

Válasz Dr. Varga Gyula kandidátus, egyetemi tanár opponensi véleményére

Köszönetemet fejezem ki Varga Gyula professzor úrnak, hogy doktori értekezésem bírálátát elvállalta, köszönöm figyelemre méltó új eredményeim kiemelését és azt, hogy elegendőnek tartja az MTA doktori cím megszerzéséhez és az értekezésem nyilvános vitára bocsátásához.

Megjegyzésére és kérdéseire válaszaim sorrendben a következők:

1. Az időintenzifikált kifejezés arra utalna - és megkülönböztetésre azért használtuk – mivel a betegek itt a szokásosnál rövidebb idő alatt kapták meg a polikemoterápiát (BEACOPP 14 napos, ABVD 10 napos) és a dózisintenzitás növelése nem a citosztatikumok adagjának emelése miatt következik be (emelt dózisu BEACOPP, stb.). A kemoterápia rövidítésére a KT jelzést alkalmaztuk, mivel a CT a computer tomographiára utalt. Ezekért, valamint a gyengébb minőségű – de időrendben beillesztett - szövettani képekért és az ábrák néhol halványabb színezéséért elnézést kérek.

2. A gondozott HL-es betegeink HCV infekciója mintegy tizenkétszerese, HGV infekciója mintegy másfélszerese volt a magyarországi véradókénak, a HBV infekció gyakorisága lényegében nem különbözött. Ebből arra a következtetésre jutottunk, hogy a HCV-nek akár etiológiai szerepe is lehet HL-eseknél. E véleményünk alapjául az alábbiak szolgáltak:

A: A HCV és HGV lymphotrop tulajdonságúak. A HCV és HGV RNS és fehérje termékeik kimutathatóak a lymphocytákban, melyek az EBV-hez hasonló mechanizmussal képesek a celluláris onkogéneket (c-myc, bcl-2) aktiválni és sejtranszformációt okozni. Másik lehetséges mechanizmus, hogy a HCV és HGV krónikus antigén stimulusként lymphoid hyperplasiát okozva a folyamat késői szakaszán a lymphocyták klonális expansiója jön létre és alakul ki lymphoma (Brind AM: Leuk Lymph 1996; 21: 127-30, Pozzato G: Leuk Lymph 1996; 22: 53-60).

B: A HL, mint alapbetegség, az alkalmazott kezelések csökkent immunreaktivitású állapotot eredményeznek, melyben a korábbi hepatitis infekció aktiválódhat, vagy a beteg fogékonyabb az új infekcióra. Lymphomás betegeknél a HBV infekció aktiválódásának 83%-át a KT-és és corticosteroid kezeléssel hozták összefüggésbe, az esetek 37%-ában halálos kimenetelű volt a reaktiválódás, fatális kimenetel az anti-HBe pozitív betegeknél következett be (Markovic S: Hepatogastroenterology 1999; 46: 2925-30). A HCV reaktiválódását NHL-es, illetve HL-es betegeknél is vizsgálva, 2 esettől eltekintve nem tapasztalták (Zuckerman E: Cancer 1998; 83: 1224-30, Vento S.: Lancet 1996; 347: 92-3, Zuckerman E: Cancer 1998; 83: 1224-30).

C: A HCV, HGV, HBV hasonló módon terjednek, ennek ellenére egyedül a HCV infekció gyakorisága tért el jelentősen HL-eseknél a kontrollhoz képest.

Természetesen a kérdés jobban eldönthető lenne, ha a HL diagnosztizálása előtt is történt volna hepatitis infekció vizsgálat. Másik lehetőség, hogy a HCV vagy HGV pozitív betegek nyomon követésével a kialakuló HL gyakoriságot hasonlíttuk az átlagpopulációhoz.

3. Az eredményeinket összefoglaló közleményünk végén, mi is feltettük azt a kérdést, hogy az emelkedett **CD4⁺CD25^{bright} sejtszám a betegségre hajlamosító tényező-e** vagy a betegség következménye. A válasz kiderítéséhez olyan egyének regulatív T sejtjeit kellene megvizsgálnunk, akikről tudjuk, hogy majd a későbbiekben HL-esek lesznek. Mindenesetre a CD4⁺CD25^{bright} sejtek számának kimutatható markáns emelkedése az aktív stádiumban lévő HL-es betegek perifériás vérében és nyirokcsomóikban, valamint az évek óta tumormentes betegek perifériás vérében is inkább a HL-re hajlamosító immunregulációs tényezőre utal.

4. Az országos epidemiológiai felmérés összevetése nagyobb intézetek adataival valóban eltérő lehet, részben az eltérő vizsgálati időszakok, eltérő „vonzáskörzetek” miatt, és a „progresszív” esetek miatt is, ezért ezek összehasonlítása nem is volt célunk. Az országos adatok felmérése egy viszonylag rövid időintervallumban (2000-2003) történt, míg az NLPHL vizsgálat az 1995-2004 között kezelt betegeknél, két intézetben. Az epidemiológiai jellegzetességek változását célszerűbb ugyanabban az intézetben kezelt betegeknél, időszakonként vizsgálni, ha elég sok beteg adata áll rendelkezésünkre. Emiatt leginkább országrészek vagy országos adatok feldolgozása lenne folyamatosan célszerű, ehhez azonban nem mindig vannak adatok és kapacitás.

5. A NS altípus aránya valóban növekedést mutat, pontos megfogalmazásom szerint „egyre inkább a fejlett-iparosodott országokra jellemző”, de valóban még nem éri el a fejlett országokra jellemző arányt.

A cLP vagy inkább cLR korgörbéje valóban különbözik az országos és az NLPHL-es vizsgálatban, csak az egyikben a betegek aránya %-ban, a másikban esetben van feltüntetve - ez magyarázhatja az eltérést.

6. A felmérést akkor kezdtük el, amikortól a REAL klasszifikációban pontos (immun)hisztológiai definícióval elkülönítették az **NLPHL-t** a klasszikus HL-től. Korábban is volt ez az entitás - nem vitatjuk, csak nem különültek el lymphocytá gazdag (NLPHL és cLRHL) formák. Definíció szerint a daganatos L&H vagy „popcorn” sejtek NLPHL-ben CD20 és nem CD30/ esetleg CD15 pozitívak, ez az immunhisztokémiai különbség a döntő. A felmérésbe bevont 536 beteg patológiai ellenőrzése elegendő szakmai és anyagi terhet jelentett, nem gondoltunk ez alapján korábbi periódusban kezelt betegek mintáinak újraértékelésére.

7. Mellékpajzsmirigy ellenes AT szűrést csak azért végeztük azoknál a betegeknél, akik pajzsmirigyellenes antitesttel rendelkeztek, mivel ezeknél autoimmun folyamat más szerv,

jelesen a pajzsmirigy ellen már bizonyított volt. Feltételeztük, hogy itt a gazdaszervezet hajlama, vagy a kapott KT és/vagy a helyi RT – hasonló autoimmun folyamatot indíthat el a mellékpajzsmirigynél is. Természetesen a költségekkel is számolnunk kellett.

8. Kettős izotóp vizsgálattal (DISA) 42 betegünknel észleltünk myocardiális metabolicus és/vagy perfúziós zavart. A hagyományos cardiovascularis (CV) rizikófaktorok közül a hypertonia, a diabetes mellitus, a hyperlipidaemia, a hyperuricaemia és a dohányzás előfordulását vizsgáltuk. Tizenöt betegnek (35,8%) nem volt hagyományos CV rizikófaktora, egy rizikófaktor 9 (21,4%), míg kettőt szintén 9 (21,4%), hármat 7 (16,6%), és négy illetve öt rizikófaktorot pedig 1-1 (2,4-2,4%) betegnél találtunk.

A carotis eltérések vizsgálata során a CV rizikófaktorok előfordulását vizsgálva azt találtuk, hogy a nyaki RT-ben részesült és kóros, pozitív carotis doppler lelettel rendelkező betegek mindössze 16,7%-a volt rizikómentes (20,8%-nak 3 vagy több rizikófaktora volt). Az irradiációban nem részesült, kimutatható carotis károsodás nélküli betegeknél 55,3%-ban nem volt egy rizikófaktor sem, és mindössze 7,9%-nak volt 3, vagy több rizikófaktora (az értekezés 81. oldalán 35. ábra mutatja be). Ezek az adatok is azt támasztják alá, hogy a károsító kezelések mellett a hagyományos CV rizikófaktoroknak az eliminálása és hatékony kezelése ebben a betegcsoportban igen fontos.

9. A vizsgált időszak (1975-1994) elején még sokkal gyakrabban alkalmaztunk az akkori kezelési elveknek megfelelően elsődlegesen és önállóan **sugárkezelést** (sokáig I-III/A st=RT), emiatt tűnhet soknak a csak RT-t kapók száma. Az RT aránya ma is jelentős, hiszen még standard, hogy korai stádiumban (összes beteg 55-60%-a) KT után a kiindulási területre érintett mezős RT szükséges, illetve előrehaladott stádiumban a csak PR-be került betegek lokális reziduuma esetén érintett mezős RT-s kiegészítés javasolt. Így a betegek kb. kétharmada ma is kap(hat) RT-t - természetesen korszerűbb technikai körülmények között és kisebb dózissal/volumennel - így a késői szövődmények csökkenése is várható.

A kérdezett hazai adatok között említeni kell ebből az időszakból Varga Gyula és mtsai 1975-ben az Orvos Hetilapban (119: 2881-2888) közölt 49 betegét, közülük 17 (35%) csak RT-t, 32 KT±RT kapott, az 5. táblázatuk alapján csak 11-en nem kaptak RT (összes RT 70%). Iványi és Rák 1975-1986 között 66 HL-es beteget kezeltek, közülük 35% csak RT-t, 33% CMT-t és 32% csak KT-t kapott első kezelésként (Orv. Hetil 129: 339-346, 1988). Német munkacsoport vizsgálta hosszan túlélőkben a fatigue előfordulását. 1981-1993 között 2502 beteget kezeltek (a korábbi 5. kérdéshez még érdekes lehet, hogy itt csak a betegek 55%-ának volt NS a szövettani altípusa), 16% csak RT-ben, 51% CMT-ben részesült, és csak 33% kapott kizárólag KT-t. (Rüffer JU, GHLSG: Eur J Cancer 39: 2179-86, 2003). Greil és mtsai életminőség vizsgálata során az 1969-1994 között kezelt betegeknél végzett vizsgálatot, 225

beteg közül 31,1% csak RT-ben, 40,9% CMT-ben részesült (Greil R és mtsai: Eur J Cancer 35: 698-706, 1999). Az itt bemutatott rendelkezésre álló hazai és néhány kiragadott nemzetközi adat is a mi adatunkhoz hasonló első kezelési modalitási arányokat mutat.

10. A krónikus fáradtság az RT alkalmazásával mutathat összefüggést, mivel itt a leggyakoribbak a késői mellékhatások, bár a korábban idézett közleményben (Rüffer és mtsai) sem találtak összefüggést a kezelési módok és a krónikus fáradtság kialakulása között. A fokozott betegségtudat, az aggodás, a testi és lelki jólét érzésének csökkenése jellemző még a gyógyult HL-es betegekre is. Kevés beteg rehabilitációja történt meg a korábbi időkben - nem is volt cél - stabil rokkant nyugdíjas kategória volt az akkor még majdnem menthetetlennek gondolt betegcsoport. A jobb szupportáció, kevésbé toxikus terápiák, az ún. minimális kuratív kezelés, az elért kezelési eredmények, gyógyulás más aspektusba helyezte ezen betegek társadalmon belüli helyzetét, és rehabilitációját. A betegek többségénél a HL egyre inkább csak egy átmeneti állapot, ez visszailleszkesedésüket is megkönnyít(het)i. Gondozásuk során azonban fokozottan oda kell figyelni és fel kell ismernünk ha mégis kialakul a krónikus fáradtság szindróma, melynek diétás, életmódbeli és gyógyszeres kezelése is lehetséges.

Végezetül ismét köszönöm professzor úr észrevételeit és pozitív véleményét.

Debrecen, 2012. január 12.

Dr. Illés Árpád