthatatlan daganatos betegségekben, ahol a remissziókat mindig visszaesések és újabb kezelések követik, a teljes túlélés (OS) mindig sokkal fontosabb jellemzője egy kezelés hatékonyságának, mint a PFS. Az utóbbi voltaképpen egy átmeneti időszak, aminek a végét a biokémiai progresszió jelzi, ami klinikailag sokszor jelentőség nélküli, hiszen csak azt jelenti, hogy a paraproteinszint átlépett egy bizonyos küszöböt, de nem jelent szükségképpen klinikai tüneteket vagy kezelési indikációt (Moreau és Rajkumar, 2012). Ugyanakkor, mivel az OS a mai kezelések

mellett egyre hosszabb, klinikai vizsgálatokban is sokszor elfogadott a PFS-t használni elsődleges végpontként.

Vizsgálatunkban nem sikerült szignifikáns OS különbséget igazolni a teljes betegcsoportban, egyedül a leghosszabb túléléssel bíró VTD csoportban sikerült ezt alátámasztani. Ennek háttérében véleményünk szerint elsősorban a rövid követési idő állt, illetve az, hogy az inz/inz betegek szignifikánsan idősebbek voltak. Azonban túl ezen, egy sor egyéb, a vizsgálat retrospektív voltából következő tényező is szerepet játszhatott ebben. Egyrészt, ahogy fentebb már érintettük a kérdést, a kezelésről való döntésben a beteg általános állapota, életkora, valamint a betegség természete is szerepet játszott. Míg a VTD volt a standard kezelés egy fitt, 65 év alatti MM betegnél, addig az idősebb betegeknél az MPV vagy egy per os protokoll jelenthetett jó kompromisszumot, de itt a várható kimenetel eleve rosszabb volt, ami megakadályozhatta, hogy egy gyengébb prognosztikai marker hatást gyakoroljon. A PAD protokollt ugyanakkor gyakrabban választottuk plazmasejtes leukaemiában, extramedullaris betegségben, ezért az eleve kisebb esetszámú PAD csoportban több volt az ilyen, nagyrizikójú beteg.

Másrészt a betegség során egy MM beteg jellemzően hozzájut több különböző kezelési vonalhoz, tehát aki az első vonalban pl. bortezomibot kapott, az visszaeséskor nagy valószínűséggel egy másik kezelést fog kapni. Magyarán, ha elfogadjuk, hogy az NFKB1 inz/inz genotípus kedvező hatása főként a bortezomibbal kezelt betegekben érvényesül, akkor elképzelhető, hogy pusztán arról van szó, hogy a visszaesés után alkalmazott többi kezelési vonal hatása elmossa az első kúra után még jelen lévő különbséget.

5.2.7. Az NFKB1 polimorfizmus és a bortezomib-érzékenység lehetséges összefüggései

Mint korábban tárgyaltuk, a bortezomib pontos hatásmódja még ma sem világos, de az I κ B-alfa–NFKB út mindenképpen kruciálisnak tűnik. Az NFKB fokozottan aktiválódik mind egészséges, mind kóros plazmasejtekben. A MM betegek 20%-ában vannak jelen az NFKB rendszert érintő mutációk, amelyek ligand-independens, konstitutív NFKB aktivációt idéznek elő. Kísérletes adatok támogatják, hogy ezek a betegek, miközben más kemoterápiával szemben rezisztensebbek, *bortezomibra éppen hogy érzékenyebben* reagálnak, mivel a tumoros sejtvonal nagymértékben függ az NFKB szignáltranszdukciós úttól (Keats és mtsai, 2007). Az NFKB1 -94inz/delATTG négy

bázist érintő inz/del polimorfizmus az NFkB1 promoter régiójában, ami befolyásolja annak transzkripciós faktort kötő képességét. Ennek eredményeképpen az inz allélt hordozók stimulusokra nagyobb NFkB1 aktivációval reagálnak (Karban és mtsai, 2004). Feltételezésünk szerint, hasonlóan az NFkB út aktivációs mutációihoz, *ez a polimorfizmus is fokozza a MM sejtek NFkB-függését*, amivel egyúttal sérülékenyebbé teszi őket az NFkB út gátlásával, tehát a bortezomib-kezeléssel szemben.

A proteoszóma inhibitorok és az NFkB út viszonya ma sem tisztázott. Míg a korábbi hipotézisek az NFkBIA gátlásával magyarázták a proteoszóma inhibitorok hatását, újabb kutatások azt mutatták, hogy hasonlóan az egyéb kemoterápiákhoz és a sugárkezeléshez, a bortezomib is indukálja, nem pedig gátolja a kanonikus NFkB aktivációt. Ezt a jelenséget nemrégiben leírták az endometrium-carcinoma (Dolcet és mtsai, 2006) és GIST (gastrointestinal stromal tumor) (Bauer és mtsai, 2010) mellett myelomában is (Hideshima és mtsai, 2009), ami arra utal, hogy a korábbi elképzeléssel szemben a bortezomib hatását nem lehet egyszerűen csak a kanonikus NFkB út gátlásának tulajdonítani. Elképzelhető, hogy a nem kanonikus útnak van jelentősége inkább: egy újabb tanulmány ennek fokozott aktivitását írta le MM sejtekben, és azt valószínűsítette, hogy a bortezomib a nem kanonikus utat blokkolja a p100–p52 proteoszóma-függő átalakulás gátlásán át (Keats és mtsai, 2007). Ez a folyamat szintén különbözhet a két NFkB1 allél hordozóiban, ezért ahhoz, hogy pontosan megértsük, hogy miként befolyásolja az NFkB1 -94inz/delATTG polimorfizmus a MM betegek túlélését, szükséges volna vizsgálni a hatását mind a kanonikus, mind a nem kanonikus NFkB útra.

5.3. A betegek várakozása a diagnózisig

A hosszú várakozással a fő probléma az, hogy attól fogva, hogy a myeloma elkezd tüneteket okozni, folyamatosan és egyre erősödően jelen van annak a veszélye, hogy visszafordíthatatlan szövődmények, szervkárosodások alakulnak ki. A csontfájdalmakat fracturák, kompressziós csigolyatörések követhetik, a kezdetben reverzibilis nephropathia súlyos, irreverzibilis veseelégtelenségbe csaphat át, melyeket a korai diagnózis megelőzhetne.

Ennek az analízisnek a célja annak tisztázása volt, hogy ténylegesen az első tünetektől kezdve mennyit várnak a myelomás betegek. Mivel a Szent László Kórház Magyarország legnagyobb csontvelő-transzplantációs központja, melynek ellátási területe gyakorlatilag az egész országot lefedi, ezért adataink valamilyen mértékben az országos helyzetet is reprezentálják.

A legtöbb beteg csontfájdalommal fordult orvoshoz, náluk legtöbbször a tünetek kezdetétől 4-5 hónap telt el a diagnózisig, míg az anaemiával és veseelégtelenséggel jelentkező betegek ennél kevesebbet vártak. Ennek legvalószínűbb oka az, hogy ezek a betegek eleve hematológushoz, illetve nephrológushoz kerültek, aki ilyen esetben automatikusan végez elektroforézis vizsgálatot. Kiemelnék hét beteget, akiket hosszan vizsgáltak belgyógyászati osztályon multiplex csonttattét miatt, metasztatikus daganat diagnózissal, primer tumor keresése céljából. Az ő medián várakozásuk két hónappal hosszabb volt a többi betegénél, ami arra figyelmeztet, hogy ez egyfajta diagnosztikus zsákutca, ahol a betegek túlságosan is hosszú időt töltenek képalkotó (CT, csontszcintigráfia) és eszközös vizsgálatokra (pl. endoszkópia) várakozva, a diagnózis pedig sokszor csak további progresszió (anaemizálódás, veseelégtelenség és más szövödmények megjelenése) után születik meg.

A három ISS stádium közül az ISS 1 csoportba tartozó betegek szignifikánsan többet várakoztak, mint a másik két csoportban. A valószínű magyarázat az, hogy a korábbi stádiumba tartozó, kevésbé tünetes betegeket ambulánsan vizsgálták, gyakran háziorvosi körülmények között, míg a tünetesebb, ISS 2 és ISS 3 stádiumú betegek hamarabb kórházba kerültek panaszaikkal.

Nem találtunk olyan trendet, hogy a hosszabb várakozási idő több csonttöréshez, csontlézióhoz vezetne. Ellenkezőleg, a töréssel jelentkező beteg valamivel hamarabb jut diagnózishoz, ami logikus, hogy mivel a törés miatt kórházba kerül, képalkotó vizsgálatok történnek, amelyek jó eséllyel diagnózishoz vezetnek.

Sem a PFS, sem az OS tekintetében nem volt szignifikáns különbség a 3 hónapnál többet, illetve kevesebbet várakozó csoportok között, bár a medián OS hosszabb volt a kevesebbet várakozók esetében, ez nem érte el a szignifikancia határt. Hozzá tartozik, hogy a hamarabb diagnosztizált csoportban a fentebb már részletezett okokból több volt a magasabb ISS-ű, nagy rizikójú FISH csoportba tartozó, több csonttörést elszenvedett,

tehát súlyosabb beteg, ami elképzelhető, hogy elnyomta a hamarabb felállított diagnózis feltételezett jótékony hatását.

Vizsgálatunkat limitálta, hogy csak a kórlapokat és a felvételkori leleteket tudtuk átnézni, a háziiorvosi dokumentációt pedig nem, ezért azt nem volt módunk elemezni (hacsak az adat nem került be a kórlapba is), hogy a betegek paraméterei mennyit romlottak a várakozás alatt. Elképzelhető, hogy ha ki tudtuk volna választani azokat a betegeket, akiknek bizonyíthatóan a várakozás során jelentkeztek szövődményei (azaz a szövődményeik elkerülhetők lettek volna), náluk már szignifikáns lett volna a túléléssel való összefüggés.

Három nagy vizsgálat található az irodalomban, ami kimondottan azt vizsgálja, hogy mennyi idő alatt jutnak a MM betegek diagnózishoz.

Egy brit kérdőíves felmérésben, melyet postán küldtek ki lymphomás, leukaemiás és myelomás betegeknek, 493 myelomás beteg vett részt. Az általuk megadott adatok alapján a medián várakozás a tünetek kezdetétől a diagnózisig 5,4 hónap volt. A betegek 46%-ánál fájdalom, 22%-ánál fáradtság, 12%-ánál csonttörés volt az első panasz. Vizsgálták, hogy a tünetek mennyiben feleltek meg azoknak a guideline-oknak, amik a háziorvosokat hivatottak segíteni, hogy a betegeket megfelelő helyre irányítsák. A szerzők a konklúzióban elsősorban ezeknek a guideline-oknak a finomításától, illetve a háziorvost segítő egyéb lehetőségek kifejlesztésétől várják a helyzet javítását (Howell és mtsai, 2013).

Egy amerikai felmérés biztosítói adatok alapján vizsgálta a betegek első, myelomára utaló problémával (anaemia, csontfájdalom) való orvoshoz fordulásától a diagnózisig eltelt időt. Eszerint a medián várakozás az első orvoshoz fordulástól a diagnózisig 3,3 hónap volt. Jellegéből adódóan ez a felmérés azt nem vizsgálta, hogy mennyi idő telt el az orvoshoz fordulásig a panaszok kezdetétől. A diagnózis elhúzódása a felmérés szerint nem rontotta a betegek életkilátásait és nem fokozta a komplikációk valószínűségét (Friese és mtsai, 2009).

Egy harmadik, a londoni Royal Free Hospitalból származó vizsgálat 92 myelomás beteg korábbi ellátásainak adatait kutatta fel. Vizsgálták a betegek háziiorvosi dokumentációját, illetve a más intézményekben való megjelenéseiket. A betegek 70%-ánál találtak 3 hónapot meghaladó és 40%-ánál 6 hónapot meghaladó várakozást. Azt tapasztalták, hogy azoknál a betegeknél, akiket háziorvos, ortopédus vagy nephrológus

vizsgált először, hosszabb a várakozás, mint azoknál, akiket hematológus. E szerint a vizsgálat szerint szignifikánsan több volt a komplikáció (fractura, veseelégtelenség) a többet várakozóknál, és ezen felül szignifikánsan rövidebb PFS-t is tapasztaltak az ő esetükben. Az OS-ben is észlelhető volt különbség, de ez nem volt szignifikáns (Kariyawan és mtsai, 2007). Ki kell emelni, hogy ez az egyetlen vizsgálat, ahol a korábbi adatokat szisztematikusan átnézték, így egyrészt pontosabb adatokat kaptak, mint a másik két vizsgálatban, ahol a betegek visszaemlékezésére, illetve a biztosítói kódolásra támaszkodtak, másrészt lehetőségük volt arra, hogy a várakozási idő alatti szövődeményeket pontosan számba vegyék. Talán pontosan ezek miatt tudtak összefüggést bizonyítani a várakozás és a túlélés között.

5.3.1. Hogyan lehetne rövidíteni a várakozási időt?

A MM betegek legnagyobb része mozgásszervi panasszal fordult a házi orvoshoz, náluk a várakozás hosszabb volt, mint a másik két nagyobb csoportnál, akik veseelégtelenséggel, illetve anaemiával jelentkeztek. A probléma az, hogy a mozgásszervi fájdalom az egyik leggyakoribb panasz, amivel a betegek felkeresik a házi orvosukat, és csak ritkán nyilvánvaló azonnal, hogy melyik beteg igényel további vizsgálatokat. Szokványos kezelésre nem reagáló gerincfájdalom esetén, vagy ha egyéb tünetek (pl. levertség, fáradékonyság) is fennállnak, akkor, azt gondolom, mindenképpen indokolt további vizsgálat.

Anaemia, veseelégtelenség, hypercalcaemia esetén azonnali kórházi/hematológiai vizsgálat szükséges a tünetek súlyosságától függően. A legfontosabb tényező a veseelégtelenség, mert itt napok alatt változhat a helyzet, és a jelzetten emelkedett kreatininszintből irreverzibilis, dialízist indokoló veseelégtelenség fejlődhet ki. A leghelyesebb az ilyen beteget azonnal telefonon konzultálni hematológussal, ha van erre bejáratott út.

Amennyiben nincs ilyen nyilvánvaló urgencia, a mai helyzetben nagyon nehéz a házi orvos dolga, mivel Magyarországon jellemzően nem kérhet elektroforézis vizsgálatot, vagyis saját hatáskörében nincsenek meg az eszközei, hogy tovább vizsgálja a gyanús betegeket, és így kell eldöntenie, hogy továbbküldi-e szakvizsgálatra a nem javuló betegét, és azt is, hogy hova: reumatológiára, nephrológiára vagy hematológiára. Az elektroforézis vizsgálat sok belgyógyászati osztályon is csak speciális engedéllyel érhető el, és akkor még nem beszéltünk a könnyűlác myeloma vizsgálatához

elengedhetetlen szofisztikáltabb tesztekéről (szérum szabad könnyűlánc és vizelet Bence-Jones-fehérje meghatározása).

Problémát jelenthet még a hematológiai rendelések hosszú várakozási ideje, az interdiszciplináris területekből adódó problémák (pl. a célzott csontbiopszia nem szokványos vizsgálat egy belgyógyászatban), illetve a gyorsított betegutak hiánya akut esetekben (pl. hogy a veseelégtelen myelomás beteg azonnal hozzájuthasson a kezeléshez).

Ugyan vizsgálatunk azt nem tudta bizonyítani, hogy a tünetek kezdetétől a diagnózisig eltelt idő hosszával összefüggésben romlana a betegek életkilátása, de Magyarországon elsőként kutatta, hogy ténylegesen mennyit várakoznak a betegek, és hangot adott annak, hogy a tapasztalt 4–6 hónap túlságosan is sok. Mivel a betegek legtöbbször a háziorvosi praxisban álltak gondozás alatt ebben az időszakban, a megoldás is ezen a szinten keresendő, elsősorban a háziorvosok képzésével, guideline-ok elérhetővé tételével. Probléma, hogy a MM tünetei nem specifikusak: a háziorvosi praxisban jelentkező általános betegek között a köhögés, a székletproblémák és a hasfájás után a derékfájás a negyedik leggyakoribb panasz (Murtagh, 2011), és nincs olyan tünet vagy jel, ami a myelomás betegek derékfájását egyértelműen elkülönítené a szokványos reumatológiai problémáktól.

6. Következtetések, új megállapítások

1. Vizsgálatainkból kitűnik, hogy sem az IL6 promoter -174G>C (rs1800795), sem pedig az IL6 receptor Asp358Ala (rs2228145) polimorfizmus nem hajlamoít myeloma multiplexre.
2. Hasonlóképpen, az NFkB1 -94inz/delATTG (rs28362491) polimorfizmus sem hajlamosít myeloma multiplexre.
3. Kétszázkilencvenöt myelomás betegünk adataiból kitűnik, hogy az NFkB1 -94inz/delATTG polimorfizmus homozigóta inzerció (vad) típusának hordozóinál a progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt, mint a deléciónál hordozóinál.
4. Ez a PFS előny még jobban megmutatkozott a kedvezőbb prognosztikai csoportokban (ISS 1+2, FISH standard rizikó) és azokban a betegekben, akik bortezomib bázisú kezelést kaptak. Itt a del allél hordozóinak prognózisa szignifikánsan rosszabb volt. Ez utóbbi tény hangsúlyozza az NFkB1 polimorfizmus fontosságát a prognosztika szempontjából: hiszen a jelenleg elfogadott módszerrel mérve jó prognózisú betegekről mutatja ki, hogy ha a del allélt hordozzák, akkor még agresszív, bortezomib bázisú kezeléssel sem fog jól alakulni a sorsuk.
5. Adataink alapján a homozigóta inzerció csoport profitál leginkább abból, ha VTD és ASCT kombinációval kezelik első vonalban, míg a deléción csoport esetében a kimenetel még bortezomib bázisú kezelés mellett is rossz volt. Ez egyrészt felhívja a figyelmet arra, hogy az előbbi csoport esetében mindenképpen érdemes erőltetni a drága, két „új szert” tartalmazó kombinációt, másrészt vizsgálataink alapján a deléción csoportban ez is kevésnek tűnik: itt jelenleg csak klinikai vizsgálatokban való részvétel jelenthet megoldást. Ennek alapján, amennyiben megfigyeléseinket egy független betegcsoporton is sikerül validálni, eredményeinknek még jelentős gyakorlati következménye lehet.
6. A várakozással kapcsolatos elemzés fő tanulsága, hogy Magyarországon is, hasonlóan más országokhoz, a myelomás betegek sokszor túlságosan sokat várnak, míg végül kiderül a diagnózis. Ez részben a betegségnek és tüneteinek jellegéből, részben viszont az ellátórendszer gyengeségeiből fakad. Mivel a betegek

legtöbbször a háziiorvosi praxisban álltak gondozás alatt ebben az időszakban, a megoldás is ezen a szinten keresendő, elsősorban a háziiorvosok képzésével, guideline-ok elérhetővé tételével.

7. Összefoglalás

Az NF κ B és IL6 rendszer kiemelt szerepet játszik a myeloma multiplex kialakulásában. Bizonyítottan szerepük van az immunválaszban, a gyulladásban, az apoptózisban és a plazmasejtek túlélésében. Az IL6 promoter -174G>C és az NF κ B1 -94inz/delATTG polimorfizmus befolyásolja a két gén promoter aktivitását, és ezen keresztül hatással van a lobsejtek különböző stimulusokra adott válaszára. Az IL6 receptor Asp358Ala polimorfizmus befolyásolja az IL6 receptor szolubilis formájának arányát, ami kihat a célsejtek IL6 válaszára.

Célkitűzések: A klinikai kép és a betegek várakozási idejének vizsgálata, valamint a fenti polimorfizmusok és a myeloma kialakulása, illetve a kezelésre adott válasz közötti összefüggések elemzése.

Eredmények: A betegek medián várakozása 4 hónap volt; nem találtunk összefüggést a várakozási idő és a túlélés között. Populációgenetikai vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy a vizsgált polimorfizmusok egyike sem hajlamosít myeloma multiplexre. A 295 MM beteg NF κ B polimorfizmus vizsgálatából kitűnik, hogy a medián PFS szignifikánsan hosszabb volt a homozigóta inzerációs (inz/inz) genotípusban, mint azokban, akik egy vagy két deléziós allélt hordoztak (inz/del&del/del). Multivariancia analízissel az inz/inz hordozók szignifikánsan hosszabb PFS-t mutattak függetlenül az életkortól, az ISS és FISH rizikótól, valamint a bortezomib-kezeléstől. Az inz/inz betegek többet profitáltak a bortezomib-kezelésből, mint az inz/del&del/del csoport, és érdekes módon az alacsony ISS jól ismert jótékony hatása sem érvényesült az inz/del&del/del csoportban, miközben az inz/inz csoportban kimagaslóan szignifikáns volt a különbség az ISS 1+2 és 3 csoport között.

Következtetések: Vizsgálatunk legfontosabb következtetése, hogy az NF κ B1 -94inz/delATTG homozigóta inzerációs genotípusú betegek elsővonalbeli kezelése során a prognózis szignifikánsan jobb, mint a többi betegnél, és ez a különbség fokozottan jelentkezik a jó prognózisú (fiatal, ISS 1&2, alacsony FISH rizikó) és bortezomibbal kezelt csoportban.

8. Summary

Nuclear factor kappa B (NFkB) and interleukin-6 (IL6) play an important role in multiple myeloma (MM). Their role is well established in the control of the immune response, inflammation, apoptosis and cell survival. The IL6 promoter -174G>C and NFkB1 -94inz/delATTG polymorphisms affect the two genes' promoter activity and the cells' responses to various stimuli. The IL6 receptor Asp358Ala polymorphism has an effect on the shedding of the IL6 receptor, and the ratio of the soluble IL6 receptor has an effect on the inflammatory response.

Aims: We retrospectively analyzed the presentation features, prognostic markers, waiting time and the effect of NFkB1 -94inz/delATTG, IL6 -174G>C and IL6 receptor Asp358Ala polymorphisms in MM patients.

Results: The median waiting time was 4 months; there was no connection between this and the survival of patients. None of the tested polymorphisms had an effect on MM susceptibility. In the NFkB cohort, the median progression free survival (PFS) was significantly longer in patients with NFkB1 homozygous insertion genotype (inz/inz) than in deletion-carriers (inz/del&del/del). In multivariate analysis, inz/inz carriers showed a favorable PFS compared to inz/del&del/del besides ISS, FISH risk score, age and bortezomib treatment. Inz/inz patients benefited significantly more from bortezomib treatment than inz/del&del/del patients; in addition the beneficial effect of low ISS was not observable in the inz/del&del/del group, while it was clear in inz/inz patients.

Conclusion: Our most important conclusion is that homozygous carriers of the insertion allele of the NFkB1 -94inz/delATTG polymorphism have a better prognosis and benefit more from bortezomib treatment than MM patients carrying the deletion allele.

9. Irodalomjegyzék

- Aggarwal BB, Sung B. (2011) NF-kappaB in cancer: a matter of life and death. *Cancer Discov*, 1: 469-471.
- Antonicelli R, Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Spazzafumo L, Marchegiani F, Cardelli M, Recanatini A, Testarmata P, Boemi M, Parati G, Franceschi C. (2005) The interleukin-6 -174 G>C promoter polymorphism is associated with a higher risk of death after an acute coronary syndrome in male elderly patients. *Int J Cardiol*, 103: 266-271.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*, 335: 91-97.
- Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat, L, Renaud M, Grosbois B, Guillerme G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont, C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Wetterwald, M, Dumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille, R., Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C. (2007) Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*, 109: 3489-3495.
- Baltimore D. (2011) NF-κB is 25. *Nat Immunol*, 2011 12: 683-685.
- Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. (2014) Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood*, 124: 3043-3051.
- Bauer S, Parry JA, Muhlenberg T, Brown MF, Seneviratne D, Chatterjee P, Chin A, Rubin BP, Kuan SF, Fletcher JA, Duensing S, Duensing A. (2010) Proapoptotic activity of bortezomib in gastrointestinal stromal tumor cells. *Cancer Res*, 70: 150-159.

- Ben-Neriah Y, Karin M. (2011) Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nat Immunol*, 12: 715-723.
- Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF. (2013) Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*, 121: 884-892.
- Borm ME, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Kraal G, Bouma G. (2005) A NFKB1 promoter polymorphism is involved in susceptibility to ulcerative colitis. *Int J Immunogenet*, 32: 401-405.
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. (2011) The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117: 5019-5032.
- Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A; Network G.I.M. (2012) Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 120: 9-19.
- Chakraborty B, Vishnoi G, Gowda SH, Goswami B. (2014) Interleukin-6 gene-174 G/C promoter polymorphism and its association with clinical profile of patients with multiple myeloma. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014 Oct 31. doi: 10.1111/ajco.12290. [Epub ahead of print]
- Chaturvedi MM, Sung B, Yadav VR, Kannappan R, Aggarwal BB. (2011) NF- κ B addiction and its role in cancer: 'one size does not fit all'. *Oncogene*, 30: 1615-1630.
- Chesi M, Bergsagel PL. (2013) Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol*, 97: 313-322.
- Chng WJ, Kumar S, Vanwier S, Ahmann G, Price-Troska T, Henderson K, Chung TH, Kim S, Mulligan G, Bryant B, Carpten J, Gertz M, Rajkumar SV, Lacy M,

- Dispenzieri A, Kyle R, Greipp P, Bergsagel PL, Fonseca R. (2007) Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. *Cancer Res*, 67: 2982-2989.
- Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, Ashcroft AJ, Fletcher M, Parrish C, Yong K, Cavet J, Hunter H, Bird JM, Chalmers A, O'Connor S, Drayson MT, Morris TCM. (2014) High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation NCRI Myeloma X Relapse (Intensive Trial): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15: 874-885.
- Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. (2015) Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood* 125:1870-1876.
- Cozen W, Gebregziabher M, Conti D, Van Den Berg DJ, Coetzee GA, Wang SS, Rothman N, Bernstein L, Hartge P, Morhbacher A, Coetzee SG, Salam MT, Wang W, Zadnick J, Ingles SA. (2006) Interleukin-6 related genes, body mass index and risk of multiple myeloma and plasmacytoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 2285-2291.
- Demchenko YN, Kuehl WM. (2010) A critical role for the NFkB pathway in multiple myeloma. *OncoTarget*, 1: 59-68.
- Denz U, Haas PS, Wäsch R, Einsele H, Engelhardt M. (2006) State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. *Eur J Cancer*, 42: 1591-1600.
- Derlin T, Bannas P. (2014) Imaging of multiple myeloma: Current concepts. *World J Orthop*, 5: 272-282.
- Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, Raje N, Sezer O, Zweegman S, Shah J, Badros A, Shimizu K, Moreau P, Chim CS, Lahuerta JJ, Hou J, Jurczyszyn A, Goldschmidt H, Sonneveld P, Palumbo A, Ludwig H, Cavo M, Barlogie B, Anderson K, Roodman GD, Rajkumar SV, Durie BG, Terpos E. (2015) Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*, 33: 657-664.
- Disis ML. (2010) Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol*, 28: 4531-4538.

- Dolcet X, Llobet D, Encinas M, Pallares J, Cabero A, Schoenenberger JA, Comella JX, Matias-Guiu X. (2006) Proteasome inhibitors induce death but activate NF-kappaB on endometrial carcinoma cell lines and primary culture explants. *J Biol Chem*, 281: 22118-22130.
- Dring AM, Davies FE, Rollinson SJ, Roddam PL, Rawstron AC, Child JA, Jack AS, Morgan GJ. (2001) Interleukin 6, tumour necrosis factor α and lymphotoxin α polymorphisms in monoclonal gammopathy of uncertain significance and multiple myeloma. *Brit J Haematol*, 112: 249-250.
- Du J, Huo J, Shi J, Yuan Z, Zhang C, Fu W, Jiang H, Yi Q, Hou J. (2011) Polymorphisms of nuclear factor-kappaB family genes are associated with development of multiple myeloma and treatment outcome in patients receiving bortezomib-based regimens. *Haematologica*, 96: 729-737.
- Duch CR, Figueiredo MS, Ribas C, Almeida MSS, Colleoni GWB, Bordin JO. (2007) Analysis of polymorphism at site -174 G/C of interleukin-6 promoter region in multiple myeloma. *Braz J Med Biol Res*, 40: 265-267.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV, International Myeloma Working Group. (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20: 1467-1473.
- Dvorak HF. (1986) Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*, 315: 1650-1659.
- Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, Cavo M, van de Donk N, Beilhack A, Bruno B, Johnsen HE, Hajek R, Driessen C, Ludwig H, Beksac M, Boccadaro M, Straka C, Brighen S, Gramatzki M, Larocca A, Lokhorst H, Magarotto V, Morabito F, Dimopoulos MA, Einsele H, Sonneveld P, Palumbo A; European Myeloma Network. (2014) European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 99: 232-242.

- Esparza-Gordillo J, Schaarschmidt H, Liang L, Cookson W, Bauerfeind A, Lee-Kirsch MA, Nemat K, Henderson J, Paternoster L, Harper JI, Mangold E, Nothen MM, Rüschenhoff F, Kerscher T, Marenholz I, Matanovic A, Lau S, Keil T, Bauer CP, Kurek M, Ciechanowicz A, Macek M, Franke A, Kabesch M, Hubner N, Abecasis G, Weidinger S, Moffatt M, Lee YA. (2013) A functional IL-6 receptor (IL6R) variant is a risk factor for persistent atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 132: 371-317.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, Arnulf B, Royer B, Mariette X, Pertuiset E, Belanger C, Janvier M, Chevret S, Brouet JC, Ravaud P, Group M-A. (2005) 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. *J Clin Oncol*, 23: 9227-9233.
- Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P. (1998) The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*, 102: 1369-1376.
- Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 23: 2210-2221.
- Fonseca R, Monge J, Dimopoulos MA. (2014) Staging and prognostication of multiple myeloma. *Exp Rev Hematol*, 7: 21-31.
- Foster CB, Lehrnbecher T, Samuels S, Stein S, Mol F, Metcalf JA, Wyvill K, Steinberg SM, Kovacs J, Blauvelt A, Yarchoan R, Chanock SJ. (2000) An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. *Blood*, 96: 2562-2567.

- Friese CR, Abel GA, Magazu LS, Neville BA, Richardson LC, Earle CC. (2009) Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 50: 392-400.
- Fusco AJ, Huang DB, Miller D, Wang VY, Vu D, Ghosh G. (2009) NF-kappaB p52:RelB heterodimer recognizes two classes of kappaB sites with two distinct modes. *EMBO Rep*, 10: 152-159.
- Gadó K, Rimanóczy E, Hasitz A, Gigler G, Tóth, BE, Nagy Gy, Pálóczy K, Domján Gy. (2001) Elevated levels of serum prolactin in patients with advanced multiple myeloma. *Neuroimmunomodulation*, 9: 231-236.
- Garbers C, Monhasery N, Aparicio-Siegmund S, Lokau J, Baran P, Nowell MA, Jones SA, Rose-John S, Scheller J. (2014) The interleukin-6 receptor Asp358Ala single nucleotide polymorphism rs2228145 confers increased proteolytic conversion rates by ADAM proteases. *Biochim Biophys Acta*, 1842: 1485-1494.
- Garcia-Albeniz X, Chan AT. (2011) Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 25: 461-472.
- Gaur P, Mittal M, Mohanti B, Das S. (2011) Functional variants of IL4 and IL6 genes and risk of tobacco-related oral carcinoma in high-risk Asian Indians. *Oral Dis*, 17: 720-726.
- Gay F, Cerrato C, Hajek R, Di Raimondo F, Caravita T, Falcone AP, Patriarca F, Pulini S, Finsinger P, Ciccone G, Corradini P, Siniscalchi A, Donato F, Yehuda DB, Offidani M, Minarik J, Ria R, Cavallo F, Catalano L, Cavalli M, Pour L, Petrucci MT, Hardan I, Boccadoro M, Spencer A, Palumbo A. (2014) Impact of autologous transplantation vs. chemotherapy plus Lenalidomide in newly diagnosed myeloma according to patient prognosis: results of a pooled analysis of 2 phase III trials. *Blood*, 56th ASH, Abstract 198.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. (2005) International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23: 3412-3420.

- Hagemann T, Lawrence T, McNeish I, Charles KA, Kulbe H, Thompson RG, Robinson SC, Balkwill FR. (2008) „Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF-kappaB. *J Exp Med*, 205: 1261-1268.
- Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. (2010) Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*: 28, 4621-4629.
- Hawkins GA, Robinson MB, Hastie AT, Li X, Li H, Moore WC, Howard TD, Busse WW, Erzurum SC, Wenzel SE, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER. (2012) The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 130: 510-515.
- Heusinkveld M, de Vos van Steenwijk PJ, Goedemans R, Ramwadhoebe TH, Gorter A, Welters MJ, van Hall T, van der Burg SH. (2011) M2 macrophages induced by prostaglandin E2 and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4+ Th1 cells. *J Immunol*, 87: 1157-1165.
- Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, Mitsiades C, Mitsiades N, Hayashi T, Munshi N, Dang L, Castro A, Palombella V, Adams J, Anderson KC. (2002) NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem*, 277: 16639-16647.
- Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Iliott PJ, Adams J, Anderson KC. (2001) The proteasomeinhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, andovercomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*, 61: 3071-3076.
- Hideshima T, Ikeda H, Chauhan D, Okawa Y, Raje N, Podar K, Mitsiades C, Munshi NC, Richardson PG, Carrasco RD, Anderson KC. (2009) Bortezomib induces canonical nuclear factor-kappaB activation in multiple myeloma cells. *Blood*, 114: 1046-1052.

- Hirano T. (1998) Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol* 16: 249-284.
- Hoesel B, Schmid JA. (2013) The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*, 12: 86.
- Hoffmann A, Natoli G, Ghosh G. (2006) Transcriptional regulation via the NFkappaB signaling module. *Oncogene*, 25: 6706-6716.
- Hose D, Rème T, Hielscher T, Moreaux J, Messner T, Seckinger A, Goldschmidt H. (2011) Proliferation is a central independent prognostic factor and target for personalized and risk-adapted treatment in multiple myeloma. *Haematologica*, 96: 87-95.
- Howell DA, Smith AG, Jack A, Patmore R, Macleod U, Mironska E, Roman E. (2013) Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC Hematology*, 13: 2-9.
- Hussein MA. (2002) Nontraditional cytotoxic therapies for relapsed/refractory multiple Myeloma. *Oncologist* 7 (Suppl 1): 20-29.
- Iacopetta B, Grieu F, Joseph D. (2004) The -174 G/C gene polymorphism in interleukin-6 is associated with an aggressive breast cancer phenotype. *Brit J Cancer*, 90: 419-422.
- Illig T, Bongardt F, Schöpfer A, Müller-Scholze S, Rathmann W, Koenig W, Thorand B, Vollmert C, Holle R, Kolb H, Herder C. (2004) Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 5053-5058.
- Jenner E. (2014) Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta*, 427: 15-20.
- Jones HB. (1848) On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Phil Trans R Soc London*, 138: 55-62.
- Kahler O. (1889) Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie. *Prager Med Wochenschr*, 14: 33-35, 44-49.
- Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI, Gallegos T, Potter JJ, Bailey-Wilson JE, Silverberg MS, Duerr RH, Cho JH, Gregersen PK, Wu Y, Achkar JP, Dassopoulos T, Mezey E, Bayless TM, Nouvet FJ, Brant SR. (2004)

Functional annotation of a novel NFKB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet*, 13: 35-45.

Karin M. (2006) Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature*, 441: 431-436.

Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. (2007) Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *Q J Med*, 100: 635-640.

Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, Schop R, Baker A, Chng WJ, Van Wier S, Tiedemann R, Shi CX, Sebag M, Braggio E, Henry T, Zhu YX, Fogle H, Price-Troska T, Ahmann G, Mancini C, Brents LA, Kumar S, Greipp P, Dispenzieri A, Bryant B, Mulligan G, Bruhn L, Barrett M, Valdez R, Trent J, Stewart AK, Carpten J, Bergsagel PL. (2007) Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell*, 12: 131-144.

Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111: 2516-2520.

Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, Greipp PR, Hayman SR, Kyle RA, Lacy MQ, Lust JA, Reeder CB, Roy V, Russell SJ, Detweiler Short KE, Stewart AK, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Bergsagel PL. (2009) Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc*, 84: 1095-1110.

Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Rajkumar SV. (2012) Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood*, 119: 2100-2105.

Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Rajkumar SV. (2014) Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, 28: 1122-1128.

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. (2003)

Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78: 21-33.

- Kyrtsonis MC, Dedoussis G, Zervas C, Perifanis V, Baxevanis C, Stamatelou M, Maniatis A. (1996) Soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R), a new prognostic factor in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 93: 398-400.
- Leiba M, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, Nagler A, Avigdor A. (2014) Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*, 166: 702-710.
- Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Nielsen JL, Wisloff F, Brinch L, Carlson K, Carlsson M, Dahl IM, Gimsing P, Hippe E, Johnsen HE, Lamvik J, Lofvenberg E, Nesthus I, Rodjer S. (2000) Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group. Blood*, 95: 7-11.
- Lewander A, Butchi AK, Gao J, He LJ, Lindblom A, Arbnan G, Carstensen J, Zhang ZY, Sun XF; Swedish Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. (2007) Polymorphism in the promoter region of the NFKB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer in Swedish but not in Chinese populations. *Scand J Gastroenterol*, 42: 1332-1338.
- Li H, Gao L, Shen Z, Li CY, Li K, Li M, Lv YJ, Li CX, Gao TW, Liu YF. (2008) Association study of NFKB1 and SUMO4 polymorphisms in Chinese patients with psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*, 300: 425-433.
- Li P, Gu J, Yang X, Cai H, Tao J, Yang X, Lu Q, Wang Z, Yin C, Gu M. (2013) Functional promoter -94 ins/del ATGG polymorphism in NFKB1 gene is associated with bladder cancer risk in a Chinese population. *PLoS One*, 8: e71604.
- Libermann TA, Baltimore D. (1990) Activation of interleukin-6 gene expression through the NF-kappa B transcription factor. *Mol Cell Biol*, 10: 2327-2334.

- Liu Y, Gao SJ, Du BX, Wang JJ. (2014) Association of IL-6 polymorphisms with hepatocellular carcinoma risk: evidences from a meta-analysis. *Tumour Biol*, 35: 3551-3561.
- Lokhorst H, Plesner T, Gimsing P, Nahi H, Lisby S, Richardson P. (2013) Daratumumab, a CD38 monoclonal antibody study in advanced multiple myeloma – an open-label, dose escalation followed by open-label extension in a single-arm phase I/II study. EHA 2013 Congress; *Hematologica* 98: S576.
- Lonial S, Anderson KC. (2014) Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*, 28: 258-268.
- Murray PJ. (2007) The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178: 2623-2629.
- Majumdar S, Lamothe B, Aggarwal BB. (2002) Thalidomide suppresses NF-kappa B activation induced by TNF and H₂O₂, but not that activated by ceramide, lipopolysaccharides, or phorbol ester. *J. Immunol*, 168: 2644-2651.
- Markovina S, Callander NS, O'Connor SL, Xu G, Shi Y, Leith CP, Kim K, Trivedi P, Kim J, Hematti P, Miyamoto S. (2010) Bone marrow stromal cells from multiple myeloma patients uniquely induce bortezomib resistant NF-kappaB activity in myeloma cells. *Mol Cancer*, 9: 176.
- Mikala G, Bátaí Á, Ceglédi A, Csukly Z, Dolgos J, Halm G, Jánosi J, Kapás B, Lovas N, Lueff S, Pető M, Reményi P, Sipos A, Tóth Zs, Masszi T. (2007) A myeloma multiplex bortezomibalapú kezelése. Hazai tapasztalatok az első 60 beteg adatainak tükrében. *LAM* 17: 26-34.
- Monconduit M, Le Loet X, Bernard JF, Michaux JL. (1986) Combination chemotherapy with vincristine, doxorubicin, dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. *Br J Haematol*, 63: 599-601.
- Montagut C, Rovira A, Gascon P, Ross JS, Albanell J. (2005) Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment. *Drugs Today* 41: 299.
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. (2011)

Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 12: 431-440.

Moreau P, Rajkumar SV. (2012) Should all eligible patients with multiple myeloma receive autologous stem-cell transplant as part of initial treatment? *Leuk Res*, 6: 677-681.

Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, Rosinol L, Attal M, Pezzi A, Goldschmidt H, Lahuerta JJ, Marit G, Palumbo A, van der Holt B, Bladé J, Petrucci MT, Neben K, san Miguel J, Patriarca F, Lokhorst H, Zamagni E, Hulin C, Gutierrez N, Facon T, Caillot D, Benboubker L, Harousseau JL, Leleu X, Avet-Loiseau H, Mary JY. (2014) Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol*, 32: 2173-2180.

Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA. (2010) First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*, 376: 1989-1999.

Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, Cook G, Feyler S, Byrne JL, Roddie H, Rudin C, Drayson MT, Owen RG, Ross FM, Jackson GH, Child JA; Group N.H.O.S. (2011) Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*, 118: 1231-1238.

Murtagh J. *John Murtagh's general practice*. McGraw-Hill, New York, 2011: 15.

Müller-Steinhardt M, Ebel B, Härtel C. (2007) The impact of interleukin-6 promoter -597/-572/-174 genotype on interleukin-6 production after lipopolysaccharide stimulation. *Clin Exp Immunol*, 147: 339-345.

Neri A, Chang CC, Lombardi L, Salina M, Corradini P, Maiolo AT, Chaganti RS, Dalla-Favera R. (1991) B cell lymphoma-associated chromosomal

translocation involves candidate oncogene *lyt-10*, homologous to NF-kappa B p50. *Cell*, 67: 1075-1087.

- Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, Agrawal S, Stec J, Schenkein D, Esseltine DL, Cavenagh JD. (2005) PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 129: 755-762.
- Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, Harrington WJ Jr, Lee KP, Boise LH. (2006) Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood*, 107: 4907-4916.
- Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. (2011) Crosstalk in NF- κ B signaling pathways. *Nat Immunol*, 12: 695-708.
- Olivieri F, Bonafè M, Cavallone L, Giovagnetti S, Marchegiani F, Cardelli M, Mugianesi E, Giampieri C, Moresi R, Stecconi R, Lisa R, Franceschi C. (2002) The -174 C/G locus affects in vitro/in vivo IL-6 production during aging. *Exp Gerontol*, 37: 309-314.
- Oltulu YM, Coskunpinar E, Ozkan G, Aynaci E, Yildiz P, Isbir T, Yaylim I. (2014) Investigation of NF-kappa B1 and NF-kappa BIA gene polymorphism in non-small cell lung cancer. *Biomed Res Int*, 2014: 530381.
- Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, Shea TC, Baldwin AS, Stahl S, Adams J, Esseltine DL, Elliott PJ, Pien CS, Guerciolini R, Anderson JK, Depcik-Smith ND, Bhagat R, Lehman MJ, Novick SC, O'Connor OA, Soignet SL. (2002) Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 20, 4420-4427
- Painuly U, Kumar S: Efficacy of Bortezomib as First-Line Treatment for Patients with Multiple Myeloma *Clin Med Insights Oncol.* 2013; 7: 53–73.
- Palumbo, A., Bringhen, S., Rossi, D., Cavalli, M., Larocca, A., Ria, R., Offidani, M., Patriarca, F., Nozzoli, C., Guglielmelli, T., Benevolo, G., Callea, V., Baldini, L., Morabito, F., Grasso, M., Leonardi, G., Rizzo, M., Falcone, A.P., Gottardi, D., Montefusco, V., Musto, P., Petrucci, M.T., Ciccone, G., Boccadoro, M. (2010) Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with

bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 28, 5101-5109.

- Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, Rosiñol L, Boccadoro M, Cavo M, Lokhorst H, Zweegman S, Terpos E, Davies F, Driessen C, Gimsing P, Gramatzki M, Hájek R, Johnsen HE, Leal Da Costa F, Sezer O, Spencer A, Beksac M, Morgan G, Einsele H, San Miguel JF, Sonneveld P Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*, 118: 4519-4529.
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, Pezzatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovsky E, Genuardi M, Cafro A, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zamagni E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omede P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccadoro M, Cavo M. (2014a) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 371: 895-905.
- Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, Landgren O, Hájek R, Einsele H, Anderson KC, Dimopoulos MA, Richardson PG, Cavo M, Spencer A, Stewart AK, Shimizu K, Lonial S, Sonneveld P, Durie BG, Moreau P, Orłowski RZ. (2014b) International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32: 587-600.
- Peters M, Müller AM, Rose-John S. (1998) Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor: direct stimulation of gp130 and hematopoiesis. *Blood*, 92: 3495-3504.
- Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. (2009) Multiple myeloma. *Lancet*, 374: 324-339.
- Radványi G, Masszi T, Tarkovács G. A myeloma multiplex (MM) diagnózisa és kezelése. In: Lehoczky D (szerk.), Hematológiai betegségek kezelésének módszertana. Documed Kft., Budapest, 2006: 115-133.

- Raja KRM, Kovarova L, Hajek R. (2010) Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders. *Br J Haematol*, 149: 334-351.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. (2010) Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 11: 29-37.
- Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J. (2011) Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel. *Blood*, 117: 4691-4695.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 15: 538-548.
- Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Feyler S, Ross FM, Cook G, Jackson GH, Morgan GJ, Owen RG. (2013) Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *J Clin Oncol*, 31: 2540-2547.
- Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, Noble B, Pirooz NA, Spong JE, Piza JG, Zepeda VH, Mikhael JR, Leis JF, Bergsagel PL, Fonseca R, Stewart AK. (2009) Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone

(CyBorD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 23: 1337-1341.

Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. (2003) Bortezomib (PS-341): a novel, first-in-class proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers. *Cancer Control*, 10: 361-369.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC; Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions Investigators. (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 352: 2487-2498.

Roberts SA, Lawrence MS, Klimczak LJ, Grimm SA, Fargo D, Stojanov P, Kiezun A, Kryukov GV, Carter SL, Saksena G, Harris S, Shah RR, Resnick MA, Getz G, Gordenin DA. (2013) An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat Genet*, 45: 970-976.

Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. (2006) Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*, 80: 227-236.

Rose-John S. (2012) IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci*, 8: 1237-1247.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 359: 906-917.

Sfiridaki A, Miyakis S, Tsirakis G, Alegakis A, Passam AM, Kandidaki E, Margioris AN, Alexandrakis MG. (2005) Systemic levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 in patients with multiple myeloma may be useful as prognostic indexes of bone disease. *Clin Chem Lab Med*, 43: 934-938.

- Shi Q, Wang XS, Li G, Shah ND, Orłowski RZ, Williams LA, Mendoza TR, Cleeland CS. (2015) Racial/ethnic disparities in inflammatory gene single-nucleotide polymorphisms as predictors of a high risk for symptom burden in patients with multiple myeloma 1 year after diagnosis. *Cancer*, 121: 1138-1146.
- Sorolla A, Yeramian A, Valls J, Dolcet X, Bergadà L, Llombart-Cussac A, Martí RM, Matias-Guiu X. (2012) Blockade of NFκB activity by Sunitinib increases cell death in Bortezomib-treated endometrial carcinoma cells. *Mol Oncol*, 6: 530-541.
- Smale ST. (2011) Hierarchies of NF-κB target-gene regulation. *Nat Immunol*, 12: 689-694.
- Spink CF, Gray LC, Davies FE, Morgan GJ, Bidwell JL. (2007) Haplotypic structure across the I kappa B alpha gene (NFKBIA) and association with multiple myeloma. *Cancer Lett*, 246: 92-99.
- Stephens OW, Zhang Q, Qu P, Zhou Y, Chavan S, Tian E, Williams DR, Epstein J, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. (2012) An intermediate-risk multiple myeloma subgroup is defined by sIL-6r: levels synergistically increase with incidence of SNP rs2228145 and 1q21 amplification. *Blood*, 119: 503-512.
- Sun X-F, Zhang H. (2007) NFKB and NFKBI polymorphisms in relation to susceptibility of tumour and other diseases. *Histol Histopathol*, 22: 1387-1398.
- Swerdlow SH (szerk.). World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008.
- Szállási A. (1975) Marschalkó Tamás. *Orv Hetil*, 116: 2612-2614.
- Szamosi T, Lakatos PL, Szilvasi A, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Szabo O, Satori A, Tulassay Z, Miheller P, Horvath HC, Papp J, Tordai A, Andrikovics H. (2009) The 3'UTR NFKBIA variant is associated with extensive colitis in Hungarian IBD patients. *Dig Dis Sci*, 54: 351-359.
- Tiedemann RE, Schmidt J, Keats JJ, Shi CX, Zhu YX, Palmer SE, Mao X, Schimmer AD, Stewart AK. (2009) Identification of a potent natural triterpenoid inhibitor of proteasome chymotrypsin-like activity and NF-kappaB with antimyeloma activity in vitro and in vivo. *Blood*, 113: 4027-4037.

- Tuyt LM, Dokter WH, Birkenkamp K, Koopmans SB, Lummen C, Kruijer W, Vellenga E. (1999) Extracellular-regulated kinase 1/2, Jun N-terminal kinase, and c-Jun are involved in NF-kappa B-dependent IL-6 expression in human monocytes. *J Immunol*, 162: 4893-4902.
- Ungerbäck J, Belenki D, Jawad ul-Hassan A, Fredrikson M, Fransén K, Elander N, Verma D, Söderkvist P. (2012) Genetic variation and alterations of genes involved in NFκB/TNFAIP3- and NLRP3-inflammasome signaling affect susceptibility and outcome of colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 33: 2126-2134.
- Vangsted AJ, Klausen TW, Gimsing P, Andersen NF, Abildgaard N, Gregersen H, Vogel U. (2009) A polymorphism in NFKB1 is associated with improved effect of interferon- α maintenance treatment of patients with multiple myeloma after high-dose treatment with stem cell support. *Haematologica*, 94, 1274-1281.
- Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1863.
- Walker BA, Wardell CP, Chiecchio L, Smith EM, Boyd KD, Neri A, Davies FE, Ross FM, Morgan GJ. (2011) Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma. *Blood*, 117: 553-562.
- Walker BA, Wardell CP, Murison A, Boyle EM, Melchor L, Pawlyn C, Kaiser MF, Begum D, Dahir N, Proszek P, Johnson DC, Qiang Y-W, Jones J, Cairns DA, Gregory W, Owen RG, Cook G, Drayson MT, Jackson G, Davies FE, Morgan GJ. (2014) Apobec family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. 56th ASH, Abstract 723.
- Wilkening S, Tavelin B, Canzian F, Enquist K, Palmqvist R, Altieri A, Hallmans G, Hemminki K, Lenner P, Försti A. (2008) Interleukin promoter polymorphisms and prognosis in colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 29: 1202-1206.
- Wong D, Teixeira A, Oikonomopoulos S, Humburg P, Lone IN, Saliba D, Siggers T, Bulyk M, Angelov D, Dimitrov S, Udalova IA, Ragoussis J. (2011) Extensive characterization of NF-κB binding uncovers non-canonical motifs

and advances the interpretation of genetic functional traits. *Genome Biol*, 12: R70.

XG Zhang, B Klein, R Bataille. (1989) Interleukin-6 is a potent myeloma-cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood*, 74: 11-13.

Zhang P, Wei Q, Li X, Wang K, Zeng H, Bu H, Li H. (2009) A functional insertion/deletion polymorphism in the promoter region of the NFKB1 gene increases susceptibility for prostate cancer. *Cancer Genet Cytogenet*, 191: 73-77.

Zheng C, Huang D, Bergenbrant S, Sundblad A, Österborg A, Björkholm M, Holm G, Yi Q. (2000) Interleukin 6, tumour necrosis factor α , interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist promoter or coding gene polymorphisms in multiple myeloma. *Brit J Haematol*, 109: 39-45.

Zhou B, Rao L, Li Y, Gao L, Wang Y, Chen Y, Xue H, Song Y, Peng Y, Liao M, Zhang L. (2009) A functional insertion/deletion polymorphism in the promoter region of NFKB1 gene increases susceptibility for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett*, 275: 72-76.

Zou YF, Yuan FL, Feng XL, Tao JH, Ding N, Pan FM, Wang F. (2011) Association between NFKB1 -94inz/delATTG promoter polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Invest*, 29: 78-85.

10. Saját publikációk listája

A dolgozat alapjául szolgáló saját publikációk

Varga G, Mikala G, Andrikovics H, Koszarska M, Balassa K, Ádám E, Kozma A, Tordai A, Masszi T. (2015) NFKB1 -94inz/delATTG polymorphism is a novel prognostic marker in first line-treated multiple myeloma. *Br J Haematol*, 168: 679-688. (IF 4,959)

Varga G, Mikala G, Andrikovics H, Masszi T. (2014) Mennyit vár ma Magyarországon egy myelomás beteg a diagnózisig? *Orv Hetil*, 155: 1538-1543.

Aladzsity I, Kovács M, Semsei A, Falus A, Szilágyi A, Karádi I, **Varga G**, Füst G, Várkonyi J. (2009) Comparative analysis of IL6 promoter and receptor polymorphisms in myelodysplasia and multiple myeloma. *Leuk Res*, 33: 1570-1573. (IF: 2,358)

A tézisekhez kapcsolódó egyéb saját publikációk

Várkonyi J, Benedek Sz, Farkas P, Horváth L, Kádár K, Kollai G, Masszi A, Szombath G, **Varga G**, Karádi I. (2014) How do we consider multiple myeloma? One institute, 20 years of experience. *J Hematol Transfus*, 2: 1027-1030.

Varga G. (2010) Paraproteinaemiák a háziiorvosi gyakorlatban. *Magyar Családorvosok Lapja*, 9: 12-16.

A tézisekhez közvetlenül nem kapcsolódó saját publikációk absztraktok nélkül

- Eszes N, Tamasi L, Csekeo A, Csomor J, Szepesi A, **Varga G**, Balazs G, Losonczy G, Muller V. (2014) Unicentric mixed variant castleman disease associated with intrabronchial plasmacytoma. *Diagn Pathol*, 9: 64. (IF: 2,411)
- Reiger Z, **Varga G**, Tóth B, Maródi L, Erdős M. (2010) Dyskeratosis congenita: molekuláris diagnosztika és terápiás lehetőségek. *Orv Hetil*, 151: 285-292.
- Reiger Z, **Varga G**, Tóth B, Maródi L, Erdős M. (2010) Felnőttkorban diagnosztizált dyskeratosis congenita. *Gyermekgyógyászat*, 61: 66-70.
- Varga G**. (2010) Az anaemiák kórisméje és kezelése. *Magyar Belorv Arch*, 63: 5-8. (2010)
- Varga G**. (2010) A magyar orvos. *Élet ÉS Irodalom*, 54: 11.
- Varga G**. (2008) Anaemiák. *Magyar Családorvosok Lapja*, 4: 21-26.
- Varga G**, Kiss J, Várkonyi J, Vas V, Farkas P, Pálóczi K, Uher F. (2007) Inappropriate Notch activity and limited mesenchymal stem cell plasticity in the bone marrow of patients with myelodysplasia syndromes. *Pathol Oncol Res*, 13: 311-319. (IF: 1,272)
- Varga G**, Uher F. (2004) A myelodysplasiás szindróma biológiája. *Orv Hetil*, 145: 1163-1170.

Köszönetnyilvánítások

Szeretném köszönetemet kifejezni

- Témavezetőmnek, Prof. Masszi Tamásnak, valamint Dr. Mikala Gábornak, Dr. Tordai Attilának, Dr. Andrikovics Hajnalkának és Prof. Prohászka Zoltánnak munkámban nyújtott segítségükért.
- Dr. Magdalena Koszarskának, Csehné Bánhidi Klárának, Haluska Brigittának, Mezibroczyk Martinának, Petró Péternének az NFKB1-gyel kapcsolatos laboratóriumi munkában nyújtott segítségükért.
- Dr. Aladzsity Istvánnak, Dr. Semsei Ágnesnek és Dr. Várkonyi Juditnak és a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriuma valamint a Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet valamennyi munkatársának az IL6 vizsgálattal kapcsolatos munkájáért.
- Ádám Emmának és Kozma Attilának a FISH vizsgálatokban nyújtott segítségükért.
- Kollégáimnak támogatásukért.
- A Szent László Kórház Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztálya dolgozóinak, akik a betegeket kezelték és közreműködtek a mintaküldésben.

A munkához részben az OTKA (K104903, T046837 és T049266), részben az ETT 154/2006 és részben az EU FP7 OPTATIO (278570) program támogatását használtuk.