

Doktori (Ph.D.) értekezés

**Citogenetikailag tipizált diffúz nagy B-sejtes limfóma
(DLBCL)
klinikai prognosztikai monitorizálása**

Dr. Balikó Anett



Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos
Programvezető: Prof. Dr. Pajor László
Témavezető: Dr. Alizadeh Hussain

Pécsi Tudományegyetem

OGYDHT, Pécs

2023

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Célkitűzések	5
3. Anyag és módszer	6
3.1 Minták	6
3.2. Immunhisztokémiai vizsgálatok	6
3.3. Interfázis FISH vizsgálatok	7
3.4. Klinikai adatgyűjtés	7
3.5. Statisztikai módszerek	7
4. Eredmények	9
4.1. Klinikai jellemzők	9
4.2. Immunhisztokémia eredmények	9
4.3. Interfázis FISH eredmények	9
4.4. Túlélési eredmények	10
5. Összefoglalás	12
6. Az új eredmények összefoglalása	13
A disszertáció alapját képező publikációk	14
Egyéb publikáció	14
Köszönetnyilvánítás	15

1. Bevezetés

A diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) a nyirokrendszer B-limfocita eredetű, agresszív, rosszindulatú daganata, melyet a gyors növekedés jellemez. A DLBCL világszerte a non-Hodgkin limfóma (NHL) leggyakoribb altípusa, a felnőttkori NHL-k mintegy 30-40%-a, az agresszív limfómák 80%-a.

A DLBCL többféle betegség entitást foglal magába, melyek nagyon különböznek klinikai, szövettani és biológiai jellegzetességeiket tekintve. Ezt a heterogenitást tükrözi az Egészségügyi Világszervezet (WHO) legújabb, 2023-ban publikált osztályozása is.

A diagnózis felállításához excíziós minta vagy core biopszia szövettani, immunhisztokémiai (IHC) és fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) vizsgálata szükséges.

Számos prognózist becsülő rendszert dolgoztak ki, ezek közül a legismertebbek a Nemzetközi Prognosztikai Index (International Prognostic Index, IPI), a revised IPI (R-IPI) és a National Comprehensive Cancer Network IPI (NCCN-IPI). Ezek a rizikó becsülő rendszerek a klinikai gyakorlatban széles körben használtak, de nem alkalmasak a magas rizikójú, rossz prognózisú betegek azonosítására. Az utóbbi évek kutatásai eredményeképpen lehetővé vált a DLBCL altípusainak sokkal részletesebb klasszifikációja a genetikai abnormalitások mintájára és a génextpressziós vizsgálatok eredményeire alapozva.

A terápiára adott eltérő válasz, a biológiai variabilitás a DLBCL molekuláris heterogenitását feltételezi. Alizadeh és munkatársai 2000-ben microarray technika segítségével a DLBCL két altípusát azonosították, melyek génextpressziós mintázata a B-sejt differenciáció különböző fázisaira jellemzőek. Az egyik altípus esetén a B-sejtek a centrum germinatívumra jellemző géneket expresszálják (centrum germinatívum B-sejtes DLBCL, GCB DLBCL), a másik altípus esetén a génextpresszió a perifériás vérben in vitro aktivált B-sejtekre jellemző (aktivált B-sejtes DLBCL, ABC DLBCL). Ez a két sejteredet (cell of origin, COO) szerint meghatározott altípus különbözik mind a genetikát, mind a prognózist tekintve. Az ABC altípus kedvezőtlenebb prognózissal társul, mint a GCB altípus az immunterápia bevezetése ellenére is. Mivel a GEP technikák nem elérhetőek a mindennapi klinikai gyakorlatban, ezek helyettesítésére különböző immunhisztokémiai algoritmusokat dolgoztak ki, melyek lehetővé teszik a sejteredet meghatározását a protein expresszió alapján. A legelőször bevezetett, és a gyakorlatban leggyakrabban használt a Hans algoritmus, három marker kimutatásán alapul: CD10, BCL6 és MUM1.

A standardnak számító R-CHOP kezelés (rituximab, ciklofoszamid, hidroxidaunorubicin, vinkrisztin és prednizon) a betegek 50-60 %-át meggyógyítja. Azoknak

a betegeknek, akik első vonalban R-CHOP immunokemoterápiát kapnak, és a diagnózist követő 24 hónapon belül eseménymentesek (event-free survival 24, EFS24), kiváló a teljes túlélésük (overall survival, OS), hasonló a nemben és korban illesztett általános populációhoz. Munkacsoportunk (Ritter és mtsai) eredményei is megerősítették az EFS24 prediktív szerepét in vivo klinikai és radiomikai paraméterek alapján DLBCL-es betegekben.

Megemlítendő hatékony terápiás modalitás még a radoimmunoterápia (RIT). A leggyakrabban használt a ⁹⁰Yttrium-jelölt ibritumomab tiuxetan (⁹⁰YIT), ami egy egér eredetű anti-CD20 monoklonális antitest a radioaktív, béta sugárzó ⁹⁰yttriummal kombinálva. A jelenleg érvényben lévő European Society for Medical Oncology (ESMO) irányelvei között nem szerepel a RIT a DLBCL terápiás lehetőségei között. Munkacsoportunkkal (Szakács és mtsai.) az Egyesült Arab Emírségek limfóma regisztere alapján a regionális kórházak 2004 és 2008 között diagnosztizált ⁹⁰YIT kezelésben részesült betegeinek eredményeit elemeztük egy retrospektív, egykarú, kohorsz vizsgálat keretein belül. A kezelés indikációs köre messze szélesebb volt az FDA által elfogadottnál az ASCT korlátozott elérhetősége miatt. A másod- vagy többedvonalban kezelt (nagyreszt DLBCL-es) betegeknél a medián EFS 33 hónapnak bizonyult. Eredményeink hasonlóak a más vizsgálatokban leírt adatokhoz elfogadható mellékhatás profil mellett.

2. Célkitűzések

Kutatásunk céljaként a PTE Pathológiai Intézetben diagnosztizált, az ország különböző centrumaiban kezelt DLBCL-es betegek szövettani anyagainak immunhisztokémia és interfázis FISH vizsgálatát tűztük ki. Formalinban fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) szövetblokkokból DNS és RNS izolálást terveztünk más munkacsoport által végzendő, next generation sequencing (NGS) alapú genomikai és NanoString alapú expressziós profil vizsgálatokhoz.

A patológiai vizsgálatokkal párhuzamosan a betegek klinikai és túlélési adatainak feldolgozását terveztük. Vizsgálatunk fő célja, hogy értékeljük az IPI és a molekuláris biomarkerek szerepét, ezek segítségével klinikailag könnyen alkalmazható prognosztikus modellt hozunk létre az eseménymentes és teljes túlélés becslésére.

Célunk volt, hogy az immunhisztokémiai adatokat felhasználva a Hans algoritmust követve meghatározzuk a GCB és a non-GCB szubtypusba tartozó DLBCL-es betegek arányát, meghatározzuk a prognózisukat, és összevetjük a klinikai adatokkal, illetve összehasonlítjuk az eredményeinket a nemzetközi kutatási eredményekkel.

3. Anyag és módszer

Jelen kutatási programban a PTE Pathológiai Intézetben 2010. január és 2017. március között diagnosztizált és az ország hét különböző hematológiai centrumában kezelt DLBCL-es betegek anyagait vizsgáltuk a „DLBCL Nemzeti Innovációs Onkogenomikai és Precíziós Onkoterápiás Program” keretein belül. A multicentrikus, retrospektív kohorsz vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Kutatás-Értékelési Bizottsága (RIKEB) és az Egészségügyi Tudományos Tanács Kutatás-Értékelési Bizottsága (ETT TUKEB) az 50268-8/2017 szám alatt fogadta el.

3.1 Minták

Retrospektíve összesen 342, legalább 5 éves követéssel rendelkező DLBCL-es beteg diagnosztikus, kezeletlen, formalinban fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) blokkját vizsgáltuk. A 342 esetből 95-öt kizártunk hiányos klinikopatológiai adatok miatt, így összesen 247 beteg eredményeit értékeltük tovább a vizsgálatban.

A tumor fenotípus stratifikációja és proliferációs jellemzése CD10, CD20, BCL2, BCL6, MUM1, MYC és MIB1/Ki-67 markerekkel immunhisztokémiai eljárással történt meg. A vizsgált kohorsz szövettani blokkjait interfázis citogenetikával *IGH::MYC*, *IGH::BCL2*, *BCL6* génátrendeződésekre, valamint *MYC*, *BCL2* és *BCL6* génnyerésre vizsgáltuk. Az FFPE szövetblokkokból DNS-t izoláltunk más munkacsoport által végzendő, next generation sequencing (NGS) alapú genomikai vizsgálatokra. A FFPE blokkokból RNS-t izoláltunk. Ebből expressziós profil vizsgálatok történtek kollaborációban, NanoString technológiával, Pan CancerProgression / SignalPathway platformoknak megfelelően vagy sense / antisense NGS eljárással. 173 mintában volt genom expressziós profil (GEP) vizsgálat elvégezhető.

3.2. Immunhisztokémiai vizsgálatok

Az immunhisztokémiai vizsgálatokhoz a standard protokollnak megfelelően CD10, 56C6 klón; CD20, L26 klón (Visionbiosystems Novocastra, UK); MUM1/IRF4, MUM1p klón; BCL2, 124 klón; BCL6, PG-B6p klón (Dako, Dánia); MYC, Y69 klón (Abcam, UK); Ki-67, B56 klón (Hisztopatológia Kft., Magyarország) specifikus primér antitesteket, valamint Envision+ System-130 HRP (DakoCytomation, Dánia) és Bond Polymer Refine Detection (Leica Biosystems, UK) előhívó reagenseket használtunk.

A Hans algoritmus szerint pozitívnak tekintjük a tumort egy adott markerre, ha legalább 30%-os membrán vagy intracitoplazmatikus pozitivitást mutat. A GCB altípusba soroljuk a tumort,

ha CD10+ (BCL6+/-, MUM1+/-) illetve, ha CD10-, BCL6+, MUM1- fenotípust mutat. A dupla expresszor limfóma (DEL) definíciója a kombinált MYC ($\geq 40\%$) és BCL2 ($\geq 50\%$) immunhisztokémiai pozitivitás.

3.3. Interfázis FISH vizsgálatok

A paraffinba ágyazott blokkok 5 μ m-es metszetein a DLBCL-ben ismert leggyakoribb genetikai eltéréseiket detektáltuk interfázis FISH eljárással. Fluoreszcens szondával a következő génmutációkat vizsgáltuk: *IGH::MYC*, *IGH::BCL2*, *BCL6* génátrendeződés, valamint *MYC*, *BCL2* és *BCL6* gén nyerés. Ehhez Vysis IGH/MYC/CEP8 TC-DF, Vysis LSI BCL6 (ABR) DC Break Apart szonda készleteket (Abbott Molecular Inc., USA) használtunk. A FISH reakciók eredményeit Zeiss Axioplan-MOT II fluoreszcens mikroszkópban értékeltük ki „grid sampling” és „color rationing” módszerekkel. Az *IGH::BCL2* és az *IGH::MYC* átrendeződésüket dupla fúziós FISH szondákkal vizsgáltuk, mivel a non-*IGH::BCL2* átrendeződés ritka DLBCL-ben, a non-*IGH::MYC* fúzió prognosztikai jelentősége pedig nem egyértelmű. A non-*IGH::BCL2* és a non-*IGH::MYC* fúziók jelmintázata *BCL2* vagy *MYC* gén nyerésként mutatkozott a vizsgálati anyagunkban. Átrendeződésre pozitívnak értékeltük a tumort IGH::MYC, IGH::BCL2 és BCL6 szonda esetén, ha a fúziós vagy a disszociált FISH jel a sejtmagok legalább 50%-ában megjelent.

3.4. Klinikai adatgyűjtés

A betegek vizsgált klinikai adatai a következők voltak: életkor a diagnózis idején, a beteg neme, laktát dehidrogenáz (LDH) érték a diagnózis idején, IPI érték, általános állapot ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) szerint, túlélési adatok (OS, EFS, EFS24) és az alkalmazott terápiák. Az első vonalbeli kezelés az esetek döntő többségében R-CHOP volt. A betegség stádiumot a módosított Ann Arbor és Lugano klasszifikáció alapján állapítottuk meg. A komplett remissziót (CR), a parciális választ (PR), a refrakter betegséget és a relapszust a módosított Cheson-féle kritériumok alapján határoztuk meg. Az EFS definíciója az az idő, ami a kezelés végétől a betegség progressziójáig vagy bármilyen okból bekövetkezett halál idejéig eltelt. Az EFS24 azt jelenti, hogy a beteg a terápia végétől számított 24 hónap múlva is él és minden betegséggel kapcsolatos eseménytől mentes.

3.5. Statisztikai módszerek

A klinikai változók közötti összefüggés megállapítására, valamint a fenó- és genotípus paraméterek megoszlásának vizsgálatára Chi² tesztet használtunk. Egyváltozós túlélési

analízisre a Kaplan-Meier görbét használtuk medián túlélés meghatározással (95 %-os konfidencia intervallummal: CI) és a log-rank próbát alkalmaztuk. A többváltozós Cox-féle regressziószámítást használtuk a túlélés (OS és EFS) független prognosztikai faktorainak meghatározására. Ezek a következők voltak: klinikai adatok (nem és az IPI kategória), immunhisztokémiai eredmények (CD10, BCL2, BCL6, MUM1 pozitívitas, 90 % feletti MIB-1 expresszió) és a leggyakrabban előforduló genetikai eltérések FISH módszerrel vizsgálva (*BCL6* transzlokáció és *BCL2* nyeres). Általánosan a $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai analízishez az R statistical software version 4.2.0 és a survminer package v0.4.9 statisztikai szoftvert használtuk.

4. Eredmények

4.1. Klinikai jellemzők

A vizsgálatba bevont betegek átlag életkora a diagnóziskor 65 év volt (életkori tartomány:19-91 év), a betegek 65,2%-a (161/247) volt 65 év feletti, 46,6% (115/247) férfi és 42,9%-ának (106/247) mértek a diagnóziskor emelkedett LDH értéket. Az IPI csoportok megoszlása a következő volt: IPI 0-1 a betegek 23,5%-a (58/237), IPI 2 a betegek 27,9%-a (69/247), IPI 3 volt a betegek 34,4 %-a (85/247), IPI 4-5 az esetek 14,2%-a (35/247). A betegek majdnem fele, 46,2%-a (114/247) általános állapotát tekintve ECOG 2-4-es volt. A vizsgált betegeknek 74,1%-ánál előrehaladott stádiumot (III-IV) állapítottunk meg a diagnóziskor, mely az irodalmi adatokkal összehasonlítva magasabb arányt jelent. Nodális megjelenésű DLBCL-t az esetek 74,9%-ában (185/247) dokumentáltunk, míg az extranodális betegség aránya 25,1 %-nak (62/247) bizonyult. A páciensek többsége (94,7%) R-CHOP vagy hasonló kezelést kapott első vonalban.

4.2. Immunhisztokémia eredmények

Összesen 234 betegnek volt értékelhető IHC eredménye. A MYC, BCL2, BCL6 és MUM1 protein expresszió aránya 52,1%, 66,2%, 72,6% és 78,6 % volt. A DEL (MYC és BCL2 koexpresszió) aránya a vizsgált anyagunkban 33,3% volt, és nem fordult elő szignifikánsan gyakrabban a non-GCB altípusban (P=0,112).

MIB-1 antitesttel meghatározott magas proliferációs indexet (>90%) 26,2%-ban találtunk.

A Hans algoritmus szerint meghatározott non-GCB eredetű DLBCL aránya 63,7 % (149/234 eset) volt, a GCB eredetű alcsoport aránya pedig 36,3% (85/234 eset). A Hans besorolás ebben a tanulmányban megbízhatónak bizonyult, mivel más munkacsoport által GEP vizsgálat során azonosított, differenciáltan expresszált gének, valamint a Hans klasszifikáció alapján a DLBCL esetek 82,6%-ban azonos besorolást nyertek.

4.3. Interfázis FISH eredmények

Összesen 220 betegnek volt értékelhető FISH eredménye. FISH vizsgálattal *MYC* transzlokációt 16 esetben találtunk (7,3%) és ezek mindegyike *MYC* protein pozitivitást is mutatott. Összesen 4 esetben (1,8%) detektáltunk *MYC* kópiaszám nyerést.

A *BCL2* transzlokációt 7,3 %-ban találtunk, és minden eset a GCB csoportba tartozott (p<0,001). *BCL2* kópiaszám nyerés az esetek 14,1%-ában volt jelen. A leggyakoribb citogenetikai eltérés a *BCL6* transzlokáció volt, az esetek 21,4 %-ában detektáltuk, és

szignifikánsan gyakrabban fordul elő a non-GCB alcsoportban ($p=0,006$). *BCL6* gén nyerést összesen 2 esetben találtunk.

MYC és a *BCL2* transzlokáció együttes előfordulása, ún. „double hit limfóma” 4 esetben volt jelen, és mindegyik eset a GCB csoportba tartozott. Vizsgálati anyagunkban mindhárom gént érintő aberráció nem fordult elő.

4.4. Túlélési eredmények

Az átlagos 52 hónapos követési idő (tartomány:0-131 hónap) alatt 140 beteg esetében észleltünk progressziót vagy relapszust. A kezelésre adott általános válaszarány 78,4% és a komplett remisszió aránya 47% volt. Az EFS24 56,2% volt Kaplan-Meier becsléssel meghatározva (CI:50,4-62,8%). Az 5-éves OS 45,4%-nak adódott (CI:39,5-52,1%).

Az IPI érték és a *BCL6* protein expresszió volt a teljes- és az eseménymentes túlélésnek is szignifikáns prediktora az egyváltozós analízis eredményei alapján. A magasabb IPI érték rövidebb túléléssel társul, míg a *BCL6* protein pozitívitas kedvező prognózist jelent. A MUM1 pozitívitas szignifikánsan kedvezőtlenebb eseménymentes túléléssel jár, a teljes túlélés esetében azonban nem tudtunk különbséget kimutatni MUM1 negatív és pozitív csoport között. A *BCL6* átrendeződésnek, a *BCL2* gén kópiaszám nyeresnek, az *IGH::MYC* és *IGH::BCL2* transzlokációnak nincs prognózist befolyásoló szerepe. Eredményeink alapján a Hans algoritmus szerint meghatározott GCB és non-GCB alcsoportok teljes- és eseménymentes túlélése nem különbözik szignifikánsan. A DEL fenotípus esetén sem volt szignifikáns OS vagy EFS különbség a non-DEL esetekkel összehasonlítva.

Az 1. táblázat mutatja be 220 beteg Cox-féle regresszió analízisének eredményeit. A többváltozós számítás szerint a magas IPI érték bizonyult az OS és EFS szignifikáns független negatív, míg a magas (>90%) MIB-1 és a *BCL6* protein expresszió szignifikáns független pozitív prediktorának.

5. táblázat: Teljes- és eseménymentes túlélés Cox regresszió analízise

	Teljes túlélés			Eseménymentes túlélés		
	HR	CI	P-érték	HR	CI	P-érték
Nem	0,723	0,501–1,106	0,094	0,817	0,551–1,212	0,315
IPI						
IPI 1	ref.			ref.		
IPI 2	4,732	1,952– 11,474	<0,001*	3,698	1,502–9,106	0,004*
IPI 3–5	10,45 1	4,515– 24,193	<0,001*	8,600	3,702–19,976	<0,001*
CD10 expresszió	1,581	0,975–2,566	0,063	1,626	0,975–2,713	0,063
BCL6 expresszió	0,649	0,425–0,990	0,045*	0,623	0,398–0,976	0,039*
MUM1 expresszió	1,194	0,694–2,053	0,523	1,454	0,789–2,679	0,230
MIB-1>90%	0,581	0,364–0,927	0,023*	0,597	0,367–0,971	0,038*
MYC expresszió	1,071	0,724–1,585	0,732	1,141	0,758–1,719	0,528
BCL2 expresszió	0,993	0,656–1,503	0,973	0,952	0,6183–1,466	0,824
BCL6 transzlokáció	0,967	0,617–1,514	0,883	1,057	0,667–1,676	0,813
BCL2 kópiaszám nyerés	0,984	0,589–1,643	0,950	1,105	0,649–1,882	0,713

A molekuláris markereket tekintve a referencia csoport mindig a negatív. A csillaggal jelölt adatok statisztikailag szignifikánsak.

n.a: nincs adat (még nem érték el a medián túlélést vagy nincs elég adat)

5. Összefoglalás

Jelen vizsgálatban IHC és FISH módszereket alkalmaztunk rituximabbal kezelt DLBCL-es betegek szövetmintáin, és az eredmények alapján határoztuk meg a COO szubtypusokat a Hans algoritmus szerint. Az általunk vizsgált betegcsoportban a COO fenotípusok között nem volt szignifikáns különbség sem a teljes-, sem az eseménymentes túlélést tekintve. Ez az eredmény meglepő volt, mert korábbi vizsgálatok a GCB alcsoport szignifikánsan jobb túlélési adatait demonstrálták.

A BCL6 és a magas MIB-1 expresszió (>90%) pozitív prognosztikai hatással bír mind a teljes-, mind az eseménymentes túlélésre. Vizsgálatunk eredményei alapján az OS és az EFS legerősebb független rizikófaktora továbbra is az IPI. Ezek alapján még a rituximab érában is jelentős különbség van a különböző IPI csoportok túlélése között.

Kutatásunknak számos erőssége és korlátja van. Vizsgálatunk hátránya a retrospektív jellege, ennek következtében bizonyos analíziseket adathiány miatt nem tudtunk elvégezni, ezt tükrözi a vizsgálatból kizárt betegek száma is. Kiemelendő a bevont betegszám (247 DLBCL-es beteg 7 magyar centrumból), mely részletes és reprezentatív túlélés elemzést tett lehetővé. Ezek az eredmények tovább pontosíthatják a DLBCL-es betegek prognózis becslését, és hozzájárulhatnak további vizsgálatok tervezéséhez ebben a témában.

6. Az új eredmények összefoglalása

1. Vizsgálatunk az első magyar multicentrikus, reprezentatív, nagyszámú DLBCL-es betegeket magában foglaló tanulmány, mely a prognosztika alapját képező immunhisztokémiai és citogenetikai adatok feldolgozása mellett részletesen értékeli a betegek túlélési adatait.

2. Kutatásunk igazolja DLBCL-ben a BCL6 fehérje mind az OS-re, mind az EFS-re gyakorolt független, pozitív prediktív szerepét a poszt-rituximab érásban. Vizsgálatunk alapjául szolgálhat további prospektív, a B-sejt differenciáció génjei által kódolt proteinek prognosztikai szerepét vizsgáló tanulmányok tervezéséhez DLBCL-ben

3. Tudomásunk szerint mi vizsgálatunk az első nemzetközi szinten is, mely a magas MIB1 expresszió (>90%) független pozitív prediktív értékét bizonyítja mind az OS-t, mind az EFS-t tekintve DLBCL-ben.

4. Vizsgálataink megerősítik az EFS24 prediktív szerepét in vivo klinikai és radiomikai paraméterek alapján DLBCL-es betegekben

5. Munkacsoportunk egyedülálló vizsgálatban igazolta a RIT hatékonyságát relabáló vagy refrakter DLBCL-ben olyan esetekben, amikor az autológ őssejt átültetés nem elérhető. Ennek a terápiás modalitásnak jelenleg nem indikációja a DLBCL Magyarországon. Eredményeink alapján a RIT-nek lenne létjogosultsága olyan refrakter vagy relabáló DLBCL-es betegek esetében, akik az autológ őssejt átültetést nem vállalják, vagy nem alkalmasak rá.

A disszertáció alapját képező publikációk

A Balikó, Z Szakács, B Kajtár, Z Ritter, A Gyenesei, N Farkas, L Kereskai, I Vályi-Nagy, H Alizadeh, L Pajor (2023) Clinicopathological Analysis of Diffuse Large B-cell Lymphoma Using Molecular Biomarkers: A Retrospective Analysis from 7 Hungarian Centers. Front. Oncol. 13:1224733. doi: 10.3389/fonc.2023.1224733 (Q1, IF: 5.738)

Szakács Z, Lal A, Kristensen J, Farkas N, Ritter Z, Kiss S, Alizadeh H, **Balikó A.** ⁹⁰Y-ibritumomab Tiuxetan in B-cell Non-Hodgkin lymphomas: Real-world Data From the United Arab Emirates. *Adv Radiat Oncol.* 2021 Dec 26;7(5):100882. doi: 10.1016/j.adro.2021.100882 (Q1, IF: 3.08)

Ritter Z, Papp L, Zámbo K, Tóth Z, Dezső D, Veres DS, Máthé D, Budán F, Karádi É, **Balikó A, Pajor L, Szomor Á, Schmidt E, Alizadeh H.** Two-Year Event-Free Survival Prediction in DLBCL Patients Based on *In Vivo* Radiomics and Clinical Parameters. *Front Oncol.* 2022 Jun 8;12:820136. doi: 10.3389/fonc.2022.820136. (Q1, IF: 5.738)

Pajor, L., Kun, J., Herczeg, R., Gálik, B., Ritter, Z., **Baliko, A.**, Hegedűs, G., Barna, T., Czifra, J., Pálvölgyi, A., Östör, G., Babarczi, E., Ligeti, E., Kránitz, N., Bali, O., Bodor, A., Tiszlavicz, L., Pajor, G., Kajtár, B., Kereskai, L., Tornóczki, T., Alizadeh, H., Gyenesei, A., & Vályi-Nagy, I. (2023). A diffúz nagy B-sejtes limfóma fenotipikus, citogenetikai és expressziós profil heterogenitása – Magyarországi multicentrikus tanulmány, *Hematológia–Transzfuziológia*, 55(4), 154-163.

Egyéb publikáció

A. Mikó, R. Csalódi, S. Kosztolányi, Á. Nagy, Á. Szomor, O. Tóth, J. Pammer, Z. Kohl, E. Sziládi, **A. Balikó**, and H. Alizadeh, “Drug-induced thrombotic microangiopathy caused by ponatinib,” *EUROPEAN JOURNAL PHARMACEUTICAL AND MEDICAL RESEARCH*, vol. 6, no. 5, pp. 589–595, 2019.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok elsősorban témavezetőmnek, Dr. Alizadeh Hussainnek, aki a kutatás tervezésétől annak megvalósításán át, az adatok értékeléséig mindenben segített, tanított, tanácsokkal látott el. Mindvégig biztatott, ösztönzött a munkám a során, és átsegített a nehézségeken.

Hálás vagyok Dr. Pajor László Professzor Úrnak, hogy részt vehettem a kutatásban, és az eredményeket feldolgozhattam. Köszönettel tartozom neki, hogy az alkalmazott módszertant általa megismerhettem.

Köszönettel tartozom, Dr. Kajtár Bélának, aki mindig rendelkezésemre állt, ha kérdésem merült fel, és a tanulmányaimhoz pedig irodalmi forrásokat biztosított.

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Szakács Zsoltnak, aki a statisztikai eredmények értékelése mellett a publikációk elkészítését is segítette.

Köszönetet mondok Dr. Farkas Nelinek a statisztikai számítások elvégzéséért, valamint az adatelemzésben nyújtott támogatásáért.

Köszönöm kollégáimnak Dr. Csalódi Renátának és Dr. Sziládi Erzsébetnek, hogy támogatták a Ph. D tanulmányaimat.

Hálás vagyok a férjemnek, a szüleimnek, a férjem szüleinek, gyerekeimnek, hogy a munkám végzéséhez szükséges nyugodt otthoni légkört megteremtették számomra. Férjemnek külön köszönöm a rengeteg informatikai segítséget.