

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Megfigyelések Hodgkin lymphomában: a késői relapsus és az autoimmun cytopeniák klinikai szerepe**

**Dr. Pinczés László Imre**

**Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád**



**DEBRECENI EGYETEM**

**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

**Debrecen, 2022.**

## **Megfigyelések Hodgkin lymphomában: a késői relapsus és az autoimmun cytopeniák klinikai szerepe**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a Klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Pinczés László Imre, okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája  
(Konzervatív Orvostudományok és Klinikai Vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád

Az értekezés bírálói:

Dr. Szegedi István, PhD  
Dr. Tárkányi Ilona, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora  
Prof. Dr. Takács István, PhD

Az értekezés védésének időpontja (online formában): 2022. június 23., 10 óra.

A nyilvánosságot online formában biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, kérjük jelezze a [pinczes.laszlo.imre@med.unideb.hu](mailto:pinczes.laszlo.imre@med.unideb.hu) e-mail címen, a vitát megelőző munkanap (2022. június 22.) 12 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

## 1. Bevezetés

A Hodgkin lymphoma (HL) monoklonális B-sejt eredetű malignus lymphoproliferatív kórkép, mely a daganatos megbetegedések 1%-áért felelős világviszonylatban.

A HL kettő, klinikai viselkedésében és patogenezisében egyaránt különböző csoportra osztható. A klasszikus HL (cHL) négy szövettani altípust foglal magában, melyek mindegyikében CD30 és/vagy CD15 antigén-pozitivitás figyelhető meg. Ezzel szemben a noduláris lymphocita predomináns kórforma (NLPHL) B-sejtekre jellemző felszíni markereket (CD19, CD20) hordoz.

A HL-t a tumorszövetben előforduló daganatos sejtek alacsony száma és aránya (kb. 1%) teszi sajátossá. A mikrokörnyezet által fenntartott niche, a tumorszövetben megjelenő immunsejtek által nagy mennyiségben termelt citokinek és kemokinek által mediált jelátviteli útvonalak hozzájárulnak a HL sajátos klinikumához és a társuló, változatos immunológiai eltérésekhez, például az autoimmun cytopeniák (AICP) kialakulásához.

A modern rizikó- és válaszadaptált kezelési módszereknek köszönhetően napjainkra az alkalmazott kezelési modalitások mellett a betegek akár 80-90%-a komplett remisszióba kerül. A primeren refrakter és relabáló (R/R HL) betegek kezelése azonban továbbra is jelentős kihívást jelent. Speciális csoportot jelentenek azok, akiknél késői relapsus (>5 évvel a diagnózis után) alakul ki (LR-HL).

Munkánk során a HL-s betegek Tanszékünkön való kezelésük során szerzett tapasztalatokat és az utóbb évtizedekben előforduló késői relapsusok és HL-hez asszociált autoimmun cytopeniák (HL-AICP) klinikai jellemzőit mértük fel.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. Patogenezis

A HL jellegzetes tumorsejtjeinek germinális B-sejt eredete ismert, ám a betegség kialakulásának oka egyértelműen nem tisztázott. A HL patogenezisében genetikai, immunológiai és környezeti okok önálló, vagy együttes hatása állhat. Ez magában foglalja az autokrin és parakrin szignalizáció hibáit, illetve a tumorelles immunválasz gátlását, az úgynevezett „immune escape” mechanizmus jelenségét is.

A HL tumorsejtjei ritkán rendelkeznek kromoszóma-szintű cytogenetikai eltéréssel, előfordulnak azonban kromoszómakarok amplifikációi (2p, 9p, 16p, 17q) és deléciói (13q, 6q, 11q), illetve gyakoriak a gének funkciónyerésével (REL, JAK2, STAT6) vagy funkcióvesztésével (NFκB, TNFA, TP53) járó kópiaszám-variációk, melyek hozzájárulnak a tumorsejtek megváltozott növekedéséhez, differenciálódásához, túlélési tulajdonságaihoz és atípusos morfológiájához.

Kiemelt jelentőséggel bír cHL-ban a 9p24.1 kromoszóma amplifikáció, mely a programozott sejthalál (PD-1) ligandok overexpressziójához vezet a Hodgkin- és Reed-Sternberg (HRS) sejtek felszínén. Eredményeként egy olyan mikrokörnyezet jön létre, mely a cytotoxikus T-sejtek kimerüléséhez vezet, ezáltal a HRS sejtek túlélését segíti. Létrejöttéhez a tumorsejtek által termelt cytokinek és kemokinek is hozzájárulnak. Kiemelt jelentőségű az interleukin (IL)-13 és IL-4 szerepe, melyek a nuklár faktor κB (NFκB) útvonal konstitutív aktivációját okozva járulnak hozzá a tumorigenezishez, elősegítik a tumorsejtek proliferációját, csökkentik az apoptózis mértékét, elősegítik az immunsejtek mikrokörnyezetbe vándorlását. Endogén okokra utal továbbá a a HL-s betegek ikertestvér-vizsgálata, mely során az egypetéjű ikrek körében a HL előfordulásának valószínűsége százszoros volt a kétpetéjű ikrek kockázatához viszonyítva.

Az immunológiai tényezők jelentőségére utal a HL-s betegek körében megfigyelhető celluláris immunhiány és immunszabályozási zavar. Irodalmi adatok szerint a HL gyakoribb különböző öröklött (autoimmun lymphoproliferatív szindróma) és szerzett (AIDS, szisztémás autoimmun kórképek) immunhiányos állapotokban.

Külön kiemelendő környezeti tényező az Epstein-Barr vírus (EBV), melynek a HL patogenezisében betöltött szerepére a HRS sejtekben olykor megfigyelhető virális genom és az általuk expresszált, EBV-re specifikus látens membrán proteinek (LMP1 és LMP2) jelenléte utal. A primer fertőzést követően, a virális génekről átíródó fehérjék az NFκB jelátviteli útvonal szabályozásán keresztül képesek a nyugvó B-sejtek malignus transzformációjára. Az EBV fertőzés ráadásul fokozza a már említett PD-L1 ligandok expresszióját a HRS sejteken, mely által a T-sejt aktiváció és proliferáció mérséklődik, ezáltal hozzájárul az immun-escape jelenség fenntartásához.

## *2.2. Szöveti altípusok*

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2016-os lymphoma klasszifikációja a HL-t továbbra is két, klinikai viselkedésében és patogenezisében egyaránt különböző alcsoportra, a

klasszikus Hodgkin lymphomára (cHL) és a nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin lymphomára (NLPHL) választja szét. A cHL további négy szövettani alcsoportra, kevert sejtű (cMC), nodularis sclerosis (cNS), lymphocytá-szegény (cLD) és lymphocytá-gazdag (cLR) szövettani variánsra osztható.

A cHL mikroszkópos képét az infiltrált nyirokcsomó mindössze 1-2%-át kitevő daganatos, apoptosissal szemben rezisztens, mononukleáris HRS-sejtek, valamint a T- és B-lymphocytákból, histiocytákból, eozinofilekből és plazmasejtekből álló, bőséges reaktív sejtű háttér teszi sajátossá. A HRS sejtek centrum germinativum eredetű B-lymphocytákból származnak, melyek az érés során átalakulnak, elvesztik normál B-sejt fenotípusukat, illetve a meghatározó immunglobulinok és transzkripciós faktorok expressziójának képességét, ugyanakkor más lymphopoeticus sejtekre jellemző sejt felszíni markerek és azok transzkripcióját szabályozó citokinek kóros készletét jelenítik meg. A HRS-sejtek nem felelnek meg a normál B-sejtű fejlődésének egyetlen azonosított szakaszának sem. Mindössze 20-40%-uk mutat CD20-pozitivitást, a CD79a expresszió ennél is ritkább. Ezzel szemben általában CD30 és/vagy CD15 antigén-pozitivitás figyelhető meg, klonálisan átrendezett immunglobulin-génjeik inaktívak.

Az NLPHL altípus daganatos sejtjei „popcorn” vagy lymphocytá/histiocytá (L&H) néven ismertek, B-sejt markereket (CD19, CD20, CD79a) expresszálnak, immunglobulin génjeik egy ongoing szomatikus mutáció talaján intaktak és funkcióképesek, ezáltal folyamatos antigén szelekciós hatás alatt állnak.

### *2.3. Klinikai jellemzők*

A HL előfordulási gyakorisága 2-5/100 000 fő/év, magyarországi incidenciája átlagosnak mondható (2-3/100 000 fő/év). A fejlődő országok nagykorú populációját unimodális életkor szerinti megoszlás jellemzi, fiatal felnőttkori (20-29 év) csúccsal és a cMC altípus magas incidenciájával. A fejlett ipari országok bimodalitást mutató eloszlási görbével jellemezhetők, fiatal felnőttkori (20-29 év) és középkori (50-59 év) csúcsokkal, valamint jelentős cNS dominanciával.

A betegek döntő többsége fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodást észlelve jelentkezik orvosnál, közel felük ekkor panaszmentes. Gyakori, általános kísérő tünetek a láz, az éjszakai izzadás és a testtömeg 10%-át meghaladó fogyás, melyeket összefoglaló néven „B-tüneteknek” nevezünk. Laboratóriumi eltérésként fokozott vörösvértest-süllyedés, leukocytosis, lymphopenia, anaemia, trombocytopenia, hypalbuminaemia és LDH-emelkedés

fordulnak elő. Az észlelt vérkép-eltérések leggyakoribb okaként az alapbetegség csontvelői infiltratioja miatt kialakuló, ún. „kiszorításos” vérképzés, illetve a lymphoproliferatio és immunológiai eltérések szövödményeként jelentkező AICP-k szerepelnek.

Az AICP-k, nevezetesen az autoimmun hemolyticus anaemia (AIHA), az autoimmun thrombocytopenia (AITP) és az autoimmun neutropenia (AINP) gyakran kísérik a lymphoproliferatív betegségek klinikai lefolyását. Az AICP-k és a HL társulása a betegség ritka szövödménye, mely a korábbi irodalmi adatok alapján a betegek 0,5-4,2%-ánál fordul elő és vagy paraneoplasztikus cytokin-felszabadulás, vagy a vér alakos elemei ellen irányuló autoimmun válasz és következményes autoantitest-termelés váltja ki. Ezek az események a HL és az immunrendszer sejtjei közötti állandó, és prominens kapcsolat kóros következményeinek tekinthetők.

#### *2.4. Diagnózis*

A HL diagnózisa a nyirokcsomóból vagy egyéb érintett szövetből származó minta komplex patológiai feldolgozásán, morfológiai, immunhisztokémiai és akár molekuláris genetikai vizsgálatán alapszik. A HL szövettani diagnózisa a HRS- vagy L&H-sejtek jelenlétének igazolásán és a típusos sejtekből felépülő mikrokörnyezet meglétén alapszik. Immunhisztokémiai vizsgálatok során a CD15, CD20, CD30 és EBER élvez elsőbbséget.

A HL diagnózist standard stádiumbeosztásnak, illetve teljes test <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglükóz pozitron emissziós tomográfiás (<sup>18</sup>FDG-PET/CT) vizsgálatnak kell követnie. A kezdeti állapot rögzítése (staging) a későbbi terápiás válasz lemerése miatt is kulcsszerepet tölt be, mivel összehasonlítási alapul szolgál az interim és restaging vizsgálatok számára, ezáltal pontosabbá teszi a HL válaszadaptált kezelését.

A szövettani diagnózist követő stádiummeghatározás során a módosított Ann Arbori, ún. Lugano klasszifikációt alkalmazzuk. A nyirokrégiók érintettsége mellett további osztályozási alapul szolgál a B-tünetek hiánya vagy jelenléte, illetve a nagy („bulky”) tumortömeg, mely a mediastinum esetén definíció szerint a mellkasi harántátmérő harmadát, vagy 10 cm-t meghaladó nyirokcsomó konglomerátumot jelenti.

A HL-s betegek kezelési stratégiájának megtervezése stádiumbeosztáson és bizonyos klinikai prognosztikai faktorok jelenlétén vagy hiányán alapszik, mely által korai kedvező, korai kedvezőtlen, illetve előrehaladott HL-t különböztethető meg.

Jelenleg a kezelésre adott hosszútávú válasz becslésére a korai <sup>18</sup>FDG-PET/CT vizsgálatot tekintjük a legjobb módszernek. A terápia hatékonysága a második ciklus kemoterápiát követő (interim), illetve a kezelés komplettálása után készült (restaging) vizsgálat értékelése alapján mérhető le. Ehhez a Deauville score és a Cheson kritériumok alkalmazhatók. A <sup>18</sup>FDG-PET/CT negatív prediktív értéke kiváló (90%-ot meghaladó), így negatív interim- vagy restaging vizsgálat esetén az alkalmazott kezelés hatásosnak tekinthető. Pozitív prediktív értéke kisebb (50-70%), ilyenkor a klinikum és szükség esetén kiegészítő vizsgálmódszerek (pl. ismételt szövettani mintavétel) alkalmazása válhat szükségessé.

## 2.5. Kezelés

Amennyiben a HL-val diagnosztizált betegek általános állapota megengedi, a betegség kezelése minden esetben kuratív céllal történik. Rendszerbetegség révén sebészeti megoldás nem jön szóba, a terápia alappilléreinek a polikemoterápia és a radioterápia számítanak, melyeket napjainkban már az immunterápia is kiegészít. A választott modalitást a szövettani altípus, a betegség stádiuma és prognosztikai faktorai szabják meg, amit a betegek kora, általános állapota, társbetegégei és egyéni preferenciájuk módosíthat.

Hazánkban a jelenleg érvényben lévő szakmai ajánlás alapján korai, kedvező stádiumú cHL-ban 2-4 ciklus ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin kombinációja) szerinti kombinált kemoterápia javasolt kiegészítő irradiációva. Korai, kedvezőtlen stádiumban 4-6 ciklus ABVD és szükség esetén érintett mezős irradiáció választandó. Előrehaladott cHL-ben 6 ciklus ABVD és a restaging <sup>18</sup>FDG-PET/CT-n látott residuumokra adott sugárkezelés szükséges. Rossz prognosztikai markerekkel (International Prognostic Score  $\geq$  4) rendelkező, fiatal betegeknél a BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristin, procarbazine és prednisone kombinációja) protokoll alkalmazása és ezt követő irradiáció is választható. Bár a BEACOPP kezelés kedvezőbb progressziómentes túlélést (PFS) nyújthat az ABVD-hez képest, késői toxicitása miatt, különös tekintettel a második tumorok előfordulására, fokozott elővigyázatosságot és hosszabb utánkövetést igényel.

NLPHL korai stádiumában, kedvező prognózis esetén a sugárterápia önmagában elégséges, egyebekben a cHL-ben alkalmazott szemlélethez hasonló kezelés szükséges.

A primeren refrakter és relabáló betegek kezelése továbbra is jelentős kihívást jelent. A HL kiújulása az elsővonalbeli kezelést követő egy évben a leggyakoribb, a relapsusok döntő többsége az első három évben következik be. Ezeknek a betegeknek közép dózisú mentő

kezelés (salvage) javasolt, melyet hatékonyság és a megfelelő klinikai paraméterek fennállása esetén autolog haemopoieticus őssejttranszplantáció (AHSCT) követ. A klasszikus kemoterápiás protokollok nem megfelelő hatása esetén elérhető biológiai terápia a CD30 elleni monoklonális antitest – gyógyszer konjugátum, a brentuximab vedotin (BV), illetve a PD1-gátló kezelés (nivolumab vagy pembrolizumab).

A HL késői, definíció szerint az első diagnózis felállítása után legalább 5 évvel bekövetkező relapsusa ritka, de klinikailag jelentős tényező. A HL korai relapsusáról rendelkezésre álló számos megfigyeléssel ellentétben a HL késői relapsusának kevés esetét dokumentáltak és elemezték átfogóan a szakirodalomban. A rendelkezésünkre álló információ többsége egyedi eset közlés.

Eddigi ismereteink szerint az LR-HL incidenciája 3-8% között mozog. Az EORTC és a GHSG elemzése egybehangzóan állítja, hogy a kuratív célú terápiát kapó HL-túlélőknél a betegség újbóli megjelenésének kockázata 84,5-150-szeresére nőtt a korban és nemben illesztett, egészséges populációhoz képest. A klonalitás-vizsgálatok és az EBV genom perzisztenciája a tumorsejtekben LR-HL esetén szintén arra utalnak, hogy a betegség késői kiújulása a korábbi HL relapsusa. Mindezek ellenére természetesen nem zárható ki annak a lehetősége, hogy a hajlamosító genetikai, életmódbeli és környezeti rizikófaktorok által érintett egyén életében egy második, klonalitásában az elsőtől teljesen független HL alakuljon ki.

A késői relapsusra hajlamos betegek korai azonosítása nem megoldott. Nem ismert olyan klinikai- vagy laborparaméter, amelyre az LR-HL majdani kialakulásának egyértelmű rizikófaktoraként tekinthetünk, illetve amelyből késői relapsus esetén a várható kimenetelre következtethetünk. Korábbi tanulmányok szerint többek között a férfi nem, az életkor, a B-tünetek és az első diagnózis idején fennálló mediastinalis érintettség növelheti az LR-HL kialakulásának kockázatát.

Mivel napjainkra a HL-ban szenvedő betegek egy igen jól kezelhető populációt jelentenek, így az újabb terápiás lehetőségek kutatása már nem csak a túlélés, hanem az életminőség javítását, valamint a túlkezelés és a késői toxicitások elkerülését is egyre inkább előtérbe helyezi. Utóbbiak megelőzésében kulcsfontosságú lépés lehet már a diagnózis idején történő felismerése azon betegeknek, akik agresszívebb kezelést igényelnek, valamint elkülönítése azoknak, akiket a késői szövődményektől megóvhatunk. Ebben új, prognosztikai értékkel bíró klinikopatológiai paraméterek felismerése lehet segítségünkre.

### 3. Célkitűzések

1. Az 1981. óta gondozott HL-s betegek klinikopatológiai jellemzőinek (kor, nem, szövettan, stádium, általános tünetek, társbetegségek) felmérése, a kezelésük során alkalmazott terápiás lehetőségek (kemoterápiás protokollok, irradiáció típusa és modalitása) összevetése, és a gondozásuk során jelentkező szövődmények összegzése retrospektív adatgyűjtés során.
2. A gondozott HL-s betegek körében kialakult késői relapsusok klinikai jellemzőinek megismerése, a LR-HL kockázati tényezőinek, kezelési lehetőségeinek vizsgálata.
3. A HL-asszociált AICP-k gyakoriságának vizsgálata, illetve a HL-AICP-s betegek klinikai jellemzőinek összehasonlítása a HL-s populációval, a cytopeniák megjelenési idejének klinikai lefolyásra gyakorolt szerepének alaposabb megismerése, illetve a HL-AICP kialakulására hajlamosító tényezők felmérése HL-s betegek körében, retrospektív vizsgálat során.
4. A HL késői relapsusának, illetve a HL-hez társuló autoimmun cytopeniák prognózisának megismerése és várható relapsusmentes-, illetve teljes túlélésének statisztikai elemzése.

#### 4. Betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálataink során a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáin 1981. január 1. és 2017. december 31. között diagnosztizált és kezelt HL-s betegek demográfiai adatait és klinikai jellemzőit elemeztük. A vizsgálni kívánt paraméterek jellemzőire, illetve a rendelkezésre álló adatok minőségére tekintettel ez a HL késői relapsusának vizsgálata során az 1981. január 1. és 2010. december 31. között diagnosztizált, a HL és az AICP-k társulásának analízise során az 1990. január 1. és 2017. december 31. között felismert betegek adatainak feldolgozását jelentette. Felmértük a betegek életkorát, nemét, a B-tünetek fennállását vagy hiányát, a kapott kezelés modalitását (radioterápia, kemoterápia, kombinált radiokemoterápia), illetve az alkalmazott kemo-, és a radioterápia fajtáját. Rögzítettük a diagnózist, valamint a kezelés befejezése óta eltelt időt, illetve a relapsus kialakulásának idejét, és a relapsus idején észlelt klinikai paramétereket. A demográfiai és klinikai adatokat a betegdokumentációs adatbázisokból nyertük. Vizsgálatainkhoz a Debreceni Egyetem Kutatás-Értékelési Bizottsága beleegyezését adta (DE RKEB / 4881-2017).

A választott kezelési modalitások a diagnózis idején érvényben lévő szakmai ajánlásokhoz igazodtak.

A késői relapsust a HL primer diagnózisát  $\geq 5$  évvel követő kiújulásként definiáltuk. Az LR-HL előfordulásának alaposabb megértése érdekében megvizsgáltuk az összes olyan beteget, akik elsővonalbeli kezelésben részesültek, és az első diagnózis felállítása után 5 éven át remisszióban maradtak. A tartósan remisszióban lévő és az első diagnózist követő 5 éven belül relabáló HL-s betegek szolgáltak összehasonlítási alapként a kezelési eredmények és a kimenetel tekintetében.

Az AIHA diagnózisát a vérszegénység (férfiaknál 130 g/l alatti, nőknél 120 g/l alatti hemoglobin szint) és a hemolízis laboratóriumi bizonyítékai (Coombs-teszt pozitívitás, emelkedett abszolút reticulocyták száma, emelkedett laktát-dehidrogenáz szint, emelkedett indirekt bilirubin szint és csökkent szérumbilirubin szint) alapján állítottuk fel. Az AITP kizárási diagnózisa azoknál a betegeknél született meg, akiknek vérlemezke száma 100 G/L alatti volt, és esetükben a thrombocytopenia egyéb okai biztonsággal elvethetőek voltak. Az AINP diagnózisának feltétele az 1,5 G/L alatti abszolút neutrofil szám, az egyéb klinikai okok kizárása és szükség esetén anti-neutrofil antitestek vizsgálata volt. A vérszegénységgel, thrombocytopeniával és neutropeniával járó egyéb kórok kizárására kerültek. A diagnózis felállításának idején, a kezelési ciklusokat megelőzően és az utánkövetés során minden HL-s

betegnél rutinszerűen teljes vérkép és a szérum klinikai kémiai vizsgálata történt. Kiegészítő vizsgálatokat (Coombs-teszt, szérum haptoglobulin szint, abszolút reticulocyták szám, antitest-szintek meghatározása, csontvelőbiopszia) megfelelő klinikai gyanújelek esetén végeztünk.

Meghatároztuk a HL-hoz társuló AICP-k gyakoriságát, klinikai jelentőségét, a cytopeniák kezelésre adott válaszát, illetve összehasonlítottuk az érintett betegek klinikopatológiai jellemzőit a HL-s betegpopuláció döntő többségével, akiknek kórtörténetében AICP nem szerepel. Összevetettük továbbá a HL diagnózisakor már AICP-vel jelentkező betegeket azokkal, akiknél AICP a kezelés, illetve az utánkövetés során alakult ki. Az AICP-t klinikailag jelentősnek nyilvánítottuk, ha a HL diagnózisához vezetett, a betegség progresszióját vagy relapsusát, illetve második malignitás kialakulását jelezte.

A teljes túlélést (OS) a HL szövettani diagnózisának napja és az utolsó klinikai adat vagy a halálozás napja között eltelt időben határoztuk meg. A PFS számítása a diagnózis és a progresszió vagy relapsus igazolása között eltelt napok alapján történt.

A statisztikai számításokat SPSS 22.0 és 25.0 verziójú számítógépes szoftverekkel végeztünk. A diszkrét változók közötti különbségek felderítése céljából Fisher-féle egzakt tesztet, illetve Chi-négyzet tesztet végeztünk, a folytonos változók csoportjait kétmintás t-teszttel, illetve Mann-Whitney teszttel vetettük össze. Az optimális cut-off értékeket Receiver Operating Characteristic (ROC) analízis során határoztuk meg, a változók közötti összefüggéseket lineáris és logisztikus regresszióval vizsgáltuk. A túlélési időket Kaplan-Meier analízissel és log-rank teszttel hasonlítottuk össze. A kapott eredményeket  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak.

## **5. Eredmények**

### *5.1. A Hodgkin lymphoma késői relapsusa*

A HL késői relapsusának vizsgálatához a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáin 1981. és 2010. között diagnosztizált betegek adatait dolgoztuk fel. A 637 vizsgált beteg többsége férfi (54%) volt és cMC (45%) szövettani altípussal jelentkezett. Kettőszázötven (39%) betegnek volt korai, míg 361 betegnek (57%) előrehaladott stádiumú betegsége (26 betegnél nem állt rendelkezésre a stádium meghatározáshoz szükséges információ). A betegek közül 584 (91%) került komplett remisszióba az elsővonalbeli kezelést követően. A 9,08 évnyi medián utánkövetési idő során 176 (28%) beteg relabált, ebből 26-an (4%)  $\geq 5$  évvel a

primer diagnózist követően. Az LR-HL kumulatív incidenciája 10 és 15 évvel a diagnózist követően 4,9%, illetve 5,3% volt.

Az LR-HL betegek medián életkora az első diagnózis idején 23 (11-58) év volt. Esetükben a késői relapsus kialakulásáig medián 9 (5-22) év telt el. A primer diagnózis idején többségüknek előrehaladott stádiumú betegsége (54%), cMC szövettani altípusa (42%) volt, B-tünetekkel kevesen (21%) jelentkeztek. Kilenc (34,5%) beteg elsővonalbeli kezelésként csak sugárterápiában részesült, ebből 2 betegnél total-nodal mezőben, hatnál kiterjesztett-mezőben és egy betegnél érintett-mezőben történt irradiáció.

Tizenegy (43%) LR-HL betegeknél változott meg az alapbetegség szövettani altípusa a relapsus idejére. Az azonos szövettannal rendelkező 15 (57%) betegből 8 (31%) esetén a kiújulás lokalizációja is egybeesett az elsődleges diagnózis idején igazolt érintettség helyével.

Szoros összefüggést találtunk a betegek diagnózis idején betöltött életkora és a késői relapsusra való hajlam között. ROC analízis segítségével 24 éves életkornál meghatározható volt egy olyan cut-off pont, mely a relapsus idejének előfordulása szempontjából két részre osztotta a HL-s betegeket. Annál a 143 (23%) betegnél, akik a diagnózis idején még serdülő-, vagy fiatal felnőttkorúak voltak, gyakrabban fordult elő LR-HL, mint azoknál, akiket 24 éves koruk után (493 beteg - 77%) diagnosztizáltak HL-val ( $p < 0,001$ ). A relapsusok gyakorisága nem különbözött a két korcsoport között ( $p = 0,102$ ), ám a betegség kiújulásig eltelt idő jelentősen kitolódott a 24 év alatti korosztály körében ( $p = 0,002$ ).

Befolyásolta az LR-HL kialakulásának kockázatát az, hogy a HL diagnózisa melyik évtizedben született meg. Az 1981-1990. között, illetve az 1990-2000 között diagnosztizált és kezelt HL-s betegek körében a késői relapsus kialakulásának esélye 6,3-szerese, illetve 4,7-szerese azokhoz a betegekhez képest, akiknél 2000 után igazolódott HL ( $p = 0,004$ , illetve  $p = 0,019$ ).

Az LR-HL betegek nagyobb hányada részesült kizárólag radioterápiában az elsővonalbeli kezelés során, mint azok, akik korán relabáltak ( $p = 0,018$ ) vagy tartósan remisszióban maradtak ( $p = 0,001$ ).

A korán relabáló betegek körében a diagnóziskor megállapított stádium gyakrabban volt előrehaladott, mint a tartós remisszióba kerülő ( $p < 0,001$ ), vagy későn relabáló ( $p < 0,026$ ) HL-s betegek esetében. Az előrehaladott stádiumban diagnosztizált HL-s betegek kockázata a késői relapsusra harmada volt a korai relapsus kialakulásának kockázatához képest ( $p = 0,017$ ).

Ehhez hasonlóan, az első diagnózis idején B-tünetekkel jelentkező HL-s betegek között nagyobb arányban alakult ki korai relapsus, mint késői ( $p=0,015$ ). Sem az előrehaladott stádiumú, sem a B-tünetekkel járó HL diagnózisa nem jelentett megnövekedett kockázatot a késői relapsus kialakulására, a tartós remisszió eléréséhez viszonyítva.

Multivariáns analízis a 24 év alatti életkort az első diagnózis idején ( $p<0,001$ ), az 1981-1990, illetve 1991-2000 közötti első észlelést ( $p=0,025$ , illetve  $p=0,023$ ), illetve a kizárólag radioterápiával történő elsővonalbeli kezelést ( $p=0,034$ ) az LR-HL kialakulásának független rizikófaktorként igazolta.

Alcsoport analízis során megvizsgáltuk, hogy az LR-HL kialakulására potenciálisan hajlamosító tényezők primer diagnózis idején való fennállása hogyan befolyásolja a késői relapsus kimenetelét. A 24 év alatti életkor ( $p=0,027$ ) és a B-tünetek hiánya ( $p=0,004$ ) kedvező hatással volt a betegek teljes túlélésére.

Összességében elmondható, hogy a korán relabáló HL-s betegek 5 éves teljes túlélése szignifikánsan csökkent a későn relabáló és a tartós remisszióban lévő betegekéhez viszonyítva ( $p<0,001$ ). A későn relabáló HL-s betegek 5 éves teljes túlélése nem különbözött szignifikánsan a tartósan betegségmentes populáció adataitól.

## *5.2. A Hodgkin lymphoma és az autoimmun cytopeniák társulása*

A rendelkezésre álló adatok minősége és részletessége alapján a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Klinikáin 1990. január 1. és 2017. december 31. között HL-val diagnosztizált betegek kerültek bevonásra a társuló autoimmun cytopeniák előfordulási gyakoriságának és klinikai jelentőségének vizsgálatába. Az áttekintett időszakban összesen 563 HL-s beteg elsővonalbeli kezelése indult el, körükben összesen 8 AIHA és 8 AITP igazolódott, AINP nem fordult elő. Egy beteg esetében az AIHA és AITP szimultán alakult ki, azaz Evans-szindróma diagnózisa igazolódott. Egy másik beteg kórtörténetében egymást követően jelentkezett AIHA és AITP. Összességében tehát 14 HL-s betegnél 15 autoimmun cytopeniás eseményt rögzítettünk.

Kettő (13%) esetben az AICP kialakulása megelőzte a HL diagnózisát, egyenként 3 és 19 hónappal. Mindkettő AICP kivizsgálása a HL diagnózisához vezetett. Kettő (13%) további esetben a HL diagnózisával egyidőben AICP fennállása is igazolást nyert. A többi 559 betegnél, több, mint 5000 személy-évnyi megfigyelés során 11 további AICP alakult ki.

A HL-hoz asszociált AICP-k incidenciája 2,8%-nak adódott. A betegek 0,71%-ában már diagnózis idején fennállt, ezt követően 1,96%-uknál alakult ki AICP az utánkövetésük során. A HL-AICP-k kumulatív incidenciája lineárisan nőtt a diagnózist követő 5, 10, illetve 15 évben. Ugyanakkor a klinikailag jelentős, kórlefolást befolyásoló HL-AICP-k incidenciája 10 évvel a primer diagnózis után plató fázist ért el.

Hét (46%) esetben az AICP-k (4 AIHA, 2 AITP és 1 Evans-szindróma) klinikailag jelentős eseménynek bizonyultak. Öt (33%) cytopenia a HL diagnózisához vezetett, vagy az alapbetegség relapsusát jelezte. További 2 (13%) esemény a HL utánkövetése során jelentkező második malignitás kialakulásához társult.

A HL-AICP-s betegek medián életkora a HL diagnózisának idején jelzetten magasabb volt, mint a HL-s populáció többi tagjéé (37,5 év, illetve 33 év). Az AICP-től mentes HL-s betegekhez viszonyítva mind a HL-AIHA-s betegek, mind a HL-AICP-s betegek gyakrabban jelentkeztek előrehaladott stádiumú betegséggel ( $p=0,010$ , illetve  $p<0,004$ ).

Négy (26%) autoimmun esemény (2 AIHA, 1 AITP és az Evans syndroma) a HL diagnózisával egyidőben fennállt. A további 549 HL-s beteg körében további 5 AIHA és 6 AITP alakult ki, 141 hónapos medián utánkövetési idő során. Azok a HL-s betegek, akiknél az utánkövetés során alakult ki AICP, nagyobb arányban szenvedtek előrehaladott stádiumú betegségtől a primer diagnózis idején, mint az AICP-től mentes HL populáció tagjai ( $p=0,004$ ).

Tíz (71%) HL-AICP-s beteg került komplett remisszióba az elsővonalbeli kezelést követően, ketten (14%) közülük relabáltak a későbbiekben. Kettő betegnél primer refrakter HL miatt, egy betegnél a relapsust követő második komplett remisszióban AH SCT történt. Tíz (71%) beteg a vizsgálat lezárásakor, 171,5 (91-252) hónap medián utánkövetési időt követően is remisszióban volt. Három (21%) HL-AICPs beteget az alapbetegség progressziója vagy szövődménye miatt, egy (7%) érintettet pedig a HL-től független kórok következményében veszítettünk el.

Az 5 éves OS és PFS nem különbözött szignifikánsan a HL-AICPs betegek és az AICP-től mentes HL-s populáció között, a korai (1 éves) mortalitás azonban emelkedett volt a HL-AICP betegek körében ( $p<0,022$ ). Önmagában az AIHA és az AITP kialakulása sem járt túlélési hátránnyal a teljes HL populációhoz viszonyítva.

A primer diagnózis idején már AICP-vel jelentkező betegek 5 éves, várható teljes túlélése alulmaradt az utánkövetés során AICP-vel szövődő, illetve az AICP-től mentes HL-s betegekhez képest ( $p=0,005$ , illetve  $p<0,001$ ).

## 6. Megbeszélés

A primeren refrakter és relabáló HL-s betegek kezelése továbbra is jelentős kihívást jelent. Tartós túlélésük javításában kulcsfontosságú lépés lehet már a diagnózist követő, vagy a terápiára adott korai válasz alapján történő kiemelés azoknak, akik agresszívebb kezelést igényelnek. Vizsgálataink során olyan klinikai paramétereket kerestünk, amelyek fennállása vagy hiánya a HL súlyosabb lefolyását, a korai vagy késői relapsus kialakulására való fokozott hajlamot vagy szövődményes kórlefolyást jelezhet előre. Vizsgálataink középpontjába a HL késői relapsusa és a HL kórlefolyása során jelentkező AICP-k kerültek.

Bár a HL-t csak 10 éven át megtartott remissziót követően nyilváníthatjuk gyógyultnak, a HL relapsusainak döntő többsége az elsővonalbeli kezelést követő 3 éven belül jelentkezik. Vizsgálatunk során a HL diagnózisát követően legalább 5 évvel jelentkező relapsust tekintettük LR-HL-nek.

Azonosítani tudtunk egy fiatalabb betegpopulációt, akiket serdülő- vagy fiatal felnőttkorukban (<24 évesen) diagnosztizáltak HL-val, és akiknél az elsővonalbeli kezelést követően megnövekedett az LR-HL kialakulásának kockázata az idősebb betegekhez viszonyítva. A két azonosított korcsoport között nem volt különbség a relapsusok arányában, ám a fiatalabb (<24 éves) HL-s betegek körében az LR-HL kialakulásának valószínűsége megnövekedett, a relapsust követő várható túlélésük azonban kedvezőbbnek bizonyult idősebb betegtársaikhoz viszonyítva. A fiatalabb betegek körében megfigyelhető eltolódás a késői relapsus felé az életkorral folyamatosan változó immunkompetenciáról rendelkezésünkre álló ismereteknek megfelelő jelenség, mely szerint az életkor előrehaladtával az immunsejtek megoszlása és funkciója is károsodik.

A HL 1981-1990, illetve 1991-2000 közötti diagnózisának és elsővonalbeli kezelésének független kockázati tényezőként való igazolása jól tükrözi a HL-ban alkalmazott diagnosztikai módszerek és kezelési modalitások folyamatos fejlődését. A képalkotó vizsgálatok fejlődésével, a  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT elterjedésével a reziduális betegség detektálásának alsó határa egyre kisebb tumortömeg elkülönítését tette lehetővé, az újabb terápiás

protokollok pedig a korábbinál mélyebb és tartósabb remisszió kialakulásának lehetőségével kecsegtetnek. Nem meglepő, hogy az LR-HL gyakoriságának jelentős csökkenése a mai napig standard kezelési formának számító ABVD protokoll elterjedésével egybeesik.

Úgy találtuk, hogy a kezdetben csak sugárterápiával kezelt cHL-s betegeknél megnövekedett az LR-HL kialakulásának kockázata. Napjaink szakmai irányelvei alapján a kizárólag radioterápiából álló, kuratív célú elsővonalbeli kezelés már elégtelen terápiának számít, a gondozott HL-s beteganyag képviselői között azonban megtalálhatók ennek a kezelési érának a képviselői. Az elsővonalban kizárólag irradiált betegek OS-e kedvezőbb volt, mint az elsővonalban kemoterápiát vagy kombinált kezelést kapó betegeké. Erre a megfigyelésre természetesen magyarázatot adhat az, hogy a daganatsejtek naivnak tekinthetők minden szisztémás kezelés szempontjából, ezeknek a szereknek a szelekciós nyomása még nem érvényesülhetett a perzisztáló HRS-sejteken.

Az LR-HL betegek esetében szignifikánsan jobb OS-t figyeltünk meg a korán relabáló populációhoz képest, míg a késői relapsust elszenvedők túlélési mutatói nem voltak rosszabbak, mint a tartós remisszióban lévő betegeké. Ezt a tendenciát a primeren refrakter vagy korán relabáló betegség agresszívebb jellegével magyaráztuk és véleményünk szerint jól tükrözi azt, hogy ebben a veszélyeztetett betegpopulációban tudatosabb választásra van szükség az elsővonalbeli terápia módját és időtartamát illetően.

Mindezek alapján feltételezhetjük, hogy az LR-HL klinikai viselkedése jobban hasonlít az újonnan igazolt HL-hoz, mint annak korai relapsusához. A HL késői relapsusát rizikó- és válaszadaptált módon, a korábban alkalmazott terápiához igazítva érdemes kezelni, különös tekintettel a kumulatív antraciklin-dózisra és a már korábban besugárzott területekre. Az elsővonalban alkalmazott kemoterápiás protokollokkal való újratezelést éppen ezért gyakran limitálja a növekvő toxicitás. Előtérbe kerülhetnek a biológiai terápiák és a modern szerek, mint a BV, illetve a checkpoint-inhibitorok.

Két betegünk az alapbetegség progressziója, 2 másik beteg pedig a HL-től független ok miatt hunyt el.

LR-HL-t követően összesen 5 beteg részesült AHST-ben. Ebben az alcsoportban a késői relapsusig eltelt idő rövidebbnek bizonyult (5,9 év), mint a transzplantációra nem szoruló, későn relabáló betegek esetében (9 év). AHST után nem észleltünk LR-HL-t. Keller és munkatársai ABVD kezelésre refrakter vagy azt követően relabáló, és AHST-n áteső HL-s betegek körében vizsgálták a késői relapsus kialakulásának gyakoriságát, melyet

az AHSCT-t legalább 3 évvel követő kiújulásként definiáltak. Azt találták, hogy a transzplantációt követő relapsus kialakulásának ideje nem volt hatással a kimenetelre, eltérően az általunk látott, nem transzplantált betegeknél jellemző trendtől. Egy olasz kutatócsoporthoz hasonlóan mi sem találtunk eltérést azoknak a későn relabáló betegeknek a várható teljes túlélésében, akik az LR-HL miatt AHSCT-ben részesültek.

Az anaemia, thrombocytopenia és neutropenia nem szokatlan jelenség a HL kórlefordulása során. A különböző cytopeniák háttérében álló mechanizmusok közül a vér alakos elemei ellen termelődő autoantitestek által kiváltott destrukció mellett a csökkent képzés, a sugár-, illetve kemoterápiás kezelés mellékhatásai és az alapbetegség csontvelői infiltratioja is említést érdemel.

Korábbi közlemények alapján a HL-AICP-k gyakorisága 0.5-4.2% közötti, illetve a cMC szövettani altípus és az előrehaladott betegség (III/IV. stádium, B-tünetek, csontvelői érintettség) gyakori. Lechner és Chen, illetve Dimou és munkatársainak hiánypótló tanulmányait összevetni nehézkes, mert amíg Lechner és Chen a érintett sejtvonal típusa alapján hasonlítja össze az eseteket, addig Dimou és munkatársai az AICP-k időbeni megjelenéséből igyekeznek következtetéseiket levonni. Éppen ezért tanulmányunk célja az volt, hogy úgy foglalkozzon a fent felvetett kérdésekkel, hogy mindkét nézőpontot figyelembe veszi.

Bár a HL ritkán társul AICP-vel, az általunk megfigyelt 2,8%-os incidencia közepes gyakoriságnak felel meg, az így felismert 14 beteg pedig a legnagyobb, egyetlen centrum által prezentált betegeinek kohorsza. Beszámoltunk az előrehaladott stádiumú betegség figyelemre méltó túlsúlyáról a HL-AICP-s betegek körében. A III/IV. stádiumú betegség szintén gyakori volt a HL-AIHA és a HL-AICP-s populációban, valamint az utánkövetés során AICP-vel szövődő esetekben, ami jól példázza az előrehaladott stádiumú HL komplexitását, továbbá arra utal, hogy a betegség előrehaladtával nő az autoimmun folyamatok kialakulásának lehetősége. A HL-AICPs betegek között észlelt női túlsúlyt a két nem közötti immunválasz jól dokumentált különbségeivel magyaráztuk, mely szerint a nőknél az autoimmun betegségek előfordulási gyakorisága és prevalenciája magasabb, mint a férfiaknál.

Az immunológiai rendellenességek és a prolongált T-sejtes diszfunkció a HL-AICP betegek körében gyakrabban előforduló cMC, illetve összességében az EBV-asszociált szövettani altípusok megnövekedett arányát is magyarázzák. A HRS-sejtek gyakran hordozzák az EBV monoklonális, virális genomjának egy részét, főleg cMC és cLD

szöveti altípusokban. Mivel az EBV képes a pre-apoptotikus B-sejtek megmentésére az apoptózis folyamatától, felmerül iniciáló szerepe mind a HL patogenezisében, mind a HL-hoz társuló autoantitest-termelés kiváltásában. Bár vizsgálatunk során nem tudtunk szignifikáns eltérést igazolni az EBV-asszociált szöveti altípusok arányának növekedésében, mégis egyértelmű trend rajzolódott ki a cMC és cLD altípusok irányában.

A 11 éves medián utánkövetési időt meghaladó vizsgálatunk során a HL-AICP-k incidenciája lineárisan növekedett, a klinikailag releváns események száma azonban 10 évnél plató fázist ért el. Ez az időintervallum pontosan megegyezik azzal, amennyi idő után a tartós remisszióban lévő Hodgkin lymphomát gyógyultnak tekintjük.

A HL-AICP-s betegek többsége jól reagált az immunszuppresszív kezelésre, ám metabolikusan aktív lymphoma mellett jelentkező cytopeniák esetén tartós terápiás választ az elsőként választandó methylprednisolon mellett nem sikerült elérnünk. A steroidok lymphoma ellenes hatása miatt az alkalmazott methylprednisolon feltehetőleg átmeneti kontrollt gyakorol, nem csak az autoimmun válasz, hanem az azt provokáló lymphoma vonatkozásában is. Így bár korai hatása kedvező, összességében akár a végleges diagnózis felállítását késleltetheti. A HL és az AICP egyidejű fennállása esetén kivétel nélkül a lymphoma-ellenes kezelés jelentett végleges megoldást mind az alapbetegség, mind az AICP szempontjából. A steroid-refrakter HL-AICP betegeknél a HL aktivitása kizárásra került, az azathioprin, a rituximab és a romiplostim hatékonynak bizonyult.

A HL-hoz társuló autoimmun cytopeniás események kialakulása hatással volt a betegek túlélésére. A HL-AICP-s populáció rövidtávú (1 éves) teljes túlélése alulmaradt a cytopeniáktól mentes HL-hoz képest. Hasonlóan, a HL diagnózisa idején már AICP-vel jelentkező betegek prognózisa szignifikánsan rosszabbnak bizonyult azoknál, akiknél az utánkövetés során vagy egyáltalán nem alakult ki autoimmun esemény. Mindkettő tényezőt, azaz önmagában a HL-hoz társuló AICP kialakulását, illetve a HL diagnózisa idején fennálló AICP jelenségét az alacsonyabb OS független rizikófaktorként igazoltuk, a HL-s átlagpopulációhoz viszonyítva. Összességében a HL-AICP-kkel társuló túlélési hátrányt az alapbetegség fokozott aktivitásával és szövődményes lefolyásával magyarázzuk, mely során az összetett, lymphoproliferatio által kiváltott cytokin-vihar súlyos manifesztációjaként jelentkeznek a részletezett cytopeniák. Jól példázta ezt a vizsgálatunk egyik alanya, akit fulmináns lefolyású AIHA következtében veszítettünk el a HL diagnosztikai vizsgálatainak komplettálása során.

Vizsgálataink limitáló tényezőjeként az adatgyűjtés retrospektív jellege emelhető ki, ami bizonyos betegek kórtörténetének hiányos ismeretét feltételezi. Tanulmányunk másik korlátja a célcsoportok (LR-HL és HL-AICP) betegeinek relatíve alacsony száma, melyet központunk betegforgalmi mutatói és a megfigyelt kórképek ritkasága egyenként is megmagyaráznak. Egycentrumos vizsgálataink során az incidencia adatok mindkét kórkép esetén a nemzetközi szakirodalomnak megfelelőek voltak. Mindezek mellett úgy véljük, hogy a korcsoportra, szövettani altípusra és társbetegségekre való tekintet nélküli betegválogatás jól tükrözi a mindennapi betegellátás valós tapasztalatait, kiegészíti a klinikai tanulmányok szűrt betegpopulációjáról levont következtetéseket, ezáltal az elemzés legfontosabb erényének tekinthető.

Összességében elmondható, hogy elemzéseink túlmutatnak a megelőzően rendelkezésre álló adatokon, mind a Hodgkin lymphoma késői relapsusának, mind a Hodgkin lymphomához társuló autoimmun cytopeniák tárgykörében, ezáltal teljesebb képet nyújtanak a HL ritka, de klinikailag igen jelentős megjelenési formáiról.

A HL késői relapsusa klinikai lefolyásban és a kezelésre adott válaszbán a de novo betegséghez hasonlítható. A 24 éves kor alatti, illetve az 1981 és 2000 közötti diagnózis, valamint az elsővonalban kizárólag sugárterápiával kezelt betegség növeli az LR-HL kialakulásának kockázatát. Ez a körülírt betegcsoport profitálhat a korábbi kezeléshez igazított, hagyományos dózisú kemoterápia alkalmazásából, illetve a 10 évet meghaladó, rendszeres utánkövetésből. A modern terápiás lehetőségek alkalmazása mellett az LR-HL prognózisa kedvezőbb a HL korai relapsusa során tapasztaltnál.

A HL-hoz társuló AICP-vel jelentkező betegek is sajátos, körülírt klinikai jellemzőkkel bírnak. A társulás nagyobb valószínűséggel fordul elő előrehaladott stádiumú HL-ban, illetve az EBV-asszociált szövettani altípusokban. A HL-AICP kialakulása prognosztikai, a mortalitást növelő jelentőséggel bír. Az autoimmun cytopeniák jelenléte a HL diagnózisának felállításakor szintén független rizikófaktor a HL teljes túlélés szempontjából. A remisszióban lévő HL-s betegek körében, AICP jelentkezése esetén a klinikusban az alapbetegség relapsusának és második malignitás kialakulásának lehetősége fel kell merülnön.

## 7. Új megállapítások

1. Az előrehaladott stádiumban, illetve a B-tünetek kíséretében jelentkező Hodgkin lymphoma az alapbetegség korai relapsusának kockázatát növeli a tartós remisszió eléréséhez, illetve a késői relapsus kialakulásához viszonyítva.
2. A serdülő- és fiatal felnőttkorban (<24 éves életkor alatt) igazolt Hodgkin lymphoma, az 1981 és 2000 közötti primer diagnózis, illetve az elsővonalban kizárólag sugárterápiával kezelt alapbetegség önálló rizikófaktora a Hodgkin lymphoma késői, azaz a diagnózist követően legalább 5 évvel jelentkező relapsusának.
3. A korán relabáló Hodgkin lymphomás betegek 5 éves várható teljes túlélése az ABVD-érában alulmarad a remisszióban lévő és a későn relabáló betegekéhez viszonyítva.
4. Késői relapsus jelentkezése esetén jobb prognózist jelez az, ha a Hodgkin lymphoma a diagnózis idején 24 év alatti betegnél, illetve B-tünetek hiányában jelentkezett.
5. A Hodgkin lymphoma kórlefolása során jelentkező autoimmun cytopeniák közel fele klinikailag jelentős, azaz relapsust vagy második malignitás kialakulását jelzi. Ilyen eseménnyel csak a Hodgkin lymphoma diagnózisát követő 10 éven belül találkoztunk.
6. Az aktív alapbetegség mellett kialakuló autoimmun cytopeniákra kivétel nélkül a lymphoma-ellenes kezelés jelent végleges megoldást.
7. A Hodgkin lymphomához társuló autoimmun cytopenia jelentkezése a kórlefolás során, illetve a diagnózis idején szimultán fennálló autoimmun cytopenia független rizikófaktora a rövidebb teljes túlélésnek.

## 10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Illés Árpád Professzor úrnak, aki az első munkanapomtól kezdve kellő határozottsággal, de mindig következetesen igyekszik irányt mutatni, hogy ne csak a mindennapi orvosi teendők során, hanem a tudományos munka és az élet fontos dolgaiban is jobbá váljak.

Köszönöm Miltényi Zsófia tanárnőnek, hogy mentorként és barátként is bármikor számíthattam rá, biztonsággal hallgathatok a tanácsaira, iránymutatására, melyet nem csak a szakma, hanem az élet rögzös útján is terelgetnek.

Hálás köszönet illeti Magyar Ferenc és Jóna Ádám adjunktus urakat, akik nem szűnő türelemmel és lelkesedéssel osztják meg velem tapasztalataikat és önzetlenül segítenek a mindennapokban.

Köszönöm Rejtő László tanár úrnak és Selmeczi Anna doktornőnek, hogy hallgató koromban az Ő szemükön keresztül ismerkedhettem meg a hematológiával, ami egy életre szóló elköteleződéshez vezetett a szakterület iránt.

Szeretném megköszönni Hodosi Katalinnak a statisztikai számításokban nyújtott segítségét, illetve azt, hogy kifinomult kritikai érzékével szüntelenül próbál tudományos igényességre nevelni.

Köszönöm közleményeim Társszerzőinek, Kollegáimnak és a Hematológiai Tanszék minden munkatársának a segítséget az eddigi munkám során.

Köszönöm Szüleimnek, Páromnak, Családomnak és Barátaimnak, hogy a munkám során kellő türelemmel és megértéssel támogatnak.

## 11. Közlemények



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/440/2021.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pinczés László Imre  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Pinczés, L. I.**, Szabó, R., Miltényi, Z., Illés, Á.: The impact of autoimmune cytopenias on the clinical course and survival of Hodgkin lymphoma.  
*Int. J. Hematol.* 113 (2), 175-182, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-020-03021-6>  
IF: 2.49 (2020)
2. **Pinczés, L. I.**, Miltényi, Z., Illés, Á.: Young adults diagnosed with Hodgkin lymphoma are at risk of relapsing late: a comprehensive analysis of late relapse in Hodgkin lymphoma.  
*J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 144 (5), 935-943, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2613-9>  
IF: 3.332

### További közlemények

3. Illés, Á., **Pinczés, L. I.**, Egyed, M.: A pharmacokinetic evaluation of ropeginterferon alfa-2b in the treatment of polycythemia vera.  
*Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 17 (1), 3-7, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2021.1839050>  
IF: 4.481 (2020)
4. Simon, Z., Virga, B., **Pinczés, L. I.**, Méhes, G., Miltényi, Z., Barna, S., Szabó, R., Illés, Á.:  
Transition Between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma: Our  
Histopathological and Clinical Experience With Patients With Intermediate Lymphoma.  
*Pathol. Oncol. Res.* 27, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2021.625529>  
IF: 3.201 (2020)
5. Nagy, Á., Bártai, B., Kiss, L., Marx, A., **Pinczés, L. I.**, Papp, G., Kacs Kovics, I., Alpár, D., Bóder, C.:  
Folyadékbiopszia-vizsgálatok alkalmazási lehetőségei az onkohematológiában.  
*Hematol. Transzfuziol.* 53 (3), 144-156, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2020.53.3.3>





6. **Pinczés, L. I.**, Magyarai, F., Reményi, G., Pfliegler, G., Barna, S., Bedekovics, J., Illés, Á.:  
Intravascular Occlusion by Leukemic Blast Cells Causing Multiplex Hand Necrosis in a Patient with Acute Myeloid Leukemia.  
*Pathol. Oncol. Res.* 26 (2), 1349-1351, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-019-00636-x>  
IF: 3.201
7. **Pinczés, L. I.**, Szabó, R., Illés, Á., Földeák, D., Piukovics, K., Szomor, Á., Gopcsa, L., Miltényi, Z.:  
Real-world efficacy of brentuximab vedotin plus bendamustine as a bridge to autologous hematopoietic stem cell transplantation in primary refractory or relapsed classical Hodgkin lymphoma.  
*Ann. Hematol.* 99, 2385-2392, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04204-1>  
IF: 3.673
8. Nyilas, R., Farkas, B., Bicskó, R. R., Magyarai, F., **Pinczés, L. I.**, Illés, Á., Gergely, L.: Interim PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma may facilitate identification of good-prognosis patients among IPI-stratified patients.  
*Int. J. Hematol.* 110 (3), 331-339, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-019-02690-2>  
IF: 2.245
9. **Pinczés, L. I.**, Molnár, S., Telek, B., Illés, Á.: A Case of Therapy-related Acute Myeloid Leukemia Following Treatment with 5-Fluorouracil.  
*Cureus.* 10 (12), 1-6, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.3769>
10. Molnár, Z., **Pinczés, L. I.**, Piukovics, K., Istenes, I., Wolf, K., Csukly, Z., Szomor, Á., Illés, Á., Miltényi, Z.: Relabáló/refrakter Hodgkin-lymphoma brentuximab vedotin kezelése.  
*Orvosi Hetilap.* 158 (41), 1630-1634, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30867>  
IF: 0.322
11. **Pinczés, L. I.**, Miltényi, Z., Jóna, Á., Magyarai, F., Husi, K., Illés, Á.: How the Epidemiology of Hodgkin Lymphoma changed in Debrecen, Hungary.  
*Med. Res. Arch.* 4 (6), 1-13, 2016.





12. Selmeczi, A., Udvardy, M., Illés, Á., Telek, B., Kiss, A., Batár, P., Reményi, G., Szász, R., Ujj, Z., Márton, A., Ujfalusi, A., Hevessy, Z., **Pinczés, L. I.**, Bedekovics, J., Rejtő, L.: Heveny myeloid leukaemiás betegeink kezelésével szerzett tapasztalataink (2007-2013).  
*Orv. Hetil.* 155 (17), 653-658, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29884>

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 22,945**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
5,822**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.09.17.

