

SEMMELWEIS EGYETEM
Általános Orvostudományi Kar

I. sz. Belgyógyászati Klinika
Igazgató: Dr. Szathmári Miklós
1083. Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.
Tel.: 459-1500 Fax: 313-0250



Hivatalos bíráló

dr. Illés Árpád „Etiopatológiai, klinikai sajátosságok, és a kezelések késői szövődményeinek vizsgálata Hodgkin lymphomában” címmel

az MTA Doktori Tanácsának benyújtott doktori értekezésről.

A doktori értekezés a Hodgkin lymphoma etiológiájának, klinikumának és igen hangsúlyosan a kezelések késői szövődményeinek vizsgálatával foglalkozó nagyívű munka. Az értekezés teljes terjedelme 115 oldal. Az irodalomjegyzék 188 irodalmat foglal össze. Ezt követik az értekezést megalapozó in extenso közlemények (58 közlemény), majd az egyéb in extenso közlemények jegyzéke.

Az irodalmi áttekintés fejezetében 9 oldalon foglalja össze azokat az ismereteket, amelyekre a korszerű klinikum, ill. a kutatás alapulhat, elemzi azokat a nehézségeket, amelyek magyarazzák, hogy a nodularis lymphocita predomináns HK klonalis B-sejtes eredetét – számos ellentmondásos kutatási eredményt követően – 1994-ben sikerült csak bizonyítani. Kitűnően szemlélteti a HK kezelésének történetének három fő szakaszát, 1960-1985 közt a betegségrányú, 1985-1995 közt a kezeléorientált, és 1995-től napjainkig a beteg központú periódust. Dr. Illés Árpád PhD értekezése és habilitációs tézisei is Hodgkin lymphoma témakörével foglalkoztak, de a személyes tapasztalatok című fejezet még ennek ismeretében is igen informatív. Érzékelteti a kutatás kezdeti periódusát, a jelölt 1990-ben kapta először feladatául a Hodgkin lymphomás betegek kezelését és gondozását a Debreceni Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikáján. Doktori értekezésében közel 500 HL-es beteg adatait elemezte, majd a következő időszakban több mint 200 új HL-es beteg kivizsgálását és kezelését végezte. Így mintegy 700 beteg klinikai, valamint kezelési és túlélési adatai jelentették a kiindulópontot. A Magyar Hematológiai Társaság Hodgkin-kór munkacsoport vezetőjeként 2000-2003 közt felismert 611 beteg adatainak, kezelésének országos összegyűjtését és elemzését végezte el munkatársaival együtt. Már itt kiemelném, hogy ez a közös munka valódi iskolateremtő tevékenység, aminek eredményeként 4 + 2 munkatárs szerzett PhD fokozatot.

A célkitűzések fejezetben 7 oldalon át taglalja mindazokat a kérdéseket, amelyeket vizsgálni kívántak. Ezek egy része etiopatológiai vizsgálat volt (az EBV asszociáció vizsgálata, HCV-HGV fertőzöttség kérdésköre, regulatív T-sejtek vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek perifériás vérében, Hodgkin lymphoma és autoimmun kórképek társulásának felmérése, valamint eosinophil és hízósejtes prognosztikai jelentőségének rektrospektív vizsgálata Hodgkin lymphomás betegek szövettani mintáiban). A klinikai vizsgálatok keretében a Hodgkin lymphoma országos epidemiológiai és kezelési adatait mérték fel, a nodularis lymphocita predomináns Hodgkin lymphoma klinikai-patológiai jellemzőinek felmérése egy külön kutatási területet jelentett. Részletesen értékelték és publikálták a Hodgkin lymphomás betegek kezelése során

szerzett tapasztalataikat, vizsgálták a Hodgkin lymphoma természetrajzának időbeli változását.

Igen fontos klinikai témakör a refrakter és relabált Hodgkin lymphomás betegek bemutatása, mivel – érhetően – ezen betegek sikeres kezelése nagyobb szakmai kihívást jelent. A ^{18}F FDG-PET prognosztikai értékét betegek hosszútávú követése alapján vizsgálva éltek azzal a lehetőséggel, hogy Debrecenben már 1994-től működött PET kamera.

A kutatások harmadik nagy témaköre a kezelések késői szövődményeinek vizsgálata. A belgyógyászati – hematológiai – immunológiai és kardiológiai átfogó gondolkodás eredményeként vizsgálták a kezelt betegeket pajzsmirigy eltérések, mellékpajzsmirigy károsodás, kardiovaszkuláris szövődmények kialakulása, a myocardium (perfúziós és metabolikus) késői károsodása, artéria carotis eltérések szempontjából és részletes vizsgálatokat végeztek a kezelt betegek fogászati és paradontológiai státusának felmérése, a krónikus fáradtság és az életminőség és egyéb késői szövődmények szempontjából.

A vizsgálathoz a 2000-2003 közt regisztrált, évente felismert és elsődlegesen kezelt összesen 611 HL-es beteg adatát gyűjtötték össze. A szövettani diagnózist a Rye, majd a REAL/WHO klasszifikáció szerint határozták meg. A betegek prognózisát a korábbi stádiumban az EORTC ajánlása, előrehaladott betegségben pedig a Haseclever és Diehl szerinti pontszám ill. score alapján adták meg. Részletesen leírja a radioterápia formáját, elemzi a kezelés nehézségeit. A módszerek fejezetben 10 oldalon át a fenti célkitűzések megvalósítására alkalmas metodikák részletes, körültekintő leírása szerepel.

Eredményei közül az alábbiakat emelem ki:

1. 109 HL-es beteg közül 47 (43%) volt LMPI EBV pozitív, EBNA2 pozitívitas nem volt, így mintáik a kettős latencia típusba tartoztak. Az EBV asszociáció alapján a kezelési eredményekben és a túlélésben nem találtak szignifikáns különbséget, az EBV asszociáció prognosztikai jelentősége nem volt bizonyítható.
2. 113 HL-es beteg közül 9% HCV, 8,1% HGV, 1,8% mindkét vírus szempontjából pozitív volt. A szövettan, a klinikum és a kezelés hatásának részletes analízisén túlmenően vizsgálták a HCV, ill. HGV infekcióra hajlamosító anamnesztikus adatok lehetséges szerepét hepatitis vírus pozitív és negatív Hodgkin lymphomásoknál. Ezek előfordulása nem mutatott szignifikáns különbséget a vizsgált betegcsoportoknál. A HCV pozitívitas a véradók adataihoz viszonyítva tízszeres emelkedést mutatott, míg a HGV pozitívitas gyakorisága másfélszeres volt a véradók adataihoz viszonyítva.
3. A perifériás vér $\text{CD4}^+/\text{CD25}^{+\text{Bright}}$, $\text{CD4}^+/\text{IL-10}^+$, $\text{CD8}^+/\text{IL-10}^+$ regulatív T-sejtjeinek számának vizsgálata szerint a $\text{CD4}^+/\text{CD25}^{+\text{Bright}}$ sejtek száma szignifikánsan nagyobb volt a HL-es betegek vérében, összehasonlítva az emlőtumorosokkal.
4. A HL-es beteget 8,6%-kában találtak társuló autoimmun betegséget, ez kétszer nagyobb mint a normál populációban való gyakoriság. Az autoimmun betegség 40 betegen a Hodgkin lymphomát követően átlagosan 12,7 év múlva jelentkezett, míg 5 betegnél átlagosan 3,8 évvel az autoimmun betegség jelentkezése után alakult ki a Hodgkin lymphoma. Az autoimmun betegség és a Hodgkin lymphoma kapcsolata ezek alapján más jellegű, mint az NHL-nél, ahol általában másodlagos a lymphoma. Ezeket a megfigyeléseket is nemzetközileg jelentős lapokban publikálta.
5. 104 Hodgkin lymphomás beteg szövettani metszetét vizsgálva a betegek 62%-kában talált szöveti eosinophiliát és 75%-ban hízósejtes beszűrődést, mindkettőre pozitív volt a betegek 44 %-a. Az eosinophil, ill. hízósejt pozitívitas és negatívitas klinikai adatainak és EBV asszociációjának összehasonlításakor szignifikáns eltérés nem volt. Megállapították, hogy a szöveti eosinophilia és mastocytosis (akár együttes) prognosztikai ereje sem jelent előnyt a jelenleg érvényes klinikai kockázati rendszerekkel szemben a napi gyakorlat számára.

6. Az több, különböző időszakban végzett országos epidemiológiai felmérés egyik tanulsága, hogy a korábban egycsúcsú kórgörbe napjainkban már a várakozásnak megfelelően bimodális kormegoszlású, mivel, helyesen, a Hodgkin lymphomás betegeket ma már onkohematológiai központokban kezelik. A túlélési adatok további munkára és kutatásra serkentő fontos konklúziója, hogy csak a korai, kedvezőbb prognózisú csoport teljes túlélési adatával (3 évnél 91%) lehetünk elégedettek.
7. A betegek közt 4% volt a refrakter és 20% a relabáló. Így a betegek negyedénél ismételt kezelésekre kell számítanunk. Ez a saját tapasztalat igen jól alátámasztja az interim PET-CT szerepét a nem reagáló, vagy progrediáló betegek korai felismerésében.
8. 128 Hodgkin lymphomás beteg PET-CT vizsgálatának elemzése átlagos 75,5 hónap (20-156 hónap) követési idővel! alapján megállapították, hogy a kezelés utáni ¹⁸FDG-PET vizsgálat szenzitivitása 83%, specificitása 93%, pozitív prediktív értéke 74%, negatív prediktív értéke 93%. A PET vizsgálat kitűnő negatív és kisebb pozitív prediktív értéket nemzetközi viszonylatban is nagyszámú HL-es beteg hosszútávú követésével bizonyították.
9. 151 Hodgkin lymphomás beteg vizsgálata során 17,2%-nál subklinikus, 8%-nál manifest hypothyreosis, 1, 3%-nál hyperthyreosist észleltek. Kutatásaik alapján nem tudták megerősíteni azt a feltevést, miszerint a nyaki radioterápia során károsodott pajzsmirigyből felszabaduló autoantigének indíthatnák el a thyroiditist. A thyroiditis gyakoribb kialakulásában a Hodgkin lymphomás betegek jól ismert immunregulációs zavarának és infekció hajlamának szerepét valószínűsítik.
10. Igen logikus, de mégis alig vizsgált terület a mellékpajzsmirigy károsodásának lehetősége, amely negatív eredménnyel zárult.
11. A valvulopathia és perikardiális eltérések vizsgálata komplett remisszióban levő Hodgkin lymphomás betegeknél (48 vitiumos és 76 vitium nélküli beteg adatainak összehasonlítása) alapján nekem nem teljesen egyértelmű, hogy a vitium kialakulását melyik kezelési mód is hozza létre. A 25. táblázatban fel van sorolva, hogy melyik kezelési mód hány betegben okozott vitiumot. Aki csak sugarat kapott, ott több volt a vitium (12 vs 7), mint az a csoport, ahol a sugár mellé még a kemoterápia is társult (28 vs 44), miközben az lenne a logikus hogy a sugár és a kemoterápia együttes adása jobban károsítja a szívet. Elképzelhető-e, hogy a kombinált kemoterápiában részesülők esetében a sugárdózis kisebb és ezért kevésbé károsodik a szívbillentyű? A myocardium (perfúziós és metabolikus) késői károsodásának vizsgálatával foglalkozó fejezet kitűnően felépített, a betegek alapos kivizsgálása révén még a relatíve alacsony esetszám (DISA pozitív: 42, DISA negatív: 34) ellenére is jól tükröződik, hogy a radioterápia mennyire ártalmas kardiológiai szempontból szinte a kemoterápiától függetlenül. Igen tanulságos, hogy megfigyeléseik szerint „Az RT atherogen hatását támasztja alá az is... a nyugalmi perfúziózavar leginkább az inferior falon és a basalis szegmentekben fordult elő, mely érintett lehet mind a mantle, mind pedig a fordított Y mezőkben is.”. Tehát már relatív kis esetszámnál is kimutatható volt, hogy melyik kamrafal szegmentum károsodik, és hogy éppen ezek a kamrafal szakaszok kaptak nagyobb sugárdózist. Adataik szerint a mediasztinális radioterápiában is részesült HL-es betegek között gyakori a vitium, a pericardium és a myocardium eltérése, korai coronariasclerosishoz vezethet, mely súlyos következményekkel járhat.
12. Tartósan komplett remisszióban lévő 120 HL-es beteg carotis artériáit vizsgálva, 18,9 %-ban diagnosztizáltak eltéréseket – ezek mértéke az intima sclerosistól 60%-os szűkületet okozó meszes plakkig terjedt. A nyaki radioterápia szerinti bontásban vizsgálva az így

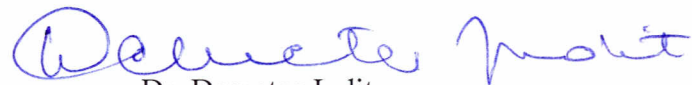
kezeltéken szignifikánsan több carotis eltérést igazoltak, mint a kontrollcsoportban, de a nyaki radioterápiát nem kapó HL-esekhez képest nem volt szignifikáns a különbség. A jól dokumentált vizsgálat alapján egyértelműek az összefüggések a rizikófaktorok jelenlétével/hiányával és a kor előrehaladtával is.

13. A betegek fogászati és paradontológiai állapotának felmérése nemzetközi viszonylatban is jelentős kutatás, valódi gyakorlati értékkel a DMFT index (decayed, missing, filled teeth – index) és a paradontológiai állapotra jellemző index szintén a nyaki radioterápiát kapott HL-esek körében volt a legkedvezőtlenebb.
14. A fatigue, vagy krónikus fáradtság és az életminőség vizsgálata során a 36. táblázatban szereplő adatok közül jól érthető és ezrelékes szintén szignifikáns, hogy az életminőséget jelző QL2 szignifikánsan kisebb a késői szövődményekben szenvedő betegeknél, mint akiknél nem voltak késői szövődmények ($p < 0,001$). Számomra nem világos azonban, hogy miért kisebb a QL2 a gyógyult betegeknél (átlagos QL2: 52,5), összehasonlítva a nem gyógyultakkal (átlagos QL2: 67,48, $p < 0,001$).
15. Rendkívül érdekes, hogy az 1975 és 1994 közt elsődlegesen kezelt betegek közül 90 gyógyult beteg általános egészségi állapotának vizsgálata során mindössze 16 gyógyult betegnél nem észleltek késői kezelési szövődményt. A betegek késői, évtizedekig tartó gondozásának fontosságát hangsúlyozza, hogy az alapbetegségből eredő mortalitást már a HL diagnózisát követő 5. évben meghaladja az egyéb okokból (leginkább kezelési szövődmények) bekövetkező halálozás.

A kérelmező művének részletes elemzése alapján megállapítom, hogy a mű hiteles adatokat tartalmaz. A fenti értékelésben szereplő kérdéseimre utalok és ezeken túlmenően a következő kérdésekben várok választ a jelölttől:

1. Hodgkin-lymphoma késői szövődményeinek vizsgálata során volt-e mód a tüdő szövődményeinek felmérésére?
2. Az 1970-es évek végén a Hodgkin-lymphomában a staging laparotomia és splenectomia volt a szokásos eljárás. Tekintettel arra, hogy az általuk vizsgált első nagy betegcsoport kezelése még erre az időszakra esett, kérdés, hogy gyakoribbnak találták-e második tumor előfordulását a szplenektomizált betegek körében. Irodalmi adatok szerint a szplenektomizált és radioterápiában részesülő Hodgkin lymphomás betegeknél a mammacarcinoma kockázat fokozott (Chung et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jan 15;37(2):405-9) és ismételten felvetődött a splenectomia szerepe a Hodgkin lymphoma miatt kezelt betegeknél kialakult secunder akut leukémia patogenezisében: Tura et al, 1993, *J Clin Oncol*, 11, 925-930.
3. A Hodgkin-lymphoma természetrajzának változását az ország észak-keleti régiójában kezelt betegek adatai alapján vizsgálták, az észlelt és nemzetközileg publikált megfigyelések folytatása (2003 utáni adatok?) és kiterjesztése az egész ország betegeire célszerű.
4. A betegek követése során az esetleges relapszus felmérésére javasolt-e, és ha igen, mely tünetek jelentkezése esetén, a PET-CT vizsgálat?
5. Komplet remisszióban levő, Hodgkin-lymphomás betegeknél a perifériás vér mononukleáris sejtjeinek áramlási citometriás vizsgálata során a CD56+NK sejtek számát is csökkentnek találták. Más malignus betegségekben a remisszióban levő betegeknél az NK aktivitás normális, vagy inkább növekedett volt a megszokott. Vannak-e az NK aktivitásra vonatkozó saját vagy irodalmi adatok, amivel az ellentmondás feloldható lenne?

A munka részletes áttekintése és értékelése alapján a nyilvános vita kitűzését, és a mű elfogadását javaslom. Bizonyítottam látom, hogy a mű a korábbi tudományos fokozat megszerzését követően jelentős tudományos eredményekkel gyarapította a tudomány-szakot. Kiemelem, a jelölt iskolateremtő képességét, a tudományos munkában pedig a laboratóriumi-kutatási, és a klinikai-kutatási eredmények optimális ötvöződését.



Dr. Demeter Judit
egyetemi tanár
MTA doktora

Budapest, 2011. december 31.