

dc_28_10

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**ETIOPATOLÓGIAI, KLINIKAI SAJÁTOSSÁGOK,
ÉS A KEZELÉSEK KÉSŐI SZÖVŐDMÉNYEINEK
VIZSGÁLATA HODGKIN LYMPHOMÁBAN**

Dr. Illés Árpád



DEBRECENI EGYETEM, ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET, III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA

Debrecen, 2010

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	3
1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	8
1.1 TÖRTÉNETI HÁTTÉR, OSZTÁLYOZÁSOK, MEGHATÁROZÁSOK	8
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	9
1.3 ETIOLOGIA, PATOGENEZIS, PATOMECHANIZMUS	10
1.4 KLINIKAI JELLEMZŐK, DIAGNOSZTIKA, STÁDIUM, PROGNÓZIS	12
1.5 KEZELÉS.....	14
1.6 KEZELÉSI SZÖVŐDMÉNYEK	16
1.7 A BETEGEK GONDOZÁSA ÉS ELLENŐRZÉSE, VÁRHATÓ PROGNÓZIS...17	
1.8 SZEMÉLYES TAPASZTALATOK	17
2. CÉLKITŰZÉSEK, ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK	18
3. BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	25
3.1 BETEGEK, ANYAGOK, ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK	25
3.2 MÓDSZEREK	28
3.2.1 LMP1 és EBNA2 fehérjék immunhisztokémiai kimutatása Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban	28
3.2.2 EBER RNS in situ hibridizációval történő kimutatása Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban	29
3.2.3 HCV, HGV kimutatása nested PCR-rel	29
3.2.4 Lymphocyt szubpopulációk meghatározása áramlási cytometriával a regulatív T-sejtek vizsgálata során.....	30
3.2.5 CD4 ⁺ IL-10 ⁺ és CD8 ⁺ IL-10 ⁺ sejtek intracytoplazmatikus jelölése és meghatározása áramlási cytometriával	31
3.2.6 Eosinophilia vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban	32
3.2.7 Hízósejtek vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban...32	
3.2.8 Kezelés után visszamaradó reziduális lymphomás szövet életképességének vizsgálata ¹⁸ FDG-PET-tel	33
3.2.9 Pajzsmirigy funkció vizsgálata hormonszintek meghatározásával.....	34
3.2.10 Pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy ellenes antitestek vizsgálata.....	34
3.2.11 Hagyományos cardiovascularis vizsgáló eljárások	35
3.2.12 A myocardium késői károsodásának a vizsgálata kettős (dual) izotóp F-18 FDG és Tc-99m MIBI SPECT-el.....	35
3.2.13 A fogászati és parodontológiai állapot felmérésére használt módszerek	36
3.2.14 Krónikus fáradtság és életminőség felmérése EORTC (quality of life core 30 version 3) kérdőív segítségével	37
3.2.15 Gyógyult Hodgkin lymphomás betegeink egészségi állapotának felmérése a kezelések késői szövődményeinek tükrében	38
3.2.16 Statisztikai analízisek	38
4. EREDMÉNYEK.....	39
4.1 ETIOPATOLÓGIAI SAJÁTOSSÁGOK	39
4.1.1 EBV asszociáció vizsgálata magyarországi Hodgkin lymphomában, hatása a kezelési és túlélési eredményekre	39

4.1.2	HCV, HGV vizsgálata Hodgkin lymphomás betegeinknél	42
4.1.3	CD4 ⁺ /CD25 ⁺ "bright", CD4 ⁺ /IL-10 ⁺ , CD8 ⁺ /IL-10 ⁺ regulatív T sejtek vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek perifériás vérében	44
4.1.4	Hodgkin lymphoma és autoimmun kórképek társulásának vizsgálata	45
4.1.5	Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban	46
4.2	KLINIKAI JELLEMZŐK	48
4.2.1	Hodgkin lymphoma országos epidemiológiai és kezelési adatainak felmérése	48
4.2.2	A noduláris lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma klinikopatológiai jellemzőinek felmérése	53
4.2.3.1	Hodgkin lymphomás betegeink kezelése során szerzett tapasztalatok bemutatása	56
4.2.3.2	Hodgkin lymphoma természetrajzának időbeli változásának vizsgálata	59
4.2.3.3	Refrakter és relabált Hodgkin lymphomás betegeink vizsgálata	63
4.2.4	A ¹⁸ FDG-PET prognosztikai értékének meghatározása reziduális lymphomás szövet életképességének vizsgálatában a betegek hosszú távú követése alapján	64
4.3	A KEZELÉSEK KÉSŐI SZÖVŐDMÉNYEINEK VIZSGÁLATA	66
4.3.1	Pajzsmirigy eltérések, különösen a hypothyreosis és thyroiditis vizsgálata remisszióban lévő Hodgkin lymphomás betegeknél	66
4.3.2	Mellékpajzsmirigy károsodás vizsgálata kezelt Hodgkin lymphomás betegek között	70
4.3.3	Cardiovascularis szövődmények vizsgálata	71
4.3.3.1	Valvulopathia és pericardialis eltérések vizsgálata komplett remisszióban lévő Hodgkin lymphomás betegeknél	71
4.3.3.2	A myocardium (perfúziós és metabolikus) késői károsodásának vizsgálata	73
4.3.3.3	Arteria carotis eltérések vizsgálata kezelt Hodgkin lymphomás betegeknél	77
4.3.4	Fogászati és parodontológiai státusz felmérése	82
4.3.5	Krónikus fáradtság és életminőség vizsgálata Hodgkin lymphomában	83
4.3.6	Gyógyult Hodgkin lymphomás betegeink egészségi állapotának felmérése a kezelések késői szövődményeinek tükrében	86
	5. MEGBESZÉLÉS	88
	6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	113
	7. IRODALOMJEGYZÉK	116
8.1	AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK	130
8.2	EGYÉB IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	136
8.3	KÖNYVFEJEZETEK	144
	9. SCIENTOMETRIA	145
	10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	146

Rövidítések jegyzéke

ABVD: adriablastin, vinblastin, bleomycin, dacarbazin

aHSCT: autológ haemopoeticus őssejt (stem cell) transzplantáció

aHTG: anti humán thyreoglobulin antitest

AIDS: aquired immunodeficiency syndrome

ALCL: anaplasias nagysejtes lymphoma

ALK: anaplasias lymphoma kináz

ALPS: autoimmun lymphoproliferatív szindróma

AML: akut myeloid leukémia

ANOVA: analysis of variances

AT: antitest

aTPO: antithyreoida-peroxidáz (antitest)

BAFF: B-sejt aktiváló faktor

bcl-2: B-sejtes lymphoma -2

BSA: borjú szérum albumin

BEACOPP: bleomycin, etoposid, adriablastin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon

BMI: testtömeg index (body mass index)

cHK/cHL: klasszikus Hodgkin kór/lymphoma

CABG: coronary artery bypass grafting

CAD: koszorúsér betegség (coronary artery disease)

CD: differenciálódási antigén (cluster of differentiation)

CEP: Lomustin, etoposid, prednimustin

CHOP: cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednisolon

CMT: kombinált kemo- és radioterápia (combined modality treatment)

C(V)OPP: cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon

COPP/ABV: cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon/adriablastin, bleomycin, vinblastin

CT: computer tomographia

CTLA: cytotoxicus T-lymphocyta antigén

CV: cardiovascularis

CVP: cyclophosphamid, vincristin, prednisolon

Cx: arteria coronaria circumflexa

dc_28_10

DEOEC: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

DHAP: ciszplatin, citarabin, dexametazon

DISA: dual-isotope simultaneous acquisition SPECT

DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma

DMFT: szuvas, hiányzó, tömött fogak (decayed, missed, filled teeth)

DNS: dezoxiribonukleinsav

dNTP: dezoxiribonukleotid-trifoszfát

E2A: Immunglobulin enhancer-binding factor E12/E47

EBF: early B cell factor

EBER: Epstein-Barr vírus korai RNS

EBNA: Epstein-Barr vírus nukleáris antigén

EBV: Epstein-Barr vírus

EDTA: etilén diamin tetraecetsav

EF: ejekciós frakció

EF-RT: kiterjesztett mezős (extended field) radioterápia

EFS: eseménymentes túlélés (event-free survival)

EKG: elektrokardiogram

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

EMA: epitheliális membrán antigén

EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer

FA: fatigue (krónikus fáradtság)

FDC: follicularis dendriticus sejt

¹⁸FDG-PET: 18-fluorodezoxi-glükóz pozitron emissziós tomographia

FISH: fluorescens in situ hibridizáció

FITC: fluorescein jelzett antitest

FLIP: FLICE (kaspáz-8) inhibitor protein

FOXP3: forkhead box P3

fT3: szabad trijód-tironin

fT4: szabad tiroxin

GHSG: Német Hodgkin Lymphoma Munkacsoport (German Hodgkin Study Group)

HE: hematoxin-eosin (festés)

HbsAg: hepatitis B felszíni antigén

HBV: hepatitis B vírus

HCV: hepatitis C vírus

HDT: nagy dózisú kezelés (high dose treatment)
HGV: hepatitis G vírus
HLA: humán leukocita antigén
HIV: humán immundeficiencia vírus
HK/HL: Hodgkin kór/lymphoma
HRSs: Hodgkin, Reed-Sternberg sejt
IAP: inhibitor of apoptosis proteins
ICAM: intracelluláris adhéziós molekula
ICE: ifosfamid, carboplatin, etoposid
ICMA: immunokemiluminometrikus assay
IFN: interferon
IF-RT: érintett mezős (involved field) radioterápia
IGEV: ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednisolon
IHC: immunhisztokémia
I κ B: NF- κ B inhibitora
IL: interleukin
IMT: intima-média vastagság
IN-RT: érintett nyirokcsomó (involved nodal) radioterápia
IPS: nemzetközi prognosztikai érték (International Prognostic Score)
ISH: in situ hibridizáció
ISZB: ischaemias szívbetegség
JAK: Janus kináz
KT: polikemoterápia
KR: komplett (teljes) remisszió
KR(u): (bizonytalan) komplett/teljes remisszió
LAD: bal elülső leszálló coronaria ág (left anterior descending coronary artery)
LAG: bipedal hasi lymphangiographia
LAG-3: lymphocita aktivációs gén-3
L&H: lymphocita-histiocita
(c)LD: (klasszikus) lymphocita (szegény) depléción
LMP: látens membrán protein
(c)LP: (klasszikus) lymphocita predomináns
(c)LR: (klasszikus) lymphocita gazdag (rich)
(c)MC: (klasszikus) kevert sejtes (mixed cellularity)

MHTT: Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság

MDM: mouse double minute

MIBI: metoxi-izobutril izonitril

MOPP: mustárnitrogén, vincristin, procarbazin, prednisolon

MR(I): magmágneses rezonancia (képalkotás)

MUM1: multiple myeloma oncogene 1

ND: nem osztályozható

NFκB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NHL: non-Hodgkin lymphoma

NK: természetes ölő (natural killer) sejt

NLPHL: nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphoma

NPV: negatív prediktív érték (value)

NR: nem reagáló (non-responder)

NS: nodularis sclerosis

ORR: összes válaszoló aránya (overall response rate)

OS: teljes túlélés (overall survival)

PBS: phosphate buffered saline

PCR: polimeráz láncreakció

PDGF: platelet derived growth factor

PFS: progresszió mentes túlélés (progression free survival)

PMA: forbol-mirisztát-acetát

PMB(C)L: primer mediastinalis B-sejtes lymphoma

PTCA: percutan transluminaris coronaria angioplastica

PTGC: progresszíven transzformált germinális centrum

PTA: percutan transluminaris coronaria angiographia

PR: részleges (parciális) remisszió

R: rituximab

RCA: jobb coronaria ág (right coronary artery)

REAL: Revised European and American Lymphoma Classification

RFS: relapszusmentes túlélés (relapse free survival)

RNS: ribonukleinsav

RS: Raw Score

RT: radioterápia

Rtg: Röntgen

dc_28_10

SD: standard deviáció

SPECT: single photon emission computed tomography

StanfordV: adriablastin,vinblastin,mustárnitrogén,vincristin,bleomycin,etoposid, prednisolon

STAT: signal transducer and activator transcription

sTSH: szuperszenzitív thyreoideastimuláló hormon

TBR: tumor to background ratio

TTBS: Tween 20-at tartalmazó TBS (Tris buffered saline)

TGF: transforming growth factor

Tc: citotoxicus T sejt

Th: T-helper (sejt)

Tr/Treg: regulatív T sejt

T/HrBCL: T-sejt/histiocita gazdag B-sejtes lymphoma

TNF: tumor necrosis factor

TNI: összes nyirokcsomó régió besugárzása (total nodal irradiáció)

TRAF: TNF receptor associated factor

TRAIL: TNF related apoptosis inducing ligand

TRAK: TSH receptor elleni antitest

UH: ultrahang

We: Westergreen

WHO: World Health Organization

XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1 TÖRTÉNETI HÁTTÉR, OSZTÁLYOZÁSOK, MEGHATÁROZÁSOK

A nyirokcsomók illetve a lép megnagyobbodásával és az utóbbi gócos infiltrációjával járó kórképet elsőként Thomas Hodgkin írta le 1832-ben (1). Hosszú ideig Hodgkin-kórnak (HK) nevezték, mivel a betegség infektív, vagy malignus eredete tisztázatlan volt. Ma már ismert, hogy a HK malignus lymphoproliferatív betegség, mely típusos klinikai és morfológiai jellemzőkkel bír.

A betegség eredetének vizsgálatát nehezítette, hogy a HK által infiltrált nyirokcsomók sajátos mikroanatómiai szerkezettel rendelkeznek. A kevés, mindössze 1-2% morfológiailag kóros, daganatos mononukleáris Hodgkin- és multinukleáris Reed-Sternberg sejtet (HRSs) T és B lymphocytákból, histiocytákból, eozinofilekből és plazmasejtekből álló reaktív infiltrátum veszi körbe (2, 3), mely megnehezítette azok vizsgálatát. A szövettani sajátosságok alapján a HK-t nemcsak más nyirokcsomó megnagyobbodással járó kórképektől lehetett elkülöníteni, hanem az évtizedek folyamán számos a HK altípusait megkülönböztető osztályozás alapjául is szolgált. 1966-ban a Rye szimpóziumon négy különböző altípust különítettek el, nevezetesen a lymphocyta predomináns (LP), a kevert sejt (mixed cellularity MC), a nodularis sclerosis (NS) és a lymphocyta depléciós (LD) formát (4). Később a HRSs-ek előalakjainak meghatározásához csontvelői eredetű sejtekre típusos sejtvonalmarkerek megjelenítését kimutató immunhisztokémiai (IHC) módszereket alkalmaztak, ez alapján 1994-ben a REAL klasszifikáció során a HK-t két fő csoportra osztották, a noduláris lymphocyta predomináns és a klasszikus HK-ra (5). A noduláris lymphocyta predomináns formában a daganatos sejtek, a HRS sejtek morfológiai variánsa, az ún. L&H, vagy „popcorn” sejtek B-lymphocyta felszíni markereket (CD19, 20, 22) hordoznak és CD45, EMA pozitívak, míg a klasszikus forma HRS sejtjei csak ritkán (15-20%) B-sejt marker, ellenben CD30 és többségében CD15 antigén pozitívak. Környezetükben többségében T-lymphocyták, histiocyták, eosinophil, neutrophil sejtek és plazmasejtek helyezkednek el. 1994-ben Küppers és mtsai HRS egy-sejt mikrodisszekció alkalmazásával, az immunglobulin (Ig) variábilis régió génjének átrendeződését vizsgálva, először a noduláris lymphocyta predomináns HK esetében bizonyította a klonális B-sejtes eredetet. Ezek a sejtek folyamatos (ongoing) szomatikus mutációt mutató, antigén szelektált centrum germinatívum eredetű B-sejtek. Később a klasszikus HRS sejtekről is bebizonyosodott, hogy szomatikusan mutált immunglobulin variábilis régió génszekvenciával bírnak, bár ongoing szomatikus mutációt nem mutatnak, így ezek feltételezett sejt (sejtes) eredete a pre-apoptotikus centrum

germinatívum B-sejtek (6, 7). Mindezek alapján a 2000-ben megjelenő WHO klasszifikáció már a Hodgkin lymphoma elnevezést használja, klinikopatológiai sajátossága alapján pedig két típusát különbözteti meg, nevezetesen a nodularis lymphocytá predomináns (NLPHL) és klasszikus Hodgkin lymphomát (cHL), mely utóbbin belül a nodular sclerosis, kevert sejtes, lymphocytá (gazdag) rich és lymphocytá (szegény) depléciós altípusokat megtartotta (8, 9, 10, 11). A napi gyakorlatban az is nyilvánvaló volt, hogy vannak olyan lymphomás esetek, melyek nehezen besorolhatók, differenciál diagnosztikai nehézséget jelenthetnek. A korábban szürke zóna lymphomaként megnevezett csoportokból a WHO 2008-as, jelenleg érvényben lévő, 4. osztályozásában már ezért a „B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma” szerepel (10), mely a cHL NS típusa és a primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma (PMBCL) közötti átmeneti formát nevesíti meg. Nem került az osztályozásban felsorolásra a másik, gyakorlati diagnosztikai nehézséget jelentő NLPHL és a T-sejt histiocytá gazdag nagy B-sejtes lymphoma (T/HrBCL) közötti „átmeneti” forma (12). Egyre több adat utal arra, hogy a cHL sem egységes csoport, a cMC és cLD altípusok egy biológiai kontínuum részei lehetnek, a cNS altípus azonban ettől eltérő epidemiológiával, klinikai megjelenéssel és szövettani jellemzőkkel bír (13).

A szövettani altípusok prognózisa más lehet, azonban ezzel kapcsolatban a korábbi évtizedekben ellentmondó adatokat ismertünk meg. Ma nyilvánvaló, hogy a szövettani csoportok/altípusok jellegzetességeit nemcsak a daganatos HRS sejtek/variánsaik és a reaktív sejtes háttér különbözősége, hanem az utóbbi években kimutatott citokin/kemokin és gén expressziós mintázatok eltérései is magyarázzák. Ez alapján ma a kivizsgálás során fontos a pontos immunhisztokémiai diagnózis a szubtípusok/csoportok meghatározására, mivel azok kezelése és prognózisa is eltérő.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A HL az összes lymphoma 12-18%-a. A betegség nemzetközi incidenciája nőknél 0,9-3/100000, férfiaknál 1,5-4,5/100000, kivéve Ázsiát, ahol ritka (14, 15). Hazai incidenciája átlagos, nőknél 1,0-1,3/100000, férfiaknál 1,7-2,6/100000. Évente 160-200 új felnőtt esettel kell számolnunk, gyakoribb a férfiak között (16, 17). A sikeres kezelések következtében prevalenciája egyre nagyobb. Mivel a HL elsősorban a munkaképes korban lévők betegsége, emiatt társadalmi jelentősége túlnő előfordulási arányán. Az összes HL 3-6%-a az NLPHL (18). A korai epidemiológiai vizsgálatok során MacMahon már leírta, hogy a betegség két életkori csúccsal jelentkezik, a 20-35 évesek és az 50-60 évesek körében a leggyakoribb (kivételt

képez ez alól az NLPHL, melyre a 20-40 évesek között kiemelkedő egycsúcsú korgörbe jellemző) (19, 20). A betegek és a betegség jellemzőiben geográfiai eltérések figyelhetők meg, a fejlődő országokra jellemző a gyermekkori csúcs, a cMC/LD altípus és a betegség előrehaladott stádiumban való felismerése. A fejlett országokban inkább a korai felnőttkorban jelentkezik, gyakoribb a cNS altípus és a korai stádium (21). A különböző klinikopatológiai sajátosságok eltérő prognózissal és kezelhetőséggel társulhatnak. A demográfiai és földrajzi jellegzetességek kimutatása, az egyes országok, területek jellemző adatainak elemzése a kockázati tényezők felismeréséhez vezetve segíthet a megelőzésben és a kezelésben is. Továbbá a HL epidemiológiájának vizsgálata hasznos adatokat szolgáltat az etiológiai kutatásokhoz is, mivel a HL-nek kísérletes állatmodellje nem áll rendelkezésünkre.

1.3 ETIOLÓGIA, PATOGENEZIS, PATOMECHANIZMUS

Bár a Hodgkin lymphomával kapcsolatos ismereteink jelentős mértékben gyarapodtak, a betegség etiológiája, patogenezise máig sem egyértelműen tisztázott. Kialakulásában egyaránt szerepe lehet a genetikai fogékonyságnak, immunológiai okoknak és exogén tényezőknek.

A genetikai fogékonyságra utalnak a homozigóta ikerpároknál végzett megfigyelések, melyek szerint ha az ikerpár egyik tagja HL-es, úgy a másiknak a betegségre való kockázata százszorosa a kétpetéjű ikrekhez képest (22). Erre utalhat a HL esetenkénti családi halmozódása is (23). Bár típusos kromoszóma eltéréseket nem tudtak igazolni, de cHL-ben a HRSs-k gyakorlatilag minden esetben kromoszómális eltéréssel bírnak (24), amelyek általában numerikusak, és a HRSs kromoszómális instabilitásához vezetnek. Gyakori a 4q26 régióban a heterozigótáság elvesztése, míg a 6q25 régióban egy tumor szuppresszor gén érintett, melynek specifikus szerepe lehet a HL kialakulásában (25). Komparatív génhibridizációs technikával visszatérő eltéréseket igazoltak a 2p, 9p és 12q karokon, FISH technikával a 9p23-24 lókuszon a JAK42 gén amplifikációja, a 12q14 régióban az MDM2 gén amplifikációja igazolódott, melyeknek fontos szerepe van az apoptózis gátlásban (26, 27). A 2p13-16 lókuszon visszatérő genomikus instabilitása is igazolódott, mely az NFκB, STAT konstitutív aktivitásával és apoptózis rezisztencia kialakulásával járhat (28, 29). Legutóbb a 16p11-13 lókuszon eltéréssel a gyógyszer rezisztencia kialakulását és a terápia refrakteritást hozták összefüggésbe (30). A HRS sejtkultúrák génexpressziós profil vizsgálata azt igazolta, hogy leginkább az aktivált B-sejtekhez hasonlítanak. Jellemzően 27 up- és 45 down-regulált gént azonosítottak, melyek között számos pro- (CD95) és antiapoptotikus (NFκB, TRAF1, cIAP2, cFLIP) molekula érintett. Ezek a vizsgálatok sem adtak választ a HL patogenezisére,

de igazolódott, hogy a legmarkánsabb eltérések a transzkripciós faktoroknál figyelhetők meg, melyek esetleg új terápiás célpontokat jelenthetnek (31).

Az immunrendszer szerepére utal, hogy a betegség gyakoribb a veleszületett vagy szerzett immunhiányos állapotokban és allogén csontvelő transzplantáción átesettek körében is (32, 33). HL-ben régóta ismert a celluláris immundeficiencia, ami már a betegség kezdeti szakaszában is észlelhető, annak előrehaladtával súlyosbodhat, de akár a gyógyult betegekénél is kimutatható. Az immunreguláció zavarára és közös immunológiai háttérre utalhat, hogy HL-hez autoimmun betegségek társulhatnak, másrészt az autoimmun lymphoproliferatív szindrómában (ALPS) a HL kialakulásának rizikója ötvenszeres (34).

Korábban több - főleg epidemiológiai - adat utalt arra, hogy a HL kiváltásában infektív ágens, leginkább ubikviter vírus is szerepet játszhat. Az Epstein-Barr vírus (EBV) etiológiai szerepét a cHL esetek jelentős részében több tényező is alátámasztja: (i) A HL-es betegekénél az EBV ellenes antitest titer már a betegség kialakulása előtt is igazoltan emelkedett. (ii) A cHL háromszor gyakoribb a fiatal felnőttkorban mononucleosis infectiosán átesettek között. (iii) A klonális EBV genom illetve, annak terméke (LMP-látens membrán protein) a cHL esetek 20-80%-ban a HRS sejtekben kimutatható, melynek klonalitása arra utal, hogy a HL egyetlen megfertőzött sejtől alakult ki (24). Az EBV episomális, látens állapotban található, miközben csak a látencia gének expressziója történik, melyeknek szerepük van a gazdasejt túlélésében, a transzformációban és az apoptózis gátlásban. Így az EBNA által kódolt fehérje több virális és celluláris gén aktivátora, az LMP1 konstitucionálisan aktivált CD40 molekulaként viselkedve fokozza a bcl-2 expresszióját, egyes citokinek termelődését, valamint aktiválni képes az NF- κ B transzkripciós faktort. Az LMP2a meg tudja védeni a B-sejteket az apoptózistól akkor is, ha azoknak nincs B-sejt receptoruk, azaz az Ig gén nem funkcionál. Az EBV pozitivitás esetén ezek a történésük magyarázhatják a cHL esetek egy részének kialakulását, az EBV negatív esetekben más lymphotrop vírusok etiológiai szerepe és az ún. EBV „hit and run” mechanizmusa nem nyert eddig bizonyítást (35).

A NLPHL kiváltó okáról és a kialakulás lépéseiről még alig rendelkezünk információval. A HL patomechanizmusában egyre inkább ismertté vált, hogy a HRS sejtek túlélésében kulcsfontosságú szerepe van a reaktív környezeti sejteknek is, hisz ezek kétirányú kapcsolatban vannak egymással (36). A HRSs-ek felszínükön számos sejt jellegzetes felszíni markerét jelenítik meg (pl. CD15, Pax5, CD20, MUM1, CD138, CD30, stb.), mely a HRSs számára molekuláris mimikrit jelent, segíti az antiapoptotikus fenotípus kialakulását (7, 37). A génexpressziós profil vizsgálatok igazolták a B-sejt fenotípus génjeinek általános down-regulációját, ami számos sejtfelszíni molekulát (CD22, CD52), szignál útvonalat (Syk, Blk) és

transzkripció faktort (Oct-2, Bob1, Pu.1) érint, az utóbbiak eredményezik az Ig expresszió csökkenését, hiányát a cHL-ben (24, 36, 38). A kóros differenciálódásban más tényezőknek (E2A, Pax5 Notch1) is szerepe lehet (39, 40, 41). A B-sejt fenotípus elvesztése szintén részét képezi a molekuláris mimikrinek. Számos mechanizmus vezet az NFκB konstitutív aktivitásához, mely az apoptózis rezisztencia kulcsmolekulája, kiemelhető az NFκB inhibitor IκBα szomatikus mutációja, vagy a c-Rel gén genomikus amplifikációja (29, 36, 42, 43). Az NFκB target génjei a cFLIP és a XIAP, melyek a CD95 és a TRAIL mediálta apoptózis gátlásáért tehetők felelőssé (44, 45). Az EBV fertőzött HRS sejtekben kimutatható LMP1 szintén aktiválja az NFκB-t. Másik virális molekula is megjelenítődik, az LMP2a, ami a B-sejt receptort utánozza. Ennek is szerepe lehet az apoptózis kivédésében, a túlélésben.

A cHL-ben az 1-2% HRS sejtet változatos összetételben lymphocyták, macrophagok, eosinophilek, plazmasejtek, stroma sejtek és fibroblastok övezik (36). E környezeti sejtek többsége általában Th2 típusú CD4+ lymphocyták, melyek regulatív sejtek és védik a HRS sejteket a hatékony immunválasztól. Ennek kialakításában szerepe van a HRSs-ek citokin termelésének, köztük az interleukin (IL)-4-nek és IL-13-nak, ami kedvez a sejt-mediált apoptózis kivédésének (36). Valószínű, hogy az IL-13 a HRSs-ek autocrin növekedési faktora is (46), és túlélésüket a CD30, CD30 receptor (CD30L), és a CD40-CD40L kölcsönhatásai is segítik (47). A sejtes háttér és a daganatos mikrokörnyezet összetétele prognosztikai jelentőségű, további vizsgálata nemcsak újabb biológiai markerek, hanem újabb célzott terápiák megismeréséhez is vezethet (48).

1.4 KLINIKAI JELLEMZŐK, DIAGNOSZTIKA, STÁDIUM, PROGNÓZIS

A Hodgkin lymphomás betegek lehetnek panaszmentesek, fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodással jelentkezők, vagy véletlenül, szűrővizsgálatok során kerülnek kiemelésre. Egy részüknél, fogyás, éjszakai izzadás, vagy Pel-Ebstein típusú lázmenet lehet jelen, ezek az ún. B-tünetek. Előfordulhat még bőrviszketés, és jellegzetes lehet, de igen ritka az ún. „whisky-tünet”, mely az érintett nyirokcsomók alkohol fogyasztás utáni fájdalmában nyilvánul meg (49). Ritkán autoimmun jelenségek (pl.: vasculitis, nephrosis, stb.) lehetnek a betegség bevezető tünetei, ami a HL kezelésére megszűnik, kiújulása pedig az alapbetegség relapszusára utalhat (50). A betegség általában a rekesz feletti nyirokcsomó régiókat érinti, de ritkábban csak infradiafragmatikus megjelenés is előfordul. Az esetek 60-80%-ban nyaki vagy supraclavicularis, és több mint felében mediastinalis nyirokcsomó megnagyobbodás észlelhető, amely gyakran jelentős, azaz „bulky” méreteket ölt (51). Általában egyik

nyirokcsomó régióról a szomszédosra terjed, de hematogen szóródás is előfordul, ez magyarázza a csontok, lép, máj megbetegedését. Mellkasi érintettség során per continuitatem ráterjedhet a pleurára, a pericardiumra, a tüdőállományra vagy akár a mellkasfalra is (52, 53). A primer extranodalis kiindulás ritka, leukaemias vérképpel gyakorlatilag nem találkozunk és a központi idegrendszer vagy a gastrointestinalis traktus érintettsége is raritás.

A HL szövettani diagnózisa az érintett nyirokcsomó biopsziáján és immunhisztokémiai vizsgálatán alapszik. A betegség kivizsgálásához, a klinikai stádium megállapításához - a fizikális vizsgálaton túl - rutinszerűen alkalmazzuk a mellkas röntgen (Rtg), hasi és lágyrész ultrahang (UH), valamint a nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei computer tomographiás (CT) vizsgálatokat (52). A gallium-scan vizsgálat napjainkban már visszaszorult (szinte nem is végezzük) az egyre nagyobb tért hódító 18-fluorodezoxi-glükóz pozitron emissziós tomographiának (^{18}F FDG-PET) köszönhetően, melyet a stádium meghatározáshoz, a reziduális tumor életképességének megítéléséhez az utóbbi években már szélesebb körben alkalmaznak (53). Újabban klinikai vizsgálatok részeként a terápia korai hatásának megítélésére kezelés közbeni, ún. interim PET vizsgálatok is történnek (54, 55). A pontos stádium meghatározáshoz szükséges az egyoldali crista iliaca biopszia és laboratóriumi vizsgálatok elvégzése (Westergreen (We), kvalitatív vérkép, kémia, összfehérje, albumin, β 2-microglobulin, HIV teszt, stb.) is (52).

A betegek stádiumbeosztása az 1971-es Ann Arbori elvek 1989-es Cotswolds-i módosítása alapján történik (56, 57). Az a megfigyelés, hogy az azonos klinikai stádiumú betegek prognózisa eltérő lehet, prognosztikai rendszerek keresését, kidolgozását eredményezte, melyek közül hazánkban a korai stádiumokban az EORTC prognosztikai rendszerét, míg az előrehaladott stádiumokban 1998 óta a Hasenclever és Diehl által bemutatott international prognostic score-t (IPS) alkalmazzuk (58, 59). Az EORTC rendszerben kedvezőtlen prognózisra utal, ha az alábbiak közül legalább egy jelen van: 50 évnél idősebb kor, az érintett nyirokcsomó régiók száma >3 , bulky tumor jelenléte, ha a We >50 mm/óra A és >30 mm/óra B stádiumban. Az IPS rendszerben az alábbi tényezők egy-egy pontot érnek, és a 0 pont a legkedvezőbb prognózis: 45 évnél idősebb kor, férfi nem, IV. stádium, albumin <40 g/l, hemoglobin <105 g/l, fehérvérsejt >15 G/l, lymphocytá $<0,6$ G/l vagy $<8\%$. A kedvezőtlen prognosztikai faktorok és ezáltal a rizikó meghatározásának alapvető célja, hogy elkülönítse standard prognózisú betegektől a kedvezőbbeket és a kedvezőtlenebbeket. Az előbbieknél a „standard” terápiánknál redukáltabb kezelést alkalmazhatunk, megkímélve őket a túlkezelés szövődményeitől. A fokozott rizikójú

betegeknél pedig a HL meggyógyításához, az alulkezelés elkerülésére intenzívebb terápiára lehet szükség.

A HL diagnózisának megállapítása után jelenlegi terápiás döntésünkben a szövettani csoport, a betegség kiterjedtsége, azaz stádiuma és a prognosztikai tényezők játszanak szerepet, melyet rizikó adaptált terápiának nevezünk. Természetesen ismerni kell a beteg társbetegségeit, kezelhetőségét is. Másrészt korán figyelni kell arra, hogy ennek ellenére is lehetnek olyan betegek, akiknek a tervezettnél esetleg kevesebb kezelés is elég, vagy akár intenzívebb terápiára sem reagálnak megfelelően. Ezen korai válasz adaptált kezelés meghatározásában az interim ^{18}F FDG-PET/CT vizsgálat van segítségünkre, melynek prognosztikai ereje meghaladja az IPS-t (54). Ma a rizikó- és korai válaszadaptált kezelés kombinálása számos nemzetközi HL szakmai irányelv alapját képezi (60).

1.5 KEZELÉS

A Hodgkin lymphoma kezelésében ma döntően radio- vagy polikemoterápiát (RT, KT), illetve a kettő tervezett kombinációját (CMT) alkalmazzuk (52). Az első átütő sikereket az 1960-as években érték el a sugárkezelés módszerének átdolgozásával. Az 1970-es években megavoltos sugárforrások alkalmazásával nagymezős (EF-RT: extended field/ kiterjesztett mezős) irradiációs kezeléseket alkalmaztak, ami jelentősen megnövelte a betegek túlélését az I-III/A stádiumokban, ugyanakkor súlyos, késői kezelési szövődmények alakultak ki (61, 62, 63, 64). Az 1990-es évektől így általános gyakorlat lett, hogy csak az érintett nyirokcsomó mezők sugárkezelése történik, csökkentett dózissal (IF-RT: involved field- érintett mezős radioterápia), és a technikai lehetőségek javulásával ma már - ugyan még csak klinikai vizsgálatok keretei között - csak az érintett nyirokcsomók (IN-RT: involved nodal) besugárzására is vannak törekvések (52, 65). Önálló IF-RT-vel csupán az I-II/A stádiumú NLPHL betegeket kezeljük az érvényben lévő hazai ajánlások szerint is (52).

Korábban a sugárkezelést szükség esetén monokemoterápiával egészítették ki, majd 1970-ben DeVita és mtsai bemutatták az első polikemoterápiát (MOPP: mustárnitrogén, vincristin, procarbazin, prednisolon), mellyel az előrehaladott stádiumokban több mint 50%-os gyógyulási eredményük volt (66). A MOPP-típusú, alternatív gyógyszer kombinációkat tartalmazó kezelésekkel az előrehaladott stádiumú HL-es betegek 50-80%-a került komplett remisszióba (KR) (67, 68, 69). A kezelésnek számos mellékhatása volt, melyek közül a fertilitás csökkenése és a második hematológiai daganatok rizikójának növekedése volt a legfontosabb (70, 71). Másodvonalbeli kezelési lehetőségként ismertette Bonadonna a MOPP-al nem keresztretesztens citosztatikumokat tartalmazó ABVD (adriablastin, bleomycin,

vinblastin és dacarbazin) protokollt 1975-ben, mellyel sikeresen kezelték a MOPP-ra nem reagáló, vagy relabáló betegeket is (72). Az ABVD hatékonysága és kedvező mellékhatás profilja miatt hamar első vonalbeli kezelés lett, kezdetben a MOPP-al alternálva, ciklikusan vagy hibrid kezelés formájában, majd a 1990-es évektől önállóan is (73, 74, 75). A mai terápiás ajánlásainkban egyértelműen az ABVD kezelés a HL első vonalbeli KT-ja (52, 76). A sikerek ellenére a betegek 10-30%-a nehezen kezelhető, primeren terápia refrakter vagy gyorsan, akár többször is relabál. Ezen esetek hatékony kezelésére újabb, agresszív sémákat dolgoztak ki, új gyógyszer kombinációkat alkalmazva, illetve dózis-, vagy időintenzifikált kezelési módot használva. Ilyen sémák a Stanford V (adriablastin, vinblastin, mustárnitrogén, vincristin, bleomycin, etoposid, prednisolon), vagy a standard, vagy dózis/idő intenzifikált BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriablastin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon) (76). A kezelési szövődményeket felismerve ugyanakkor korai stádiumú kedvező prognózisú esetekben a különböző kezelési redukciók vizsgálata is megtörtént vagy történik (77).

A korai kezelési válasz lemerésében, a terápiás terv kezelés közbeni módosításában nagy segítséget ad a 2 ciklus ABVD után elvégzett ún. interim ^{18}F FDG PET/CT. Számos korai vizsgálat bizonyította az újonnan kezelt HL-ben az interim PET/CT prognosztikai erejét. Míg a negatív vizsgálatot követően a kétéves eseménymentes (EFS) vagy progressziómentes túlélés (PFS) 95-100%-nak adódott (kitűnő negatív prediktív értékkel (NPV) 94-100%), ez pozitív esetben csak 0-13% volt. HL-ben végzett eddigi vizsgálatok igazolták, hogy a túlélési eredmények szignifikáns összefüggést mutatnak az interim PET/CT eredményével. Nem meglepő, hogy HL-ben a klinikai tanulmányokon túl a korai kezelési válasz lemerése interim PET/CT-vel, és ez alapján a további terápia irányítása egyre inkább a mindennapok gyakorlatává válik (60).

A HL standard első vonalbeli kezelése az érvényes nemzetközi és hazai ajánlásokban: a korai stádiumokban (kivéve az I-II/A NPLHL-t, ahol IF-RT) 2-6 ciklus ABVD kezelés és 30-35 Gy összdózisú IF-RT konszolidáció, míg előrehaladott stádiumokban 6 (ritkán 8) ciklus ABVD kezelés javasolt, szükség (parciális remisszió-PR) esetén kiegészítve 30-35 Gy IF-RT-vel (52, 65, 76, 78, 79, 80). Refrakter progresszív betegség, vagy relapszus esetén mentő kezelésre van szükség (DHAP, IGEV, BEACOPP), azonban amennyiben a beteg klinikailag alkalmas, úgy a közepdózisú kezeléseket követően nagy dózisú terápiát (HDT) és autológ hemopoetikus őssejt transzplantációt végzünk (aHSCT), mivel így az eredmények jobbak (52, 76, 81). HDT és aHSCT-t követő progresszió nél/relapszus nél válogatott esetekben, csökkentett intenzitású kondicionálással allogén őssejt átültetés is szóba jön (81, 82).

További lehetőség lehet a HRS (és/vagy környezeti) sejtekhez specifikusan kötődő antitesteken alapuló passzív immunterápia, vagy a sejtes immunválaszt a citokineken, a tumorvakcinákon, vagy a géntranszferen keresztül moduláló aktív immunterápia. Ezek kombinálása a klasszikus KT-vel jelentheti a jövő terápiás útját (83). Már ma kiemelhető ezek közül a rituximab, mely nem csak a CD20 pozitív NLPHL és „átmeneti” esetekben, hanem a CD20 „negatív” cHL esetekben (15-20%-ban itt is van CD20 pozitivitás) is hatásosnak tűnik, ami részben a környezeti poliklonális B sejtekre (mikrokörnyezet gátlása), részben pedig a CD20⁺ Hodgkin őssejtekre gyakorolt hatásából adódhat (83, 84, 85, 86). A cHL-es HRS sejteken kifejeződő CD30 elleni monoklonális antitest kezeléssel régóta folynak vizsgálatok, de biztató eredmények csak újabban, az antitest-gyógyszer (monometilauristatin E) konjugátum (SGN-35) alkalmazásával vannak (86). A HL patogenezisében központi szerepet játszó NFκB aktiváció alapján nagy reményeket fűztek a proteosoma inhibitor bortezomib kezeléshez is, azonban az eddigi klinikai kezelési adatok nem igazolták azt (87). Számos készítmény van még II-III. klinikai vizsgálati fázisban.

1.6 KEZELÉSI SZÖVŐDMÉNYEK

A Hodgkin lymphoma kezelésének történetében három szakaszt különböztethetünk meg: 1960-1985 között a betegség irányú, 1985-1995 között a kezelés orientált, és 1995-től napjainkig a beteg központú periódust. A szemléletváltozásban fontos szerepet játszott az, hogy szembesülnünk kellett a HL-ből gyógyultak kezelésének késői szövődményeivel. Ma már nagyon fontos a minimális kuratív kezelés kiválasztása, amely a különböző prognózisú HL-es betegcsoportok esetében mellékhatás mentes gyógyulást eredményez. Fontos előre felismerni azokat, akiknél a szokásos terápiánál kevesebb is elég, illetve azokat, akik a „standard” kezelésre „valószínűleg” nem megfelelően reagálnak vagy terápiarezisztensek, mivel ezek előre jelzése, illetve a kezelés közbeni korai és pontos azonosítása nagy haszonnal járhat. Az újabb kezelési lehetőségek kutatása a betegség mind hatékonyabb gyógyításán túl a kezelési szövődmények csökkentését is szolgálja.

Korábban kezelt HL-es betegeknel nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség diagnózisát, kezelését követően a HL-ből eredő halálozást idővel meghaladja a kezelési szövődményekből eredő mortalitás, melyek között az élettartamot elsősorban a második daganatok és a cardiovascularis szövődmények csökkentik. A HL-es betegek cardialis szövődményei sokfélék, ezek egy része jelentkezhethet akutan a kezelés során, vagy röviddel utána (pericarditis, pancarditis), mások évek (évtizedek) múlva manifesztálódnak (valvulopathia, ischaemias/toxicus cardiomyopathia, myocardialis infarctus, vezetési zavarok). A

szövődmények kialakulásában leginkább a mellkasi sugárkezelésnek és az anthracyclin tartalmú KT-nek van oki szerepe. A mediastinalis RT következtében kialakuló szívbetegségek pontos prevalenciája nem ismert, a nemzetközi irodalom 6-30% közé teszi, míg a koszorúsér betegség (CAD) előfordulása 5,5-12% között van (70, 71, 88, 89). Mindezek mellett számos, általában kevésbé súlyos, de a betegek életminőségét kedvezőtlenül befolyásoló szövődményt ismerünk, ilyen a pajzsmirigy-, a tüdő-, és a bőr eltérései, és az infertilitás (90, 91). Ma már kezelésünk fő célja a HL-es beteg meggyógyítása úgy, hogy későbbi életminősége ne különbözzön az „egészséges populációtól”.

1.7 A BETEGEK GONDOZÁSA ÉS ELLENŐRZÉSE, VÁRHATÓ PROGNÓZIS

A kezelés befejezését követően egy hónappal, hatásának le mérésére, ismételni kell minden olyan vizsgálatot, amely kóros volt a terápia megkezdése előtt. Kitüntetett szerepe van a kezelés befejezését követően 4-8 hét múlva a restaging ¹⁸FDG PET/CT vizsgálatnak. A terápiás válasz megítélése jelenleg a Cheson kritériumok szerint történik (92). A kezelés után komplett remisszióba került betegeket a relapszus veszélye miatt a kezelés befejezése utáni első két évben 2-3 havonta, majd ezt követően élete végéig fél-egy évente indokolt kontrollálni, ekkor az ellenőrzésnek a kezelések késői szövődményeire is ki kell terjednie. A HL-es betegek prognózisa összességében jó – de tovább kell javítani a tumorelles kezelésünket és megelőzni a késői kezelési szövődményeket! Jelenleg a 10 éves betegségmentes túlélés, azaz a gyógyulás korai stádiumban 90%, előrehaladott stádiumban 70-75%. Rossz a prognózisa a primeren kemorefrakter, nem reagáló betegeknél, és a HDT+aHSCT után ismét visszaeső eseteknek (80%-uk egy éven belül meghal).

1.8 SZEMÉLYES TAPASZTALATOK

A Debreceni Egyetem OEC II. és III. sz. Belgyógyászati Klinikáin a Hodgkin lymphomás betegek kezelésének és gondozásának szakmai hagyománya van. Szegedi Gyula akadémikus, Rák Kálmán professzor és Berényi Ernő docens munkáját folytatva 1990-ben kaptam feladatult a III. sz. Belgyógyászati Klinikán a HL-es betegek kezelését és gondozását. 1999-ben egyetemi doktori értekezésben foglaltam össze addigi tapasztalataimat, amelyben az ekkor rendelkezésre álló, közel 500 HL-es adatainak elemzése során a betegek klinikopatológiai jellemzőivel, a mediastinális bulky tumorról, a csak infradiaphragmatikus megjelenéssel bírók, az időskori HL-es, és a későn relabáló betegek elemzésével foglalkoztam. Bemutattam a bipedal hasi lymphangiographiával, akkor még a ¹⁸FDG-PET-vel való kezdeti, valamint KT-kal szerzett tapasztalatainkat. Ezt követően is folytattuk a klinikai kutatásokat, és 4+2 munkatársam PhD

dolgozatában, én pedig 2005-ben habilitációs tézisemben számoltam be további eredményeinkről.

A vizsgálatok folytatásához jó lehetőséget adtak a következők:

Klinikánkon a korábbi HL-es betegek ellenőrzése mellett az eltelt időszakban több mint 200 új HL-es beteg kivizsgálását és kezelését végeztük, így mintegy 700 beteg klinikai, valamint kezelési és túlélési adata állt rendelkezésünkre, mely a betegcsoport nagyságánál fogva jó lehetőséget adott tanulmányaink során megalapozott klinikai következtetések levonására.

A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság (MHTT) Hodgkin-kór Munkacsoport vezetőjeként lehetőségem nyílt a 2000-2003 között felismert 611 beteg adatainak, kezelésének országos összegyűjtésére és elemzésére, következtetések levonására, ezt követően a hazai hematológiai centrumok/decentrumok vezetőivel való megbeszélésekre.

Lehetőségünk volt külföldön és a DEOEC-en, illetve Magyarországon más intézetekben dolgozó, jól képzett elméleti és klinikai kutatókkal való együttműködésre. A részvétel nemzetközi és hazai konferenciákon, ezen munkáink bemutatása és megvitatása további jó ötleteket adott. és talán az egyik legfontosabb, hogy munkacsoportunk fiatal, lelkes egyetemi hallgatókkal és klinikai kutatókkal/orvosokkal bővült.

2. CÉLKITŰZÉSEK, ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK

Munkáink során Hodgkin lymphomával kapcsolatos vizsgálatokat, adatgyűjtéseket, elemzéseket végeztünk, melyekkel kapcsolatban még nincs, kevés, vagy nem egyértelmű nemzetközi adat állt rendelkezésre. Másrészt Magyarországon eddig még nem vizsgált, a hazai HL-es betegekre jellemző, a nemzetközi adatokkal összehasonlítható adatok gyűjtését, felméréseket terveztük meg. Munkáink nagyrészt a hazai HL etiopatológiai-immunológiai, klinikai sajátosságaival és kezelésének késői szövödményeivel foglalkoznak. Ezek eredményeit foglalom össze doktori értekezésemben. A magyarországi jellemzők ismerete, nemcsak a HL természetrajzának jobb megismerését teszi lehetővé, hanem a betegek diagnózisában, kezelésében és gondozásában is jelentőséggel bír, mivel ezek alapján a hazai betegekre és helyzetre jellemző – de a nemzetközi ajánlásokat is figyelembe vevő – szakmai ajánlások és munkatervek készíthetők.

2.1 ETIOPATOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

2.1.1 EBV asszociáció vizsgálata magyarországi Hodgkin lymphomában, hatása a kezelési és túlélési eredményekre

A cHL 20-80%-ban az EBV etiológiai faktorként szóba jön. A különböző gazdasági fejlettségű, szocio-ökonómiai állapotú térségek HL-es betegek különböző gyakoriságú EBV asszociációt mutatnak, melynek vizsgálata már a világ számos földrészén, országában megtörtént, míg Közép-Európából alig ismertek adatok. Célul tűztük ki magyarországi HL-es betegek EBV asszociációjának és látenciatípusának a vizsgálatát, összefüggést keresve az EBV pozitivitás, a HL jellemzői és a betegek klinikai, kezelési és túlélési adatai között.

2.1.2 HCV, HGV fertőzöttség vizsgálata Hodgkin lymphomás betegeinknél

A HL etiológiájában más vírusok szerepe eddig – az intenzív kutatások ellenére – nem nyert bizonyítást. A hepatitis vírusok közül a C (HCV) és a G (HGV) lymphotrop tulajdonsággal bírnak. Jelenlétüket eddig inkább nem-Hodgkin lymphomás (NHL) betegekben vizsgálva a megjelent nemzetközi irodalom megoszló, jelentős földrajzi eltéréseket mutató, gyakran ellentmondásos adatokat közöl. HL-sek HCV, illetve HGV fertőzöttségét eddig Magyarországon nem vizsgálták. Ebben a témakörben a nemzetközi adat is kevés, ezért határoztuk el betegeinknél felmérését, és eredményeink klinikai, kezelési adatokkal való egybevetését.

2.1.3 Regulatív T-sejtek vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek perifériás vérében

Az immunológiai eltérések – döntően celluláris immundeficiencia – jellemzőek a HL-es betegekre. Az utóbbi években immunológiai ismereteink jelentősen bővültek, egyre több – specifikus funkcióval rendelkező, markerek alapján jellemezhető – lymphocita szubpopulációt ismertünk meg, ezért ismételt és több vizsgálatunkban is célul tűztük ki tartósan remisszióban lévő, vagy már gyógyult HL-es betegeink immunológia eltéréseinek vizsgálatát.

Hangsúlyozottan kívántunk foglalkozni a kulcsszereppel bíró regulatív típusú sejtek fő alcsoportjainak, az ún. természetes regulatív $CD4^+CD25^{+}$ "bright" T-sejtek és az indukálható, IL-10 termelő $CD4^+$ Tr1 típusú és $CD8^+$ T-sejtek szerepével. Vizsgálni kívántuk ezen sejtek előfordulási arányát KR-ben lévő HL-es betegek perifériás vérében. Vizsgálataink megkezdésekor még nem állt rendelkezésre irodalmi adat a regulatív T-sejtekre vonatkozólag, bár számos jel utalt egy felfokozott immunszuppresszív állapotra, és annak lehetséges szerepére, akár a betegség patogenezisében is. A regulatív T-sejt csoportok százalékos arányát és abszolút számát egészségesek személyek adataival vetettük össze, illetve pozitív kontroll csoportként emlő tumoros betegeket vizsgáltunk. Továbbá elemezni kívántuk, hogy a

regulatív T-sejtek eltérései mutatnak-e összefüggést a korábbi terápiákkal, vagy az azóta eltelt idővel?

2.1.4 Hodgkin lymphoma és autoimmun kórképek társulásának felmérése

A lymphomák és autoimmun betegségek kapcsolata kétirányú, azaz autoimmun betegségekben gyakrabban jelentkezik lymphomák, másrészt ez fordítva is érvényes. Kialakulásukban számos közös tényező lehet, genetikai: pl. apoptózis zavara – ALPS, bcl-2, Bax, P53, BAFF, mutációk, gén polimorfizmusok (IL, TNF- α); immunológiai: immunhiányos állapotok, primer és sekunder immunstimuláció, T-regulatorikus/szuppresszor, Th1/Th2 arány megváltozása, citokin-citokinreceptor túlprodukció; környezeti tényezők: infekciók, endotoxin, szövetsérülések, poliklonális aktiváció (szuperantigének), vegyszerek/gyógyszerek, sugárzások. Lymphomás betegeinknél is gyakrabban figyeltük meg autoimmun betegségek, jelenségek társulását. Ezért elhatároztuk, hogy nemzetközi viszonylatban is jelentős számú lymphomás betegeink között, hazai viszonylatban elsőként felmérjük, és HL-es betegeinknél bemutassuk az autoimmun betegségek gyakoriságát és jellegzetességeiket.

2.1.5 Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban

A HRSs-ek – mint daganatos B sejtek – citokinek termelésével autokrin és parakrin módon befolyásolják a környezetüket, míg a daganattömeg legnagyobb részét kitevő reaktív sejtek is hasonlóan hatnak a HRS sejtekre, s közrejátszhatnak abban, hogy kikerüljenek az immunrendszer felügyelete alól. A jelenlegi, döntően klinikai prognosztikai rendszerek mellett keresik a HL újabb, tumor biológiai markereit is. A HL-es szövet eosinophil, illetve hízósejt infiltráció mértékének vizsgálata – mely ilyen biológiai jellemző lehet – kis költségigényű, már a betegség diagnózisakor könnyen elvégezhető. Ugyanakkor az eddigi nemzetközi adatok megoszlóak a jelentőségüket illetően, hazai vizsgálat nem történt. Így célul tűztük ki a HL-es nyirokcsomókban a szöveti eosinophilia illetve mastocytosis prognosztikai szerepének retrospektív vizsgálatát betegeinknél.

2.2 KLINIKAI VIZSGÁLATOK

2.2.1 A Hodgkin lymphoma országos epidemiológiai és kezelési adatainak felmérése

Az évente felismert HL-es betegek epidemiológia, klinikai, kezelési adatainak nagyobb régiókra vagy országra kiterjedő időszakos áttekintése hasznos adatokat szolgáltat a HL természetrajzáról. A nemzetközi adatokkal történő összehasonlítása során lehetőség nyílik a

diagnosztikus és terápiás tevékenységünk egységes formálására, elvek és kezelési szemléletmód kialakítására. A Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság (MHTT) 2000-ben a Lillafüredi Malignus Lymphoma Konferencián határozta el, hogy az 1978-ban elkezdett Malignus Lymphoma Referencia Centrum alapelvein és nyomdokain haladva – többek között – újraéleszti ezen feladatok megoldására a Hodgkin-kór Munkacsoportot. Célul tűztük ki Magyarországon az évenként újonnan felismert HL-es betegek adatainak összegyűjtését, kezelésüknek és túlélésüknek követését, valamint diagnosztikus és terápiás irányelvek kidolgozását és karbantartását.

2.2.2 A noduláris lymphocyta predomináns Hodgkin lymphoma klinikopatológiai jellemzőinek felmérése

Az NLPHL ritkább formája a HL-nek, mely immunhisztokémiai és klinikai sajátosságaiban egyaránt jelentősen eltér a cHL-től. Előfordulása a HL-es betegek között pár százalék, így hazánkban évente mindössze néhány új felnőtt beteggel számolhatunk. Diagnosztikája az eltérő kezelési gyakorlat miatt kiemelkedő fontosságú. Két hazai centrum adatainak áttekintésével elsőként vizsgáltuk az NLPHL hazai előfordulását, a (differenciál) diagnózist, a betegek klinikai jellemzőit, az alkalmazott kezeléseket, és annak eredményeit.

2.2.3 Hodgkin lymphomás betegeink kezelése során szerzett tapasztalatok bemutatása

Az elmúlt évtizedekben a klinikopatológiai ismeretek gyarapodása, a REAL/WHO klasszifikáció, a korszerű diagnosztika, a pontos klinikai stádium meghatározás, az új prognosztikai rendszerek bevezetése, és a kezelések késői szövődményeinek felismerése terápiás szemléletváltást eredményezett a nemzetközi és hazai gyakorlatban egyaránt. Szerencsés, ha időnként minden daganatos betegellátással foglalkozó központ áttekinti betegeinek jellemzőit, gyógyító ellátásának mutatóit. Ezek alapján a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán felmértük:

2.2.3.1 Az 1995 és 2004 között felismert és gondozott HL-es betegek klinikai jellemzőit, áttekintve a Klinikánkon alkalmazott terápiás gyakorlatot, betegeink túlélését az alkalmazott terápia és a prognózis függvényében, összehasonlítva a külföldi és hazai eredményekkel. HL-es betegeink tanulságos esetei kapcsán ritka megjelenésekre vagy szokatlan betegség társulásokra is fel kívántuk hívni a figyelmet.

2.2.3.2 A Hodgkin lymphoma természetrajzának időbeli változásának vizsgálata

A HL megjelenése nemcsak geográfiai eltéréseket mutat, hanem szocio-ökonómiai és egyéb összefüggései miatt klinikopatológiai jellemzői, természetrajza időben is változhat egy

adott régió belül, mely a prognózisra és a kezelési adatokra is kihatással lehet. Korábbi tanulmányokban találunk hazai adatokat, de részletes összehasonlítás napjainkig még nem történt. Klinikákon több mint három évtizede gyarapodó betegadatok retrospektív elemzése során kíváncsiak voltunk arra, hogy változott-e a hazai HL természetrajza és kezelhetősége az elmúlt évtizedekben.

2.2.3.3 Refrakter és relabált Hodgkin lymphomás betegeink bemutatása

Az 1997 és 2006 között kezelt HL-es betegeink között vizsgálni kívántuk az ún. refrakter és relabáló betegeket, mivel ezek sikeres kezelése nagyobb szakmai kihívással jár, mint az összes többi HL-es beteg kezelése. Igyekeztünk áttekinteni azokat a diagnosztikai és kezelési lehetőségeket, amelyek ma eredményt hozhatnak ebben a kritikus betegcsoportban.

2.2.4 A ^{18}F FDG-PET prognosztikai értékének meghatározása reziduális lymphomás szövet életképességének vizsgálatában betegek hosszú távú követése alapján

A HL gyógyulásának feltétele a teljes tumormentesség elérése. A kezelés végén azonban gyakran észlelünk reziduális tumort, melyben lehet élő tumorszövet, de lehet, hogy csupán nekrotikus, fibrotikus szövetmaradvány, amely stagnálhat vagy regrediálhat, de már további kezelést biztos nem igényel. Az aktív lymphoma és a fibrotikus szövetmaradvány elkülönítése a hagyományos képalkotókkal (Rtg, CT) nem lehetséges. Ha a tumor könnyen elérhető, akkor a kérdéses lézióból szövettani vizsgálat történhet, míg esetenként a mélyen fekvő daganat csak nyílt mellkasi vagy hasi feltárással érhető el, ami magában rejti az anaesthesia és a műtéti beavatkozás kockázatát, és az eltávolított szövetdarab relatívan kis mérete miatt az eredménytelen mintavétel esélye is nagy. Szintén kíváncsiak, hogy kiszűrjük azokat a betegeket, akik meggyógyultak, hogy elkerüljük a további, szükségtelen kezeléssel járó adódó toxicitást.

Az 1990-es években a ^{18}F FDG-PET vizsgálatok hatékonysága igazolódott a lymphomák diagnosztikájában, a betegség kiterjedtségének és a kezelésre adott válaszában megállapításában, mivel a lymphomás sejtek fokozott metabolikus aktivitása emelkedett FDG felvétellel jár. Az PET hatékonyságát az élő lymphoma és a nekrotikus vagy heg szövetek elkülönítésében számos tanulmány igazolta. 1994-től működik PET kamera Debrecenben, mely lehetőséget adott HL-ben a kezelés után gyakori (leginkább mediastinalis) reziduális tumor életképességének a megítélésére. Az irodalom egységes a módszer negatív prediktív értékét illetően, azonban a pozitív prediktív értékéről megoszoló tapasztalatok voltak. Mivel 1995-től vizsgáljuk a HL-es betegek reziduális eltéréseit, adataink jól mutathatják a ^{18}F FDG-PET vizsgálatok valódi értékét. Retrospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk

a PET értékét a remisszió vagy relapszus előrejelzésében, nemzetközi viszonylatban is nagyszámú betegcsoport hosszú követés alapján.

2.3 KEZELÉSEK KÉSŐI SZÖVŐDMÉNYEINEK VIZSGÁLATA

Szerencsére egyre több a hosszan túlélő, gyógyult HL-es beteg, akiknek követése során nyilvánvalóvá váltak a korábbi daganatellenes kezelések késői szövődményei. Ezek felderítése és elemzése nemcsak az újonnan felismert HL-es betegek kezelésének megtervezésében ad segítséget a megelőzésükhöz, hanem a régebben kezelt, a HL-ből gyógyult betegek gondozási teendőire is ráirányítja a figyelmet.

2.3.1 Pajzsmirigy eltérések, különösen a hypothyreosis és thyreoiditis vizsgálata remisszióban lévő Hodgkin lymphomás betegeknél

Hazánkban elsőként célul tűztük HL-es betegeink között - az egyik leggyakoribb szövődmény - a pajzsmirigy betegségek felmérését, összefüggését a kezelési formákkal, és a kialakulás patomechanizmusának vizsgálatát.

2.3.2 Mellékpajzsmirigy károsodás vizsgálata kezelt Hodgkin lymphomás betegek között

A mellékpajzsmirigyek vizsgálatáról, a pajzsmirigy károsodások/eltérések gyakorisága ellenére a nemzetközi irodalomban is alig található adat, ennek vizsgálatát is megterveztük.

2.3.3 Cardiovasculáris szövődmények vizsgálata komplett remisszióban lévő Hodgkin lymphomás betegeknél

Az RT és a KT egyaránt károsíthatja a peri-, endo-, myocardiumot és a (koszorús) ereket is. Korai felismerésük és előrejelzésük esetén a súlyos, akár halálos események elkerülésére ma már gyógyszeres és/vagy intervenciós beavatkozásra van lehetőség. Legjobb kezelés azonban a megelőzés, azoknak a terápiáknak a mellőzése vagy módosítása, melyek jelentős cardiovasculáris kockázattal járnak. Ez alapján határoztuk el a gyakori, és igen különböző cardiovasculáris szövődmények hazai felmérését, mivel az élettartam, túlélés mellett az életminőséget is jelentősen befolyásolhatják, másrészt az összefüggések feltárása megelőzésükhöz is vezethet.

2.3.3.1 Valvulopathia és pericardialis eltérések vizsgálata

Echocardiographiával vizsgálva a szívbillentyűk és a pericardium eltéréseit, összefüggéseket kerestünk a strukturális eltérések és a HL korábbi kezelési módjai között.

2.3.3.2 A myocardium (perfúziós és metabolikus) késői károsodásának vizsgálata

Gondozott betegeink között felmértük a mellkasi panaszok előfordulási arányát, és hagyományos (EKG, ergometria, echocardiographia), valamint elsőként kettős izotópos scintigraphiás (DISA) módszerekkel vizsgáltuk a myocardium (metabolikus és perfúziós) késői károsodásának előfordulását, jellegzetességeit. Az eltérések megerősítésére vagy diagnosztikus nehézség esetén invazív módszereket is igénybe vettünk.

2.3.3.3 Arteria carotis eltérések vizsgálata kezelt Hodgkin lymphomás betegeknél

A viszonylag gyakori nyaki irradiáció miatt a vascularis szövődmények felmérése során - a kevés rendelkezésre álló adat miatt is - vizsgálni akartuk az arteria carotisok károsodását, szokatlan és súlyos vasculáris szövődményre is fel kívántuk hívni a figyelmet.

2.3.4 Fogászati és paradontológiai státusz felmérése kezelt HL-es betegeink között

A köpeny és a felső nyaki régiók érintett mezős sugárkezelése károsíthatja a nyálmirigyeket, melyek fokozott caries képződéshez vezethetnek. Ez a betegek életminőségét ronthatja, és a csökkent immunitás mellett fokozott fertőzési kockázatot jelenthet. A kevés nemzetközi adat mellett hazai viszonylatban a HL-es betegek fogászati szűréséről nincs tudomásunk. Mindezek alapján kezdtük el gondozott HL-es betegeink fogászati és paradontológiai státusának és cariogen szájlflórájának vizsgálatát. Összefüggést kerestünk az alkalmazott kezelés és az eltérések között.

2.3.5 A krónikus fáradtság és az életminőség vizsgálata Hodgkin lymphomás betegekben

A fatigue (krónikus fáradtság) gyakori daganathoz kapcsolódó tünet, mely kifejezett morbiditással és funkciócsökkenéssel társul. A fizikai következményei mellett jelentős mértékű érzelmi, pszichológiai és szociális hatásokkal bír, és érezhető anyagi vonzatai is vannak. Hazai viszonylatban elsőként kívántuk vizsgálni kezelt és gondozott HL-es betegeink között a fatigue előfordulását, és az életminőség változását EORTC QLQ-C30 kérdőív segítségével, összefüggéseket keresve a betegség és a kezelés jellemzőivel is, hiszen a betegek döntő többsége hosszan túlélő lesz, így mind a betegségük, mind pedig a kezelések esetleges mellékhatásai nagy és tartós jelentőséggel bírnak későbbi életvitelükre.

2.3.6 Gyógyult Hodgkin lymphomás betegeink egészségi állapotának felmérése a kezelések késői szövődményeinek tükrében

Korábbi vizsgálataink megmutatták, hogy régebben kezelt HL-es betegeinknél jelentkező késői szövődmények gyakoriak és sokfélék lehetnek. A HL-ből már gyógyult

betegek életminőségét és élettartamát ezek a betegségek határozzák meg, felismerésük és kezelésük a fő feladat, míg az alapbetegség relapszusával már alig kell számolni. Érdekesnek tartottuk felmérni - mivel ilyen hazai adat nem állt rendelkezésre - gyógyult HL-es betegeink általános egészségi állapotát, gondozásuk során észlelt gyakoribb, a kezeléssel kapcsolatos késői szövődményeinek összefüggésében.

3. BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 BETEGEK, ANYAGOK, ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK

A HL diagnózist mindig a megfelelő mintából történő hisztológiai és immunhisztokémiai vizsgálat biztosította. Munkánk során elsősorban a DEOEC Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinikáján, Gyermekklinikáján és részben az Országos Onkológiai Intézetben kezelt és gondozott HL-es betegek körében végeztünk vizsgálatokat. Klinikánkon 1970-től 2010-ig gondozás alatt álló közel 700 HL-es beteg adatai voltak elemezhetőek. Az ambuláns- és kórlapok, beteg kartonok, klinikai és kórbonctani zárójelentések mellett klinikánkon az adatok rögzítésére több mint 20 éve számítógépes – az utóbbi időben a MedSolution egészségügyi informatikai – rendszer áll rendelkezésünkre, ami nagy segítséget nyújtott a betegek gondozásában, valamint laboratóriumi és képalkotó vizsgálati adatainak követésében és feldolgozásában. Azok a betegek, akiknek adatai nem teljes mértékben álltak rendelkezésre, nem kerültek be a tanulmányainkba.

Az MHTT Hodgkin-kór Munkacsoportjaként az ország egész területéről, 2000-2003 között regisztrált, évente felismert és elsődlegesen kezelt, összesen 611 HL-es beteg adatát gyűjtöttük össze. A Patológiai Intézetünkben ugyancsak elérhetőek voltak vizsgálatainkhoz a betegek szövettani mintái. A különböző vizsgálatokban, azok jellegétől függően 100-600 beteg vett részt, mindig konkrétan megadtuk az esetszámot, a vizsgált HL-es betegek jellemzőit és a vizsgált időtartamot is.

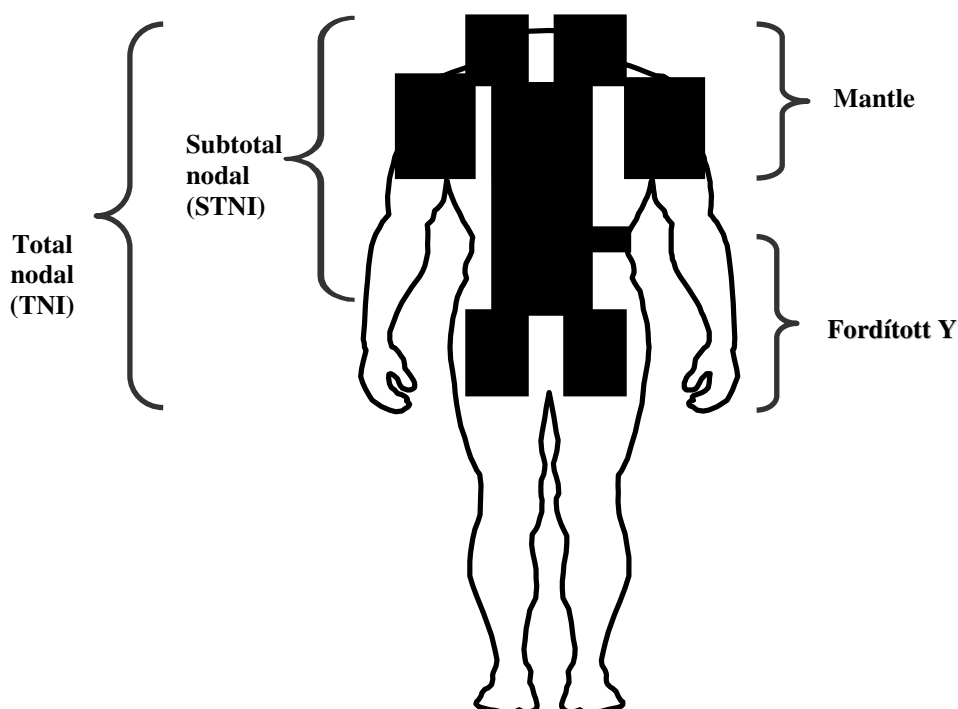
A szövettani diagnózist és az altípusokat – melyeket az általánosan használt angol nevük kezdőbetűivel jelöltem – a Rye (4), majd a REAL/WHO klasszifikáció szerint (5, 9, 10) határozták meg. A paraffinba ágyazott biopsziás mintákból 5µm-es szeletek készültek, melyeket hematoxylinnal és eosinnal (HE) festettek meg. Ugyanezen blokkokból 4µm-es szeletek is készültek, melyeket DAKO EnVision™+ Systemmel festettek meg, a jelöléshez az alábbi antigénekre specifikus antitestek használatával: CD3, CD5, MUM1, CD20, bcl-6, CD45, CD30, CD15, EMA (DAKO). Az 1970-es években még időnként patológiai stádium meghatározás történt, így staging laparotomiát, splenectomiát is végeztek, később azonban a

betegség klinikai stádiumát az Ann-Arbor-i elvek, és annak Cotswolds-i módosítása alapján (56, 57) határoztuk meg. Bulky méretűnek tekintettük a nyirokcsomó konglomerátumot, ha a mediastinumban a legnagyobb átmérője meghaladta a 10 cm-t, vagy a mellkasi haránt átmérő 1/3-át, egyéb régiókban pedig a 7 cm-t.

A betegek prognózisát a korai stádiumokban az EORTC ajánlása (58), az előrehaladott betegségben pedig a Hasenclever és Diehl szerinti IPS (59) alapján adtuk meg, utóbbi esetben az 1998 előtt diagnosztizált betegek adatait retrospektíven értékeltük. Az előrehaladott stádiumokban kedvezőnek tekintettük a betegek prognózisát, ha IPS értékük 0-3, és kedvezőtlennek, ha az legalább 4 volt. A betegek kivizsgálásakor az anamnézis felvétel, fizikális és labor vizsgálat mellett kétirányú mellkas rtg, nyaki, hasi, kismencedei, valamint szükség szerint lágyrész UH, néhány kivételtől eltekintve teljes test CT, egyoldali crista iliaca posterior biopszia, és korábban még hasi lymphangiographia (LAG), gallium scan, az utóbbi időkben ¹⁸FDG-PET/CT is történt. A rutin laboratóriumi vizsgálatok a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetében és a Regionális Immunológiai Laboratóriumban az irodalomban leírt módszerek szerint történtek.

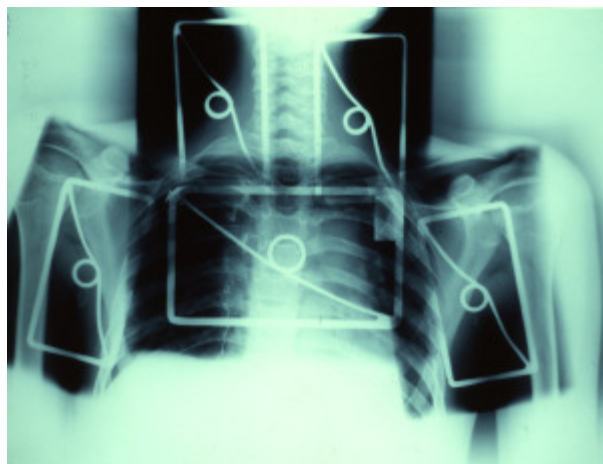
Az elsődleges kezelés kezdetben monokemoterápia, ezt követően az 1990-es évek elejéig COPP (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon), majd 1998-ig döntően COPP/ABV, míg a későbbi időszakban (1998-tól) ABVD KT volt. Másodlagos kezelésként főként DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin) – döntően nagy dózisú kezelés és autológ haemopoeticus őssejt átültetés (HDT+aHSCT) előtt-, illetve alap BEACOPP-14, ritkábban ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid), régebben CEP (lomustin, etoposid, prednimustin) KT-t használtunk.

A radioterápia formáját (érintett vagy kiterjesztett mezős, mantle, fordított Y, vagy (sub)total-nodal), az alkalmazott napi- és összdózist vizsgálatainknál megadjuk. Az RT a betegek döntő többségében a Sugárterápiás Osztályon történt, kezdetben egy 1963-ban telepített Gravicert típusú, magyar telekobalt készülékkel, leggyakrabban 40 Gray (Gy) összdózisban (26-44 Gy), napi 2 Gy dózisban, hetente 5 alkalommal, mely az 1990-es évek közepéig az aktuális hazai ajánlásoknak és lehetőségeknek megfelelően, kiterjesztett mezős volt. A berendezés jellemzője volt, hogy csak meghatározott méretű, álló mezőket lehetett alkalmazni, az egy nagymezős kezelésre nem volt alkalmas. Emiatt a rekesz feletti és alatti nyirokcsomók egyidejű kezelésére Strickstock és Musshoff leírása és javaslata alapján az ún. additív kezelési technikát alkalmazták (93). Szimulátor hiányában viszont a módszer átdolgozására volt szükség (1. ábra).



1. ábra HL-es betegek kiterjesztett mezős irradiációja során érintett nyirokcsomó régiók

A mantle(köpeny) és a fordított Y mezők számos részből álltak (1-2. ábra). A gócdózist a test közepére számolták, naponta csak egy irány használatára volt lehetőség a hosszú kezelési idő és a kapacitás-problémák miatt. A nyaki és supraclavicularis régiók kezelése csak egy irányból (előlről) történt. A lokalizálást és a mezőellenőrző felvételeket egy átalakított UV-4B röntgenkészülékkel végezték (94). A mezőillesztés kezdetben kézi, majd 1980-tól számítógépes izodózis-eloszlásméréssel történt, egyéni tervezéssel. 2000-től megszűnt a több mező alkalmazása, és az újabb terápiás javaslatoknak megfelelően egyre inkább az érintett mezős [involved field (IF)] technika vált elsődlegessé, kisebb, 30-35 Gy összdózissal (52).



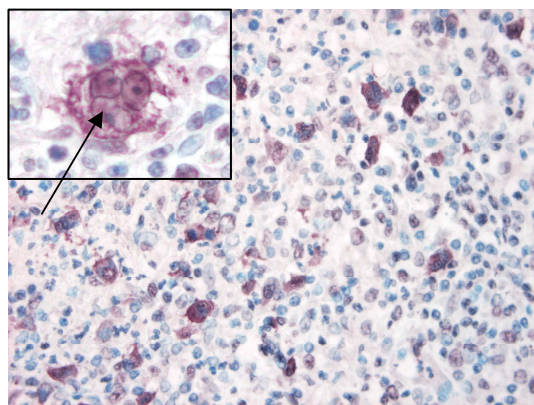
2. ábra A mantle RT során egyetemünkön korábban használt additív-illesztett mezős technika.

A korai és az előrehaladott stádiumokban a mindenkori aktuális hazai szakmai irányelvek szerint alkalmaztunk kemo- vagy radioterápiát, illetve a kettő tervezett kombinációját (CMT) (52, 66, 68, 72, 74, 77, 95). Az elsődleges kezelésre nem megfelelően reagáló betegeknél, illetve azoknál, akiknél egy éven belül, vagy ismételten relabált a betegség, lehetőség szerint HDT+aHSCT történt. A kezelés után 1-2 hónappal restaging vizsgálatokat végeztünk. A reziduális tumor viabilitásának megítélésére ^{18}F FDG-PET vizsgálat vagy rebiopszia is történt. A terápiás választ ekkor még az általánosan ismert WHO ajánlásnak megfelelően határoztuk meg (96), definíció szerint használva a teljes (komplett) (KR), a bizonytalan (KRu) és a részleges(parciális) remisszió (PR), nem reagáló (NR), vagy progrediáló betegség és a relapsus fogalmát. 2006-tól szinte minden beteg esetében restaging ^{18}F FDG-PET/CT vizsgálatot végeztünk a kezelés eredményességének le mérésére, és 2008-tól a terápiás válasz meghatározása már az ún. Cheson kritériumok szerint történt (92).

3.2 MÓDSZEREK

3.2.1 LMP1 és EBNA2 fehérjék immunhisztokémiai kimutatása Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban

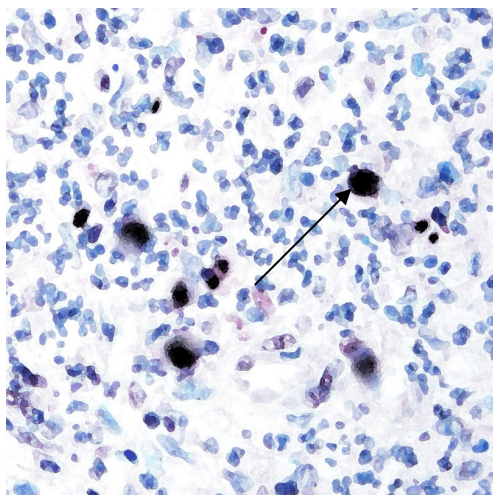
A HL-es szövettani mintákban a vírusgének által kódolt LMP1, EBNA2 fehérjék detektálását egérben termelt monoklonális ellenanyagok (Dako) felhasználásával végeztük. A kimutatáshoz biotinált poliklonális anti-egér ellenanyagot és streptavidinhez kötött tormaperoxidázt tartalmazó LSAB kitet (Dako) használtunk. A szialinizált lemezeken lévő, formalinnal fixált, paraffinba ágyazott metszeteket deparaffináltuk, dehidráltuk, 3%-os hidrogén-peroxidba tettük 10 percre, majd PBS-sel mostuk. Ezután a lemezeket 100 µl primer antitest oldattal fedtük és 15 perces inkubálás után TPBS-ben mostuk. A metszeteket streptavidin-peroxidáz oldattal fedve újabb 15 perces inkubálás és 2x5 percig tartó TPBS mosás következett. Végül a metszeteket kromogén-szubsztráttal inkubáltuk 5 percig, s desztillált vízben mostuk. A kontrasztfestéshez metilzöld magfestést használtunk (3. ábra).



3. ábra LMP1 fehérje kimutatása IHC módszerrel (200x). Az LMP1 pozitivitást a vörösen festődő RSs-ek mutatják (nyíl). Az insertben LMP1 pozitív Reed-Sternberg sejt nagyítva (1000x).

3.2.2 EBER RNS in situ hibridizációval történő kimutatása Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban

Az in situ hibridizáció során a nem poliadenilált, kis molekulású EBER RNS-t EBV oligonukleotid kittel (Novo-Castra) mutattuk ki a gyártó protokollja alapján. A metszetek deparaffinálása után a fehérjét 10 µg/ml proteináz K 50 mM Tris-HCl oldattal emésztettük 37°C-on 30 percig. A hibridizálást 2 órán keresztül végeztük 37°C-on, 20 µl FITC-vel jelzett EBV próbával. A TTBS-mosást követően a metszeteket 10 percre blokkoló oldatba helyeztük (3% tejpor, 1% BSA, TTBS-pufferben). A mintákat alkalikus foszfatázzal konjugált anti-FITC ellenanyaggal (1:100 hígítás 3% BSA tartalmú TTBS pufferben) inkubáltuk 30 percig, majd újabb TTBS pufferrel történő öblítés következett. Végül a vizualizáláshoz a metszetekre enzimszubsztrátot rétegeztünk. A metszeteket szobahőn, sötétben, egy éjszakán át inkubáltuk, desztillált vízzel mostuk és metilzöld oldattal festettük. A 4. ábrán az EBER RNS kimutatása látható ISH módszerrel.



4. ábra EBER RNS kimutatása in situ hibridizációval (200x). A HL szövettani képen az EBER pozitivitást a HRS sejtek sötéten festődő magjai jelzik (nyíl).

3.2.3 HCV, HGV kimutatása nested PCR-rel

A HCV-t, HGV-t nested PCR-rel mutatták ki az Országos Gyógyintézeti Központ Vírus Nukleinsav Laboratóriumában, illetve a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központban, a korábbi közleményekben ismertetett metodikával (97, 98, 99). A replikálódó HCV-t Roche Amplicor PCR-rel (polimeráz láncreakció) végezték a gyártó protokollja szerint. A hepatitis G vírus kimutatása kétlépéses nested PCR-rel történt. A vizsgálatokhoz a betegektől nyert szérumból mintákat feldolgozásig -20°C-on tároltuk. Nukleinsav preparálás: A virális nukleinsavat 160 ml szérumból nyerték, melyhez 4 ml 20 mg/ml proteináz K-t és 395 ml proteináz digestion puffert (25 mM EDTA, 0,2 M Tris-HCl pH=7,5 0,3 M NaCl, 2% SDS) adtak. Ezt követően történt a deproteinizáció 37°C-on fenol/kloroform elegyével. A

nukleinsavat izopropanollal precipitálták és 8 ml bidesztillált vízben szuszpendálták. cDNS szintézis a HGV RNS detektálására: A reverz transzkripcióhoz 2 ml reszuszendált RNS-t adtak 18 ml reakció elegyhez. (2 ml 10x Perkin Elmer PCR puffer, 3 ml desztillált víz, 8 ml 10 mM dNTP, 1 ml murine leukemia vírus reverz transzkriptáz, 1 ml RN-azin, 1 ml random hexamer). Outer PCR: Az irodalomban korábban leírt primereket használták a PCR reakcióhoz. A reakcióhoz 50 µl mintát mértek be, amely 100 ng tisztított DNS-t, 20 pmol primert és 0,2 mM dNTP-t tartalmazott. A PCR leírását és a primerek szekvenciáit nem részletezzük. Inner PCR: A HGV RNS kimutatásához nested PCR-t használtak. Az outer PCR termékének 1 µl-ével végezték a második erősítést.

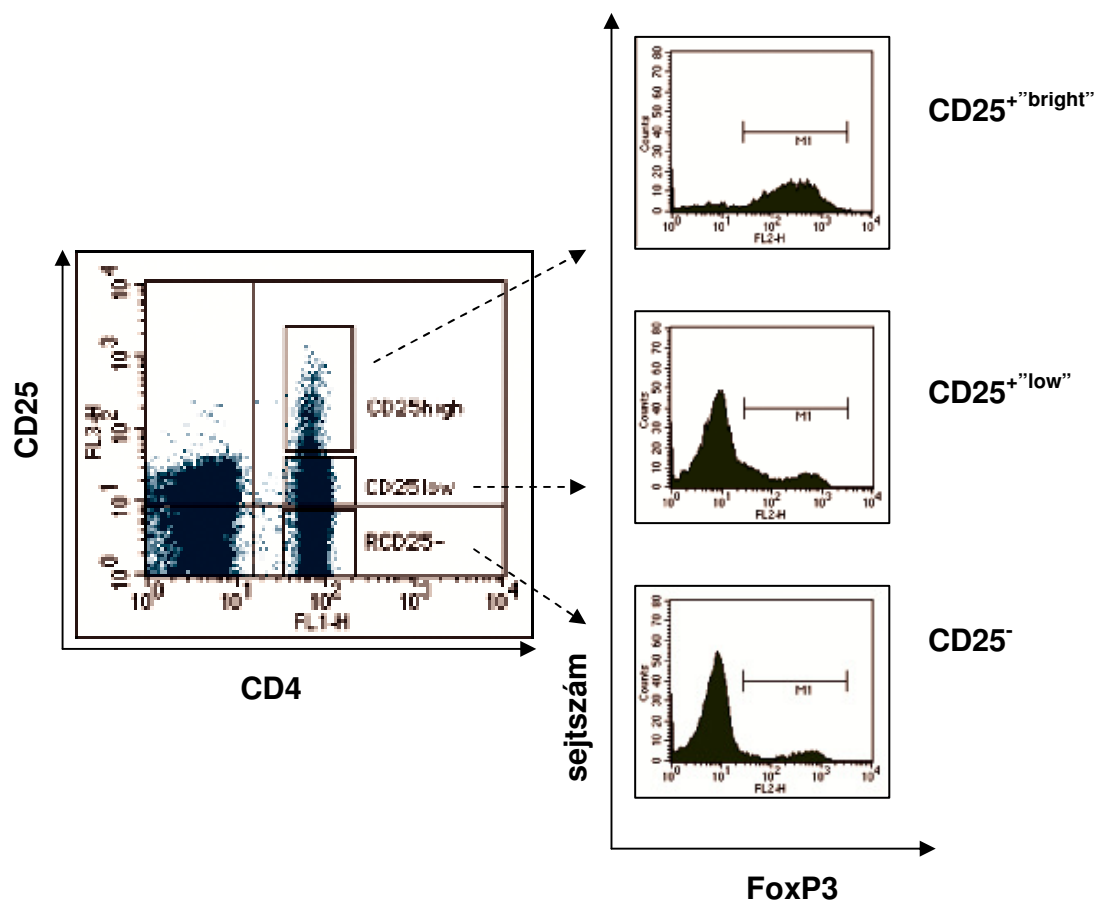
Kiegészítéseként a HBV előfordulását is vizsgáltuk enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technikával (HbsAg kimutatása történt). Eredményeinket a magyarországi véradók nested PCR-rel, HBV infekciónál ELISA-val kimutatott infekciós rátájához hasonlítottuk.

3.2.4 Lymphocyta szubpopulációk meghatározása áramlási cytometriával a regulatív T-sejtek vizsgálata során

Heparinnal alvadásgátolt teljes vérből, fluoreszcens festékekkel konjugáltatott monoklonális ellenanyagok segítségével meghatároztuk a CD3⁺ T-sejtek, a CD19⁺ B-sejtek és a CD56⁺ NK-sejtek százalékos arányát. A monoklonális ellenanyagok megfelelő mennyiségével szobahőmérsékleten, sötétben inkubáltuk a vért, majd a vörösvérsejteket lizáltuk, a fehérvérsejteket paraformaldehiddel fixáltuk. A T-sejteket tovább differenciáltuk CD4 pozitivitás alapján T-helper, míg CD8 pozitivitás alapján T-citotoxikus sejtekre. Anti-CD69 és anti-HLA-DR, mint aktivációs markert jelölő monoklonális ellenanyagok segítségével meghatároztuk az aktivált T-sejtek (CD3⁺/HLA-DR⁺; CD3⁺/CD69⁺) százalékos arányát, és differenciáltuk a T-helper sejteket CD4⁺/CD25^{bright}, CD4⁺/IL-10⁺(Tr1) és CD8⁺/IL-10⁺ Tsejt szubpopulációra. A CD4⁺CD25^{bright} természetes regulatív T-sejtek Foxp3 pozitivitást mutatnak, meghatározásukra a gyártó útmutatásai alapján Foxp3 intracytoplazmatikus jelölést használtunk, melyet a 5. ábrán mutatunk be. Végül a sejteket a jelölő pufferrel kétszer mostuk és ebben felsuszpendálva a mintákat FACS Calibur (Becton Dickinson) típusú áramlási citométeren a CellQuest szoftver segítségével vizsgáltuk.

A következő reagenseket használtuk: human anti-CD8-FITC, anti-CD3-FITC (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A), anti-CD56-PE (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), anti-CD4-PE, anti-CD19-PerCP (Immunotech, Marseille, France), anti-CD3-FITC/HLA-DR-PE (Serotec

Ltd, Oxford, GB), anti-CD-69-Cy5 (Pharmingen, San Diego, CA, U.S.A), anti-Foxp3-PE (eBioscience, U.S.A).



5. ábra Humán CD4⁺CD25⁺ 'bright' regulatív T-sejtek FoxP3 vizsgálata áramlási cytometriával.

3.2.5 CD4⁺IL-10⁺ és CD8⁺IL-10⁺ sejtek intracytoplazmatikus jelölése és meghatározása áramlási cytometriával

Első lépésben heparinnal alvadésgátolt vérből 1,5 ml-t PBS-sel kétszeresére hígítottunk. A nyugvó lymphocytákat forbol-mirisztát-acetáttal (PMA) (25 ng/ml), ionomycinnel (1 µg/ml) stimuláltuk 4 órán keresztül, 37°C-on, 5%-os CO₂ koncentráció mellett. A de novo szintetizálódott cytokinek kiürülését a Golgi-készülékből brefeldin-A-val gátoltuk (10 µg/ml). A stimulációt követően a sejtfelszíni CD4, illetve CD8 molekulákat Quantum Reddel konjugáltatott monoklonális ellenanyaggal festettük, a vörösvérsejteket lizáltuk, a lymphocyták membránját permeabilizáltuk. A Golgi-készülékben található cytokineket szintén monoklonális ellenanyaggal jelöltük, majd a sejteket paraformaldehiddel fixáltuk. Végül a sejteket a jelölő pufferrel kétszer mostuk, és ebben felszuszpendálva a mintákat FACS Calibur (Becton Dickinson) típusú áramlási cytométeren a CellQuest szoftver segítségével vizsgáltuk. A felhasznált anyagok: CD4-QR, PMA, ionomycin, Brefeldin-A

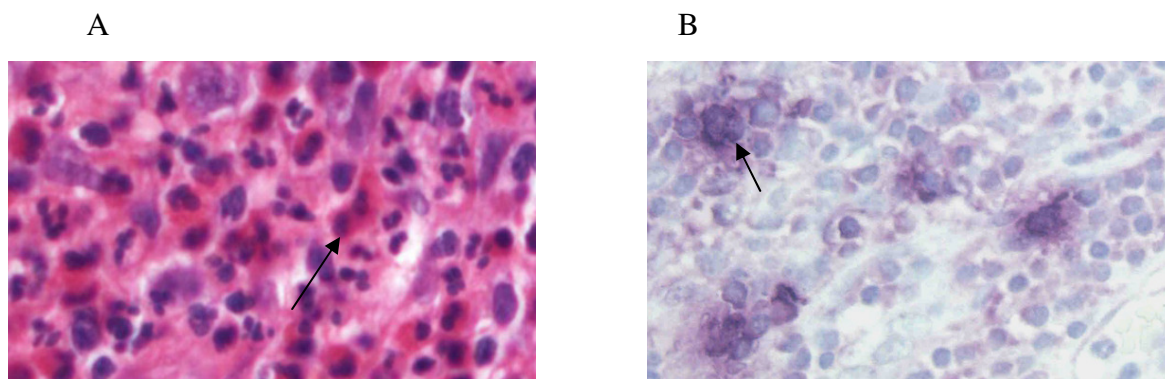
(Sigma Aldrich, Steinheim, Germany), lysing solution, permeabilising solution (Becton Dickinson, U.S.A), intracytoplazmatikus IL-10 (Caltag Laboratories, San Francisco, CA, U.S.A). A lymphocytákat, monocytákat és granulocytákat nagyságuk és granuláltságuk alapján különítettük el. Minden mérés során 5000 lymphocyta került értékelésre. A forward scatter és side scatter paraméterek alapján kiválasztott (kapuzott) lymphocytákat vizsgáltuk tovább. A $CD4^+CD25^{+}$ "bright", $CD4^+IL-10^+$ és $CD8^+IL-10^+$ regulatív T-sejtek abszolút számait az áramlási cytometriával meghatározott százalékos értékekből és hematológiai automatán végzett lymphocyta abszolút sejtszám (10^9 sejt/liter) meghatározásokból számítottuk ki.

3.2.6 Eosinophilia vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban

Az eosinophilia mértékét paraffinba ágyazott haematoxin-eosinnal festett metszetben vizsgálták a Patológiai Intézetben 5 véletlenszerűen kiválasztott, nagy nagyítású látótérben ($12,5 \times 40$), az irodalomban közölt módszerrel egyezően (100). Az egy látótérben látható összes sejt százalékos arányában adták meg az eosinophil sejtek mennyiségét, majd ezt átlagolták az 5 látótérre vonatkoztatva. Két csoportot alakítottunk ki. Első csoport: amennyiben az eosinophil sejtek átlagos aránya nem érte el az 5%-ot a reaktív sejtek között, eosinophil infiltráció szempontjából negatívnak tekintettük a metszetet. Második csoport: eosinophil sejt átlagos aránya $\geq 5\%$ esetén eosinophiliát állapítottunk meg (6. A ábra).

3.2.7 Hízósejtek vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban

A hízósejtek kimutatása paraffinba ágyazott szövettani metszetben a hízósejtekre specifikus tryptase ellenes monoklonális antitest (Dako) felhasználásával immunhisztokémiai vizsgálattal történt, az irodalmi adattal egyezően (101). A Patológiai Intézetben 5 véletlenszerűen kiválasztott, nagy nagyítású látótérben ($12,5 \times 40$) vizsgálták a hízósejtek előfordulását. Az eosinophilia megállapításával azonos módon, szöveti mastocytosisnak az $\geq 5\%$ hízósejt arányt tekintettük, és hasonlóan itt is két csoportot alakítottunk ki. Első csoport: amennyiben a hízósejtek átlagos aránya nem érte el az 5%-ot a reaktív sejtek között, hízósejt infiltráció szempontjából negatívnak tekintettük a metszetet. Második csoportok: a hízósejtek átlagos aránya $\geq 5\%$ esetén szöveti mastocytosisnak állapítottunk meg (6. B ábra).



6. ábra Hodgkin-lymphomás beteg szövettani metszetei: **A** - melyben az eosinophil sejtek mennyisége a reaktív sejtek több mint 5%-a (nyíl- eosinophil sejt, HE, 200x), **B** - melyben a hízósejt mennyisége a reaktív sejtek több mint 5%-a (Tryptase ellenes monoklonális antitesttel végzett IHC, nyíl- hízósejt, 200x).

3.2.8 Kezelés után visszamaradó reziduális lymphomás szövet életképességének vizsgálata ^{18}F FDG-PET-tel

A ^{18}F FDG-PET vizsgálatok 1995. január és 2005. február között a Debreceni PET Centrumban történtek. A PET vizsgálatokat GE 4096 Plus teljes test kamerával (General Electric) végeztük. Átlagosan $5,4 \pm 2,4$ mCi (200 ± 89 MBq) dózisu (80 μCi -2,96 MBq 2-[F-18]fluoro-2-dezoxi-D-glükóz (FDG)/ testtömeg kg) pozitronbomló FDG-t használtunk. A mérésekben jelzőanyagként használt FDG glukóz analógot a sejtek a glukózzal teljesen azonos módon veszik fel, de a sejtben keletkezett FDG-6-foszfát már nem vesz részt a további anyagcserében. A felhalmozódás szoros korrelációban van a sejtek metabolikus aktivitásával, és az FDG felhalmozódás a PET kamerával mérhető. A betegek a vizsgálat megkezdése előtt fél órával kapták a jelzőanyagot 1-2 ml steril, izotóniás oldatban, fél perces intravénás bolusinjekcióban. Megfelelő programokkal a radiofarmakon pozitronbomlása, a radioaktivitás háromdimenziós eloszlása a kamerát vezérlő számítógép memóriájában tárolt jelekből a megfelelő síkokban rekonstruálható volt. Az adatgyűjtés során az emissziós felvételek mellett transzmissziós képek is készültek, amelyek a vizsgált képsíkokban lévő anatómiai határokról nyújtottak információt. Abban az esetben, ha a radiofarmakon akkumulációt nem tudtuk fokális vagy fiziológiás variánsként értékelni, a döntést a tumor és háttérnek/környezetének aktivitásából számított arányszám (tumor to background ratio: TBR) alapján hoztuk meg, szükség esetén az ellenoldali, körülbelül azonos mélységű lágyrészeket tekintettük háttérnek. Az eredmények alapján két kategóriát képeztünk: ha a TBR három vagy kisebb érték volt, akkor negatívnak, ha több mint három volt, akkor pozitívnak véleményeztük az eltérést (102).

A negatív, vagy bizonytalanul pozitív eseteket szorosan követtük, ismételt kontroll vizsgálatok (rtg, uh, CT) történtek. A PET pozitív esetekben, ha az aktív betegségnek

egyértelmű klinikai jelei voltak, a betegek további kezelésben részesültek, attól függetlenül, hogy a korábban érintett régiókban volt-e az aktivitásfokozódás. Ha nem volt aktív betegségre utaló jel, akkor szövettani mintavétel történt, vagy szoros megfigyelés mellett döntöttünk az adott klinikai helyzetnek megfelelően. A nem-lymphomás aktivitásfokozódást fals pozitívnak véleményeztük. A specificitást, szenzitivitást, pozitív és negatív prediktív értéket, pontosságot definíciószerűen számítottuk (103). Progressziót vagy relapszust akkor véleményeztünk, ha szövettannal igazolható volt a HL, vagy ha a CT során progresszió mutatkozott, illetve ha új kezelés indult. Az eseménymentes túlélést a PET vizsgálat idejétől számítottuk a dokumentált relapszus, a halál, vagy az utolsó kontroll idejéig.

3.2.9 Pajzsmirigy funkció vizsgálata hormonszintek meghatározásával

A pajzsmirigy hormonszintek meghatározása a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetének Izotópdiaosztikai Laboratóriumában történt. A szuperszenzitív thyreoideastimuláló hormon (sTSH) meghatározására LIA-mat TSH assay-t alkalmaztak, mely nem kompetitív, immunoluminometrikus szendvics technika módszerén alapszik (Byk-Sangtec) (104). A szabad trijód-tironint (fT3) Imx Free T3 assay-vel mérték, melynek alapja mikropartikulált enzim immunoassay (Abbot). A szabad tiroxin (fT4) mérése kompetitív lumineszcens immunoassay-vel (LIA-mat FT4) történt (Byk-Sangtec). A fenti módszerek alkalmazása esetén a normális tartományok a következők voltak: sTSH: 0,3-3,0 mIU/ml, fT3: 2,6-5,4 pmol/l, fT4: 7,22-23,2 pmol/l. Szubklinikai, kémiai vagy kompenzált a hypothyreosis, ha csak az sTSH értéke emelkedett, és az fT3, fT4 értéke normális. Amennyiben az emelkedett sTSH-érték mellett fT3 és/vagy fT4 értéke is csökkent, esetleg klinikai tünetek is vannak, klinikai hypothyreosisról beszélünk.

3.2.10 Pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy ellenes antitestek vizsgálata

A vizsgálatok a Regionális Immunológiai Laboratóriumban történtek. A pajzsmirigy ellenes AT titer vizsgálatok során az antithyreoidea-peroxidáz AT (aTPO), és az anti humán thyreoglobulin AT (aHTG) meghatározása immunokemiluminometrikus assay-vel (ICMA), a TSH receptor ellenes AT (TRAK) meghatározása pedig radiobinding assay módszerén alapult. Normális tartományok a következők voltak: aTPO: 0,0-35,0 U/ml, aHTG: 0,0-225,0 U/ml, TRAK: 0,0-9,0 U/ml (105).

A vizsgált, pajzsmirigy ellenes antitesttel rendelkező betegeknél a mellékpajzsmirigy-ellenes antitestek jelenlétét is vizsgáltuk, az ImmCO Diagnostics (Buffalo, NY, U.S.A) majom mellékpajzsmirigy metszetein (ImmuGlo 2180PARA) standard indirekt

immunfluoreszcens technikával. A szérumokat tízszeres hígításban alkalmaztuk, pozitív kontrollként az Euroimmun GmbH (Luebeck, Germany) mellékpajzsmirigy-pozitív kontrollját (CA 1040-0101), negatív kontrollként normál humán szérumot használtunk.

3.2.11 Hagyományos cardiovascularis vizsgáló eljárások

Az *echocardiographiás vizsgálatokat* Hewlett Packard, Sonos 5500 típusú szívultrahang készülékkel, S4 transducerrel végeztük, 2D, M-mód, folyamatos, pulsatilis és color Doppler üzemmódot használtunk. A betegeket standard bal oldalfekvő helyzetben vizsgáltuk, a nemzetközileg elfogadott parasternalis hossz- és harántmetszeteket, illetve a csúcsi négyüregi és subcostalis metszeteket használtuk (106). Mértük a szívüreg méretét, meghatároztuk a bal kamrai ejekciós frakciót, vizsgáltuk a bal kamra diastoles funkcióját (106), és a falmozgás eltéréseit 16 szegmentumos modellt használva (106). A pericardium vizsgálatát minden alkalmazott típusos metszetben elvégeztük. Az insufficiencia fokát (I-IV) a color Doppler alkalmazásakor ábrázolódo jet alapján, a Magyarországon elfogadott kritériumok szerint adtuk meg (107). A stenosis mértékét (enyhe, közép súlyos, súlyos) szintén az általánosan elfogadott billentyű area számítási módszerekkel határoztuk meg (106, 107).

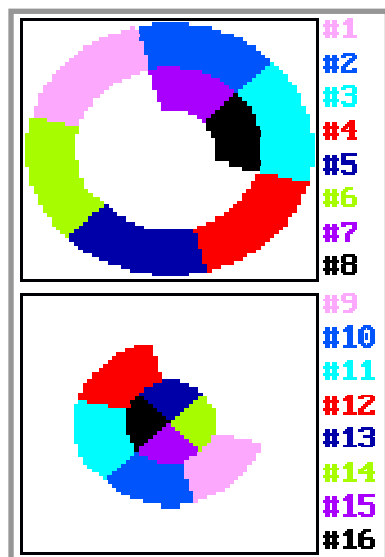
A *terheléses EKG* vizsgálatot rutin Bruce protokoll szerint végeztük.

A *carotis artériák vizsgálata* Hawk 2102 B-K Medical A/S, Gentofte, Dánia UH készülékkel, 8864-es transducer 8 MHz-es, lineáris vizsgálófejjel történt, 2D, M-mód, pulsatilis és color Doppler üzemmódot használva. Meghatároztuk a legnagyobb szűkület méretét és helyét, megmértük az áramlási sebességet, és az intima media vastagságot (IMT) az irodalomban elfogadott mérési technikával (108).

3.2.12 A myocardium késői károsodásának a vizsgálata kettős (dual) izotóp F-18 FDG és Tc-99m MIBI SPECT-el

A vizsgálatok a Nukleáris Medicina Tanszéken történtek. A beteget megkértük, hogy a vizsgálat előtti napon tartózkodjon a zsíros ételek fogyasztásától. Minden beteg per os 80 mg glukózt és 250 mg acipimoxot (Olbetam, Pharmacia, Hungary) kapott 1,5-2 órával a F-18 FDG intravénás beadása előtt, hogy emeljük a vér inzulinszintjét és csökkentsük a szabad zsírsavszintet a szívizom optimális FDG felvételéhez. Először 370 MBq F-18 FDG, majd 10 perccel később 850-900 MBq Tc-99m MIBI intravénás injekciója történt. A leképezés 60 perc múlva kezdődött. Ultra-nagy-energiájú (511 keV) kollimátorral felszerelt kétféjes APEX HELIX gammakamerával (Elscent) egy fejes módban szimultán két energia csatornán (Tc-99m: 140 keV $\pm$ 10%, F-18: 511 keV $\pm$ 10%) 64*64 mátrixban (pixel méret: 6,925 mm) egy

180° ívben RAO 45°-tól LPO 45°-ig (3° szögekként) történt a gyűjtés. A leképezési idő 30 sec/nézet. Az eredményeket dedikált 511 keV software csomaggal (Elscent) dolgoztuk fel. Rekonstrukció során Metz-szűrést és szűrt visszavetítést alkalmaztunk. Három metszetsort készítettünk (a bal kamra rövid, horizontális hosszú és vertikális hosszú tengelyével párhuzamos metszeteket) a Tc-99m MIBI képek alapján identikusan az FDG képekre is. Az eloszlási térképet (polar map) a rövid tengelyű metszetekből mindkét radiofarmakon eloszlás alapján készítettünk, melyen a 16 régió legmagasabb aktivitású szegmenthez viszonyított átlagos aktivitását százalékban fejeztük ki (7. ábra). A scintigraphiás paraméterek közül vizsgáltuk a szegmensenkénti relatív radiofarmakon-felvételt (MIBI, illetve FDG), a szegmensek között a százalékosan legalacsonyabb perfúziós és anyagcsere értéket, valamint a maximális eltérést a relatív anyagcsere és a perfúzió között.



7. ábra Az eloszlási térképen 16 régió átlagos aktivitása demonstrálható.

3.2.13 A fogászati és parodontológiai állapot felmérésére használt módszerek

A betegek vizsgálata a DEOEC Parodontológiai Tanszékén történt, ahol először *kérdőív* segítségével rögzítettük az anamnesztikus adatokat (korábbi betegségek, fogászati beavatkozások, gyógyszerei, dohányzási szokás, szubjektív xerostomiára utaló panaszok), valamint sialometria, egyszerű eszközös rutin általános fogászati és parodontológiai státusz felmérés, a nyál puffer kapacitásának mérése és mikrobiológiai mintavétel történt a cariogen flóra vizsgálatára.

A *sialometria* során sialometriás csőben mértük az 5 perc alatt történő nyugalmi, majd újabb 5 perc alatt történő stimulált nyárelválasztást (nyáltermelés 5 perces vizsgálat után már stimuláltnak tekintendő). A 0.1 ml/perc alatti nyugalmi nyáltermelést tekintettük kórosnak.

A *nyál puffer kapacitását* CRT buffer szemikvantitatív tesztsíkkal határoztuk meg.

A *fogászati státusz* jellemzésére a DMFT-indexet alkalmaztuk, mely a szuvas (decayed), hiányzó (missing) és tömött (filled) fogak (teeth) arányát mutatja. A *parodontológiai státusz* felmérésére az egyszerűsített Russel-féle periodontalis indexet használtuk, mely minden fog négy felszínén (mesialis, distalis, facialis, lingualis) vizsgálja az íny, illetve a fogágy állapotát. Mértük a szondázási mélységet, a gingivitis és plakk jelenlétét. Az értékek átlaga adta az adott fogra jellemző indexet, ezek számtani átlaga pedig az egyénre jellemző periodontalis indexet.

A *cariogen flóra* vizsgálatára steril mintavételi eszközzel az alsó metsző fogak lingualis felszínéről vettünk mintát, melyet transzport közegben szállítottunk a Mikrobiológia Intézetbe, ahol a minták leoltása történt. *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* sps. és *Candida albicans* tenyésztését végeztük el, pozitív eredmény esetében a csíraszám meghatározása is megtörtént, a kórokozó jelenlétét szignifikánsnak tekintettük amennyiben a csíraszám elérte a 10^5 nagyságrendet 72 órás tenyésztés után. A *S. mutans* tenyésztése szelektív mitis salivarius bacitracin agar táptalajon, míg a *Lactobacillus* sps. tenyésztése Rogosa agar táptalajon történt, a *Candida albicans* tenyésztését pedig Sabouraud-féle glükózagar-táptalajon végeztük.

3.2.14 Krónikus fáradtság és életminőség felmérése EORTC (quality of life core 30 version 3) kérdőív segítségével

Előzetes regisztráció után az EORTC elküldte a magyar nyelvű validált kérdőívet és az ehhez tartozó Scoring Manualt. Ez a komplex kérdőív 5 funkcionális skálát (fizikai, érzelmi, kognitív, szociális és feladati), 3 tünetfelmérő skálát (fatigue, fájdalom, hányás), egy általános állapotot és életminőséget felmérő skálát és 6 egyszerű kérdést (pl.: étvágytalanság) tartalmaz. A kérdések mindegyike zárt típusú. A kérdőív feldolgozása, értékelése az EORTC Scoring Manual alapján történt. Először az ún. Raw Score (RS) kiszámítása történt, az adott tüneti skálának (fatigue), illetve az életminőségre vonatkozó kérdésekre adott válaszok számszerű értékeinek felhasználásával. (A fatigue-ra vonatkozóan 3 kérdésre adott válasz, 1-4 közötti értékekkel. Az életminőségre vonatkozóan 2 kérdésre adott válasz, 1-7 terjedő értékekkel.) A Fatigue Score (FA érték), illetve az életminőségi állapotot jelző QL2 érték meghatározása történt, melynek során a RS-t lineáris transzformációval egy 0-tól 100-ig terjedő skálára alakítottuk át. Ezen a százas skálán - a fatigue vizsgálata esetében - a nagyobb érték rosszabb "eredményt", súlyosabb fáradtságérzetet jelent. A 20-nál kisebb fatigue érték nem jár jelentős megterheléssel ("normál szint"), míg a 40-nél nagyobb érték valószínűleg nagy megterheléssel jár ("patológiás szint") ahogy azt a GHSG vizsgálat mutatta (109).

A QL2 nagyobb értéke jobb életminőséget mutat. Nincs jól meghatározott érték, mely elkülönítené a „normális” illetve kóros/patológias fatigue értéket. Néhány szerző egyes csoportok ismételt vizsgálatával az értékek változásából vont le következtetéseket, amennyiben klinikailag is változás volt észlelhető. Különböző szerzők eltérő életminőséget felmérő kérdőívek használata során azt találták, hogy 10%-os vagy nagyobb változás a QL2 értékekben megfelelt a betegek által leírt „közepes változással”, az 5-10 %-os eltérés „kis változást” jelentett (110, 111).

3.2.15 Gyógyult Hodgkin lymphomás betegekünk egészségi állapotának felmérése a kezelések késői szövődményeinek tükrében

Ezen betegek rendszeres szakrendelésen történő gondozása során, megfelelő időközönként a következő szűrővizsgálatokat végeztük el a terápia késői szövődményeinek felismerése érdekében: mellkas és egyéb röntgenfelvételek, légzésfunkció, EKG, ergometria, echocardiographia, szükséges esetekben szívizomperfúziós SPECT, mammographia és/vagy emlő ultrahang, hasi és nyaki ultrahang, rectalis digitalis vizsgálat és széklet benzidin, laborvizsgálatok, mint vérkép, vesefunkció, pajzsmirigyfunkció, tumormarkerek, szükséges esetekben endoscopos vizsgálatok.

3.2.16 Statisztikai analízisek

Az adatok elemzéséhez az SPSS és PAST statisztikai programokat használtunk. Az eredmények értékelése során az adatsorok normalitásától függően paraméteres és nem-paraméteres statisztikai próbákat egyaránt használtunk. Az adatsorok normalitását Kolmogorov-Smirnov próbával, a szórások egyezését Levene-próbával ellenőriztük. A kategorikus adatokat χ^2 teszttel illetve Fisher-féle egzakt teszttel vizsgáltuk. Két független adatsor összehasonlításához Student féle t -tesztet, illetve Mann-Whitney próbát, önkontrollós, ismétléses minták kiértékeléséhez ANOVA, Kruskal-Wallis teszteket használtunk. Az adatokat normál eloszlás esetén oszlop diagramokon, a normál eloszlástól eltérő esetekben az eloszlást tükröző Box and Whiskers formában, a medián, a kvartilisek, a minimum és a maximum értékekkel ábrázoltuk.

A túlélést Kaplan-Meier módszere szerint határoztuk meg, összehasonlításához log-rank tesztet használtunk. A teljes túlélés (OS) vizsgálatokor a diagnózis idejétől a bármely okból bekövetkező halálig eltelt időt adtuk meg. Az eseménymentes túlélésnél (EFS) a kezeléstől a progresszióig, a relapszusig, újabb kezelésig illetve a bármely okból bekövetkező

halálig eltelt időt vettük figyelembe. A relapszusmentes túlélés (RFS) vizsgálatakor a kezelés első napjától a relapszusig eltelt időt adtuk meg.

Az eredmények különbségeit $p < 0,05$ értéke esetén tekintettük szignifikánsnak. A DISA szegmensenkénti vizsgálatakor a többszörös összehasonlításra a Bonferroni-korrekciót alkalmaztuk, az eltéréseket 0,0032 valószínűségi szint alatt tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1 ETIOPATOLÓGIAI SAJÁTOSSÁGOK

4.1.1 EBV asszociáció vizsgálata magyarországi Hodgkin lymphomában, hatása a kezelési és túlélési eredményekre

A vizsgálat a Gyermekklinikával kooperációban, az ETT 136/2003 és az OTKA F048558 pályázatok támogatásával történt. A gondozott HL-esek közül azokat a betegeket választottuk ki, akiknek a formalin fixált, paraffinba ágyazott szövettani blokkja megtalálható, valamint minőségben és mennyiségben is feldolgozásra alkalmas volt. 143 kiválasztott szövettani mintából 109 betegé volt értékelhető, a nemek szerint 45 nőé, 64 férfié. A betegek átlagos követési ideje 83 hónap (9-300 hónap) volt. 109 HL-es beteg közül 47 (43%) volt LMP1 pozitív, EBNA2 pozitivitás nem volt, így HL-es mintáink a II-es latenciatípusba tartoztak. Az EBER-specifikus oligonukleotiddal végzett ISH során 41 beteg szövettani mintáját ellenőriztük. A vizsgált minták közül 18 bizonyult pozitívnak. A 23 ISH negatív minta közül LMP1 pozitív nem volt.

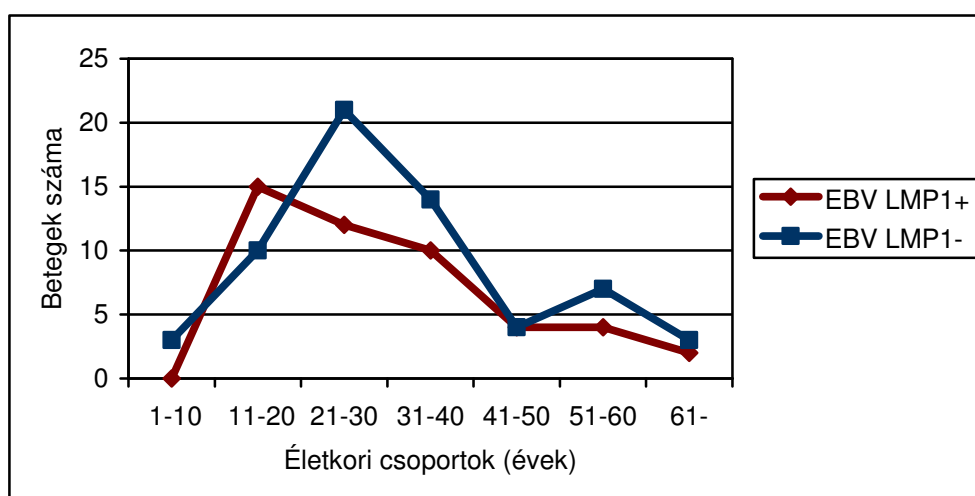
Az LMP1 pozitivitás alapján az EBV pozitív (EBV+) és negatív (EBV-) betegek csoportjainak jellemzői az 1. táblázatban láthatók. Kiemelhető, hogy gyermekeknél az EBV+ fiúk aránya a lányokhoz képest nagyobb volt, mint felnőtteknél az EBV+ férfiak aránya a nőkhez képest, bár a különbség a kis esetszám miatt nem volt szignifikáns. A dohányzás az EBV+ pozitív betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt.

Az EBV pozitív és negatív betegek kezelési formájában nem volt eltérés, és a kezelésre való reagálásban sem észleltünk szignifikáns különbséget. A válaszolók aránya (KR+PR) EBV pozitív esetekben 95%, EBV negatívaknál 100% volt (külön nem tüntettük fel). Az LMP1 pozitivitás megoszlását a korcsoportok függvényében a 8. ábrán mutatjuk be. A 11-20 éves korosztálynál találtunk nagyobb EBV asszociációs arányt, bár a két korgörbe között a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,725$).

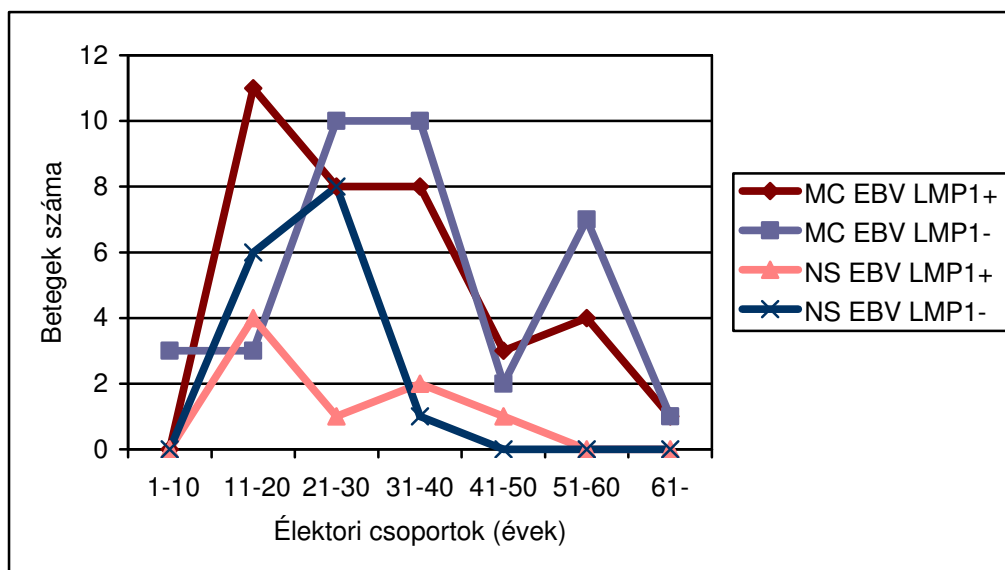
1. táblázat HL-es betegeink jellemzőinek összehasonlítása az EBV asszociáció szerint.

	EBV+(n=47)(43%)	EBV-(n=62)(57%)	Szignifikancia
Nem			n.s.
Leány (1-14 év)	1	3	
Fiú (1-14 év)	5	1	
Nő	15 (37%)	26 (63%)	
Férfi	26 (45%)	32 (55%)	
Összes nő	16 (36%)	29 (64%)	
Összes férfi	31 (48%)	33 (52%)	
Átlagkor a HL diagnózisakor (év)	30 (11-74)	32 (3-73)	n.s.
Stádium			n.s.
I-II	21 (40%)	31 (60%)	
III-IV	26 (46%)	31 (54%)	
Általános tünetek vannak			n.s.
A	25 (42%)	34 (58%)	
B	22 (44%)	28 (56%)	
Szöveti altípus			n.s.
cMC	35 (50%)	36 (50%)	
cNS	8 (35%)	15 (65%)	
cLP	2	3	
cLD	1	5	
NLP	0	2	
nem osztályozható	1	1	
A HL manifesztációja			n.s.
Waldeyer lymph. torokgyűrű	2	2	
Cervicalis és supraclavicularis	34 (41%)	49 (59%)	
Axillaris	15 (62%)	9 (38%)	
Hilusi és mediastinalis	34 (43%)	46 (57%)	
Inguinalis, femoralis	2	4	
Abdominalis	18 (46%)	21 (54%)	
Splenomegalia	8	16	
Hepatomegalia	4	8	
Egyéb extranodalis	8	9	n.s.
Bulky-tumora van	12 (39%)	19 (61%)	n.s.
Dohányzás	36 (63%)	21 (37%)	p<0,001
Etnikum (roma)	3	3	
Iskolai végzettség ≤ 8 általános	5	5	
Rossz szociális körülmény*	6	9	

*Egy főre eső jövedelem a családban a minimálbér alatti.

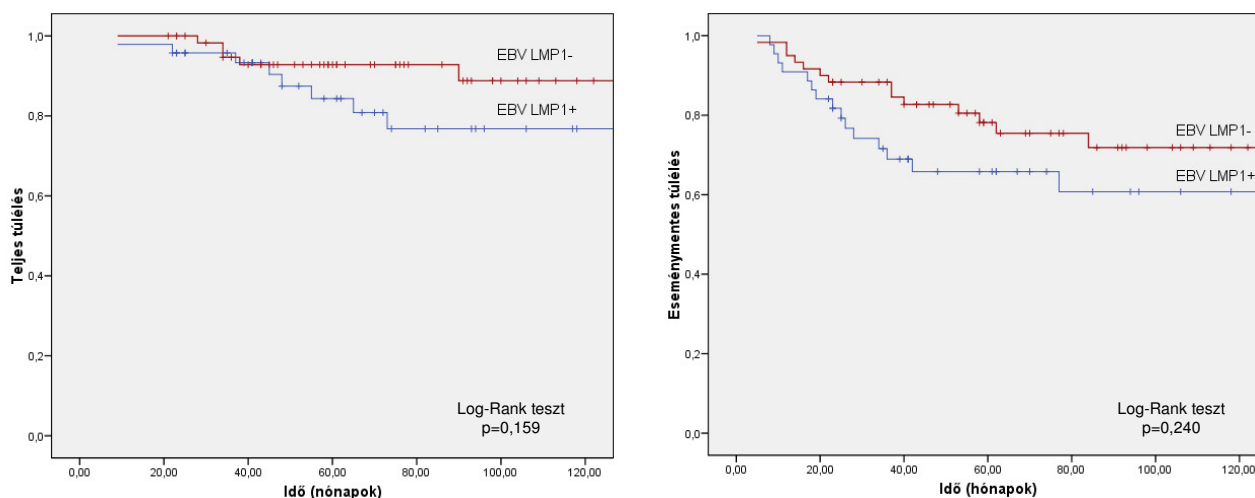
**8. ábra** LMP1 pozitív és negatív HL-es betegek megoszlása az életkori csoportok szerint.

A két leggyakoribb altípus, a kevert sejtes és a nodular sclerosis gyakoriságát az életkor és az LMP1 pozitivitás függvényében elemezve kiemelendő, hogy a 11-20 éves korosztályra az EBV pozitivitás és a cMC altípus volt a jellemző. Jelentős a 15-30 éves korosztályban az EBV- cNS esetek száma, míg a 20-40 éves korosztályban az EBV- cMC esetek halmozódása figyelhető meg. 41-60 éves korcsoportban is a cMC dominál, de itt az EBV asszociáció változó (9. ábra).



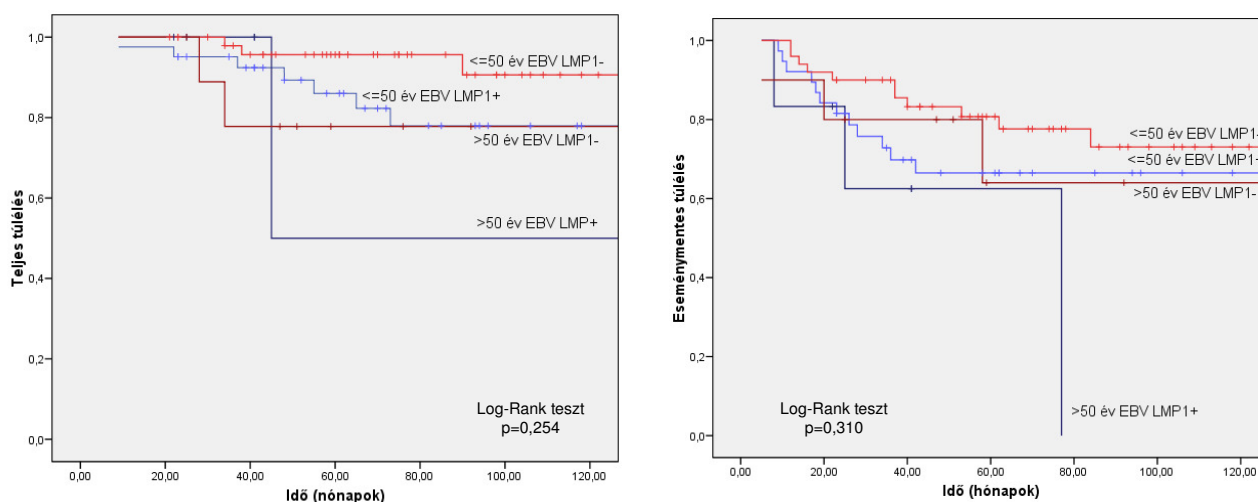
9. ábra LMP1 pozitivitás összefüggése a két leggyakoribb kevert sejtes és nodular sclerosis szövettani alcsoporttal, életkori csoportok szerinti megoszlásban.

Az EBV- betegek teljes túlélési adatai kedvezőbbek voltak, de szignifikáns különbség nem volt ($p=0,159$). Az EFS-t vizsgálva ugyancsak az EBV- betegek kórlefolysa volt a kedvezőbb, bár a két csoport között a különbség itt sem szignifikáns ($p=0,240$) (10. ábra).



10. ábra EBV LMP1+ és LMP1- Hodgkin-lymphomások teljes és eseménymentes túlélése.

Az EBV+ betegek közül nyolcan haltak meg, hatan a HL-es alapbetegség miatt. Az EBV negatívak közötti hat halálesetből háromnál volt a HL progressziója a halálok. Fiatalabb és idősebb HL-es korcsoportokban az EBV asszociáció hatását vizsgálva a túlélésre, az EBV-csoport teljes és eseménymentes túlélése kedvezőbb volt a fiatalabb (≤ 50 év) és az idősebb betegeknél is, de a különbség nem szignifikáns ($p=0,254$ és $p=0,310$) (11. ábra). Szöveti altípusok szerint is vizsgálva a túlélést az EBV- cMC és EBV+ cNS esetek eseménymentes túlélése volt kedvezőbb (külön nincs feltüntetve), de nem szignifikáns mértékben ($p=0,334$).



11. ábra EBV LMP1+ és LMP1- Hodgkin-lymphomások teljes és eseménymentes túlélése életkor szerinti bontásban.

4.1.2 HCV, HGV vizsgálata Hodgkin lymphomás betegeinknél

A vizsgálat az Országos Gyógyintézeti Központtal (OGYK) és a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központtal kooperációban, a Magyar Rákellenes Liga támogatásával készült. HL-es betegeink közül véletlenszerűen választottunk 113 beteget, 60 nőt és 53 férfit.

A kiválasztott betegek között HIV fertőzött nem volt, krónikus májbetegségekre utaló adataik nem voltak. 113 HL-es beteg közül nested PCR vizsgálattal 10 esetben (9%) HCV, 9 betegnél (8,1%) HGV és ezek közül 2 betegnél (1,8%) HCV és HGV koinfekció igazolódott. A hepatitis vírus pozitív illetve negatív HL-esek klinikai jellemzőit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Szignifikáns, hogy B tünetek a HCV illetve HGV pozitív betegeknél kisebb arányban voltak a HL felismerésekor. A HCV és HGV infekcióra hajlamosító anamnesztikus adatok előfordulása nem mutatott szignifikáns különbséget a vizsgált betegcsoportoknál (3. táblázat).

2. táblázat HCV illetve HGV pozitív és negatív HL-es betegek jellemzői és kezelési adatai

	HCV és HGV infekció nélkül (n=94)	HCV és/vagy HGV infekcióval (n=19)	Szignifikancia
Nem			n.s.
Nő	47	13	
Férfi	47	6	
Szöveti altípusok			n.s.
kevert sejtes	53	10	
nodular sclerosis	31	7	
lymphocytá predomináns	2	0	
lymphocytá depleciós	8	2	
Stádium			n.s.
I-II	43	11	
III-IV	51	8	
Általános tünetek			p=0,032
A	60	17	
B	34	2	
Átlagéletkor a HL dg-kor (év)	32 (12-68)	31 (15-57)	n.s.
A HL átl. fennállási ideje a PCR vizsgálatkor (év)	10 (1-33)	8 (1-22)	n.s.
Kezelés			n.s.
RT-radioterápia	16	4	
KT-polikemoterápia	38	6	
CMT-kombinált KT és RT	40	9	
Kórlefolyás			n.s.
Az első kezeléstől KR	67	14	
Relapszus	27	5	
Kétszeri kezelés	18	3	
Többszöri kezelés	9	2	

3. táblázat HCV illetve HGV infekcióra hajlamosító anamnesztikus adatok összehasonlítása a hepatitis vírus pozitív és negatív Hodgkin-lymphomásoknál.

	HCV és HGV infekció nélkül (n=94)	HCV és/vagy HGV infekcióval (n=19)	Szignifikancia
*Vér-és vércszítmény 1992 előtt	2	1	
Vér-és vércszítmény 1992 után	1	0	
Akupunktúra, tetoválás, iv. drog, fülátlyukasztás, testékszer, műtét	52	12	n.s.
Egészségügyi dolgozó	3	0	
Homoszexuális, szexuális promiscuitas	2	0	
Rossz szociális és higiénés viszonyok	4	1	

* A vért és vércszítményeket 1992 óta szűrjük Magyarországon HCV-re.

ELISA vizsgálattal a 113 HL-es beteg közül 1 volt HBV fertőzött. A HBV, HGV, HCV gyakoriságára vonatkozó adatainkat a HL-eseknél a magyarországi véradók infekciós rátájához hasonlítva a 4. táblázatban mutatjuk be.

4. táblázat HCV, HGV (nested PCR vizsgálat alapján), HBV infekció (ELISA vizsgálattal) Hodgkin lymphomás betegeknel és magyarországi véradóknál.

	HL-es betegek (n=113)	Gyakoriság a magyarországi véradóknál
HBV ⁺	1 (0,9%)	0,5% (112 [Pár és mtsai 1999])
HGV ⁺	9 (8,1%)	5,5% (113 [Szabó és mtsai 1999])
HCV ⁺ , HGV ⁺	2 (1,8%)	
HCV ⁺	10 (9%)	1,6% (114 [Héjjas és mtsai 1989]) 0,73% (115 [Barna és mtsai 1996])

4.1.3 CD4⁺/CD25⁺"bright", CD4⁺/IL-10⁺, CD8⁺/IL-10⁺ regulatív T sejtek vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek perifériás vérében

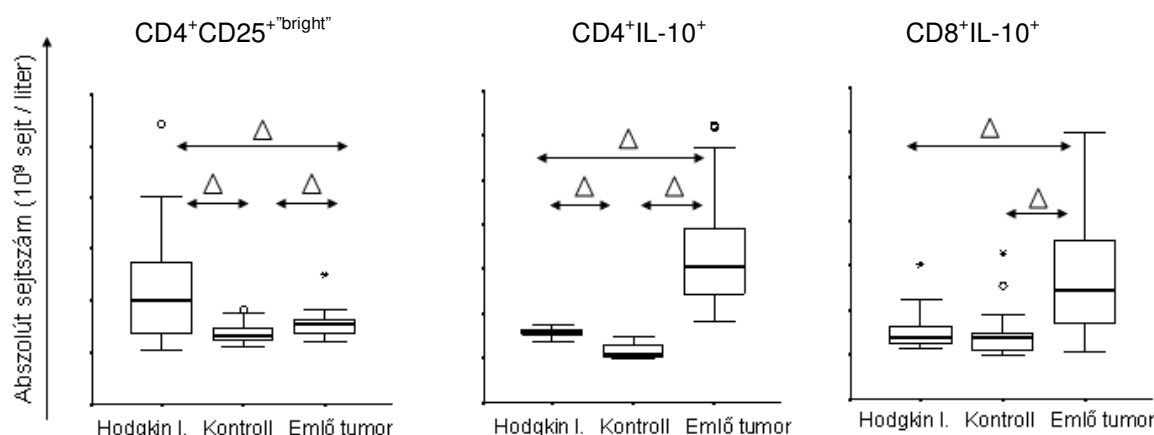
A vizsgálat a Regionális Immunológiai Laboratóriumban az Onkológiai Tanszék segítségével, az ETT 111/2003, 136/2003 és az OTKA T:037531 pályázatok támogatásával történt. A vizsgálatba klinikánk 94 KR-ben lévő Hodgkin lymphomás betegét (52 nő, 42 férfi) választottuk be, akik a tanulmányt megelőző három évben nem kaptak semmilyen immunosuppresszív szert, kemo-és/vagy radioterápiát, nem estek át összejt transzplantáción. A HL diagnózisától eltelt idő átlagosan 8,2 (3-33) év volt. A betegek átlagos életkora 44 (20-77) év volt, közülük 39-en a betegség I-II. és 55-en a III-IV. stádiumában kerültek felismerésre. „Negatív” kontroll csoportként 41 egészséges személy perifériás vérében vizsgáltuk a CD4⁺CD25⁺"bright", CD4⁺IL-10⁺ valamint a CD8⁺IL-10⁺ sejteket. „Pozitív” kontrollként pedig, KR-ben lévő, emlő tumoros nőbetegekből álló 47 fős csoportot vizsgáltunk, akik korábban radio- illetve kemoterápiát, de a tanulmányt megelőző években csak hormonkezelést kaptak. A vizsgálatok során HL-es beteg adatait hasonlítottuk össze ún. „negatív” kontroll csoportként egészséges személyek, illetve „pozitív” kontrollként emlőtumoros betegek adataival.

Mindhárom sejttípus esetében különböző mértékű emelkedést találtunk a HL-es és az emlő tumoros betegek perifériás vérében összehasonlítva az egészségesek adataival. A CD4⁺CD25⁺"bright" T-sejtek száma a HL-es betegeknel szignifikánsan többnek bizonyult, mint a másik két csoportban, míg a CD4⁺IL-10⁺ és CD8⁺IL-10⁺ sejtek száma az emlő tumoros betegek esetén karakterisztikusan nagyobb értéket mutatott mint a HL-es, illetve az egészségesek vérében (5. táblázat, 12. ábra).

HL-es betegek adatainak elemzése során nem találtunk szignifikáns különbséget a CD4⁺CD25⁺"bright", CD4⁺IL-10⁺ és CD8⁺IL-10⁺ sejtek számában, a korábban alkalmazott terápia (kemo-, radioterápia vagy CMT), a betegség stádiuma, és a kezeléstől eltelt idő vonatkozásában (3-5, 6-10 és 10 év fölött) (külön táblázatban nem mutatjuk be).

5. táblázat Regulatív T-sejtek számának medián értékei Hodgkin lymphomás, emlő tumoros és egészséges személyek perifériás vérében.

	Hodgkin lymphomás betegek	Egészséges, „negatív” kontroll	Emlő tumoros, „pozitív” kontroll
	CD4 ⁺ CD25 ⁺ “bright” (sejt/L)		
Medián	0,084*10 ⁹	0,034*10 ⁹	0,053*10 ⁹
Alsó és felső kvartilis	0,037*10 ⁹ ; 0,180*10 ⁹	0,024*10 ⁹ ; 0,049*10 ⁹	0,038*10 ⁹ ; 0,065*10 ⁹
	CD4 ⁺ IL-10 ⁺ (sejt/L)		
Medián	0,072*10 ⁹	0,008*10 ⁹	0,2*10 ⁹
Alsó és felső kvartilis	0,055*10 ⁹ ; 0,1*10 ⁹	0,001*10 ⁹ ; 0,03*10 ⁹	0,12*10 ⁹ ; 0,28*10 ⁹
	CD8 ⁺ IL-10 ⁺ (sejt/L)		
Medián	0,081*10 ⁹	0,072*10 ⁹	0,330*10 ⁹
Alsó-felső kvartilis	0,056*10 ⁹ ; 0,13*10 ⁹	0,012*10 ⁹ ; 0,095*10 ⁹	0,12*10 ⁹ ; 0,550*10 ⁹



12. ábra Regulatív T-sejtek abszolút száma HL-es, emlő tumoros és egészséges személyek perifériás vérében. A Δ szimbólum a szignifikáns eltéréseket mutatja ($p < 0,001$).

4.1.4 Hodgkin lymphoma és autoimmun kórképek társulásának vizsgálata

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán a Magyar Rákellenes Liga támogatásával 1981-2002 között kezelés alatt állt 519 HL-es beteg adatait elemeztük, közülük 308 férfi, 211 nő, átlagéletkor a diagnózis idején 37,3 év volt. Az autoimmun betegségeket az érvényben lévő kritériumrendszerek és irányelvek alapján diagnosztizáltuk. 45 HL-es betegünk esetében (8,6%) találtunk társuló szisztémás vagy szervspecifikus autoimmun betegséget, nemek szerinti megoszlás alapján 25 nőnél (összes nő 11,8%-a) és 20 férfinél (összes férfi 6,5%-a), az átlagéletkoruk 39,2 év (20-77) volt. A thyreoiditis volt a leggyakoribb, 31 betegnél fordult elő, a további részletes adatokat a 6. táblázat tartalmazza. A szövettani altípusok szerinti megoszlásban - melyet külön nem mutatunk be - nem volt szignifikáns eltérés az összes HL-es és az autoimmun betegséggel társulók között. A társulások kapcsán 40 betegnél a HL, míg 5 betegnél az autoimmun betegség (1-1 esetben szeronegatív spondylarthritis, vasculitis, glomerulonephritis, szisztémás sclerosis, thyreoiditis) jelentkezett hamarabb. A HL-t

követően átlagosan 12,7 év múlva jelentkezett az autoimmun betegség, míg fordított esetben ez 3,8 évnek adódott. Az elsődlegesen jelentkező HL kezelése 12 betegnél KT önmagában (CVOPP vagy ABVD), 10 esetben RT és 18 betegnél CMT volt. Az először észlelt autoimmun betegség kezelése során csak szteroidot használtak, citosztatikumot nem.

6. táblázat Hodgkin lymphoma és a társuló autoimmun betegségek (n=45)

Betegség	Esetek száma	Férfiak	Nők
Autoimmun thyreoiditis	31	12	19
Glomerulonephritis	3	2	1
Immun thrombocytopenia	3	1	2
Insulin dependens diabetes mellitus	2	2	-
Autoimmun hemolyticus anaemia	1	1	-
Szeronegatív spondylarthritis	1	1	-
Szisztémás lupus erythematosus	1	-	1
Kevert kötőszöveti betegség	1	-	1
Szisztémás sclerosis	1	-	1
Vasculitis	1	1	-

4.1.5 Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban

A vizsgálat a DEOEC Patológiai Intézet segítségével készült, a 136/2003 ETT pályázat támogatásával. HL-es betegeink közül véletlenszerűen választottunk ki 104 beteget (50 nő, 54 férfi), az átlagéletkor a HL diagnózisakor 33 év (12-72 év), a lymphoma felismerésétől eltelt idő 12 év (2-17 év) volt. Szöveti eosinophiliát a betegek 62%-ánál, mastocytosist 75%-ánál találtunk.

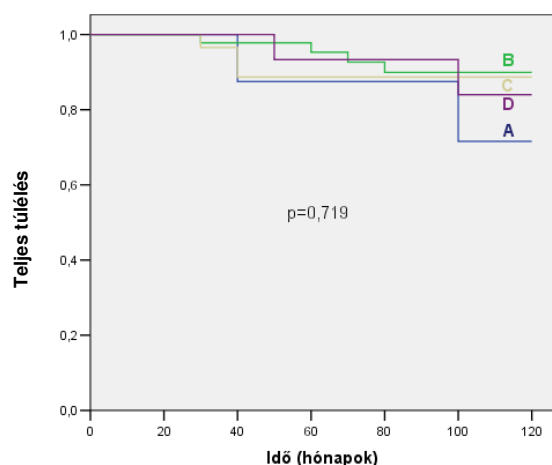
Az eosinophil pozitívknál az átlagéletkor 36 (12-72) év, az infiltráció nélkülieknél 31 (13-65) év volt. A hízósejt pozitívknál ez 34 (12-72) év, a negatívknál 30 (15-54) év volt, jelentős eltérést nem találtunk. Az eosinophil, illetve hízósejt pozitívak és negatívak klinikai adatainak összehasonlításakor szignifikáns eltérést nem találtunk (7. táblázat).

Az EBV pozitivitás és az eosinophilia illetve hízósejt infiltráció közötti százalékos összefüggést külön táblázatban nem mutatjuk be, szignifikáns eltérés nem volt.

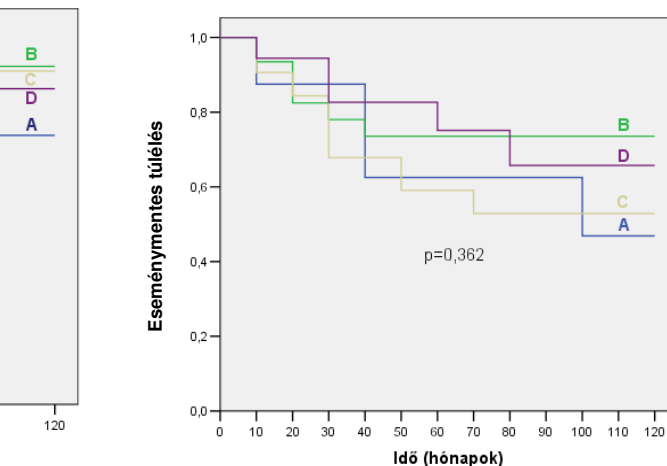
Mind a teljes (OS), mind az eseménymentes (EFS) túlélés a szöveti eosinophilia illetve hízósejt nélkülieknél volt a legkedvezőbb, bár szignifikáns eltérést nem találtunk (szöveti eosinophilia vizsgálatokor $p=0,582$ illetve $p=0,307$; mastocytosis vizsgálatokor $p=0,092$ illetve $p=0,742$). A szöveti eosinophilia és a hízósejtes beszűrődés együttes hatásának vizsgálatokor (13. ábra) mind az OS ($p=0,719$), mind az EFS ($p=0,362$) az egyaránt eosinophil és hízósejt negatív betegeknél volt a legjobb, míg a legkedvezőtlenebb az egyaránt eosinophil és hízósejt pozitívknál volt, bár a különbség itt sem volt szignifikáns.

7. táblázat Hodgkin-lymphomás betegek klinikai jellemzői a szöveti eosinophilia (EO) illetve mastocytosis (HS) függvényében.

	EO- (n=37)	EO+ (n=67)	HS- (n=28)	HS+ (n=76)	EO+HS+ (n=46)	EO-HS- (n=8)	Szignifikancia
Nem							n.s.
Nő	16 (43%)	34 (51%)	12 (43%)	38 (50%)	25 (54%)	5 (63%)	
Férfi	21 (57%)	33 (49%)	16 (57%)	38 (50%)	21 (46%)	3 (37%)	
Szövettan							
cMC	16 (43%)	33 (50%)	12 (43%)	37 (49%)	23 (50%)	5 (63%)	
cNS	13 (35%)	22 (33%)	7 (25%)	28 (36%)	17 (37%)	0	
cLP	2 (5%)	1 (1%)	1 (4%)	2 (3%)	0	0	
cLD	2 (5%)	8 (12%)	5 (17%)	5 (7%)	4 (9%)	1 (12%)	
NLP	1 (3%)	0	1 (4%)	0	0	1 (12%)	
ND	3 (9%)	3 (4%)	2 (7%)	4 (5%)	2 (4%)	1 (12%)	
Stádium							n.s.
I-II	17 (46%)	30 (45%)	15 (54%)	32 (42%)	20 (43%)	4 (50%)	
Kedvező	6 (16%)	13 (19%)	6 (21%)	13 (17%)	8 (17%)	1 (13%)	
Nem kedvező	11 (30%)	17 (25%)	9 (32%)	19 (25%)	13 (28%)	3 (37%)	
III-IV	20 (54%)	37 (55%)	13 (46%)	44 (58%)	26 (57%)	4 (50%)	
IPS 0-3	16 (42%)	29 (44%)	11 (39%)	34 (45%)	21 (45%)	3 (37%)	
IPS ≥ 4	4 (12%)	8 (12%)	2 (8%)	10 (13%)	5 (10%)	1 (13%)	
Ált. tünet							n.s.
A	16 (43%)	37 (55%)	12 (43%)	41 (54%)	26 (57%)	3 (37%)	
B	21 (57%)	30 (45%)	16 (57%)	35 (46%)	20 (43%)	5 (63%)	
Bulky	3 (8%)	12 (18%)	4 (14%)	11 (15%)	4 (9%)	1 (12%)	n.s.



A: eosinophil +, hízósejt +
B: eosinophil -, hízósejt -



C: eosinophil +, hízósejt -
D: eosinophil -, hízósejt +

13. ábra Hodgkin lymphomás betegek teljes és eseménymentes túlélése az eosinophil és hízósejtes infiltráció alapján.

A klinikai gyakorlatban jelenleg használt prognosztikai tényezők alapján is vizsgálva a túléléseket, a kedvező prognózisú betegeknél szignifikánsan jobb OS-t tapasztaltunk a kedvezőtlen prognózisúakhoz képest ($p=0,028$), az IPS 0-3 betegcsoportnál szignifikánsan

kedvezőbb EFS-t ($p=0,013$) és OS-t ($p=0,008$) találtunk az $IPS \geq 4$ betegcsoporthoz képest (külön nem tüntettük fel).

4.2 KLINIKAI JELLEMZŐK

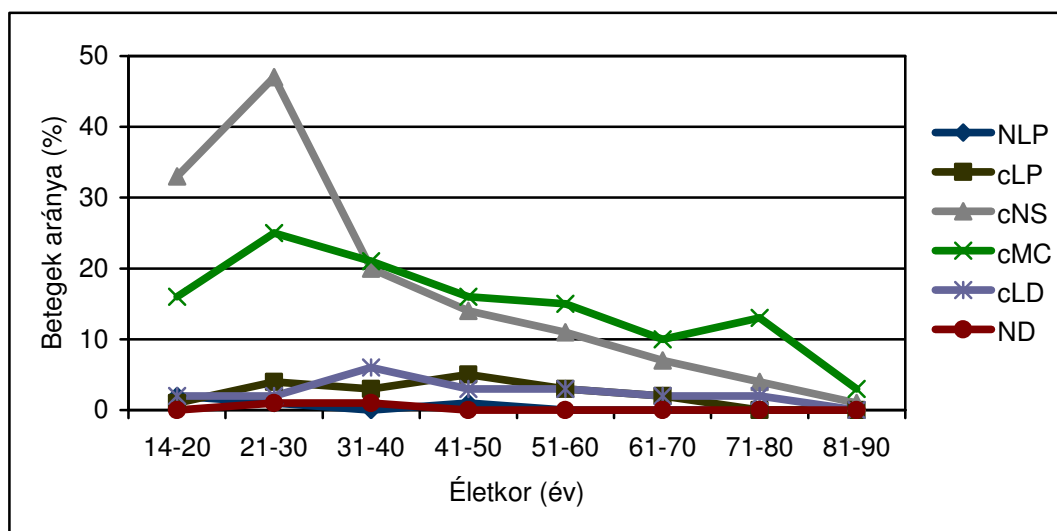
4.2.1 Hodgkin lymphoma országos epidemiológiai és kezelési adatainak felmérése

A felmérés az MHTT támogatásával történt. A 2000-2003 évekre visszamenőleg ismételt adatlapokat küldtünk ki a HL-es betegeket kezelő kollégáknak. Az általunk szerkesztett első kezelési adatlap tartalmazta a beteg korát, nemét, a HL felismerési idejét, szövettani altípusát, stádiumát, prognosztikai jellemzőket, a kezelés idejét, formáját, a KT ciklusszámát, az RT kiterjedtségét és dózísát, valamint a reagálást és a remisszió tartamát. A követési adatlapon kerülhetett rögzítésre a relapszus és kezelési formája, eredménye, valamint a túlélés tartama, esetleg a halál oka. A követési idő 2000. januártól 2004. márciusig tartott, azaz maximálisan 51 hónap volt. Az incidencia számításakor a Központi Statisztikai Hivatal éves adatait vettük figyelembe, természetesen csak a 13 év feletti „felnőtt” lakosok számával dolgoztunk. Összesen 29 hazai ellátó hely vett részt a felmérésben. Négy év alatt 611 HL-es beteg adatainak elemzésére volt lehetőségünk (8. táblázat). Az egyes jellemzők tekintetében azonban gyakran kisebb esetszámmal kellett dolgoznunk, mivel az adatlapok egy része hiányos volt. 2000-ben felmértük a hazai gondozott, élő HL-es betegek számát is, összességében 1679 betegről érkezett jelentés.

Évente 140-170 új beteg került regisztrálásra, a legfiatalabb 14 éves, a legidősebb 93 éves, átlagéletkoruk 40 év volt. Az átlagos incidencia férfiaknál 2,02 nőknél 1,59 volt, azaz férfiaknál a HL 1,27-szer gyakoribb volt. Kor szerinti megoszlás vizsgálatakor egycsúcsú korgörbét kaptunk. Összességében és a nők-férfiak között is a 20-30 éves életkor között volt leggyakoribb a HL jelentkezése, ebben a korosztályban megfigyelhető női túlsúllyal. A legtöbb beteg cNS altípusú volt, amelyet a gyakoriságban szorosan követett a cMC forma. A cLP és a cLD forma közel hasonló arányban fordult elő. Kevés volt az NLPHL, néhány betegnél az altípus nem volt meghatározható vagy ismert (ND). A nők kétharmadánál a cNS, a férfiak felénél a cMC volt a leggyakoribb szövettani altípus. A 30 éves korig a cNS jóval gyakoribb volt, ezt követően enyhe cMC túlsúly észlelhető, a többi altípusnál korfüggőség nem mutatható ki (14. ábra).

8. táblázat 2000-2003-ban diagnosztizált HL-es betegek adatai

Vizsgált év	2000	2001	2002	2003	Összes
Betegek száma	156	149	169	137	611
férfi	77	85	88	74	324
nő	79	64	81	63	287
Átlagéletkor (év)	40,8 (14-83)	38,7 (16-82)	40,8 (16-93)	39 (16-81)	39,6 (14-93)
Incidencia					
összes	1,83	1,75	1,99	1,61	1,80
férfi	1,92	2,12	2,20	1,85	2,02
nő	1,75	1,42	1,80	1,40	1,59
Férfi/nő	1,1	1,49	1,22	1,32	1,27
Szövettani altípus (%)					
NLP	2	1	0	3	2
cLP	6	5	9	6	7
cNS	46	43	50	36	44
cMC	36	46	32	43	38
cLD	9	5	4	6	6
ND	1	1	5	6	4
Stádium (%)					
I	6	5	9	10	7
II	51	56	59	55	56
III	26	25	17	18	21
IV	17	14	15	17	16



14. ábra Életkor csoportok és a szövettani altípusok megoszlása

A betegek kétharmada korai, az összesnek több mint a fele II. stádiumban került felismerésre, összességében a betegek 51%-ának voltak B tünetei, előrehaladott betegségben jóval gyakoribb (70%) volt az általános tünetek jelenléte. A bulky tumor és a ráterjedés extranodális érintettség (X és E jelölés) az adatlapok hiányossága miatt nem volt feldolgozható. Az ismert prognosztikai faktorú korai stádiumú betegek 36%-a volt az EORTC

szerint kedvezőtlen prognózisú. Előrehaladott stádiumban IPS szerint a legtöbb betegnek 1-3 rizikótényezője volt, a 4-7 tényezővel bíró ún. kedvezőtlen vagy nagy rizikójú csoportba a III-IV. stádiumú betegek mintegy ötöde tartozott.

Összességében a betegek több mint a fele csak KT-ban részesült, jelentős a CMT-t kapók aránya, csak néhányat kezeltek önállóan RT-vel (9. táblázat). Az összes RT-nek kétharmada érintett, egyharmada kiterjesztett mezős volt, jelentős azonban azon betegek száma, akiknél az RT formája nem ismert. Ugyancsak nem ismert a betegek kb. harmadánál az RT dózisa sem. A 2000-ben kezelt betegek között még többen részesültek 43-45 Gy dózisban, később 20-40 Gy között, legtöbben 30-36 Gy dózist kaptak. 36-40 Gy-t leginkább KT utáni részleges remisszió esetén vagy bulky tumor miatt alkalmaztak.

9. táblázat Kezelések megoszlása

Vizsgált év	2000	2001	2002	2003
Betegek száma	144	149	165	136
CMT (41,5%)	56	52	81	57
Csak RT (2,5%)	4	2	6	3
Összes RT-ből:				
- érintett mezős	36	30	46	32
- mantle v. ford. Y.	17	12	21	6
- (s)TNI	2	1	1	0
- nem ismert	5	11	19	22
KT (56%)	84	95	78	76
Összes KT-ből:				
- A(E)BVD	104	130	147	123
- BEACOPP	14	4	2	1
- COPP/A(E)BV(D)	13	5	1	4
- COPP	3	1	2	1
- Egyéb	6	7	7	4

10. táblázat Az összes beteg stádium szerinti kezelése

Stádium	Terápia			KT-s ciklusok száma (átlag)
	RT	KT	CMT	
I/A	11	12	22	3-8 (4,5)
I/B		2	3	6
II/A	3	75	112	2-10 (5)
II/B		71	57	2-8 (5,8)
III/A	1	29	16	3-10 (5,7)
III/B		44	36	3-12 (6,2)
IV/A		14	4	5-12 (6,7)
IV/B		46	27	4-12 (6,9)

A KT leggyakrabban, évi 75-93%-ban ABVD volt. Átlagosan 4,5-6 KT-s ciklust kaptak korai és 5,7-6,9 ciklust előrehaladott stádiumokban (10. táblázat). Az egyes betegek ciklusszámai jóval nagyobb eltéréseket mutatnak, 2-12 között változott, a legtöbb beteg 4-8 ciklust kapott. Önállóan RT-t döntően NPLHL I/A stádiumában alkalmaztak, korai

stádiumokban a betegek több mint harmada csak KT-t, kevesebb, mint kétharmada CMT-t kapott. Előrehaladott betegségben ez a kezelési arány fordított volt.

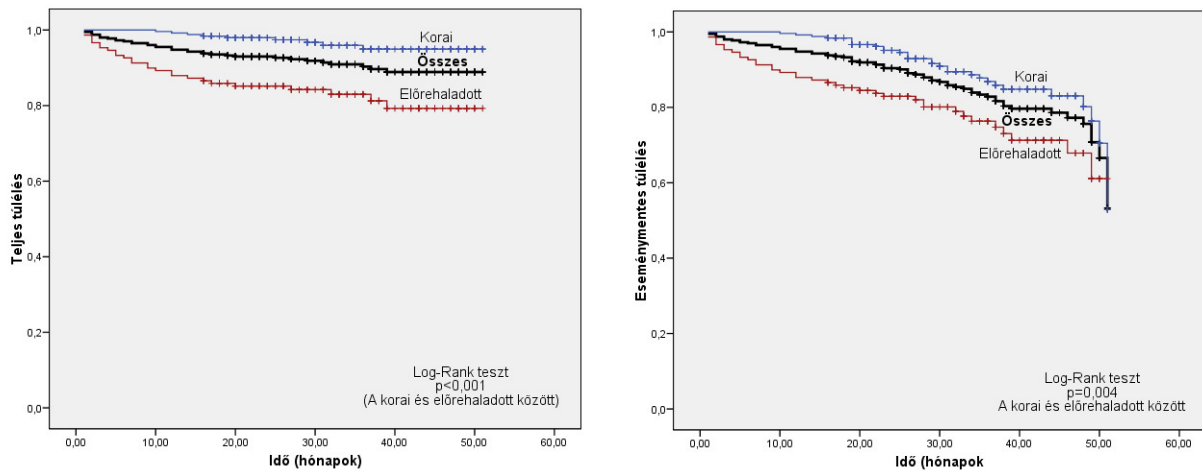
A kezelések eredményének és a túlélések értékelésénél a 2000-2002 évek adatait lehetett figyelembe venni, mivel a 2003-as betegek jelentős részénél az adatlapok beküldéskor a kezelés még tartott. A fenti évek betegeinek kb. 85%-ánál voltak ismertek a kezelési és követési adatok. A 11. táblázat tartalmazza évenkénti bontásban a korai és az előrehaladott betegségben alkalmazott kezelési formák hatásosságát. Kiemelendő, hogy korai stádiumban alkalmazott CMT eredményei szignifikánsan jobbak ($p<0,001$), mint az önálló KT-é. Az előrehaladott stádiumokban is megfigyelhető hasonló tendencia, azonban a különbség nem szignifikáns ($p=0,070$). Összességében évenként a HL-es betegek 80-86%-a került KR-ba, ez korai betegségben 90-95%, előrehaladott stádiumokban 66-72% volt. A betegek kb. 6%-a nem reagált (NR) az elsődleges kezelésre, nagyobb részük előrehaladott stádiumú volt, B tünetekkel, és kedvezőtlen prognózissal. Az elsődleges kezelés általában ABVD, a mentő terápia DHAP $\pm$ RT volt, kb. 80%-uk egy éven belül - döntően a HL progressziója és társuló infektív vagy kardiopulmonális szövődmények miatt - meghalt.

11. táblázat Az elsődleges kezelések eredményei

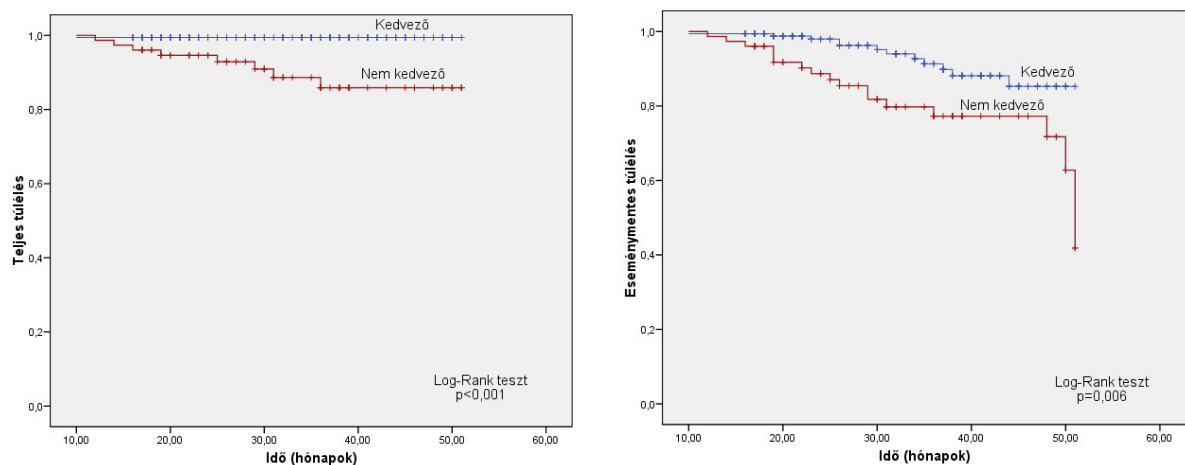
Év	Stádium	Terápia	Betegszám	KR	PR	NR	KR aránya
2000	IA-IIB	KT	26	22	3	1	KR: 70/74 (94,5%)
		CMT	43	43			
		RT	5	5			
	IIIA-IVB	KT	30	18	6	6	KR: 33/50 (66%)
		CMT	20	15	4	1	
	KR összesen: 79,4%						
2001	IA-IIB	KT	35	28	5	2	KR: 72/80 (90%)
		CMT	43	42	1		
		RT	2	2			
	IIIA-IVB	KT	28	19	8	1	KR: 34/50 (68%)
		CMT	22	15	5	2	
	KR összesen: 81%						
2002	IA-IIB	KT	41	33	5	3	KR: 101/110 (91,8%)
		CMT	64	63	0	1	
		RT	5	5			
	IIIA-IVB	KT	30	18	9	3	KR: 33/46 (71,7%)
		CMT	15	14		1	
		RT	1	1			
	KR összesen: 85,9%						

A 15. ábra az összes beteg esetén, valamint korai és előrehaladott betegség szerinti bontásban mutatja be a teljes (OS) és az eseménymentes (EFS) túlélést. Az átlagos követési idő 31 hónap volt. A 16. ábra a korai, a 17. ábra az előrehaladott betegségben kezelt

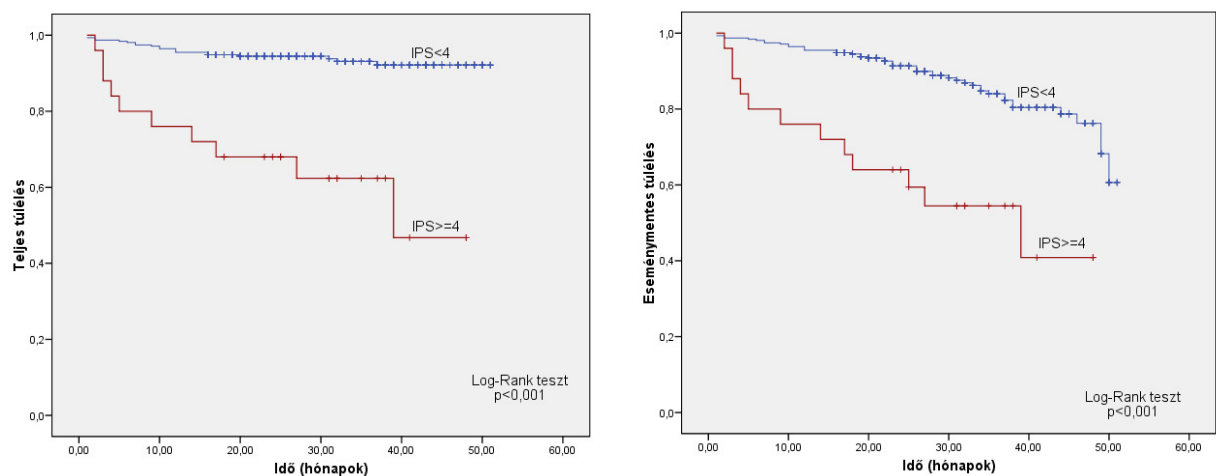
túléléseit mutatja be az EORTC prognosztikai tényezők, illetve az IPS alapján kedvező és kedvezőtlen prognózisú bontásban.



15. ábra Az összes (n=413), valamint a korai és az előrehaladott stádiumú betegek teljes (OS) és eseménymentes (EFS) túlélése.



16. ábra Korai stádiumú betegek túlélése az EORTC prognosztikai tényezők szerint (n=259)



17. ábra Előrehaladott stádiumú betegek túlélése a prognosztikai tényezők szerint (n=154)

A megfigyelési idő során összesen 43 betegnél jelentkezett relapszus (10,4%). A relabáló betegek általában II-IV. stádiumban voltak, B tünetekkel és kedvezőtlen prognosztikai tényezőkkel bírtak. Az elsődleges kezelés döntően KT volt, majd a relapszuskor nagy többségük DHAP+RT-t követően HDT és aHSCT-ben részesült, melyre jelentős részük remisszióba került és él. A relabáló betegek közül 9 halt meg. A megfigyelési idő alatt összesen 36 HL-es beteg halálát jelentették, azonos számú nőt és férfit, az átlagéletkoruk 51 év volt ($p=0,001$). A halál oka több mint az esetek felében a HL, jelentős részben infekció és kardiopulmonális, néhány esetben májbetegség volt.

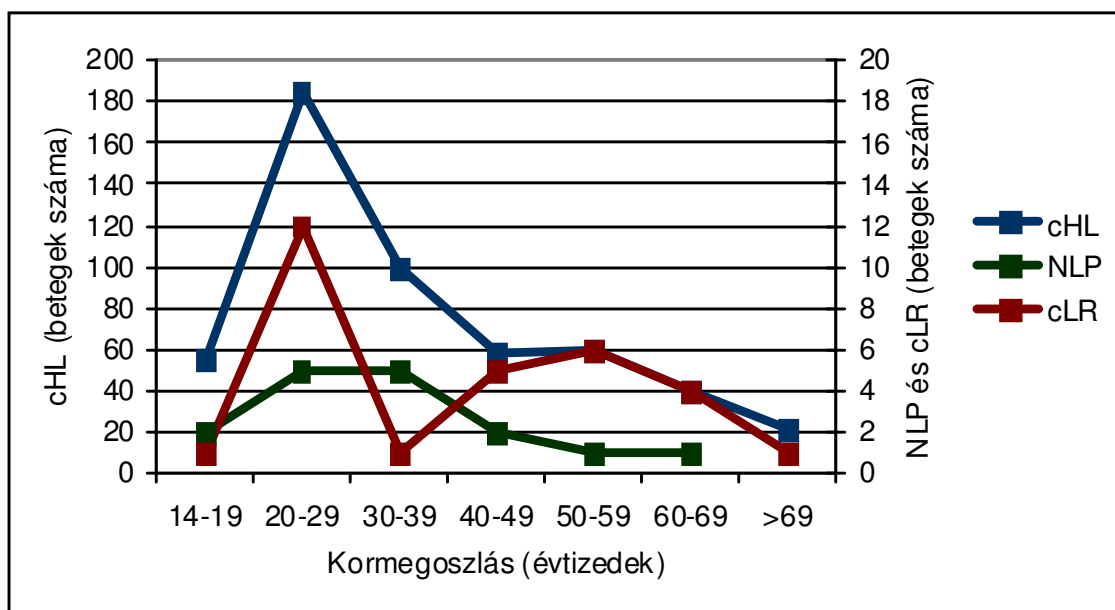
4.2.2 A noduláris lymphocita predomináns Hodgkin lymphoma klinikopatológiai jellemzőinek felmérése

A REAL/WHO osztályozások bevezetése után 1995 és 2004 között az Országos Onkológiai Intézetben és a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 10 év alatt diagnosztizált és elsődlegesen kezelt 536 HL-es beteg adatait gyűjtöttük össze és értékeltük, melyet 2007 januárjában zártunk le. Ekkor a betegcsoport átlagos követési ideje 83 (3-144) hónap volt. Közöttük 16 esetben fordult elő NLPHL, 520 betegnél cHL, közülük 30-nak volt lymphocita gazdag szövettani altípusú a lymphomája (LRcHL). A betegek általános jellemzőit, a stádium és prognózis szerinti megoszlását részletesen a 12. táblázat tartalmazza, kormegoszlásuk a 18. ábrán látható.

12. táblázat A vizsgált Hodgkin lymphomás betegek klinikai jellemzői.

Jellemzők		NLPHL*		cHL**		LRcHL	Szignifikancia
Betegek száma		16 (3%)		520 (97%)		30 (5,6%)	-
Férfi		11 (69%)		252 (48%)		15 (50%)	n.s.
Nő		5 (31%)		268 (52%)		15 (50%)	
Nemek aránya (ff/nő)		2,2		0,94		1	n.s.
Átlag életkor (év)		32,3 (15-62)		41,6 (14-83)		42,7 (19-74)	n.s.
Stádiumok (betegek száma)	I.	8	15	42	321	4	p<0,001***
	II.	7		279		13	
	III.	1	1	110	199	6	
	IV.	-		89		7	
A/B		15/1		299/221		18/12	p=0,082 n.s.
Bulky (%)		-		26,5		6,7	-
Korai K/NK		11/4		87/234		4/13	p<0,001
IPS 0-3/≥4		1/0		143/56		13/0	-

*Régiók I-II stádiumban: cervicalis: 11, axillaris: 4, clavicularis: 1, inguinalis: 2. **LRcHL betegekkel együtt. Szignifikanciát az NLPHL és a cHL betegek között számoltunk, minden adat ennek a két csoportnak az összehasonlítására vonatkozik. ***A korai (I-II) és előrehaladott (III-IV) stádiumokat hasonlítottuk össze.



18. ábra Kormegoszlás a nodularis lymphocita predomináns (NLP), a klasszikus (cHL) és a lymphocita gazdag (cLR) Hodgkin lymphomás betegeknél.

Kiemelhető, hogy az NLPHL-es betegek fiatalabb férfiak voltak, koreloszlásuk unimodális volt, több mint 90%-uk korai stádiumban, közel kétharmaduk kedvező prognózissal került felismerésre. Elsősorban a perifériás, főként a cervicalis nyirokcsomó régiók betegedtek meg. B tünete csak egynek volt, csontvelői, testüregi vagy lépérintettség, bulky tumor nem fordult elő. Ezzel szemben a cHL-es betegek idősebbek voltak, bimodális koreloszlással, enyhe női túlsúllyal, közülük szignifikánsan többnek volt előrehaladott a betegsége.

Három NLPHL-es és öt cHL-es beteg nem kapott kezelést, mivel ezen betegeknél a kóros nyirokcsomó diagnosztikus céllal végzett in toto eltávolítása után történt képalkotó vizsgálatok nem mutattak egyéb helyen lymphomára gyanús eltérést, így szoros követés történt, az 5 cHL beteg közül két fiatal nőnél a tervezett gyermekvállalást, 3 esetben pedig a beteg kifejezett kérését is figyelembe véve. NLPHL esetén I/A stádiumban önálló RT, kedvezőtlen prognózis esetén CMT, az előrehaladott stádiumú betegnél pedig önálló KT volt az elsődleges kezelés. cHL-ben a betegek közel kétharmada CMT-t kapott, önálló RT-ben 2%-uk részesült, ha a betegség limitált kiterjedésű, kedvező prognózisú volt, kivéve egy III/A stádiumú beteget, aki nem vállalta a KT-t. A kezelési adatokat részletesen a 13. táblázatban tüntettük fel.

Kezelés típusa	Összes beteg	NLPHL*	cHL**	Stádium (NLPHL [∞])			
				I.	II.	III.	IV.
Radioterápia	17	6	11	11 (5)	5 (1)	1	-
Kemoterápia	166	1	165	15	46	60 (1)	45
Kombinált kezelés	343	6	337	24 (2)	227 (4)	50	42

13. táblázat 536 Hodgkin lymphomás betegünk kezelési adatai.

*, „watch and wait” stratégia 1 I/A és 2 II/A stádiumú betegnél, **, „watch and wait” stratégia 5 betegnél, 2 esetben műtét után, 2 esetben nem ismert a kezelés. [∞]A zárójelben feltüntetett adatok az NLPHL-es betegekhez vonatkoznak.

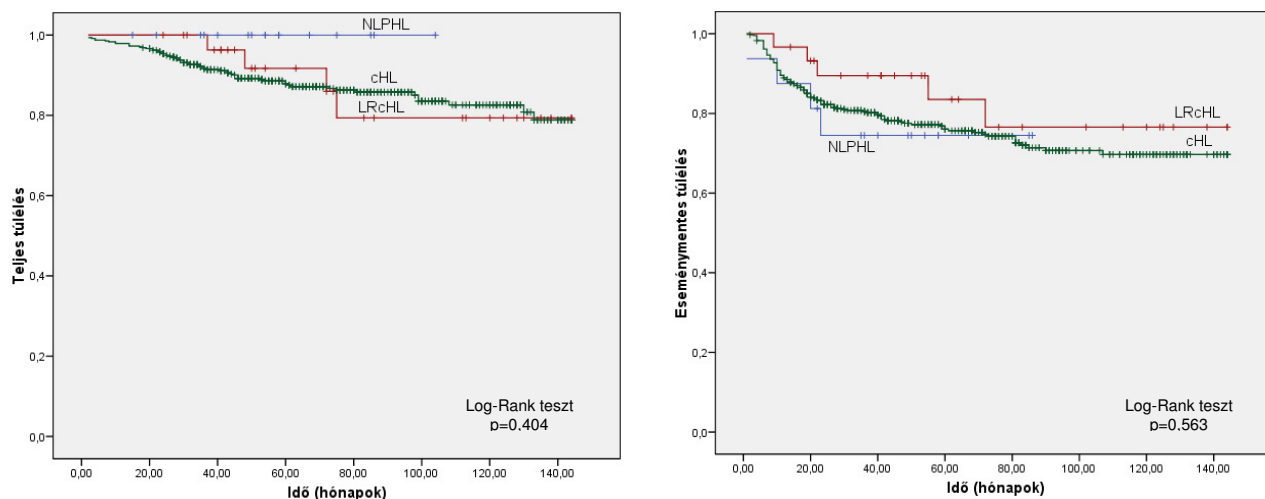
A terápia hatására az összes NLPHL-es beteg komplett remisszióba került, és a klasszikus csoportban is nagyon jó, 90% fölötti volt a válaszolók aránya. A relapszusok aránya hasonló volt a két csoportban. Két NLPHL-es betegnél 24 hónapon belül újult ki a betegség, nem volt jellemző a késői vagy ismételt relapszus. A kezelésre adott válaszokat és a relapszus előfordulását az 14. táblázatban foglaltuk össze.

Stádium	HL-betegek		Kezelési válasz			ORR(%)	Relapszus (%)	
			KR/KRu	PR	NR			
Korai	NLPHL	12*	12	-	-	100	2/12	16,7
	cHL [#]	317**	278	10	19	93,8**	35/278	12,6
Előrehaladott	NLPHL	1	1	-	-	100	-	-
	cHL ^{##}	196***	160	14	19	90,1***	30/160	18,7
Összes	NLPHL	13	13	-	-	100	15,4	
	cHL	513	438/87,6%	24/4,8%	38/7,6%	92,4	14,8	

14. táblázat 536 Hodgkin lymphomás betegünk kezelésre adott válasza és a relapszusok aránya a stádium és a szövettani típus függvényében.

[#]1 I/A és 1 II/A stádiumú betegnél obszerváció, 2 I/A stádiumú betegnél műtét után obszerváció. ^{##}2 III/A stádiumú beteg kezelése nem ismert, 1 IV/B stádiumú betegnél obszerváció (PR). *3 betegnél obszerváció, **10 betegnél „lost of follow-up”, ***3 betegnél a kezelési válasz nem ismert. A kezelési válaszok százalékos arányai ahhoz az 500 beteghez vannak viszonyítva, akiknél mind a kezelés, mind a terápiás válasz ismert volt. A relapszust a komplett remisszióba kerültekhez viszonyítottuk.

Az 536 beteg közül a követési idő során 58 halt meg (10,8%), mindegyik a cHL csoportból, 46 az alapbetegség, 6 második tumor (3 tüdő, 1 colon, 1 mesopharynx, 1 NHL) és 6 egyéb ok (4 ISZB/AMI, 1 pneumonia, 1 stroke) miatt.



19. ábra Hodgkin lymphomás betegek teljes- és eseménymentes túlélése.

A teljes (OS) és eseménymentes túlélés (EFS) a 19. ábrán látható, NLPHL-es betegeknél a 10 éves várható OS 100%, az EFS 75% volt, míg a cHL esetében ez sorrendben 82%-nak és 70%-nak adódott. A LRcHL túlélési adatai inkább a klasszikus csoportban tapasztaltakhoz hasonlóak.

A cHL-es betegek közül hatnál (1,15%), a 16 NLPHL beteg közül kettőnél (12,5%) alakult ki non-Hodgkin lymphoma. Egyiküknek az NLPHL diagnózisával egyidőben került felismerésre diffúz nagy B-sejtes lymphomája (DLBCL), a diagnosztikus céllal eltávolított nyirokcsomóból igazolódott mindkettő (kompozit lymphoma), a másikonál 20 hónappal az NLPHL kezelése (ABVD) után jelentkezett T-sejt/histiocita gazdag B-sejtes lymphoma (T/HrBCL). Az első beteg primeren, a második az NHL diagnosztizálása után második vonalban kapott Rituximab-CHOP kezelést, mindkettőnél KR alakult ki, eddig relapszus nem jelentkezett. A cHL-esek között, minden esetben több mint két évvel a HL diagnózisa után négy DLBCL, egy ALK⁺ anaplasias nagysejtes (ALCL) és egy mérsékelt malignitású B-sejtes lymphoma. Utóbbi beteg CVP, a többi pedig CHOP±Rituximab kezelést kapott. Egy DLBCL-es beteg nem reagált és exitált, a többiek KR-be kerültek.

4.2.3.1 Hodgkin lymphomás betegeink kezelése során szerzett tapasztalatok bemutatása

Az 1995 és 2004 között a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján 10 év alatt elsődlegesen kezelt 163 HL-es beteg adatait vizsgáltuk, melyet 2006 januárjában zártunk le, így az átlagos követési idő 69 (12-132) hónap volt. Betegeink klinikai adatait a 15. táblázat tartalmazza. Enyhe női túlsúly, bimodális koreloszlás figyelhető meg. Az átlagéletkor a diagnóziskor 36 (14-75) év volt. Az összes beteg között a cMC, míg a nőknél a cNS altípus volt a leggyakoribb, és csak 1,8%-ban figyeltünk meg NLPHL-t. Többségük (60,7%)

előrehaladott stádiumban került felismerésre, a betegek több mint kétharmada II-III. stádiumú, „B” tünete 51,5%-nak volt.

15. táblázat Hodgkin lymphomás betegeink klinikai adatai.

Koreloszlás (év)	Összes beteg (n=163)	Férfi (n=80)	Nő (n=83)
14-19	20	8	12
20-29	52	25	27
30-39	32	15	17
40-49	18	13	5
50-59	24	11	13
≥60	17	8	9
Stádium			
I.	13	5	8
II.	54	22	32
III.	66	36	30
IV.	30	17	13
Szövettan			
NLP	3	2	1
cMC	79	45	34
cNS	51	19	32
cLR	12	5	7
cLD	12	6	6
ND	6	3	3

A korai stádiumú esetek 38,8%-a kedvező prognózisú volt, míg az előrehaladott stádiumú betegek között kedvezőtlen prognózissal ($IPS \geq 4$) mindössze 15,6% bírt (az összes beteg 9,2%-a). Bulky tumora 46 betegnek (28,2%) volt, 37 mediastinalis, 8 hasi és 6 perifériás lokalizációban. Tisztán infradiafragmatikus volt a HL megjelenése a korai stádiumú esetek 12%-ában. Extranodalis manifesztációt 41 betegnél észleltünk, közülük 12-nél per continuitatem terjedést (E stádiumot) találtunk, leggyakrabban a tüdő /4 beteg/, a pleura-pericardium /6/, míg egy-egy esetben a gyomor, borda volt involvált. Disszeminált extranodális HL-t (IV. stádiumot) 29 betegnél tapasztaltunk, leginkább a máj /20/, a csontvelő /14/ és a tüdő, pleura /4-4/, valamint a bőr és csontok /2-2/ érintettsége fordult elő. Több extranodalis szerv egyidejű infiltrációja is megfigyelhető volt 15 betegnél.

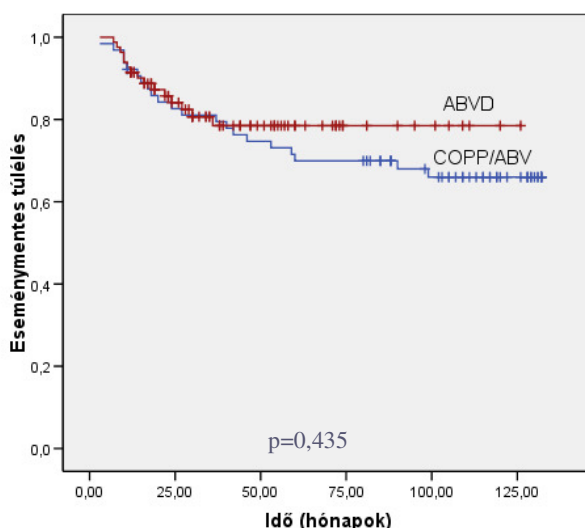
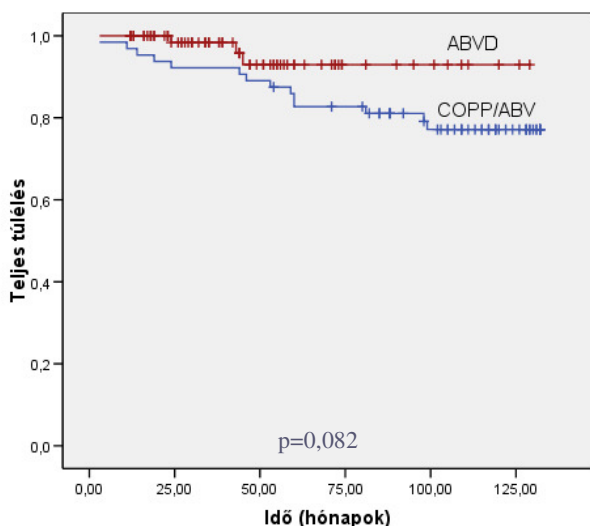
A különböző stádiumokban alkalmazott elsődleges kezelési formákat (KT, RT, CMT), az arra adott terápiás választ és a relapszusokat részletesen a 16. táblázat tartalmazza. 155 beteg részesült KT-ban, önállóan, vagy pedig a CMT részeként. A ciklusok átlagos száma a korai stádiumokban 5,0 (3-6), az előrehaladott betegségben pedig 6,3 (5-9) volt.

16. táblázat Az első kezelés típusa, a kezelési válasz és a relapszusok előfordulása.

Stádium	Kezelés		Válasz			ORR (%)	Relapszus (%)	
			KR/KRu	PR	NR			
Korai	RT	6	6	-	-	100	2/6	33,3
	KT	16	14	2	-	100	3/14	21,4
	CMT	44	39	3	2	95,5	2/39	5,1
Előrehaladott	RT	1	1	-	-	100	1/1	100
	KT	47	42	2	3	93,6	11/42	26,2
	CMT	48	44	3	1	98	8/44	18,2
Összes		162*	146*	10	6	96,3	18,5%	
			90,2%	6,1%	3,7%			

*1 betegnél az érintett nyirokcsomó in toto eltávolításra került

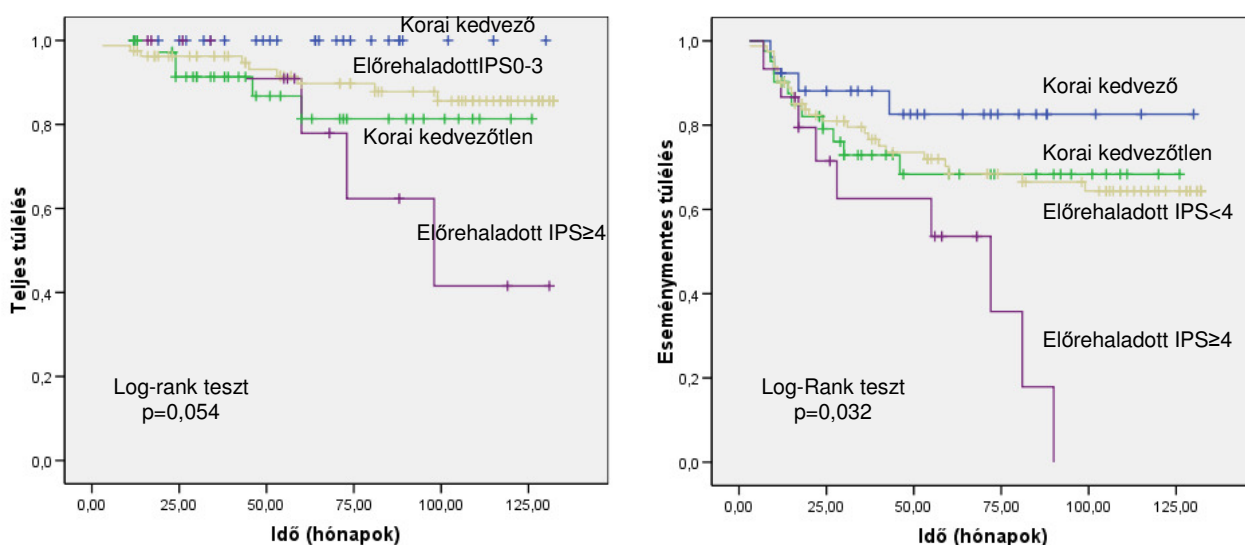
Az elsődlegesen 61 COPP/ABV és a 87 ABVD terápiát kapott beteg 10 éves várható teljes és eseménymentes túlélését a 20. ábra mutatja. Látható, hogy az ABVD kezelés előnyösebb volt. 99 esetben történt RT, 7 betegnél önállóan, a többinél CMT részeként. Egy betegnél a nyirokcsomó in toto műtéti eltávolítása megtörtént, majd mivel a teljes test gallium scan vizsgálata negatív volt, így kezelésben nem részesült, követése során (5 év) relapszus nem alakult ki.

20. ábra Az elsődleges kemoterápia szerinti teljes és eseménymentes túlélés.

A kezelés hatására 90,2%-ban komplett remisszió (KR/KRu) alakult ki, az overall response rate (ORR=KR/KRu+PR) 96,3% volt, és csak 3,7%-os volt a nem reagáló (NR), terápia refrakter betegek aránya (definíció szerint a kezelést követő 3 hónapon belül visszaeső betegeket refrakternek tekintettük). A KR-be került betegek között később 18,5%-ban alakult ki relapszus. Az elsődleges kezelésre adott nem megfelelő terápiás válasz (PR, NR) miatt tovább kezeltek és a relapszus miatt újabb kezelésben részesült betegek aránya összesen 26%

volt. Szokásos dózisú mentő (salvage) KT/CMT főként az idős betegeknél, a külföldi állampolgároknál, valamint az egy éven túli relapszusok esetén került alkalmazásra. 18 betegnél került HDT+aHSCT indikálásra: hétnél nem megfelelő terápiás válasz (NR/PR), hétnél 1 éven belüli, négynél pedig ismételt relapszusok miatt. 15 esetben történt meg a HDT+aHSCT, melyre 9 beteg tartós KR-be, 6 csak PR-be került, utóbbiak később progresszió miatt mind meghaltak, egynél allogén transzplantáció is történt, sikertelenül.

21. ábra HL-es betegeink túlélése a stádium és a prognózis függvényében



A követési időszakban összesen 18 beteg halt meg, kilenc a HL progressziója miatt. Betegeink 10 éves várható teljes túlélése 83%, míg az eseménymentes 70%-nak adódott (külön nincs ábrázolva), a stádium és a prognosztikai csoportok szerint részletezett túlélés a 21. ábrán látható.

4.2.3.2 Hodgkin lymphoma természetrajzának időbeli változásának vizsgálata

Az 1980-tól 2008 végéig a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján elsődlegesen kezelt, összesen 439 Hodgkin-lymphomás beteget a HL felismerési ideje szerint három (közel évtizedenkénti) csoportra bontottuk (1980-89: I. periódus, 1990-99: II. periódus, 2000-2008: III. periódus), és közöttük vizsgáltuk a klinikopatológiai és kezelési jellemzők változását. A férfi/nő arány 1,05-re csökkent az utóbbi időszakban, az eddigi férfidominancia helyett, mostanra kiegyenlítettebb arányok figyelhetők meg. Az átlag- és az életkor mediánjának tekintetében csökkenő tendenciát figyelhetünk meg. A szövettani altípusok vizsgálata során látható volt, hogy a klasszikus kevert sejtes (cMC) altípusú betegek száma átmeneti emelkedést követően szignifikánsan csökkent, ezzel szemben a cNS altípus aránya növekvő tendenciát mutat ($p=0,173$). A lymphocytá túlsúlyos HL aránya szignifikánsan csökken,

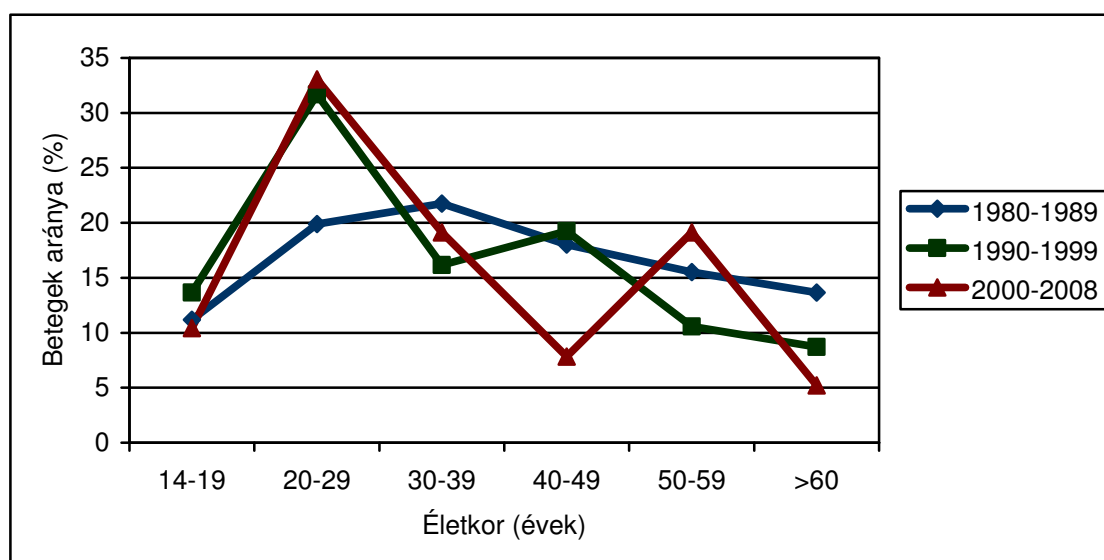
mintahogy a lymphocyta szegény (cLD) altípus gyakorisága is. A nodularis lymphocyta-predominans (NLP) altípus a REAL/WHO osztályozás bevezetését követően, az utolsó évtizedben (17. táblázat) különül el.

17. táblázat A Hodgkin-lymphomás betegek jellemzői a vizsgált időszakokban

Időszak	1980-1989	1990-1999	2000-2008	Szignifikancia
Betegek száma	177	147	115	
Férfi	104	87	59	
Nő	73	60	56	
Férfi/nő	1,42	1,45	1,05	
Átlagéletkor (év)	40,1 (11-79)	35,9 (14-76)	36,8 (15-74)	
Medián (év)	38	33	32	
Szövettani altípus (%)				
NLP			6,08	
cLP	17,1	7,57	5,21	
cNS	25	27,32	34,78	
cMC	43,7	58,23	42,6	p=0,010
cLD	14,2	6,19	6,08	
ND		0,68	3,47	
Stádium (%)				
I.	7,3	4,09	10,44	
II.	25,8	26,35	49,56	p<0,001
III.	53,4	50,67	20	p<0,001
IV.	13,5	18,87	20	
B tünet (%)	51,98	51,00	51,30	

A betegek életkorát vizsgálva, az első évtized korgörbéje még unimodális, csúcsa a 30-39 év közé esik, míg a második és harmadik időszakban már bimodális korgörbét kapunk. Ezek első csúcsa a 20-29 év, második csúcsa pedig a második periódusban 40-49 év, míg a harmadikban 50-59 év között van (22. ábra).

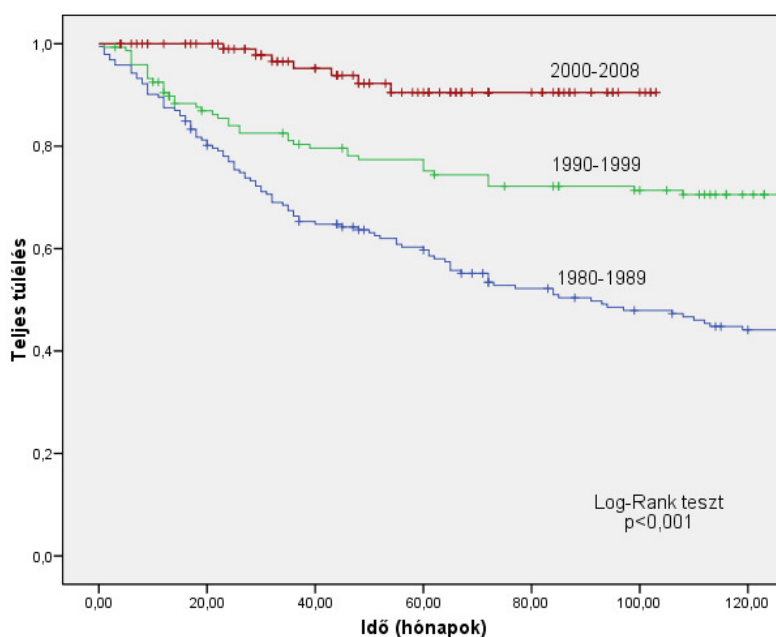
Az egyes korcsoportok szövettani vizsgálata azt mutatta, hogy a korgörbe első csúcsa döntő mértékben a cNS, míg a második csúcs inkább a cMC szövettani altípusú (külön nincs bemutatva). A szövettani altípusokat nemi megoszlás szerint vizsgálva a férfiaknál mindegyik időszakban az cMC altípus van túlsúlyban, arányuk nők esetén kisebb, de az első két időszakban a nőknél is domináló, viszont az utolsó időszakban a cNS túlsúlyba került. Így a 3. időszakban a férfiaknál a cMC, míg a nőknél a cNS a leggyakoribb.



22. ábra A Hodgkin-lymphomás betegek kormegoszlása a vizsgált időszakokban

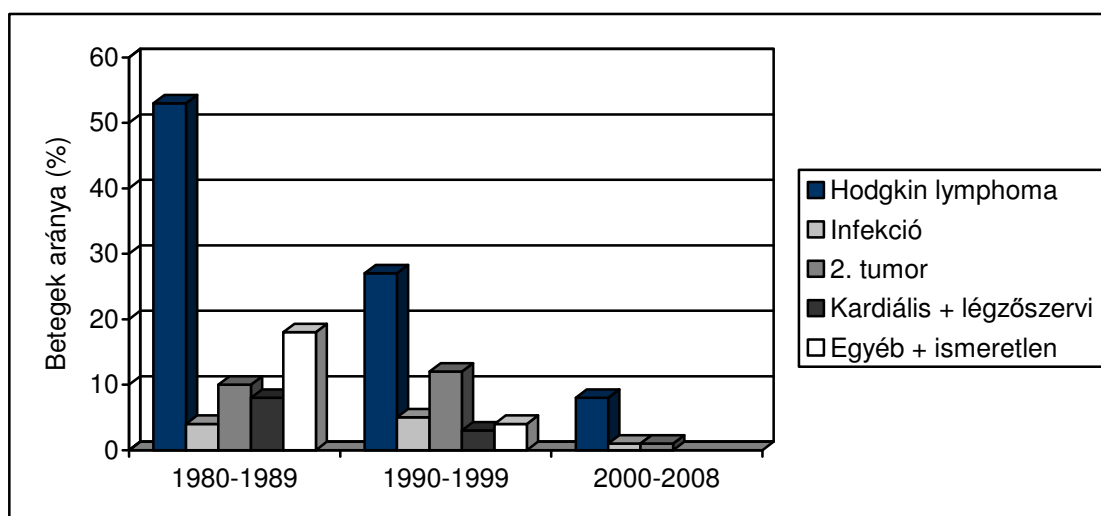
Az első tünettől (lymphadenomegalia és/vagy panasz) a betegség diagnózisáig az első időszakban átlagosan 6,2 hónap telt el, a II. periódusban már csak 4,2 hónap és az utolsó periódusban 2,6 hónap. A korai (I-II.) és késői (III-IV.) stádiumokban felismert betegek összehasonlítása során a korai stádiumokban diagnosztizáltak arányának növekedését észleltük. A kezdetben észlelt 70-30%-os arány megfordul és 40-60%-os arányú lesz. Ez a növekedés, a II. stádiumban felismert betegek számának szignifikáns növekedéséből adódik, ugyanakkor az előrehaladott stádiumú betegek közül a III. stádiumban felismerésre kerülő betegek aránya csökken szignifikáns mértékben. Napjainkban minden második beteg II. stádiumban kerül felismerésre. Mindhárom időszakban a betegek többségének volt B tünete a betegség diagnosztizálásakor (17. táblázat).

A betegek 5 éves teljes túlélése sorrendben: 68,4%, 73,3%, és a legutóbbi 91 %, a 10 éves teljes túlélés az I. és II. időszakban 42% illetve 76%, a III. periódusban várhatóan 91% ($p < 0,001$) (23. ábra).



23. ábra HL-es betegeink teljes túlélése a vizsgált időszakokban

A vizsgált közel 3 évtizedben 154 beteg halt meg. Közülük több, mint 60%-nak az I. periódusban került felismerésre a betegsége, és döntően alapbetegségük miatt exitáltak. Az alapbetegségből származó mortalitás az ezt követő időszakokban fokozatosan csökken (a II. periódusban már felére csökkent a HL-ből eredő halálozás), a többi beteg közel azonos százalékban infekció, második tumor, cardiális és pulmonális elégtelenség ill. más okok (pl. baleset) miatt exitált. Az utóbbi évtizedben – az előzőekhez képest – minimálisra csökken a halálozás, még mindig az alapbetegség túlsúlyával (24. ábra).



24. ábra Halálokok megoszlása a vizsgált időszakokban

4.2.3.3 Refrakter és relabált Hodgkin lymphomás betegek vizsgálata

Retrospektív módszerrel az 1997. január és 2006. december között a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán elsődlegesen kezelt 147 Hodgkin lymphomás - közöttük részletesen a 6 primeren refrakter és 31 relabáló – beteg adatait vizsgáltuk (18. táblázat). Primeren refrakternek neveztük a HL-t, amikor a betegség regressziója anthracyclin tartalmú KT után kevesebb, mint 50%, vagy a betegség progressziója észlelhető a kezelés alatt illetve az elsődleges kezelést követő 3 hónapon belül. Betegeink között 76 nő és 71 férfi volt, átlagéletkoruk a HL diagnózisakor 36 év (kétharmaduk negyven évnél fiatalabb) volt. A leggyakoribb szövettani típus a kevert sejtes volt (47%). A betegek felénél a betegség korai stádiumban került felismerésre (41% volt II. stádiumú), és B tünete is a betegek felének volt. A betegek 56,5%-a kombinált kezelésben, 38,8%-a csak KT-ban, 4%-a csak RT-ban részesült. 141 beteg (95,9%) került remisszióba (nagyobb részt komplett remisszióba) az elsődleges kezelés hatására.

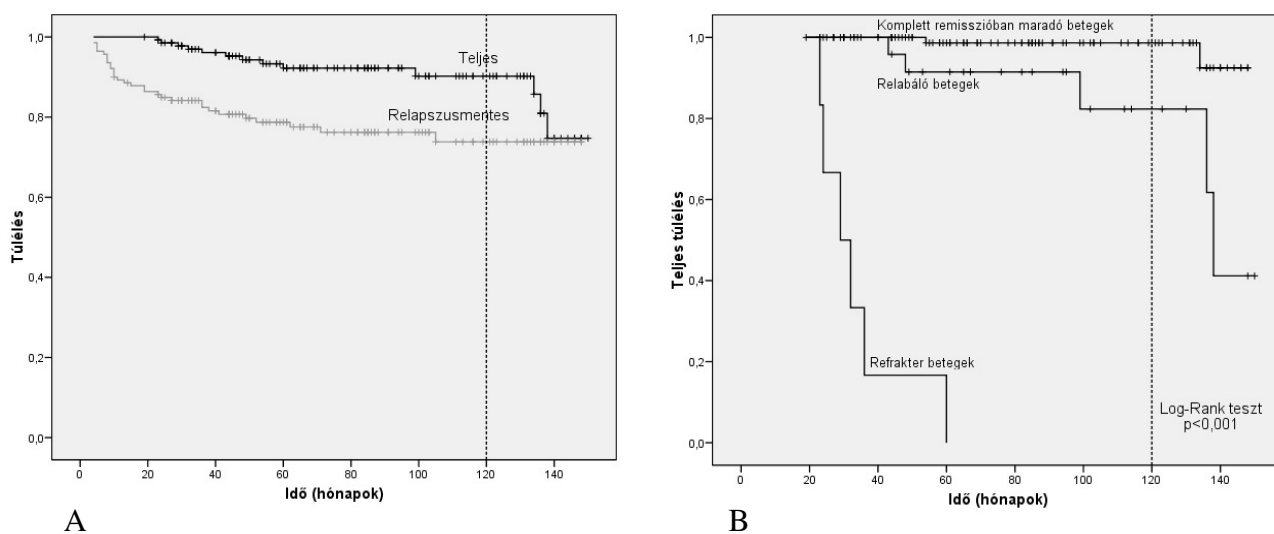
A betegek közül 6 nő (4%) volt primeren refrakter, 4 közülük HDT-t kapott és aHSCT-ben részesült. A többszörös kezelések ellenére mindannyian exitáltak. Betegeink várható 10 éves teljes és eseménymentes túlélése 90% és 74% volt.

18. táblázat A refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegek klinikai jellemzői

HL-es betegek jellemzői	Refrakter	Relabált
Nő	6	18 (58%)
Férfi	0	13 (42%)
Átlagéletkor a HL diagnózisakor	27,5 (22-36 év)	34,9 (15-74 év)
Szövettani típusok		
NLP	0	1 (3,2%)
cMC	1	14 (45,1%)
cNS	2	12 (38,7%)
cLD	2	1 (3,2%)
cLR	0	3 (9,7%)
cND	1	0
Stádium		
I	0	3 (9,7%)
II	4	6 (19,4%)
III	0	17 (54,8%)
IV	2	5 (16,1%)
B tünetek	5	17 (54,8%)
Extranodalis érintettség	4 (máj,tüdő,csont)	7 (máj, tüdő)
HDT+aHSCT	4	14 (45,1%)
Exitus	6	6 (19,4%)

14 relabáló beteg HDT+aHSCT-ben részesült. 11 beteg csak KT-t, 3 csak RT-t és 3 beteg CMT-t kapott, náluk az életkor, a társbetegségek, az elsődleges kezelési típus

figyelembevételével nem jött szóba aHSCT. A relabáló betegek közül hatan haltak meg, öten közülük alapbetegségük progressziója, egy pedig secunder myelodysplasia miatt. A 18 aHSCT-ben részesülő (14 relabált és 4 refrakter) beteg közül 10 került remisszióba a transzplantációt követően, 8 beteg pedig exitált, 4 a relabált, 4 a refrakter csoportból. A refrakter betegek átlagos túlélése 34 hónap (24-60 hónap), a visszaeső betegeké 131 hónap (43-150) volt. A diagnóziskor előrehaladott stádiumú betegek között szignifikánsan több relapszust észleltünk ($p=0,009$), mint a korai stádiumúaknál. Hasonlóképpen azoknál a betegeknél, akik nem kerültek komplett remisszióba szignifikánsan több relapszust észleltünk ($p=0,035$). Azoknál a betegeknél, akik kezdetben csak sugárterápiát kaptak (mindösszesen 6 beteg) a betegek harmada relabált, az elsődleges terápiaként csak kemoterápiát kapók (57 beteg) közül a betegek 35 %-a relabált és a kombinált kezelésben részesülők (83 beteg) között 10,5%-ban fordult elő relapszus ($p=0,035$). A relapszus jelentkezésének ideje, B tünet, extranodalis érintettség, előrehaladott stádium, vagy anaemia jelenlétével nem találtunk szignifikáns összefüggést a túlélés tekintetében (az adatokat nem tüntettük fel részletesen).



25. ábra A: Vizsgált HL-es betegeink teljes és relapszusmentes túlélése. **B:** Refrakter, relabáló, és remisszióban maradó HL-s betegeink teljes túlélése.

4.2.4 A ^{18}F FDG-PET prognosztikai értékének meghatározása reziduális lymphomás szövet életképességének vizsgálatában a betegek hosszú távú követése alapján

Az Országos Onkológiai Intézet, a Szegedi Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Centruma, valamint a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika által gondozott 128 olyan Hodgkin lymphomás beteg adatait dolgoztuk fel, akiknél a tervezett kezelés befejezése után reziduális tumor ábrázolódott a CT vizsgálat során (definícószerűen

bizonytalan komplett remisszióknak – KRu felelt meg állapotuk). A ^{18}F FDG-PET vizsgálatok 1995 január és 2005 február között a Debreceni PET Centrumban történtek, az adatgyűjtést 2008 januárjában fejeztük be, így a vizsgálat végétől az adatok feldolgozásáig 35 hónap telt el, míg a betegek átlagos követési ideje 75,5 (20-156) hónap volt. A kezelés vége és a ^{18}F FDG-PET vizsgálat között átlagosan 3,2 hónap (1,5-5 hónap) telt el. A ^{18}F FDG-PET eredménye 89 betegnél (70%) volt negatív és 39 (30%) esetben pedig pozitív. A ténylegesen pozitív, ténylegesen negatív, fals pozitív, fals negatív betegek száma sorrendben 29, 83, 10, 6 (22,6; 64,9; 7,8; 4,7%) volt, ami azt jelenti, hogy a 89 negatív PET vizsgálat közül 6,7% volt fals eredmény, míg a 39 pozitív eredmény közül ugyanez 25,6%-nak adódott. A kezelés utáni ^{18}F FDG-PET vizsgálat szenzitivitása 83%, specificitása 93%, pozitív prediktív értéke 74%, negatív prediktív értéke 93%, pontossága 88% volt, nemzetközi adatokkal való összehasonlítását a 19. táblázat tartalmazza. A PET pozitív és negatív betegek eseménymentes túlélése közötti különbség jelentősen szignifikáns volt ($p=0,001$) (külön nincs feltüntetve).

19. táblázat Hodgkin lymphomás betegek kezelés utáni állapotfelmérésére végzett ^{18}F FDG-PET vizsgálatok

Szerzők	Betegek száma	Követés (hó)	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPV (%)	NPV (%)	Pontosság (%)
De Wit (116)	33	26	100	78	67	100	85
Ditmann (117)	26	6	87	94	87	94	92
Spaepen (118)	60	32	50	100	100	91	92
Weihrach (119)	29	28	67	80	60	84	76
Guay (120)	48	16	79	97	92	92	92
Friedberg (121)	29	24	80	85	50	96	85
Panizo (122)	29	28	100	85	75	100	90
Molnár, Illés	128	75	83	93	74	93	88

A fals negatív csoportban a ^{18}F FDG-PET vizsgálatától számítva a relapszus mentes túlélés 33, 34, 39, 54, 57 és 105 hónap volt. Három esetben a relapszust szövettani vizsgálat, másik három esetben a CT vizsgálatok eredménye alapján véleményeztük. Három beteg halt meg ebben a csoportban, mindhárom progresszív betegség miatt. A valódi negatív csoportban az átlagos követési idő 67 hónap (35-151 hónap) volt, a negatív eredményeket a követési adatok igazolták, ebből a csoportból egy beteg sem halt meg, és kettő került ki a követésből. 39 pozitív ^{18}F FDG-PET eredményt találtunk, közülük 10 esetben a klinikai leletek és a hagyományos képalkotók alapján a relapszus nem volt valószínű, így ezekben az esetekben a szoros követést választottuk, kezelést ezek a betegek nem kaptak. Közöttük a 89 (49-147) hónapos átlagos követési idő alatt relapszust nem észleltünk, tehát a ^{18}F FDG-PET pozitivitás fals volt. 24 esetben a klinikai leletek (tünetek, laboratóriumi, egyéb

radiológiai vizsgálati leletek) egybevágtak a pozitivitással, így azt elfogadtuk és újabb kezelést indítottunk. 5 kétséges esetben biopsziát végeztettünk a relapszus igazolására. A 29 valódi pozitív esetből 9 beteg a HL progressziója miatt meghalt, 16 betegnél pedig a további kezeléssel komplett remissziót értünk el, míg négy beteg kikerült a követésünkből. A fals eredmények okát keresve megvizsgáltuk a kezelési módok (irradiáció, kemoterápia vagy kombinált kezelés) és a ^{18}F FDG-PET leletek közötti összefüggést, de szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk. Az utolsó kezeléstől a ^{18}F FDG-PET vizsgálatig eltelt idő sem adott magyarázatot a fals eredményekre (az adatokat külön táblázatban nem tüntettük fel). A thymus emelkedett aktivitását három, sarcoidosist két, míg pleuro-pneumoniát egy esetben találtunk a fals PET pozitivitás hátterében. A további négy beteg fals pozitív eredményeit a rendelkezésre álló dokumentációk alapján nem tudtuk megmagyarázni.

4.3 A KEZELÉSEK KÉSŐI SZÖVŐDMÉNYEINEK VIZSGÁLATA

4.3.1 Pajzsmirigy eltérések, különösen a hypothyreosis és thyreoiditis vizsgálata remisszióban lévő Hodgkin lymphomás betegeknél

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1970-től gondozásba került, legalább egy éve betegségmentes 151 HL-es beteg pajzsmirigy funkciós és pajzsmirigy ellenes AT titer vizsgálata történt meg. 111 (73,5%) beteg euthyreoid volt, 26-nál (17,2%) szubklinikus, 12-nél (8%) manifeszt hypothyreosis, két betegnél (1,3%) hyperthyreosist észleltünk. Az 20. táblázat a hormon eredmények átlagát, a szórást és minimum-maximum értékeket tartalmazza. A hormon vizsgálatok egy része folyamatosan történt időszakos ellenőrzésként az évek folyamán, valamint akkor, ha klinikailag felmerült a pajzsmirigy funkció eltérése, ezeket egészítettük ki szükség szerint a jelen vizsgálat során. Betegeinket korábbi kezelésük pajzsmirigyre gyakorolt lehetséges hatása alapján csoportosítottuk: 1. csak KT, 2. csak RT a nyak irradiációjával (érintett mezős nyaki RT, mantle önmagában vagy kiterjesztett mezős kezelés részeként), 3. nyaki RT és KT együtt (2+1), 4. egyéb (más RT a nyak irradiációja nélkül ± KT).

20. táblázat Hodgkin-lymphomás betegek pajzsmirigy funkciós eredményei

Csoport (betegszám)	Hormon		
	sTSH (mIU/ml)	fT3 (pmol/l)	fT4 (pmol/l)
Euthyreoid (111)	1,37 ($\pm 0,76$) (0,3-2,9)	4,31 ($\pm 0,77$) (2,8-6,9)	11,54 ($\pm 2,91$) (6,8-20,2)
Szubklinikus hypothyreosis (26)	4,55 ($\pm 1,76$) (3,1-10,8)	4,20 ($\pm 0,66$) (3,4-5,8)	10,21 ($\pm 1,49$) (7,8-13,4)
Manifeszt, klinikai hypothyreosis (12)	19,13 ($\pm 14,1$) (4,1-44,4)	3,10 ($\pm 0,99$) (1,6-4,6)	6,86 ($\pm 3,2$) (1,8-14,1)
Hyperthyreosis (2)	0,01	10,8-34,9	29,6-126,3

A 21. táblázat a normális és a csökkent pajzsmirigy működésű (szubklinikus és klinikai hypothyreosist együttesen) HL-es betegek klinikopatológiai jellemzőinek összevetését mutatja be. A normális és csökkent pajzsmirigy működésű csoport az átlagéletkorokban, a kormegoszlás évtizedes bontása szerint, a szövettani altípusokban, a stádiumban és az általános panaszok jelenlétében, valamint aszerint, hogy történt-e lymphangiographia (LAG) nem tért el szignifikánsan egymástól. A hypothyreosis másfélszer gyakrabban jelentkezett a nők között, mint a férfiaknál. Szignifikáns eltérés észlelhető a két csoport kezelési adatai között. A hypothyreosisos betegek 90%-a nyaki vagy mantle RT-ben részesült önmagában vagy KT-vel kombinálva. Kétségtelen, hogy az összes beteget figyelembe véve is ezen kezelési forma volt a leggyakoribb, mégis az euthyreoid csoportban csak a betegek valamivel több, mint a fele kapott ilyen terápiát. Ugyancsak szignifikáns eltérés, hogy a kóros pajzsmirigy működésű betegeknél pajzsmirigy ellenes AT pozitivitás háromszor gyakoribb volt az euthyreoid csoporthoz képest.

21. táblázat Hodgkin lymphomás betegek jellemzői a pajzsmirigy működése

Jellemzők	Pajzsmirigy funkció			Szignifikancia
	normális	hypothyreosis	hyperthyreosis	
Betegszám	111 (73,5%)	38 (25,2%)	2 (1,3%)	
Átlagéletkor (év) a HL dg-kor	32,6 (12-75)	31,8 (11-57)	19,5 (19-20)	n.s.
Évtizedes kormegoszlás a HL felismerésekor (év):				n.s.
<20	18	4	1	
20-29	36	18	1	
30-39	26	7		
40-49	21	3		
>49	10	6		
Átlagéletkor (év) a vizsgálatkor	45,3 (19-80)	45,6 (22-66)	25,5 (25-26)	n.s.
Férfi/nő arány	1,31	0,9	0/2	n.s.
Szövettani altípusok *				n.s.
cMC	47 (42,3%)	23 (60,5%)		
cNS	33 (29,7%)	9 (23,7%)	2	
cLP	15 (13,5%)	4 (10,5%)		
cLD	12 (10,8%)	2 (5,3%)		
Stádium				n.s.
I-II	35 (31,5%)	14 (36,8%)		
III-IV	76 (68,5%)	24 (63,2%)	2	
Aktivitási tünetek vannak (B)	45 (40,5%)	15 (39,5%)	1	n.s.
Lymphangiographia történt	83 (74,7%)	29 (76,3%)	2	n.s.
Pajzsmirigy ellenes AT				p=0,003
Pozitív	13 (11,7%)	13 (34,2%)	2	
Negatív	98 (88,3%)	25 (65,8%)		

*4ND adatai nem szerepelnek

A 38 laboratóriumilag hypothyreosisos HL-es beteg közül 7-nek típusos, látványos klinikai panaszai és tünetei voltak, 16 esetében bizonyos tünetek már az eredmények tudatában, utólagosan, ezzel összefüggésbe voltak hozhatóak. 15 betegnek semmilyen eltérése nem volt, ezen betegek mindegyike a szubklinikus csoportba tartozott. A 151 HL-es beteg esetében 28-nál

volt aHTG és/vagy aTPO pozitivitás (18,5%) és ezek között kettő TRAK pozitív is volt (1,3%). Az euthyreoid betegek között 13-nál (11,7%), a kóros pajzsmirigy működésű csoportban 15-nél (37,5%) volt aHTG és/vagy aTPO pozitivitás.

A 22. táblázat az AT pozitív és negatív HL-es betegek jellemzőinek összevetését mutatja be. Közel négyszer gyakoribb volt az AT pozitivitás a nők között a férfiakhoz viszonyítva és az AT pozitív betegek 53,6%-ában, míg az AT negatív esetek 20,3%-ában volt csak kimutatható a pajzsmirigy funkcionális eltérése, az is többségében szubklinikus hypothyreosis volt.

22. táblázat HL-es betegek jellemzői a pajzsmirigy ellenes antitest meghatározás eredménye szerint

Jellemzők	AT negatív	AT pozitív	szignifikancia
Betegszám	123 (81,4%)	28 (18,6%)	
Átlagéletkor (év) a HK felismerésekor	32,1 (12-75)	33,1 (11-56)	n.s.
Évtizedes kormegoszlás a HK felismerésekor			n.s.
20	18	5	
20-29	48	7	
30-39	25	8	
40-49	19	5	
49	13	3	
Átlagéletkor (év) a vizsgálatkor	43,2 (19-80)	41,1 (19-65)	n.s.
Férfi/nő arány	1,46	0,4	p=0,004
Szövettani altípusok*			n.s.
cMC	56 (45,5%)	14 (50%)	
cNS	35 (28,5%)	9 (32,1%)	
cLP	15 (12,2%)	4 (14,3%)	
cLD	13 (10,6%)	1 (3,6%)	
Stádium			n.s.
I-II	40 (32,5%)	9 (32,1%)	
III-IV	83 (67,5%)	19 (67,9%)	
Aktiválási (B) tünetek vannak	48 (39%)	13 (46,4%)	n.s.
Lymphangiographia történt	92 (74,8%)	22 (78,6%)	n.s.
Kezelés formája			n.s.
csak KT	35 (28,5%)	5 (17,8%)	
csak mantle vagy nyaki RT	19 (15,5%)	5 (17,8%)	
mantle vagy nyaki RT és KT	65 (52,8%)	17 (60,7%)	
egyéb	4 (3,2%)	1 (3,7%)	
Pajzsmirigy működése			p=0,0007
manifeszt hypothyreosis	6 (4,9%)	6 (21,4%)	
szubklinikai hypothyreosis	19 (15,4%)	7 (25%)	
Euthyreoid	98 (79,7%)	13 (46,4%)	
hyperthyreosis		2 (7,2%)	

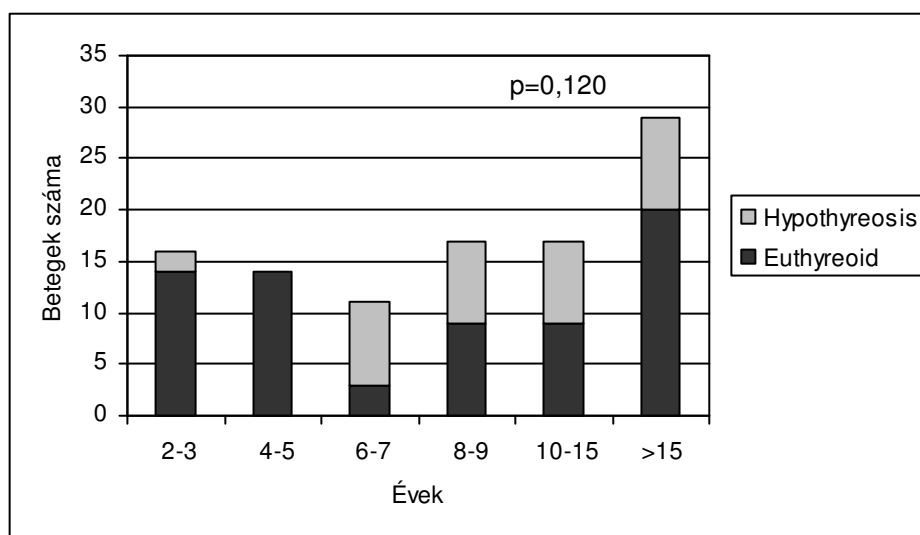
*4ND adatai nem szerepelnek

A 28 pajzsmirigy ellenes AT pozitív HL-es beteg közül 26 esetében volt lehetőségünk a pajzsmirigy UH és citológiai vizsgálatára. A betegek többségében a pajzsmirigy UH (20 thyreoditisre, 5 strumára jellemző, 1 normális) és/vagy a citológiai vizsgálat a thyreoditist megerősítette (18 krónikus-, 3 Hashimoto thyreoiditis, 3 Basedow-kór, 3 normális). Egy betegnél sem az UH, sem a citológiai vizsgálat nem utalt thyreoditisre, de ismételten AT pozitív volt, illetve szubklinikus hypothyreosis is kimutatható volt.

A kóros pajzsmirigy működés szignifikáns összefüggést mutatott nyaki RT-vel, a pajzsmirigy ellenes AT pozitivitás is gyakoribb volt a nyaki RT-ben is részesülők, mint csak a KT-vel kezelték között, az összefüggés azonban itt nem volt szignifikáns (23. táblázat).

23. táblázat A HL korábbi kezelése és a pajzsmirigy eltérések közötti összefüggés

Jellemzők	Kezelési forma				Szignifikancia
	1. Csak KT	2. Csak nyaki RT	3. Nyaki RT+KT	4. Egyéb	
Betegszám	40	24	82	5	
Pajzsmirigy funkció					p=0,005
- normális	38	15	54	4	
- hypothyreosis	2	9	26	1	
- hyperthyreosis			2		
Pajzsmirigy antitestek					n.s.
- negatív	35	19	65	4	
- pozitív	5	5	17	1	



26. ábra A mantle/nyaki radioterápia (n=104) és a felmérés vagy a hypothyreosis felismeréséig eltelt idő

A nyaki vagy mantle RT-től a hypothyreosis jelentkezéséig, felismeréséig eltelt időt a 26. ábra mutatja be. Bár az eltérések nem szignifikánsak és csak az utóbbi 4-5 évre visszamenően vannak betegeink többségénél évenkénti pajzsmirigyfunkciós adataink, látható, hogy az RT-t követő hatodik évtől egyre inkább megfigyelhető a hypothyreosis kialakulása. A 40 pajzsmirigy

diszfunkciós beteg közül 32-nél (az összes beteg kétharmadánál) kezdtünk eddig szubsztitúciós terápiát. A klinikai és/vagy laboratóriumi eltérések napi 25-225 µg levothyroxin adásával voltak kezelhetők. Két Graves-Basedow kóros beteg thiamazole-t is kapott.

4.3.2 Mellékpajzsmirigy károsodás vizsgálata kezelt Hodgkin lymphomás betegek között

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán elsődlegesen kezelt és gondozott, legalább két éve komplett remisszióban lévő HL-es közül 143 beteget vizsgáltunk, 76 férfit és 67 nőt. Kalcium-, foszfát- és parathormonszint meghatározás a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetében történt. A normáltartományok a következők voltak: Kalcium: 2,1-2,6 mmol/l, foszfát: 0,8-1,45 mmol/l, parathormon: 1,2-6,8 pmol/l.

24. táblázat A vizsgált HL-es betegek klinikai jellemzői és az észlelt laboratóriumi eltérések

Beteg	Életkor a HL diagn.-kor (év)	Nem	Szövettani altípus	Parathormon (1,2-6,8 pmol/l)	Kalcium (2,1-2,6 mmol/l)	Foszfát (0,8-1,45 mmol/l)	diagnózistól a vizsgálatig eltelt idő (év)	Kezeléstől/nyaki RT-től a vizsgálatig eltelt idő (év)	Kezelés	Egyéb
1.	20	nő	ND	4,7	2,43	1,72	3	3	Mantle RT+KT	hyperthyr.
2.	38	férfi	MC	6,0	2,42	0,7	31	31	KT	
3.	29	nő	MC	1,4	2,38	1,9	2	2	KT	
4.	17	nő	NS	2,0	2,66	1,12	2	2	KT	
5.	23	nő	LD	6,9	2,67	0,91	22	20	KT+Mantle RT	
6.	21	nő	NS	3,0	2,54	1,52	20	19	KT+Mantle RT	klinikai hypothy.
7.	35	férfi	MC	8,7	2,69	0,91	16	16	Mantle RT	
8.	34	férfi	NS	5,2	2,56	0,79	10	10	Mantle RT+KT	
9.	45	férfi	MC	1,0	2,61	0,65	9	9	KT+Mantle RT	
10.	37	férfi	MC	5,2	2,48	1,83	5	4	KT+total-nodal RT	

A betegek átlagéletkora a HL felismerésekor 32,3 (11-75) év volt. A diagnózistól, illetve a kezelés befejezésétől átlagosan 10,6 illetve 9,5 (2-31) év telt el a vizsgálatig. Összesen 10 betegnél észleltünk kalcium, foszfát vagy parathormon eltérést, mely a normális tartományt alig haladta meg, és klinikai tüneteket nem okozott (24. táblázat). Nyaki RT-ben 104 beteg részesült, a nyaki RT-től átlagosan 10,8 (2-30) év telt el. Közülük 7 betegnél volt laboratóriumi eltérés. 23 beteg szérumában, akiknél korábban pajzsmirigyellenes antitesteket észleltünk (közülük 18 részesült nyaki irradiációban), egy esetben sem volt kimutatható mellékpajzsmirigy-ellenes antitest.

4.3.3 Cardiovascularis szövődmények vizsgálata

4.3.3.1 Valvulopathia és pericardialis eltérések vizsgálata komplett remisszióban lévő Hodgkin lymphomás betegeknél

A DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikán 1999-ig kezelt, legalább egy éve komplett remisszióban lévő 124 HL-es beteg echocardiographiás vizsgálatát végeztük el, akiknek korábbi anamnézisében cardiovascularis megbetegedés nem szerepelt és a HL kezelésén kívül egyéb potenciálisan cardiotoxicus szert nem kaptak. A 64 férfi és 60 nő átlagéletkora a felméréskor 39,71 (19-78) év volt. 48 betegnél (38,7%) észleltünk legalább I. fokú vitiumot. A betegek klinikai adatait a vitium jelenléte szerint a 25. táblázat tartalmazza. Nem észleltünk gyakoribb vitium előfordulást egyik szövettani altípusnál sem, illetve az életkorral való gyakoriságváltozást sem sikerült kimutatnunk. A valvulopathiás betegek csoportjában azonban szignifikánsan nagyobb volt a korai stádiumba tartozó betegek, illetve a nők aránya. Betegeink között a nők sem a klinikai jellemzők, sem az alkalmazott kezelések tekintetében nem mutattak lényeges eltérést a férfiak csoportjához képest (mediastinalis RT-t KT-val vagy anélkül a férfiak 75%-a és a nők 72%-a kapott).

25. táblázat Hodgkin-lymphomás betegek jellemzői a vitium jelenléte szerint

Jellemzők	Vitium van	Vitium nincs	Szignifikancia
Betegszám	48	76	
Átlagéletkor (év) a HL felismerésekor és, a vizsgálatkor	24,80 (13-68) 32,33 (21-70)	36,82 (11-75) 44,37 (19-78)	p<0,001
Férfi/nő arány	18/30=0,6	46/30=1,5	p=0,021
Szöveti altípusok			n.s.
cLD	6 (12,50%)	4 (5,26%)	
cNS	12 (25,00%)	24 (31,58%)	
cLP	5 (10,42%)	13 (17,10%)	
cMC	25 (52,08%)	33 (43,46%)	
ND	0	2 (2,60%)	
Stádium			p=0,002
korai (I, II)	24	17	
késői (III, IV)	24	59	
Kezelési forma			p=0,021
mediastinalis RT	12	7	
KT + mediastinalis RT	28	44	
KT vagy nem mediastinalis RT±KT	8	25	
Anthracyclin kezelés			n.s.
mediastinalis RT nélkül	5	22	
mediastinalis RT-val	18	43	

A terápiás protokollok alapján, a szív lehetséges károsodását figyelembe véve betegeinket három csoportokba osztottuk. 1. csak RT-ben részesültek, melyen belül a mediastinum irradiációja is történt, 2. KT-t és mediastinalis irradiációt egyaránt kaptak, 3. csak KT-ben vagy nem mediastinalis irradiációban±KT-ben részesültek. További

csoportosítást végeztünk az alapján, hogy anthracyclint tartalmazó KT-t mediastinalis RT-vel vagy anélkül kaptak-e.

Két beteg esetében jelentkezett terheléses dyspnoe, és 16 betegnél észleltünk cardiális eredetű zörej. Mindkét eltérés kizárólag a vitiumos csoportban fordult elő. Betegeink közül kettőnél történt műbillentyű beültetés, 1 aorta és 1 mitrális pozícióba.

Mind a 48 vitiumos beteg esetében insufficienciát észleltünk, stenosis nem fordult elő. 25 betegnél egyetlen billentyű eltérését mutattuk ki, és 23 beteg esetében több billentyű elégtelenségét találtuk. Az észlelt 75 insufficienciából 59 a bal szívfélén volt. A 26. táblázat a valvulopathiák megoszlását (48 beteg), a 27. táblázat azok (n=75) súlyosságát mutatja be. A pericardium megvastagodását 25 betegnél (20%) észleltük, 2 betegnél krónikus pericarditis, pericardialis folyadékgyülem miatt fenestráció történt, a szövettani vizsgálat postirradiációs krónikus konstrictív pericarditist mutatott (27. ábra).

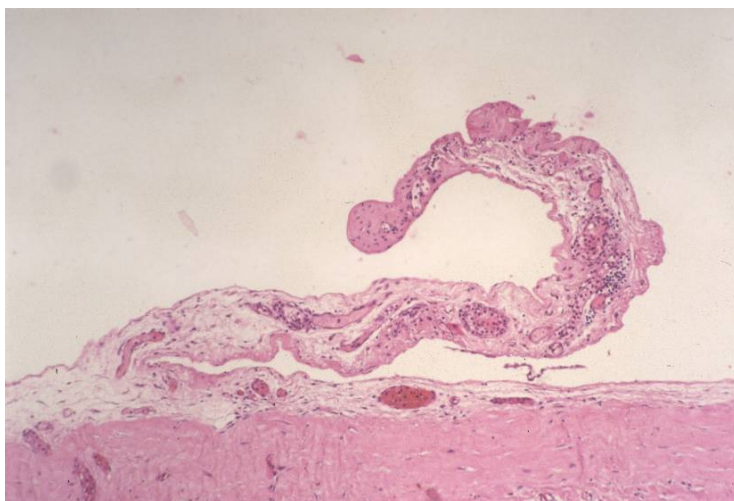
26. táblázat A 48 vitiumos HL-es beteg vitiumainak megoszlása

MI	14 (29,17%)	25
AI	10 (20,83%)	
TI	1 (2,08%)	
AI + MI	8 (16,67%)	19
MI + TI	8 (16,67%)	
AI + TI	3 (8,33%)	
AI + MI + TI	4 (8,33%)	4

27. táblázat Az vitiumok (n=75) megoszlása a súlyossági fok alapján

	I	II	III	IV
AI	16	8	1	0
MI	21	11	1	1
TI	13	3	0	0

(MI: mitralis insufficiencia, AI: aorta insufficiencia, TI: tricuspidalis insufficiencia)



27. ábra Krónikus konstrictív pericarditist reprezentáló, collagénben gazdag, heges pericardium szövettani képe (HE 10X).

4.3.3.2 A myocardium (perfúziós és metabolikus) késői károsodásának vizsgálata

Hetvenhat a DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikáján 1970-2000 között kezelt, és a legalább öt éve komplett remisszióban lévő HL-es beteget választottunk be tanulmányunkba, melyet 2006-ban klinikánkon és a Nukleáris Medicina Tanszéken végeztünk. A beválasztás független volt attól, hogy a betegeknek mellkasi panaszuk volt-e, ugyanakkor a 30-nál nagyobb BMI (body mass index) és a nem beállított diabetes mellitus kizárási kritérium volt. Rögzítettük dohányzási szokásaikat, kísérő betegségeiket, különös tekintettel a cardiovascularis rizikótényezőnek számító hypertoniát és diabetes mellitust, nőknél a korai menopausát is. Laborvizsgálat során mértük vércukor-, vérzsír- és húgysav szintjüket, valamint vizsgáltuk pajzsmirigy funkciójukat is. Ezt követően 12 elvezetési nyugalmi és terhelési EKG (kerékpár ergometria), valamint echocardiographiás vizsgálat történt. Invazív kivizsgálás (coronarographia) a kardiológusok döntése alapján történt.

A vizsgált 76 HL-es beteg (33 nő és 43 férfi) átlagos életkora a betegség felismerésekor 29,9 (9-63) év volt. A vizsgálat idején átlagosan 45,8 (25-74) évesek voltak. A HL kezelése és a DISA vizsgálat között eltelt idő átlagosan 16,1 (5-33) év volt. A DISA vizsgálat eredménye alapján 42 betegnél volt perfúziós és/vagy metabolikus zavar (DISA pozitív csoport), 34 betegnél nem volt kóros eltérés (DISA negatív csoport) (28. táblázat)

28. táblázat 76 HL-es beteg általános jellemzői, a kezelés során alkalmazott terápia és a hagyományos atherogen rizikófaktorok előfordulása a DISA eredményének függvényében.

Jellemzők	DISA pozitív	DISA negatív	Összes beteg
Betegek száma (Nő/Férfi)	42 (11/31)	34 (22/12)	76 (33/43)
Átlagéletkor a diagnóziskor (év)	29,6 (9-57)	30,3 (14-63)	29,9 (9-63)
Átlagéletkor a DISA idején (év)	46,4 (30-73)	45,2 (25-74)	45,8 (25-74)
A diagnózis és vizsgálat között eltelt idő (év)	16,6 (6-33)	15,5 (5-33)	16,1 (5-33)
Kezelés			
Mediastinumot is érintő radioterápia (RT)	7	2	9
Mediastinális RT+KT [anthracyclin alapú]	26 [11]	18 [10]	44 [21]
KT [anthracyclin] ± nem mediastinális RT	9 [5]	14 [8]	23 [13]
Rizikófaktorok (kóros érték a betegek %-ban)			
Hypertonia	46,7	36	42,9
Diabetes mellitus	9,1	17,4	11,9
Hypercholesterinaemia	57,5	62,5	58,9
Hyperuricaemia	35,7	25	33,3
Hypothyreosis	33,3	40,6	36,4
Dohányzás	47,8	40	46,4
Nőknél: korai menopausa [betegek száma/nők]	18 [2/11]	9 [2/22]	12 [4/33]

A betegek általános jellemzése, kezelési adatai és a hagyományos cardiovascularis rizikótényezők előfordulási aránya a 28. táblázatban került részletezésre. A DISA pozitívak

között nagyobb arányban fordultak elő férfiak, de ez az eltérés sem volt szignifikáns mértékű a többihez hasonlóan.

A nem radioizotópos vizsgálatok eredményének összefüggése a kezelés módjával:

A DISA pozitívak között szignifikánsan gyakrabban volt mellkasi panasz, és a nyugalmi EKG-n ischaemias eltérés. A terheléses ischaemia és a falmozgászavar is gyakoribb volt közöttük, de nem szignifikánsan (29. táblázat).

29. táblázat A kardiológiai vizsgálatok során tapasztalt eltérések a DISA eredményének tükrében.

Klinikum	Összes beteg (76 beteg)	DISA pozitív (42 beteg)	DISA negatív (34 beteg)	Szignifikancia
Mellkasi panasz	43	39	4	0,031
Nyugalmi EKG eltérés	11	10	1	0,018
Ischaemiás eltérés kerékpár ergometria során	11	9	2	n.s.
Falmozgás zavar echocardiographia során	12	10	2	0,055
PTA/PTCA	5+1	5	1/negatív	n.s.

Bár mellkasi panasza több mint a betegek felének volt, nem invazív módszerekkel végzett kivizsgálás során szignifikáns ischaemiás eltérés csak jóval kevesebb beteg esetében fordult elő. Ugyanakkor diasztolés diszfunkció a betegek közel 40%-ban volt az echocardiographia során, melynek kialakulása összefüggést mutatott a kezelés módjával: míg a csak RT-ben részesült betegek között 44%-ban, a mellkasi RT-ben és KT-ben is részesült betegek közt 43%-ban, addig a mellkasi irradiációban nem részesültek között csupán 26%-ban fordult elő. Az eltérés jelentős volt, de nem szignifikáns mértékű ($p=0,349$).

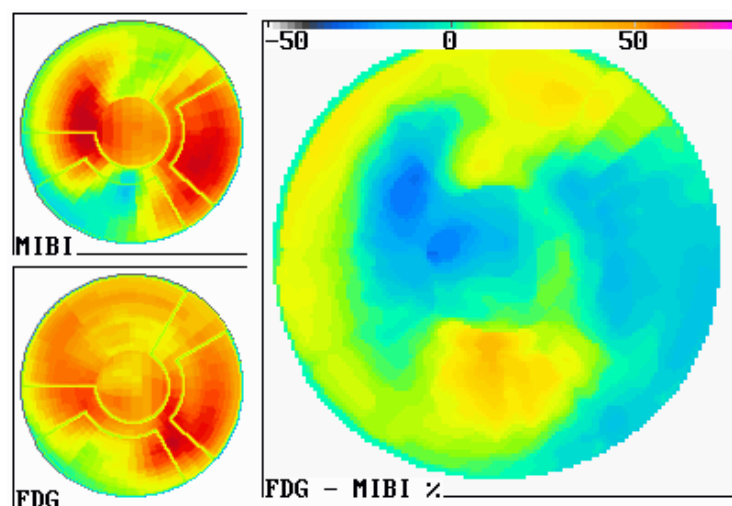
A radioizotópos vizsgálatok eredményeinek összefüggése a tünetekkel:

A mellkasi panaszokat mutató betegek myocardiális perfúziója szignifikánsan kisebb volt az inferoapicalis és anteroseptalis régiókban (a 10, 14, 15, 16-os szegmensekben a p -értékek rendre: $<0,001$; $0,002$; $<0,001$; $0,003$) (28. ábra). A glükóz-anyagcsere a 9-es és 10-es szegmensekben volt csökkent mértékű (p -értékek: $<0,001$; $<0,001$). A perfúzió és anyagcsere relatív értékének különbsége sehol sem bizonyult jelentősnek. A terheléses EKG, illetve echocardiographiás vizsgálatok során tapasztalt eltérések nem jártak együtt szignifikáns szívizom-perfúzió, vagy anyagcsere változásokkal egyik régióban sem. Egyedül a relatív perfúzió és anyagcsere legnagyobb különbsége (a maximális eltérés mértéke) érte el szignifikancia-határt a kóros echocardiographiás lelet esetén ($p=0,049$).

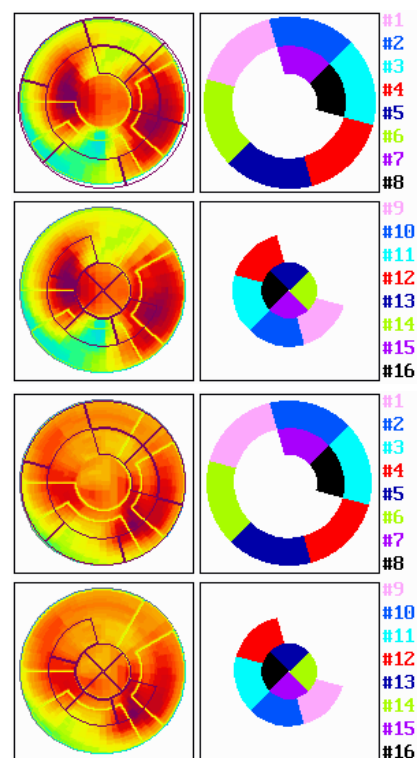
A radioizotópos vizsgálatok eredményeinek összefüggése a kezelés módjával:

A relatív szegmentális perfúzió, anyagcsere mértékek, valamint a kettő különbsége egyik kezelési csoport között sem mutatott szignifikáns eltérést. A minimális perfúzió értéke viszont szignifikánsan ($p=0,031$) alacsonyabb volt a sugárkezelésben részesülteknél.

A DISA vizsgálat pozitivitása egyértelműen korrelált a mellkasi panaszok meglétével, az összefüggés szignifikáns volt. A vizsgálatok eredményeként a kardiológus hat betegnél indikált coronarographiát, közülük egynél nem volt szignifikáns coronariasclerosis, egynél háromér betegség igazolódott, mely miatt CABG műtét történt, négy betegnél pedig stent implantációra került sor, kettő esetében az RCA, egynél a Cx, egynél pedig a LAD stentelése történt. Egy betegnél feltehetően instent restenosis alakult ki az RCA területén, mely inferior lokalizációban akut myocardialis necrosist okozott.

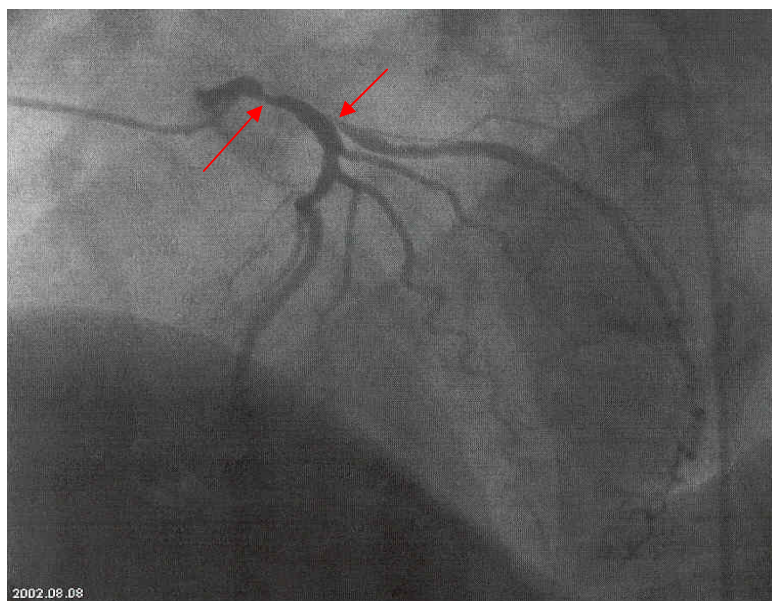


Segment	:	MIBI	FDG	change
#1	:	68.3 %	86.7 %	18.4 %
#2	:	56.8 %	81.3 %	24.5 %
#3	:	78.1 %	87.9 %	9.8 %
#4	:	76.7 %	88.8 %	12.1 %
#5	:	46.1 %	64.5 %	18.5 %
#6	:	55.6 %	75.3 %	19.7 %
#7	:	67.1 %	76.3 %	9.2 %
#8	:	97.6 %	88.6 %	-9.0 %
#9	:	93.6 %	100.0 %	6.4 %
#10	:	55.5 %	79.3 %	23.8 %
#11	:	98.6 %	94.1 %	-4.4 %
#12	:	94.8 %	85.1 %	-9.7 %
#13	:	87.7 %	79.8 %	-7.9 %
#14	:	87.0 %	87.1 %	0.1 %
#15	:	85.5 %	86.5 %	1.0 %
#16	:	100.0 %	84.3 %	-15.7 %



28 ábra A bal kamra inferior falán látható csökkent aktivitás 50 éves nőbetegnél, aki 27 éve kemoterápiát és mantle-field irradiációt kapott.

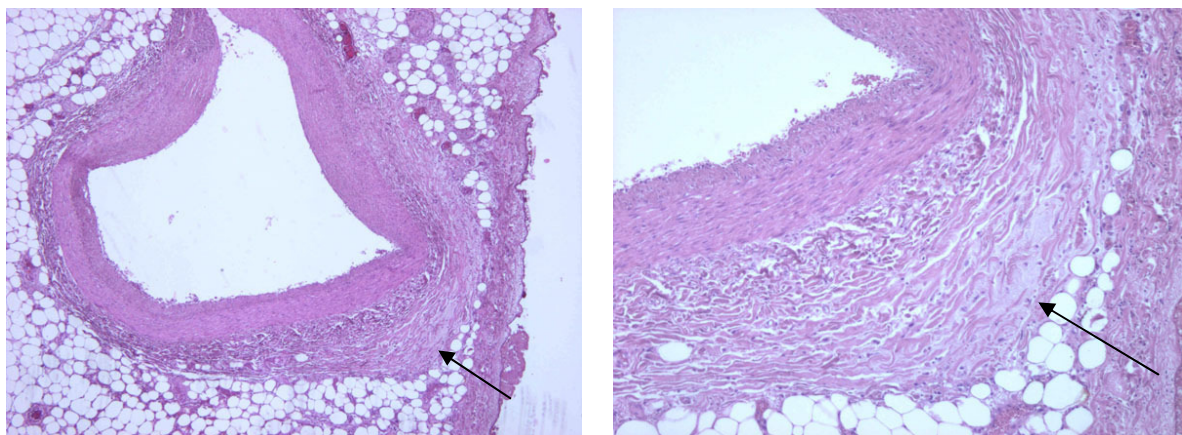
Fiatal nőbetegünk esete, jól példázza a radioterápia vascularis – coronaria szövödményeit. Betegünknel 1990-ben (26 éves korában) igazolódott III/A stádiumú HL, ami miatt 40 Gy TNI-ben részesült, melyre KR-be került. 1999-ben echocardiographiás vizsgálata relaxációs zavart, mitralis prolapsust, I. fokú mitralis insufficienciát mutatott, emelkedett koleszterinértéket észleltünk. 2001-ben a nyaki irradiáció szövödményeként hypothyreosist diagnosztizáltunk, levothyroxint kapott, valamint ekkor menopausa következett be. 2002-ben mindkét arteria carotis oszlásában meszes plakkok, valamint a jobb oldali carotison 50 %-os stenosis kerültek leírásra, és igazolódott essentialis hypertóniája is. Ekkor az ergometria során inferolateralis ischaemia volt észlelhető, az ezt követő dypiridamol terheléses és nyugalmi szívizom perfúziós scan vizsgálat a jobb coronaria területén nyugalomban reverzibilis perfúzió-zavart, ischaemiát mutatott. Ezek után a panaszmentes betegnél coronarographia történt (29. ábra), melynek során súlyos háromér szűkület (bal főtörzs, az arteria circumflexa és a jobb coronaria) igazolódott, súlyos főtörzs szűkülettel, így három ágas CABG műtét történt, a. radialis graftok felhasználásával, mivel az a. mamma interna nem volt alkalmas a korábbi RT miatt.



29. ábra Coronarographia: A bal közös főtörzsön 60-70 %-os, az a. circumflexa eredésénél kb. 90 %-os 1 cm-es szűkület (nyilak).

A postoperatív szak eseménytelenül zajlott, majd a műtét utáni 3. napon asystolia jelentkezett, a resuscitáció sikertelen volt. A boncolás során a koszorúerek sclerotikusak voltak, az intimán számos, a lument helyenként – főleg a LAD kezdeti szakaszán – 70%-ban, a jobb körbefutó arteria kezdeti szakaszán 90%-ban szűkítő plaque-ot találtak. A proximalis anastomosisok jól tartottak, a LAD-hoz vezető graft lumene 2 cm-es szakaszon thromboticusan elzáródott a thrombocyta aggregáció gátló és heparin terápia ellenére,

valószínűleg ez állhatott a hirtelen szívhalál hátterében. Az artériák szövettani vizsgálata során (30 a-b. ábra) a LAD anastomosis utáni szakaszán az adventitia kiszélesedett, fibrotikus, ez irradiációs érkárosodásnak megfelel, a jobb coronarián pedig arteriosleroticus intimaplaque-ot találtak. A perifériás erek közül a jobb femoralison volt még arterioscleroticus intimaplaque, de sem itt, sem más éren irradiációs károsodásra utaló eltérést nem találtak.



30 a-b. ábra A LAD anastomosis utáni szakaszának szövettani képe (HE, 40x illetve 100x nagyítás): Irradiációs érkárosodás, az adventitia kiszélesedett, fibrotikus (nyilak).

4.3.3.3 Arteria carotis eltérések vizsgálata kezelt Hodgkin lymphomás betegeknél

120 elsődlegesen kezelt, legalább 5 éve komplett remisszióban lévő, vagy gyógyult HL-es beteg carotis artériáit vizsgáltuk. A vizsgált HL-es betegeket két csoportba osztottuk aszerint, hogy kezelésük során részesültek-e nyaki irradiációban. Az első csoportba tartozó 70 HL-es beteg kezelése során mindkét oldali nyaki irradiációban részesült, az RT óta legalább 5 év telt el, átlagosan 13,4 (5-38) év. A nyaki RT-ben részesülő betegek (1. csoport) carotis Doppler vizsgálatainak eredményét hasonlítottuk össze a nyaki RT-t nem kapó (2. csoport) és a korban és nemben illesztett mozgásszervi panaszok miatt kezelt 60 fős kontrollcsoport (3. csoport) eredményeivel, adataikat a 30. táblázat tartalmazza.

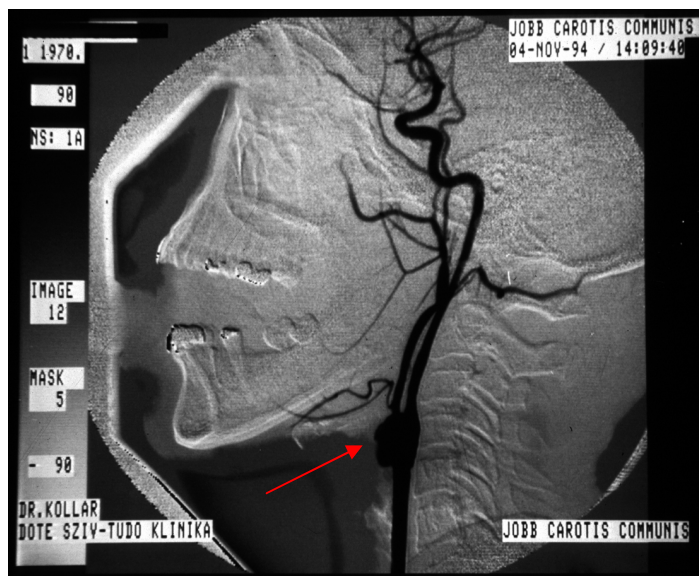
30. táblázat Artéria carotis eltérések nyaki RT-ben részesült és nem részesült HL-es betegeknél

Csoportok	Beteg-szám	Nemek aránya (ffi/nő %-ban)	Átlagéletkor a vizsgálatkor (év)	Pozitív carotis Doppler lelet	Szignifikáns (>50 %-os) szűkület	Mindkét oldali plaque
1. csoport HL (nyaki RT $\pm$ KT)	70	47/53	44,6 (24-74)	24 (34,3%)*	3	4
2. csoport HL (nyaki RT-ben nem részesült)	50	52/48	48,3 (18-72)	12 (24%)	0	2
3. csoport (kontroll)	60	50/50	50 (30-70)	8 (13,3%)*	0	0

* p<0,005 a 3. csoporttal összehasonlítva

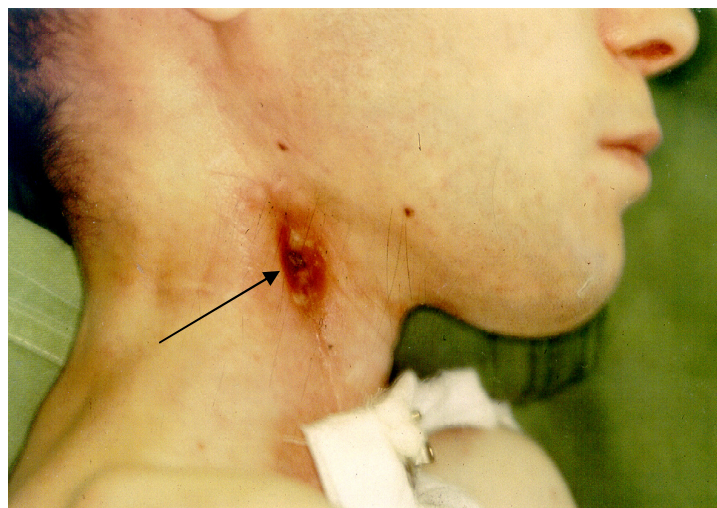
Azon betegeknél, akiknél a. carotis stenosiszt nem észleltünk, intima-media vastagság meghatározás történt. Az összehasonlított betecsoportok általános jellemzői között (nemek, átlagéletkor, stb) szignifikáns eltérés nem volt. Az intimasclerosistól a 60%-os szűkületet okozó meszes plaque-ig terjedő eltéréseket észleltünk. HL-eseknél az 1. csoportban szignifikánsan több carotis eltérést igazoltunk, mint a kontrollcsoportban, de a 2. csoporthoz képest nem volt szignifikáns a különbség. Szignifikáns szűkületet 3 betegnél igazoltunk, mindannyian részesültek nyaki RT-ben, náluk MR angiographia is történt, mely azonban még nem igazolt műtétet igénylő stenosiszt.

Egy betegünkönél (nem volt benne a fenti vizsgálatban) mindkét oldali a. carotis communis aneurysma alakult ki, mely később rupturált. Neki 11 évesen (1981-ben) igazolódott LP, II/A stádiumú HL-je. Kezelése során 2 alkalommal részesült a nyaki régiókat is érintő telecobalt irradiációban (40 Gy majd 30 Gy), melyre KR-be került. 1994-ben enyhe nyaki traumát követően, a sugárkezeléstől károsodott, atrophizált, hegesen zsugorodott nyak jobb oldalán fájdalom jelentkezett, majd a nyak merevvé vált, a bőr gyulladt, infiltrált lett. Kétoldali nervus recurrens paresis, légzési nehezítettség alakult ki, amely tracheostoma behelyezését tette szükségessé, és a jobb oldali plexus brachialis laesioja miatt a felső végtag pareticussá vált. 2 hónappal később hirtelen a trachea kanülből, szájon keresztül, masszív, arteriás, shockot okozó vérzés jelentkezett, mely uralható volt. Angiographia során megállapítható volt, hogy a jobb carotis villában elhelyezkedő aneurysma tör a hypopharynxba és okozza a vérzést (31. ábra).



31. ábra Jobb oldali a. carotis communis aneurysmájának angiographias képe

A műtét során a rupturált érszakaszt resecálták, Gore tex interpositumot helyeztek be. Rövid időn belül azonban újabb masszív vérzés jelentkezett a hypopharinxból, a reoperáció során a jobb oldali arteria carotis communis lekötése volt szükséges. Később pharyngocutan fistula alakult ki (32. ábra), mely a hosszú kezelés ellenére sem mutatott záródási hajlamot, így 1996-ban pectoralis major musculocutan lebennyel történt meg a sipoly zárása.

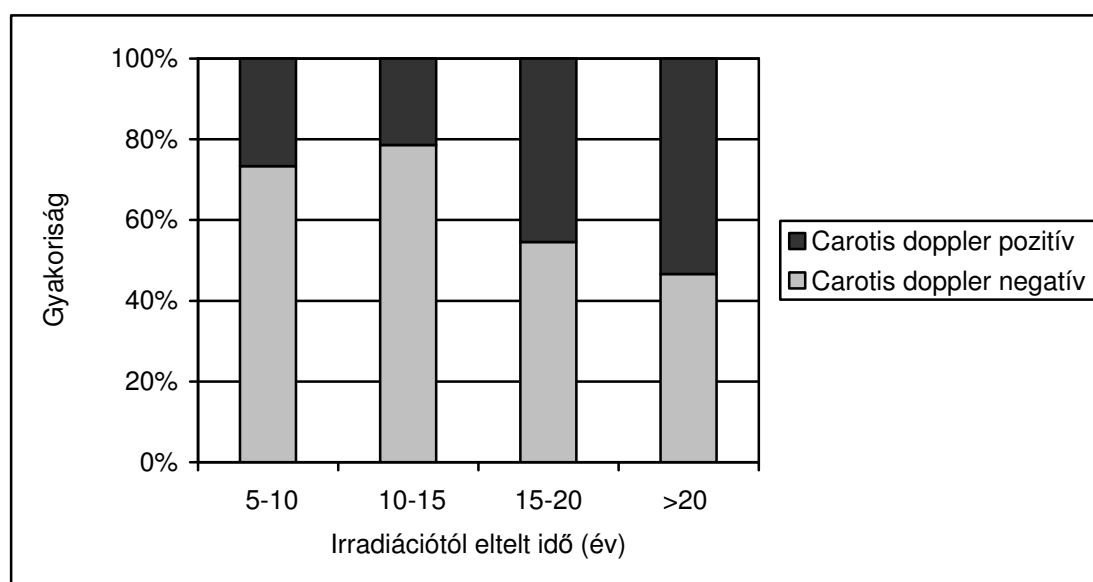


32. ábra Jobb oldali pharyngocutan fistula

2000-ben a nyak bal oldalán jelentkezett fájdalom, nyaki merevség, nyelészavar, majd a bőr gyulladttá vált, és a kombinált, váltott antibiotikus, immunglobulin, granulocytá kolónia stimuláló fakor kezelés illetve helyei ellátás ellenére is gennyedés, majd bal oldali pharyngocutan fistula alakult ki, a CT alapján a pajzsporc és nyelvcsont necrosisával. 2001. januárban hirtelen vérzés jelentkezett a sipolyon keresztül a garatba és kifelé is, mely nehezen volt uralható. Az angiographia során a bal arteria carotis communis villából volt látható

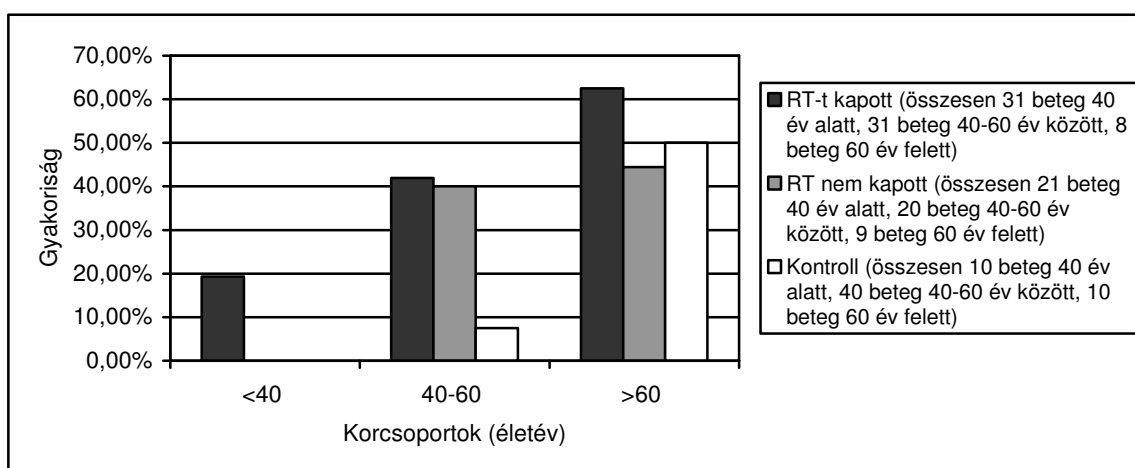
vérzés. Sürgősséggel egy ülésben megtörtént a bal oldali carotis suturája és a necrotikus részek eltávolítása, valamint pectoralis major musclocutan lebennyel a fistula kitöltése és fedése. A szövettani vizsgálat során necrosist, szövet lysis, jelentős neutrophil leukocytás beszűrődést mutató porcrészlet mellett elzáródott és szűkült hyalinos falú eret is tartalmazó hegyszövet volt látható. Két hét múlva ismét shockot okozó arteriás vérzés jelentkezett. Reoperáció során a bal oldali arteria carotis communis lekötése is szükségessé vált, később varratelégtelenség következtében a fistula recidivált. A jelenleg 40 éves beteg életét a HL kezelésének számos késői szövődménye determinálja, kis nyaki fistulája változatlan, tacheostomája van és továbbra is gastrostomán keresztül táplálkozik.

Tanulmányunkban az RT-től eltelt idő függvényében vizsgálva a carotis eltérések gyakoriságát (5-10, 10-15, 15-20 évvel illetve több, mint 20 évvel az RT után) azt találtuk, hogy az évek előrehaladtával egyre nő a számuk, de nem szignifikáns mértékben (33. ábra).



33. ábra Az arteria carotis eltérések aránya az irradiációtól eltelt idő függvényében (n=70)

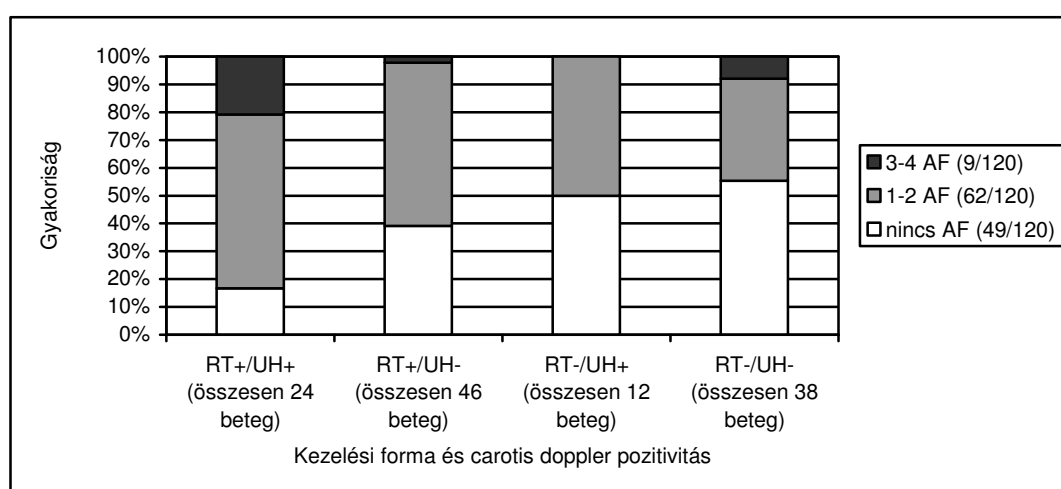
40 éves kor alatt csak a nyaki RT-ben részesültek között alakult ki sclerosis vagy stenosis, 40 és 60 év között mind az 1., mind a 2. csoportban szignifikánsan több a carotis károsodás, mint a kontrollcsoportban, de e két csoport között nem szignifikáns a különbség. 60 év felett már nem volt a csoportok között szignifikáns eltérés (34. ábra).



34. ábra Az arteria carotis eltérések előfordulási gyakorisága a vizsgált három csoportban, korcsoportok szerinti megoszlásban.

Az ismert atherogén faktorok előfordulását vizsgálva azt találtuk, hogy míg a nyaki RT-ben részesült és kóros, pozitív carotis Doppler lelettel rendelkező betegek mindössze 16,7%-a volt rizikófaktormentes és 20,8%-nak 3 vagy több volt, addig az irradiációban nem részesült azon betegeknél, akiknél carotis károsodást nem észleltünk 55,3 %-ban nem volt egy rizikófaktora sem, és mindössze 7,9 %-nak volt 3, vagy több (35. ábra).

Azon betegeinknél, akik nyaki irradiációban részesültek, de intimasclerosis, vagy a. carotis stenosis nem volt kimutatható, intima-media vastagság meghatározása is történt. Korban és nemből illesztett kontrollcsoporttal összehasonlítva nagyobb volt az átlagos intima-media vastagság 0,845 (0,41-1,09) mm az RT-ben részesültek között, míg a kontrollcsoportban ez 0,60 (0,42 - 0,811) mm volt ($p=0,120$).



35. ábra Az ismert atherogén faktorok halmozódása a vizsgált 120 HL-es betegnél. (hypertonia, hyperlipidaemia, hypothyreosis, dohányzás, korai menopausa, diabetes mellitus) (az adott alcsoportokra vonatkoztatott %-os megoszlásban)
AF: atherogén faktor, RT+: nyaki irradiációban részesült, RT-: nyaki irradiációban nem részesült, UH+: carotis károsodás van, UH-: carotis károsodás nincs

4.3.4 Fogászati és parodontológiai státusz felmérése

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 132 HL-es beteget és 51 korban és nemből illesztett olyan kontroll személyt vizsgáltunk meg, akiknek anamnézisében nem szerepelt daganatos megbetegedés, illetve kemo/radioterápia.

A 132 vizsgált HL-es beteg az alapján osztottuk két csoportra, hogy a terápia során részesültek-e a felső nyaki nyirokcsomó régiókat érintő irradiációban. Közülük 68-an (32 nő és 36 férfi) kaptak nyaki régiókat is érintő irradiációt, az RT mellett 54 beteg KT-t is kapott, átlagéletkoruk 47,1 (20-79) év volt, a kezeléstől átlagosan 12,8 (2-37) év telt el. 64 HL-es (33 nő és 31 férfi) kezelése során vagy csak KT-t vagy pedig a KT mellett a nyaki nyirokcsomó régiókat nem érintő RT-t kapott, ebben a csoportban az átlagéletkor 44,1 (21-75) év volt, a kezeléstől 11,7 (2-34) év telt el. Kezelésük legalább két évvel a vizsgálat előtt befejeződött. Az 51 (25 nő, 26 férfi) kontroll képezte a harmadik csoportot, átlagéletkoruk 45,8 (20-68) év volt. A vizsgált személyek kiválasztása során kizáró kritériumnak tekintettük a nyáelválasztást befolyásoló állapotokat (AIDS, nem beállított diabetes mellitus, Sjögren sy., terhesség, szubsztitúciót igénylő hypothyreosis, β -blokkoló, diureticum, hydantion, atropin kezelés, rendszeres dohányzás). A vizsgált csoportok adatait a 31. táblázat tartalmazza.

31. táblázat A vizsgált betegcsoportok és a kontroll csoport általános jellemzése, és a 132 Hodgkin lymphomás beteg kezelésének összehasonlító adatai.

Csoportok Jellemzők	Hodgkin lymphomások		Kontroll
	Nyaki RT-t kapott 68 beteg	Nyaki RT-t nem kapott 64 beteg	51
Életkor (év)	47,1 (20-79)	44,05 (21-75)	45,8 (20-68)
Nem (férfi/nő)	36/32	31/33	26/25
Kezelés végétől eltelt idő (év)	12,8 (2-37)	11,7 (2-34)	-
Kezelés formája			
Csak RT (sugárdózis)	14 (38 Gy [30-45])	2 (35 Gy [20-40])	-
KT	-	37	-
Kombinált kezelés	54	25	-

Szubjektív xerostomiát mindhárom csoportban a betegek közel 1/5-e jelzett, azonban sialometriával ez egy betegnél sem volt objektívizálható. Mindkét HL-es csoportban kisebb volt azonban a nyátermelés átlagértéke a kontroll csoporthoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns. A nyaki irradiációban részesült betegek között volt a legkisebb a nyál puffer kapacitása, azonban az eltérés itt sem volt szignifikáns. Az általános fogászati státuszt mutató DMFT-index és a parodontológiai állapotra jellemző index szintén a nyaki irradiációt kapott HL-esek körében volt a legkedvezőtlenebb, és a DMFT index ebben a betegcsoportban szignifikánsan rosszabb volt a kontroll csoporthoz képest (32. táblázat).

32. táblázat A nyáltermelés, a fogászati státusz, a parodontológiai index vizsgálatának eredményei a nyaki RT-ben részesült és nem részesült HL-esek, és a kontrollok között.

Csoportok Vizsgálati módszerek	Hodgkin-lymphomások		Kontroll csoport	Szignifikancia
	Nyaki RT-t kapott	Nyaki RT-t nem kapott		
Szubjektív xerostómia (%)	23,5	18,15	17,64	n.s.
Sialometria (átlag ml/5perc)	2,7 (1-7)	2,75 (1-8,5)	3,4 (1,5-8)	n.s.
Csökkent nyál puffer kapacitás (%)	32,35	28,12	25,49	n.s.
DMFT index	22,53 (13-32)	21,54 (12-31)	17,23 (5-28)	p<0,05 (nyaki RT vs. kontroll)
Parodontológiai index	2,47 (1,52-4)	2,42 (1,34-3,67)	2,14 (0,37-4)	n.s.

A cariogen flóra vizsgálata során a fogfelszínről nyert mintában mindhárom vizsgált kórokozó (*S. mutans*, *Lactobacillus* sps., *C. albicans*) hasonló arányban volt kimutatható a különböző betegcsoportokban, azonban a leginkább cariogen *S. mutans* szignifikáns csíraszámban (10^5) a nyaki RT-t kapott lymphomás betegek mintáiban volt jelen a legnagyobb arányban (73,52%), míg az irradiációban nem részesültek között 65,5%-ban, a kontroll csoportban pedig 60,8%-ban tudtunk a kórokozót patológias mértékben kimutatni. Az eltérések azonban ez esetben sem bizonyultak szignifikánsnak.

4.3.5 Krónikus fáradtság és életminőség vizsgálata Hodgkin lymphomában

A 85 nő és 83 férfi HL-es beteg átlagéletkora a vizsgálat időpontjában 43,1 év (18-77 év), a fatigue (FA) érték 35,49 volt. A diagnózistól eltelt átlagos idő 9,5 (0-36) év volt. A betegek jellemzőit: FA és az életminőség (QL2) score-okat a 33. táblázat tartalmazza. Csak a betegek 23,8%-a bírt „normális fatigue értékkel” (FA<20). Szignifikánsan nagyobb FA érték jellemezte a vizsgálat időpontjában alacsonyabb hemoglobinszinttel (FA: 44,42), mint a normális hemoglobinszinttel (nők 120-160 g/l, férfiak 135-170 g/l) rendelkező betegeket (FA: 33,7) (p=0,05).

33. táblázat Hodgkin-lymphomás betegeink jellemzőinek összefüggése a fatigue értékekkel (FA) és az életminőséggel (QL2)

A betegek jellemzői	Betegek (%)	Átlagos FA (0-100)	p	Átlagos QL2 (0-100)	p
Nő	85 (50,6%)	37,44	n.s.	60,94	n.s.
Férfi	83 (49,4%)	33,5		64,8	
A HL diagnózisakor 40 év alatti betegek	124 (73,8%)	34,4	n.s.	64,06	n.s.
A HL diagnózisakor 40 év feletti betegek	42 (26,2%)	38,56		59,43	
Hemoglobinszint a vizsgálat idején csökkent	28 (16,67%)	44,42	0,05	55,64	n.s.
Hemoglobinszint a vizsgálat idején normális	140 (83,33%)	33,7		64,29	

A betegség jellemzői szerinti alcsoportokat (nem, stádium, B tünetek, hisztológiai altípus) összehasonlítva szignifikáns különbségeket nem észleltünk, így ezt külön táblázatban nem tüntettük fel. A kezelési formákat (KT vs. RT vs. CMT) összehasonlítva szignifikáns különbségeket nem észleltünk, bár a RT-vel kezelték esetében kisebb QL2-t és a relabált betegeknek nagyobb FA értéket észleltünk, a remisszióban maradók csoportjához képest, azonban a különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak (34. táblázat).

34. táblázat A kezelési formák, a kezelés eredménye és a relapszusok előfordulásának összefüggése a fatigue értékekkel (FA) és az életminőséggel (QL2)

Kezelési formák, reagálás, relapszus	Betegek n-168 (%)	Átlagos FA (0-100)	P	Átlagos QL2 (0-100)	P
Összes kezelési forma					
Csak RT	12 (7,15%)	32,33	n.s.	50,67	n.s.
Csak KT	45 (26,8%)	35,22		63,24	
CMT	110 (65,45%)	35,87		64,2	
Első kezelésre történő reagálás					
Komplett remisszió	142 (84,52%)	35,28	n.s.	61,51	n.s.
Parciális remisszió	22 (13,1%)	37,77		69,64	
Nem reagált, vagy progrediált	1 (0,6%)	22		75	
Pontosan nem ismert	3 (1,78%)	11		58	
Relapszus					
Volt	44 (26,2%)	41,36	n.s.	58,7	n.s.
Nem volt	124 (73,8%)	33,13		64,43	

A kezelés egyéb jellemzői alapján, a FA érték vonatkozásában szignifikáns eltérést találtunk azoknál, akik a kezelés(ek) után legalább 10 évig betegségmentesek voltak [átlagos idő a kezelés(ek) után 16,6 év (11-33 év)] azokhoz képest, akik nem voltak legalább 10 éve komplett remisszióban (FA: 41,36 vs. FA: 32,86) ($p < 0,05$), és a kezelések miatti késői szövődeményekben (cardiovascularis, pulmonaris, pajzsmirigy, stb.) szenvedők (FA: 48,72) és nem szenvedők között (FA: 31,88) ($p < 0,01$). A húsz évnél régebben kezelt betegeket is nagyobb FA jellemzi (FA: 53,37), az éppen kezelés alatt állókhoz képest (FA: 29,5) ($p < 0,03$) (35. táblázat).

35. táblázat A kezelés további jellemzőinek összefüggése a fatigue értékekkel (FA) és az életminőséggel (QL2)

Egyéb jellemzők	Betegek n-168 (%)	Átlagos FA (0-100)	p	Átlagos QL2 (0-100)	p
Kezelés szövődményei					
Volt	36 (21,43%)	48,72	0,001	45,53	<0,001
Nem volt	132 (78,57%)	31,88		67,57	
Legalább 10 éve komplett remisszióban van					
Igen	52 (30,95%)	41,36	0,044	52,5	<0,001
Nem	116 (69,05%)	32,86		67,48	
A kezelés és a vizsgálat közötti idő (év)					
0 (kezelés közben)	17 (10,12%)	29,35	0,03	75,88	0,012
1-10	92 (54,76%)	32,87		64,41	
11-20	37 (22,02%)	35,28		62,18	
>20	22 (13,1%)	53,37		45,53	

A kezelés következményeként kialakuló késői szövődmények, korábbi vizsgálataink alapján: a hypothyreosis, cardiovascularis eltérések, tüdőfibrosis, posztirradiációs bőr- és izomatrophia, stb. volt. Bár az előrehaladó életkor is szerepet játszhat ezen betegségek megjelenésében, de a HL kezelése (főleg az irradiáció) lehet inkább jelentősebb kialakulásukban. Az életminőséget jelző érték (QL2) szignifikánsan kisebb volt, a késői szövődményekben szenvedő betegeknél (átlagos QL2: 45,53), mint akiknél nem voltak késői szövődmények (átlagos QL2: 67,57; $p < 0,001$). Szignifikánsan kisebb volt a QL2 a gyógyult betegeknél is (átlagos QL2: 52,5), összehasonlítva a nem gyógyultakkal (átlagos QL2: 67,48; $p < 0,001$) (37. táblázat). Nem találtunk összefüggést meghatározott szövődmények és a fatigue vagy az életminőség között. Mivel szignifikáns különbségeket észleltünk mind a QL2, mind a FA vonatkozásában a késői szövődményekben szenvedőknél, illetve a gyógyult csoportban, így ezekben az esetekben az összes funkcionális és tüneti skálát elemeztük.

A késői szövődményekben szenvedőknél a fizikai (PF), feladati (RF) és érzelmi (EmF) „funkció” szignifikánsan csökkent, a dyspnoe (DY) és fájdalom (PA) érték szignifikánsan nagyobb volt, mint akiknél nem voltak késői szövődmények. A fizikai aktivitás csökkent, a dyspnoe érték nagyobb volt a gyógyult (legalább 10 éve komplett remisszióban lévő) csoportban, mint a nem gyógyultak között (36. táblázat), a különbségek szignifikánsak voltak. Az 52 beteg közül, 30 kapott mellkast érintő sugárkezelést (mantle vagy TNI RT-t).

36. táblázat Fizikai (PF), feladati (RF), érzelmi (működési) állapot (EmF), fájdalom (PA), dyspnoe (DY), fatigue (FA) és az életminőség (QL2) értékei HL-es betegekben

	Késői szövődményben szenvedők (n=36 beteg)	Késői szövődményben nem szenvedők (n=132)	p	Legalább 10 éve komplett remisszióban lévő (n=52)	Nem gyógyult betegek (n=116)	p
PF	75,59±19,69	86,71±13,44	<0,001	78,07±18,96	86,19±13,9	0,012
RF	72,05±30,62	86,53±21,07	0,009			
EmF	61,27±25,28	71,48±23,7	0,032			
PA	34,31±31,5	22,64±26,23	0,042			
DY	22,54±28,09	9,81±21,4	0,002	18±26,26	10,02±21,76	0,029
FA	48,72±28,29	31,88±22,2	0,001	41,36±27,6	33,13±22,67	0,044
QL2	45,53±25,39	67,57±21,44	<0,001	52,5±25,77	67,48±21,78	<0,001

4.3.6 Gyógyult Hodgkin lymphomás betegeink egészségi állapotának felmérése a kezelések késői szövődményeinek tükrében

A DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikáján 1975 és 1994 között elsődlegesen kezelt betegek közül legalább 10 évig betegségmentes, azaz a definíció szerint gyógyultnak tekinthető 90 beteg. Klinikai adataikat a 37. táblázat tartalmazza összehasonlítva az ebben az időszakban kezelt nem gyógyultak adataival.

37. táblázat 1975-1994 között felismert és kezelt Hodgkin-lymphomás betegeink

	Gyógyult (n=90)	Nem gyógyult (n=169)	Szignifikancia
Nő	41 (45,56%)	61 (36,09%)	n.s.
Férfi	49 (54,44%)	108 (63,9%)	
Átlagéletkor a betegség diagnosztikakor	31,8 év (11-70 év)	40,78 év (13-79 év)	
Szöveti altípusok			
LP	13 (14,44%)	24 (14,2%)	n.s.
NS	25 (27,78%)	35 (20,71%)	
MC	47 (52,22%)	83 (49,11%)	
LD	4 (4,44%)	25 (14,79%)	
ND	1 (1,11%)	2 (1,18%)	
Stádium			
I-II	39 (43,33%)	46 (27,21%)	p=0,0127
III-IV	51 (56,67%)	123 (72,78%)	
Általános tünetek			
A	64 (71,11%)	71 (42,01%)	p<0,0001
B	26 (28,89%)	98 (57,98%)	
Elsődleges kezelési forma			
Csak RT	30 (33,33%)	42 (24,85%)	p<0,0001
Csak KT	28 (31,11%)	109 (64,49%)	
CMT	31 (34,44%)	16 (9,46%)	
csak műtét	1 (1,11%)	2 (1,18%)	
Kezelésre történő reagálás			
komplett remisszió	87 (96,67%)	119 (70,41%)	p=0,0006
parciális remisszió	3 (3,33%)	30 (17,75%)	
nem reagált, vagy progrediált	0	20 (11,83%)	
Összesített kezelés			
Csak RT	30 (33,33%)	36 (21,3%)	p<0,0001
Csak KT	26 (28,89%)	95 (56,21%)	
CMT	33 (36,67%)	36 (21,3%)	

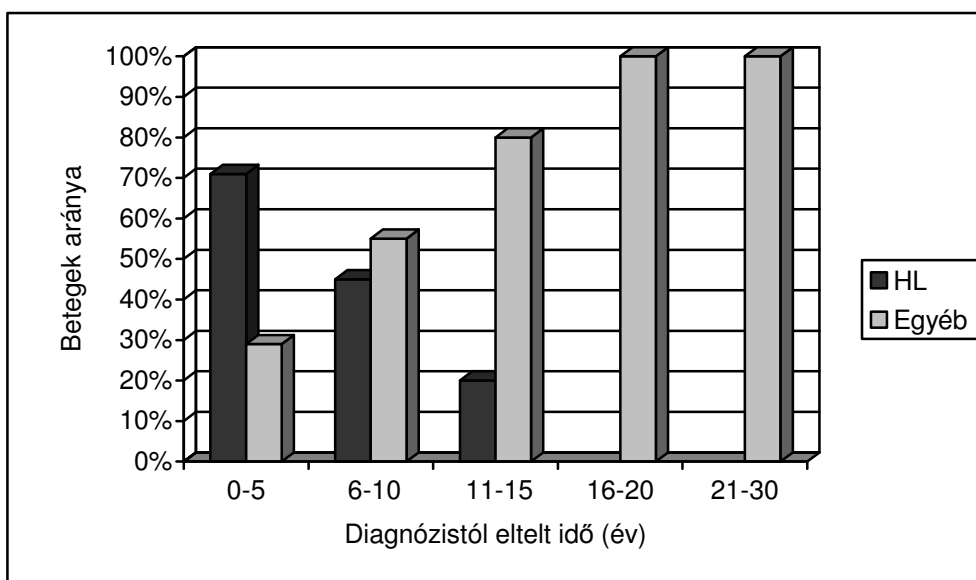
Átlagéletkoruk a betegség diagnosztizálásakor 31,8 (11-70) év, míg az átlagos túlélés a betegség felismerésétől kezdve 17,4 (10-30) év volt. A gyógyultak közül 73 beteg (81,1%) jelenleg is él, szakrendelésünk gondozza, 9 beteg sorsa ismeretlen. 8 beteg (8,9%) meghalt, közülük 4 második daganatos betegség miatt. 24 betegnek volt relapszusa, 19 beteg a relapszust követően gyógyult meg és került a vizsgálatba, 5 betegnek késői relapszusa volt. Bár vizsgálatunknak nem volt a célja a gyógyultak és nem gyógyultak csoportjának részletes összehasonlítása, mégis kiemelhető: a szövettani altípusok között a két csoportban nem volt szignifikáns különbség. A gyógyultak között a nők aránya nagyobb volt, és fiatalabbak voltak a betegség diagnosztizálásakor. Ugyanebben a csoportban szignifikánsan több korai stádiumú és panaszmentes beteg volt, és többen kerültek KR-be az első kezelésre. A nem gyógyultak csoportjában szignifikánsan többen kaptak csak KT-t elsődleges kezelésük során. Leggyakrabban cardiovascularis rendszer, majd a tüdő és mellhártya károsodását és a pajzsmirigy késői kezelési szövődményeit tapasztaltuk, az észlelt eltéréseket összesítve a 38. táblázatban tüntettük fel. Összegezve csak 16 (17,8%) betegnél nem észleltünk késői kezelési szövődményt.

38. táblázat Gyógyult HL-es betegek (n-90) között észlelt szövődmények

A gyógyult betegek között vizsgált szövődmények	Betegek száma (%)
cardiovascularis szövődmény (acut myocardialis infarctus, coronariasclerosis, pericarditis, vezetéki zavar, valvulopathia)	34 (37,78%)
tüdő, mellhártya károsodás (fibrosis, pleuritis, pleurális folyadékgyülem)	29 (32,22 %)
pajzsmirigy károsodás (hypo/hyperthyreosis)	22 (24,44%)
arteria carotis károsodás (stenosis, aneurysma, occlusio)	17 (18,89%)
második daganat	8 (8,88%)
postirradiációs bőr-és/vagy izomkárosodás	8 (8,88%)
csont (osteoporosis)	8 (8,88%)
ovarium elégtelenség	6 (6,67%)
vesekárosodás (zsugorvесе, pyelonephritis)	5 (5,56%)
postirradiációs ileus	2 (2,22%)

Az összes beteg 35%-a halt meg, több mint az 50%-uk az alapbetegség progressziója miatt. A többi beteget infekció, második tumor, cardiális és pulmonális elégtelenség vagy egyéb ritkább okok miatt veszítettünk el, átlagosan 5,46 (0-28) évvel a diagnózist követően. Másik vizsgálatunk szerint is a betegeink 8-9%-ában jelentkező második malignus tumorból kb. 2%-nyi a hematológiai malignitás (döntő többségben NHL) nagyobb részük (6-7%) solid tumor (nagy részük bronchus és emlő cc). A latencia idő a szolid tumorok jelentkezése előtt átlagosan 13 év, ez a hematológiai malignitásoknál jóval rövidebb, csak kb. 3 év volt. Az ileus, a bőr és izomkárosodások a sugárkezelés következményei, mintahogy a fordított Y

típusú RT bal oldali vesekárosító hatása is, mely döntően morfológiai jellegű és általában nem jár a vesefunkciók beszűkülésével, hemodialízisre nem volt szükség. Vizsgálva a halálokokat a HL diagnózisától eltelt idő függvényében a 36. ábrán jól látható, hogy az alapbetegségből eredő mortalitást már a HL diagnózisát követő 5. évben meghaladja az egyéb okokból (leginkább kezelési szövődmények) bekövetkező halálozás, fokozatosan növekszik az aránya és 15 évvel a diagnózist követően már alapbetegségből eredő mortalitást nem észleltünk.



36. ábra Hodgkin lymphomából és az egyéb okokból eredő halálozás arányának változása a diagnózistól eltelt idő függvényében

5. MEGBESZÉLÉS

A Hodgkin lymphoma kezelése az orvostudomány egyik sikertörténete, mára a betegek nagy többsége meggyógyul, tartósan túlél. Kis hányaduknál azonban a betegség továbbra is nehezen kezelhető, primeren refrakter, vagy a kórlefolyást gyakori relapszusok kísérik. Ma alapvető feladat, hogy a nehezen kezelhető betegek korán felismerésre kerüljenek, és intenzívebb kezelést kapjanak. Ugyanakkor szembesülnünk kellett azzal is, hogy a HL hatékony kezelésének ára van. A gyógyult betegeknél számos késői kezelési szövődmény alakulhat ki, mely mind az élettartamukat, mind pedig az életminőségüket kedvezőtlenül befolyásolhatja. A HL beteg orientált kezelési szemlélete jelenleg rizikó adaptált, de egyre inkább egyénre szabott. Ugyanis – a ma egyre inkább használt - korai kezelési válasz ismerete (ún. válasz adaptált kezelés) teszi lehetővé a kezelési redukciót vagy intenzifikálást, vagyis segíti a beteg számára az optimális terápia kialakítását. A jelenleg folyó klinikai kutatások

egyik célja az újonnan felismert különböző stádiumú, állapotú, prognózisú és reagálású csoportok/betegek megfelelő terápiás stratégiájának kiválasztása, amely a legtöbb beteg gyógyulását eredményezi a legkevesebb korai és késői toxicitással. Ide tartozik a már régebben kezelt betegeknél a terápia késői szövődményeinek korai felismerése, megelőzése vagy esetleg kezelése. A vizsgálatok másik iránya a betegség etiológiájának feltárása, amely a betegség keletkezésének és kialakulásának mechanizmusát keresve magába foglalja az epidemiológiai, a hisztopatológiai és a molekuláris biológiai vizsgálatokat is. Ezen elméleti ismeretek bővülése segíthet bennünket az új biológiai prognosztikai markerek felismerésében, valamint a célzott és hatékonyabb, kevésbé toxikus terápiák kifejlesztésében is. Munkáink során ezen kérdések tisztázásához kívántunk hozzájárulni a HL etiológiájának, patológiájának, hazai epidemiológiai, klinikai és kezelési eredményeinek, valamint a kezelések késői szövődményeinek vizsgálatával.

A HL etiológiáját illetően csak az EBV infekcióval kapcsolatban léteznek meggyőző bizonyítékok, a klasszikus forma EBV asszociált, de a különböző gazdasági fejlettségű, szocioökonómiai helyzetű térségek eltérő gyakoriságú EBV asszociációval bírnak. A HL-esek EBV asszociációját Magyarországon eddig még nem vizsgálták. Ennek pótlására vizsgáltuk meg gondozott betegeink EBV asszociációját és ennek a kezelhetőségre, túlélésre gyakorolt hatását. Az EBV DNS, illetve RNS a HL-es szövetekben számos módszerrel mutatható ki. Az EBER ISH az EBV fertőzöttség klonalitásának meghatározására szolgál, melynek alapja minden egyes DNS molekula végén az ismétlődő terminalis fragmentek változó számban való jelenlétének kimutatása. Mind az IHC, mind az ISH módszerek lehetővé teszik a vírus lokalizációját a vizsgált mintában, és rutin módszerként végezhető a formalin fixált, paraffinba ágyazott szövettani metszeteknél. A PCR vizsgálat nem képes az EBV genomot a daganatsejtekben lokalizálni, így HL esetében nem alkalmazható, mivel nem tudjuk, hogy az 1-2%-nyi HRS sejt vagy a többségben lévő környezeti sejtek a pozitívak. IHC vizsgálatunk során 109 HL-es közül LMP1 pozitivitást 47 mintánál találtunk, mely az EBER ISH meghatározással jól korrelált. A HL-es betegeink II latencia típusúak voltak, mivel minden eset EBNA 2 negatív volt. Az EBV pozitivitás aránya az iparilag fejlettebb országokban kisebb, míg a kevésbé iparosodott, illetve fejlődésében elmaradt területeken közepes illetve fokozott gyakoriságú (123, 124, 125). Betegeink 43%-os LMP1 pozitivitása a közepesen iparosodott országokra jellemző érték. Hasonló Közép-európai országgént Horvátországban 100 betegből 24 (24%) (126), Csehországban 142 beteg közül 47 (33%) (127), Lengyelországban 135 beteg közül 44 (32%) volt LMP1 pozitív (128). A vizsgált Észak-Alföldi régióban a HL-eseknél az EBV asszociáció a környező felsorolt országokétól

jelentősen nem különbözött, bár valamivel nagyobb arányú volt. Ennek oka az lehet, hogy az Észak-alföldi régió iparilag, gazdaságilag elmaradottabb területe Magyarországnak. HL-es betegeknel az EBV pozitivitás azonosítása egy újabb terápiás lehetőséget jelenthet az EBV által kódolt fehérjék elleni immunreakció kialakításával, például az LMP1, LMP2A ellenes cytotoxikus T sejtek adásával (129).

Irodalmi adatok szerint HL-es betegeknel az EBV pozitivitás gyakoribb a férfiaknál és a cMC szövettani altípus esetében (123, 130, 131). Vizsgált betegeinknél a nemek arányában, illetve a szövettani altípusok tekintetében szignifikáns különbség nem volt kimutatható, bár nagyobb arányú EBV asszociációt mi is a férfiaknál, illetve a cMC altípusnál találtunk. Az LMP1 pozitivitás korcsoportonkénti megoszlását tekintve szignifikáns különbséget nem találtunk, de a 11-20 éveseknél az EBV infekció gyakoribb volt a többi korosztályhoz képest, s e korosztályban a cMC altípus dominált.

Jarrett nevéhez fűződik a HL-esek négy betegségtípusba való sorolása a HL és EBV asszociáció alapján (132). Az I. típus a fejlődő országokban gyakori, a 10 év alattiak EBV fertőzöttsége dominál, jellemző a cMC altípus. A II. csoportban a 15-34 évesek EBV pozitivitása jellemző, jellegzetes szövettani altípus nem emelhető ki. A III. típusban elsősorban az 55 évnél idősebbek EBV asszociációja, s a cMC altípus a leggyakoribb. A IV. típusban, a fejlett országokban, a főleg fiatal felnőttek EBV negatív (EBV-), cNS altípusú megbetegedése észlelhető. Betegeink e csoportosítás alapján nem voltak besorolhatóak egyértelműen egyik betegségtípusba sem, bár bizonyos mértékben mindegyik csoport felismerhető volt, melyet valószínűleg a régiókban észlelhető eltérő területi-gazdasági fejlettség, iparosodottság és életszínvonal magyarázhat.

Murray és mtsai tapasztalatai szerint az EBV pozitív (EBV+) betegek a KT-re kedvezőbben reagáltak, hamarabb kerültek komplett remisszióba (130). Feltételezték, hogy az EBV+ HL érzékenyebb a KT-re illetve a citoreduktív hatású KT után megmaradó EBV+ tumorsejtek a citolízis targetjeivé válnak. Ezzel összhangban, Montalba és mtsai szerint is az LMP1 pozitivitás kedvező prognózist jelentett a HL-esek kemoterápiája esetén (133). Retrospektív vizsgálatunk során azonban más szerzők adataihoz hasonlóan az EBV+ illetve negatív betegeink kezelésre való reagálása nem különbözött (126, 134). Hasonlóan nem egységes a nemzetközi irodalom a HL-es betegeknel az EBV asszociáció túlélésre kifejtett hatását illetően (130, 134, 135, 136, 137). Többekhez hasonlóan mi sem találtunk szignifikáns különbséget a két betegcsoportra jellemző teljes és eseménymentes túlélésben (126, 134, 138), jóllehet svéd szerzők adataihoz hasonlóan az EBV negatívak túlélési eredményei valamivel kedvezőbbek voltak (135). Mások az EBV+ betegek túlélését találták

kedvezőbbnek, bár szignifikáns különbséget saját eredményeinkhez hasonlóan ők sem igazoltak (130, 135, 139).

Korcsoportok (50 évnél fiatalabb, vagy idősebb) és szövettani altípusok (cMC vs. cNS) szerint vizsgálva az EBV asszociáció hatását betegeink túlélésére sem találtunk szignifikáns különbséget az egyes csoportok között. Vizsgálatunkban az EBV asszociáció prognosztikai jelentősége nem volt bizonyítható.

A HL etiológiai vizsgálatai során joggal vetődött fel más lymphotrop tulajdonságú vírusok, így a HCV illetve HGV esetleges szerepe a betegség kialakulásában. E vírusok fehérjetermékei kimutathatóak a lymphocytákban, melyek az EBV-hez hasonló mechanizmussal képesek a celluláris géneket-onkogéneket (c-myc, bcl-2) aktiválni és sejtttranszformációt okozni. Másik lehetséges mechanizmusként a HCV, illetve HGV krónikus antigénstimulusként lymphoid hyperplasiát okozva, a folyamat késői szakaszán a lymphocyták klonális expanzióját előidézve jöhet létre lymphoma (139).

Munkánk egyike volt - a nemzetközi irodalmat tekintve – azon néhány közleménynek, melyben a HCV illetve HGV infekció gyakoriságát vizsgálták HL-es betegek körében. A HGV pozitivitás Szabó és mtsai nested PCR vizsgálatai alapján magyarországi véradóknál 5,5%-os, európai területeken az átlagos fertőzöttséget a véradók körében 1-4%-ra teszik (113, 140). HL-es betegeinknél a HGV 8,1%-ban volt kimutatható, ami mintegy másfélszerese a magyarországi véradók infekciójának. Persico és mtsai 71 HL-est vizsgálva 15%-os HGV fertőzöttséget tapasztaltak, ami az általuk vizsgált egészséges kontrollok 1,4%-os infekciós rátájához képest szignifikáns különbséget mutatott (141). Ugyanakkor Keenan és mtsai lymphoproliferatív betegségekben, így a HL-ben is, nem tapasztalták a HGV infekció gyakoribbá válását az átlagpopulációs értékekhez hasonlítva (142). A rendelkezésre álló irodalmi adatok ellentmondásosak voltak, eredményeink alapján a HGV pozitivitás és a HL közötti egyértelmű összefüggésre következtetni nem lehetett.

A HCV infekció 1,6%-ban volt kimutatható PCR vizsgálattal magyarországi véradók körében Héjjas és mtsai vizsgálatai alapján (114). Barna és mtsai PCR-rel szegedi véradóknál 0,73%-os infekciós rátát írtak le (115). Aszerint, hogy melyik értékhez viszonyítunk a HL-esek 9%-os HCV pozitivitása közel hatszorosa, illetve tizenkétszerese a magyarországi véradókénak. Gasztonyi és mtsai adatai alapján Magyarországon az NHL-esek HCV infekciója PCR vizsgálattal 23,8%-os volt (143). Olasz szerzők 47 HL-es beteg közül kettőnél mutattak ki HCV infekciót PCR vizsgálattal, ami az átlagpopulációs értékektől nem különbözött (141). Vizsgálataink alapján, ellentétben a fenti nemzetközi adatokkal a HL-esek HCV infekciója jelentős volt, de a magyarországi NHL-esek infekciós rátáját nem érte el.

ELISA-val vizsgálva a HBV infekció Pár és mtsai adatai alapján magyarországi véradónál 0,5%-os (112), HL-eseknél 0,9%-ban volt kimutatható, lényeges különbséget nem találtunk. A hepatitis vírus pozitív, illetve negatív betegcsoportok között a klinikai jellemzőkben - a B tünetek kivételével - és az alkalmazott kezelések arányában szignifikáns különbség nem volt. Hasonlóképpen a hepatitis infekcióra hajlamosító anamnesztikus adatokat összehasonlítva sem találtunk eltérést.

Eredményeink alapján kiemelendők a következők: a HCV, HGV, HBV hasonló módon terjednek, ennek ellenére egyedül a HCV fertőzöttség gyakorisága tért el jelentősen HL-eseknél a kontroll populációhoz képest, ami a HCV szerepét - egyéb tényezők mellett - felvetheti a HL kialakulásában. A HCV pozitív HL-es betegeknek az autoimmun betegségek nem voltak gyakoribbak. A HCV etiológiai szerepe többé-kevésbé elfogadott néhány B-sejtes NHL keletkezésében, ennek ellenére országonként, illetve egy országon belül területenként, etnikumonként is jelentős különbségek vannak az NHL-esek fertőzöttségében. Hasonló különbségek a HL és a HCV, illetve HGV viszonylatában is lehetnek.

A HL etiológiai vizsgálatai során a külső környezeti tényezők, vírusok szerepének tisztázása mellett mindig kérdéses volt a HL jellegzetes/sajátságos sejtösszetétele, mivel a tumorszövetnek a HRSs-ek csak csekély hányadát jelentik. A reaktív sejtek, azaz a mikrokörnyezet és a HRSs-ek közötti kölcsönhatás szerepet játszik a daganatos sejtek apoptózis gátlásában és a hatékony immunválasztól való megmenekülésben. Az immunológiai eltérések jellegzetesek mind a HL-es nyirokcsomóban, mind pedig a perifériás vérben. A környezeti sejtek nagy többsége általában Th2 típusú $CD4^+$ lymphocyták, Dukers és mtsai azonban kimutatták, hogy az IL-2 és IL-4 pozitív lymphocyták száma kisebb az érintett területen, mint az IL-10, illetve IFN- γ termelő, reaktív sejteké (144). Marshall és mtsai nem találtak szignifikáns különbséget a HL-es betegek infiltrált lymphocytáinak IL-4 termelésében a kontroll csoporthoz képest. Ezek az eredmények inkább a $CD4^+IL-10^+$, Tr1 fenotípusra utalnak. A sejtek jelentős része ugyanakkor CD25 expressziót és CTLA-4, LAG-3 pozitivitást mutat. Az elvégzett funkcionális vizsgálatok megerősítik az elképzelést, hogy szuppresszor aktivitású sejtek képezik az infiltrált lymphocyták fő tömegét (145). A szabályozó mechanizmus megvalósulhat citokin termelés, továbbá sejt-sejt kontaktus révén, valamint az antigén prezentáló sejtek befolyásolásával indirekt módon. A regulatív T-sejtek típusai kölcsönös regulációs kapcsolatban állnak mind egymással, mind a Th1/Th2, és az NKT-sejtekkel. Smyth és mtsai által végzett egérkísérletek azt mutatják, hogy a $CD4^+CD25^+$ regulatív T-sejtek többféle módon képesek az NK-sejtek tumor ellenes aktivitását gátolni. In vitro körülmények között TGF- β függő, de IL-10 független módon gátolták a citolízist (146).

Tumoros megbetegedések esetén a regulatív T-sejtek emelkedett száma és fokozott szuppresszor aktivitása várható (147), de az egyes regulatív sejttípusok aránya és jelentősége eltérő lehet a betegség típusától függően. Emelkedett $CD4^+CD25^+$ regulatív T-sejt számot írtak le myeloma multiplexben, felnőtt T-sejtes lymphomában és más NHL-ben, gastrointestinalis tumorokban is. KR-ben lévő HL-es betegeink korábbi immunológiai vizsgálatait során megerősítettük, hogy a humorális immunitás jelentősen nem változik, a perifériás $CD3^+$ T lymphocyták szignifikáns csökkenését a $CD4^+$ T helper (Th) sejtek számának csökkenése okozza, melyet a $CD8^+$ sejtek kisebb mértékű növekedése nem képes kompenzálni, így a $CD4^+/CD8^+$ arány csökken. Kisebb mértékben csökken a $CD19^+$ B- és a $CD56^+$ NK-sejtek száma is. Az aktivált T-sejtek vizsgálata során csak a késői $CD3^+/HLDR^+$ sejtek számának növekedését tapasztaltuk a referens csoportéhoz viszonyítva. A perifériás vérben észlelt relatív Th1 túlsúly és a HL-es nyirokcsomókban már korábban észlelt Th2 túlsúly magyarázatul szolgálhat, hogy ezen szubpopulációk a nyirokcsomókba vándorolhatnak.

Az immunregulatív szubpopulációk vizsgálatakor a HL-esek perifériás vérében a $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ T-sejtek, a $CD4^+IL-10^+$ valamint a $CD8^+IL-10^+$ T-sejtek abszolút számát vizsgáltuk. A HL betegek eredményeit összehasonlítottuk a „pozitív” kontrollként szolgáló emlő tumoros betegek és az egészséges személyek („negatív kontroll”) adataival. A HL-es és az emlő tumoros betegek perifériás vérében mindhárom sejttípus abszolút száma emelkedett az egészséges személyekhez képest. A $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ sejtek száma szignifikánsan nagyobb volt a HL-es betegek vérében, összehasonlítva az emlő tumoros betegekkel. A másik két sejtcsoport ($CD4^+IL-10^+$, $CD8^+IL-10^+$ sejtek) abszolút száma az emlő tumoros betegekben nagyobb szintet ért el, mint a HL-es betegekben. A regulatív T-sejtek számának emelkedése azonban nem függött a kezelés óta eltelt időtől és a korábbi terápia típusától. Nem találtunk eltérést az EBV pozitivitás és a $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ sejtek száma, illetve a szérum IL-10 szint és a regulatív T-sejtek száma között sem.

A $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ tolerogén regulatív T-sejtek számának emelkedése az immunreguláció betegség-specifikus elváltozására utal. Azonban további vizsgálatok szükségesek annak a megválaszolására, hogy a.) a $CD4^+CD25^{+\"bright\"}$ sejtszám emelkedése valamiféle hajlamosító tényező-e HL-re, vagy b.) már a betegség fennállásának következménye?

Mindenesetre az adott regulatív sejtek funkcionális aktivitásával számolni kell, ami sajnos immunszuprimált állapottal járhat, és esetleg közrejátszhat a másodlagos daganatok képződésében is, de sok esetben a reguláció egyensúlyának megbomlása autoimmun jelenségek és/vagy betegségek kialakulására is hajlamosíthat. Erre utalhat, hogy gondozott

HL-es betegeink 8,6%-ában találtunk társuló autoimmun betegséget, ez kétszer nagyobb, mint a „normál populációban” való gyakorisága. Az autoimmun betegségek nagyobb része szerv vagy szövetspecifikus volt és csak kisebb részük szisztémás. A többségben a HL jelentkezett hamarabb, ezt jóval később követte az autoimmun betegség. A HL-es nők között (csak) kétszer volt gyakoribb, mint a férfiaknál. Az autoimmun betegség és a HL kapcsolata ezek alapján más jellegű, mint az NHL esetében, ahol általában másodlagos a lymphoma, döntő többségében nőknél, és Sjögren szindrómát, valamint thyreoiditist követően alakul ki. A HL-t inkább követi/kíséri az autoimmunitás, melyben a regulatív immunológiai eltérések, és a HL terápiája, mint a jóval gyakoribb sugárkezelés játszhat szerepet. Az RT krónikus gyulladás, autoantigének felszabadítása révén indukálhatja az arra fogékony szervezetben az autoimmun folyamatot. Ezt látszik alátámasztani a thyreoiditis gyakorisága, bár egy másik vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns összefüggést kialakulása és a nyak RT-je között. Néhány betegünknel a HL-t megelőzően, de azzal már összefüggésben jelentkező autoimmun folyamat (glomerulonephritis-nephrosis, vasculitis) paraneoplazia volt, más HL-es betegünknel több autoimmun betegség társulását is észleltük (Basedow-kór, myasthenia gravis).

Az altípusok szövettani jellegzetességét, a sejtes összetételt, a mikrokörnyezetet, a cytokin-kemokin sajátosságokat is régóta vizsgálják a prognózis szempontjából. Folyamatosan keresik azon biológiai markereket, amelyek a használatban lévő klinikai prognosztikai rendszerek kiegészítésére vagy akár helyettesítésére is alkalmasak lennének. Legutóbb a HL-es nyirokcsomóban a CD68⁺ macrophágok számának emelkedéséről, infiltrációjáról igazolták szignifikánsan kedvezőtlen hatását a kezelési és túlélési eredményekre (148). Ahhoz, hogy a biomarkerek megfelelő prognosztikai tényezők legyenek, nemcsak többlet információval kell rendelkezniük, hanem könnyen vizsgálhatónak és kis költségigényűnek kellene lenniük, s jó lenne, ha már a HL diagnosztizálásakor rendelkezésünkre állnának. Emiatt, és a kevés, egymásnak ellentmondó nemzetközi adat miatt kezdtük el vizsgálni retrospektív módon a HL-es betegeink szövettani metszeteiben a hízósejtes, illetve eosinophil sejtes beszűrődés (együttes) prognosztikai szerepét. Szöveti eosinophiliát a betegek 62%-ánál találtunk, ami jól korrelált von Wasielewski és mtsai eredményeivel (100), 75%-ban volt kimutatható a hízósejtes beszűrődés, mindkettőre pozitív a betegek 44%-a, és mindkettőre negatív csupán a betegek 8%-a volt. Eredményeink szerint mind az eosinophil, mind a hízósejtes beszűrődés cMC és cNS esetében közel azonos arányban fordult elő, a legritkább - mások tapasztalataihoz hasonlóan - cLR-ben volt (100), NLP-ben pedig nem fordult elő. A gyakorlatban általánosan használt prognosztikai tényezők

megoszlása betegeinknél, valamint a betegség jellemzői és az EBV asszociáció a szöveti eosinophil, illetve hízósejtes infiltráció előfordulásával nem mutatott szignifikáns összefüggést. Önmagában a szöveti eosinophiliát, illetve a hízósejtes beszűrődést vagy a kettő együttes előfordulását vizsgálva, a teljes és eseménymentes túlélés tekintetében a legkedvezőtlenebb eredményeket az eosinophil és hízósejtes beszűrődés esetén tapasztaltuk, a legkedvezőbbeket e sejtes infiltráció nélkülieknél, bár szignifikáns különbséget egyik esetben sem találtunk. Eredményeink kontrolljaként a klinikai gyakorlatban elterjedt, kedvező-kedvezőtlen, illetve IPS beosztás alapján is vizsgáltuk betegeink túlélését. Mind a korai, mind az előrehaladott stádiumban a klinikai prognosztikai rendszerek alapján a kedvező csoportokban szignifikánsan jobb túléléseket tapasztaltunk. Ilyen mértékű, határozott eltérést az eosinophil, illetve hízósejtes infiltrációjú betegeknél a beszűrődés nélküliekhez képest, nem tudtunk kimutatni.

Összességében elmondható, hogy ellentétben a szolid tumorokkal - ahol a tumort infiltráló eosinophil sejtek megjelenése kedvezőbb prognózist jelent - HL-eseknél mind a teljes, mind az eseménymentes túlélés kedvezőtlenebb volt eosinophil illetve hízósejtes beszűrődés esetén, bár az eltérés e sejtes infiltráció nélküliekhez képest nem szignifikáns. Az ellentmondó irodalmi adatokban tapasztalataink azt erősítik meg, hogy a szöveti eosinophilia és mastocytosis (akár együttes) prognosztikai ereje sem jelent előnyt a jelenleg érvényes klinikai kockázati rendszerekkel szemben a napi gyakorlat számára.

A pontos, „reális” hisztológiai diagnózis azonban nagyon fontos, mert ez önmagában prognosztikai és kezelési információt hordoz. Az elmúlt évtizedek klasszikus morfológiai, immunhisztokémiai, molekuláris biológiai és újabban akár cytokin és génexpressziós profil vizsgálatai alapján a HL nemcsak más lymphomáktól differenciálható el (149), hanem több patogenezisében, klinikai jellemzőiben, viselkedésében és prognózisában, valamint kezelésében is elkülönülő jellegzetes HL alcsoportra vagy egyesek szerint Hodgkin lymphomákra osztható. Ezek: 1. a klasszikus HL NS, és 2. MC/LD, 3. NLPHL, 4. átmeneti forma a cHL NS és PMBCL, valamint a 5. az NLPHL és T/HCRBCL között (13).

Klinikopatológiai, epidemiológiai, kezelési és túlélési tanulmányaink során országos, regionális átfogó felmérések mellett folyamatosan végeztük saját betegeink, gyógyító tevékenységünk különböző szempontok szerinti elemzését is.

A 2000-2003 közti időszakból származó magyarországi felmérésünk során az átlagos HL incidencia férfiak között 2,02/100000, nők között 1,59/100000 volt. 2002-ben ez a legnagyobb Észak-Amerikában (3,2/100000 ffi, 2,4/100000 nő), míg a legkisebb Kelet-Ázsiában (0,3/100000 ffi, 0,1/100000 nő) volt, Közép- és Kelet-Európában pedig nők és

férfiak között egyaránt 2,3/100000 (150). A jelentett esetek alapján a HL előfordulása mindkét nemben - a legutolsó hazai reprezentatív epidemiológiai felmérés adataihoz képest is (17) - valamivel kisebb volt. A hazai adatok értékelésénél figyelembe kell venni, hogy valószínűleg nem minden beteget jelentettek, így a betegség hazai incidenciájáról az mondható, hogy összességében és nemek szerint is Európában átlagosnak tekinthető. Számos más európai vizsgálattal összhangban a rendelkezésre álló hazai reprezentatív felmérések, és saját betegeink áttekintése kapcsán is elmondható, hogy a HL incidenciája az elmúlt évtizedekben jelentősen nem változott. Ezt látszanak alátámasztani az utóbbi években már elérhető, egyre pontosabb Rákregiszter adatok is. Hazánkban az elmúlt 3-4 évtizedben 7 korábbi vizsgálatban (39. táblázat), illetve most, az értekezésben szereplő 3 tanulmányban kerültek összegyűjtésre a HL-es betegek adatai, jellemzői (39. táblázat, 5 utolsó sor). Ezekben nemcsak az adatok feldolgozásának időtartama tér el jelentősen (1-22 év), hanem azok területi jellege is (a teljes országotól, a csak egy megyére terjedő vizsgálatot is találunk). Vizsgálataink alapján megállapítható volt, hogy az átlagéletkor mindegyik vizsgálatban 40 év körüli (35,8-41,7 év), fokozatos, mérsékelt csökkenést mutat. A férfi/nő arány is csökkent, az utóbbi tanulmányokban közel azonos volt a női és férfi betegek száma, ezek oka nem ismert, de vannak hasonló nemzetközi adatok (151).

39. táblázat Magyarországi Hodgkin lymphomás vizsgálatok jellemzői

Szerzők	Vizsgált időszak	HL-s betegek száma	Férfi/női arány	Átlagos életkor (évek)	Leggyakoribb szövettani altípus (%)	Koreloszlás (évek)	B tünetek (%)	Korai stádium (%)	Előrehaladott stádium (%)
István és mtsai., 1979 (16)	1953-1974	166	1,81:1	Nincs adat	Nincs adat	bimodális (15-40 és 50-65 év)	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat
Kelényi és mtsai., 1980 (152)	1978	69	0,97:1	41,7	MC 45%	bimodális (20-30 és 50-70 év)	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat
Iványi, Rák és mtsai., 1988 (69)	1975-1986	66	0,88:1	35,8	MC 36,36%	Nincs adat	54,54%	34,80%	65,20%
Fleischmann., 1985 (153)	1978-1985	167	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	60%	16,90%	83,10%
Berényi, Kelényi és mtsai., 1989 (17)	1983-1987	233	1,53:1	Nincs adat	MC 43,8 %	bimodális (10-20 és 40-60 év)	56,70%	41,60%	58,40%
Endrédi, Kelényi és mtsai., 1991(154)	1987-1988	202	1,15:1	39,5	MC 42,6%	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat
Illés, Szegedi és mtsai., 1998	1975-1997	473	1,46:1	Nincs adat	MC 43,2%	unimodális (20-30 év)	53,30%	33,30%	66,70%
Illés, Molnár és mtsai., 2004	2000-2003	611	1,27:1	39,6	NS 44%	unimodális (20-30 év)	51,00%	66,00%	34,00%
Simon, Illés és mtsai., 2007	1995-2004	163	0,96:1	36	MC 48,5%	bimodális (20-30 és 50-60 év)	51,00%	41,10%	58,90%
Miltényi, Illés és mtsai. 2010	1980-1989	177	1,42:1	40,1	MC 43,7%	unimodális (30-40 év)	51,60%	33%	67%
Miltényi, Illés és mtsai., 2010)	1990-1999	147	1,45:1	35,9	MC 58,23%	bimodális (20-30 és 40-50 év)	50,90%	31%	69%
Miltényi, Illés és mtsai 2010	2000-2008	115	1,05:1	36,8	MC 42,6%	bimodális (20-30 és 50-60 év)	50,80%	59,12%	40%

Míg korábbi időszakokban inkább egycsúcsú korgörbét figyelhattunk meg, addig napjainkban bimodális kormegoszlást tapasztalunk, egy fiatal felnőttkori (20-29 év) és egy időskori (50-59 év) csúccsal, hasonlóan a fejlett országokra jellemzőhöz (150). A korábban észlelt egycsúcsú korgörbék (és a valamelyest kisebb hazai incidencia) magyarázatában is szerepet játszhat az, hogy főleg az idősebb betegeket nem mindig küldték onkohematológiai centrumokba kezelésre, és így adataik nem kerültek be a hematológiai felmérésekbe.

A szövettani altípusok megoszlása is egyre inkább a fejlett-iparosodott országokra jellemző, a cMC altípus előfordulásának szignifikáns csökkenését, és a cNS arányának növekedését észleltük. Nőknél a cNS, férfiaknál a cMC altípus dominál. A bimodális korgörbe fiatalkori csúcsánál a cNS (és a nők) vannak túlsúlyban, míg az időskori második csúcst a cMC (és férfi) többlet okozza. A lymphocytá túlsúlyos altípus előfordulásának csökkenése 1994-től, az új klasszifikációk bevezetésétől, azaz a NLPHL forma elkülönítésétől figyelhető meg, mellyel kapcsolatos felmérésünk eredményének értékelésére később térek vissza. Ma minden második HL-es beteg a II. stádiumban kerül felismerésre. Az elmúlt évtizedekben egyre inkább csökkent a III. stádiumban és ezzel együtt a késői stádiumban felfedezett HL-es betegek száma, míg a II. stádium és a korai stádiumban lévő esetszám folyamatosan növekedett. Ennek hátterében a javuló diagnosztikai lehetőségeken (pl.: immunhisztokémiai vizsgálatok, képalkotó vizsgálatok fejlődése, így a PET/CT rutinszerű alkalmazása) túl, szerepet játszik, hogy a betegek tájékozottabbak (köszönhetően a médiának, az internetnek), az alapellátásban dolgozók képzetesebbek, és mindezek következtében a betegek hamarabb kerülnek megfelelő szakellátásra.

Stádium megállapító laparotomia, lymphangiographia sőt már gallium scan is alig történt, elsőrendű lett a CT, vagy még inkább rutinná vált a primer ^{18}F FDG-PET/CT vizsgálat. Érdekes módon az általános tünetek jelenlétének aránya nem változott, szinte minden tanulmányban a B tünetekkel rendelkezők vannak valamivel többen. Az országos vizsgálat során látszott, hogy a Cotswolds-i klinikai stádiumbeosztás javaslatai és jelölései, valamint a prognosztikai tényezők teljesebb felmérése szerinti adatszolgáltatást pontosítani kell és ezekre nagyobb hangsúlyt kell fektetni, hiszen terápiás következményük van. A beérkezett adatok alapján korai betegségben a kedvező prognózisú csoport aránya volt nagyobb a nemzetközi adatokéval ellentétben. Későbbi - főleg saját - felméréseink is a kedvezőtlenek nagyobb arányát mutatják. Előrehaladott betegségben a prognosztikai csoportok aránya az irodalmi adatokéhoz hasonló, közöttük Magyarországon is minden 4-5. beteg nagy rizikójú. A betegek harmada rendelkezik nagy kiterjedésű, ún. bulky tumorról, amely leggyakrabban a mediastinumban helyezkedik el, és kezelését követően szinte mindig reziduális

szövetmaradvánnyal kell számolnunk. Ennek életképességének és így a további kezelés szükségességének megítélése ^{18}F FDG-PET/(CT)-vel rendkívül fontos. Csak ritkán észleltünk primer extranodalis megjelenésű HL-t, tapasztalatunk az elsődleges epidurális és pulmonális megjelenéssel volt.

Az NLPHL csoport kezelése és gondozási teendői eltérnek a klasszikus formától. Az NLPHL diagnózisa is mindig a daganatos és környezeti sejtek morfológiai és immunhisztokémiai vizsgálatán alapszik. Differenciál diagnózis szempontjából a reaktív jellegű progresszíven transzformált centrum germinatívumtól (PTGC), a nodularis megjelenésű, polilobulált daganatos sejteket tartalmazó follicularis lymphomától és valójában leggyakrabban a LRcHL-től, valamint a T-sejt/histiocita gazdag B-sejtes lymphomától (T/HrBCL) kell elkülöníteni (155), mint azt saját betegeink esetei is bizonyítják. Vizsgálatainkban az NLPHL 3-4%-os előfordulási aránya kissé elmarad a nemzetközi adatoktól (20). A patológiai eltérések mellett az NLPHL klinikuma - betegeink alapján is - sajátos, fiatal és középkorúak, döntően férfiak betegsége. A koreloszlás unimodális, korai stádiumban, B tünetek, bulky tumor nélkül kerül felismerésre, és általában a perifériás nyirokcsomó régiók érintettek, ritka a testüregi és extranodális megjelenés. Bár az LRcHL nagy morfológiai hasonlóságot mutat az NLPHL-el, a klinikai megjelenése inkább a klasszikus formához közelít, vizsgálatunkban is az LRcHL betegek több mint egyharmada előrehaladott stádiumban volt. Az NLPHL 10 éves túlélése a nemzetközi adatok szerint is meghaladja a 90%-ot (18, 20, 156, 157), vizsgálatunk során ezt 100%-nak tapasztaltuk. A kedvező kórlefolyás miatt kifejezetten fontos a kezelési toxicitás figyelembe vétele a terápiás döntés meghozatalakor. Gyermekgyógyászatban szerzett tapasztalatok és saját eredményeink is azt sugallják, hogy szoros követés mellett a “watch and wait” stratégiának helye van a korai stádiumú, kedvező prognózisú NLPHL esetekben. Korai stádiumú, kedvező prognózisú esetekben (I. esetleg II. stádium) az önálló (jelenleg érintett mezős) radioterápia alkalmazása evidencia, a kumulatív dózis 30-36 Gy (20), klinikai vizsgálatok kereteiben akár csak 20 Gy is lehet. Amennyiben a lokális relapszus nem a már korábban irradiált területben jelentkezik, úgy az IF-RT többször is alkalmazható. Kedvezőtlen prognózis, kiterjedt betegség esetén kezelése a cHL-hez hasonló. A késői kezelési toxicitás csökkentésére az L&H sejtek CD20 pozitivitásának ismeretében az NLPHL esetében a rituximab alkalmazása logikus terápiás döntés lehet(ne). Jól ismert, hogy az NHL előfordulása NLPHL-ben gyakoribb (3-7%), mint cHL-ben, leginkább DLBCL, vagy ennek variáns formája a T/HrBCL alakul ki. A két betegség (NLPHL és NHL) megjelenhet egy időben és követhetik is egymást, néha az elkülönítésük is nehéz. A 16 NLPHL-es betegünk közül kettőnél alakult ki NHL (12,5%),

egyiknél kompozit DLBCL (R-CHOP kezelést kapott), másiknál szekvenciális T/HrBCL 20 hónappal a CMT (ABVD+IFRT) kezelés után, szintén R-CHOP kezelést kapott. Mindkét beteg jól reagált a kezelésre és komplett remisszióban van. Az 520 cHL beteg közül jóval ritkábban, csak hatnál (1,5%) alakult ki NHL, minden esetben több mint két évvel a HL diagnózisa után. A nemzetközi és saját tapasztalatunk alapján is az NLPHL ritka betegség, melynek kitűnő kórlefolysa van, így pontos diagnózisa kiemelkedő fontosságú, melyhez speciális hematopatológiai gyakorlati ismeret szükséges. A diagnosztikai és kezelési tapasztalat szintén limitált, főként a nagy, összehasonlító vizsgálatok hiányoznak. Magyarországon évente 6-8 új esettel számolhatunk, így a centrumok tapasztalatainak együttes értékelése fontos. A korai stádiumú, kedvező prognózisú betegek esetében különösen hangsúlyos a terápiás mérsékletesség, hogy a késő kezelési szövödményekkel ne rontsuk e kitűnő prognózisú betegek életkilátásait, reális cél, hogy túlélésük ne különbözzön az átlag populációtól.

Az elsődleges kezelések elemzése során kitűnt, hogy az ABVD KT ma országszerte egyeduralkodóvá vált, mivel jó kezelési eredményei mellett a korai és késői mellékhatás profilja is kedvező. Nemzetközi szinten is - hasonlóan saját eredményeinkhez - a COPP/ABV típusú KT-k alkalmazása háttérbe szorult. A BEACOPP terápiával leírt jó eredményeket követően az országos felmérés adatai szerint többen elkezdték azt használni, azonban az esetek válogatása nélkül. Mai ajánlásunk már az előrehaladott, nagy rizikójú betegeknél (kb. az összes beteg 10%-a) 2 ciklus emelt dózisú BEACOPP, melyet interim PET/CT követ és ez határozza meg a további kezelési tervet (60); ez jó példája a rizikó-és válaszadaptált kezelési forma együttes alkalmazásának. Ezeknél a betegeknél akár a késői kezelési szövödményeket is fel kell vállalnunk, mivel közöttük fordul elő a legtöbb refrakter és relabáló eset. Saját betegeink között 4% volt a refrakter és 20% a relabálók aránya, tehát a betegek negyedénél ismételt kezelésekre kell számítanunk, mellyel kapcsolatban hazai adatok saját felmérésünkön kívül nincsenek, így tapasztalataink elemzésére később visszatérünk. Bár a korai primer refrakteritás pontos oka jelenleg nem ismert, a daganatos sejtek genetikai instabilitásnak lehet ebben szerepe. Német szerzők szerint a korán alkalmazott dózis- vagy időintenzifikált KT-s protokollok (pl.: emelt dózisú, vagy 14 napos BEACOPP) áttörhetik az arany standardként alkalmazott ABVD kezelésre észlelhető refrakteritást (157). Az országos felmérés során éppen ezért igen vitatható volt, hogy néhányan akár 10-12 ciklus ABVD-t adtak, hiszen egy KT maximális 8, de most már inkább 6 ciklusszámának túllépése számos ok miatt sem javasolt. A szakmai protokollnak megfelelően önálló RT döntően NLPHL I/A és néhány II/A stádiumában történt, ellentétben a korai stádium kezelésével, ahol országos felmérésünk

alapján még jelentős arányú volt az önálló KT alkalmazása a CMT rovására. Ez kedvezőtlen, mert egyrészt a KT-t kapók kezelési válaszána eredményei szignifikánsak rosszabbak voltak, mint a CMT-ben részesülők, másrészt a később relabáló betegek döntően a KT-s csoportból kerültek ki. Megerősíteni látszott ezt, az a korai tanulmány, ahol azt a kart le kellett állítani, amelyben a korai stádiumú betegek nem kaptak konszolidációs céllal érintett mezős RT-t, mert közöttük szignifikánsan megnőtt a relapszusok aránya (158). Azonban ha a KT-s ciklusok számát növeljük (minimum 4 vagy 6 ciklus), ez pótolhatja a RT-t, természetesen bizonyos előnyökkel és hátrányokkal. Ma már, mint opcionális választási lehetőség a korai stádiumú betegek protokolljában meg is jelenik (60).

Felméréseink során egyértelmű volt, hogy az RT dózisa az évek folyamán - az ajánlásoknak megfelelően - csökkenő tendenciát mutat. Sajnos azonban még mindig jelentős volt azon betegek aránya, akik nem érintett, hanem kiterjesztett mezős kezelésben részesültek, annak ellenére, hogy az utóbbi időben igazolódott, hogy az érintett területek irradiációja is elegendő a betegség lokális kontrollálásra, és kiterjesztett kezeléssel felesleges későbbi kockázatnak tesszük ki a betegeket (159). Az országos adatlapok elemzése során az is nyilvánvalóvá vált, hogy az alkalmazott RT dózisa és formája az egyes ellátó helyekre jellemző, amelyben az onkoradiológusok (döntő) szerepe feltételezhető.

Összességében a vizsgált három évben az elsődleges kezelésekre KR-be kerülők illetve válaszoló betegek aránya folyamatosan, néhány százalékkal emelkedett, de mindenképpen az eredmények további javítása szükséges, főleg az előrehaladott stádiumú betegek esetén. A nem reagáló vagy progrediáló betegek további kezelése - a nemzetközi helyzethez hasonlóan - nem megoldott, de korai felismerésük és a dinamikus kezelés váltás néhány esetben hatékony lehet. Az országos adatokban az összes beteg várható 3 éves teljes és eseménymentes túlélése 91% és 83%, ez a korai betegségben 96% és 87%, míg előrehaladottban 83% és 77% volt. Saját betegeink esetében a túlélés javulását észleljük, az utóbbi évtizedben a 10 éves teljes túlélés már a jó nemzetközi átlagnak volt megfelelő. Az országos adatok alapján a korai, kedvező prognózisú csoport teljes túlélésével lehetünk mindössze elégedettek. Sajnos a korai stádiumú betegek esetén (mind a kedvező és a kedvezőtlen prognózis esetén) főleg az egy éven túli relapszus aránya jelentős, és a korai kedvezőtlen prognózisú csoport teljes túlélése nem különbözik jelentősen az előrehaladott, kedvező prognózisú csoport adatától (nem az utóbbi a nagyon jó). Az előrehaladott stádiumú betegek, főleg a kedvezőtlen prognózisúak teljes és eseménymentes túlélése is elmarad a jó nemzetközi adatoktól. A nem reagálók halálozása miatt (szinte minden beteg 5 éven belül meghal) az előrehaladott stádiumú betegek teljes túlélési görbéje az első évben süllyed leginkább, az eseménymentes túlélés görbéjének süllyedése a

relapszusok és halálozás miatt az első három évben csaknem folyamatos. A nem reagáló, vagy progrediáló betegek korai, pontos felismerése interim PET/CT vizsgálattal lehetséges. Kezelési intenzifikáció, mentő, közép dózisú kezelések használata az elterjedt, mint a pl. a DHAP, vagy az ICE, IGEV. Ezen protokollok többsége a hazai finanszírozás alapján, sajnos csak „off label”, vagyis indikáción kívül alkalmazhatóak, kivéve a DHAP-t. A primer refrakter, illetve relabált betegek számára a HDT és az aHSCT jelenti a legjobb terápiát, mellyel gyógyulási esélyeik is jelentősen megnöttek (megkétszereződtek, illetve háromszorozódtak) (160). A refrakter betegek túlélési esélyei azonban így is sokkal rosszabbak, mint a relabált betegeké, és hosszú távon a gyógyulási arány sajnos ma is csak 20% körül van (saját betegeink közül minden refrakter beteg meghalt az autológ transzplantáció előtt, vagy azt követően a HL progressziója miatt), ez a relabáló betegeknél 50-60%-os (161).

A transzplantáció kimenetele szempontjából a legjobb prognosztikai tényező a kemoszenzitivitás. A HDT és autológ transzplantációt követően relabáló vagy progrediáló HL kezelési esélyei rendkívül rosszak. Számos reménykeltő lehetőség van, ezek ismertetése azonban meghaladja az értekezés terjedelmét (162). Számos lehetőség csak off-label jöhet szóba, így ezek alkalmazása, a többszörös kezelések, illetve a kezelések szövődményei (pl. elhúzódó myeloszuppresszió, fertőzések) jelentős költségekkel járnak. Túl az anyagi nehézségeken, ezen betegek kezelése a kezelő személyzetre (nővérekre, orvosokra), és a hozzátartozókra is sokkal nagyobb lelki terhet ró, mint az elsődleges kezelésre tartósan remisszióba kerülő, illetve gyógyuló betegek esetén. A kezelő személyzet számára a kiégés lehetősége is sokkal nagyobb, a fokozottabb érzelmi kötődés miatt is. A halálozás csökkenése mégis - főleg az alapbetegségben elhunytak számának jelentős csökkenése - a javuló diagnosztikai és kezelési módszerekkel magyarázható. A korábbi évtizedekben alkalmazott toxikusabb KT-k és kiterjesztett mezős, nagyobb dózisú RT-nek köszönhetően a kezelések késői szövődményeiből eredő halálozás még mindig meghatározó. Csak további követéssel dönthető el, hogy az újabb kezelési módszerek mennyire csökkentik le a halálozás ezen okait a későbbiekben. Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy legfontosabb célunk a kezelési eredményeink további javítása kell, hogy legyen. Ez a pontos szövettan, stádium és rizikótényezők, társbetegségek ismerete mellett minden esetben rizikóadaptált kezelés indítását jelenti. Fontos azonban előre jelezni azokat a betegeket, akiknél a szokásos terápiánál kevesebb is elég lehet, illetve azokat, akik a „standard” kezelésre „valószínűleg” nem megfelelően reagálnak vagy terápiarezisztensek, mivel ezek előrejelzése, illetve a kezelés közbeni korai kiemelés nagy haszonnal járhat. Ezen korai válasz adaptált kezelés meghatározásában ma az interim ¹⁸FDG PET/CT vizsgálat van segítségünkre, ami egyre

inkább standardnak tekinthető a HL kivizsgálása és kezelése során. Számos korábbi vizsgálatot kizorítva a diagnosztikus fegyvertárunkból pontosabb és összehasonlítható információkat ad a betegségről, kezelésünk sikeréről és a beteg állapotáról. Ma a rizikó adaptált kezelés kombinálása a korai válasz adaptált kezeléssel számos nemzetközi (és a hazai) HL szakmai irányelv alapját képezi, annak ellenére, hogy a kezelési redukciók vagy intenzifikációk tekintetében még számos kérdés tisztázásra vár. Természetesen a gyógyulás alapfeltétele a kezelés utáni teljes tumorentesség elérése. Saját betegeink esetében is a relapszus azoknál jelentkezett, akik nem kerültek komplett remisszióba.

A ^{18}F FDG-PET bevezetése előtt, a HL-es betegek kezelés után sokszor észlelhető reziduális szövetszaporulatát csak invazív módszerekkel vagy rendszeresen ismételt CT vizsgálatokkal tudtuk megítélni. Ismert azonban, hogy a CT-nek és az MRI-nek is alacsony a szenzitivitása és a specificitása ebben az indikációban. A metabolikus aktivitás megítélésére a gallium scintigráphiát használhattuk, annak számos hátrányával és alacsony specificitásával. Egy nem túl régen megjelent nagy áttekintő tanulmányban Zijlstra és munkatársai (163) 15 olyan vizsgálat eredményeit összegzik, melyek lymphomás betegek elsődleges kezelés után vizsgálták a PET hatékonyságát. Alcsoport vizsgálat során 247 HL-es betegnél a módszer szenzitivitása 84%, specificitása 90% volt a reziduális lymphoma kimutatásában, saját eredményeink ehhez hasonlóak. Ez a nagy tanulmány is azt mutatja, hogy negatív kezelés utáni ^{18}F FDG-PET eredmény esetén - és saját eredményeink alapján hosszú követés során - sem valószínű a relapszus, vagy a betegség progressziója. Ugyanakkor, ha a ^{18}F FDG-PET eredménye pozitív a kezelés után, csupán 60%-ban következik be relapszus, melyet saját eredményeink is alátámasztanak azzal, hogy a fals pozitív ^{18}F FDG felvétel valós probléma a HL-es betegeknél. A fals eredmények száma 2000 előtt szignifikánsan nagyobb volt, mint azután, ami a vizsgálók tapasztalatának fontosságát hangsúlyozza. A metabolikusan aktív lézió strukturális megítélésében hasznosabb a már jelenleg használt PET/CT. A relapszust egyéb, esetenként invazív diagnosztikai módszerekkel, vagy klinikai adatokkal, szoros követéssel is igazolni kell. Ha a klinikum nem utal relapszusra, akkor a ^{18}F FDG-PET vizsgálat megismételhető 2-3 hónap múlva. A fals negatív eredmények kiszűrése szintén fontos. Betegeink között a fals negatív esetekben a relapszus a vizsgálat után későn, közel három év múlva, vagy még hosszabb idő után (33-105 hónap) jelentkezett. Úgy gondoljuk, hogy a három év után kialakult relapszus esetén nem beszélhetünk fals negativitásról, hiszen az már a minimális reziduális betegség következménye lehet, ami a kimutathatóság határa alatt van. Eredményeink azt bizonyítják, hogy a kezelés utáni állapotfelmérésre a ^{18}F FDG PET/(CT) alkalmas, nem véletlen, hogy a végleges kezelési válasz új definíciója már erre épül (92).

Pozitivitása esetén - a fenti kitételek mellett - további kezeléssel csökkenthetjük az alapbetegségből eredő halálozást, míg negativitása segít elkerülni a túlkezelést és az ebből eredő szövődményeket és halálozást.

Mortalitással ritkán jár, de a korábban kezelték egyik gyakori késői kezelési szövődménye a pajzsmirigy eltérései, mely leggyakrabban hypothyreosis formájában jelentkezik, s az irodalmi adatok alapján előfordulása 20-80% közötti. Ez nemcsak a HL kivizsgálási és kezelési formájával, az alkalmazott technikával, sugárdózissal és mezővel, az eltelt idővel, hanem a betegek gondozásának alaposságával és a szűrés során használt laboratóriumi tesztekkel, azok érzékenységevel is magyarázható. Összes betegünk negyedében, a nyaki vagy mantle RT-ben részesülők harmadában, míg a kezelés után már legalább 6 évvel lévők között közel 50%-ban észleltünk hypothyreosist. Hypothyreosis csak másfélszer gyakrabban alakult ki női betegeinknél, amely hasonló az irodalmi adatokhoz s egyben azt is jelzi, hogy HL-es betegeknél a patomechanizmusa eltérhet a primer hypothyreosisétól, hiszen az 7-8-szor gyakoribb nők között, és háttérben leggyakrabban krónikus autoimmun thyreoditis áll. Egyesek feltételezték, hogy a stádium megállapításánál, a LAG és más jódtartalmú kontrasztanyaggal végzett vizsgálatok során, a szervezetbe jutó nagy mennyiségű jód gátolja a pajzsmirigy működését, ami csökkent thyroxin és trijód-tironin képződést eredményez (Wolf-Chaikoff hatás). Az sTSH értéke emelkedik, amely a pajzsmirigyben a sejtszótódást stimulálva, fokozott érzékenységet eredményezhet RT iránt. Mi, hasonlóan a többségben lévő adatokhoz nem találtunk összefüggést a jódtartalmú kontrasztanyag és a pajzsmirigy hypofunkció között (164). Szignifikáns összefüggés volt a HL kezelési módja és hypothyreosis gyakorisága között. A pajzsmirigy alulműködése gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akik kezelésük során mantle vagy nyaki irradiációban részesültek - önálló RT formájában, vagy KT-vel kombinálva - mint azoknál a betegeknél, akik ilyen irradiációt nem kaptak. Fordítva elmondható, hogy a csak KT-ben részesült betegek 5%-ában, csak mantle vagy nyaki RT esetén 37,5%-ban, az előbbi RT-t kapó összes betegnél (KT-vel vagy anélkül) 33,6%-ban alakult ki hypothyreosis. Ebből az is látható, hogy kombinált kezelés esetén a KT nem növelte tovább a hypothyreosis gyakoriságát. Felmerült, hogy a nyak RT-je után jelentkező hypothyreosis kialakulásában autoimmun folyamatok is szerepet játszanak. Az irradiáció által károsított pajzsmirigyből autoantigének szabadulhatnak fel, melyek thyreoiditis kialakulását eredményezhetik (165). A KT-ben is részesült betegek között ritkább a pajzsmirigy ellenes antitestek előfordulása és az sTSH érték emelkedése, mint azokban a betegeknél, akik csak RT-ben részesültek, ezért feltételezhető, hogy a KT immunszuppresszív hatása kivédheti az irradiáció által elindított autoimmun thyreoiditist és

ezáltal a hypothyreosis kifejlődését, ugyanakkor a citosztatikumok pajzsmirigyre kifejtett direkt hatása egyértelműen még nem tisztázott. Nemcsak hypothyreosis, hanem a Graves-Basedow betegség, a hyperthyreosis is gyakoribb a HL nyaki irradiációja után, amelyet mi két betegünkön észleltünk. Feltételezhető, hogy itt is a pajzsmirigy károsodása, autoantigének felszabadulása, illetve a T-helper lymphocytá túlsúly az - mivel a T-szupresszor lymphocyták érzékenyebbek az irradiációra -, amely elindítja az autoimmun folyamatot. A kóros pajzsmirigy funkciójú HL-es betegek harmadában, a másik csoporthoz képest háromszor gyakrabban volt pajzsmirigy ellenes AT pozitivitás, amely autoimmun folyamat lehetőségét mindenképpen felveti. Fordítva elmondható, hogy az AT pozitív betegek több mint felében a pajzsmirigy funkcionális eltérése is megfigyelhető volt. Ellentétben a kezelési forma és a pajzsmirigy funkció károsodása közötti kapcsolattal, nem találtunk szignifikáns összefüggést az AT pozitivitás és a HL-es betegek kezelési módja között. Ezek alapján nem tudtuk megerősíteni azt a feltevést, hogy a nyaki RT során károsodott pajzsmirigyből felszabaduló autoantigének indíthatják el a thyreoidist. Ezt a feltevést látszik alátámasztani az is - mivel a férfiak és a nők kezelése hasonló volt - hogy az AT pozitivitás a nők között négyszer gyakoribb volt, de kétségtelen, hogy nem érte el az autoimmun thyreoiditisben ismert 7-8-szoros arányt. Az, hogy az egészséges populációhoz képest HL-es betegekben jóval gyakrabban, közel ötödben kimutatható volt pajzsmirigy ellenes AT pozitivitás azt sugallja, hogy a HL-es betegek hypothyreosisát a pajzsmirigy irradiációs károsodása mellett, a terápia formájától függetlenül jelentkező gyakoribb thyreoiditis is okozhatja, melyben a HL-es betegek jól ismert celluláris immundeficienciája, immunregulációs zavarai és fokozott infekciójajlama játszhat szerepet. A HL-es betegekben kialakuló hypothyreosis klinikai megjelenési formája bizonytalan, olykor félrevezető lehet, mivel a leggyakoribb tüneteket még a HL-vel hozzák összefüggésbe vagy a tumorelles terápia utóhatásának vélik. A mi betegek között is kevés volt, akinek látványos klinikai tünetei voltak, ez is az időszakos laboratóriumi ellenőrzés szükségességét hangsúlyozza.

Hypothyreosisban észlelt hypercholesterinaemia fokozza a cardiovascularis betegségek kockázatát is, amely azoknál a HL-es betegekben különösen veszélyes, akiknél a mediastinum irradiációja miatt korai coronariosclerosissal is számolni kell, vagy egyéb rizikófaktorai is vannak. Betegeinknél a levothyroxin dózisának fokozatos emelésével - ismételt hormon vizsgálatok mellett - határoztuk meg azt az egyéni adagot, amely a legjobb klinikai és laboratóriumi állapotot biztosította. Igazolt thyreoiditis HL-es betegekben, normális pajzsmirigy funkció mellett is – isohormonalis kezelésként levothyroxin adható, amellyel a hypothyreosis kivédhető. Eredményeink egyrészt a HL-es betegek gondozása során a pajzsmirigy működés rutinszerű ellenőrzésére, és a gyakori hypothyreosis kezelésére hívják fel a

figyelmet, másrészt a jelenleg kezelték nyaki RT-jének tervezése során a pajzsmirigy károsodásának megelőzésére.

A gyakori pajzsmirigyeltérések miatt vizsgáltuk, hogy a HL kezelése vajon károsítja-e a mellékpajzsmirigyeket is, mivel az alkalmazott irradiációs technika helyi sajátságai (a mezőillesztés, kitakarási nehézségek) miatt megnövekedett kockázatot feltételeztünk a mellékpajzsmirigy esetleges károsodása szempontjából is. Irodalmi adatok szerint a hyperparathyreosisban szenvedő betegek 11-30%-ának szerepel az anamnézisében alacsony dózisu külső RT, valamint a nem malignus betegség miatt alacsony dózisu nyaki RT-t kapó betegek között 5-14%-ban alakul ki hyperparathyreosis. Gyakorisága a dózis emelésével nő, döntően adenoma alakul ki (165). Ezzel ellentétben úgy tűnik, hogy malignus betegségben alkalmazott nagy dózisu RT nem jelent nagyobb rizikót a mellékpajzsmirigy károsodása szempontjából, amellyel eredményeink is összhangban vannak, sem parathyreoid diszfunkciót, sem mellékpajzsmirigy ellenes antitesteket nem találtunk. Ennek hátterében a mellékpajzsmirigy esetleges radiorezisztenciája, vagy jelentős rezerv kapacitása állhat. A KT szerepe nem ismert a mellékpajzsmirigy eltérések szempontjából, mi sem észleltünk összefüggést. Vizsgálatunk alapján a korábbi kezelések sem okoztak késői mellékpajzsmirigy károsodásokat, várhatóan a mai terápiás elvek mellett sem kell számolni vele.

Kezdetben a szívet is radiorezisztensnek feltételezték, mivel alacsony proliferációjú szövet építi fel, de később nyilvánvalóvá vált, hogy az irradiáció indirekt hatásai fontos szerepet játszanak a nem regenerálódó szövetek károsodásában, a nagy energiájú, rövid életidejű szabad gyökök képződése az intra- és extracelluláris vízben membránsérüléshez vezet, így a microcirculatio károsodásának következményeként ischaemias károsodások jönnek létre, amely a szívet alkotó szövetek hosszú sejtciklusa miatt hónapokkal-évekkel az RT után jelentkeznek (166). Későbbi felmérések igazolták is, hogy a cardiovascularis komplikációk gyakoriak, mint a pericarditisek különböző formái, myocardialis fibrosis, valvulopathia, ingervezetési zavar, cardiomyopathia és korai coronariasclerosis (52), és a második tumorok mellett jelentős mortalitással is járnak (88). Aleman és mtsai nagyszámú olyan HL-es beteget vizsgáltak, akiknek a kezelése 41 éves koruk előtt történt, és legalább öt éve komplett remisszióban voltak. Azt tapasztalták, hogy a cardiovascularis (CV) betegségek gyakorisága három-ötszörösére nőtt az átlag populációhoz képest, ami arra utalt, hogy ebben a betegcsoportban a cardiovascularis betegségek 66-80%-a a HL kezeléséből adódott. Hangsúlyozták, hogy a CV betegségekből eredő morbiditás sokkal jelentősebb, mint a mortalitás (167). Különböző, saját vizsgálatainkban mi is azt tapasztaltuk, hogy a betegek harmadában-felében igazolható valamilyen formájú cardiovascularis károsodás, az eltérések

azonban általában enyhék voltak, gyakran alig szignifikáns mértékűek, ritkán nagyon súlyosak, esetleg fatális kimenetelűek. A szövődmények kialakulásában az RT és KT egyaránt szerepet játszik. Az irradiációval összefüggő kardiális károsodás előfordulását 6-30%-ra becslik, míg a koszorúsér betegség prevalenciája a különböző vizsgálatokban 5,5-12% között van HL-es betegekben (88). A szív sugárkárosodásának kialakulásában szerepet játszik a kumulatív sugárdózis, az egy alkalommal leadott sugárterhelés, a besugárzott szív-volumen, valamint az, hogy a szív milyen közel fekszik a mellkasfalhoz (88, 168). Ellentmondó adatok vannak, hogy mekkora az az összdózis amely már minimális károsodást okoz. Többek szerint 40 Gy, mások szerint, már 30 Gy az az alsó határ, amely felett fokozott a cardiovascularis betegség rizikója (169, 170). Bár egyes vizsgálatok alapján, akik nem rendelkeznek ún. „szokásos” cardiovascularis rizikófaktorral (dohányzás, hypertonia, obesitas, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus) a súlyos szívbetegség kialakulásának rizikója szokványos RT után (30-40 Gy) nem nagyobb (168). Tartósan remisszióban lévő HL-es betegeink közel 40%-nál észleltünk legalább I. fokú vitiumot, amely fele többes volt, ezek mindegyike insufficientia volt, stenosis nem fordult elő. A vitiumok kétharmada I. fokú, enyhe volt, kevesen szorultak eddig műtétre, 78,7%-a a bal szívfélben, leggyakrabban a mitralis areában volt kimutatható. Bár a besugárzási mezők elhelyezkedése alapján a jobb szívfél károsodása várható, és az egész populációban is a jobb oldali regurgitatio gyakoribb, valószínű, hogy a bal szívfélben uralkodó nagyobb nyomás miatt az endocardium itt érzékenyebb a RT károsító hatására. A vitium nők között szignifikánsan gyakoribb volt (egyébként férfiak között gyakoribb), fiatalabbak voltak a HL kezelésekor, illetve leggyakrabban a mediastinalis RT-t kapók között (63%) volt kimutatható. Ugyanebben a vizsgálatban mintegy 20%-ban észleltünk pericardium megvastagodást, mely megelőzheti a pericarditis kialakulását, azonban betegeink gondozása során lényegesen kevesebb klinikai pericarditist kezeltünk. Az irodalmi adatok alapján a késői pericarditis formák - azaz a krónikus pericardialis folyadékgyülem és konstriktív pericarditis - gyakorisága 11-50%-os (168). Annak, hogy kevesebb pericarditist észleltünk, mint várható lenne, több oka lehetséges, de egyrészt mindenképpen a RT helyi jellegzetességeiben keresendők.

Súlyos krónikus pericarditisben szenvedő betegünk esetében két alkalommal történt a mediastinum telecobalt RT-je 40 Gy összdózisban, illesztett mezőkkel. Az utószimuláció igazolta, hogy a bal mediastinum relapsusa során, a besugárzási mező félárnyéka érinthette a pericardiumot. Így a jelentős sugárdózis következtében postirradiációs konstriktív pericarditis alakulhatott ki. Az irradiáció indukálta pericarditis patogenesisében egyrészt a membrán antigének felszabadulása által okozott lymphocyta mediált autoimmun folyamatnak, másrészt

az RT indukálta nyirokér-elzáródásnak tulajdonítanak szerepet (168). A HL kezelésének egyéb szövődményei, a hypothyreosis, és a fertőzésekre való fokozott hajlam is hozzájárulhat a pericarditis kialakulásához. A krónikus konstriktív pericarditis sokkal komolyabb szövődménye az RT-nek, mint a pericardialis folyadékgyülem, nincs kuratív megoldása az RT okozta fibrosus elváltozásoknak, kezelése pericardiectomiából áll.

Gyógyult betegeink között gyakoribb volt a coronariasclerosis és akut myocardialis infarctus. Az RT után a coronaria betegség kialakulásig eltelt idő 3-29 év, átlagosan 13-16 év az irodalmi adatok alapján (169, 171). Számos mechanizmus vezethet a korai/fokozott coronaria atherosclerosishoz, feltételezhető, hogy az intima sérülése és a következményes lipid lerakódás fibroticus hyperplasiát okoz (172). Más tanulmányok azt mutatják, hogy az irradiáció hatására endothelialis diszfunkció (173), fibrosist fokozó cytokin felszabadulás (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, PDGF, TGF- β) (169, 174), a nitrogén-oxid szintézis és felszabadulás zavara (169), illetve az endothelialis adhézións molekulák up-regulációja (175) következik be. Az akut fázist, melyet neutrophil infiltráció jellemez, intermediér változások követik (endothel proliferáció, collagen depositumok), majd a késői fázisban fibroblast proliferáció és atherosclerosis alakulhat ki (176). Az RT atherogen hatását támasztja alá az is, miszerint az általunk vizsgált betegcsoportban a sugárkezelték között DISA technikával szignifikánsan kisebb mértékűnek találtuk a minimális perfúzió értéket az irradiációban nem részesültekkel szemben, a nyugalmi perfúziózavar leginkább az inferior falon és a basalis szegmensekben fordult elő, mely érintett lehet mind a mantle, mind pedig a fordított Y mezőkben is. Az irradiáció okozta koszorúsér betegség előfordulását és súlyosságát fokozzák a hagyományos CV rizikófaktorok (171), betegeinknél a CV rizikófaktorok jelenléte nem mutatott összefüggést a pozitív DISA vizsgálattal, ennek oka lehet az, hogy már kismértékű laboratóriumi eltérést is pozitívnak tekintettünk, valamint az, hogy a betegeink korán felvilágosításban, effektív vérnyomás- és vérzsír csökkentő terápiában részesülnek. Saját adatunkhoz hasonló Aleman és Glanzman is azt tapasztalta, hogy ha a hagyományos rizikófaktorok (dohányzás, diabetes mellitus, hypertonia, obesitas, hypercholesterinaemia) nincsenek jelen, úgy az irradiáció alkalmazása nem jelent fokozott CV rizikót (167, 171). Ezek alapján ebben a betegcsoportban a hagyományos rizikófaktorok hatékony kezelése különösen nagy hangsúlyt kell, hogy kapjon. Hosszú távú követéses vizsgálatok adatai szerint a fokozott CV rizikó még 25 év után is kimutatható, és azoknál a betegeknél észlelhető magasabb kockázat, akik a lymphoma kezelésének idején 25 évnél fiatalabbak voltak (167, 177). Az RT során gyakrabban károsodik a coronariák proximalis része (166) - a mediastinum irradiációs mezője miatt - illetve súlyos stenosis figyelhető meg a jobb coronaria szájadékánál

vagy a bal főágnál, melyek általában ritka lokalizációk azoknál, akik nem kaptak mediastinalis RT-t (178). A leggyakrabban leírt szövettani változások eltérnek a „spontán” atherosclerosisban észlelt eltérésekhez képest. Irradiációs károsodáskor súlyos adventitialis fibrosis, epicardialis fibrosus szövet, kevés lipid az intima lézióban, az adventitiában relative sok plazmasejt és kevesebb lymphocytá észlelhető, hasonló eltéréseket észleltünk meghalt, fiatal nőbetegünk coronariájának hisztológiai vizsgálata során. A szokatlan lokalizációk, eltérések, és az, hogy betegeinknél a kivizsgálás, DISA alapján indikált coronarographiák többségében pozitívak voltak, és revascularisációra volt szükség, a fokozott ellenőrzés mellett a korai invazív kivizsgálást indokolja.

Az irradiációs szívkárosodást az anthracyclin tartalmú, cardiotoxicus KT is súlyosbíthatja. Vizsgálatunk során egyértelmű anthracyclin toxicitásból eredő cardiomyopathiát, szívelégtelenséget nem találtunk, ennek oka döntően az lehet, hogy 400 mg/m² feletti kumulatív dózisú doxorubicin kezelést csak ritkán kaptak a betegek és inkább csak az „ABVD-érában”, 1998-tól, melynek szövődményei feltehetően később jelentkezhetnek, de ennek ismeretében a nagyobb CV kockázatú betegeknek a kevésbé toxikus farmorubicint adtuk. Az anthracyclin és az irradiáció által okozott myocardialis károsodás elkülönítése nem egyszerű. Az irradiáció okozta fibrosis restriktív cardiomyopathiát okozhat, mely echocardiographia során súlyos diastoles diszfunkcióként észlelhető, azonban ez nem irradiáció-specifikus eltérés (179). A vizsgált betegek között az echocardiographiával észlelt diastoles diszfunkció előfordulása jelentős volt, több mint a betegek egyharmadát érintette, ugyanakkor a mellkasi irradiációban részesültek között több mint 40%-ban, míg a mellkasi irradiációt nem kaptak között csak 26%-ban tapasztaltunk ilyen eltérést, mely különbség bár nem szignifikáns mértékű, de egyértelműen a mediastinalis sugárkezeléssel magyarázható. Az anthracyclin okozta cardiomyopathia systoles funkciózavarként manifesztálódik, melynek kimutatására alkalmas echocardiographiás módszer a frakcionális rövidülés, illetve ennek változásának mérése (180).

Vizsgálataink is igazolják, hogy a HL kezelése sokféle CV szövődményhez vezet, ezek az eltérések változó súlyosságúak, azonban soha sem elhanyagolhatók, hiszen rövid idő alatt is gyorsan progrediálhatnak (167, 175, 177). A CV szövődmények legjobb kezelése a megelőzés, a RT technikájában történő változásoktól (csökkentett összdózis, mezőszűkítés, opponáló (anterior-posterior) mezők) várható a szívkárosodások incidenciájának és súlyosságának csökkenése az új betegeknél. A régebben kezelték rizikó csökkentése (primer és szekunder prevenció) mellett keressük azt a diagnosztikus eljárást, amely a nagy rizikójú betegeket kiszűri ebből a fokozott kockázatú csoportból (167). Az utóbbi évtizedekben

alkalmazott érzékenyebb módszerek, mint a stressz echocardiographia és a bal kamra funkció radionuklid vizsgálata, valamint a koszorúsér meszesedés kimutatására alkalmas spirál CT-vel végzett mérések, továbbá ezen vizsgálatok kombinációi bár hatékony módszerek, de ebben az alkalmazásban eddig egyik sem hozott átütő sikert (181, 182, 183). A DISA vizsgálat abban volt segítségre, hogy lehetőséget adott a metabolikus, valamint a perfúziós zavarból adódó mellkasi fájdalom elkülönítésére. Bár a macroangiopathiás és így intervencióra is alkalmas betegek nagy része DISA vizsgálatával is kiszűrhető, tény, hogy a módszer ezirányú érzékenységét a fizikai/kémiai terhelés alkalmazása növelheti.

Az arteria carotisok vizsgálata során is betegeink között 40 év alatt csak a nyaki RT-t kapók között észleltünk a. carotis eltérést, ennek oka az lehet, hogy fiatalabb életkorban az irradiációnak van inkább meghatározó szerepe kialakulásukban, és az egyéb atherogén rizikófaktorok (hypertonia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia stb.) szerepe még kisebb, idősebb korosztályokban viszont ezek is igen meghatározóak. A 40 év alatti betegek csoportját vizsgálva azt találtuk, hogy ha volt is egyéb rizikófaktoruk, az az RT egyéb szövődményeiből (hypothyreosis következtében kialakult hyperlipidemia, korai menopausa) eredt, az idősebb csoportokban ezeken kívül megjelentek az előbb említett egyéb atherogén rizikófaktorok is. Ezt mutatja, hogy az idősebb korosztályokban bár a nyaki RT-t kapók között észleltünk több a. carotis sclerosis vagy stenosis, de a különbség már nem volt szignifikáns, valamint az RT után eltelt idő függvényében is bár nőtt az eltérések száma, ez sem volt szignifikáns mértékű. Döntően jobb oldali eltérések alakultak ki, de ennek okát sem a kezelési módszerekben, sem a leadott összdózisban nem találtuk. Arteria carotis károsodást 18,9%-ban diagnosztizáltunk betegeink között - mely az intimasclerosistól a szignifikáns méretű stenosisig terjedt - mely az irodalmi adatoknak megfelel. 50%-os, vagy annál súlyosabb arteria carotis stenosis a betegek 2,2%-ban volt észlelhető, panaszokat azonban csak az aneurysma ruptura és occlusio okozott. A külső RT hatásai a vascularis szövetre dózisdependensek és általában 35 Gy-nél nagyobb dózisú RT után várhatóak. Azon betegeinknél, akik nyaki RT-ban részesültek, de intimasclerosis, vagy a. carotis stenosis nem volt kimutatható az intima-media vastagságot nagyobbra találtuk, csak a betegek hosszú követése fogja eldönteni, hogy ezen eltérések hajlamosítanak-e szignifikáns stenosisok kialakulására. Az a. carotis eltérések kezelése a tünetek jelenlététől és a stenosis mértékétől függ. A korán elkezdett statin terápia a plakk regresszióját eredményezheti és késleltetheti az a. carotis stenosis progresszióját. Az ACE gátlóktól az IMT és a stroke csökkenése várható. Tünetekkel jelentkező betegeknél endarterectomia, illetve stent behelyezése jön szóba. Összefoglalva elmondható, hogy a nyaki irradiációban részesült HL-es betegeinknél

gyakrabban észlelünk a. carotis arteriosclerosist vagy stenosist. A szignifikáns stenosisok azonban ritkák és a betegek általában panaszmentesek, azonban az életkor előrehaladtával, az egyéb atherogén rizikófaktorok megjelenésével az eltérések progrediálhatnak, és súlyos szövődményei (stroke, aneurysma, ruptura) lehetnek. Bár a HL-es betegek késői szövődményekből eredő mortalitásában a carotis stenosisoknak jelenleg úgy tűnik nincs jelentős szerepe, mégis indokolt a rendszeres szűrővizsgálatok elvégzése, az egyéb atherogén rizikófaktoroknak a megelőzése és kezelése (dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus, hypothyreosis, korai menopausa) a nagy rizikónak kitett betegekben.

Még nem vizsgálták a tartósan remisszióban lévő HL-es betegek fogászati és parodontológiai státuszát, pedig a régebben gyakorta alkalmazott TNI és köpeny EF-RT a nyaki területek kezelése során érintette a submandibularis és sublingualis nyálmirigyeket, valamint a parotis egy részét is, és a felső nyaki nyirokcsomó régiók érintett mezős besugárzása során ezek károsodásával ma is számolni lehet (184). Bár a caries képződés multikauzális folyamat, legfőbb rizikófaktorai a cariogen kórokozók felszaporodása és a nyáltermelés kedvezőtlen mennyiségi és minőségi változása. A xerostomia a hypothyreosis mellett a felső nyaki sugárkezelés egyik leggyakoribb szövődménye lehet.

Fej-nyaki tumoros betegek vizsgálata során Someya és mtsai (184) azt tapasztalták, hogy a nyáltermelés károsodása összefüggést mutat az alkalmazott kumulatív sugárdózissal. Míg 50-52 Gy összdózis alatt a nyáltermelés csökkenése reverzibilis lehet, addig 58-64 Gy összdózis fölött a károsodás mindenképpen irreverzibilis. HL kezelése során az RT kumulatív dózisa csak ritkán érte el a kritikus 50 Gy határt, így a nyálmirigyek tartós károsodása ritka, melyet munkánk során is tapasztaltunk: bár szubjektív xerostomiáról a beteg mintegy 1/5-e beszámolt, ezt objektív módszerrel igazolni nem tudtuk. Az irradiáció során és után tapasztalt fokozott fogszuvasodásban a cariogen szájlóra a *S. mutans*, *Lactobacillus* sps. és *C. albicans* felszaporodása döntő lehet (185, 186). Keen és mtsainak vizsgálata sugárkezelés után röviddel, kis beteganyagban bár, de igazolta, hogy a prevenció hatására a leginkább cariogen *S. mutans* felszaporodása és caries képződés is szignifikánsan kisebb mértékű (185, 186). Munkánk során azt tapasztaltuk, hogy bár a cariogen szájlóra és a parodontológiai index sem mutat szignifikáns eltérést az egyes vizsgálati csoportokban, az általános fogászati státusz mégis a nyaki irradiációban részesült betegek körében a legrosszabb és az eltérés szignifikáns mértékű a kontroll csoporthoz képest. Ez arra enged következtetni, hogy bár a nyáltermelés kedvezőtlen változása és a cariogen flóra felszaporodása is reverzibilis folyamat, a kezelés során kialakult károsodások összessége hosszú távon mégis szignifikáns mértékben rontja a HL-es betegek fogászati állapotát, melyben jelentős szerepe lehet az irradiációnak, de

természetesen a KT következtében kialakuló neutropeniának és immunszuppresszióknak is. Fontos a fokozott szájhigiéncia, a rendszeres fogászati ellenőrzés hangsúlyozása, mely az irradiációs mezőben kialakuló másodlagos tumorok (szájüregi, fej-nyaki) korai felismerésében is segítségünkre van.

A fatigue vagy krónikus fáradtság az átlagpopulációban is előfordul, de a daganatos betegek felénél már a diagnóziskor észlelhető. Csaknem általános tünet azok között, akik daganatellenes terápiában részesültek. Különösen gyakori perzisztáló, vagy előrehaladott betegségben, és sok betegben megmarad a kezelés befejezése után is (187). A fatigue kialakulásában szerepet játszanak a tumor (tömeg) direkt hatásai, a kezelések és mellékhatásaik, társuló betegségek/állapotok, társuló egyéb tünetek és pszichoszociális tényezők. Vizsgálatunkban nem találtunk a fatigue szempontjából szignifikáns különbséget a diagnóziskor észlelt életkor, a nemek, a stádiumok, az általános tünetek jelenléte, a szövettani altípusok vonatkozásában. Az első kezelésként alkalmazott RT esetén nem szignifikánsan az életminőség rosszabb volt (QL2 érték kisebb), a relabálóknál a krónikus fáradtság mértéke (FA érték) nagyobb volt, és nem volt különbség az első kezelésre való reagálás vonatkozásában. Viszont karakterisztikusan nagyobb fatigue értéket észleltünk a kezelések késői szövődményeiben szenvedők, a vizsgálatkor csökkent hemoglobin szinttel rendelkezők között, továbbá a legalább 10 éve betegségmentes csoportban. Ez utóbbi csoportban a nagyobb fatigue szint magyarázata az lehet, hogy a hosszabb túlélés során más társuló betegségekkel is kell számolnunk egyrészt az idősödő életkor miatt, másrészt a korábbi évek-évtizedek toxikusabb terápiái több késői szövődménnyel járnak, melyek ismét csak a társbetegségek számát növelik. Ha a kezeléstől eltelt idő függvényében vizsgáljuk a csoportokat, akkor látszik, hogy a FA egyre nagyobb (súlyosabb), az életminőség rosszabb (QL2 csökkent) és a terápiát követő 20. év után pedig kiugróan kóros értékeket észleltünk. A legalább 10 éve betegségmentes csoport csaknem harmada (15 beteg), legalább húsz évvel a vizsgálat előtt került komplett remisszióba. Az életminőség funkcionális és tüneti részeit is elemeztük, és a késői szövődményekben szenvedőknél a fizikai, feladati és érzelmi „működés/állapot” szignifikánsan csökkent, a dyspnoe és fájdalom érték szignifikánsan nagyobb volt, mint a szövődménnyel nem rendelkező csoportban. Hasonló mértékben a fizikai aktivitás csökkent, a dyspnoe érték nagyobb volt a gyógyult (legalább 10 éve komplett remisszióban lévő) csoportban, mint a nem gyógyultak között, itt összefüggésbe hozható azzal, hogy az 52 beteg közül 30 kapott mellkast érintő sugárkezelést. Norvég szerzők 476 Hodgkin lymphomás betegük között nem találtak - eredményeinkhez hasonlóan - szignifikáns kapcsolatot a kezelés fajtája vagy intenzitása és a fatigue perzisztálása között, de a B tünetek

jelenléte a diagnóziskor szignifikáns kapcsolatba volt hozható a követés során észlelt krónikus fáradtsággal (188). Ezt jelen vizsgálatunk során mi nem észleltük. A GHSG (German Hodgkin Lymphoma Study Group) 818 HL-es beteg eredményeit vizsgálta. Összességében megállapították: a fatigue szintek HL-es betegekben, évekkel a kezelés után is, szignifikánsan nagyobbak, mint a kontrollcsoportban (109). Késői szövődmények, illetve gyógyulás vonatkozásában tudomásunk szerint még nem történt vizsgálat, mindkét csoportban szignifikánsan nagyobb FA, és kisebb QL2 értéket észleltünk. Összetevőiből a fizikai, feladati és érzelmi „működés” csökkenése és a nagyobb fájdalom és dyspnoe érzés volt kiemelhető. Vizsgálatunk alapján a krónikus fáradtság szindróma a leggyakrabban előforduló tünet, mely nagymértékben befolyásolja életüket, sajnos az is nyilvánvalóvá vált, hogy HL-es betegek gondozása során erre alig figyelünk, és a kezelési lehetőségeket sem használjuk ki.

Gyógyult betegeink követése során több szerv károsodásával találkoz(hat)unk, melyek alapvetően meghatározzák életkilátásaikat és életminőségüket. Kevés az a korábban kezelt beteg, akinek nincs valamilyen késői (akár többes) szövődménye, melynek a mortalitása is jelentős. Ezek közül a cardiovasculáris, pulmonáris és a második malignus tumort kell kiemelnünk. Vannak azonban ritkább, kevésbé súlyos, inkább az életminőséget befolyásolók, mint a pajzsmirigy, urogenitális rendszer, bőr/izom eltérések. A késői szövődmények kialakulása szempontjából leginkább az RT minősége, az alkalmazott összdózis, a frakcionálás, az irradiációs mezők nagysága, a szervek RT által érintett volumene, az alkalmazott kemoterápiák és a társuló betegségek a meghatározó tényezők. A Hodgkin lymphoma kezelésében történt változások (a KT elsődlegessé válása, csökkent az RT szerepe, kisebb összdózis, kevesebb kiterjesztett mezős kezelés, az ugyanolyan hatékonyságú, de kevésbé toxikus kemoterápiás protokollok, HDT és aHSCT, szupportív terápia alkalmazása) következtében, a rizikó- és válaszadaptált korszerű terápiás irányelvekkel nem csak a betegek kezelési eredményei javulnak, hanem előreláthatólag e szövődmények gyakorisága is csökken(ni fog). Ne felejtjük el a legjobb kezelés a megelőzés! A korábban kezelt és jelenleg is gondozás alatt álló gyógyult HL-es betegek esetében a szövődmények korai felismerésére és kezelésére kell törekedni, élethosszig tartó gondozásuk során a kezelésüktől, illetve az ismert egyéb rizikófaktoroktól függően, rendszeres gyakorisággal elvégzett szűrővizsgálatokkal. Ettől az életminőség javulása, és a szövődményekből eredő mortalitás csökkenése várható.

6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Az EBV infekció a magyarországi HL etiológiájában is szerepet játszik, mivel a betegek közel felében az EBV asszociáció kimutatható, gyakoribb férfiakban és cMC altípusban.

Az EBV+ HL-es betegeink mind II-es latenciátípusba tartoztak, de egyöntetűen egyik HL-EBV asszociáció betegségmodellbe sem voltak besorolhatóak.

Az EBV asszociációnak nem volt szignifikáns hatása a kezelési eredményekre és a túlélésre, ez alapján prognosztikai jelentősége nem volt bizonyítható HL-ben.

2. A magyarországi HL kialakulásában a HGV szerepe nem valószínű, a HCV etiológiai tényezőként nem kizárható.

3. KR-ben lévő Hodgkin lymphomás betegek regulatív T-sejtjeinek vizsgálata során elsőként írtuk le, hogy a természetes és indukálható regulatív T-sejtek aránya és abszolút száma egyaránt emelkedett a betegek perifériás vérében. A $CD4^+CD25^{+}$ "bright" tolerogén regulatív T-sejtek emelkedése a Hodgkin lymphoma jellemző sajátossága, mert $CD4^+IL-10^+$ és $CD8^+IL-10^+$ sejtek emelkedése az emlő tumorosoknál méginkább megfigyelhető volt. HL-ben a regulatív T-sejtek számának változása nem függött a kezelés óta eltelt idővel, a korábbi terápia típusától, vagy az EBV asszociációtól.

4. Nagyszámú HL-es betegpopulációban vizsgálva az autoimmun kórképek társulását azok előfordulási gyakoriságát 8,6%-nak találtuk, mely kétszer nagyobb, mint a teljes lakosság körében. Döntően az autoimmun betegség a másodlagos, akár évtizedekkel később követi a HL-t, inkább szerv/szövetspecifikus, vizsgálatunkban a leggyakoribb a thyreoiditis volt.

5. HL-es betegek nyirokcsomóinak eosinophil és hízósejtes (akár együttes) infiltrációja nem volt szignifikáns hatással a túlélésre. Mint biomarker nem alkalmas a rutin gyakorlatban a prognózis megítélésére.

6. Hazánkban elsőként vizsgálva a HL természetrajzának változását, bemutattuk, hogy a felismeréskori átlagéletkor fokozatosan, mérsékelten csökkent. A korgörbe ma már bimodális egy fiatal és egy időskori csúccsal, hasonlóan a fejlett országokra jellemzőhöz. A férfi/nő arány is csökkenő tendenciát mutat. A cMC altípus előfordulásának szignifikáns csökkenése, és a cNS arányának növekedése észlelhető. Nőknél a cNS, férfiaknál a cMC típus dominál.

Lerövidült a HL diagnosztizálásának az ideje, az utóbbi évtizedben már a korai stádiumban felismert betegek vannak többségben, minden második beteg a II. stádiumban kerül felismerésre, de továbbra is nagyobb részüknek van B tünete. A betegek fele-kétharmada a korai, és kb. ötöde az előrehaladott betegségben kedvezőtlen prognózisú, de a hazai rutin gyakorlatban a rizikó tényezők pontosabb meghatározása szükséges.

Az előrehaladott stádiumú betegek, főleg a kedvezőtlen prognózisúak túlélése elmarad a jó nemzetközi adatoktól, itt hatékonyabb kezelésre van szükség.

7. Betegeink között 4% refrakter és 20% relabált, a betegek negyedénél ismételt kezelések történtek. Az első kezelésre nem megfelelően reagálók korai felismerése szükséges, számukra a HDT és aHSCT nyújtja a legjobb esélyt. Sajnos hazai tapasztalatunk is azt mutatja, hogy az ezt követően sem betegségmentes vagy relabáló betegek gyógyulási esélyei ma minimálisak.

8. Nemzetközi viszonylatban is nagyszámú HL-es beteg hosszú távú követésével mutattuk be a ¹⁸FDG-PET pontosságát, azaz kitűnő negatív és kisebb pozitív prediktív értékét a kezelés utáni reziduális tumorszövet életképességének megítélésében.

9. A régebben kezelt HL-es betegeink között felmértük a kezelések szövődményét, igazoltuk, hogy a gyakori hypothyreosis kialakulása szignifikáns összefüggést mutat a nyaki irradiációval. Az így kezelt betegek harmadában, az RT-t követő hatodik évtől felében mutatható ki hypothyreosis. A régebben kezelt HL-es betegek ötödében észlelt thyreoditis nem mutat szignifikáns összefüggést a nyaki sugárkezeléssel, kialakulásában többek között a HL-ben gyakori immunregulációs eltérések játszhatnak szerepet. Az eltérések miatt pajzsmirigy hormon szubsztitúció szükséges a további szövődmények megelőzésére. A pajzsmiriggyel ellentétben a mellékpajzsmirigy károsodásával a HL kezelését követő hosszabb idő múlva sem kell számolnunk.

10. Hazai HL-es betegek harmadában-felében igazolható valamilyen cardiovascularis károsodás, mely döntően a mediastinális RT alkalmazásával függ össze. A betegek közel 40%-ánál észleltünk legalább I. fokú insufficienciát, amely fele többes volt, stenosis nem fordult elő, többségében a bal szívfélben, leggyakrabban a mitralis areában volt kimutatható. A nők rizikója nagyobb, valamint a fiatalabb életkorban való kezelés is kockázati tényező. A pericardium megvastagodását 20%-ban észleltük, ritka volt a krónikus pericarditis.

Diasztolés diszfunkciója a betegek harmadának volt, valószínűleg ez is a mediastinális RT-vel magyarázható, bár az összefüggés nem szignifikáns. DISA technikával elsőként vizsgálva HL-es betegek myocardiumának késői károsodását, megállapítottuk, hogy a mediastinális RT szignifikánsan csökkentette a minimális perfúziós értéket, illetve, hogy a mellkasi panaszokkal bíró betegeknél az inferoapicalis és anteroseptalis régiókban a myocardialis perfúzió szignifikánsan kisebb volt, mely az RT késői cardialis mellékhatásait igazolja. Megelőzésükben a mediastinális RT volumenének és dózisának csökkentése hangsúlyozandó.

Korábban kezelt HL-es betegeinknél kb. 20%-ában észleltünk a carotis arteriosclerosist vagy stenosiszt, mely gyakoribb volt a nyaki RT-ben is részesülőknél. Ebben a csoportban az IMT-t

a stenosis nélküli betegeknel is nagyobbak találtuk. A szignifikáns stenosisok azonban ritkák és a betegek általában panaszmentesek voltak.

A CV szövödmények gyakoriak, felismerésük és megelőzésük miatt a régebben kezelt HL-es betegek rendszeres cardiovascularis vizsgálata és a hagyományos rizikó faktorok kezelése szükséges.

11. Nemzetközi viszonylatban is elsőként vizsgálva a tartós remisszóban lévő HL-es betegek fogászati és paradontologiai státuszát megállapítható volt, hogy a nyaki RT-ben részesült HL-es betegek általános fogászati státusa szignifikánsan rosszabb a kontroll (nem HL-es) csoportnál, ami a nyáltermelés mennyiségi és minőségi változásával magyarázható.

12. Hazai viszonylatban elsőként vizsgáltuk a HL-es betegek krónikus fáradtságát, mely a betegek háromnegyedénél volt kimutatható. Nem mutatott összefüggést a betegek és a HL jellemzőivel, bár relabálóknál értéke nagyobb volt, de nem szignifikánsan. Megerősítettük, hogy a csökkent hemoglobin szinttel rendelkezők FA értéke nagyobb.

Nemzetközi viszonylatban is elsőként írtuk le, hogy a gyógyultak (régebben kezeltek) és a kezelések késői szövödményeiben szenvedők között mindkét csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a krónikus fáradtság, és rosszabb az életminőség. A fizikai, feladati és érzelmi „funkció” csökkenése mellett a nagyobb fájdalom és dyspnoe volt karakterisztikus.

Az egyik leggyakoribb késői szövödmény, felismerése és kezelése sajnos nem történik meg.

13. Megállapítottuk, hogy gyógyult HL-es betegeink közel 80%-ában van(nak) valamilyen késői kezelési szövödmény(ek), hasonlóan súlyos felnőtt HL-es populációról ismereteink szerint adat nincsen. A kezelési szövödményekből eredő halálozás már a HL diagnózist követő ötödik évben meghaladja a HL progressziójából bekövetkezőt.

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Hodgkin T: On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med Chirurg Trans 1832; 17: 68-114.
2. Sternberg C: Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des Lymphatischen Apparates. Ztschr Heilk 1898; 19: 21-90.
3. Reed DM: On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp Rep 1902; 10: 133-196.
4. Lukes RJ, Butler JJ: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26: 1063-1083.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-1392.
6. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M et al: Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived: from B cells at various stages of development. Proc Nat Acad Sci USA 1994; 91: 10962-10966.
7. Küppers R, Yahalom J, Jostig A: Advances in Biology, Diagnostic and Treatment of Hodgkin's Disease. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 66-76.
8. Harris NL: The many faces of Hodgkin's disease around the world: What have we learned from its pathology? Ann Oncol 1998; 9: S45-S56.
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology 2000; 36: 69-89.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al: WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. Fourth edition. WHO Press, 2008.
11. Pajor L: Hodgkin lymphomák: a patogenezis és a patomorfológia mai értelmezése. Orv Hetil 2002; 143: 651-661.
12. Jaffe ES, Wyndham HW: Grey zone, synchronous, and metachronous lymphomas: diseases at the interface of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. In: Mauch PM, Armitage JO, Harris NL: Non-Hodgkin lymphoma. 3rd Revised Edition, Lippinkot Williams and Wilkins, 2003; pp: 69-80.

13. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES: Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; 15: 129-137.
14. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al: Cancer incidence in five continents. Vol VI. IARC. Lyon, 1992
15. Glaser SL, Jarret RF: The epidemiology of Hodgkin's disease. In Diehl V (ed) *Baillieres Clin Hematol* 1996; 9: 401-416.
16. István L, Giczy S: A Hodgkin-kór epidemiológiája. *Orv Hetil* 1979; 120: 319-324.
17. Berényi E, Szegedi Gy, Szabó K et al: Reprezentatív epidemiológiai és klinikopatológiai felmérés Hodgkin-kórban. *Orv Hetil* 1989; 130: 869-874.
18. Nogová L, Rudiger T, Engert A: Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hematology* 2006; 1: 266-272.
19. MacMahon B: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1189-1191.
20. Diehl V, Sextro M, Franklin J et al.: Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 776-783.
21. Correa P, O'Connor GT: Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1971; 8: 192-201.
22. Mack TM, Cozen W, Shibata DK et al: Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Eng J Med* 1995; 332: 413-418.
23. Shuggart YY, Hemminki K, Vaittinen P et al: A genetic study of Hodgkin's lymphoma: an estimate of heritability and anticipation based on the familial cancer database in Sweden. *Human Gen* 2000; 106: 553-556.
24. Thomas RK, Re D, Wolf J et al: Hodgkin's lymphoma- molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004; 5: 11-18.
25. Gaidano G, Hauptschein RS, Parsa NZ et al: Deletions involving two distinct regions of 6q in B-cell non Hodgkin lymphoma. *Blood* 1992; 80: 1781-1787.
26. Joos S, Kupper M, Ohl S et al: Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res* 2000; 60: 549-552.
27. Kupper M, Joos S, von Bonin F et al: MDM2 gene amplification and lack of p53 point mutations in Hodgkin and Reed-Sternberg cells: results from single-cell polymerase chain reaction and molecular cytogenic studies. *Br J Haematol* 2001; 112: 768-775.

28. Joos S, Menz CK, Wrobel G et al: Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. *Blood* 2002; 99: 1381-1387.
29. Martin-Subero JI, Gesk S, Harder L et al: Recurrent involvement of the REL and BCL11A loci in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99: 1474-1477.
30. Steidl C, Telenus A, Shah SP et al: Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlation to treatment outcome. *Blood* 2010; 116: 418-427.
31. Küppers R, Klein U, Scherwing I et al: Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling. *J Clin Invest* 2003; 111: 529-537.
32. Lyter DW, Bryant J, Thackery R et al: Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2540-2546.
33. Rowlings PA, Curtis RE, Pasweg JR et al: Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3122-3127.
34. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM et al: The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98: 194-200.
35. Jarret RF: Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 23-29.
36. Re D, Küppers R, Diehl V: Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6379-6386.
37. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L et al: Hodgkin's lymphoma. The pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55: 162-176.
38. Stein H, Marafioti T, Foss HD et al: Down regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 2001; 97: 496-501.
39. Busslinger M: Transcriptional control of early B cell development. *Ann Rev Immunol* 2004; 22: 55-79.
40. Mathas S, Janz M, Hummel F et al: Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin's lymphoma. *Nat Immunol* 2006; 7: 207-215.
41. Jundt F, Anagnostopoulos I, Föster R et al: Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 3398-3403.

42. Mathas S: The pathogenesis of classical Hodgkin's lymphoma: A model for B-cell plasticity. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 787-804.
43. Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Brauninger A et al: Clonal deleterious mutations in the IkappaBalpha gene in the malignant cells in Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2000; 191: 395-402.
44. Mathas S, Lietz A, Anagnostopoulos I et al: c-Flip mediates resistance of Hodgkin/Reed-Sternberg cells to death receptor-induced apoptosis. *J Exp Med* 2004; 199: 1041-1052.
45. Kashkar H, Haefs C, Shin H et al: XIAP-mediated caspase inhibition in Hodgkin's lymphoma-derived B cells. *J Exp Med* 2003; 198: 341-347.
46. Skinnider Bf, Elia AJ, Gascoyne RD et al: Interleukin 13 and interleukin 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin és Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 97: 250-255.
47. Su CC, Chiu HH, Chang CC et al: CD30 is involved in inhibition of T-cell proliferation by Hodgkin's Reed-Sternberg cells. *Cancer Res* 2004; 64: 2148-2152.
48. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A et al: The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting growth and immune escape. *J Pathol* 2010; 221: 248-263.
49. Kaplan HS: Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980; pp: 117-145.
50. Connors JM: Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; 15: 124-128.
51. Diehl LF, Hopper KD, Giguere J et al: The pattern of intrathoracic Hodgkin's disease assessed by computed tomography. *J Clin Oncol* 1991; 9: 438-443.
52. Illés Á, Udvardy M, Ésik O et al: Felnőttkori Hodgkin-lymphoma (HL). In: *Hematológiai betegségek kezelése*. Szerk: Lehocky D, Documed, Budapest, 2006; pp: 135-142.
53. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266-273.
54. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al: Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-3752.

55. Poulou LS, Karianakis G, Ziakas PD: FDG PET scan strategies and long-term outcomes after first-line therapy in Hodgkin's disease. *E J Radiol* 2009; 70: 499-506.
56. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
57. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636.
58. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P et al: Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989; 73: 47-56.
59. Hasenclever D, Diehl V.: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1998; 339: 1506-1514.
60. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma (version V.1.2010)
61. Kaplan HS: Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 1966; 19: 356-367.
62. Mauch PM: Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 1994; 83: 318-329.
63. Kuhn E, Stefantis K, Dérczy K: Második rosszindulatú daganat kifejlődése kezelt Hodgkin-kóros betegekben. *Orv Hetil* 1990; 131: 739-742.
64. Várady E, Molnár Zs, Schneider T et al: Malignus lymphoma miatt kezelt betegeink második malignus betegsége. *Orv Hetil* 1995; 136: 2323-2328.
65. Goda JS, Tsang RW: Involved field radiotherapy for limited stage Hodgkin lymphoma: balancing treatment efficacy against long-term toxicities. *Hemat Oncol* 2009; 27: 115-122.
66. DeVita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881-895.
67. Host H, Abrahamsen AF: Combination chemotherapy with cyclophosphamid, vinblastine, procarbazine, and prednisolone in the treatment of malignant lymphomas. *Scand J Haematol* 1973; 10: 170-176.
68. Berényi E: Kombinált cytostaticus therapia alkalmazása a Hodgkin-kór késői stádiumaiban. *Orv Hetil* 1975; 116: 2931-2935.

69. Iványi J, Kiss A, Telek B et al: Hodgkin-kóros betegek kezelésével szerzett tapasztalataink (1975-1986). Orv Hetil 1988; 129: 339-346.
70. Cooper DL, DeVita VT Jr: Hodgkin's disease: current therapy and controversies. Adv in Oncol 1994; 10: 17-24.
71. Ujj Gy, Telek B, Kiss A et al: Másodlagos acut leukaemia Hodgkin-kórban. Orv Hetil 1992; 133: 2365-2368.
72. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S et al: Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer 1975; 36: 252-259.
73. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P et al: Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. J Clin Oncol 1987; 5: 27-37.
74. Callenos GP, Anderson JR, Propert KJ et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Eng J Med 1992; 327: 1478-1484.
75. Molnár Zs, Fleischmann T: Előrehaladott stádiumú Hodgkin-kóros betegek összehasonlító kezelése COPP, illetve ABVD gyógyszerkombinációval. Orv Hetil 1992; 133: 1561-1563.
76. Diehl V, Thomas RK, Re D: Part II: Hodgkin's lymphoma- diagnosis and treatment. Lancet Oncol 2004; 5: 19-26.
77. Eich HT, Muller RP, Ansen S et al: New therapeutic strategies for Hodgkin lymphoma in cooperation of radiation oncology and medical oncology. Rontgenpraxis 2003; 55: 114-124.
78. Klimm B, Engert A: Combined modality treatment of Hodgkin's lymphoma. Cancer J 2009; 15: 143-149.
79. Seam P, Janik JE, Longo LD et al: Role of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. Cancer J 2009; 15: 150-154.
80. Yahalom J: Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma. Cancer J 2009; 15: 155-160.
81. Quddus F, Armitage JO: Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. Cancer J 2009; 15: 161- 163.
82. Sureda A: HSCT for Hodgkin's lymphoma in adults. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T: Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook. 5th Edition, Geneva, EBMT and ESH, 2008; pp: 454-463.

83. Younes A, Fayad LY, Goy A et al: Phase-II study of rituximab plus ABVD for the treatment of newly diagnosed patients with advanced stage classical Hodgkin lymphoma (HL). *Hematology* 2007; 5: 33.
84. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al: Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Long-term results of a phase-II trial by German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 1: 109-111.
85. Ambinder RF, Jones RJ, Matsui W: Hodgkin's lymphoma (HL): evidence for a cancer stem cell and therapeutic implications. *Hematology* 2007; 5: 12.
86. Bartlett NL: Modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 408-414.
87. Trelle S, Sezer O, Naumann R et al: Bortezomib in combination with dexamethasone for patients with relapsed Hodgkin's lymphoma: results of a prematurely closed phase II study (NCT00148018). *Haematologica* 2007; 92: 568-569.
88. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ et al: Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431-3439.
89. King V, Constine LS, Clark D et al: Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 881-889.
90. Khoo Vs, Liew KH, Crennan EC et al: Thyroid dysfunction after mantle irradiation of Hodgkin's disease patients. *Australian Radiol* 1998; 42: 52-57.
91. Cella D: Factors influencing quality of life in cancer patients: fatigue and anemia. *Semin Oncol* 1998; 25: 43-46.
92. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
93. Strickstock KH, Musshof LM: Methode der zusatzlichen prophylaktischen Bestrahlung bei der Lymphogranulomatose. *Strahlenth* 1967; 133: 337-342.
94. Miltényi L, Adamecz Zs, Csejtei A et al: A Hodgkin-kóros betegek sugárkezelési eredményei 1963-1997. *Magy Rad* 1998; 72: 173-179.
95. Varga Gy, Dávid M, Egyed M et al: Hodgkin-kór (HL). *Magy Belorv Arch* 1998; 2: 80-81.
96. World Health Organization: WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva 1979.
97. Fuchs K, Motz M, Schreier E et al: Characterization of nucleotide sequences from European hepatitis C virus isolates. *Gene* 1991; 103: 163-169.

98. Khudyakov YE, Cong ME, Bonafonte MT et al: Sequence variation within a nonstructural region of the hepatitis G virus genome. *J of Virology* 1997; 71: 6875-6880.
99. Takács M, Rusvai E, Brojnás J et al: A hepatitis G- és TT-vírus diagnosztikájának bevezetése Magyarországon *LAM* 2001; 11: 274-282.
100. von Wasielewski R, Seth S, Franklin J et al: Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood* 2000; 95: 1207-1213.
101. Crocker J, Smith PJ: A quantitative study of mast cells in Hodgkin's disease. *J Clin Pathol* 1984; 37: 519-522.
102. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B et al: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible? *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 599-605.
103. Royal HD, Mc Neil BJ: Evaluation and impact of diagnostic tests. In: Sandler MP, Coleman RE, Wackers FJ, Patton JA, Gottshalk A and Hoffer PB: *Diagnostic Nuclear Medicine* 3rd edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 1996; pp: 183-198.
104. Wilke TJ, Eastment HT: Discriminative ability of tests for free and total thyroid hormones in diagnosing thyroid diseases. *Clin Chem* 1986; 32: 1746-1750.
105. Fischer DA: *The corning endocrine manual*. 1996.
106. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
107. Lengyel M: *Echocardiográfia* 2. ed., Medicina, Budapest, 1988; pp: 72-107.
108. Kanters SDJM, Algra A, van Leeuwen MS et al: Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. *Stroke* 1997; 28: 665-671.
109. Rüffer U, Flechtner H, Tralls P et al: Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003; 39: 2179-2186.
110. Fayers PM: Interpreting quality of life data population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1331-1334.
111. Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al: Interpreting the significance of changes in health-related quality of life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-144.

112. Pár A, Telegdy L, Gógl Á et al: Krónikus vírushepatitisek interferon kezelése Magyarországon: 5 éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. Orv Hetil 1999; 140: 1227-1233.
113. Szabó A, Heemann U, Müller V et al: Hepatitis G vírus infekció vesetranszplantált és dializált gyermek és felnőtt betegekben. Orv Hetil 1999; 140: 1619-1623.
114. Héjjas M, Medgyesi Gy, Hajnal A: Hepatitis C vírus (HCV) ellenanyag reaktivitás a hazai véradók körében. Orv Hetil 1992; 133: 21-24.
115. Barna TK, Ozsvár Zs, Szendrényi V et al: Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók szérumában. Orv Hetil 1996; 10: 507-511.
116. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R et al: ¹⁸FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2001; 12: 29-37.
117. Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C et al: Comparison of 18 FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. Oncol Rep 2001; 8: 1393-1399.
118. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al: Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish between Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? Br J Haematol 2001; 115: 272-278.
119. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K et al: Thoracic positron emission tomography using (18)F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin's disease. Blood 2001; 98: 2930-2934.
120. Guay C, Lepine M, Verreault J et al: Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. J Nucl Med 2003; 44: 1225-1231.
121. Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D et al: FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. Leuk Lymphoma 2004; 45: 85-92.
122. Panizo C, Perez-Salazar M, Bendandi M et al: Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. Leuk Lymphoma 2004; 45: 1829-1833.
123. Young LS, Murray PG: Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. Oncogene 2003; 22: 5108-5121.
124. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL et al: Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. Int J Cancer 1997; 70: 375-382.

125. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L et al: Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood* 1994; 83: 1595-1602.
126. Glavina-Durdov M, Jakic-Razumovic J, Capkun V et al: Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2001; 84: 1227-1234.
127. Macak J, Habanec B, Fabian P: Detection of Epstein-Barr virus in Hodgkin's lymphoma (pattern the Czech Republik). *Neoplasma* 2000; 47: 156-161.
128. Kordek R, Jesionek-Kupnicka D, Biernat W et al: Expression of the latent membrane protein of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. Age and subtype distribution in Polish patients. *Acta Haematol Pol* 1996; 27: 15-20.
129. Lucas KG, Salzman D, Garcia A et al: Adoptive immunotherapy with allogenic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T-lymphocytes for recurrent, EBV-positive Hodgkin disease. *Cancer* 2004; 100: 1892-1901.
130. Murray PG, Billingham LJ, Hassan HT et al: Effect of Epstein-Barr virus infection on response to chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *Blood* 1999; 94: 442-447.
131. Gandhi MK, Tellam JT, Khanna R: Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2004; 125: 267-281.
132. Jarrett RF, MacKenzie J: Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1999; 36: 260-269.
133. Montalban C, Abaira V, Morente M et al: Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression has a favorable influence in the outcome of patients with Hodgkin's disease treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 563-572.
134. Axdorph U, Porwit-MacDonald A, Sjoberg J et al: Epstein-Barr virus expression in Hodgkin's disease in relation to patient characteristics, serum factors and blood lymphocyte function. *Br J Cancer* 1999; 81: 1182-1187.
135. Enblad G, Sandvej K, Sundstrom C: Epstein-Barr virus distribution in Hodgkin's disease in an unselected Swedish population. *Acta Oncol* 1999, 38: 425-429.
136. Krugmann J, Tzankov A, Gschwendtner A et al: Longer failure-free survival interval of Epstein-Barr virus-associated classical Hodgkin's lymphoma: a single-institution study. *Mod Pathol* 2003; 6: 566-573.
137. Stark GL, Wood KM, Jack F et al: Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol* 2002; 119: 432-440.

138. Flavell KJ, Billingham LJ, Biddulph JP et al: The effect of Epstein-Barr virus status on outcome in age-and sex-defined subgroups of patients with advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 2: 282-290.
139. Pozzato G, Mazzaro C, Santini G et al: Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Lymph* 1996; 22: 53-60.
140. Kleinman S: Hepatitis G virus biology, epidemiology, and clinical manifestations: Implications for blood safety. *Transfus Med Rev* 2001; 15: 201-212.
141. Persico M, De Renzo A, Persico E et al: Hepatitis G virus in patients with Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1998; 103: 1206-1207.
142. Keenan RD, Harrison P, Joffe L et al: Hepatitis G virus (HGV) and lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 1997; 99: 710.
143. Gasztonyi B, Pár A, Szomor Á et al: Hepatitis C virus infection associated with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in Hungarian patients. *Br J Haematol* 2000; 110: 493-499.
144. Dukers DF, Jaspars LH, Vos W et al. Quantitative immunohistochemical analysis of cytokine profiles in Epstein-Barr virus-positive and -negative cases of Hodgkin's disease. *J Pathol* 2000;190:143-149.
145. Marshall NA, Christie LE, Munro LR et al: Immunosuppressive regulatory T cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 1755-1762.
146. Smyth MJ, Teng MW, Swann J et al: CD4+CD25+ T regulatory cells suppress NK cell-mediated immunotherapy of cancer. *J Immunol* 2006; 176: 1582-1587.
147. Shevach EM: CD4+CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 389-400.
148. Steidl C, Lee T, Shah SP et al: Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2010; 362: 875-885.
149. Stein H, Bob R: Is Hodgkin lymphoma just another B-cell lymphoma? *Cur Hematol Rep* 2009; 4: 125-128.
150. Landgren O, Caporaso N: New aspects in descriptive, etiologic, and molecular epidemiology of Hodgkin's lymphoma, *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(5): 825-840.
151. Cartwright RA, Watkins G: Epidemiology of Hodgkin's disease: a review, *Hematol Oncol* 2004; 22: 11-26.
152. Kelényi G, Várbiro M: Malignus Lymphoma Referencia Centrum-1978. *Orv Hetil* 1980; 121: 1763-1766.

153. Fleischmann T: Malignus limfomás betegeink néhány retrospektív adata. Magyar Onkológusok Társasága X. Kongresszusa, Budapest, 1985
154. Endrédi J, László T, Kelényi G: Lymphoma Referencia Centrum 1987-88. Orv Hetil 1991; 132: 733-739.
155. Boudová L, Torlakovic E, Delabie J et al: Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. Blood 2003; 102: 3753-3758.
156. Lee AI, LaCasce AS: Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Oncologist 2009; 14: 739-751.
157. Diehl V, Engert A, Re D: New strategies for the treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am 2007; 21: 897-914.
158. Yahalom J: Early-stage Hodgkin's Lymphoma. In: Educational Book of the American Society of Clinical Oncology, ed Perry MC, 2004; 368-375.
159. Engert A, Schiller P, Josting A et al: Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the GHSG. J Clin Oncol 2003; 21: 3601-3608.
160. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial, The Lancet 2002; 359: 2065–2071.
161. Brice P: Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2008; 141: 3-13.
162. Crump M: Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologus stem cell transplant. Haematology 2008; pp: 326-339.
163. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS et al: 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. Haematologica 2006; 91: 522-529.
164. Schimpff SC, Diggs CH, Wiswell JG et al: Radiation-related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. Ann Intern Med 1980; 92: 91-98.
165. Redman JR, Bajorunas DR: Therapy-related thyroid and parathyreoid dysfunction in patients with Hodgkin's disease. In: Lacher MJ, Redman JR: Hodgkin's disease: the consequences of survival. Lea and Febiger Ltd, Philadelphia-London, 1990; pp: 222-231.

166. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT: Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1208-1215.
167. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML et al: Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 109: 1878-1886.
168. Garling B, Gottdiener J, Borer J S: Cardiovascular complications of the treatment of Hodgkin's disease. In: Lacher MJ, Redman JR: *Hodgkin's disease: the consequences of survival*. Lea and Febiger Ltd, Philadelphia-London, 1990; pp: 267-295.
169. Gyenes G: Radiation induced ischemic heart disease in breast cancer. *Acta Oncol* 1998; 37: 241-246.
170. Hull MC, Price-Mendenhall N, Colgan ME: Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: the University of Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 161-166.
171. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R et al: Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1998; 46: 51-62.
172. Gold H: Production of arteriosclerosis in the rat. Effect of x-ray and high-fat diet. *Arch Pathol* 1961; 71: 268-273.
173. Fajardo LF: The unique physiology of endothelial cells and its implications in radiobiology. *Front Radiat Ther Oncol* 1989; 23: 96-112.
174. Kruse JJ, Zurcher C, Strootman EG et al: Structural changes in the auricles of the heart after local ionizing irradiation. *Radiother Oncol* 2001; 58: 303-311.
175. Schömig K, Ndrepepa G, Mehilli J et al: Thoracic radiotherapy in patients with lymphoma and restenosis after coronary stent placement. *Catheter Cardiovasc Intervent* 2007; 70: 359-365.
176. Reber D, Birnbaum DE, Tollenare P: Heart diseases following mediastinal irradiation: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 202-205.
177. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al: Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: A collaborative British Cohort Study. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99: 206-214.
178. Vallebona A: Cardiac damage following therapeutic chest irradiation. Importance, evaluation, treatment. *Minerva cardioangiol* 2000; 48: 79-87.
179. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD et al: Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy *J Clin Oncol* 2005; 23: 3634-3636.
180. Hequet O, Le QH, Moullet I et al: Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1864-1871.

181. Suzuki J, Yanagisawa A, Shigeyama T et al: Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiology. *Angiology* 1999; 50: 37-45.
182. Heindenreich PA, Schnittger I, Strauss HW et al: Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25: 43-49.
183. Apter S, Shemesh J, Raanini P et al: Cardiovascular calcifications after radiation therapy for Hodgkin lymphoma: computed tomography detection and clinical correlation. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 145-151.
184. Someya M, Sakata K, Nagakura H et al: The changes in irradiated salivary gland function of patients with head and neck tumors treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 33: 336-40.
185. Keen HJ, Fleming TJ: Prevalence of caries-associated microflora after radiotherapy in patient with cancer of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 421-426.
186. Keen HJ, Fleming TJ, Toth BB: Cariogenic microflora in patients with Hodgkin's disease before and after mantle field radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 577-581.
187. Wagner LI, Cella D: Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches *British Journal of Cancer* 2004; 91: 822-828.
188. Hjermstad MJ, Fossa SD, Oldervoll L et al: Fatigue in long-term Hodgkin's Disease survivors: a follow-up study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6587-6595.

8.1 AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

1. Miltenyi Zs, Magyari F, Simon Zs, **Illés A**
Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients.
TUMORI, 2010; 96: 594-600.
IF: 0,863
2. **Illés Á**
Aktualitások, kérdések a Hodgkin-lymphoma diagnosztikájában.
HEMAT TRANSZFUZIOL, 2010; 43: 49-58.
3. Molnar Zs, Miltenyi Zs, Keresztes K, Borbenyi Z, Marton I, Deak B, Galuska L, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Simon Zs, **Illes A**
Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. Long-term follow-up results.
NEOPLASMA, 2010; 57: 349-354.
IF: 1,192
4. Miltényi Zs, Simon Zs, Payer E, Váróczy L, Gergely L, **Illés Á**
Refrakter és relabált Hodgkin-lymphomás betegeink kezelésével szerzett tapasztalataink.
ORV HETIL, 2010; 151: 172–178.
5. Molnar Zs, Miltenyi Zs, Keresztes K Borbenyi Z, Marton I, Deak B, Galuska L, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Simon Zs, **Illes A**
The long-term follow-up also verifies the great posttreatment predictive value of FDG-PET in Hodgkin Lymphoma Patients.
REVISTA DE MEDICINA SI FARMACIE, 2009, 55: 42-52.
6. **Illes A**, Varoczy L, Papp G, Wilson CP, Alex P, Jonsson R, Kovacs, T, Konttinen YT, Zeher M, Nakken B, Szodoray P
Aspects of B-cell non-Hodgkin's lymphoma development: A transition from immune-reactivity to malignancy.
SCAND J IMMUNOL, 2009; 69: 387-400.
IF: 2,108
7. **Illés Á**
Interim 18FDG-PET/CT a lymphomák kezelésében.
MAGY BELORV ARCH, 2009; 62: 207-218.
8. Simon Z, Ress Z, Toldi J, Trauninger A, Miltenyi Z, **Illes A**
Rare association of Hodgkin lymphoma, Graves' disease and myasthenia gravis complicated by post-radiation neurofibrosarcoma: coincidence or genetic susceptibility?
INT J HEMATOL, 2009, 89: 523-528.
IF: 1,168
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1
9. Molnár Zs, Simon Zs, Borbényi Z, Deák B, Galuska L, Keresztes K, Miltényi Zs, Marton I, Rosta A, Schneider T, Trón L, Várady E, **Illés Á**
Az FDG-PET prognosztikai értéke Hodgkin-lymphomás betegek követésében - hosszú

távú eredményeink.

ORV HETIL, 2009, 150: 2133-2138.

Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1

10. Simon Zs, Molnár Zs, Tóth E, Keresztes K, Várady E, Schneider T, Deák B, Rosta A, **Illés Á**
A nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphoma klinikai jellemzői két hazai centrum adatai alapján
HEMATOL TRANSZFUZIOL, 2008; 41: 81-92.
- 11/a. Simon Zs, Garai I, Végh J, Miltényi Zs, Varga J, Szabados L, Galuska L, **Illés Á**
Myocardial lesions in long term survivors of Hodgkin disease; an echocardiographic and dual isotope F-18 FDG/Tc-99m MIBI SPECT study.
CARDIOL HUNG, 2008, 38: 336-343.
- 11/b. Simon Zs, Garai I, Végh J, Miltényi Zs, Varga J, Szabados L, Galuska L, **Illés Á**
Késői miokardialis károsodás vizsgálata Hodgkin lymphomás betegekben echokardiográfiával és dual izotóp F-18 FDG és Tc-99m MIBI SPECT-el.
CARDIOL HUNG, 2008, 38: 328-335.
12. Szekely Gy, Miltenyi Zs, Mezey G, Simon Zs, Gyarmati J, Gergely L, Bognar L, **Illes A**
Epidural malignant lymphomas of the spine: collected experiences with epidural malignant lymphomas of the spinal canal and their treatment.
SPINAL CORD, 2008, 46: 278-281.
IF: 2,071
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3
13. Simon Zs, Tarr T, Tóth L, Szűcs G, **Illes A**
Cutaneous vasculitis as an initiating paraneoplastic symptom in Hodgkin lymphoma.
RHEUM INT, 2008, 28: 719-723.
IF: 1,327
Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 4
14. **Illes A**, Simon Zs, Toth E, Rosta A, Miltenyi Zs, Molnar Zs
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin-lymphoma (NLPHL) - clinicopathological features based on the data of two Hungarian lymphoma-centers.
PATHOL ONCOL RES, 2008, 14: 411-421.
IF: 1,260
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3
15. Simon Zs, Ress Zs, Gáll K, Ivancsó B, Szabó J, Tar I, **Illés Á**
Hodgkin-lymphomás betegek nyaki sugárkezelésének késői hatása a parodontológiai statuszra és a cariogen szájfőrára.
HEMAT TRANSZFUZIOL, 2007, 40: 353-358.
16. **Illés Á**
Szemléletváltozás a Hodgkin-lymphoma (HL) diagnosztikájában és kezelésében.
HEMATOL TRANSZFUZIOL, 2007, 40(suppl 1): 74-78.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

17. Garai I, Fekésházy A, **Illés Á**
A PET, PET/CT szerepe a lymphomák klinikumában.
HEMATOL TRANSZFUZIOL 2007, 40(suppl 1): 40-43.
18. Miltenyi Zs, Simon Zs, **Illés A**
Fatigue in Hodgkin's lymphoma patients.
HEMATOL TRANSZFUZIOL, 2007, 40: 241-247. :
19. Miltenyi Zs, Keresztes K, Vegh J, Szekely Gy, **Illés A**
What Is the Price of Survival in Hodgkin's Lymphoma? Long-term follow-up of cured patients.
HEMATOL ONCOL, 2007, 25: 178-183.
IF: 2,18
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2
20. Keresztes K, Szöllősi Z, Simon Z, Tárkányi I, Nemes Z, **Illés A**
Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in Hodgkin's lymphoma.
PATHOL ONCOL RES, 2007, 13: 237-242.
IF: 1,272
Független hivatkozás: 5 Összes hivatkozás: 5
21. Tarr T, Kiss E, Tóth L, Szűcs G, **Illés Á**
Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-kórban.
HEMAT TRANSZFUZIOL, 2007, 40: 15-40.
22. Simon Zs, Keresztes K, Miltenyi Zs, Ress Zs, Váróczy L, Vadász Gy, Gergely L, **Illés Á**
Hodgkin lymphomás betegek kezelése során szerzett tapasztalataink az utóbbi évtizedben.
ORV HETIL, 2007, 148: 675-682.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 3
23. Keresztes K, Simon Zs, Szöllősi Z, Nemes Z, Tárkányi I, **Illés Á**
Eosinophil és hízósejtek prognosztikai jelentőségének retrospektív vizsgálata Hodgkin-lymphomás betegek szövettani mintáiban.
HEMAT TRANSZF, 2006, 39: 56-62.
24. **Illés Á**
Hodgkin-lymphoma.
ORV HETIL, 2006, 147: 1282-1283.
25. Barath S, Aleksza M, Keresztes K, Toth J, Sipka S, Szegedi Gy, **Illés A**
Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's lymphoma.
ACTA HAEMATOL, 2006, 116: 181-185.
IF: 1,564
Független hivatkozás: 9 Összes hivatkozás: 11
26. Keresztes K, Miltenyi Zs, Bessenyei B, Beck Z, Szollosi Z, Nemes Z, Olah E, **Illés A**
Association between the Epstein-Barr virus and Hodgkin's Lymphoma in the North-Eastern part of Hungary: Effects on therapy and survival.

ACTA HAEMATOL, 2006, 116: 101-107.

IF:1,564

Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 6

27. Miltényi Zs, Székely Gy, Keresztes K, Végh J, Váróczy L, Simon Zs, Gergely L, **Illés Á**
Gyógyult Hodgkin-lymphomás betegek kezelésének késői szövődményei.
MAGY BELORV ARCH, 2005, 58; 25-31.
28. Keresztes K, Bessenyi B, Szöllősi Z, Beck Z, Miltényi Zs, Nemes Z, Oláh É, **Illés Á**
Hodgkin-lymphomás betegek Epstein-Barr-vírus-asszociációjának vizsgálata.
ORV HETIL, 2005, 146; 1575-1582.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 2
29. **Illés Á**, Udvardy M, Molnár Zs
Az előrehaladott Hodgkin-kór elsődleges kezelése.
ORV HETIL 2005, 146; 195-202.
Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 7
30. Miltényi Zs, Székely Gy, Simon Zs, Keresztes K, **Illés Á**
Arteria carotis eltérések kezelt Hodgkin-lymphomás betegek között.
MAGY ONKOL, 2005, 49: 343-347.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1
31. Keresztes K, Miltényi Zs, Bessenyei B, Beck Z, Szöllősi Z, Nemes Z, Oláh É, **Illés Á**
Epstein-Barr-vírus-asszociáció Hodgkin-lymphómában, hatása a kezelési és túlélési
eredményekre.
HEMATOL TRANSZFUZIOL, 2005, 38: 65-75.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1
32. Ress Zs, Mekkel G, **Illés Á**:
Hodgkin-lymphoma, Graves-Basedow kór és myasthenia gravis ritka társulása.
LAM, 2005, 15; 296-300.
33. Miltényi Zs, Keresztes K, Újhelyi L, Kovács J, **Illés Á**
Nephrosis szindrómával járó Hodgkin-kór.
ORV HETIL, 2005, 146; 1357-1360.
34. Aleksza M, Keresztes K, Baráth S, Sipka S, **Illés Á**
Immunológiai eltérések hosszan túlélő Hodgkin-kóros betegeknél.
MAGY IMMUN, 2005, 4; 19-25.
35. Molnár Zs, Ésik O, **Illés Á**
Korai stádiumú Hodgkin-kór elsődleges kezelése.
ORV HETIL, 2005, 146; 57-61.
Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 7
36. **Illés Á**, Keresztes K, Miltényi Zs, Molnár Zs
A Hodgkin-kór hazai epidemiológiai és kezelési adatai (A Hodgkin-kór Munkacsoport
beszámolója).
HEMATOL TRANSZFUZIOL, 2004, 37; 155-165.

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 4

37. **Illés Á**
Hodgkin-kór kezelésében a több (kinek) jobb?
MAGY ONKOL, 2004, 48; 157-161.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1

38. Miltenyi Zs, Keresztes K, Garai I, Edes I, Galajda Z, Toth L, **Illes A**
Radiation-induced coronary artery disease in Hodgkin's disease.
CARDIOVASC RAD MED, 2004, 5; 38-43.
Független hivatkozás: 9 Összes hivatkozás: 13

39. Keresztes K, Lengyel Zs, Devenyi K, Vadasz Gy, Miltenyi Zs, **Illes A**
Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses.
ACTA HAEMATOL, 2004, 112; 194-199.
IF:1,373
Független hivatkozás: 11 Összes hivatkozás: 11

40. Miltenyi Zs, Keresztes K, Lakos G, Varoczy L, Miltenyi L, **Illes A**
Is the treatment of Hodgkin's disease detrimental to the parathyreoid gland?
ACTA HAEMATOL, 2004, 112; 148-151.
IF: 1,373
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2

41. Miltenyi Zs, Garai I, Édes I, Galajda Z, Tóth L, Keresztes K, Váróczy L, **Illés Á**
Korai coronariascclerosis Hodgkin-kórban.
MAGY BELORV ARCH, 2003, 56; 157-162.

42. **Illes A**, Biro E, Miltenyi Zs, Keresztes K, Varoczy L, Andras Cs, Sipka S, Bako Gy
Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease,
ACTA HAEMATOL, 2003, 109; 11-17.
IF: 1,874
Független hivatkozás: 12 Összes hivatkozás: 21

43. Keresztes K, Takacs M, Horanyi M, Miltenyi Zs, **Illes A**
HCV and HGV infection in Hodgkin's disease.
PATHOL ONCOL RES, 2003, 9; 222-225.
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2

44. Keresztes K, Vadasz Gy, Miltenyi Zs, Lengyel Zs, Dévényi K, **Illés Á**
Mediastinalis bulky tumor Hodgkin-kórban, 18F-dezoxi-D-glukóz pozitronemissziós tomográfiás vizsgálattal szerzett tapasztalataink.
MAGY BELORV ARCH, 2003, 56; 167-174.

45. **Illes A**, Gergely L, Miltenyi Zs, Keresztes K, Olvaszto S, Redl P, Danko K
Rare, late complications in a patient with Hodgkin's disease.
HAEMATOLOGIA, 2002, 32; 509-518.
IF:0,293

46. Miltényi Zs, Keresztes K, Lakos G, Váróczy L, Miltényi L, **Illés Á**
Károsodik-e a mellékpajzsmirigy a Hodgkin-kór kezelése során?
MAGY BELORV ARCH, 2002, 55; 135-138.
47. Keresztes K, Miltényi Zs, Takács M, Horányi M, **Illés Á**
Hepatitis C illetve G infekció Hodgkin-kóros betegeknél.
MAGY BELORV ARCH, 2002, 55; 139-144.
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 3
48. Végh J, Vadász Gy, Miltényi Zs, Soltész P, Tizedes F, **Illés Á**
Valvulopathia előfordulása tartósan komplett remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegeknél.
MAGY ONKOL, 2002, 46; 357-360.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 3
49. Miltényi Zs, Keresztes K, Váróczy L, **Illés Á**
Vese és ureter eltérések kezelt Hodgkin-kóros betegek között.
MAGY ONKOL, 2002, 46; 351-355.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1
50. Keresztes K, Miltényi Zs, András Cs, **Illés Á**
Második malignus tumor gondozott Hodgkin-kóros betegeknél.
MAGY ONKOL, 2002, 46: 247-253.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 4
51. Miltényi Zs, Gergely L, **Illés Á**
Krónikus pericarditis Hodgkin-kórban.
ORV HETIL, 2002, 143: 2687-2689.
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 3
52. **Illes A**, Miltenyi Zs, Miltenyi L, Csecsei Gy, Szegedi Gy
Epidural involvement in Hodgkin's disease.
HAEMATOLOGIA, 2002, 32: 113-119.
IF:0,293
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1
53. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi Gy, **Illes A**
Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases-a descriptive epidemiological study.
RHEUMAT INTERN, 2002, 22; 233-237.
IF:1,00
Független hivatkozás: 61 Összes hivatkozás: 65
54. **Illés Á**, Keresztes K, Miltényi Zs, Váróczy L, Olvasztó S, Redl P, Gergely L, Dankó K
Hodgkin-kóros beteg kezelésének szokatlan késői szövődményei.
MAGY BELORV ARCH, 2002, 55: 105-109.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1
55. Bíró E, Bakó Gy, Szegedi Gy, **Illés Á**
Autoimmun thyreoiditis jelenléte remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegeknél.

MAGY IMMUNOL, 2002, 1: 20-24.

56. **Illés A**, Gergely L, András Cs, Miltényi Zs, Szegedi Gy
Hodgkin-kóros betegek hypothyreosisa.
MAGY ONKOL, 2001, 45: 411-415.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 3
57. **Illés Á**, Molnár Zs, Udvardy M
A Hodgkin-kór kivizsgálási, kezelési és gondozási protokollja.
MAGY ONKOL, 2001, 45: 53-57.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 13
58. Redl P, Gyulaházi J, Póti S, **Illés Á**
Actinomycosis talaján kialakult pharyngocutan defektus sebészi kezelése.
FOGORVOSI SZEMLE, 2000, 93: 144-148.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 2

8.2 EGYÉB IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Gergely L, Vancsa A, Miltenyi Zs, Varoczy L, Simon Zs, Ress Zs, Barath S, **Illes A**
Pretreatment T lymphocyte numbers are contributing to the prognostic significance of absolute lymphocyte numbers in B-cell non-Hodgkins lymphomas.
PATHOL ONCOL RES, 2010, (DOI: 10.1007/s12253-010-9306-2)
IF: 1,152
2. Varoczy L, Gergely L, Payer E, Miltenyi Zs, Simon Zs, **Illes A**
Myeloid growth factor therapy in malignant lymphomas: A five-year retrospective study from Hungary.
SUPPORTIVE CARE IN CANCER, 2010, (DOI: 10.1007/s00520-010-0992-9)
IF: 2,089
3. Váróczy L, Gergely L, Simon Zs, Miltényi Zs Magyar F, **Illés Á**
Myeloma multiplex és autoimmunitás.
HEMAT TRANSZFUZIOL, 2010, Közlésre elfogadva
4. Smuk G, **Illes Á**, Keresztes K, Kereskai L, Marton B, Nagy Zs, Lacza A, Pajor L
Pheno- and genotypic features of Epstein-Barr virus associated B-cell lymphoproliferations in peripheral T-cell lymphomas.
PATHOL ONCOL RES, Published online: 2009. dec. 17.
IF:1,152
5. Váróczy L, Szamosi Sz, **Illés Á**, Kiss A, Szegedi Gy, Szekanecz Z, Zeher M
Autológ őssejt transzplantáció rheumatoid arthritisben.
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE, 2010; 2: 32-33.
6. **Illés Á**
Lymphomákról, amit a praxisban tudni kell.
GRANUM, 2010; 13: 15-20.

7. Miltenyi Z, Toth J, Gonda A, Tar I, Remenyik E, **Illes A**
Successful immunomodulatory therapy in Castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris.
PATHOL ONCOL RES, 2009, 15: 375-381.
IF:1,152
8. Müller J, Molnár Zs, **Illés Á**, Csóka M, Jakab Zs, Deák B, Schneider T, Várady E, Rosta A, Simon Zs, Keresztes K, Gergely L, Kovács G
Hodgkin-lymphoma adolescens korban. Hol érdemes kezelni: felnőtt- vagy gyermek intézményben?
ORV HETIL, 2008, 149: 2221-2227.
9. Váncsa A, Gergely L, Nemes Z, Bíró E, **Illés Á**, Bakó Gy
Pseudolymphoma orbitae.
MAGY IMMUNOL, 2008, 7: 37-41.
10. Váróczy L, **Illés Á**, Kiss E, Szekanecz Z, Soltész P, Sipka S, Kiss A, Udvardy M, Szegedi Gy, Zeher M
Nagy dózisu kemoterapia és autológ CD34+ őssejt-transzplantáció alkalmazása súlyos felnőttkori terápia-refrakter poliszisztémás autoimmun kórképek kezelésében – az első hazai tapasztalatok.
ORV HETIL 2008, 149: 1405-1412.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 2
11. Ress Zs, **Illés Á**, Tanyi M, Nemes Z, Weisz Gy, Kovács I, Váróczy L, Gergely L
Primary splenic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection.
HEMAT TRANSZFUZIOL, 2007, 40: 236-240.
12. Váróczy L, Gergely L, Simon Zs, Ress Zs, Miltényi Zs, **Illés Á**
Primary extranodal lymphomas in our practice.
HEMAT TRANSZFUZIOL, 2007, 40: 231-235.
13. **Illés Á**
A diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) génexpressziós vizsgálata.
HEMAT TRANSZFUZIOL, 2007, 40: 101-113.
14. Simon Z, Tarr T, Ress Z, Gergely L, Kiss E, **Illes A**
Successful Rituximab-CHOP treatment of systemic lupus erythematosus associated with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma.
RHEUMAT INTERN, 2007, 28: 179-183.
IF: 1,27
15. Varoczy L, **Illes A**, Gergely L, L, Simon Z, Bassam A, Krenacs L
Uncommon lymphadenopathies of immunopathogenesis can be misinterpreted as malignant diseases.
RHEUMATOL INT, 2007, 27: 753-757.
IF:1,27
16. Varoczy L, Danko A, Simon Z, Gergely L, Ress Zs, **Illes A**

Malignant lymphomas in the elderly: A single institute experience highlights future directions.

ARCH GERONTOL GERIATR, 2007, 45: 43-53.

IF:1,289

Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

17. Ress Zs, **Illés Á**, Matolcsy A, Tanyi M, Szövördi É, Gergely L
Szokatlan lokalizációjú diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma.
LAM, 2007, 17: 144-148.
18. Ress Zs, Kovács I, Weisz Gy, **Illés Á**, Gergely L
Primer lépérintettséggel járó diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma és hepatitis C vírus együttes előfordulása.
MAGY BELORV ARCH, 2007, 62: 61-64.
19. Simon Zs, Tarr T, Gergely L, Kiss E, **Illés Á**:
Szisztémás lupus erythematosus és társuló diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma eredményes Rituximab-CHOP kezelése.
MAGY RHEUMATOL, 2007, 48: 106-110
20. András Cs, Szántó J, Szekanecz Z, Csiki Z, **Illés Á**, Szekanecz É, Dankó K
Mozgásszervi paraneoplasias szindrómák.
MAGY IMMUNOL, 2006, 5: 4-11.
21. Andras C, Csiki Z, Ponyi A, **Illes A**, Danko K
Paraneoplastic rheumatic syndromes.
RHEUMATOL INT, 2006: 26: 376-382.
IF:1,07
Független hivatkozás: 8 Összes hivatkozás: 13
22. Beck Z, **Illes A**, Keresztes K, Bessenyei B, Szollosi Z, Kis A, Olah E
Az Epstein-Barr-vírus Zebra fehérjéjének expressziója magyarországi Hodgkin-lymphomás betegekben: latens vagy litikus ciklus?
ORV HETIL, 2006, 147: 1539-1544.
23. Simon Zs, Sipka S, Gergely L, Csipo I, **Illes A**
Investigation of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a single-centre study.
CLIN LAB HAEMATOL 2006, 28: 164-169.
IF:0,921
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1
24. Gergely L, Danko A, Csipo I, Varoczy L, Sipka S, Zeher M, **Illes A**
Antibodies against extractable nuclear antigen in non-Hodgkin lymphoma patients.
SCAND J IMMUNOL, 2005, 61; 343-346.
IF:2,023
Független hivatkozás: 5 Összes hivatkozás: 5
25. Varoczy L, Gergely L, Miltenyi Zs, Aleksza M, **Illes A**

- Can CD3⁺/HLA-DR⁺ activated T cells predict the prognosis of non-Hodgkin's lymphoma patients?
IMMUNOL LETT, 2005, 97; 155-157.
IF:2,136
26. Gopcsa L, Bányai A, Sandil Haboub A, Pető M, Dolgos J, Matolcsy A, **Illés Á**, Barta A, Pálóczi K
Rituximab és szekvenciális mentő kemoterápia sikeres alkalmazása primer refrakter klasszikus Hodgkin-lymphomában.
HEMATOL-TRANSZFUZIOL, 2005, 38: 247-250.
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3
 27. Dankó A, Váróczy L, Simon Zs, Gergely L, **Illés Á**
Idős malignus lymphomás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink.
HEMAT TRANSZFUZIOL, 2005, 38: 239-246.
 28. Vadász Gy, Bereczky Zs, Hevessy Zs, Bíró E, Gergely L, **Illés Á**
Gátlótest haemophilia egy eset kapcsán.
MAGY BELORV ARCH, 2005, 58; 37-41.
 29. Simon Zs, Csípő I, Sipka S, **Illés Á**
Laboratóriumunk monoklonális gammopathiás anyagának elemzése különös tekintettel a MGUS esetekre.
HEMATOL TRANSZFUZIOL, 2005, 38; 5-14.
 30. Váróczy L, Keresztes K, Gergely L, Illés K, Takács M, Horányi M, Miltényi Zs, Simon Zs, **Illés Á**
Hepatitis vírus infekciók gyakorisága és autoimmun jelenségek non-Hodgkin lymphomás betegeknél.
MAGY BELORV ARCH, 2005, 58; 11-15.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1
 31. Barta Zs, Miltényi Zs, Toth L, **Illés Á**
Hypokalaemic myopathy in a patient with gluten sensitive enteropathy and dermatitis herpetiformis Dühring. A case report.
WORLD J GASTROENTEROL, 2005, 11; 2039-2040.
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3
 32. Gergely L, **Illés Á**
Malignus lymphomák immunterápiája.
MAGY BELORV ARCH, 2004, 57; 165-173.
 33. Váróczy L, Gergely L, Aleksza M, Miltényi Zs, **Illés Á**
Aktivált T-sejtek vizsgálata non-Hodgkin lymphomás betegek esetében.
MAGY IMMUNOL, 2004, 3; 35-39.
 34. Váróczy L, Krenács L, Gergely L, Bassam A, **Illés Á**
Ritka, lymphadenomegáliával járó kórképek.
HEMATOL TRANSZFUZIOL, 2004, 37; 248-256.

35. Keresztes K, Aleksza M, Baráth S, Miltényi Zs, Váróczy L, Gergely L, Sipka S, **Illés Á**
Helicobacter pylori fertőzés Hodgkin-kóros betegekben.
HEMATOL TRANSZFUZIOL, 2004, 37; 265-271.
36. Váróczy L, Gergely L, Miltényi Zs, **Illés Á**
Tüdő BALT-lymphoma kezelésével és követésével szerzett tapasztalatok.
MAGY BELORV ARCH, 2004, 57; 83-87.
37. Simon Zs, Vadász Gy, Csipő I, Váróczy L, **Illés Á**
Myeloma multiplex biklonalis megjelenési formája.
MAGY BELORV ARCH, 2004, 57; 93-95.
38. Gergely L, Aleksza M, Varoczy L, Ponyi A, Sipka S, **Illes A**, Szegedi Gy
Intracellular IL-4/IFN-gamma producing peripheral T lymphocyte subsets in B cell non-Hodgkin lymphoma patients.
EUR J HEMATOL, 2004, 72; 336-341.
IF:1,729
Független hivatkozás: 10 Összes hivatkozás: 11
39. Miltényi Zs, Keresztes K, Váróczy L, Mekkel G, **Illés Á**
Súlyos rhabdomyolízissal járó gluténszenzitív enteropathia.
MAGY BELORV ARCH, 2004, 57; 44-47.
40. Gergely L, **Illés Á**, Nagy Zs, Adamkovich N, Rejtő L, Szerafin L, Ujj Gy, Váróczy L, Radványi G, Borbényi Z, Varga Gy, Udvardy M
Kezelési eredmények kombinált immuno-kemoterápiával diffúz nagy B sejtes nem-Hodgkin lymphomában.
MAGY BELORV ARCH, 2004, 57; 26-30.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 2
41. Rao S, Cunningham D, de Gramont A, Scheithauer W, Smakal M, Humblet Y, Kourteva G, Ivesen T, Andre T, Dostalova J, **Illes A**, Belly R, Perez-Ruixo JJ, Park YC, Palmer PA
Phase III double blind placebo controlled study of Farnesyl Transferase Inhibitor R 115777 in patients with refractory advanced colorectal cancer.
J CLIN ONCOL, 2004, 22; 3950-3957.
IF:9,835
Független hivatkozás: 85 Összes hivatkozás: 94
42. Sipka S, Szollosi I, Batta Gy, Szegedi Gy, **Illes A**, Bako Gy, Novak D
Decreased chemotaxis of human phagocytes exposed to a strong static magnetic field.
ACTA PHYSIOL HUNG, 2004, 91; 59-65.
IF: 0,057
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3
43. Váróczy L, Miltényi Zs, Keresztes K, Gergely, L, Remenyik E, **Illés Á**
Malignus kórképek halmozódása krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegünknel.
MAGY BELORV ARCH, 2003, 56; 127-130.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

44. Simon Zs, Vadász Gy, Csípő I, Aleksza M, Sipka S, **Illés Á**
Plazmasejt dyscrasiák laboratóriumi diagnosztikai lehetőségei.
KLIN KISÉRL LAB MED, 2003, 30; 55-59.
45. **Illés Á**, Krenács L, Borbényi Z
A follicularis lymphoma.
ORV HETIL, 2003, 46; 2253-2262.
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 3
46. Varoczy L, Gergely L, **Illes A**
Diagnostic and treatment of pulmonary BALT-lymphoma: a report on four cases.
ANN HEMATOL, 2003, 82; 363-366.
IF:1,241
Független hivatkozás: 9 Összes hivatkozás: 9
47. Vadász Gy, Simon Zs, Miltényi Zs, Csípő I, Pálóczi K, **Illés Á**
IgD myeloma.
MAGY BELORV ARCH, 2003, 56; 40-42.
48. András Cs, **Illés Á**, Szántó J
A biszfoszfonátok a metasztázisok megelőzésében.
MAGY BELORV ARCH, 2003, 56; 29-34.
49. Gergely L, Varoczy L, Vadasz Gy, Remenyik E, **Illes A**
Successful treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia associated severe paraneoplastic pemphigus with cyclosporine A.
ACTA HAEMATOL, 2003, 109; 202-205.
IF:1,874
Független hivatkozás: 16 Összes hivatkozás: 16
50. Varoczy L, Gergely L, Szakall Sz, **Illes A**
Angiocentric lymphomatoid granulomatosis and severe hypogammaglobulinaemia.
HAEMATOLOGIA, 2002, 32; 535-541.
IF:0,293
Független hivatkozás: 7 Összes hivatkozás: 7
51. András Cs, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, **Illés Á**, Szegedi Gy, Dankó K:
Myositisek tumorral történő társulása.
MAGY ONKOL, 2002, 46; 253-259.
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 5
52. Szanto S, Csermely P, Kovacs I, Csongor J, **Illes A**, Bako Gy, Szegedi Gy, Sipka S
Inhibition of arachidonic acid release from human peripheral mononuclear cells by heat shock treatment and geldanamycin.
IMMUNOL LETT, 2002, 83: 181-185.
IF:1,847
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1
53. Sipka S, Szanto S, Szucs K, Kovacs I, Kiss E, Antal-Szalmas P, Lakos G, Aleksza M, **Illes A**, Gergely P, Szegedi Gy:

Decreased arachidonic acid release in peripheral blood monocytes of patients with systemic lupus erythematosus.

J RHEUMATOL, 2001, 28: 2012-2017.

IF:2,591

Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 10

54. Szekanecz Z, **Illés Á**, Széles M, Aleksza M, Lakos G, Antal-Sz P, Sipka S, Szegedi Gy
Az Isoprinosine hatásai a cellularis és humorális immunitásra Hodgkin-kórban és rheumatoid arthritiben.
ALLERGOL KLIN IMMUN, 2001, 4: 48-59.
55. **Illes A**, Vadasz Gy, Gergely L, Szegedi Gy
Hodgkin's disease in the elderly: A single institution retrospective study of 40 patients aged 65 or over.
HAEMATOLOGIA, 2000, 30: 263-269.
IF:0,405
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 4
56. Miltényi Zs, **Illés Á**, Miltényi L, Szegedi Gy
Epidurális megjelenésű Hodgkin-kór.
MAGY RAD, 2000, 74: 114-118.
57. **Illés Á**, Vadász Gy, Gergely L, Szegedi Gy
Időskori Hodgkin-kór.
MAGY ONKOL, 1999, 43: 211-214.
58. Miltényi L, Adamecz Zs, Csejtej A, Erfán J, Fábíán F, **Illés Á**, Kiss A, Miltényi Zs, Pintye É, Urbancsek H:
A Hodgkin-kóros betegek sugárkezelési eredményei 1963-1997.
MAGY RAD, 1998, 72: 173-187.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 2
59. Varga Gy, Dávid M, Egyed M, **Illés Á**, Kelényi G, Molnár Zs, Udvardy M
Hodgkin-kór (HL).
MAGY BELORV ARCH, 1998, 51(suppl 2): 80-81.
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2
60. **Illes A**, Vadasz Gy, Gergely L, Szegedi Gy
Hodgkin-kóros betegek kezelésével szerzett tapasztalataink.
MAGY BELORV ARCH, 1998, 51: 283-288.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 4
61. Barta Zs, Szabó G.G, **Illés Á**, Szegedi Gy
Megfigyeléseink Whipple-kórban két eset kapcsán.
ORV HETIL, 1998, 139: 569-572.
Független hivatkozás: 3 Összes hivatkozás: 7
62. **Illes A**, Vadasz Gy, Banyai A, Szegedi Gy
Infradiaphragmatic Hodgkin's disease.
HAEMATOLOGIA, 1997, 28: 117-122.

IF:0,098

Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2

63. Trón L, Ésik O, Borbély K, Clemens B, Csernay L, Csépany T, Csiba L, Degrell I, Halász P, Holló A, **Illés Á**, Kollár J, Kőszegi Zs, Németh Gy, Novák L, Nyáry I, Pávics L, Sikula J, Szakáll Sz jr, Gulyás B, és a PET munkacsoport tagjai
Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal.
ORV HETIL, 1997, 138: 259-269.
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 10

64. **Illes A**, Banyai A, Jenei K, Bacsko Gy, Kovacs J, Szakall Sz, Szegedi Gy
Bilateral primary malignant lymphoma of the breast during pregnancy.
HAEMATOLOGIA, 1996, 27: 99-105.
IF:0,143
Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 4

65. Bányai A, **Illés Á**, Nemes Z, Vadász Gy, Dévényi K, Szegedi Gy
A gastrointestinalis tractus másodlagos lymphomatosus polyposisa nyirokcsomó lymphomában szenvedő betegekben.
ORV HETIL, 1996, 137: 1591-1595.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 1

66. **Illés Á**, Bányai A, Jenei K, Bacskó Gy, Kovács J, Szakáll Sz, Szegedi Gy
Terhesség során felismert kétoldali, primer emlőlymphoma.
ORV HETIL, 1996, 137: 1315-1317.
Független hivatkozás: 4 Összes hivatkozás: 4

67. **Illes A**, Banyai A, Vadasz Gy, Szegedi Gy
Relapse of Hodgkin's disease after ten years.
ONCOLOGY, 1995, 52: 284-286.
IF:1,857
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 2

68. **Illés Á**, Bányai A, Szegedi Gy
Előrehaladott stádiumú Hodgkin-kóros betegek kezelése CCNU, etoposide és prednimustine (CEP) terápiával.
ORV HETIL, 1994, 135: 1187-1190.
Független hivatkozás: 2 Összes hivatkozás: 3

69. Magasi P, Panovics J, **Illes A**, Nagy M
Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial.
EUR UROL, 1994, 26: 137-140.
IF:0,842
Független hivatkozás: 24 Összes hivatkozás: 24

70. Berényi E, Kiss E, **Illés Á**, Surányi P, Szegedi Gy
Isoprinosine in vivo hatása teljes remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegek immunreaktivására.
MAGY BELORV ARCH, 1990, 43: 1-7.

Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1

71. Paloczi K, Berenyi E, **Illés A**, Nemes Z, Krasznai G, Krajczar G, Szegedi Gy
Clinical analysis of patients with Non-Hodgkin's lymphomas (1965-1985).
HAEMATOLOGIA, 1989, 22: 239-247.
IF:0,254
72. Pálóczi K, Krasznai G, Nemes Z, Krajczár G, **Illés Á**, Berényi E, Szegedi Gy
Non-Hodgkin lymphomás betegek retrospektív klinikai elemzése (1965-1985).
ORV HETIL, 1988, 129: 2295-2302.

8.3 KÖNYVFEJEZETEK

1. **Illés Á**
Hodgkin kór/Hodgkin lymphoma
In: Czirják L: Klinikai Immunológia
Budapest: Medicina könyvkiadó, 2006. pp: 611-615.
2. **Illés Á**, Nemes Z
Hodgkin-lymphoma
In: Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L: Hematológiai betegségek atlasza
Budapest: Medicina könyvkiadó, 2006. pp: 336-346.
Független hivatkozás: 1 Összes hivatkozás: 2
3. **Illés Á**, Schneider T, Borbényi Z
Follicularis lymphoma (FL)
In: Lehoczky D: Hematológiai betegségek kezelése.
Budapest: Documed kiadó, 2006. pp: 89-92.
4. **Illés Á**, Udvardy M, Ésik O, Molnár Zs
Felnőttkori Hodgkin-lymphoma (HL)
In: Lehoczky D: Hematológiai betegségek kezelése.
Budapest: Documed kiadó, 2006. pp: 135-142.
5. **Illés Á**
A follicularis lymphoma
In: Dank M, Demeter J: Hatóanyagok, készítmények, terápia - Fókuszban az onkológia és onkohematológia.
Budapest: Melinda Kiadó, 2006. pp: 545-550.
6. **Illés Á**, Gergely L
Malignus lymphomák
In: Szántó J: Klinikai onkológia a gyakorlatban.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2005. pp: 387-391.
7. **Illés Á**
Hodgkin-kór
In: Szántó J: Klinikai onkológia a gyakorlatban.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2005. pp: 408-419.

8. **Illés Á**, Udvardy M, Ésik O, Molnár Zs
Hodgkin-kór
In: Lehoczky D: Hematológiai betegségek kezelésének módszertana
Budapest: Documed kiadó, 2004. pp: 133-139.
Független hivatkozás: 2, Összes hivatkozás: 7
9. Varga Gy, **Illés Á**, Udvardy M
Hodgkin-kór
In: Lehocky D.: Hematológiai betegségek kezelése
Budapest: Melania kiadó, 2001. pp: 83-85.
Független hivatkozás: - Összes hivatkozás: 1

9. SCIENTOMETRIA

Összes in extenso közlemények száma:	130 (80 magyar, 50 angol)
Elsőszerzős közlemények száma:	26 (17 magyar, 9 angol)
Utolsószerzős közlemények száma:	72 (42 magyar, 30 angol)
Könyvfejezetek száma:	9
In extenso közlemények impakt faktora:	61,43
idézettsége független (összes):	343 (457)
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt:	3,599
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése után:	57,831
Impakt faktor a legnagyobb impakt faktorú közlemény kivonása után:	51,553
Első és utolsó szerzős közlemények száma:	98
impakt faktora:	40,718
idézettsége független (összes):	198 (273)

MTA doktori értekezéshez felhasznált (első- és utolsószerzős) közlemények	
száma:	58
impakt faktora:	22, 775
idézettsége független (összes):	144 (210)

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként családomnak tartozok köszönettel: szüleimnek, feleségemnek és gyermekeimnek, hogy megteremtették a hátteret klinikai és tudományos kutatómunkámhoz.

Külön hálával tartozom Prof. Dr. Szegedi Gyula akadémikusnak, hogy az egyetem után az általa vezetett Belgyógyászati Klinikára kerülhettem. Tanítómesteremként, szakmai és tudományos tevékenységemet kezdettől fogva irányította, mindvégig figyelemmel kísérte és támogatta. Hasznos tanácsai, mindenre kiterjedő figyelme, éleslátása és naponta megnyilvánuló ösztönzése és biztatása nélkülözhetetlen volt.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Gergely Pál akadémikusnak, mint egykori diákköri témavezetőmnek, hogy még hallgatóként elkezdhettem mellette a kutatást és az oktatást.

Mindig hálával és tisztelettel emlékezem Dr. Berényi Ernő docensre, aki mint első osztályvezetőm nemcsak a precíz és logikus munkára szoktatott, hanem még betegen is hasznos tanácsokkal látott el, hogy a Hodgkin-lymphomás betegek kezelését elkezdhessem.

Köszönöm munkacsoportunk tagjainak, elsőként Dr. Simon Zsófiának – aki pótolhatatlan segítséget nyújtott, valamint Dr. Miltényi Zsófiának, Dr. Váróczy Lászlónak és Dr. Gergely Lajosnak az önzetlen támogatását és a barátságát. Köszönöm Dr. Bányai Anikónak, Dr. Keresztes Katalinnak és Dr. Vadász Györgynek a korábbi együttműködést.

Köszönöm Prof. Dr. Udvardy Miklós segítségét, a klinikai és a tudományos munkákban nyújtott tanácsait.

Prof. Dr. Paragh Györgynek ösztönző biztatásáért és támogatásáért mondok köszönetet.

Köszönöm Prof. Dr. Zeher Margitnak, Prof. Dr. Bakó Gyulának, a III. sz. Belgyógyászati Klinika orvosszakmai igazgatóinak, hogy munkámat, munkacsoportunkat támogatták

Köszönetet mondok a Regionális Immunológiai Laboratórium dolgozóinak, különösen Prof. Dr. Sipka Sándornak, Dr. Aleksza Magdolnának és Dr. Baráth Sándornak.

Hálás vagyok cikkeim és előadásaim társszerzőinek, minden jelenlegi és volt munkatársamnak, diákkörös hallgatóimnak, akikkel a kialakult harmonikus munkakapcsolat hozzájárult értekezésem elkészítéséhez.

Köszönöm a MHTT tagjainak támogatását és közös vizsgálatainkban való kooperációjukat.

Köszönetet mondok a DEOEC más intézeteiben és klinikáin dolgozó kollégáknak, akik nemcsak a betegek kivizsgálásában és kezelésében nyújtottak segítséget, hanem tudományos munkáinkban is résztvettek.

Köszönettel tartozok az együttműködésért minden külföldi és hazai tudományos partnernek.

Hodosi Katalinnak az értekezés és közleményeim formai megjelenítéséért, hasznos tanácsaiért, az ábrák szerkesztéséért és a posztterek készítéséért vagyok hálás.